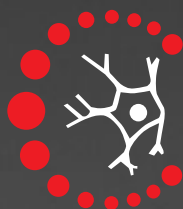


# Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



ТОМ 7 / БРОЙ 1  
МАРТ, 2007

VOLUME 7 / NUMBER 1  
MARCH, 2007

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

#### КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*Б. Аврамова, П. Димова, Др. Бобев, В. Божинова* ..... 4

#### МОЛЕКУЛЯРНА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ НА POLYOMAVIRUS HOMINIS 2 (ВИРУС JC)

*З. Кълвачев, С. Славов, И. Ненков, О. Кълев, А. Хаджиянев* ..... 8

#### МОНОТЕРАПИЯТА С LEVETIRACETAM (КЕРПРА) ПРИ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ В СВЕТАИНАТА НА МЕДИЦИНАТА БАЗИРАНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

*М. Рашева, П. Стаменова* ..... 12

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

#### НАРУШЕНИЯ НА ЗРИТЕЛНОКОНСТРУКТИВНИЯ ПРАКСИС ПРИ ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ И ДЕМЕНТЕН СИНДРОМ В КЪСНА ВЪЗРАСТ

*Р. Масалджијева, П. Атанасова, М. Райчева* ..... 17

#### РАБОТНА ПАМЕТ И ЕКЗЕКУТИВЕН КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЛЕКУВАНИ С ПРЕПАРАТА INTERFERON BETA 1b

*М. Райчева, Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, И. Петрова, Х. Крушков, С. Сарафов, А. Андреева, С. Ванева, Д. Стоилова, Н. Никоевски, П. Шотеков* ..... 22

#### КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ОКСКАРБАЗЕПИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

*Р. Велizarова, Л. Трайков* ..... 26

#### ЕФЕКТИВНОСТ И ПОНОСИМОСТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ ЕПИЛЕПСИЯ У ДЕЦА С CONVULEX CHRONO / SODIUM VALPROATE/

*И. Литвиненкор, Д. Христова* ..... 29

### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

#### ОСОБЕНОСТИ НА КОГНИТИВНИЯ ПРОФИЛ ПРИ МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ

*М. Петрова, Л. Трайков, М. Райчева, Ш. Мехрабиан, Я. Желев, Д. Масларов* ..... 33

КОНСЕНСУС ..... 48

## CONTENTS

### REVIEWS

#### CELL THERAPY IN NEUROLOGICAL DISEASES

*B. Avramova, P. Dimova, Dr. Bobev, V. Bojinova* ..... 4

#### MOLECULAR CHARACTERISTICS AND PATHOGENETIC POTENTIAL OF POLYOMAVIRUS HOMINIS 2 (JC VIRUS)

*Z. Kalvatchev, S. Slavov, I. Nenkov, O. Kalev, A. Hadjianevev* ..... 8

#### LEVETIRACETAM MONOTHERAPY IN PARTIAL EPILEPSIES IN THE LIGHT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

*M. Rascheva, P. Stamenova* ..... 12

### ORIGINAL PAPERS

#### IMPAIRMENTS OF VISUOCONSTRUCTIVE PRAXIS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) AND LATE LIFE DEMENTIA SYNDROME

*R. Massaldjieva, P. Atanassova, M. Raycheva* ..... 17

#### WORKING MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH INTERFERON BETA 1 b

*M. Raycheva, L. Traykov, S. Mehrabian, I. Petrova, H. Krushkov, S. Sarafov, A. Andreeva, S. Vaneva, D. Stoilova, N. Nikoevsky, P. Shotekov* ..... 22

#### COGNITIVE EFFECT OF OXCARBAZEPINE IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

*R. Velizarova, L. Traykov* ..... 26

#### EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF THERAPY FOR DIFFERENT TYPE OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH CONVULEX CHRONO

*I. Litvinenko, D. Hristova* ..... 29

### CASE REPORT

#### SPECIFICS OF THE COGNITIVE PROFILE IN MULTIPLE SYSTEM ATROPHY

*M. Petrova, L. Traykov, M. Raycheva, S. Mehrabian, Y. Jelev, D. Maslarov* ..... 33

CONCENSUS ..... 48

# Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

## РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Балдаранов Д.	София
Божинов Ст.	Плевен
Божинова В.	София
Василева Е.	София
Василева Т.	Пловдив
Ганева Г.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Гозманов Г.	Пловдив
Григорова О.	София
Делева Н.	Варна
Захариев З.	Пловдив
Иванова Л.	София
Ишпекова Б.	София
Колев О.	София
Манчев И.	Ст.Загора
Масларов Д.	София
Миланов И.	София
Миланова М.	София
Минчев Д.	Варна
Никоевски Н.	София
Петров И.	София
Петрова Ю.	София
Райчев И.	София
Рашева М.	София
Стаменов Б.	Плевен
Титянова Е.	София
Трайков Л.	София
Търнев И.	София
Хавезова Л.	Варна
Хаджиев Д.	София
Хаджипетрова Е.	Пловдив
Хараланов Л.	София
Цанкова Ц.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Черникова С.	София
Шотеков П.	София
Янчева С.	София

## ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ:

И. Миланов, П. Стаменова, И. Велчева

## СЕКРЕТАР:

М. Даскалов

## EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baldaranov D.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Bojinova V.	Sofia
Vassileva E.	Sofia
Vassileva T.	Plovdiv
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Gozmanov G.	Plovdiv
Grigороva O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Ivanova L.	Sofia
Ishpekova B.	Sofia
Kolev O.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Maslarov D.	Sofia
Milanov I.	Sofia
Milanova M.	Sofia
Minchev D.	Varna
Nikoevsky N.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Petrova U.	Sofia
Raychev I.	Sofia
Rasheva M.	Sofia
Stamenov B.	Pleven
Titianova E.	Sofia
Traykov L.	Sofia
Tarnev I.	Sofia
Havezova L.	Varna
Hadjiev D.	Sofia
Hadjipetrova E.	Plovdiv
Naralanov L.	Sofia
Tzankova Tz.	Sofia
Chalakov N.	Plovdiv
Charninkova S.	Sofia
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

## EDITOR IN CHIEF:

I. Milanov, P. Stamenova, I. Velcheva

## SECRETARY:

M. Daskalov

## УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Сдружение „Българско дружество по неврология“ и публикува статии от всички области на неврологията. Списаниемто съдържа следните рубрики:

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

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

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

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

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

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

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

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

Статия от списание : Автор /и/. Заглавие на статията. Заглавие на списанието / съкратено по Index medicus/, том, година на издаване, номер на 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

КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ

*Б. Аврамова, П. Димова, Др. Бобев, В. Божинова . . . 4*

МОЛЕКУЛЯРНА ХАРАКТЕРИСТИКА И  
ПАТОГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ НА POLYOMAVIRUS  
HOMINIS 2 (ВИРУС JC)

*З. Кълвачев, С. Славов, И. Ненков, О. Кълев,  
А. Хаджиянев4 . . . . . 8*

МОНОТЕРАПИЯТА С LEVETIRACETAM (КЕРРА)  
ПРИ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ В СВЕТИНАТА  
НА МЕДИЦИНАТА БАЗИРАНА НА  
ДОКАЗАТЕЛСТВА

*М. Рашиева, П. Стаменова . . . . . 12*

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

НАРУШЕНИЯ НА ЗРИТЕЛНОКОНСТРУКТИВНИЯ  
ПРАКСИС ПРИ ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ  
И ДЕМЕНТЕН СИНДРОМ В КЪСНА ВЪЗРАСТ

*Р. Масалджиева, П. Атанасова, М. Райчева, . . . . 17*

РАБОТНА ПАМЕТ И ЕКЗЕКУТИВЕН КОНТРОЛ  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА  
ЛЕКУВАНИ С ПРЕПАРАТА INTERFERON BETA 1b

*М. Райчева, Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, И. Петрова,  
Х. Крушков, С. Сарафов, А. Андреева, С. Ванева,  
Д. Стоилова, Н. Никоевски, П. Шотеков . . . . . 22*

КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ОКСКАРБАЗЕПИН  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

*Р. Велizarова, Л. Трайков . . . . . 26*

ЕФЕКТИВНОСТ И ПОНОСИМОСТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ  
НА РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ ЕПИЛЕПСИЯ У ДЕЦА  
С CONVULEX CHRONO / SODIUM VALPROATE/

*И. Литвиненкор Д. Христова . . . . . 29*

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ОСОБЕНОСТИ НА КОГНИТИВНИЯ ПРОФИЛ  
ПРИ МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ

*М. Петрова, Л. Трайков, М. Райчева,  
Ш. Мехрабиан, Я. Желев, Д. Масларов . . . . . 33*

НОВА PSEN1 МУТАЦИЯ ПРИ БЪЛГАРСКА  
ФАМИЛИЯ С РАННО НАЧАЛО И АТИПИЧНА  
КЛИНИЧНА КАРТИНА

*Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, А. Йорданова, М. Райчева,  
Р. Радемакер, М Крутс, Д. Масларов, И. Кременски,  
К. Ван Броекховен . . . . . 36*

НОВА PSEN2 (Cys391Arg) МУТАЦИЯ ПРИ  
ПАЦИЕНТ СЪС СПОРАДИЧНА БОЛЕСТ НА  
АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО

*Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, А. Йорданова,  
Г. Николова, И. Райчев, М. Райчева, Р Радемакер,  
М. Крутс, И. Кременски, К Ван Броекховен . . . . 41*

ИНФОРМАЦИИ И РЕЦЕНЗИИ

53 ГОДИШНА НАУЧНА СРЕЩА НА АМЕРИКАНС-  
КАТА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОМУСКУЛНА И  
ЕЛЕКТРОДИАГНОСТИЧНА МЕДИЦИНА  
(AANEM) ВЪВ ВАШИНГТОН . . . . . 45

ЗА ПРОФ. ЧАЛМАНОВ – IN MEMORIAM . . . . 46

КОНСЕНСУС „ ДИАГНОСТИКА, РЕХАБИЛИТА-  
ЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И АДМИНИСТРИРАНЕ НА ДЕЦА  
С ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА“ . . . . . 48

CONTENTS

REVIEWS

CELL THERAPY IN NEUROLOGICAL  
DISEASES

*B. Avramova, P. Dimova, Dr. Bobev, V. Bojinova . . . . 4*

MOLECULAR CHARACTERISTICS AND  
PATHOGENETIC POTENTIAL OF POLYOMAVIRUS  
HOMINIS 2 (JC VIRUS)

*Z. Kalvatchev, S. Slavov, I. Nenkov, O. Kalev3,  
A. HadjianeV4 . . . . . 8*

LEVETIRACETAM MONOTHERAPY IN  
PARTIAL EPILEPSIES IN THE LIGHT  
OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

*M. Rascheva, P. Stamenova . . . . . 12*

ORIGINAL PAPERS

IMPAIRMENTS OF VISUOCONSTRUCTIVE  
PRAXIS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT  
(MCI) AND LATE LIFE DEMENTIA SYNDROME

*R. Massaldjievа, P. Atanassova, M. Raycheva . . . . 17*

WORKING MEMORY AND EXECUTIVE FUNC-  
TIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS  
TREATED WITH INTERFERON BETA 1b

*M. Raycheva, L. Traykov, S. Mehrabian, I. Petrova,  
H. Krushkov, S. Sarafov, A. Andreeva, S. Vaneva,  
D. Stoilova, N. Nikoievsky, P. Shotekov . . . . . 22*

COGNITIVE EFFECT OF OXCARBAZEPINE  
IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

*R. Velizarova, L. Traykov . . . . . 26*

EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF  
THERAPY FOR DIFFERENT TYPE OF EPILEPSY  
IN CHILDREN WITH CONVULEX CHRONO

*I. Litvinenko, D. Hristova . . . . . 29*

CASE REPORT

SPECIFICS OF THE COGNITIVE PROFILE  
IN MULTIPLE SYSTEM ATROPHY

*M. Petrova, L. Traykov, M. Raycheva,  
S. Mehrabian, Y. Jelev, D. Maslarov . . . . . 33*

NOVEL PSEN1 MUTATION IN A BULGARIAN  
FAMILY PRESENTING WITH ATYPICAL EARLY  
ONSET ALZHEIMER'S DISEASE

*L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, M. Raycheva,  
R. Rademakers, M. Cruts, D. Maslarov, I. Kremensky,  
C. Van Broeckhoven . . . . . 36*

A NOVEL (Cys391Arg) PSEN2 MUTATION IN  
A PATIENT WITH SPORADIC EARLY ONSET  
ALZHEIMER DISEASE

*L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, G. Nikolova,  
I. Raychev, M. Raycheva, R. Rademakers,  
M. Cruts, I. Kremensky, C. Van Broeckhoven . . . . 41*

INFORMATION AND ASSESSMENT

53 TH STUDY MEETINGS OF AMERICAN  
ASSOCIATE NEUROLOGICAL AND ELECTRO  
CARDIO MEDICINE  
IN WASHINGTON D.C. . . . . 45

IN MEMORIAM - PROF. CHALMANOV . . . . . 46

CONCENSUS

. . . . . 48

## Обзор

## КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Б. Аврамова<sup>1</sup>, П. Димова<sup>2</sup>, Др. Бобев<sup>1</sup>, В. Божинова<sup>2</sup><sup>1</sup>Специализирана болница за активно лечение на деца с онкохематологични заболявания – София, ЕООД<sup>2</sup>Детска неврологична клиника, УСБААНП „Св. Наум” – София

## SUMMARY

## CELL THERAPY IN NEUROLOGICAL DISEASES

B. Avramova<sup>1</sup>, P. Dimova<sup>2</sup>, Dr. Bobev<sup>1</sup>, V. Bojinova<sup>2</sup><sup>1</sup>Specialized Hospital for Children with Oncohaematological Diseases - Sofia<sup>2</sup>Clinic of Child Neurology, St. Naum University Hospital of Neurology and Psychiatry - Sofia

Cell therapy is one of the most modern directions in today medical practice with a great potential for development and improvement. In recent years, the scope of its use in various diseases is rapidly expanding. Especially attractive is the use of different stem cell types in the treatment of several serious malignant and benign disorders, including neurological, after exhaustion of the options of their conventional therapy. For the success of such treatment is important to extensively study the biology of stem cells, their types and potency, as well as their possibility to transdifferentiate in different from the original cell lines. In the last decade, experimental studies on the efficacy of transplantations of embryonic and adult stem cells in severe neurological disorders in children and adults are worldwide going on. The results of these studies convincingly demonstrate that best results could be expected from transplantations of embryonic stem cells or adult progenitors of the brain cells.

KEY WORDS: transplantation, stem cells, haematopoietic, neurological diseases.

## РЕЗЮМЕ

Клетъчната терапия е едно от най-модерните и с голям потенциал за развитие и усъвършенстване направления в съвременната медицинска практика. В последните години все повече се разширява диапазонът на нейното приложение при лечението на различни заболявания. Особено атрактивно е използването на различни типове стволови клетки за терапевтично повлияване на редица тежки малигнени и бенигнени заболявания, в това число и неврологични, след изчерпване на възможностите на конвенционалното им лечение. За успеха на такова лечение е важно да се проучи добре биологията на стволовите клетки, техните типове, потенциалност и възможности за трансдиференциация в различни от оригиналните им клетъчни линии. В последните 10 години, в световен мащаб се извършват експериментални проучвания за ефекта от трансплантациите на ембрионални и адултни стволови клетки върху тежки неврологични заболявания при деца и възрастни пациенти. Резултатите от тези проучвания все по-убедително показват, че най-добри резултати могат да се очакват при трансплантация на ембрионални стволови клетки или адултни предшественици на клетките, изграждащи мозъчните тъкани.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: трансплантация, стволови клетки, хемопоеични, неврологични заболявания.

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години се потвърди предположение, че в човешкото тяло съществуват клетки, способни да възстановяват травматично и болестно увредени тъкани – т.нар. стволови клетки. Те бяха изолирани от различни тъкани, от кръв от пълна връв и групи източници, и бяха осъществени редица експериментални проучвания на способността им за възстановяване на тъканите, от които произхождат, за трансформация в други клетъчни типове и за приложението им при лечение на различни заболявания.

Отскоро в България започна приложението на трансплантация на най-достъпните стволови клетки (костномозъчните) при заболявания, различни от хематологичните, напр. вродени и придобити неврологични. В голяма част от случаите това са твърде “експериментални” терапевтични методи, за които няма утвърдени критерии и стандартизирани оперативни протоколи, а в някои случаи е доказана неефективността им. Възниква въпросът, доколко тези експериментални методи, небазирани на доказателства, са съвместими с лекарската етика и принципите на съвременната медицинска наука и практика. За да потвърдим това с факти, ще представим накратко данни за естеството, видовете и биологичното поведение на стволовите клетки, утвърдените области на тяхното приложение и експерименталните проучвания на възможностите за използването им при лечението на неврологични заболявания.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НА СТВОЛОВИТЕ КЛЕТКИ

Стволовите клетки са уникална популация недиференцирани клетки, които имат две основни качества – възпроизвеждат се в идентични копия и се диференцират до по-зрели клетки, изграждащи човешките тъкани и органи. Откриват се на всички етапи от развитието на организма и след раждането участват в регенерацията на тъканите в отговор на физиологична клетъчна реорганизация, увреждане или заболяване (2,25).

Те биват два вида – ембрионални (ЕСК), плурипотентни, които се диференцират през ембрионалния период в клетъчни линии, изграждащи трите герминални слоя на зародъка, и адултни (АСК), които съществуват в човешкия организъм през целия му живот и се диференцират в точно определени типове соматични клетки, изграждащи определени тъкани. Те са мултипотентни и нямат потенциал за диференциация в клетки, изграждащи други тъкани (24). Такива са напр. *хемопоеичните* (ХСК), от които произхождат всички кръвни клетки; *гастроинтестиналните*, осъществяващи регенерацията на гастроинтестиналните клетъчни линии; *стволовите клетки*, отговорни за възстановяване на епидермалния слой на кожата; *прекурсорите на герминативните клетки*; *невралните* (НСК), даващи началото на неврони, астроцити и олигодендроцити и др. Всички тези видове клетки са недиференцирани клетки в диференцирани тъкани и участват в регенерацията им (8).

Различните стволови клетки имат различна степен на потентност, т.е. диференциационен потенциал. *Зиготата* е единствената *тотипотентна* клетка, от която произхождат всички клетки в човешкото тяло. ЕСК са *плюрипотентни* и притежават способност за диференциация в ембрионални и екстраембрионални клетъчни типове. Те дават началото на всички соматични и на герминативните клетки. АСК са *мултипотентни* и са с ограничени възможности за трансдиференциация в различни от оригиналните за тях клетъчни типове. Потентността става нулева при крайната диференцирана и високоспециализирана клетка. Ограничената трансдиференциация на АСК потвърждава парадигмата на развитието, че клетките се развиват все по-рестриктивно в тяхната линейна принадлежност до дефинитивно и специфично диференцирани клетки на тъканите (8,16,24,27). Доказано е, че АСК могат да се трансдиференцират при определени условия само в клетки с произход от един и същ герминален слой - например ХСК се трансдиференцират в мускулни и в клетките, изграждащи бъбречните структури, а НСК – в епидермални и пигментни клетки (8).

Хемопоеичните стволови клетки, които са тема на настоящия обзор, са част от фамилията на АСК. Източници на такива клетки са костният мозък, кръвта и кръвта от пълна вена. Те са основата на хемопоеичната йерархия и дават началото на всички кръвни клетъчни линии във възрастния организъм. ХСК са единствените АСК с отдавна утвърдено терапевтично приложение при заболявания у човека. (17,22).

#### ПРОУЧВАНИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА СТВОЛОВИТЕ КЛЕТКИ

Проучването на стволовите клетки започва с откритието от Joseph Altman и Gopal Das през 1960 г. неврогенеза, т.е. наличие на активни стволови клетки в мозъка, което опровергава догмата, че след раждането не могат да се образуват нови неврони. През 1963 г. McCulloch и Till установяват наличие на самовъзстановяващи се клетки в костния мозък на мишки. Това позволява през 1968 г. да се извърши първата костномозъчна трансплантация между двама близнаци, с успешно повлияване на тежък вроден имуен дефицит. През 1978 г. са открити ХСК в човешка кръв от пълна вена. През 1981 г. ембрионални стволови клетки са изолирани от вътрешната клетъчна маса на миши ембрион, а през 1992 г. за първи път са култивирани НСК *in vitro*. През 1998 г. Thompson и съпр. изолират първата линия от човешки ЕСК в университета на Wisconsin.

Това са ключовите събития в изучаването на стволовите клетки, довели до множество изследвания и експерименти за изясняване на техните функции и възможности им при лечението на тежки заболявания. Това временно е затруднено от наложеното през юли 2006 г. от американския президент Буш вето за отпускане на средства за проучвания на ЕСК от разрушени ембриони, което доведе до сериозни дискусии.

През периода 1998 - 2006 г. има над 500 публикации за трансплантации на стволови клетки при неврологични заболявания, две трети от които са след 2001 г. Повечето от тях са посветени на автоложните костномозъчни трансплантации при множествена склероза (МС) - едно от утвърдените терапевтични приложения на ХСК.

Показанията за трансплантация на ХСК според Европейската група за костномозъчни трансплантации

(European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) включват следните групи заболявания:

Левкемии – остра лимфобластна, остра миелоидна, хронична миелоидна, миелодиспластичен синдром, миелопролиферативни синдроми, хронична лимфоцитна

Мултиплен миелом и болести на плазматичните клетки

- Лимфому
- Солидни тумори
- Синдроми на костномозъчна недостатъчност
- Хемоглобинопатии
- Имуни дефицити
- Вродени нарушения на метаболизма
- Автоимунни заболявания

За всички тези трансплантации има утвърдени протоколи за провеждането им, за получаване на клетъчния материал, за профилактиката и лечението на усложненията, за отчитане на резултатите, както и много строга отчетност на посочените дейности.

#### СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Най-спорен, както за България, така и за част от световните центрове, остава въпросът, какви клетки да се използват за трансплантация при неврологични заболявания. Има множество публикации за трансплантации на различни типове клетки. Доказва се все по-категорично, че единствено ЕСК са с възможности за диференциация във всички клетъчни типове. Терапевтичното им използване, обаче, е все още невъзможно поради трудности при изолирането им и редица морално-етични, религиозни и политически ограничения. Това е причината, учените да насочат усилията си към изучаване на възможностите за терапевтично използване на АСК, и най-вече на най-лесните за изолиране – ХСК. Все повече центрове се занимават и с проучвания върху трансплантацията на специфичните за нервната система адултни НСК, тяхното изолиране, предтрансплантационно манипулиране и приложение при различни неврологични заболявания.

Два от най-широко рекламиращите се центрове за клетъчна трансплантация при неврологични заболявания са руски – в Москва и Новосибирск. Особено мащабна е дейността на този в Москва, ръководен от проф. Брюховецки. Тя, според данните от електронната страница и монография от 2003 г., обхваща широка палитра от терапевтични манипулации, повечето високотехнологични (1). Сравнително голям е броят на пациентите, но смущаващо е, че този център няма публикации в нито едно от водещите специализирани европейски или американски списания, а само в руското списание “Бюлетен экспериментальной биологии и медицины”. Интересно е, че методите на клетъчна терапия, които предлагат за пациентите с неврологични заболявания, включват трансплантации на ЕСК или адултни НСК, но практически се осъществяват само трансплантации на костномозъчни клетки, без да се посочват конкретни резултати от тази дейност. Поради посочените факти, считаме, че е несериозно да се възприемат или копират такива дейности.

Ще спрем вниманието си върху най-новите публикации за клетъчна терапия при неврологични заболявания във водещите неврологични, неврохирургични и трансплантационни списания. Тези публикации са доста противоречиви.

В статии, публикувани през периода 2002–2006 г. в

реномирани медицински списания като *Neurosurgery*, *Journal of Neurosciences*, *Experimental Neurology*, *Lancet*, *Stem Cells* и др. са посочени сравнително добри резултати от трансплантацията на костномозъчни стволови клетки при заболявания на нервната система като травматични увреждания на главния и гръбначния мозък и исхемични мозъчни заболявания.

През 2005 г. Тао и Ма от Vincent's Hospital в Сидни, Австралия, съобщават, че в костния мозък на възрастния човек има хетерогенна популация стволови клетки, която при подходящи експериментални състояния може да покаже белези на трансдиференциация в различни нехемопоеични клетки като миоцити, неврални клетки и хепатоцити (т.е. пластичност). Авторите представят ранни фази на проучвания за лечение на миокарден инфаркт, артрит и неврологични заболявания с автоложни костномозъчни клетки (26). През същата година Bossolasco и съвтр. представят резултатите си от проучване на способността на адултните костномозъчни прогениторни клетки да се диференцират в невроглия (3). Sigurjonsson и сътр. също проучват неврогенния потенциал на човешките хемопоеични стволови клетки, като ги имплантират в лезии на развиващ се гръбначен мозък на кокоши ембрион (20). Авторите правят заключение, че околната среда в регенериращия гръбначен мозък стимулира определена част от ХСК към диференциация в неврони (20).

През 2004 г. *Lancet* публикува резултатите от проучване на клетъчната пластичност и възможностите за възстановяване на главния мозък с костномозъчни клетки. Доказва се, че у човека съществува постнатална невропоеза и че хемопоеичните клетки могат да се трансдиференцират в неврони, астроцити и микроглия (4). В миши модел на увреда на гръбначен мозък и трансплантация на ХСК е установено, че трансплантираните клетки експресират специфични маркери на неврални предшественици, но не и на неврони (9).

В същите и други реномирани списания пак през същия период са публикувани статии за проучвания с про-тивоопложни по знак резултати и заключения.

Така например, през 2006 г. Roубon и съвтр. описват проучване на възможностите за стимулиране на трансдиференциацията на високочистени миши адултни ХСК в неврони (18). При отглеждане на тези клетки *in vitro* заедно с неврални прекурсори или при трансплантирането им в striatum или cerebellum на мишки те се диференцирали до макрофаги/микроглия или загивали. С тези резултати авторите доказват, че адултните ХСК нямат капацитет да сменят хемопоеичната си принадлежност и да се диференцират в неврони (18).

През 2005 г. Massengale M. и сътр. публикуват резултатите си от тест, проведен за потвърждаване или отхвърляне на теорията за трансдиференциация на костномозъчни клетки в неврони и астроцити (15). При всеки от използваните модели е наблюдавано ниско ниво на енграфтиране на маркирани донорни клетки. Тези резултати категорично доказват, че ХСК запазват линейната си принадлежност в главния мозък и не придобиват белези на неврални клетки (15). Още през 2003 г. Long и сътр. от Центъра за клетъчна и генна терапия в Хюстън, САЩ, обобщават публикациите от близкото минало за налична трансдиференциация на костномозъчните АСК в неврални и клетки от други тъкани, както и данните за липса на такава в по-късните публикации, като отбелязват, че това е еволюция в изследванията на способностите на адултните стволови клетки (13). През същата година Vitry и сътр. потвърждават при

проучване на невропоеичния потенциал на миши ембрионални прекурсори на ХСК липсата на диференциация на тези клетки в неврални (29). След интравентрикулно енграфтиране на хемопоеични прекурсори те дават начало на микроглия, а не на неврони и глия, докато при трансплантация на ембрионални невросфери те формират миелинови плаки. Изводът е, че за ремиелинираща терапия най-подходяща е трансплантацията на ЕСК или НСК (29).

Права впечатление, че всички експериментални проучвания, независимо от резултатите си, са върху животински модели. Това показва, че тези въпроси все още не са напълно изяснени и при липса на категорични доказателства за ефективността на даден терапевтичен метод, е недопустимо той да се прилага върху хора.

Robert Schwartz в *New England Journal of Medicine* (септември 2006 г.) най-добре обобщава наличните до момента резултати от проучванията на възможностите за ХСК трансдиференциация: "... Сведенията за плурипотентни стволови клетки, които могат да се трансдиференцират в клетки от други клетъчни линии, са съмнителни. Факт е, че единична, строго дефинирана ХСК от възрастна мишка ... няма капацитет за диференциация в други животински тъкани, като това не изключва съществуването на плурипотентна стволова клетка. Тя може да не е ХСК... Експериментите за доказване наличието на плурипотентни стволови клетки у възрастни са решаващи. Понастоящем няма клинични доказателства за това." (19).

Единствените показания за трансплантация на ХСК с доказан ефект при неврологични заболявания са автоложните трансплантации при автоимунни заболявания (МС и миастения) и алогенните трансплантации при вродени метаболитни нарушения. При лизозомните и пероксизомни болести или болестите на натрупването ХСК не се използват като заместителна клетъчна терапия, а по-скоро като "помпа" за лизозомни ензими, които влизат в нарушените клетки на реципиента и възвръщат нормалния им метаболизъм. При автоимунните заболявания действието на трансплантираните автоложни стволови клетки и предшестващата химиотерапия е имуномодулиращо.

През 1997 г. към ЕВМТ е създадено Working party of autoimmune diseases за оценка чрез рандомизирани проспективни контролирани изследвания на значението на тези трансплантации при пациенти с различни автоимунни заболявания. За периода 1996-2005 г., сред регистрирани 720 съобщения от 166 трансплантационни центъра в 27 страни е установено, че най-честата диагноза е МС. Положителният отговор на тази терапия е около 70%, а свързаната с трансплантацията смъртност - около 7%. В медицинската литература са публикувани близо 100 статии, посветени на този метод за лечение на МС. Резултатите от проучванията показват редукция или изчезване на възпалителната активност (оценена чрез MRI) и клинична ремисия няколко години след това, при липса на имунотерапия. Хипотезите за подобреното са значителна имуносупресия, индуцирана от цитотоксичната терапия, и регенерация на "нова" имунна система.

Ще представим и заключенията на някои от по-значимите проучвания за трансплантации на ХСК при деца с вродени метаболитни нарушения на нервната система:

1. "Костномозъчната трансплантация е ефективно лечение при глобидоклетъчна, метахроматична и агренолеводкострофия, манозидоза, фукозидоза, синдромите на Hurler, Maroteaux-Lamy и Sly, болест на Gaucher – мул

III.” (10).

2. При алогенно трансплантирани деца с глобидоклетъчна левкодистрофия (болест на Krabbe), проследени за 1-6 г., се установява обратимост на симптомите само при пациентите с късно начало, докато при тези с ранно начало има само подобрение (11).

3. При алогенна трансплантация с кръв от пънна връв на бебета с болест на Krabbe, проследени за 4 мес. до 6 г., се установява, че трансплантацията при новородени, асимптомни бебета подобрява значително хода на заболяването, докато при вече симптоматични кърмачета не води до съществено подобрение (6).

4. При синдром на Hurler (мукополизахаридоза тип I) след алогенна трансплантация на кръв от пънна връв се отчита 85% преживяемост, при нормализиране на серумната идуруридаза и подобрени неврологични и соматични белези (23).

През последните години се натрупва опит за трансплантация на ХСК при лечението и на хроничната възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (CIDP) и ранната детска невронална цероид-липофуциноза (INCL). Положителни и обнадеждаващи са резултатите при CIDP, вкл. при POEMS (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени) (12,28), докато при INCL не се отчита ефект от алогенни трансплантации на ХСК (14).

Големи надежди се възлагат на лечението с трансплантации на стволови клетки при болестта на Паркинсон (PD). В тези случаи, обаче, стволовите клетки ще бъдат ембрионални или адултни НСК. Според Stem Cell Institute към Университета в Минесота, САЩ, невротрансплантацията като лечение на PD присъства в медицинските проучванията повече от 15 години, но масовото и приложение е все още в бъдещето. През 2005 г. японски изследователи съобщават за трансплантация на ЕСК в мозък на мишки с PD, като отбелязват, че положителните резултати са предварителни (30).

Бъдещите терапевтични методи за лечение на неврологични заболявания все повече ще се разширяват, като ще включват комбинация от клетъчна терапия и генно инженерство. Главни области на действие на такава терапия ще бъдат травматичните увреждания на гръбначния мозък и някои вродени метаболитни нарушения (5, 7).

В заключение можем да подчертаем, че клетъчната терапия е изключително сложен, високотехнологичен и високоспециализиран терапевтичен метод, който трябва да бъде прилаган при строги индикации, по утвърдени и възприети в света протоколи и при заболявания за които безспорно има доказан благоприятен ефект. Усилията на световната медицинска обществена трябва да бъдат насочени към преодоляване на трудностите за използване на ембрионалните стволови клетки при лечението на тежки заболявания и към по-прецизно определяне на показанията, методите за получаване и терапевтичното приложение на различните типове АСК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Брюховейки А.С. Трансплантация нервных клеток и тканевая инженерия мозга при нервных болезнях. Изд. ЗАО „Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии „НейроВита” 2003 г.
2. Borge O.J., Funderud S. Stem cells in adults. Tidsskr Nor Laegeforen 2001; 121: 2398-401.

3. Bossolasco P., Cova L., Calzarossa C. et al. Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells in vitro. Exp Neurol 2005; 193: 273-8.
4. Cogle C.R., Yachnis A.T., Laywell E.D., et al. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. Lancet 2004; 363: 1432-7.
5. Crystal R.G., Sondhi D., Hackett N.R. Clinical protocol. Administration of a replication deficient adeno-associated virus gene transfer vector expressing the human CLN2 cDNA to the brain of children with late infantile neuronal lipofuscinosis. Hum Gene Ther 2004; 15: 1131-1154.
6. Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., et al. Transplantation of umbilical cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med. 2005; 352: 2069-2081.
7. Han S.S., Fischer I. Neural stem cells and gene therapy: prospects for repairing the injured spinal cord. JAMA. 2000;283: 2300-1.
8. Henningson C.T. Jr., Stanislaus M.A., Gerwitz A.M. Embryonic and adult stem cell therapy. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(Suppl 2): S745-53.
9. Koshizuka S., Okada S., Okawa A., et al. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63: 64-72.
10. Krivit W., Peters C., Shapiro E.G. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol 1999;12: 167-76.
11. Krivit W., Shapiro E.G., Lockman L.A. Bone marrow transplantation treatment for globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy and Hurler syndrome. In: Neurodystrophies and neuropilidoses. Handbook of clinical neurology. P.J.Vinken and GW Bruyn (eds). Amsterdam, Elsevier, 1996; Vol 22(66): 87-106.
12. Kuwabara S., Misawa S., Kanai K., et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology, 2006;66: 105-7.
13. Long Y., Yang K.Y. Bone marrow derived cells for brain repair: recent findings and current controversies. Curr Mol Med 2003; 3: 719-25.
14. Lonnqvist T., Vanhanen S.L., Vetteenranta K., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 2001; 57: 1411-1416.
15. Massengale M., Wagers A.J., Vogel H., et al. Hematopoietic cells maintain hematopoietic fates upon entering the brain. J Exp Med 2005; 201: 1579-89.
16. Odorico J.S., Kaufman D.S., Thomson J.A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 2001; 19: 193-204.
17. Robin C., Ottersbach K., de Bruijn M. et al. Developmental origins of hematopoietic stem cells. Oncol Res 2003; 13: 315-21.
18. Roybon L., Ma Z., Asztely F., Fossum A., et al. Failure of transdifferentiation of adult hematopoietic stem cells into neurons. Stem Cells 2006; 24: 1594-604.
19. Schwartz R. The politics and promise of stem-cell research. N Engl J Med 2006; 355: 1189-1191.
20. Sigurjonsson O.E., Perreault M.C., Egeland T., et al. Adult human hematopoietic stem cells produce neurons efficiently in the regenerating chicken embryo spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 5227-32.
21. Singh G. Sources of neuronal material for implantation. Neuropathology 2001; 21: 110-4.
22. Smith C. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. Cancer Contr 2003; 10: 9-16.
23. Staba S., Escolar M., Poe M. et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 2004; 350: 1960-9.
24. Stocum D.L. Stem cells in regenerative biology and medicine. Wound Repair Regen 2001; 9: 429-42.
25. Suzuki A., Nakano T. Development of hematopoietic cells from embryonic stem cell. Int J Hematol 2001; 73: 1-5.
26. Tao H., Ma DD. Evidence for transdifferentiation of human bone marrow-derived stem cells: recent progress and controversies. Pathology 2003; 35: 6-13.
27. Triffitt J.T. Stem cells and philosopher's stone. J Cell Biochem Suppl. 2002; 38: 13-9.
28. Varneulen M., Van Oers M.H. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002; 72: 127-8.
29. Vitry S., Bertrand J.Y., Cumano A., et al. Primordial hematopoietic stem cells generate microglia but not myelin-forming cells in a neural environment. J Neurosci 2003; 19: 10724-31.
30. Yasushi T., Takahashi Y., Saiki H., et al. Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. J Clin Invest 2005; 115: 102-109.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петя Ст. Димова, дм

Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св.Наум" – IV км.

Ул. "Д-р А. Русев" №1

1113 София

Тел: 9702 – 232

e-mail: pdimova@cablebg.net



## Обзор

## МОЛЕКУЛЯРНА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕН ПОТЕНЦИАЛ НА POLYOMAVIRUS HOMINIS 2 (ВИРУС JC)

Златко Кълвачев<sup>1</sup>, Светослав Славов<sup>1</sup>, Ивайло Ненков<sup>2</sup>, Огнян Кълев<sup>3</sup>, Асен Хаджиянев<sup>4</sup><sup>1</sup>Лаборатория по молекулярна вирусология, Национален Център по Заразни и Паразитни Болести (НЦЗПБ)<sup>2</sup>Биологически Факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“<sup>3</sup>Лаборатория по Невропатология, Медицински Университет – София<sup>4</sup>Клиника по неврохирургия, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”- София

## SUMMARY

## MOLECULAR CHARACTERISTICS AND PATHOGENETIC POTENTIAL OF POLYOMAVIRUS HOMINIS 2 (JC VIRUS)

Z. Kalvatchev<sup>1</sup>, S. Slavov<sup>1</sup>, I. Nenkov<sup>2</sup>, O. Kalev<sup>3</sup>,  
A. Hadjianevev<sup>4</sup><sup>1</sup>Laboratory of Molecular Virology, National Center of Infectious and Parasitic Diseases;<sup>2</sup>Faculty of Biology, University of Sofia “St. Kliment Ohridski”;<sup>3</sup>Laboratory of Neuropathology, Center of Clinical Pathology, Medical University – Sofia;<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital “St. Ivan Rilski” – Sofia.

Polyomavirus hominis 2 is a member of the Polyomaviridae family and is considered as an etiological cause for the appearance and development of the Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. JCV specific features and oncogenic potential make it appropriate model for investigating the virally-induced cellular transformation. The presente review summarizes specialized information about the structure and the main biologic properties of the human polyoma virus JC.

KEY WORDS: human polyoma virus, JCV, polyomavirus hominis-2.

## РЕЗЮМЕ

Polyomavirus hominis 2 (вирус JC) е представител на фамилията Polyomaviridae и се обсъжда като етиологична причина за появата и развитието на прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия. Специфичните характеристики и онкогенния потенциал на JCV го представят като подходящ модел за изучаване на вирус-индуцираната клетъчна трансформация. Настоящият материал обобщава специализирана информация относно

структурата и основните биологични свойства на човешкия полиомен вирус JC.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Човешки полиомен вирус; JCV; Polyomavirus hominis-2.

*Polyomavirus hominis 2*, доскоро по-известен като **JC вирус** (JCV), принадлежи към новосформираната вирусна фамилия Polyomaviridae (Cole & Conzen, 2001). Той е изолиран за първи път през 1971 г. от мозъка на пациент с инициали J.C., починал от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) (фиг. 1). Интензивните молекулярни проучвания през последните години доказват етиопатогенетичната връзка между JCV и PML (Major E., 2001).

Основна причина за засиления научен и медицински интерес към JCV се дължи на високият им онкогенен потенциал (Major E., 2001). От друга страна, особеностите на този вирус (относително лесна култивация, геном с уникална организация и др.) го правят полезен модел за изучаване на вирус-индуцираната канцерогенеза.

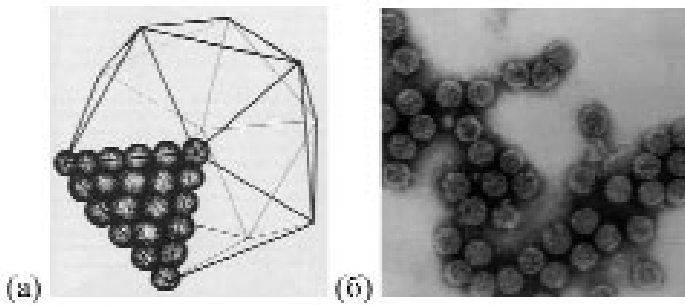
Представения материал обобщава специализирана информация относно структурата и основните биологични свойства на човешкия полиомен вирус JC. Обсъждат се молекулярните механизми за регулиране на вирусната мултипликация (репликация) на клетъчно ниво, както и пораженията, които полиомените вируси предизвикват в човешкия организъм.

## МОЛЕКУЛЯРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЧОВЕШКИ ПОЛИОМЕН ВИРУС JC

JC вирусните частици са с приблизителен размер от 45 nm в диаметър и притежават икосаедрална симетрия (фиг. 2). Генетичният им материал (суперспирализирана ДНК молекула) е обвит от 3 вирус-специфични белтъчни молекули, формиращи капсид. Липсва външна обвивка (су-



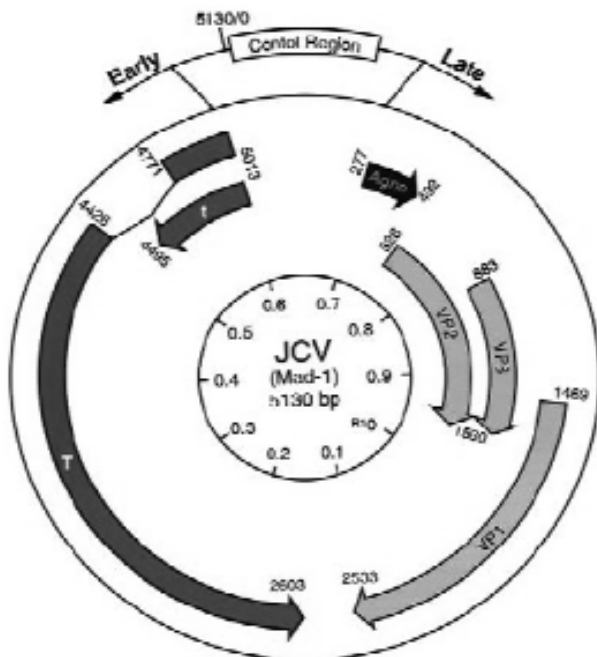
Фигура 1. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия: (а) компютърно-томографски образ; (б) макроскопски изглед; (в) хистологична находка.



Фигура 2. Структура на JC полиомни вируси

перкапсид), което предполага висока резистентност към липидни детергенти. Вирионите съдържат 88% белтък и 12% ДНК. Седиментационният им коефициент в захарозен градиент е 240S, а плаващата им плътност в CsCl е 1,34 g/ml. Вирусите са с относително висока устойчивост към топлинната инактивация.

JCV притежава кръгов двойноверижан ДНК геном, изграден от 5130 базови двойки (фиг. 3). Ограничената големина на генома се компенсира функционално чрез действието на т.нар. препокриващи се гени (overlapping genes). Структурно геномът е разделен на три части: регулаторен регион, изграден от 98 базови двойки, ранен (Early, E) регион, който кодира регулаторните (туморните) протеини и късен (Late, L) регион, кодиращ капсидните протеини VP1, VP2, VP3 и агнопротеина. Ранните (неструктурните) протеини имат изразена ензимна активност и направляват синтеза на вирусните нуклеинови киселини, докато късните (структурните) протеини са компоненти на зрелия вирион.



Фигура 3. Схематично представяне на генома на JCV (генотип Mad1).

Инфектираната клетка произвежда 2 регулаторни белтъка с висок онкогенен потенциал (Sweet T. M., et al., 2002). Големия туморен (T) антиген е с молекулно тегло 81 kD и се експресира предимно в ядрото на поразената клетка, но може да се открие и по клетъчната мембрана. Той притежава полифункционална активност, включваща иницирането както на клетъчната, така и

на вирусната ДНК репликация, регулиране на синтеза на ранните и късните вирусни протеини, активация на транскрипцията на късните вирусни протеини, както и поддържането на клетъчната трансформация. Освен това, T-антигена е способен да формира комплекси с различни клетъчни белтъци, вкл. p53, ДНК-полимеразата алфа, p70 (heat-shock протеин), cdc2, циклин, тубулин, p105Rb, както и с Rb-свързания p107.

Малкият туморен (t) антиген регулира вътреклетъчната акумулация на вирусна ДНК и образува функционални комплекси с различни клетъчни белтъци, напр. тубулин и също е въввлечен в процесите на клетъчната трансформация. JCV-туморните T- и t- антигени могат да бъдат откривани чрез имуноензимната реакция ELISA с помощта на моноклонални антитела и с успех се използват като специфични маркери на вирусната инфекция. Основните функционални характеристики на регулаторните вирусни протеини са представени на табл. 1.

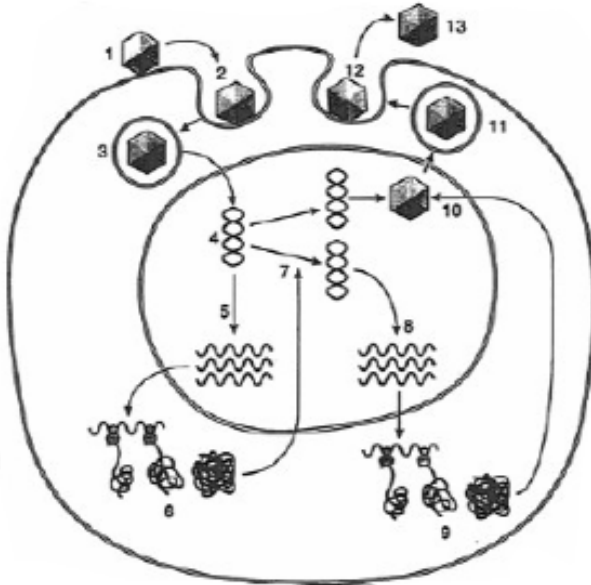
Таблица 1. Регулаторни и структурни и регулаторни протеини, кодирани от JCV

Вирусен протеин	Нуклеотидна позиция	Брой аминок-ни	Функция
<b>Ранен кодиращ регион:</b>			
T	5153-2722	695	Иницират вирусната репликация; стимулират синтеза на клетъчната ДНК; модулират ранната и късната вирусна транскрипция; провокират и поддържат клетъчната трансформация
t	5153-4636	172	Повишават ефективността на вирусната ДНК репликация
<b>Късен кодиращ регион:</b>			
VP1	1564-2652	362	Голям капсиден протеин; играе основна роля при изграждане на икосаедрона; участва в навлизането на вируса в гостоприемната клетка; определя хемагулиращата активност на вируса
VP2	624-1679	351	Малък капсиден протеин; участва в изграждането на вирусните капсомери
VP3	981-1679	232	Малък капсиден протеин; участва в изграждането на вирусните капсомери
Agno	388-588	66	Улеснява сглобяването на капсида

Три са основните структурни белтъци, идентифицирани при JCV - VP1, VP2 и VP3. VP1 е с големина 45 kDa; той изгражда по-голямата част на вирусния капсид и е общ антиген за всички полиомавируси. VP2 и VP3 са по-малките съставни белтъци на вирусния капсид. Едновременно със синтезът на тези протеини се синтезира и един малък (8 kDa) белтък, наречен агнопротеин, който играе роля при вирусната морфогенеза, най-вероятно чрез забавяне на полимеризацията между молекулите на VP1, докато те влязат в контакт с вирусната ДНК в клетъчното ядро (Mahmud S. et al., 2002). Всички тези протеини се синтезират по време на късната фаза от жизнения цикъл на JCV и се откриват в перинуклеарното пространство на заразената клетка.

Вirusът JC е строго видово-специфичен, т.е. пермисивни за JC-инфекцията са единствено човешките клетки. Протичането на JCV инфекцията в тези клетки обаче, може да бъде продуктивно и непродуктивно. Продуктивната инфекция (фиг. 4) се характеризира с репликация на геномната ДНК, последвана от сглобяване на зрели жизнеспособни (инфекциозни) вирусни частици.

Различни човешки клетки са пермисивни за JCV, но ефективна продуктивна репликация на JCV се наблюдава единствено в човешките глиални клетки. Тъй, като продуктивната инфекция е литична, тези клетки се увреждат (разрушават) необратимо и клиничната проява на тази демиелинизираща инфекция е известна като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)



Фигура 4. Жизнен цикъл на JCV. 1-адсорбция на вирионите върху клетъчната повърхност; 2-навлизане в клетката посредством ендоцитоза; 3-транспортиране до ядрото на клетката; 4-освобождение от повърхностните протеини; 5-транскрипция на ранните иРНК; 6-транслация на ранните протеини (Т-антигени); 7-репликация на вирусната ДНК; 8-транскрипция на късните иРНК; 9-транслация на късните капсидни протеини; 10-сглобяване на вирионното потомство в клетъчното ядро; 11-навлизане на вирионите в цитоплазмените транспортни везикули; 12-напускане на клетката от вирионите чрез сливане на транспортните везикули с клетъчната мембрана; 13-свободен полиомен вирус. При настъпване на клетъчна смърт, вирионите изтичат от ядрото и лизират клетката. В непермисивни клетки нормално протичат първите шест стъпки, но последващите събития (7-12) не се случват.

**Непродуктивна JCV инфекция** (фиг. 4) се наблюдава обикновено, когато по време на вирусната репликация не се синтезира адекватно количество Т-антиген, който е регулаторът на репликацията на вирусната ДНК. В този случай, циркулярния вирусен геном не може да се реплицира и постепенно, в рамките на няколко дни, изчезва от клетката, която си възвръща нормалните свойства и начин на растеж. Този процес е известен още като **абортивна трансформация**. Съществува обаче и възможността вирусната ДНК да се интегрира в клетъчния геном. Ако интеграцията се извърши в областта на подходящ клетъчен промотор за експресия на вирусните Т-антигени, трансформираният фенотип ще се закрепят и тогава процесът, известен като **клетъчна трансформация** може да бъде определен като успешен. Счита се, че JCV е сред основните етиологични фактори за възникване и развитието на редица глиални тумори – астроцитом, глиобластом, глиосарком, олигодендроглиом, олигоастроцитом, епендимом (Major, E. et al., 1992). Налице са обаче и доказателства за присъствие на JCV-ДНК при тумори извън нервната система - при левкемии, лимфоми и тумори на дебелото черво, при това с

висок вирусен товар.

Рецепторите, с помощта на които JCV се прикрепва към повърхността на клетката са частично охарактеризирани. Взаимодействията вирус – клетъчен рецептор играят главна роля в определянето на вирусния тропизъм и тъкан-специфичната патология, свързана с вирусната инфекция. VP1 от JCV хемаглутинираща червени крвни клетки по свързан механизъм, което се дължи на сиаловата киселина по повърхността им. Гостоприемните клетки за JCV са олигодендрцити, астроцити, Шванови клетки, В-лимфоцити, тонзиларни стромални клетки, ренални тубуларни клетки и т.н. JCV рецепторът, чрез който вирусът прониква в клетката представлява устойчив на трипсин N-свързан гликопротеин, съдържащ  $\alpha(2-6)$  – свързана сиалова киселина. Този въглехидратен рецептор свързва JCV с клетъчната повърхност, но не е достатъчен за осъществяване на интернализацията на вируса.  $5HT_{2AR}$  серотониновият рецептор е функционалният рецептор за JCV за тази цел. JCV вирусът прониква в ЦНС, прикрепяйки се към  $5HT_{2AR}$  рецептора за серотонин по повърхността на глиалните клетки. Когато серотониновият рецептор се задейства, той активира каскада, която позволява на вируса да навлезе в клетката.

JCV навлиза в клетката по пътя на клатрин-зависимата ендоцитоза. VP2 и VP3 са миристилирани и взаимодействат с клетъчната мембрана, улеснявайки навлизането. Вирусът използва механизма на навлизане на белтъка трансферин в клетката като се наблюдава ко-локализация на JCV вируса и трансферина в ендозомите. Навлизането в ендозомите поставя вируса в кисела среда, което води до конформационни промени в няколко вирусни гликопротеина, което подпомага събличането на вируса. Вирусната инфекция е чувствителна към разрушаване на ендозомалното рН. JCV не навлиза в клетката по пътя на простата дифузия, а изисква активни клетъчни транспортни системи. Цитоплазматичният транспорт в еукариотните клетки зависи от комплексното действие на микрофиламентите, микротубулите и интермедиерните филаменти. Причинителят на PML е силно зависим от този клетъчен апарат. Факт е обаче, че по време на ендоцитозата в транспортирането на вирионите до ядрото и депротенизирането на вирусната ДНК в него един момент не се наблюдава участието на лизозоми.

Вирусната популация се състои от три типа частици: инфекциозни вириони, чийто капсидите съдържат една суперспирализирана двойно-верижна молекула вирусна ДНК, свързана с 4 клетъчни хистона: H2A, H2B, H3, H4; празни капсиди, които не съдържат вирус-специфична ДНК и псевдовириони, чийто капсиди съдържат клетъчна ДНК.

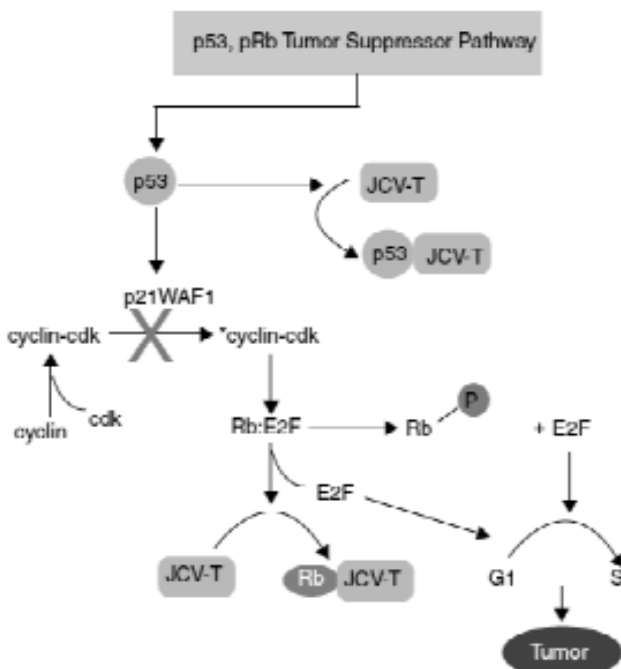
#### МОЛЕКУЛЯРНИ МЕХАНИЗМИ НА JCV-ИНДУЦИРАНАТА КЛЕТЪЧНА ТРАНСФОРМАЦИЯ

JCV играе съществена роля в процесите на малигнената клетъчна трансформация чрез вирус-специфичните туморни антигени. Те потискат естествените защитни клетъчни механизми. Т-антигенът няма ензимна активност и изпълнява функциите си чрез взаимодействие с клетъчните протеини. Те се свързват с продукта на туморсупресорния ген p53, който се експресира при увреждане на ДНК и предизвиква спиране на клетъчния цикъл във фаза G1 чрез *trans*-активиране на гена *WAF1/CIP1* (фиг. 5). Продуктът на този ген (p21) взаимодейства директно с комплекса циклин/циклин-зависима киназа/PNCA (proliferating cell nuclear antigen), който

фосфорилира и инактивира ретинобластомния протеин. Крайният резултат е спиране на клетъчния цикъл в G1 фаза, при което възникналите в ДНК грешки се поправят. Ако грешките не бъдат коригирани, p53 индуцира програмирана клетъчна смърт (апоптоза) чрез потискане на bcl2 гена и активиране на bax гена.

Тъй като JCV “разчита” на клетъчния апарат за синтез на ДНК, необходимо е да се стимулира навлизането на клетката в S-фаза, а не спирането на клетъчния цикъл в G1 фаза. Свързването и разрушаването на p53 от вирусният T-антиген води до заобикаляне на регулаторните точки на клетъчния цикъл в G1/S и G2/M, при което се натрупват множество мутации, водещи до малигнена трансформация.

Другата основна активност на JCV-специфичните T-протеини се проявява при взаимодействието им с представителите на ретинобластомното тумор-супресорно семейство (фиг. 5). Ретинобластомният протеин (pRb) е продукт на гена Rb-1 и изпълнява ролята на негативен регулатор на клетъчния цикъл. Активността на pRb се регулира от процесите на фосфорилиране и дефосфорилиране и се променя през различните фази на клетъчния цикъл. Активната форма на молекулата е дефосфорилираният pRb. Във фаза G0 и в началото на фаза G1, pRb е в дефосфорилирано (активно) състояние, а по време на фазите G1, S, G2 и M – хиперфосфорилиран т.е., неактивен. Фосфорилирането се извършва от циклин-зависими кинази (cdk). По време на фазата G1 активираният pRb се свързва с транскрипционния фактор E2F, което блокира транскрипцията на ДНК. Обратно, образуването на pRb-T-антигенен комплекс води до освобождаване на транскрипционния фактор E2F, което стимулира транскрипцията на ДНК и прогресията към S фазата на клетъчния цикъл. T-антигените взаимодействат и с други представители на ретинобластомното семейство – p107 и p130, което също стимулира клетъчния цикъл.



Фигура 5. Механизъм на блокиране на p53- и pRb-медираната туморна супресия от JCV.

Интегрираните и епизомални форми на JC-вирусния геном могат да съществуват едновременно в една и съща клетка. В случай на интеграция, ако вирусната ДНК

се окаже в близост до някой от клетъчните онкогени (*c-myc*, *c-ras*, или др.), те могат да бъдат активирани. Съществуват данни за взаимодействие между вирусните T-антигени с активирания *c-ras*, което предизвиква клетъчна трансформация (Reiss and Khalli, 2003). Освен това, в глиалните клетки са наблюдавани цитогенетични (хромозомни) изменения (алелни загуби) в различни участъци на хромозомата, в която се е интегрирал вирусният геном (Seth P. et al., 2003). Така могат да бъдат загубени важни тумор-супресорни гени, като например p53. Точните механизми на взаимодействието между JCV с клетъчния геном не са достатъчно проучени.

Малкият t-антиген на JCV също допринася за вирусната трансформация на клетката. Неговата ко-експресия е необходима за инициране на трансформацията на определени човешки клетки. t-антигенът подпомага трансформацията на клетката при ниски нива на T-антиген. t-антигенът притежава общ N-краен J-ДНК домен с T-антигена, което предполага и същите функции. Има факти които доказват, че малкият t-антиген улеснява преминаването на клетките в S-фаза на клетъчния цикъл, което предоставя оптимални условия на JCV да се реплицира и играе важна роля в прогресирането на PML както и в клетъчната трансформация, заедно с големия T-антиген

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

JCV представлява перспективен модел за изучаване на взаимодействието между имунната и нервната системи. След първата „среща“ с човек (обикновено в детската възраст), вирусът остава в организма в латентно състояние, без никакви клинични прояви. Латентният цикъл на развитие и деструкция на поразената нервна (глиална) клетка се активира на фона на различни имунодефицитни състояния, което може да доведе до фатални демиелиниращи състояния на нервната система. Проучванията върху молекулярните механизми на вирусната патогенеза биха разкрили възможностите за блокиране на инфекцията и недопускане на навлизането и в латентна фаза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cole, C. and Conzen, S. 2001. Polyomaviridae: The viruses and their replication. In: Fields Virology, IV-th ed. (Knipe, D and Howley P., Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA-19106, USA, vol.2, p 2141.
2. Mahmud S., Sadovska B, Barrucco R, Khaili K. (2002). Functional Interaction between JC Virus Late Regulatory Agnoprotein and Cellular Y-Box Binding Transcription Factor YB-1. Journal of virology 76, 8: 3828-3838.
3. Major EO, Amemiya K, Tomatore CS, Houff SA, Berger JR (1992). Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev. 5, 1: 49-73.
4. Major E. (2001). Human polyomavirus. In: Fields Virology, IV-th ed. (Knipe, D and Howley P., Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA-19106, USA, vol.2, p 2175.
5. Reiss K., Khalli K. (2003) Viruses and cancer: lesions from the human polyomaviruses, JCV. Oncogene 22, 42: 6517-6523.
6. Seth P, Diaz F, O Major E. (2003). Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. Journal of NeuroVirology 9, 2:236-246.
7. Sweet T. M., Del Valle L., Khalli K. (2002) Molecular Biology and Immunoregulation of Human Neurotropic JC Virus in CNS. Journal of Cellular Physiology pp 249- 256.

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Златко Кълвачев, д.м.

Лаборатория по молекулярна вирусология

Национален Център по Заразни и Паразитни Болести (НЦЗПБ)

бул.Столетов 44-А; 1233 София

тел.: (02) 931-07-13/232

e-mail: kalvatchev@cm0msys.net

## Обзор

# МОНОТЕРАПИЯТА С LEVETIRACETAM (КЕРРА) ПРИ ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ В СВЕТИНАТА НА МЕДИЦИНАТА БАЗИРАНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

М. Рашева, П. Стаменова

Неврологична клиника на МБАЛ "Царица Йоанна" – София

## SUMMARY

## LEVETIRACETAM MONOTHERAPY IN PARTIAL EPILEPSIES IN THE LIGHT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

*M. Rascheva, P. Stamenova*

Selecting an antiepileptic drug (AED) for monotherapy is a difficult challenge for every neurologist. First, we have 20 available AED to choose, and second the fine balance is needed between the recommendations of official guidelines and the need of individual patient with a number of issues not properly reflected in randomised controlled trials (RCTs). The recent criteria used for evaluation the quality of clinical studies are evidence-based and rated them into four categories. The purpose is the new AED to demonstrate its superiority or not-inferiority of efficacy, tolerability and safety in comparison with old AEDs. There is a lack of well-designed, properly conducted RCTs of class I and class II for monotherapy in patients with partial-onset seizures.

In randomised, double-blind, head-to-head comparative study phase III, class I according to evidence-based criteria, levetiracetam (*LEV*) as monotherapy for newly diagnosed patients with partial onset or generalized tonic-clonic seizures was compared versus carbamazepine with controlled-release (CBZ – CR) in achieving 6- months seizure freedom. *LEV* demonstrated similar efficacy and more favourable tolerability in a study with a non-inferiority design.

*LEV* has had a long way of obligatory clinical studies to assess its efficacy and effectiveness as monotherapy in patients older than 16 years with partial onset seizures. With these indications *LEV* is licensed in Bulgaria since October 2006. Excellent results of *LEV* monotherapy of I or II choice have been confirmed by clinical practice with multiple retrospective and open-label prospective studies.

**KEY WORDS:** monotherapy, levetiracetam, clinical trials, partial epilepsy, partial-onset seizures, efficacy, effectiveness.

## РЕЗЮМЕ

Изборът на антиепилептичен медикамент (АЕМ) като монотерапия в лечението на епилепсията е едно предизвикателство за всеки невролог – от една страна поради достъпността на 20 АЕМ и от друга поради необходимостта от намиране на фин баланс между изискванията в приетите ръководства и консенсуси и индивидуалните нужди на пациента, които не са предвидени в рандомизираните контролирани проучвания (RCT).

Съвременните критерии за клинични проучвания със скала на оценка за степента на доказателства ги разделя в 4 категории с цел един нов АЕМ да докаже своите предимства или поне не по-слабата си ефикасност, поносимост и безопасност в сравнение с класическите АЕМ. Все още има малко RCT от клас I и II, с добър дизайн и правилно провеждани, за монотерапия при пациенти с епилептични пристъпи с парциално начало. В рандомизирано, двойно-сляпо сравнително проучване фаза III, от-

говорящо на критериите за клас I, *LEV* като монотерапия на новодиагностицирани пациенти с парциални или генерализирани тонично-клонични припадъци е сравняван с carbamazepine с контролирано освобождаване (CBZ – CR) в постизането на 6 месечна свобода от пристъпи. Резултатите демонстрират идентична ефикасност на сравняваните медикаменти и по-добра поносимост на *LEV*.

*LEV* е изминал дългия път на задължителни клинични проучвания за доказване на ефикасност и ефективност като монотерапия при пациенти над 16 г. с парциални припадъци с или без вторична генерализация. С тези показания медикаментът е одобрен за приложение в България от месец октомври 2006 г.

Отличните резултати от *LEV* монотерапия на I или II избор са потвърдени в клиничната практика с множество ретроспективни и отворени проспективни проучвания.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** монотерапия, levetiracetam, клинични проучвания, парциални епилепсии, парциални епилептични пристъпи, ефикасност, ефективност

След 1989 г. дванадесет нови антиепилептични медикаменти (АЕМ) бяха лицензирани в Европа и заедно с класическите общият им брой достигна 21. Въпреки че не всички са лицензирани за монотерапия, наличието им създава възможност на практика за 20 варианта на монотерапия, 190 - за терапия с два АЕМ и над 1000- с три АЕМ (16). Големият избор увеличава шанса на пациента за терапевтичен успех и отговорността на лекуващия лекар за правилния избор. При по-голямата част от пациентите медикаментите потискат епилептичните пристъпи без да причиняват нежелани и неприемливи странични ефекти, както се доказва в необходимите регистрационни проучвания (12, 37). За да бъде прилаган адекватно един АЕМ, е необходимо въз основа на солидни доказателства да са изяснени неговите фармакологични характеристики, относителната ефикасност и поносимост при различни видове епилепсия. Ретроспективните наблюдения и описания на отделни случаи не са достатъчно убедителни доказателства, поради което се изискват проспективни рандомизирани, контролирани клинични проучвания за получаване на обективна информация за клиничната стойност на новите медикаменти (40).

Като първа стъпка с оглед ранна клинична оценка на потенциала на един нов АЕМ, златен стандарт са плацебо-контролираните проучвания с допълваща терапия, провеждани при пациенти, които са с лечение, но без контрол на епилептичните пристъпи. Включват се две паралелни групи – в едната се прибавя изследваният медикамент, а в другата – плацебо. Ефикасността и безопасността се доказва на базата на по-добрите резултати в групата на медикаментозно третирани (40). Недостатъци на дизайна са фиксираната, понякога недостатъчна дозировка на АЕМ, краткият период на тези

проучвания, възможностите за фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия, недостатъчния брой на включваните пациенти.

Ако АЕМ е ефикасен като добавъчна терапия, това не означава че данните могат да се екстраполират за монотерапия при новодиагностицирана епилепсия. Следваща стъпка са проучванията за монотерапия, които са с различен дизайн:

- *краткотрайна контролирана монотерапия* - с рандомизиране на пациенти за потенциално неврохургично лечение на епилепсията в 2 групи – едната е с достатъчна дозировка на изследвания АЕМ, а другата – със субоптимална дозировка, като се сравнява времето за излизане от проучването в 2-те групи). От етична гледна точка това не добър дизайн,
- *изтегляне – замяна с монотерапия (конверсия)* – след като пациентът е умал добър резултат от допълващата терапия от новоизследвания медикамент, предшестващият постепенно се изтегля. Ако честотата на епилептичните пристъпи нараства или се появят странични явления, пациентът излиза от проучването. Изходен критерий за ефикасност е времето на излизане или процентът на пациентите изпълнили фазата на монотерапия (8). Този дизайн е по-добър и често прилаган.
- *продължителни, рандомизирани, сравнителни проучвания* на изследвания медикамент с класическите АЕМ (*valproate, carbamazepine*), доказали в практиката ефикасността си (един от най-информативните дизайни за монотерапия при новотрката епилепсия). Проучваният медикамент трябва да докаже, че е по-добър от класическия (*superiority* – изисквания на FDA, USA) или че поне не е по-лош от него (*non-inferiority* - изисквания на ЕМЕА, EU).
- При липса на достатъчно качествени сравнителни контролирани проучвания, се публикуват метаанализи като репрезентативни данни за сравнителна ефикасност на различни АЕМ от избрани от литературата проучвания (19, 34), коригирани с един статистически метод (*odd-ratio*), оценяващ ефикасността с броя пациенти, необходими да се лекуват, за да се намери един, отговарящ на терапията. Последният метод се критикува като потенциално неадекватен при разпределението на епилептичните пристъпи в клиничните проучвания върху АЕМ (31).

Общоприети критерии за *ефикасност*, са свобода от епилептични пристъпи, процент на отговарящи на терапията с редукция на епилептичните пристъпи над 50%, времето на първия появил се епилептичен пристъп или на излизане от проучването (16), като напоследък при оценка на миоклонични пристъпи се включва и нов показател - брой дни в седмицата без пристъпи (5). *Критерии за безопасност* и поносимост, които се оценяват, са наличие и вид на страничните явления, сериозни странични явления, късни усложнения, качество на живот, влияние върху когнитивните функции, тератогенност (16). *Ефективността* включва ефикасност и поносимост и се определя на базата на времето за задържане на дадена терапия или на % пациенти продължили терапията до една крайна, предварително определена дата. Идеал за проучване на начална монотерапия е задържане поне 48 седмици (20).

На базата на тези ясно дефинирани критерии е изградена рейтинг скала, градираща проучванията според степента на доказателствата (20), предложена от Ко-

Таблица 1.  
Класификация на степента на доказателства

Рейтинг	Проучване
Клас I	Проспективно, рандомизирано, контролирано клинично проучване (RCT) в репрезентативна популация с ясни първични критерии за оценка, включващи и изключващи критерии, отпадания, замяни, надеждни основни характеристики и еквивалентност между сравняваните групи и съответна статистика
Клас II	Проспективно контролирано групово кохортно проучване (RCS) в репрезентативна популация, но с липса на едно от изискванията
Клас III	Всички останали контролирани проучвания – естествен ход, в репрезентативна популация
Клас IV	Доказателства от неконтролирани проучвания, отделни случаи, мнение на експерти

мисията по стандарти към Американската Академия по Неврология (19) и ILAE (20) – таблица 1.

Съвременните задължителни критерии за включване на начална монотерапия с АЕМ са много строги (20):

- Дизайн на рандомизирани контролирани проучвания;
- Минимум – наличие на двойно-сляп дизайн;
- Продължителност на лечението равна или над 48 седмици;
- Като показания за ефикасност - свобода от пристъпи над 24 седмици, а за ефективност – задържане на лечението над 48 седмици;
- В случай, че не е демонстрирана “*superiority*”, а “*non-inferiority*”, броят на изследваните да е достатъчен за значимост към сравнителната група поне 80%;
- Границите при “*non inferiority*” да се установяват над 20% относителна разлика (20, 44).

За да се препоръча на базата на доказателствата един АЕМ (ниво А) са необходими поне едно убедително проучване от клас I или две с еднопосочни и убедителни данни от клас II. Ниво B рейтинг изисква поне едно убедително проучване от клас II или поне три от клас III и ниво C рейтинг - поне две убедителни от клас III проучвания (19).

Според тези високи изисквания има макар и малко проучвания от клас I и II за ефикасност и/или ефективност на АЕМ при новооткрити парциални епилепсии, докато при генерализираните епилепсии липсват проучвания от клас I и II, а при ювенилната миоклонична епилепсия до скоро и от клас III (20, 45). От 55 RCT при неидиопатична парциална епилепсия, само 4 проучвания са достигнали клас I рейтинг на доказателства, 2 - клас II рейтинг, 37 – клас III, а останалите 12 не дават достатъчно убедителни данни за ефикасност и ефективност (44). Посочената класификация на проучванията и степенуването им е база за препоръки включени в ръководствата за лечение на епилепсията, но изборът на най-подходящ медикамент за конкретния пациент остава на преценката на лекаря. Рейтинг скалата, предложена от ILAE не цели да бъде ползвана с регулаторни цели, а е опит за създаване на рамка за лечение на новооткритата епилепсия (20).

В недалечно минало при новооткрита епилепсия терапията започваше с 2 АЕМ. Аргумент в подкрепа на политерапията беше предположението, че два медикамента с възможност за синергично действие, могат да постигнат по-добра ефикасност в по-ниски дози и да причинят по-малко странични явления (32). Изследвания в следващите години доказаха, че медикаментозните взаимодействия при АЕМ с подобен механизъм на

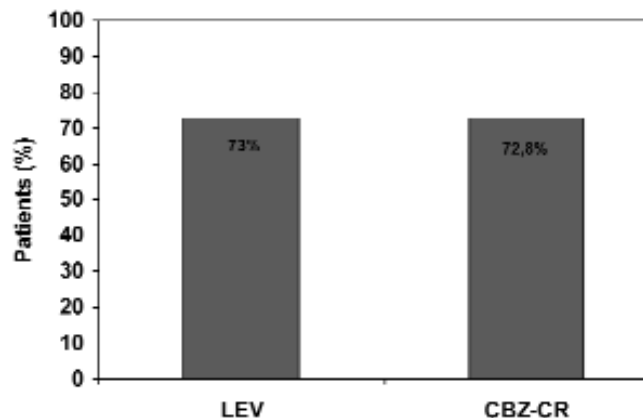
действие увеличават риска от странични явления (29). Монотерапията се наложи с по-ниския риск от странични реакции и лекарствени взаимодействия, със сравнимата си ефикасност, с удобството за болните, по-ниската цена и по-добро качеството на живот (43). Рискът от големи конгенитални малформации при деца изложени *in utero* на АЕМ е значително по-висок при политерапия отколкото при монотерапия (38). При 30% - 40% от пациентите I- та и II монотерапия са неефективни и при тях се налага включване на допълваща терапия (29, 32). Новите АЕМ доказват ефективността си като допълваща терапия в клинични проучвания, като много от тях поради добрия профил на поносимост са кандидати за монотерапия, включително и като начална терапия (8). Изборът на един АЕМ ще зависи от неговата антиепилептична потенциалност, спектърът на ефикасност, фармакокинетичната му характеристика, механизма на действие, скоростта на титрация, липсата на когнитивни влияния, хормонални ефекти, взаимодействия с перорални противозачатъчни средства, на тератогеност и токсичност (45).

*Levetiracetam (LEV)* е АЕМ от второ поколение структурно подобен на пирацетама, с механизъм на действие различен от този на познатите антиепилептични средства, със специфично място на свързване – SV2A, синаптичен везикулен протеин (33). Медикаментът се резорбира бързо след перорално приложение, с почти 100 % бионаличност, с пикова плазмена концентрация след 0,6 - 1,3 ч., с линейна фармакокинетика, с време на полуживот 7 - 8 ч., с достигане на постоянни серумни нива 2 дни след двукратно дневно приложение, без автоиндукция на метаболизма си и без потискане на чернодробните цитохромни ензими от системата P450 или глукоронил-трансферазата, с главен път на отделяне чрез бъбречна екскреция, т.е. една фармакокинетика, близка до идеалната (39). *LEV* е доказал своята ефикасност и добра поносимост в три мултицентрови, двойно-слепи, рандомизирани, контролирани проучвания при голям контингент болни с резистентни парциални епилепсии като добавъчна терапия с продължителност на успешно лечение над 2 години (7, 14, 46). *LEV* е успешен и в терапията на идиопатичната генерализирана епилепсия (10), особено в ювенилната миоклонична епилепсия (5), за лечението на която като допълваща терапия е одобрен през 2006.

Като първа стъпка за оценка на ефективността на един АЕМ като монотерапия от рандомизираните контролирани проучвания (RCT) е проучване с дизайн *изтегляне – замяна* при предходна допълваща терапия, която е била успешна (8). Този дизайн е приложен при Европейското двойно-слепо плацебо-контролирано проучване на ефикасността и поносимостта към *LEV* при пациенти с рефрактерни парциални припадъци (7). Пациентите, които са имали редуция на епилептичните пристъпи над 50% за 12 седмици във фазата на допълващата терапия с *LEV*, минават в 12 седмична фаза на изтегляне, след която остават на монотерапия с *LEV* за 12 седмици. От 69 пациенти подходящи за включване останали от фазата на допълващата *LEV* терапия, 49 успешно преминават на монотерапия. От тях 36 завършват проучването, като 9 пациенти на *LEV* монотерапия са свободни от пристъпи по време на целия период на монотерапия. Средният процент на намаляване на честотата на парциалните припадъци в сравнение с изходния период е 74%. Следователно, пациенти с парциални епилептични пристъпи, които не са били контролирани със стандартно антиепилептично лечение могат успешно

да преминат на терапия с *LEV*, ако са имали ефект от добавъчната терапия с този медикамент към основната им терапия. Това е един отличен резултат, като се има предвид, че шансът на пациенти с рефрактерна епилепсия за свобода от пристъпи е много малък – до 3% (29).

Следващ етап в развитието на монотерапията с *LEV* е фаза III рандомизирано, двойно-слепо *сравнително проучване на новодиагностицирани* пациенти с парциални или генерализирани тонично-клонични припадъци (изключени са тези с идиопатична генерализирана епилепсия). Като медикамент за сравнение, (демонстрирал по-висока ефективност от *phenobarbital* и *primidon*, ниво А препоръка за начална монотерапия при парциални епилепсии според *ILAE*) е избран *carbamazepine* с контролирано освобождаване (*CBZ - CR*) в постигането на 6 месечна свобода от пристъпи (12). След титриране 3 седмици се достигат при необходимост дози до 3000 мг/дневно *LEV* и 1200 мг/дневно *CBZ*. Включени са 285 пациенти на *LEV* и 291 на *CBZ (ITT)*. Шест месечна свобода от пристъпи е постигната при 73% от лекуваните с *LEV* и 72,8% от тези с *CBZ* (Фиг. 1), на 12 месец – респективно при 56,6% и 58,5%. По-малко са пациентите в групата с *LEV*, които са излезли от проучването в сравнение с тези с *CBZ* поради странични ефекти (съответно 16,1% и 23%).



Фиг. 1. Сравнително проучване на ефикасността на монотерапията с *LEV* и *CBZ* (свободата от пристъпи за 6 месеца).

Следователно *LEV* е ефективен като терапия на първи избор при новодиагностицирани пациенти с парциални или ГТКП с подобно ниво на свобода от пристъпи за 6 и 12 месеца като *CBZ* и с по-добра поносимост от него. Ruvlin оценява високо методологията на това проучване като опит за запълване на пропастта между достъпните базирани на доказателства данни и клиничната интуиция и практика, необходими при лечението на епилепсията (44). Според критериите на *ILAE* проучването е с рейтинг клас I.

*Ретроспективните* наблюдения и описания на отделни клинични случаи за успешна монотерапия с *LEV* преобладават по брой над публикациите при контролирани проучвания.

- *Alsaadi* и съавт. (4) в ретроспективно проучване на монотерапия с *LEV*, като терапия на първи избор (при 9) или като конверзия при неуспех от предшестващата антиепилептична терапия (при 28) при пациенти с парциални припадъци със или без вторична генерализация, установяват 35% свобода от пристъпи и добра поносимост (само 3 преустановя-

ват лечението поради странични явления).

- При новооткрита парциална епилепсия с начална монотерапия с *LEV* от 13 пациенти, 11 продължават лечението и след 6-тия месец, като 6 са с пълен контрол, а 5 – с над 50% редукция на припадъците (3).
- В дълготрайно проучване (46 случаи) същият колектив (2) доказва, че монотерапията с *LEV* е ефективна и се понася добре както при новооткрита, така и при трудна за контрол епилепсия, като на 12-тия месец от лечението при 2/3 от болните контролът над епилептичните пристъпи се запазва или е по-добър.
- Резултатите от голямо ретроспективно проучване при пациенти с резистентни парциални и генерализирани епилепсии (35) показват, че от 225 третирана с добавъчна *LEV* терапия, 104 преминават на монотерапия, като 60% от тях отговарят на лечението и 49% са свободни от епилептични пристъпи. По-добри са резултатите при пациентите с начална монотерапия – свобода от припадъци – при 78%.
- Близки са резултатите от друго голямо проучване на продължителната ефикасност на *LEV* при пациенти с рефрактерна епилепсия (N=352) успешно преминали от допълваща терапия към монотерапия с *LEV* при изтегляне на базовите АЕМ. Успешно са преминали на монотерапия 52, като от тях 46% са свободни от епилептични пристъпи за период над 12 месеца и още 15% - за период от 6 до 12 месеца. Изтегляне на 3 АЕМ е постигнато при 37%, на 2 – при 40% и на 1 – при 23% (11).
- В друго ретроспективно, със средна продължителност 18 месеца проучване, монотерапията с *LEV* е прилагана при смесена популация от деца и възрастни (35 случаи) с новооткрита и с рефрактерна епилепсия включително при симптомна епилепсия при тумори на ЦНС. Резултатите са много добри – 72% са свободни от пристъпи, 32 продължават лечението с монотерапия, 8% отпадат поради странични явления (28).
- От 77 възрастни и 27 деца лекувани с *LEV* като добавъчна терапия, 8 от възрастните и 4 от децата минават успешно на монотерапия, като 7 и 2 респективно са свободни от епилептични пристъпи (25).
- Ефектът от монотерапията с *LEV* е продължителен и пациентите са с много ниска седмична честота на пристъпите, със стабилно във времето подобрение. Вероятността за свобода от пристъпи за поне 12 седмици е 64,2%, за 6 месеца – 57,5%, за 1 г. – 54,8%, а за 3 г. – 52,2% (8).
- При пациенти (N=37) с парциални пристъпи с или без вторична генерализация при криптогенна и симптомна епилепсия, монотерапията с *LEV*, като терапия на първи или на втори избор е успешна при 78% (редукция на пристъпите над 50%) със свобода от пристъпи при 38%. Ефектът във времето е продължителен, страничните явления са редки, главно от страна на нервната система и се наблюдават при 8% от случаите (24).

Децата често се изключват от клинични проучвания на АЕМ преди одобрението им и липсват стимули за проучвания в тази популация след като АЕМ бъде одобрен. Съществуват и редица методологични проблеми, свързани с различен отговор при различните епилептични синдроми и в различните възрастови групи. Изводите

за ефикасност и безопасност от клиничните проучвания при възрастните не могат просто да се екстраполират към педиатричните пациенти (21). С благоприятната си фармакокинетика, удобството на приложение, добрата поносимост и липсата на потискане на когнитивните функции, *LEV* се класира сред новите АЕМ като един добър медикамент за лечение на епилепсиите при деца (21, 22, 41). Ретроспективните проучвания за монотерапия с *LEV* при деца демонстрират близки резултати с тези при възрастни.

- В проучването на *Mintz* и *съавт* от 55 деца лекувани с *LEV*, на монотерапия са само 6, от тях с парциални комплексни пристъпи са 5 и с неизяснени - 1. Предшестваща неуспешна терапия с 1-3 АЕМ са имали 4 и въпреки това и при 5 се постига свобода от пристъпи за 6 до 22 месеца. Не са наблюдавани странични явления (36).
- От общо 81 болни лекувани с *LEV* от друго проучване, 19 са деца с монотерапия, като 17 от тях са включени поради неповлияване от предшестващи АЕМ. С парциална епилепсия са 14, а с генерализирана – 5. Редукция на епилептичните пристъпи над 50% се отчита при 67% от лекуваните. При 22% са наблюдавани поведенчески проблеми или възбуда, довели до спиране на медикамента при две деца (26).
- От 50 деца, лекувани с *LEV* за рефрактерна епилепсия, *Gustafson* и *съавт*. (23) установяват свобода от пристъпи при 8 и успешно преминаване на монотерапия при 4. Съобщава се за 90% отговарящи на монотерапията с *LEV* деца, 20% свобода от пристъпи и средна редукция на епилептичните пристъпи с 81%, по-висока при генерализираните, отколкото при парциалните пристъпи (30).
- *LEV* монотерапията е успешна и при деца с новодиагностицирана доброкачествена Роландова епилепсия с повтарящи се вторичногенерализирани тонично-клонични припадъци – пациентите са свободни от пристъпи за период от 8 - 12 месеца, не са наблюдавани странични ефекти както в когницията и поведението, така и в лабораторните изследвания (6, 18).
- Описва се повлияване от монотерапия с *LEV* на 2 от 3 деца със симптомна парциална епилепсия с форма на резистентен електрически статус на съня (с непрекъснати острия-бавна по време на бавновълновия сън), един сравнително рядък фармако-резистентен епилептичен синдром (13).

Тези резултати доказват много добра ефикасност и поносимост, безопасност и широк терапевтичен спектър на *LEV*.

Възрастните пациенти обикновено са изключвани от рандомизирани контролирани клинични проучвания с новите АЕМ с оглед по-голямата чувствителност към странични ефекти, поради промени във фармакокинетиката и фармакодинамика, свързани с възрастта, честата съпътстваща терапия за придружаващи заболявания, по-високата смъртност (9). *LEV*, който е с благоприятен фармакокинетичен профил (минимално свързване с плазмените протеини, липса на чернодробен метаболизъм и на лекарствени взаимодействия (39) е един идеален медикамент за терапия при възрастни (27).

- При 6-месечно лечение на пациенти на възраст 62-92 г. се наблюдава свобода от пристъпи при 57% от лекуваните с *LEV* като първа или втора монотерапия, въпреки че при повечето от случаите епилепсията е симптомна със средна продължителност 12,6 г. и 2/3 са били лекувани неуспешно с >1 АЕМ (27).



- В друго проучване при възрастни пациенти с епилепсия с *LEV* монотерапия, процентът на свобода от пристъпи е още по-висок и достига 61,5%. От 14 болни, 13 продължават лечението след 6 месеца, всички отговарят на терапията с изключение на един (1).
- Камо монотерапия при възрастни *LEV* демонстрира по-добри резултати по отношение на ефикасност в сравнение с младите, както при парциални, така и при генерализирани припадъци, без увеличаване на честотата на страничните явления (42).

*LEV* е прилаган като монотерапия при пациент с ортотопична чернодробна трансплантация в критичен стадий на чернодробна дисфункция (поради алкохолна чернодробна цироза и хепатит С) с епилептични пристъпи, които не са могли да бъдат овладяни с *phenytoin*. Постигнат е продължителен пълен контрол на епилептичните пристъпи с дозировка 1000 мг/дневно *LEV* (15). Авторите подчертават важността на правилния избор на АЕМ с оглед избягването на риска от хепатотоксичност, влошаването на енцефалопатията или промяна в плазмената концентрация на имunosупресивната терапия.

Друг специален контингент са *бременните* с епилепсия. Все още има само единични съобщения за провеждане на монотерапия с *LEV* по време на бременност, не се съобщава за малформации, но в едно от наблюденията се установява че 3 от 11 новородени изложени вътреутробно на медикамента са с ниско тегло при раждане (17, 47). Подчертава се необходимостта от нови регистрации и наблюдения.

От данните от клиничните проучвания за *LEV* като монотерапия при парциални епилепсии могат да се направят следните изводи:

- *LEV* е ефикасен при парциални епилепсии като допълваща терапия, както и като втора монотерапия, след изтегляне на прилаганата неуспешно предшестваща антиепилептична терапия.
- *LEV* е успешен като първа монотерапия с осигуряване на свобода от пристъпи за продължителен период от време, ефикасност равна с тази на един от класическите медикаменти в лечението на парциалните епилепсии- CBZ.
- *LEV* е с по-добра поносимост от CBZ като първа монотерапия при парциални епилепсии.
- Ефектът на *LEV* е продължителен и не се изчерпва във времето.
- *LEV* е един от новите АЕМ, изминал дългия път на изискваните от медицината на доказателствата проучвания, за да докаже своята висока ефикасност и добра поносимост.
- Опитът от клиничната практика, представен в многобройните ретроспективни и отворени проспективни проучвания, потвърждава ефективността на монотерапията с *LEV* при пациенти с парциална епилепсия, включително при специфични контингенти, като деца и възрастни над 60 г., при случаи с коморбидност и др. и дава възможност за една нова и многообещаваща терапевтична алтернатива при липса на контрол върху припадъците или наличие на странични ефекти от първоначално избраня АЕМ.
- Керра® е одобрен за приложение у нас от месец октомври 2006, като монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти над 16 годишна възраст с ново диагностицирана епилепсия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alsaadi, TM, Koopmans, S, Apperson, M, Farias, S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure*, 13, 2004, 58-60.
2. Alsaadi, TM, Shatzel, A, Marquez, AV, Iorquensen, I, Farias, S. Clinical experience of levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1- year follow-up study. *Seizure*, 14, 2005, 139-142.
3. Alsaadi, TM, Thieman, C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. *Seizure*, 12, 2003, 154-156.
4. Alsaadi, TM, Thieman, C, Zusman, EE. Levetiracetam monotherapy for adults with localization-related epilepsy. *Epilepsy Behav*, 3, 2002, 471-474.
5. Andermann, E, Andermann, F, Meyvisch, P, Vandendriessche, A, Schiemann 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.
6. Bello-Espinosa, L, Sumner, LR. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Seizure*, 12, 2003, 157-159.
7. Ben- Menachem, E, Falter, U. Efficacy and tolerability of Levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia*, 41, 2000, 1276-1283.
8. Ben- Menachem, E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord*, 5 (Suppl.1), 2003, S51-S55.
9. Bergey, GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology*, 63, 2004, S40-S48.
10. Bergey, GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 46, 2005, 161-167.
11. Bird, JM, Joseph, Z. Levetiracetam in monotherapy. *Epilepsia*, 45 (Suppl.7), 2004, 305-306,abs.2.338.
12. Brodie MJ, Ben-Menachem, E, Perucca, E, N 1061 Study group. Efficacy of levetiracetam monotherapy: randomized, double-blind, head-to-head comparison with CBZ-CR in newly diagnosed epilepsy patients with partial onset or generalized tonic-clonic seizures. 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2-6 July 2006.
13. Capovilla, G, Beccaria, F, Cagdas, S, Montagnini, A, et al. Efficacy of levetiracetam in pharmacoresistant continuous spikes and waves during slow sleep. *Acta Neurol Scand*, 110, 2004, 144-146.
14. Cereghino, JJ, Biton, V, Abou-Khalil, B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double blind randomized clinical trial. *Neurology*, 55, 2000, 236 - 242.
15. Chabolla, DR, Harkois, DM, Meschia, IF. Levetiracetam monotherapy for liver transplant patient with seizures. *Transplant Proc*, 35, 2003, 1480-1481.
16. Cock, H. "Old" and "new" antiepileptic drugs. Presented on 16th Meeting of the European Neurological Society, May 27-31, 2006, Lausanne, Switzerland.
17. Cohen, J. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav*, 4, 2003, 447-448.
18. Coppola, G, Federico, R, Auricchio, G, Operto, F, et al. Levetiracetam as monotherapy in newly diagnosed benign Rolandic Seizures in children: an open-label pilot trial. 26th IEC Proceedings, Paris, France, August 28th-September 1st 2005. *Epilepsia*, 46 (Suppl.6), 2005.
19. 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, 1252-1260.
20. Glauser, T, Ben-Menachem, E, Bourgeois, B, Naan, A, et al. ILAE Treatment Guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47, 2006, 1094-1120.
21. Glauser, T, Dulac, O. Preliminary efficacy of levetiracetam in children. *Epileptic Disord*, 5(Suppl.1), 2003, S45-50.
22. Glauser, T, Pellock, JM, Bebin, M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*, 43, 2002, 518-524.
23. Gustafson, MC, Ritter, FJ, Frost, MD, et al. Clinical experience with levetiracetam treating refractory, symptomatic seizures in children. *Epilepsia*, 42 (Suppl. 7), 2001, 182.
24. Habetswallner, F, Fels, A, Pagliuca, M, Joanna, G. Levetiracetam as monotherapy for partial epilepsy in adults: a case series. 26th IEC Proceedings, Paris, France, August 28-September 1st 2005. *Epilepsia*, 45 (Suppl.7), 2005, 59818.
25. Hovinga, C, Morris, H, Holland, K, et al. Levetiracetam efficacy in adults and children. *Epilepsia*, 42 (Suppl. 7), 2001, 213.
26. Khurana, DS, Kothare, SV, Melvin, JJ, Valencia, I, Legido, A. Efficacy and tolerability of levetiracetam as monotherapy in children with epilepsy. AES abstracts. *Epilepsia*, 46 (Suppl.8), 197, 2005, abstract 2.315.
27. Koopmans, SC, Apperson, ML, Farias, ST, Marquez, AV, Lima, AR, Alsaadi, TM. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Epilepsia*, 44 (suppl.9), 2003, abstract 1.305.
28. Korby, B, Penovich, PE, Gates, JR et al. Levetiracetam monotherapy. Program and abstracts of AES 57th Annual Meeting, December 5-10, 2003, Boston, Massachusetts. Abstract 1.306.
29. Kwan, P, Brodie, MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342, 2000, 314-319.
30. Lagae, L, Buyse, G, Ceulemans, B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*, 14, 2005, 66-71.
31. Lassafre, E, Boon, P, Pledger, GV. The value of the number needed-to-treat method in antiepileptic drug trials. *Epilepsia*, 41, 2000, 440-446.
32. Leppik, IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology*, 55 (Suppl.3), 2000, S25-S29.
33. Linch, BA, Lambeng, N, Nocka, K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 2004, 9861-9866.
34. Marson, AG, Kadir, ZA, Hutton, JL, Chadwick, DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*, 38, 1997, 859-880.
35. Meencke, H, Dehnicke, CH, Merschhemke, M, Meincken-Jaeggi, D. Initial monotherapy with levetiracetam. 58th Annual Meeting of the American ES,

- New Orleans (USA), December 3-7, 2004.
36. Mintz, M, Graner, CA, Blumenfeld, S, Alberts, L., Levetiracetam monotherapy in pediatric patients. AES Abstracts. *Epilepsia*, 43 (Suppl. 7), 62, 2002, abstract 1.169.
  37. Mohanray, R, Brodie, MJ. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure*, 12, 2003, 413-443.
  38. Morrow, J, Russell, A, Guthrie, E, Robertson, I, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 77, 2006, 193-198.
  39. Patsalos, PN. Clinical pharmacokinetics of LEV. *Clin Pharmacokinetic*, 43, 2004, 707-724.
  40. Perucca, E. What can we learn from clinical trials of anticonvulsant drugs in epilepsy. *European Journal of Pain*, 6 (Suppl.A), 2002, 35-44.
  41. Piazzini, A, Chifari, R, Canevini, MP, Turner, K, et al. Levetiracetam: an improvement of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2006, article in press.
  42. Pryor, FM, Ramsay, RE., Keppra monotherapy in elderly and in primary generalized epilepsy. Program and abstracts of the AES 57th Annual Meeting: December 5-10, 2003, Boston, Massachusetts, Abstract 2.276.
  43. Richardson, SP, Farias, SE, Lima, AR, Alsaad, TM. Improvement in seizures control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. Program and abstracts of the AES 57th Annual Meeting, Dec 5-10-2003, Boston, Massachusetts, 2.274.
  44. Ryvlin, Ph. Selecting the first AED. Use of evidence-based medicine. *ECE*, Helsinki, 2006, 8-10.
  45. Schmitz, B. Idiopathic generalized epilepsies. Current treatment options. *Epilepsy Today: Diagnostic and therapeutic challenges*. *ECE*, Helsinki, 2006, 6-8.
  46. Shorvon, SD, Loventhal, A, Janz, D, et al. Multicenter double-blind randomized, placebo-controlled trial of Levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 41, 2000, 1179-1186.
  47. ten Berq, K, Samren, EB, van Oppen, AC, Enqusmau, M, Lindhout, D. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Report Toxicol*, 20, 2005, 175-178.

*Адрес за кореспонденция:*

*Доц. М. Рашева*

*Клиника по Неврология*

*МБАЛ "Царица Йоанна"*

*Ул. "Бяло море" 8*

*София*

*e-mail: petan@bgcatalog.com*

## Оригинални статии

# НАРУШЕНИЯ НА ЗРИТЕЛНО-КОНСТРУКТИВНИЯ ПРАКСИС ПРИ ЛЕКО КОГНИТИВНО НАРУШЕНИЕ И ДЕМЕНТЕН СИНДРОМ В КЪСНА ВЪЗРАСТ

Р. Масалджиева<sup>1</sup>, П. Атанасова<sup>2</sup>, М. Райчева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по психиатрия, УМБАЛ - Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ - Пловдив

<sup>3</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ – "Александровска" – София

### SUMMARY

#### IMPAIRMENTS OF VISUOCONSTRUCTIVE PRAXIS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) AND LATE LIFE DEMENTIA SYNDROME

*R. Massaldjieva, P. Atanassova, M. Raycheva*

Impairments of visuoconstructive ability (praxis) are common in different brain disorders, including dementia. Deficit of visuoconstructive abilities is observed in early stages of dementia, its intensity and nature staying poorly defined. This work administers two types of visuoconstructive tasks – with graphic performance (drawing) and construction (assembling) in order to study the impairments of visuoconstructive praxis in mild cognitive impairment (MCI) and dementia as well as to examine if drawing and construction assess two separate type of visuoconstructive praxis. In the study are included 90 subjects, with mean age 67,6 /SD=8,59/, divided in three groups of 30 subjects – with dementia in Alzheimer's disease and vascular dementia, mild to moderate level, with MCI of the type multiple domains slightly impaired and healthy elderly. Results of the comparison with one-way ANOVA and Bonferroni test, between the scores of the subjects with dementia, MCI and healthy controls, showed significant differences between them for the visuoconstructive tasks administered, except for the pentagon drawing. Mean total scores for all visuoconstructive tasks showed that the group with MCI performed more poorly than the healthy controls, the same held true in respect of the dementia group, compared with MCI and healthy controls. Four factors have been received by exploratory factor analysis – global cognitive functioning, visuoconstructive praxis, visuoceptive ability and visuospatial judgment. Analysis of the factor loadings received showed that visuoconstructive tasks with drawing (graphic performance) and construction (assembling) did not differentiate in separate factors.

**KEY WORDS:** visuoconstructive ability, impairment, dementia, mild cognitive impairment.

### РЕЗЮМЕ

Нарушенията на зрително конструктивната способност (зрителноконструктивния праксис - ЗКП) са характерен симптом при различни мозъчни заболявания, включително деменция. Дефицит в зрително конструктивните способности се наблюдава още в ранните етапи от развитието на деменция, но липсват данни за степента и природата му. Настоящата работа използва 2 вида зрително конструктивни задачи - с графично изпълнение /рисуване/ и с конструиране (сглобяване), за да проучи нарушенията на ЗКП при леко когнитивно нарушение (ЛКН) и дементен синдром и да провери дали рисуването и конструирането в късна възраст оценяват два отделни вида ЗКП. Изследвани са 90 лица, на средна възраст 67,6 г. (SD=8,59), разпределени в три групи по 30 - с дементен синдром при Болест на Алцхаймер и съдова деменция, лека до умерена степен, с леко когнитивно нарушение (ЛКН) от типа леко нарушение на различни познавателни функции и здрави лица в късна възраст. Резултатите от сравнението на получените балове при лицата с деменция, с ЛКН и здрави, с one-way ANOVA и множествоно сравнение с тест на Bonferroni, показват значими различия между трите изследвани групи за използваните ЗК задачи, с изключение на рисунката на петъгълници. Средните стойности на общия бал от всички ЗК задачи показват влошаване на изпълнението в групата на ЛКН в сравнение с групата на здравите, както и в групата на лицата с деменция, в сравнение с ЛКН и здрави. При експлоративен факторен анализ се получиха четири фактора - общо когнитивно функциониране; ЗКП; зрителноперцептивна способност и зрителнопространствена оценка. Анализът на получените факторни тегла показва, че ЗК задачи с рисуване (с графомоторен елемент) и с конструиране (сглобяване) не се обособяват в отделни фактори.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** зрителноконструктивна способност, нарушение, деменция, леко когнитивно нарушение.

Зрително конструктивният праксис (ЗКП) е висша корова функция, която се проявява в способност за съединяване (интегриране) на отделни части в единно цяло (цялостен обект). Тази активност е свързана с комбиниране или организиране, при които пространствените взаимоотношения между съставните части на обекта трябва да бъдат разбрани, за да се получи синтез между тях. Различните видове зрително конструктивна (ЗК) активност могат да се отличават помежду си по сложност, по вида на движението, по степенята на ангажиране на интелектуалното функциониране, по това дали конструкцията има две или три пространствени измерения(5). Затова тестовете за изследване на ЗКП съдържат различни по характер и ниво на сложност задачи – подреждане на пръчици и блокчета или рисуване (копиране) на прости двуизмерни или по-сложни триизмерни фигури с различни размери и пространствени взаимоотношения. Често тези тестове се използват взаимозаменяемо, на основата на предположението, че дефицитът на ЗКП, означаван като зрително конструктивна апраксия (ЗКАП), е единно нарушение, което може да бъде установено при изпълнението на който и да е от тях (6, 9). A. Venton (1985, цит. по 9) отбелязва различните изисквания, които ЗК задачи поставят по отношение на вниманието, двигателните умения, пространствената оценка, интелектуалните способности и допуска съществуването на поне два вида ЗК способности - при графично изпълнение и при конструиране, сглобяване.

ЗКАП е характерен симптом при различни заболявания на главния мозък, включително при деменция (9). Тя е добре проучена при локални увреждания в лява и дясна мозъчна хемисфера (3, 6, 10, 23), но не и при дементен синдром, макар че в последните години нараства изследователския интерес към нарушенията на рисуваемата способност в късна възраст (11, 14, 19, 20). Според Moore and Wyke (1984) дефицит в ЗК способности се наблюдава още в ранните етапи от развитието на деменция, но липсват данни за степента и природата му. Още от 60-те години на 20-ти век конструктивната апраксия (КАП) се смята за един от най-ранните симптоми на Болестта на Алцхаймер (БА) (Ajiagbe et al., 1960, цит. по 27), но тя остава недостатъчно проучена. При БА зрителните функции, свързани с окото и черепно мозъчните нерви, са сравнително съхранени, но висшите зрителни функции се нарушават (Mendez et al., 1990; Gronin-Golumb et al., 1991, цит. по 9). Има литературни данни и за нарушения в ЗК способност у възрастни с леко когнитивно нарушение (ЛКН) (15), което се свързва с повишен риск от развитие на деменция (2,8,15, 25). Затова нарушенията на ЗКП могат да бъдат когнитивен маркер за предклиничните етапи на деменцията. Важно е да подчертаем, че КАП рядко се установява по данни от анамнезата, защото трудностите в действията като подреждане, рисуване, конструиране могат да не бъдат забелязани от пациента или близките му в началните им прояви. Надеждното и ранно разграничаване на степента и характера на тези нарушения в късна възраст увеличава дискриминативната точност за оценка на риска от развитие на деменция, а навременната терапия увеличава шансовете за забавяне на когнитивните нарушения.

Настоящата работа използва два вида зрително конструктивни задачи - с графично изпълнение и с конструиране (сглобяване), с цел: 1/ да проучи ЗК нарушения при ЛКН и дементен синдром в късна възраст и 2/ да провери дали КА, проявявана при неуспех да бъдат изпълнени тези видове задачи е единен дефицит или тя

включва различни отделими един от друг видове ЗК нарушения.

#### КОНТИНГЕНТ

Изследвани са 90 лица, на средна възраст 67,6 г. (SD=8,59), разпределени в три групи по 30 лица - с дементен синдром, лека до умерена степен, с ЛКН и здрави лица в късна възраст. Лицата с дементен синдром са с вероятна БА и вероятна съдова деменция (СД), съответстващи на критериите на DSM-IV(4), NINCDS/ADRDA (22) и NINDS/AIREN (28). Синдромът на ЛКН е от типа леко нарушение на различни познавателни функции (mild cognitive impairment - multiple domains slightly impaired) (8, 26). В групата на здравите са включени лица над 60 годишна възраст, без психични или соматични заболявания, които могат да повлияят самостоятелно им ежедневно функциониране - изключени са лица с история за мозъчен инсулт, черепно-мозъчни травми, вродени и дегенеративни заболявания на ЦНС, хронична злоупотреба с алкохол. 30 (33,3%) от изследваните лица са с основно образование; 35 (38,9%) - със средно и 25 (27,8%) - с висше и полувисше образование.

#### НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН ИНСТРУМЕНТАРИУМ

1. Mini-Mental State Examination (MMSE) (16) - български превод (17) - кратка глобална скала за оценка на когнитивното функциониране (13, 24). Пациентите с деменция, включени в това проучване, имат общ бал между 12 и 23 включително; лицата с ЛКН - между 24 и 27 включително, а здравите лица – бал равен или по-голям от 28.

2. Рисунок на петоъгълници по наблюдаван модел. Този субтест от MMSE е оценен самостоятелно и е включен в статистическия анализ, като ЗК рисуваема задача.

3. Рисунок на куб по представа (без експозиция на модел) - една от най-често използваните задачи за оценка на ЗК нарушения при пациенти с локални мозъчни увреждания. Рисунките на петоъгълници и куб са оценени според модификация на скалата на Moore and Wyke (1984), в която се отчитат изпускане на елементи, кохезия и фрагментация. Кубът се оценява и за представяне на триизмерността.

4. Block design – субтест от теста за интелигентност на Векслер; задачата представлява конструиране на наблюдавани модели – дву-, четири-, девет- и шестнадесет елементни фигури, от еднакви многоцветни кубчета. Времето за изпълнение на задачата не е отчитано, поради възрастта на изследваните лица. Балът представлява броят на правилно възпроизведените модели.

5. Бентън-тест (БТ), форма “С”, с инструкция “А” - невропсихологичен тест за оценка на зрителна перцепция, памет и зрително конструктивен праксис, с висока специфичност при органични мозъчни нарушения (7).

6. Бентън-тест (БТ) - непосредствена репродукция на табла от форма “Е” чрез конструиране с пластмасови пръчици.

#### СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

За сравняване на резултатите в трите групи са използвани one-way ANOVA и тест на Bonferroni за множествено сравнение. С цел да изследваме групиранието на използваните от нас тестове на основата на когнитивните способности, нарушенията на които оценяват, е проведен факторен анализ (ФА). Шестте типа грешки – изпускане, изопачаване, персеверация, обръщане, грешно

разположение и грешки в големината при БТ, форма “С”, инструкцията “А” са включени като променливи, вместо общия брой верни и грешни репродукции, с цел да се осигури повече информация за интерпретиране на резултатите от ФА. Връзката между различните ЗК задачи е изследвана с корелационен анализ. Включването на приблизително равен брой лица от трите образователни равнища има за цел да намали влиянието на образованието върху получените резултати.

### РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от сравнението на получените баловете при лицата с деменция, с ЛКН и здрави, с one-way ANOVA, показват значими различия между трите изследвани групи за използваните ЗК задачи: рисунка на куб по представа ( $F=24.61$ ;  $p=.000$ ); рисунка на петовъгълници ( $F=16.41$ ;  $p=.000$ ); Block design ( $F=56.55$ ;  $p=.000$ ); репродукция на двуизмерни фигури в БТ с рисуване (за верни репродукции  $F=30.29$ ;  $p=.000$ ; за брой грешки  $F=44.45$ ;  $p=.000$ ); и БТ с конструиране ( $F=73.90$ ;  $p=.000$ ). Средните стойности на общия бал от ЗК задачи (табл.1), показват влошаване на изпълнението в групата на ЛКН в сравнение с групата на здравите, както и в групата на пациентите с деменция, в сравнение с ЛКН и здрави.

Табл.1 Средни баловете от изпълнението в трите изследвани групи

ЗК задача	Диагностична група	Среден бал	SD
Куб	Деменция	5.13	2.06
	ЛКН	7.77	2.80
	Здрави	10.03	3.15
Петовъгълници	Деменция	9.53	2.31
	ЛКН	10.93	1.11
	Здрави	11.73	0.45
Block design	Деменция	1.70	1.24
	ЛКН	4.17	1.70
	Здрави	5.67	1.40
БТ рисуване-верни	Деменция	1.53	1.31
	ЛКН	3.03	1.27
	Здрави	4.53	1.83
БТ рисуване-грешки	Деменция	17.17	4.26
	ЛКН	11.80	3.00
	Здрави	8.60	3.29
БТ конструиране-верни	Деменция	1.47	0.82
	ЛКН	3.07	0.94
	Здрави	3.83	0.46

Получените средни стойности общо от трите групи за отделните видове грешки от БТ- рисуване показват по-голям брой изпускане ( $x$  ср. =4,02,  $SD=3,7$ ) и изопачаване ( $x$  ср. =3,94,  $SD=2,6$ ) в сравнение с персеверациите ( $x$  ср. =1,06,  $SD=1,2$ ), обръщането ( $x$  ср. =1,22,  $SD=1,1$ ), грешното разположение ( $x$  ср. =1,77,  $SD=1,6$ ) и грешките в големината ( $x$  ср. =0,51,  $SD=0,9$ ).

За да проверим разликата между кои групи определя статистически значимите различия между средните баловете, проведохме множество сравнение за всяка група с всяка от останалите две, с тест на Bonferroni. Значими различия ( $p<.01$ ) се установяват между трите групи за рисунката на куб, за Block design и за БТ - рисуване и конструиране. Разлики в бала от рисунката на петовъгълници не са статистически значими само между здравите и лицата с ЛКН ( $p=0.128$ ).

С цел да проверим дали рисуването и сглобяването на геометрични фигури оценяват отделни видове ЗКП, проведохме факторен анализ. Поради вида на поставената задача – да установим какви конструкти се съдър-

жат в променливите, отразяващи резултатите от изпълнението на ЗК задачи, е проведен експлоративен факторен анализ (ФА). За извличане на факторите е използван метода Maximum Likelihood, който дава възможност да се оцени адекватността на данните (goodness-of-fit) към модела. Използваният модел позволява извличането на 4 фактора (табл.2). Получената стойност на Kaiser-Meyer-Olkin .744, означава, че ФА е сравнително подходящ метод за анализ на нашите данни. Интерпретираме факторната матрица без ротация, тъй като провеждаме експлоративен, а не потвърдителен ФА.

Табл.2 Факторни тегла

Променливи	Фактор			
	1	2	3	4
Куб	.501	.462	-.036	-.154
Петовъгълници	.500	.206	.262	-.343
Block design	.592	.501	.037	-.290
БТ-изпускане	-.999	.030	.000	.000
БТ-изопачаване	-.196	-.487	-.552	.382
БТ-персеверация	.231	-.147	.052	.041
БТ-обръщане	.043	.076	.717	.421
БТ-грешно разположение	.248	-.190	-.151	.170
БТ-грешки в големината	.042	.061	.133	.224
БТ-конструиране	.576	.806	-.027	.028

От представените в табл.2 резултати от ФА се вижда, че ЗК задачи с рисуване, т.е. с графомоторен елемент и с конструиране (сглобяване) не се обособяват в отделни фактори. Анализът на получените факторни тегла насочва към назоваване на четирите фактора условно по следния начин:

Фактор 1 може да се смята за общ фактор – той има факторни тегла над 0.2 във всички използвани тестове. Твърде ниски тегла първият фактор има само в критериите от БТ “обръщане” и “грешки в големината”. Доминиращо е теглото му в критерия “изпускане” от БТ, което показва участие на паметта в този фактор. Можем да наречем фактор 1 – общо когнитивно функциониране.

Фактор 2 има разпределение на факторните тегла, което позволява той да бъде наречен ЗКП като елемент на изпълнителното функциониране. Най-високи са теглата му в БТ-конструиране 0.806, в Block design 0.501, в изопачаването на репродукциите от БТ-рисуване – 0.487 и в рисунката на куб 0.462. Участие на фактор 2 в рисунката на петовъгълници е по-слабо – факторното тегло е 0.206. Според нас грешката “изопачаване” при БТ-рисуване, в най-голяма степен отразява нарушенията на езекутивния компонент на ЗК способност.

Фактор 3 доминира в обръщането и изопачаването, като критерии за изпълнението на БТ- рисуване. Тези грешки се влияят силно от нарушенията на зрително-перцептивните способности, затова назоваваме този фактор – зрителноперцептивна способност.

Смятаме, че факторните тегла на фактор 4 позволяват той да бъде наречен зрителнопространствен анализ или зрителнопространствена оценка. Нарушенията на способността за анализ на пространствените взаимоотношения между елементите на геометричните фигури - модели се проявяват в голяма степен в ротацията, изопачаването, грешките в големината и пространственото разположение при БТ. Зрително пространствената оценка е съществена и за копирането на пе-

петогълници и рисунката по престава на куб.

Получените от нас резултати от осъществения корелационен анализ на SpreaMap (табл.3) също не дават основание за отделяне на ЗКП с графомоторен елемент от ЗКП с конструиране (сглобяване), като специфични видове способности.

Корелацията на бала от рисунката на петогълници с общият бал от MMSE е 0.61 ( $p < 0.01$ ).

ност; 3/нарушението на способността за планиране и 4/общото интелектуално снижение в нарушението на ЗКП. Според Stub и Black (1985, цит. по 21) конструктивната способност е свързана в голяма степен с обработката на пространствена информация. Едновременно с това се счита за установено, че зрительно пространствените нарушения са по-изразени при БА в сравнение с другите форми на деменция в късна възраст (18) Природата на нарушенията, които водят до зрительно

Табл.3 Интеркорелационна матрица от корелация на SpreaMap на анализирани променливи

Променливи	Куб	Петогълници	Block design	БТ-верни	БТ-грешки	БТ-конструиране
Куб	-	0.46*	0.58*	0.50*	-0.51*	0.68*
Петогълници	0.46*	-	0.55*	0.52*	-0.57*	0.49*
Block design	0.58*	0.55*	-	0.57*	-0.71*	0.76*
БТ-верни	0.50*	0.52*	0.57*	-	-0.88	0.54*
БТ-грешки	-0.51*	-0.57*	-0.71*	-0.88*	-	-0.65*
БТ-конструиране	0.68*	0.49*	0.76*	0.54*	-0.65*	-

\*корелацията е значима при  $p < 0.01$

### ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от това проучване показват, че лицата с ЛКН и с лека до умерена деменция при БА и СД показват нарушения на справянето със задачи за ЗКП, сравнено с това на здравите възрастни. Средните стойности на общите баловете от изпълнението на всички ЗК задачи в трите анализирани групи, значимо се различават (ANOVA). Множественото сравнение между отделните групи показва, че изпълнението на рисунката на петогълници не разграничава значимо и трите изследвани групи. Обяснение на този резултат може да се търси в степента на сложност на фигурата с петогълниците, сравнена с тази на куба и поредицата от табла на БТ от серия "С" и "Е", както и на моделите от Block design. Според De Renzi (27) копирането на фигура е най-простия начин за установяване на КАП. Рисунката на куб е триизмерна задача, а при такъв тип задачи са установени нарушения при пациенти, които се справят без грешки с двуизмерни задачи за ЗКП (5, 9). Съществуват данни за справяне в различна степен с рисуване на фигури от пациенти с напреднала деменция, които имат нулев резултат от Block design (23). За съжаление липсват цялостни проучвания за влиянието на сложността на конструктивната задача върху изпълнението.

В нашето проучване се установи добре изразена значима корелация между резултатите от рисунката на петогълниците и общото когнитивно нарушение, оценено с MMSE. Такава връзка е установена и от Cornack et al. (12), според които тя е характерна част от профила на когнитивното снижение при БА и Болестта на Паркинсон, при които конструктивното нарушение се развива пропорционално на глобалното когнитивно снижение.

Нашата интерпретация на факторната матрица с 4 фактора отчита досега известните данни за структурата на ЗК способност. Дефинирайки конструктивният праксис като способност за възпроизвеждане на сложни пространствени образци, при необходима репрезентация в мозъка на цялостни пространствени структури с определени вътрешни взаимоотношения на всички елементи, А. Мавлов (1) отчита трите, установени в нашето проучване елемента на ЗКП – перцептивен, изпълнителен и пространствен. Carlesimo et al. (10) публикуват данни за основна роля на: 1/зрительноперцептивния дефицит; 2/снижението на двигателната ефектив-

ност; 3/нарушението на способността за планиране и 4/общото интелектуално снижение в нарушението на ЗКП. Според Stub и Black (1985, цит. по 21) конструктивната способност е свързана в голяма степен с обработката на пространствена информация. Едновременно с това се счита за установено, че зрительно пространствените нарушения са по-изразени при БА в сравнение с другите форми на деменция в късна възраст (18) Природата на нарушенията, които водят до зрительно конструктивен дефицит както при локални мозъчни увреждания, така и при дементен синдром е тема на интензивни спорове (9), но все по-често се посочва връзката на конструктивните нарушения, като ексекутивен дефицит с функционирането на фронталните мозъчни структури (3, 27). Осъщественият от нас ФА показва, че и двата вида ЗК задачи оценяват нарушенията на зрительната перцепция, на изпълнителното функциониране и на пространствената оценка и не насочва към обособяване на рисуването и конструирането на фигури като ЗК задачи, които оценяват различни видове ЗК нарушения. Коефициентът от корелацията между тестовете за конструиране (Block design и БТ – конструиране) е с най-висока стойност, но твърде близки до неговата стойност са коефициентите от корелацията между Block design и броят грешки от БТ-рисуване, както и между БТ – конструиране и рисунката на куб.

Характеристиката на грешките от БТ показва преобладаване на изпускане и изопачаване при лицата с ЛКН и дементен синдром. Изпускането на елементи е установено при деменция и от Moore et al., (23), заедно с изопачаването на пространствените взаимоотношения.

В обобщение може да се посочи потвърждаването на нарушенията на ЗКП при рисуване и конструиране при ЛКН и лека и умерена деменция, което подкрепя използването на тези нарушения като ранен маркер в процеса на диагностициране на дементния синдром. В нашето проучване не се получи данни в полза на обособяването на рисуването и конструирането на фигури като ЗК задачи, които оценяват различни видове ЗК нарушения. Считама, че тук трябва да се отчита спецификата на когнитивните нарушения при дементен синдром и при анализирания от нас тип ЛКН, а именно паралелното снижение на специфични когнитивни способности на фона на прогресиращото интелектуално и общо когнитивно снижение, за което има все повече данни.

### ИЗВОДИ

1.В процеса на диагностициране на дементния синдром нашето проучване потвърждава като ранен диагностичен маркер нарушенията в ЗКП при рисуване и конструиране;

2.Проучването не намери данни за обособяване на рисуването и конструирането на фигури като ЗК задачи за

оценка на различни отделими видове ЗК нарушения;

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мавлов, А. Перцептивна преработка и сензорни модалности. София, БАН, 1981, 51.
2. Трайков, А. Ранна диагностика на болестта на Алцхаймер и съвовата деменция. Мозъчностъбни заболявания, 9, 2001, 2,9-12
3. Търнев, И. Пространствени нарушения и хемисферни различия в перцепцията и представността на зрещата и тактилната сензорна модалност: Дисертация. София, 1991.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (DSM-IV) Washington (DC), American Psychiatric Association, 1994, 133-146.
5. Benton, A.L. The Visual Retention Test as a constructional praxis task. *Confin. Neurol.*, 1962, 22,141-155.
6. Benton, A.L. Constructional apraxia: Some unanswered questions. In: *Contributions to clinical neuropsychology*, ed, A.L. Benton. Chicago, Aldine, 1969, 129-142.
7. Benton, A.L. *Der Benton-Test: Handbuch*. Bern et al., Hans Huber, 1972.
8. Bischof, J.A., Busse, M., Angermeyer. Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand*, 2002, 106, 403-414
9. Capruso, D.X., Hamsher, K., Benton, A.L. Assessment of visuocognitive processes. In: *Clinical neuropsychological assessment: A cognitive approach*, eds. R.L. Mapou, J. Spector. New York et al., Plenum, 1995, 137-183.
10. Carlesimo, G.A., Fadda, L., Caltagirone, C. Basic mechanisms of constructional apraxia in unilateral brain-damaged patients. *J. Clin. Exper. Neuropsychol.*, 1993, 2, 342-358.
11. Clement, J.-P., Marchan, F., Boyon, D., Monti, P., Leger, J.-M., Derousne, C. Utilization of the Draw-A-Person Test in the elderly. *Intern. Psychoger.*, 1996, 3, 349-364.
12. Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., Tovee, M. Pentagon drawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 19, 371-377.
13. Costa, P.T., Jr., Williams, T. F., Albert, M.S., Butters, N.M., Folstein, M.F., Gilman, S., Gurland, B.J., Gwyther, L.P., Heyman, A., Kaszniak, A.W., Katz, I.R., Levy, L.L., Lombardo, N.E., Orr-Rainey, N.K., Phillips, L.R., Storandt, M., Tangalos, E.G., Wykle, M.L. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias: Alzheimer's disease and related dementias panel. Rockvill: Department of health and human services, 1996, 20.
14. Ericsson, K., Hilleras, P., Holmen, K., Winblad, B. Human-figure drawing in the screening of cognitive impairment in old age. *J. Med. Scr.*, 1996, 3, 105-109.
15. Flicker, Ch., S.Ferris, B. Reisberg. A two-year longitudinal study of cognitive function in normal aging and Alzheimer's disease. *J Geriatr. Psychiatry*, 6, 1993, Apr.-June, 84-96
16. Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P. "Mini-Mental State": A Practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 1975, 12, 189-198.
17. Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P. MMSE (Bulgarian version) In: SKAN, ed. A. Jablenski (2nd edition). Sofia, FNP, 183-186.
18. Gainotti, G., Parlato, V., Monteleone, D., Corlomagno, S. Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: A comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 1992, 2, 239-252.
19. Gustafson, J.L., Waehler, C.A. Assessing concrete and abstract thinking with the Draw-A-Person technique. *J. Pers. Assessment*, 1992, 3, 439-447.
20. Kirk, A., & Kertesz, A. On drawing impairment in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1991, 1, 73-77.
21. Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York et al.: Oxford University Press, 75.
22. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34, 939-944.
23. Moore, V., Wyke, M. Drawing disability in patients with senile dementia. *Psychol. Med.*, 1984, 14, 97-105.
24. Morris, R.G., Worsley, C., Matthews, D. Neuropsychological assessment in older people: old principles and new directions. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2000, 6, 362-372.
25. Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P., Dartigues, J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, 59, 1594-1599.
26. Petersen, R., Touchon, J. Consensus on Mild Cognitive Impairment. EADC-ADCS. In: *Research and practice in Alzheimer's Disease*, eds. B. Vellas, B. Winblad, M. Grundman, L. Fitten, H. Feldman, E. Giacobini, A. Kurz. Paris, Serdi, 2005, 38-47.
27. De Renzi, E. Visuospatial and Constructional Disorders. In: *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, eds. T. Feinberg, M. Farah. New York, McGraw-Hill, 1997, 297-307.
28. Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinhunting, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaduchi, L., Orgogozo, J.-M., Brun, A., Hofman, A., Moody, D.M., O'Brian, M.D., Yamaguchi, T., Grafman, G., Drayer, B.P., Bennett, D.A., Fisher, M., Pajean, A.K., Bell, M.A., DeCarli, C., Culebras, A., Korczyn, A.D., Bogousslavsky, J., Hartmann, A., Scheinberg, P. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. *Neurology*, 1993, 43, 250-260.

*Адрес за кореспонденция:*  
 Пловдив 4002, УМБАЛ "Св.Георги",  
 Клиника по психиатрия,  
 Лаборатория по психология,  
 Рагка Масалджиева, тел.: 032/602 485,  
 E-mail: massaldjieva@abv.bg

Оригинални статии

## РАБОТНА ПАМЕТ И ЕКЗЕКУТИВЕН КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЛЕКУВАНИ С ПРЕПАРАТА INTERFERON BETA 1B

М. Райчева, Л. Трайков, Ш. Мехрабиан, И. Петрова, Х. Крушков, С. Сарафов,  
А. Андреева, С. Ванева, Д. Стоилова, Н. Никоевски, П. Шотеков

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

### SUMMARY

#### WORKING MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH INTERFERON BETA 1b

*M. Raycheva, L. Traykov, S. Mehrabian, I. Petrova, H.  
Krushkov, S. Sarafov, A. Andreeva,  
S. Vaneva, D. Stoilova, N. Nikoievsky, P. Shotekov*

*Department of Neurology, UH "Alexandrovska", Medical  
University, Sofia, Bulgaria*

Patients with multiple sclerosis (MS) have been consistently found to display deficits on tasks combining elements of complex attention, working memory and information processing speed. Reduced information processing efficiency, consequent to impaired neural transmission, has been proposed as underlying various cognitive deficits in patients with MS. The study was aimed to evaluate the effects of Interferon-beta-1b (INF beta-1b) on the specified cognitive functions. The subjects were 52 patients with relapsing-remitting MS, mean age 31.2 and 23 healthy controls, corresponding to age and education. Patients were assessed with neuropsychological battery (Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT, Stroop Test, Trail Making Test Digit Symbol) at four time points - at baseline (52 patients), at 6th month of treatment (34 patients), after one year (21 patients) and 15 patients - two years after starting treatment with INF beta-1b. The results demonstrate significant difference between performance of MS group and control group at baseline assessment of all studied cognitive functions. Significant effect was found on PASAT (errors of omission) and Stroop Test at the second assessment (6 months after starting treatment) ( $p < .05$ ). The follow up at the end of the first and the second year show slight improvement of the performance without reaching the significant level. The clear dynamic was evident in PASAT performance.

**CONCLUSIONS:** Our results are in line with the evidence that INF beta-1b has beneficial effect on information processing speed and working memory capacity in patients with relapsing-remitting MS.

**KEY WORDS:** Multiple sclerosis, neuropsychological testing, working memory, Interferon beta 1-b.

### РЕЗЮМЕ

Най-често наблюдаваните когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза (МС) са затруднено учене на нова информация, ограничената работна памет, нарушенията в сложните форми на внимание, забавената преработка на информацията. Предполага се, че намалените капацитет и скорост за обработка на информацията, като следствие от нарушеното предаване на импулса в нервната клетка, лежат в основата на наблюдаваните когнитивни дефицити.

Приема се, че лечението с Interferon-beta-1b (INF-beta-1b) е ефективно за регулиране на честотата на пристъп-

ните при пристъпно-ремитентен ход (ПР) на МС, но все още няма достатъчно категорични данни за благоприятното му въздействие и върху когнитивното функциониране.

Целта на това отворено проучване е да се изследва влиянието на INF-beta-1b (Betaferon) върху работната памет и екзекутивния контрол на пациенти с пристъпно-ремитентен ход на протичане на МС и лека степен на инвалидизация (EDSS от 2 до 4). Проведено е четирикратно изследване с една и съща невропсихологична тестова батерия – Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Stroop Color-Word Test (тест на Струн), Digit Symbol Test, Trail Making Test (ТМТ). В първото изследване преди започване на лечението са обхванати 52 пациенти, от тях на шестия месец от лечението са изследвани 34, в края на първата година - 21, а само 15 са проследени до края на втората година. Постиженията на пациентите са съпоставяни с контролна група от 23 здрави лица.

Резултатите от това проучване показват нарушения в работната памет, екзекутивния контрол и вниманието при пациенти с лека степен на пристъпно-ремитентна форма на МС. След двугодишно проследяване на тези когнитивни процеси на фона на лечение с INF-beta-1b (Betaferon) се наблюдава тенденция към подобряване на постиженията както по отделните невропсихологични тестове, така и в зависимост от продължителността на приема на медикамента. Най-съществена промяна се отчита при теста PASAT по отношение на пропуските след шест месечното лечение, а след това подобрените показатели не достигат нива на значимост и се наблюдава относително задържане на постиженията.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Множествена склероза, невропсихологично изследване, работна памет, Interferon beta 1-b.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Когнитивните нарушения при пациенти с множествена склероза (МС) са важен аспект от клиничната картина на това заболяване наред със сензорните и двигателни дисфункции. Непълноценно когнитивно функциониране и влошаване на качеството на живота при пациенти с МС се съобщава в 45-65% от случаите (14), а най-често засегнатите когнитивни сфери са паметовите процеси и ученето, скоростта на информационната преработка, сложните форми на внимание, решаването на проблемни ситуации, които са и екологично валидни индикатори за ежедневно функциониране (3, 5). При пациентите с МС системно се регистрират по-ниски постижения по тестовете, които комбинират елементи от работната памет, сложните екзекутивни аспекти на вниманието и бързата обработка на информацията (15, 6). Нарушенията в тези когнитивни сфери са обект на изучаване в редица по-нови изследвания (3, 10). Предполага се, че намалените капацитет и скорост за обра-

ботка на информацията, като следствие от нарушено предаване на импулса в нервната клетка, лежат в основата на наблюдаваните когнитивни дефицити.

Лечението с Interferon-beta-1b (INF-beta-1b) се приема като ефективно за редуциране на честотата на пристъпите при пристъпно-ремисивен ход (ПР) на МС, както и за ограничаване на прогресията при вторично прогресивна форма на болестта. Няма достатъчно категорични данни, обаче, за влиянието му върху неврокогнитивните функции особено при по-продължително лечение. Има съобщения за подобрени зрително-паметови способности при извличане на паметовите следи след 2 годишен прием на 8 млн IU (12). Selby и съавтори (1998) регистрират по-добри постижения във вербалната памет при пациенти с ПР МС лекувани поне 6 месеца с Betaseron в сравнение с пациенти без лечение, но разликата между групите не са значими. Допуска се също така, че INF-beta 1b може да доведе до невропсихологични дефицити в резултат на промени в емоционалното състояние след по-продължително лечение, но все още няма добре контролирани проучвания в тази насока. Varak и Achiron (2002) установяват значимо подобрение в процесите на вниманието и зрителната памет след едногодишно лечение с INF-beta 1b в сравнение с непрестираната контролна група. По-нови данни подкрепящи тази тенденция съобщават Lanzillo и съавтори (2006) след двегодишно отворено проучване на влиянието на препарата върху когнитивното функциониране.

#### ЦЕЛ

Изследване на влиянието на INF-beta-1b (Betaferon) върху работната памет и екзекутивния контрол на пациенти с пристъпно-ремисивен ход на протичане на МС. Това е част от проспективно отворено проучване, в което се проследява състоянието на пациенти от Неврологичната клиника на МБАЛ "Александровска" от 2000 г.

#### КОНТИНГЕНТ, МЕТОДИ И ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

##### ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА

В проучването участват 52 пациентки на възраст от 23 до 46 г. (средна възраст 31.2 г.), които се проследяват до края на лечението им с INF-beta-1b (Betaferon). Резултатите от изследването се съпоставят с контролна група от 23 здрави жени, съответстващи по възраст и образование. Всички включени пациенти са с дефинитивна диагноза МС според критериите на Poser et al (1983), с пристъпно-ремисивен ход на протичане. Продължителността на заболяването е от 1 до 18 г. (средно 5.8 г.), а броят на пристъпите варира от 2 до 15 (средно 4.5) като са регистрирани поне два за последните 2 г.). Степента на инвалидизация оценена по скалата EDSS (8) е в диапазона 2 – 4 (средно 2.8). Не са включени пациенти, за които има данни за злоупотреба с алкохол и психоактивни вещества, за психотичен епизод или депресия; които имат сериозни двигателни или сензорни нарушения. Всички пациенти са със средно или висше образование, с нормално преморбидно интелектуално функциониране и относително съхранен актуален когнитивен статус (Mini Mental State Examination = 28.6, ± 1.3).

#### ДИЗАЙН НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Пациентите са лекувани с 8 млн IU INF-beta-1b (Betaferon) инжектиран подкожно през ден. Дизайнът на проучването включва четирикратно изследване с една и съща невропсихологична тестова батерия – преди започване на лечението, на шестия месец от лечението, в края на първата година и в края на втората година. В първото изследване са обхванати 52 пациенти, от тях на 6-ти месец са изследвани 34, на 12-ти месец 21, а само 15 са проследени до края на втората година

#### МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В нашето проучване пациентите са изследвани с най-често използваните в подобни изследвания невропсихологични методики (7), които оценяват намалената ефективност на информационната преработка, работната памет и екзекутивния контрол: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) – тест за слухово проследяване на серия еднocyфрени числа, като изследваното лице трябва да събира всеки две последни числа, а числата се представят слухово през 3 сек. съгласно процедурата описана от Rao и съавтори (1991); Stroop Color-Word Test (тест на Струп) – съдържа три части: 1. четене на гуми означаващи цветовете; 2. назоваване на цветовете; 3. назоваване на цветовете на напечатани гуми, означаващи цвят различен от непосредствено възприемания (конфликтно подусловие). Това са предпочитани инструменти, защото не включват друг двигателен компонент освен вербалния отговор:

Освен това са добавени още два теста, оценяващи екзекутивните аспекти на вниманието и зрително-моторната координация, при които има и двигателен отговор: Digit Symbol Test - попълване на липсващи символи под съответни цифри; Trail Making Test (TMT) – съдържа две части: в част А се проследяват и свързват последователно числата от естествения ред, в част Б се проследяват едновременно числата от естествения ред и буквите от азбуката и се свързват алтерниращо

Таблица 1.

Използвани невропсихологични тестове при всяко изследване, когнитивните процеси, които оценяват и съответните показатели

Невропсихологичен тест	Когнитивен процес	Показатели (зависими променливи)
<i>PASAT</i>	Работна памет Скорост на обработка на информацията Устойчивост и разпределеност на вниманието Екзекутивен контрол	Брой пропуски Брой грешни отговори Брой верни отговори
<i>Stroop Color-Word Test</i>	Екзекутивен контрол Фокусирано внимание Устойчивост към интерференция	W - брой прочетени гуми за 45 sec. C - брой назовани цветовете - 45 sec. CW – брой верни конфликтни стимули за 45 sec INTFsc – интерференчен бал
<i>Digit Symbol Test</i>	Концентрация Зрително-моторна интеграция	Брой верни за 90 сек
<i>Trail Making Test</i>	Скоростно зрително търсене	Секунди за част А Секунди за част Б
<i>Част А</i>	Превключване на	
<i>Част Б</i>	вниманието	



във възходящ ред (число-буква-число-буква).

Всички използвани тестове имат времеви параметри. На таблица 1 са представени използваните тестове, ангажираните когнитивни процеси и параметрите за оценка.

#### СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Анализът на данните е проведен с модули за анализ на средни стойности ANOVA (UNIVARIATE), а при брой на лицата в групите под 20 са използвани непараметрични методи за проверка. При определяне на статистическата значимост на разликите между средните стойности са използвани традиционните нива – статистически значими при  $\alpha < 0.05$ , тенденция при  $0.05 < \alpha < 0.10$  и статистически незначими при  $\alpha > 0.10$ . Преди анализа на разликите между групите средни стойности беше направена проверка за равенството на дисперсиите по отделните показатели. При наличие на разлики в дисперсиите на показателите бе използван теста на Dunnett, а при липса на статистически значими различия данните се изследват с теста Bonferroni.

#### ХИПОТЕЗИ

1. Очакваме лечението да повлияе положително върху бързината на преработката на информацията, работната памет и екзекутивния контрол

- Намаляване на пропуските (PASAT)
- Подобряване на постиженията при теста на Струп
- По-добри резултати в графомоторната интеграция и когнитивната подвижност (Digit Symbol, TMT)

2. Очакваме различно повлияване в зависимост от ангажирането на двигателните функции.

- По-изразено подобрене в задачите без двигателен компонент

#### РЕЗУЛТАТИ

Анализиран са разликите в постиженията между следните оформени групи изследвани лица – здрави контроли и 4 групи пациенти: преди лечение с Betaferon, след 6 месечно лечение, след 1 г. и след 2 г. терапия. Получените резултати са представени като средни стойности за всяка група на Таблица 2.

Резултатите са илюстрирани на фиг. 1, фиг. 2 и фиг. 3 по отделните тестове за двегодишния период на проследяване. Значими различия се установяват между постиженията на контролната група и първото изследване

на пациентите за почти всички показатели от четирите теста ( $p < 0.05$ ). Най-изявени са разликите между контролната група и пациентите по теста PASAT – пациентите правят повече пропуски ( $p = 0.021$ ) и допускат повече грешки при последователното събиране ( $p = 0.043$ ). При част Б на TMT се установява значимо по-забавеното превключване на вниманието между цифри и букви при групата на пациентите.

При сравняване на резултатите от изходното изследване и втората оценка (на шестия месец от лечението), се наблюдава подобряване на постиженията в повечето аспекти на изследваните процеси. Най-съществена промяна се отчита при теста PASAT по отношение на пропуските, при които има тенденция към значимо намаление спрямо първото изследване ( $p = 0.061$ ).

Анализът на данните след едногодишно и след двегодишно лечение (спрямо изходните данни) показва обща тенденция към подобрене на резултатите, без да се достигат нива на значимост между отделните изследвания с изключение на броят пропуски по теста PASAT в края на първата година от лечението. Най-изразена динамика се регистрира при теста PASAT при различните видове грешки и в показателя прочетени думи на Струп теста.

Относително задържане на постиженията се наблюдава при задачите, които съдържат двигателен компонент и относително по-слабо когнитивно натоварване – Digit Symbol и Trail Making Test, част А.

#### ОБСЪЖДАНЕ

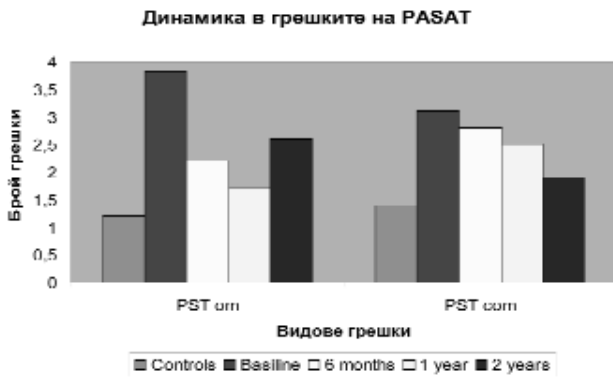
Резултатите от това проучване показват нарушения в работната памет, екзекутивния контрол и вниманието при пациенти с лека степен на пристъпно-ремитентна форма на МС. След двегодишно проследяване на тези когнитивни процеси на фона на лечение с INF-beta-1b (Betaferon) се наблюдава тенденция към подобряване на постиженията както по отделните невропсихологични тестове, така и в зависимост от продължителността на приема на медикамента. Хипотезите ни за положително въздействие върху бързината на преработката на информацията, работната памет и екзекутивния контрол се потвърждават частично. Подобрене се наблюдава при теста PASAT (пропуски) и при два от показателите на Струп теста. Отчасти се потвърждава хипотезата ни за по-изразения ефект върху задачи, ангажиращи аспекти на висшите когнитивни процеси (TMT част Б), отколкото при задачи свързани предимно с графомоторната интеграция (TMT част А), тъй като тенденцията не достига ниво на значимост.

Преди всичко данните от проучването показват ста-

Резултати от невропсихологичното изследване по групи пациенти и на контролната група (средни стойности)

Невропсихологичен тест показатели	Контролна група n = 23	Изходно изследване n = 52	След 6 месеца n = 32	След 1 година n = 21	След 2 години n = 15
<b>Stroop CW Test</b>					
W думи	91,7	68,5 <sup>a</sup>	73,4 <sup>a</sup>	74,7 <sup>a</sup>	77,2 <sup>a</sup>
C цвят	75	64,6 <sup>a</sup>	64,4 <sup>a</sup>	65,8 <sup>a</sup>	68,1
CW думи/цвят	48,4	45,1	46,2	46,8	47,2
Интерферентен бал	8,5	11,7	12,1	11,6	11,1
<b>PASAT</b>					
Пропуски	1,2	3,6 <sup>a</sup>	2,4 <sup>a</sup>	2,1 <sup>b</sup>	2,6 <sup>a</sup>
Грешки	1,4	3,2 <sup>a</sup>	2,9 <sup>a</sup>	2,7 <sup>a</sup>	1,9
Верни	27,5	23,5 <sup>a</sup>	25,1	25,6	25,3
<b>Trail Making Test</b>					
Част А (сек)	35	47,4 <sup>a</sup>	48,6 <sup>a</sup>	48,1 <sup>a</sup>	47,5 <sup>a</sup>
Част Б (сек)	74,6	106,4 <sup>a</sup>	100,3 <sup>a</sup>	98,4 <sup>a</sup>	96,4 <sup>a</sup>
Digit Symbol	58,4	40,2 <sup>a</sup>	43,6 <sup>a</sup>	43,5 <sup>a</sup>	44,2

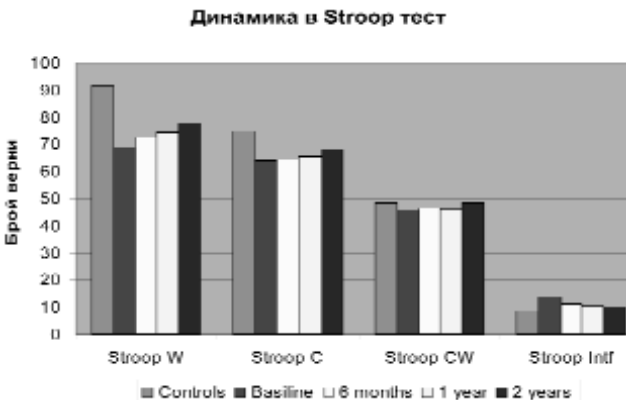
Легенда: а – статистическа значимост спрямо контролната група; б – статистическа значимост спрямо изходното изследване



Фиг. 1. PST om – пропуски при PASAT; PST com – невярно събиране при PASAT

мистически значима разлика по изследваните когнитивни процеси между пациентите с МС и съответната по възраст и образование контролна група. Подобни резултати за наличие на когнитивна дисфункция дори и при относително леки неврологичните нарушения (EDSS при нашите пациенти е в диапазона 2-4) са съобщавани и от други автори (1, 17).

В нашето изследване за първи път в България се използва утвърденият в подобни проучвания тест PASAT и беше потвърдена неговата чувствителност към откриване на леки когнитивни дефицити при пациенти с МС. Тестът традиционно е определян като оценяващ работната памет – когнитивен процес, при който основната характеристика е съхранение и манипулиране на текущата информация. Именно при тази задача, която се изпълнява във времеви дефицит, се наблюдават значимите различия с контролната група, от една страна, а от друга се отчита подобро изпълнение след шест месечното и след едногодишното лечение с Betaferon. Тестът PASAT съдържа и силен екзекутивен компонент, което се вижда и от сходството с динамиката в постиженията на другите два теста, които оценяват екзекутивния контрол - теста на Струп и втората част на TMT. Екзекутивният контрол е когнитивният механизъм, който координира изпълнението на две едновременно протичащи задачи и потиска реакцията към ненужната за ситуацията информация. Екзекутивните компоненти са едни от най-често засегнатите когнитивни функции при МС и това е преди всичко свързано с намалената скорост на информационната преработка (6). При теста PASAT е намален контролът



Фиг. 2. Stroop W – брой прочетени думи  
Stroop C – брой назовани цветове  
Stroop CW – брой назовани цветове в конфликтните стимули  
Stroop Intf – интерферентен бал

върху артикулаторния механизъм на мисленото повтаряне и едновременното мислено събиране, а при теста на Струп е намален контролът върху неподходящия автоматизиран вербален отговор. Екзекутивният контрол е в тясна връзка със скоростта на информационната преработка, която често се забавя рано в хода на болестта и се отразява пряко върху изпълнението на подобни когнитивни задачи.

Интересът към ранно откриване на когнитивни промени при пациенти с МС е основателен, защото има пряко отношение към качеството на живота им, от една страна, а от друга, е свързан с намирането на допълнителни маркери за невронална дезинтеграция. Редица съвременни изследвания изучават корелациите на постиженията при отделни невропсихологични тестове и магнитно-резонансни находки при пациенти с МС (11, 20) и при здрави лица (2). При пациентите е налице претелекция за фронталните и париеталните региони, които показват по-голям процент на засегнато бяло вещество, а обемът на лезиите е високо корелиран с теста PASAT. Когнитивните дисфункции, често наблюдавани дори и при леки форми на МС, могат да се свържат с на-



Фиг. 3. Динамика при Trail Making Test

рушената интеграция между фронталните и париетални отдели, които са тясно свързани с процесите на сложните форми на внимание и работната памет.

Нашите резултати са в съответствие с най-новите данни за вероятен положителен ефект на INF-beta-1b върху когнитивното функциониране на пациенти с пристъпно-ремисентен ход на МС след двегодишно приложение на препарата (4,9). Установените от нас прояви на подобрение са най-ясни след шест месечното лечение, а след това подобрените показатели не достигат нива на значимост и се наблюдава относително задържане на постиженията. Недостатък на представеното изследване е постепенното отпадане на обхванатите отначало пациенти и сравнително малката група пациенти преминали през невропсихологичното изследване след двегодишна терапия с Betaferon, както и липсата на повторни изследвания при контролната група.

В заключение, изследването подкрепя досегашните данни, че терапията с INF-beta-1b (Betaferon) наред с намаляването на броя на пристъпите и забавяне на прогресията на болестта също така задържа когнитивния упадък при пациенти с пристъпно-ремисентен ход на МС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Трайков Л., Николова Г., Шалаявска А., Иванова С., Георгиев Д., Янчева С. Нарушения в паметта и екзекутивните функции при болни с множествена склероза. Мозъчно-съдови заболявания, 10, 2002, 2, 24-27.
2. Audoin, B., Ibarrola, D., AuDuong, M.V., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Cherif, A., Cozzone, P.J., Ranjeva, J.P. Functional MRI

- study of PASAT in normal subjects. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 18, 2005, 2, 96-102.
3. Archibald, C.J., Fisk, J.D. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychology*, 22, 2000, 5, 686-701.
  4. Barak, Y., Achiron, A. Effect of Interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *European Neurology*, 47, 2002, 1, 11-14.
  5. Bobholz, J.A., Rao, S.M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16, 2003, 3, 283-288.
  6. D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., Grossman, M. Working memory impairments in multiple sclerosis: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, 10, 1996, 1, 51-56.
  7. Fisk, J.D., Archibald, C.J. Limitations of the passed auditory serial addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 2001, 3, 363-372.
  8. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1983, 11, 1444-1452.
  9. Lanzillo, R., Prinster, A., Scarano, V., Liuzzi, R., Coppola, G., Florio, C., Salvatore, E., Schiavone, V., Brunetti, A., Muto, M., Oreifice G., Alfano, B., Bonavita, V., Brescia Morra, V. Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphism in a series of MS patients treated with INF beta-1b. *Journal of Neurological Science*, 245, 2006, 1, 141-145.
  10. Parmenter, B.A., Shucard, J.L., Benedict, R.H.B., Shucard, D.W. Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12, 2006, 5, 677-687.
  11. Piras, M.R., Magnano, I., Canu, E.D., Paulus, K.S., Satta, W.M., Soddu, A., Conti, M., Achene, A., Solinas, G., Aiello, I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 2003, 7, 878-885.
  12. Pliskin, N.H., Hamer, D.P., Goldshtein, D.S., Towle, V.L., Reder, A.T., Noronha, A., Arason, B.G. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*, 6, 1996, 47, 1463-8.
  13. Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annual Neurology*, 13, 1983, 3, 227-231.
  14. Rao, S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neuropsychology*, 8, 1995, 3, 216-220.
  15. Rao, S.M., St.Aubin-Faubert, P., Leo, G.J. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, 11, 1989, 4, 471-477.
  16. Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns and prediction. *Neurology*, 41, 1991, 12, 685-691.
  17. Ruggieri, R.M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N., Piccoli, F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS  $\leq$  3.5. *Acta Neurological Scandinavica*, 108, 2003, 5, 323-326.
  18. Ryan, L., Clark, C.M., Klonoff, H., Li, D., Paty, D. Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images. *Neuropsychology*, 10, 1996, 2, 176-193.
  19. Selby, M.J., Naomi, L., Williams, J.M., Dawson, A. Interferon Beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Perceptual & Motor Skills*, 86, 1998, 3, 1099-1106.
  20. Sperling, R.A., Guttmann, C.R.G., Hohol, M.J., Warfield, S.K., Jakab, M., Parente, M., Diamond, E.L., Daffner, K.R., Olek, M.J., Orav, E.J., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Weiner, H.L. Regional Magnetic Resonance Imaging Lesion Burden and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol*, 58, 2001, 1, 115-121.

Адрес за кореспонденция:

Маргарита Радоглова Райчева, г.п.

УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел.: 92 30 544

e-mail: margiraycheva@yahoo.com

## Оригинални статии

# КОГНИТИВЕН ЕФЕКТ НА ОКСКАРБАЗЕПИН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Велizarова, Л. Трайков

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

### SUMMARY

#### COGNITIVE EFFECT OF OXCARBAZEPINE IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

R. Velizarova, L. Traykov

Oxcarbazepine is a keto homologue of carbamazepine with completely different metabolic profile. It is effectively used as monotherapy or adjunctive therapy for partial seizures with or without secondarily generalized tonic-clonic seizures. 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 in a group of adult patients with focal epilepsy treated with Oxcarbazepine.

We investigated 16 patients with complex partial or secondarily generalized seizures (MMSE = 29.3) as compared with 30 normal controls (MMSE = 29.1). The study groups were closely matched in terms of age and education. All subjects were assessed by means of a comprehensive neuropsychological battery designed to measure reaction time, memory, attention, naming, praxis and executive functions.

Patients with epilepsy had a significantly worse scores than the normal controls on the category verbal fluency (respectively 20.4 + 4.5 v/s 24.0 + 4.2,  $p < 0.05$ ) and on the literal verbal fluency (12.8 + 4.9 v/s 15.8 + 3.7,  $p < 0.05$ ). There is a lack of significant differences with respect to all the rest of tests and scales.

The patients with epilepsy have a need of long-term anti-convulsant therapy. Oxcarbazepine has a favorable cognitive profile, probably connected with the lack of directly suppressing effect over the brain inhibitory mechanisms. The efficacy and safety of Oxcarbazepine make it promising

antiepileptic drug for a long treatment.

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

### РЕЗЮМЕ

Оскарбазепинът е кето хомолог на карбамазепина с напълно различен метаболически профил, успешно прилаган за монотерапия и допълващо лечение на пациенти с парциални припадъци със или без вторична генерализация. Осъден е броят на публикуваните до момента проучвания за неговия когнитивен ефект.

Целта на настоящото проучване е да се изследва когнитивното функциониране на възрастни болни с фокална епилепсия, лекувани се с окскарбазепин.

Изследвани са 16 болни с комплексни парциални припадъци със или без вторична генерализация лекувани повече от шест месеца с окскарбазепин в терапевтични дози (средно 950 мг/дн). Всички участници в проучването са оценени с невропсихологична батерия предназначена да измерва вербална и невербална памет, внимание, реакционно време, конструктивен праксис, речевни и ексекютивни функции. Резултатите на групата болни 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 категорична (съответно 20.4+4.5 спрямо 24.0+4.2,  $p < 0.05$ ) и литерална вербална флуидност (12.8+4.9 спрямо 15.8+3.7,  $p < 0.05$ ). Не се установяват значими разлики по отношение на останалите тестове и скали.

Болните с епилепсия се нуждаят от продължително медикаментозно лечение, което обуславя необходимостта от познаване на хроничните странични ефекти на АЕМ, съществена част, от които са когнитивните нарушения. Окскарбазепин притежава благоприятен когнитивен профил, вероятно свързан с липсата на директен подтискащ ефект върху инхибиторните механизми на мозъка, което го прави надежден и сигурен медикамент за дългосрочна употреба.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** фокална епилепсия, когнитивни функции, памет, реч, езекутивни функции, окскарбазепин.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е многостепенен и прогресивен процес. Промените, възникващи на клетъчно и молекулярно ниво, по време на припадък и след него, нарушават баланса между ексцитаторна и инхибиторна невротрансмисия и имат за краен ефект увеличена хипервъзбудимост, предиспозиция към повтарящи се припадъци и задълбочаващ се когнитивен дефицит (4). В повечето случаи пациентите с епилепсия се нуждаят от продължително медикаментозно лечение, с реална възможност за насладване във времето на хроничните странични ефекти на антиепилептичните медикаменти (АЕМ). Познаването на когнитивния ефект на отделните АЕМ има голяма практическа стойност при преценката на отношението риск : полза от провежданото лечение.

Окскарбазепин (ОХС) е кето хомолог на карбамазепин (CBZ) с напълно различен метаболитен профил. При човека кето групата бързо се редуцира и се получава главният активен метаболит на ОХС-монохидрокси дериват. Одобрен е в Европа през 1999 г. за монотерапия и допълващо лечение на пациенти с парциални припадъци със или без вторична генерализация над 6 годишна възраст (3).

Оскъден е броят на публикуваните до момента проучвания за когнитивния ефект на ОХС. Характерна особеност на използваните дизайни са ниските дози на ОХС и кратките срокове на проследяване, което не позволява изграждането на реалистична представа за когнитивния ефект на медикамента.

Целта на настоящото проучване е да се изследват когнитивните функции на пациенти с криптогенна фокална епилепсия, лекуващи се с ОХС и да се съпоставят резултатите им с тези на здрави контроли.

## КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 16 болни с 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 ОХС > 6 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.

Клиничната характеристика на пациентите с ОХС е представена на табл. 1. Болните с вторично генерализи-

рани припадъци (81%) са повече от болните с парциални припадъци (19%), но честотата на вторично генерализираните припадъци е значително по-малка от тази на парциалните (0.1/мес спрямо 2/мес). В повечето случаи се касае за дългогодишна фокална епилепсия, добре компенсирана след включването на ОХС и провеждането на лечение минимум 6 месеца с оптимални дози. Показател за клиничния ефект на ОХС, освен ниската пристъпна честота, са и ЕЕГ изследванията, които са нормални при 62% от болните. С фокални абнормности са 38% от болните, като при 32% локализацията е темпорална, а

Табл. 1 Клинична характеристика на пациентите с ОХС.

Клинични параметри	Пациенти с ОХС
Вид на припадъците- ПП/ВГТКП (%)	3/13 (19/81)
Давност на епилепсията (год.)	1-22 (ср. 6.1)
Честота на ПП последната год. (бр./месечно)	0-8 (ср. 2)
Честота на ВГТКП последната год. (бр./месечно)	0-0.3 (ср. 0.1)
Лечение с ОХС (зод.)	0.5-1 (ср. 0.8)
Дози (mg/d)	900-1200 (ср.950)
Плазмени нива на ОХС (mg/l)	ср.11.4
ЕЕГ: Нормална- бр. болни (%)	10 (62%)
Фокални абнормности – бр. болни (%)	6 (38%)
- темпорална локализация	- 5 (32%)
- фронтална локализация	- 1 (6%)
КПП-комплексни парциални припадъци; ВГТКП-вторично генерализирани тонично-клонични припадъци; ОХС-окскарбазепин.	

при 6%-фронтална.

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). Степенът на депресивност е отчетена със скалата на Zung. Паметта е изследвана с: Digit Span (foreward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), за оценка съответно на краткосрочната памет; Word List Memory Test (WLMT) за оценка на 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. Реакционното време на случайната поява на зрители стимул е измервано в msec чрез компютърна програма SuperLab, прогукн на Cedrus Corporation-USA.

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

## РЕЗУЛТАТИ

Демографската характеристика, резултатите от изследването на депресивността (скала на Zung) и MMSE на пациентите с ОХС и на здравите контроли са представени на табл. 2. Не се установяват значими разлики между групите за тези показатели.

Табл. 2: Демографска характеристика и MMSE на включените групи

Характеристики (n=30)	ОХС (n=16)	Контроли
Пол (Ж/М)	9/7	18/12
Възраст	25.0 (7.0)	29.9 (9.8)
Образование	11.3 (2.0)	11.3 (2.1)
MMS/30	29.3 (0.9)	29.1 (1.2)
Zung	32.4 (8.5)	30.9 (7.2)

MMSE = mini mental state examination. Zung-скала за депресивност.

Данните са средни аритметични  $\pm$ (SD).

Резултатите от изследването на вниманието и ексекутивните функции, праксис, реакционното време, краткосрочната и невербалната дългосрочна памет при болните с ОХС и при здравите контроли са представени на таблица 3.

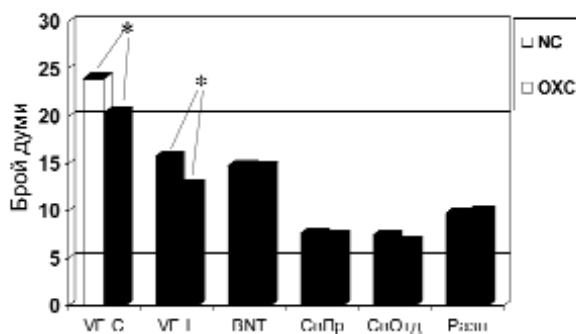
Анализирането на тези данни с t-test не установява значими разлики в сравнение със здравите контроли.

Табл. 3. Резултати от изследването на внимание, ексекутивни функции, праксис, реакционно време, краткосрочна и невербална дългосрочна памет.

Тест	Контроли	Болни	P<
Digit Symbol Test (бр.)	55.5 $\pm$ 11.3	54.6 $\pm$ 12.8	0.8077
Stroop 3 (бр.)	45.7 $\pm$ 9.2	47.9 $\pm$ 13.9	0.4845
Cancellation E (sec)	217.3 $\pm$ 54.4	202.7 $\pm$ 60.3	0.4742
Cancellation O (sec)	153.3 $\pm$ 33.2	144.5 $\pm$ 52.2	0.5387
TMT-A (sec)	44.8 $\pm$ 14.8	37.9 $\pm$ 9.9	0.2579
TMT-B (sec)	87.6 $\pm$ 28.1	76.9 $\pm$ 29.5	0.6550
Digit Span (forward)	6.43 $\pm$ 0.8	6.4 $\pm$ 0.8	0.9894
Digit Span (backward)	5.3 $\pm$ 1.1	5.8 $\pm$ 1.1	0.2521
Праксис	10.8 $\pm$ 0.5	10.8 $\pm$ 0.7	0.933
Невербална дългосрочна памет	12.7 $\pm$ 1.6	12.7 $\pm$ 1.4	0.9814
Реакционно време	188.5 $\pm$ 43.4	213.9 $\pm$ 73.4	0.3159

Данните са средни аритметични  $\pm$ SD.

Пациентите с ОХС генерират значимо по-малък брой думи от контролите при изпълнението на тестовете за категорична и литерална вербална флуидност, без да показват статистически значимости спрямо контро-



Забележка: VF-C-категорична вербална флуидност (животни); VF-L-литерална вербална флуидност (М); BNT-Възникващо Невъзникващо Тест; СпПр-словобудно и опосредствено приликмине; СпОд-свободно отделено приликмине; Разг-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.

лите по отношение на назоваването (BNT), заучаването на вербален материал, отдалеченото припомняне и разпознаването.

## ОБСЪЖДАНЕ

Пациентите с криптогенна фокална епилепсия, лекуващи се с ОХС показват отклонения на две от отчетените 20 когнитивни характеристики. Нарушенията засягат единствено аспектите на вербалната флуидност.

Приложеният дизайн спомага да се оцени когнитивния ефект на ОХС, 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 несъществени различия с контролната група здрави лица.

Анализът на клиничните променливи на болните с ОХС показва значителна давност на епилепсията и регулирани, но не напълно овладяни припадъци с нисък процент на интериктални фокални абнормности.

По-ниските оценки, които болните с ОХС получават в сравнение с контролите, по отношение на вербалната флуидност отразяват смущение в контрола на вербалната асоциация и насочват към фронтална ексекутивна дисфункция. Те обаче, са значително по-малко и по-леко изразени от тези при нелекуваните болни с епилепсия (1, 11, 12). ОХС не засяга вниманието и паметта, които са най-ранимите когнитивни функции от въздействието на АЕМ (10).

Съгласно изнесените в литературата данни от проучвания при здрави доброволци, ОХС не влошава когнитивните функции, дори нещо повече-подобрява скоростта на писане и изпълнението на задачите за фокусирано внимание (5). Получените от нас данни за когнитивния ефект на ОХС са в съгласие със съобщените от други автори (8, 13, 2, 9) при пациенти с новооткрита епилепсия. Въпреки по-дългия период на проследяване и по-високите терапевтични дози на ОХС в нашето проучване, спрямо цитираните от други автори (5, 9, 13), получените резултати имат сходен характер. Наблюдяването смущение във вербалната флуидност е често срещано при пациенти с епилепсия и би могло да се свърже с увреждащия ефект на самото заболяване.

В заключение, получените резултати дават основание да се счита, че ОХС притежава благоприятен когнитивен профил, което най-вероятно се дължи на липсата на директен подтискащ ефект върху инхибиторните механизми на мозъка (6, 7). Необходимо е продължително проследяване на по-широк контингент пациенти от различни възрастови групи за допълване на информацията за когнитивния ефект на ОХС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Велizarова 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. Aikia M, Kaviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen R. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. Epilepsy Res 1992;11:199-203.
3. Aldenkamp AP, de Krom M, Rejs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. Epilepsia, 2003;44(Suppl 4):21-29.
4. Clark S, Wilson W. Mechanisms of epileptogenesis and the expression of epileptiform activity. In: The treatment of epilepsy: principles and practice. Williams & Wilkins, 1996, 53-81.
5. Curran HV, Java R. Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:529-33.
6. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurol Scand 2003;108(Suppl 180):23-32.

7. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):S53-67.
8. Laaksonen R, Kaimola K, Grahn-Teravainen E, Waltimo O. A controlled clinical trial of the effects of carbamazepine and oxcarbazepine on memory and attention. (Abstract). 16th International Epilepsy Congress, Hamburg, 1985.
9. McKee PJ, Balacklaw J, Forrest G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27-32.
10. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1177-1182.
11. Prevey, ML., Delaney, RC., Cramer, JA., Mattson, RH. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy Res*, 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. Sabers A, Moller A, Dam M, et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy : effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol scand* 1995;92:19-27.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Реана Велizarова, Неврологична клиника, УМБАЛ "Александровска",  
бул. "Г. Софийски" № 1, 1431 София, България  
02/92 30 671; 0887393821; e-mail:  
reana\_velizarova@yahoo.co.uk

## Оригинални статии

# ЕФЕКТИВНОСТ И ПОНОСИМОСТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ ЕПИЛЕПСИИ У ДЕЦА С CONVULEX CHRONO /SODIUM VALPROATE/

И. Литвиненко, Д. Христова<sup>1</sup>

Детска неврологична клиника, Катедра по педиатрия, МУ – София

<sup>1</sup>Медицински център „Детско здраве“

### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF THERAPY FOR DIFFERENT TYPE OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH CONVULEX CHRONO

I. Litvinenko, D. Hristova

**PURPOSE:** The utility of Convulex chrono in the treatment of both generalized and partial epilepsies in children has been demonstrated. This study was implemented in order to collect additional clinical data on the effectiveness and tolerability of Convulex chrono used in patients newly or recently diagnosed with epilepsy.

**METHODS:** The study included 30 children newly or recently diagnosed with generalized or partial epilepsies. Treatment was initiated with Convulex chrono given orally. The mean dose was 32,2 mg/kg daily. Seizure control and occurrence of adverse events were assessed after three months of treatment.

**RESULTS:** The retention rate in the study at three-months was 93 % . At this time 73% of subjects were seizure-free and another 20% were with more than 50% reduction of seizures. No serious side effects were observed – only in 2 cases light adverse events of gastrointestinal tract were observed.

**CONCLUSION:** Convulex chrono is effective and shows unacceptable tolerability as a first-line therapy for children with both generalized and partial epilepsies.

**KEY WORDS:** Convulex chrono, epilepsy, effectiveness, tolerability

### РЕЗЮМЕ

**ЦЕЛ:** Деца с различни – генерализирани и парциални форми на епилепсия са третирани с Convulex chrono. Проучването дава възможност за натрупване на собствен клиничен опит с отчитане ефективността и поносимостта при използването на Convulex chrono за лечение на новодиагностицирани болни с епилепсия.

**МЕТОД:** Проучването обхваща 30 деца с новодиагностицирана генерализирана или парциална епилепсия. Започнато е лечение с орално приложение на Convulex chrono. Средната доза е 32,2 mg/kg за 24ч. Ценен е постигнатият контрол над пристъпите и появата на странични ефекти в рамките на 3 месечно наблюдение.

**РЕЗУЛТАТИ:** Общата ефективност по отношение на редуцията на пристъпите в рамките на третия месец бе 93%. За този период 73% от случаите бяха свободни от пристъпи, а още 20% показаха редукция на пристъпите с над 50%. Не бяха наблюдавани сериозни странични ефекти - само в 2 случая имаше прояви от страна на гастроинтестиналния тракт и то лекостепенни.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Convulex chrono е ефективен и с добра поносимост при използването му като първо средство за лечение на деца с генерализирани и парциални епилепсии.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Convulex chrono, епилепсия, ефективност, поносимост.

### УВОД

VPA са познати като антиконвулсант и от 1963 год. (1). За тези над 40 год те са си извоювали място на най-широко използваните антиепилептични медикаменти, подходящи и за лечение практически на всички видове епилепсии (5, 13).

Това се дължи на:

А. Широкия спектър на действие, което е резултат на множествения механизъм на действие на VPA (8, 15):

1. Фацититрат GABA – ергичната невротрансмисия
2. Инхибитрат главните възбудни невротрансмитери – аспартат и глутамат
3. Блокатор волтажно-зависимите Na<sup>+</sup> канали.
4. Въздействат на допаминергичните и серотонинергичните невротрансмисии.

Б. Повлияване на практически всички типове епилептични пристъпи

1. Генерализирани: тонично-клонични, тонични, клонични, атонични, миоклонични, абсанси (1, 2, 4, 6, 17)
2. Парциални със или без вторична генерализация (5, 8, 9, 13)

В. Удобни за приложение в детска възраст поради наличие и на сиропни форми (1, 14)

Г. Възможно приложение при епилептичен статус – конвулсивен (6, 10) и неконвулсивен (1, 7).

Д. Малко и добре известни странични ефекти (1)

Е. Налични хроно форми, които постигат стабилна

серумна концентрация и създават удобство като възможен двукратен прием в рамките на 24 часа (8)

**ЦЕЛ**

Отдавна имаме опит от приложението на обикновенния Convulex – натриево сол на валпроевата киселина в сиропна и таблетна форма при лечение на деца с различни форми на епилепсия.

Сега си поставихме за цел да оценим ефективността и надеждността на таблетките Convulex chrono с удължено действие от 300 и 500 мг в рамките на едно проспективно отворено проучване.

Тази разновидност на медикамента има всички преимуществата на хроно формите – позволява двукратен прием, с което улеснява контрола от страна на родителите над провежданото лечение и предполага по-стабилни плазмени концентрации.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОД**

Наблюдавахме 30 деца на възраст между 4 и 17 години - средно 10,3 г.(SD±2,68), 17 момичета и 13 момчета, с различни по форма епилепсии – генерализирани и парциални. Пациентите бяха с новооткрита епилепсия с най-малко 2 пристъпа за последият месец преди започване на лечението, а максималният брой пристъпи при един от случаите с абсансна епилепсия достигаха до десетки в рамките на 24 ч. Давността на епилепсията бе най-голяма при едно от децата с Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове + синдром (GEFS+), което имаше първи пристъпи под формата на фебрилни гърчове на 11 и 19 мес. Възраст и изява на нови два ГТКП при афебрилитет на 4 год. и 6 мес. Последните бяха повод за поставяне на диагнозата и започване на лечението. При всички деца се стартира лечение с Конвулекс хроно под формата на монотерапия.

Приложихме препарата в постепенно покачваща се (с по 10 mg/kg. през 3 дни) доза до прицелна около 25 - 30 mg/kg /24h.

Проследихме изходно и на първия месец от лечението чернодробни проби – АСАТ и АЛАТ.

Измерена бе серумната концентрация на медикамента след периода на титриране.

Отчете се ефективността на медикамента по степен на редукция на епилептичните пристъпи в проценти – като пълно купиране (100%), значима редукция над 50% и слаб ефект – редукция с по-малко от 50%, както и поносимостта по наличието на странични ефекти.

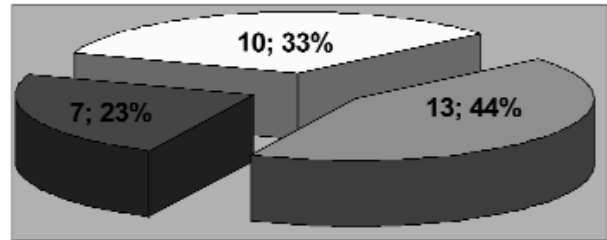
Периодът на наблюдение за сега е като минимум 3 месеца.

Според вида на пристъпите разпределението на наблюдаваните пациенти е представено на фиг.1. Преобладават пациенти с генерализирани форми на епилепсия: с първично генерализирани са 44%, а парциални с вторична генерализация - 33%. В 23% от случаите наблюдаваните пациенти са с парциални форми на заболяването.

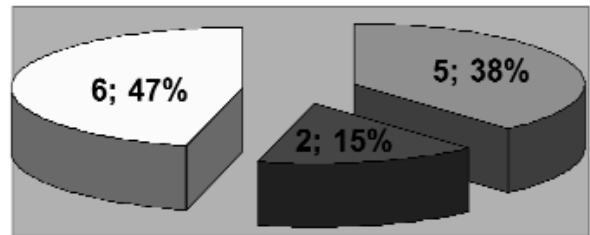
От своя страна първично генерализираните форми се представят като подтипове в наблюдавания от нас контингент по следния начин (фиг.2): абсансни – 47%, генерализирани тонично-клонични – 38% и Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове + синдром (GEFS+) – 15%.

Парциалните епилепсии се разпределяха по следния начин: Роландова епилепсия – 3 деца, с прости парциални пристъпи – 2 деца, с комплексни парциални пристъпи и с адверзивни – по 1 дете.

При 17 от наблюдаваните пациенти е проведено мозък-изобразяващо изследване СТ или ЯМРТ на ЦНС.



Фиг.1 Разпределение на наблюдаваните пациенти според вида на пристъпите в абсолютен брой и в % (n=30).



Фиг.2. Разпределение на първично генерализираните пристъпи в абсолютен брой и в % (n = 30).

При 6 от децата е уточнена етиологията на епилепсията:

- Едно от децата е с Туберозна склероза
- Две са с доказана хипокампадна склероза
- Едно има поренцефална киста
- Едно е с корова атрофия
- Едно е с посттравматична епилепсия

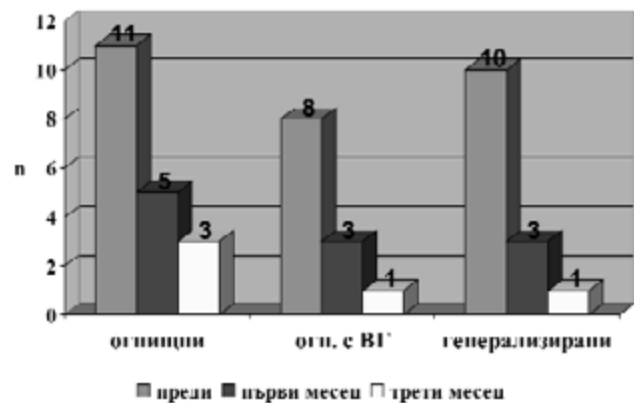
Две от децата имат фамилна обремененост, първоначалната изява е под формата на фебрилни гърчове, последвани от такива при афебрилитет и най-вероятно се касае за Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове + синдром.

Три от децата покриват клиничните и ЕЕГ критерии за Роландова епилепсия.

**РЕЗУЛТАТИ**

Ефективността от приложеното лечение с Convulex chrono е преценена по степента на редукция на пристъпите в проценти – пълно купиране (100%), значима редукция (с над 50%) и слаб ефект – редукция с по-малко от 50%, отчетена на първия и на третия месец от началото на наблюдението и е отразена на фиг.3.

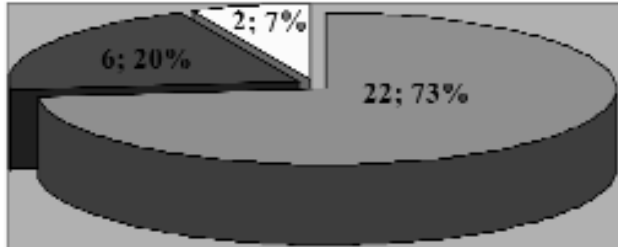
При 22 деца наблюдавахме пълно купиране на пристъпите в края на 3 месечния период на наблюдение. При 18



Фиг.3. Степен на редукция на пристъпите при различните форми на епилепсия –купиране -100%, значима редукция с над 50% и слаб ефект I редукция под 50%

от тях ефектът е постигнат още в първия месец при доза на Convulex chrono 25–30 mg/kg. При 4 дозата е покачена до 40 mg/kg., след което също е постигнато пълното купиране. При две от децата след непълно повлияване е добавен carbamazepine, при други две oxcarbamazepine и при четири - clonazepam.

Сборната ефективност за всички видове епилепсии е следната (фиг.4) – пълно купиране на пристъпите в 73%, значима редуция (с повече от 50%) в 20% от случаите и слаб ефект (редукция с по-малко от 50%) в 7% от наблюдаваните деца.



■ пълно купиране ■ значима редуция □ слаб ефект

Фиг.4. Сборна ефективност за всички видове пристъпи в абсолютен брой и в % (n=30).

Средната първоначална доза на медикамента след титрирането му бе 32,2 mg/kg (SD±2,68). При така дозирания Convulex chrono бяха отчетени серумни концентрации на всички пациенти над 350 μmol/l, тоест в терапевтичната зона. При повече от половината (16 деца) то бе в горните граници на терапевтичната зона - между 500 и 700 μmol/l.

В ЕЕГ изследването при стартиране на лечението и след първия, както и след третия месец са отчетени следните промени фиг.5. Най-добри резултати са отчетени по отношение на генерализираната възбудна активност в ЕЕГ – купирана при 7 от 10 случая в рамките на първия месец от лечението и при още два в рамките до 3 месеца. С пълно купиране в рамките на първия месец са 4 от децата с абсансни епилепсии – което корелира и с отличния клиничен ефект при тези пациенти. При другите 2 абсансни епилепсии имаше значимо подобрение без пълно купиране в рамките на първия месец, но след добавяне към терапията на clonazepam в края на третия месец и при тях не се регистрира генерализирана пароксизмална активност от специфичен тип. Другите 2 случая с пълно повлияване по отношение генерализираната пароксизмална активност в ЕЕГ в рамките на първия месец бяха двете пациентчета с Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове + синдром. С пълно повлияване на генерализирания тип промени в рамките на първия месец от лечението бе и един пациент с ГТКП по време на сън.

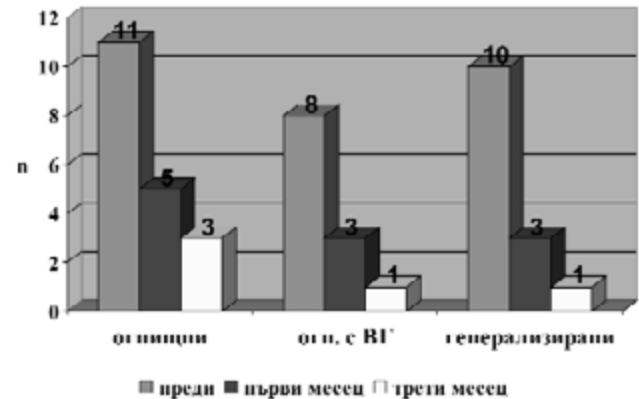
При огнищния тип промени с вторична генерализация – нормализация се наблюдава в 5 от 8-те случая в края на първия месец и в още 2 до 3 месеца.

При огнищния тип промени в ЕЕГ в 6 от 11-те деца има пълно купиране на фокуса в края на първия месец и при още 2 до края на третия месец.

При 3 от случаите с огнищни промени в по един от тези с първично и с вторично генерализиран тип възбудни патерни нямаше пълно купиране в рамките на тримесечния период на наблюдение. Това са предимно пациенти с доказана органична лезия – децата с туберозна склероза, с поренцефалната киста, с посттравматична

епилепсия и с хипокампадна склероза, както и едно от децата с ГТКП без уточнена етиология.

При едно от децата при абсолютно сигурни епилептични пристъпи липсваха възбудни промени както в из-



Фиг.5. Повлияване на различните типове възбудна активност в ЕЕГ на 1 и на 3 мес. от началото на лечението с конвулекс хроно.

ходните така и в контролните ЕЕГ изследвания.

При 7 от децата в началното ЕЕГ наред с пароксизмалната активност от различен тип се наблюдаваха и дифузни промени в основната активност, като само при 2 от тях тези промени макар и в по-слаба степен персистираха в края на тримесечния период на наблюдение. При едното това съвпаднаше и със задържане на огнищните промени от възбуден тип и непълния клиничен ефект – детето с туберозна склероза.

При всички изследвани деца липсваха отклонения от страна на трансаминазната активност, както изходно така и при контролното изследване на първия месец от лечението.

Странични прояви от типа гагене и енократно повръщане бе наблюдавано при 2 деца, при които с намаляване на дозата оплакванията се преодоляха.

При нито един от пациентите не се наложи преустановяване на лечението с Convulex chrono, поради странични явления или поради липса на ефективност.

## ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на получените резултати показва добър клиничен ефект – в преобладаващата част от случаите има пълно купиране или значима редуция на пристъпите при подчертано добра поносимост.

Ефективността на Convulex chrono е голяма, както при първично генерализирани, така и при огнищни с вторична генерализация пристъпи. Това съвпада с литературните данни, които сочат ефективност на валпроатите при този вид пристъпи сравнима с тази на carbamazepine, phenitoin и phenobarbital, но при значимо по-добра поносимост (1, 8, 14, 16, 17). VPA са по-ефективни от lamotrigine и topiramate при идиопатични генерализирани епилепсии (12). В унисон с отчетения клиничен ефект са и резултатите по отношение повлияване първично и вторично генерализираните промени в ЕЕГ изследването.

Convulex chrono е особено подходящ за третиране на пациенти с абсансни епилепсии, при които имаме почти във всички случаи пълно овладяване на пристъпите, подобно на съобщаваното и от други автори, според които ефектът е сравним с този на етосуксимицидите (3, 8).

И при различните видове парциални пристъпи ефек-



тивността на Convulex chrono също е голяма – в 70% за нашето наблюдение имат пълно купиране на пристъпите и съществено намаляване на огнищния тип промени в ЕЕГ. Литературните данни също сочат добра ефективност при парциална епилепсия, сравнима с тази на carbamazepine и phenytoin (1, 10, 13, 14).

Общата ефективност за всички видове пристъпи при нашето наблюдение е - пълно купиране (свободни от пристъпи) 73%, значима редукция (с повече от 50%) в 20% и слаб ефект (намаляване с по-малко от 50%) в 7% от случаите. Случаите със слаб ефект са на пациенти с подлежащи органични промени в ЦНС.

Страничните ефекти са редки, предвидими и до голяма степен преодолими. В рамките на нашето наблюдение те са само при две деца от страна на гастроинтестиналния тракт – гадене и повръщане, но с преходен характер, каквито са и данните от сходни проучвания на други автори (8, 14). В наблюдаваната от нас група липсваха промени от страна на чернодробните проби. Не бяха наблюдавани други странични явления, като наддаване на тегло, косопад и промени в кръвната картина, каквито са известни за VPA, но срокът за наблюдение засега е само 3 месечен и доколкото проучването е отворено, наблюдението върху тези пациенти ще продължи.

Практично впечатление, че при умерени дози на килограм телесна маса – около 30мг Convulex chrono показва високи серумни концентрации – към горните граници на терапевтичната зона. Това говори за добрата усвояемост на медикамента, постигане на добри плазмени нива, което рефлектира в добри резултати от лечението.

Хроно формата освен с добрия ефект и стабилна серумна концентрация е удобен за деца в училищна възраст поради избягване необходимостта от обеден прием, който е труден за контролиране от страна на родителите.

#### ИЗВОДИ

- Convulex chrono е с добър клиничен ефект по отношение купиране, както на генерализирани, така и на парциални епилептични пристъпи
- В умерени дози на приложение създава добри плазмени концентрации
- Добре повлиява пароксизмалната активност от генерализиран или огнищен тип в ЕЕГ
- Отличава се с добра поносимост и липса на значими странични ефекти

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenkamp A, Vigevano F, Arzimanoglou A, Covanis A. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. Acta Neurol Scand Suppl. 2006;184:1-13
2. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:125-32
3. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of absence seizures (petit mal). Dev Med Child Neurol. 1982; 24: 830-836
4. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:112-6
5. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs. 1994 Feb;47(2):332-72
6. Destina Yalcin A, Forta H, Kilic E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. Seizure. 2006 Sep;15(6):359-65. Epub 2006 Jun 21
7. Dirik E, Yis U, Hudaoglu O, Kurul S. Nonconvulsive status epilepticus and neurodevelopmental delay. Pediatr Neurol. 2006 Sep;35(3):209-12
8. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. Paediatr Drugs. 2006;8(2):113-29
9. Johannessen SI, Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. Drugs. 2006;66(13):1701-25
10. Kuncikova M. A multinational Observational Study of Effectiveness and Tolerability of First-line Monotherapy with Sodium Valproate (Depakine) for Partial Epilepsy. Epilepsia. 2005; 46, Suppl 6: p184
11. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. Neurology. 2006 Jul 25;67(2):340-2
12. Nicolson A, R E Appleton, D W Chadwick, D F Smith. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2004; 75:75-79
13. Penry JK, Dean JC. Valproate monotherapy in partial seizures. Am J Med. 1988; 84: 14-16
14. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs. 2002;16(10):695-714
15. Pinder RM, Brougden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. Drugs. 1977; 13: 81-123
16. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy: the Pediatric EPITEG Collaborative Group. Dev Med Child Neurol. 1995; 37:97-108
17. Wilder BJ, Ramsay RE, Murphy JV, Karas BJ, Marquardt K, Hammond EJ. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. Neurology. 1983 Nov;33(11):1474-6.

## Описание на клиничен случай ОСОБЕНОСТИ НА КОГНИТИВНИЯ ПРОФИЛ ПРИ МУЛТИСИСТЕМНА АТРОФИЯ

М. Петрова<sup>1</sup>, Л. Трайков<sup>1</sup>, М. Райчева<sup>1</sup>, Ш. Мехрабиан<sup>1</sup>, Я. Желев<sup>1</sup>, Д. Масларов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, Медицински Университет, София

<sup>2</sup>Отделение по Неврология, Първа МБАЛ - София

### SUMMARY

#### SPECIFICS OF THE COGNITIVE PROFILE IN MULTIPLE SYSTEM ATROPHY

*M. Petrova, L. Traykov, M. Raycheva, S. Mehrabian,  
Y. Jeleu, D. Maslarov*

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disorder, clinically characterised by a combination of autonomic failures such as parkinsonism, cerebellar and pyramidal dysfunction. Along with the development of movement impairments many patients with MSA also demonstrate impairments of cognitive functions in a normal general cognitive functioning.

The purpose of our study is a detailed examination of cognitive functions in a patient with MSA, in order to identify a specific impairment, which could contribute to earlier identification of the disease.

We are presenting the case of a 52 years old man with probable MSA and a fast progressing neurological deficit continuing for about 6 years. The clinical picture encompasses dominant, severe cerebellar dysfunction in combination with autonomic and urinary dysfunction, parkinsonism and pyramidal signs, but a normal general cognitive functioning (MMSE = 29). In addition, the patient has been examined with detailed neuropsychological battery designed to measure episodic memory, language, attention and executive functions. The patient's results were compared with those of 15 age matched normal controls.

The neuropsychological evaluation revealed a mild impairment of free recall and a normal cued recall, and recognition of the Free and Cued Selective Reminding Test. Furthermore, the patient showed mild deficiency of attention's scope and working memory with several executive aspects (digit span, phonemic verbal fluency and Stroop test).

In conclusion, the data revealing a significant impairment of executive functions in combination with mild deficiency in free recalling in our patient, support the idea, that mild cognitive impairments are often found in MSA. The detailed neuropsychological examination and the knowledge of the cognitive profile of these patients play an important role in the discrimination of MSA from other disorders manifested with parkinsonism and cognitive impairments, such as Parkinson's disease and Progressive supranuclear palsy, even in earlier stages of the disease.

**KEY WORDS:** diagnosis, cognitive impairment, multiple system atrophy.

### РЕЗЮМЕ

Мултисистемната атрофия (МСА) е прогресивно невродегенеративно заболяване, което клинично се характеризира с разнообразна комбинация от автономни нарушения, паркинсонизъм, церебеларни и пирамидни нарушения. Заедно с развитието на двигателните нарушения много пациенти с МСА демонстрират нарушения на когнитивните функции при нормално общо когнитивно функциониране.

Целта на нашето проучване е детайлно изследване на когнитивните функции при пациент страдащ от МСА за идентифициране на специфични нарушения, които да допринесат за ранното разпознаване на заболяването.

Представяме случай на вероятна МСА при 52-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична симптоматика с давност от около 6 години. Клиничната картина включва доминираща тежка церебеларна дисфункция, в съчетание с автономни и уринарни нарушения, паркинсонизъм и пирамидни белези при съхранено общо когнитивно функциониране (MMSE = 29). В допълнение пациентът е изследван с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове за епизодична памет, реч, внимание и екзекутивни функции. Резултатите от изследването на болния са съпоставяни с тези на група от 15 съответни по възраст клинично здрави лица.

Невропсихологичното изследване разкрива леко нарушено свободно припомняне, докато улесненото припомняне и разпознаването при FCSRT са съхранени, както и лек дефицит в обхвата на вниманието и работната памет с нарушение в някои екзекутивни аспекти (digit span, фонемна вербална флуидност и Stroop тест).

В заключение данните за значимо нарушение на екзекутивни функции в съчетание с лек дефицит в свободното припомняне при нашия пациент подкрепят идеята за честото наличие на леки когнитивни нарушения при МСА. Подробното невропсихологично изследване и познанието на когнитивния профил при тези болни имат съществено място в разграничаването на МСА от други заболявания, проявяващи се с паркинсонизъм и когнитивни нарушения, като Паркинсонова болест и Прогресивна супрануклеарна парализа, дори и в началните стадии на заболяването.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диагноза, когнитивни нарушения, мултисистемна атрофия.

Мултисистемната атрофия (МСА) е прогресивно невродегенеративно заболяване, което клинично се характеризира с разнообразна комбинация от автономни нарушения, паркинсонизъм, церебеларни и пирамидни нарушения. МСА се разглежда като спорадично заболяване, въпреки че наскоро са публикувани данни за два случая в германска фамилия на МСА с вероятно автозомно доминантно унаследяване (16). На практика всички пациенти с МСА имат различни по степен автономни нарушения в съчетание с преобладаващ паркинсонизъм (МСА-П) или с преобладаваща церебеларна симптоматика (МСА-Ц).

Заболеваемостта от МСА се оценява на 0.6 на 100 000, а болестността на 1.86-4.9 на 100 000 население. Средната продължителност от началните симптоми до развитието на комбинирана моторна и автономна дисфункция е средно 2 години (от 1-10 г.). Средната продължителност от началните симптоми до възникването на необходимост от ползването на помощно средство за придвижване, използването на инвалидна колелка, приковането към легло и смърт е респективно 3, 5, 8 и 9 години. Пациентите с МСА-П имат по-бързо

функционално влошаване в сравнение с пациентите с МСА-Ц, като очакваната продължителност на живот и при двата подтипа е сходна (15). Една трета от пациентите със спорадична оливопонтocereбеларна атрофия развиват картината на МСА в рамките на 5 години от началото, като преходът се свързва с по-лоша прогноза за преживяемостта (2).

Заедно с развитието на двигателните нарушения много пациенти с МСА демонстрират нарушения на когнитивните функции, при нормално общо когнитивно функциониране. В съответствие със съществуващия в момента международен консенсус за диагнозата на МСА, наличието на деменция е изключващ критерий за заболяването (3). Проведените проучвания дават противоречиви данни за типа на когнитивните нарушения при МСА.

През 1991 г. Sullivan съобщава, че структурното въвличане на пулсамена при МСА води до дисфункция на първичната моторна и орбитофронталната кора при съхранение, както на другите фронтални региони, така и на париеталната и темпорална кора (14). Друго проучване установява по-дифузна дисфункция на фронталния лоб, подобна на тази наблюдавана при пациенти с Паркинсонова болест (ПБ) и Прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) (9). Ранните стадии на МСА понякога се разграничават трудно клинично от ПБ и ПСП (7). Единични сравнителни проучвания на пациенти с тези заболявания съобщават, че пациентите с МСА имат профил на когнитивно нарушение със специфични промени в езекутивните функции подобен на тези при пациенти с ПБ. (10,8)

Целта на нашето проучване е детайлно изследване на когнитивните функции при пациент страдащ от МСА за идентифициране на специфични нарушения, които да допринесат за ранното разпознаване на заболяването. Особено внимание е отделено на изследването на паметта и езекутивните функции.

#### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на вероятна МСА (3) при 52-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична симптоматика и леки когнитивни нарушения. Оплакванията са с давност около шест години преди постъпването в клиниката през януари 2006 г.

Първите оплаквания на пациента датират от около 2000 г. когато се появява нестабилност при ходене, забавен и неясен говор и нарушение във фините движения на дясна ръка, най-изразени при писане. През 2002 г. се прибавят и императивни позиви за уриниране с изпускане през нощта, както и ортостатични прояви с неколкостепенни падания. През периода 2002-2004 г. оплакванията прогресивно се засилват. В началото на 2005 г. се появява допълнителна несръчност в движенията на ръцете, като възниква и необходимостта от бастун при ходене. От края на 2005 г. нестабилността при движение се засилва до необходимост от чужда помощ при придвижване извън дома. По отношение на миналата анамнеза и други придружаващи заболявания, пациентът и неговите близки съобщават за стенокарден пристъп и установен WPW-синдром през 1996 г.

От направените изследвания преди хоспитализацията на ликвор (06.2002 г.) – общо изследване и електрофореза в норма. КТ на главен мозък (2001 г.) – в норма, МРТ и МР ангиография (02.2002 г.) – без патологични изменения, МРТ на главен мозък (2003 г.) – без патологични изменения. Евокирани потенциали (06.2002 г.) ЗЕП- двуст-

ранно се регистрира зрителна аферентация с леко удължено проводно време и дискретни данни за недобра синхронизация на аферентния поток при монокуларна стимулация на ляво око, СЕП – двустранно слухова аферентация на стволото ниво с нормално проводно време, не добре организиран аферентен поток на високо стволото ниво в ляво при стимулация на ляво ухо. Отоневрологично изследване (06.2002 г.) – централен отоневрологичен синдром със сравнително леко набелязана спонтанна вестибуларна симптоматика, двустранно леко звукоприемно намаление на слуха ( $\Delta > 10$  dB). Доплерова сонография (11.2005 г.) – без особености. ЕМГ (2002 г.) – не се установяват данни за полиневритна увреда, липсват данни за тремор; ЕМГ данни за коренчева увреда за С6, С7, С8; не се установява нарушение на нервно-мускулното предаване.

По отношение на фамилната анамнеза са установени данни за леля и дядо с паметови нарушения с късно начало и баща с исхемичен мозъчен инсулт във вертебро-базиларната система и паметови нарушения;

От обективното състояние соматичният статус е без особености. От неврологичния статус се установява дискоординационен синдром (палео- и неocereбеларен) с тежка статична и локомоторна атаксия, дисметрия и интенционен тремор при носопоказалечна и коляностапална проби двустранно, атаксична дизартрия и адиадохокинеза двустранно; екстрапирамиден синдром – (с брадикинезия, дискретно ригидно повишен мускулен тонус в четирите крайника, приведена поза, липсващи физиологични синкинези в ръцете, хипофония и брадиферия; пирамидни белези с болестно оживени сухожилни и надкостни рефлекс с разширени рефлексогенни зони в четирите крайника и Бабински (+) в ляво; псевдобулбарен синдром с положителни орални автоматизми; автономни и тазово-резервоарни нарушения с изразена ортостатична хипотония и императивни позиви за уриниране. Съхранено общо когнитивно функциониране (MMSE=29).

Параклиничните изследвания за кръв и урина са в границата на нормата. Серумни изследвания за Луес (-). КТ на главен мозък – корова и малкомозъчна атрофия. Вегетологично изследване (мониторинг) – положителна ортостатична реакция. Консултация с интернист (01.2006г.) – предвид изразената хипотония се препоръчва лечение с Novadral 2-3x1 граже.

#### НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Пациентът е изследван с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Паметта е изследвана с: Digit Span (forward) за оценка на краткосрочна вербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Вниманието и езекутивните функции са изследвани с: Trail Making Test – А (TMT-A) и В (TMT-B); Modified Card Sorting Test (MCST); Вербална флуидност (фонемна), при която се оценява общият брой елементи и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT) и с Вербална флуидност (категориална), при която се оценява общият брой елементи в трите категории. Резултатите от изследването на болния са съпоставяни с тези на група от 15 съответни по възраст клинично здрави лица.

Резултатите от невропсихологичното изследване са

представени в таблицата. Данните сочат съхранено общо когнитивно функциониране (MMSE = 29).

Резултати от невропсихологичните тестове при болен с МСА и здрави контроли.

Тестове	МСА	Контроли
<b>ММС</b>	29	29.5 (0.5)
<b>Екзекутивни функции</b>		
Trail Making Test A	55	49.67 (14.8)
Stroop Test	30	37.27 (6.2)
Trail Making Test B	105	105.6 (30.9)
MCST (категории)	6	6.0 (0.0)
Вербална флуидност (М)	5	14.9(3.2)
Digit span (backward)	3	5.1 (1.0)
<b>Памет</b>		
Digit Span	5	6.5(0.9)
FCSRT свободно пр.	28	29.01 (4.7)
FCSRT общо пр.	47	46.3 (1.2)
FCSRT разпознаване	16	16
Свободно отдалечено пр.	11	12.1 (2.4)
Общо отдалечено пр.	16	15.9 (0.2)
<b>Реч</b>		
Вербална флуидност (животни)	24	24.7 (4.0)
BNT	15	14.9(0.3)

Данните са средни аритметични (SD).

MCST = Modified Card Sorting Test; BNT = Boston Naming test, FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test, пр = припомняне.

При паметовите тестове, анализът показва, че при болния се наблюдава нормална възходяща крива на заучаване. Леко е нарушено свободното припомняне, докато улесненото припомняне и разпознаването са съхранени. Като цяло процесите свързани с планиране и концептуализация са съхранени, като се наблюдава лек дефицит в обхвата на вниманието и работната памет с нарушение в някои екзекутивни аспекти (digit span, фонемна вербална флуидност и Stroop тест).

С оглед анамнестичните данни за постепенно прогресираща дискоординационна симптоматика, в съчетание с брадикинезия и тазово-резервоарни нарушения; клиничната картина с доминиращ палео- и неocerebellарен дискоординационен синдром, в съчетание с автономни и тазово-резервоарни нарушения, паркинсонизъм и пирамидни белези, като и резултатите от КТ и вегетологично изследване и в съответствие със световните консенсусни критерии (3), се прие диагнозата вероятна МСА.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Представяме случай на пациент с МСА, който представлява интерес поради вида на установените невропсихологични нарушения при съхранено общо когнитивно функциониране. Данните сочат за значимо нарушение при тестовете за оценка на екзекутивни функции в съчетание с лек дефицит в свободното припомняне.

Резултатите от невропсихологичното изследване при нашия случай съответстват на данните получени от Burk K. и сътр. (1) при изследване на когнитивния профил на пациенти с МСА-Ц. В това проучване авторите обаче, установяват по-тежки нарушения във вербалната памет за разлика от резултатите при изследвания от нас болен.

Нарушенията в екзекутивните функции се установяват като най-ранен когнитивен дефицит при пациенти със заболявания на базалните ганглии, в това число и при МСА. При опит за разграничаване на паркинсоновите синдроми в съответствие с промените в екзекутивните

функции Lange и сътр. (6) установяват, че пациентите с ПСП показват по-тежко нарушение в сравнение с пациентите с ПБ и МСА, като резултатите при последните две групи са сходни. Тези данни се потвърждават и от редица други автори (9, 8,12). Внимание заслужава проучването на Soliveri и сътр. (12), които съобщават за по-ниска успеваемост на теста за вербална флуидност при пациенти с МСА, в сравнение с тези страдащи от ПБ. Прави впечатление, обаче, по-тежката клинична симптоматика на пациентите включени в проучването на Soliveri и сътр. (12). Следователно ако приемем, че вербалната флуидност при пациенти с МСА в ранните стадии на заболяването е подобна на тази при ПБ и е по-тежко нарушена в по-късните стадии, то тогава вероятно при МСА има по-бързо влошаване във вербалната флуидност в сравнение с ПБ (6).

В стремежа си да обясним наличието на дисекзекутивен синдром с анатомичната локализация на лезиите при МСА, можем да лансираме две хипотези. Първата ни отвежда в търсене на лезиите в областта на асоциативната челна кора, поради факта, че този тип отклонения са най-чести при болни с челни лезии. Втората хипотеза ни насочва към търсене на лезии във връзките на челния дял с базалните ганглии и/или малкия мозък.

Данните от литературата са в подкрепа предимно на втората хипотеза. Резултатите от структурните патоанатомични проучвания при пациенти с МСА показват въвличане на фронталните дялове предимно в напредналите стадии на заболяването (13). При пациентите с преобладаващ паркинсонизъм (МСА-П) дегенерацията на путамен и нуклеус каудатус се считат като маркер за заболяването, а при тези с преобладаващ церебеларен синдром (МСА-Ц) маркер е церебеларната атрофия (3,7). Познавайки многобройните взаимовръзки на челния дял с подкоровите структури, твърде вероятно е явленията на дисконекция на челния дял, дължащи се на дегенерация на базалните ганглии и/или малкия мозък, да са отговорни за нарушенията в екзекутивните и паметови функции.

Тази хипотеза намира частично потвърждение в някои изследвания с функционални невроизобразяващи методи (11), които установяват челен хипометаболизъм при инфаркти в малкия мозък без наличие на МРТ данни за лезии в челния дял, както и в изследвания демонстриращи церебеларна активност по време на изпълнение на тестове за екзекутивни функции и вербална памет (4,5). Резултатите от настоящото проучване, показващи дефицит в екзекутивните и паметови функции при болен с МСА-Ц, представляват допълнителен аргумент в полза на тази хипотеза.

В заключение, описанието на нашия пациент и анализът на литературата сочат недвусмислено голямото значение на невропсихологичното изследване в диагностичния процес на МСА, дори в началните стадии на заболяването. Подробното невропсихологично изследване и познаването на когнитивния профил при тези болни имат съществено място в разграничаването на МСА от други заболявания проявяващи се с паркинсонизъм и когнитивни нарушения, като ПБ и ПСП.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Burk, K., Daum, I., Rub, U. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord.*, 21, 2006, 772-6.
- Gilman, S., Little, R., Johans, J., Heumann, M., Kluin, K.J., Junck, L., Koeppe, R.A., An, H. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology*, 55, 2000, 527-32.
- Gilman, S., Low, P.A., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A.E., Lantos, P.L., Litvan, I.,

- Mathias, C.J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I., Wenning, G.K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.*, 163, 1999, 94-8.
4. Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. Activation of the human hippocampal formation during auditory-verbal long-term memory function. *Neurosci Lett.*, 163, 1993, 185-188.
  5. Kim, S.G., Ugurbil, K., Strick, P.L. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*, 265, 1994, 949-951.
  6. Lange, K.W., Tucha, O., Alders, G.L., Preier, M., Csoti, I., Merz, B., Mark, G., Herting, B., Fornadi, F., Reichmann, H., Vieregge, P., Reiners, K., Becker, G., Naumann, M. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm.*, 110, 2003, 983-95.
  7. Quinn, N. Multiple system atrophy - the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 78-79.
  8. Pillon, B., Gouider-Khouja, N., Deweer, B., Vidailhet, M., Malapani, C., Dubois, B., Agid, Y. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 1995, 174-9.
  9. Robbins, T.W., James, M., Lange, K.W., Owen, A.M., Quinn, N.P., Marsden, C.D. Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain*, 115, 1992, 271-291.
  10. Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Lange, K.W., Lees, A.J., Leigh, P.N., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Summers, B.A. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 1994, 79-88.
  11. Shih, W.J., Huang, W.S., Milan, P.P. F-18 FDG PET demonstrates crossed cerebellar diaschisis 20 years after stroke. *Clin Nucl Med.*, 31, 2006, 259-61.
  12. Soliveri, P., Monza, D., Paridi, D., Carella, F., Genitrini, S., Testa, D., Girotti, F. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 2000, 313-8.
  13. Spokes, E.G.S., Bannister, R., Oppenheimer, D.R. Multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Sci.*, 43, 1979, 59-82.
  14. Sullivan, E.V., De La Paz, R., Zipursky, R.B., Pfefferbaum, A. Neuropsychological deficits accompanying striatonigral degeneration. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 13, 1991, 773-88.
  15. Watanabe, H., Saito, Y., Terao, S., Ando, T., Kachi, T., Mukai, E., Aiba, I., Abe, Y., Tamakoshi, A., Doyu, M., Hirayama, M., Sobue, G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.*, 125, 2002, 1070-83.
  16. Wullner, U., Abele, M., Schmitz-Huesch, T., Wilhelm, K., Benecke, R., Deuschl, G., Klockgether, T. Probable multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 2004, 924-5.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Петрова,

УМБАЛ "Александровска",

Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел: 02/92 30 350

e-mail: dr.petrova@mail.bg

## Описание на клиничен случай НОВА PSEN1 МУТАЦИЯ ПРИ БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С РАННО НАЧАЛО И АТИПИЧНА КЛИНИЧНА КАРТИНА НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

Л. Трайков<sup>1</sup>, Ш. Мехрабиан<sup>1</sup>, А. Йорданова<sup>2</sup>, М. Райчева<sup>1</sup>, Р. Радемакер<sup>3</sup>, М. Крутс<sup>3</sup>,  
Д. Масларов<sup>4</sup>, И. Кременску<sup>2</sup>, К. Ван Броекховен<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

<sup>2</sup>Лаборатория по Молекулярна Патология, Медицински Университет, София

<sup>3</sup>Катедра по Молекулярна Генетика, Университет Антверпен, Белгия

<sup>4</sup>Отделение по Неврология, Първа МБАЛ - София

### SUMMARY

#### NOVEL PSEN1 MUTATION IN A BULGARIAN FAMILY PRESENTING WITH ATYPICAL EARLY ONSET ALZHEIMER'S DISEASE

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

Department of Neurology, "Alexandrovska" Hospital Medical University, Sofia, Bulgaria

Laboratory of Molecular Pathology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Molecular Genetics Department, University of Antwerp, Antwerpen, Belgium

Department of Neurology, First Hospital - Sofia

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder typically resulting in memory loss, visuospatial deficits, and relative sparing of personality until late in the disease course. Mutations in 3 genes are associated with familial cases of early onset AD: amyloid precursor protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1), and Presenilin 2 (PSEN2).

We studied a Bulgarian family with seven affected patients in three generations. A novel Leu424Phe mutation in the PSEN1 gene that results in early onset Alzheimer's disease was identified.

The initial symptoms of the first observed patient were apathy and depression at the age of 54 years. He was managed by antidepressants for a period of two years without effect. By the age of 57 years he had moderate dementia (MMSE=15) in addition to behavior disturbances. Neuropsychological fol-

low-up showed a rapid progression of the disease with a severe dementia at the age of 59 (MMSE=0) and grand mal epilepsy.

The initial symptoms of the second patient were forgetfulness, behavioral changes like aggression, anxiety, delusions, and hallucinations at the age of 61 years. One year later, the neuropsychological examination revealed moderate dementia (MMSE=16). Six months later, the neuropsychological evaluation showed rapid progression of the disease with MMSE=8. The neuroimaging examinations of both patients showed severe brain atrophy with white matter changes.

The clinical picture of the other 5 affected members from this family was characterized by marked behavioral abnormalities in addition to cognitive impairment with different age of onset.

We identified a novel PSEN1 mutation in a large Bulgarian AD family presented by marked behavioral abnormalities and cognitive impairment in all patients and epilepsy in one of them.

KEY WORDS: Presenilin 1, familial Alzheimer's disease, atypical clinical feature

### РЕЗИЮМЕ

Болезтта на Алцхаймер (БА) е невродегенеративно заболяване характеризиращо се с паметови нарушения, зрително-пространствени нарушения и сравнително съхранени поведенчески реакции в началото. Фамилните случаи на БА с ранно начало се асоциират с мутации в три гена: Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) и Presenilin 2 (PSEN2).

Изследването се провежда при българска фамилия със седем засегнати членове в три поколения. Установява се нова мутация в PSEN1 (Leu424Phe) гена, която причинява болест на Алцхаймер с ранно начало.

При първия пациент се появяват апатия и депресия на 54 годишна възраст. Провежда се лечение с антидепресанти за две години без ефект. На 57 годишна възраст се установява умерена деменция (MMSE=15) в съчетание с поведенчески нарушения. Клиничното и невропсихологично проследяване показва бърза прогресия на заболяването до степен тежка деменция (MMSE=0) на 59 годишна възраст с поява на пристъпи на гранд мал епилепсия.

Първите симптоми на втория пациент са паметови нарушения, поведенчески разстройства като агресия, тревожност, налудности и халюцинации на 61 годишна възраст. Една година по-късно, невропсихологичното изследване показва умерена деменция (MMSE=16). След 6 месеца се установява бърза прогресия на заболяването със значим когнитивен спад до степен на тежка деменция (MMSE=8). МРТ на главен мозък показва данни за корова атрофия и промени на подкоробото бяло вещество и при двамата пациенти. Клиничната картина на другите засегнати членове на тази фамилия се изяснява предимно с поведенчески разстройства в съчетание с бързо прогресираща деменция.

В заключение, представяме нова PSEN1 мутация при българска фамилия с БА с ранно начало и атипична клинична картина: значими поведенчески разстройства, бързо прогресираща деменция и епилепсия при един от тях.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Пресенелин1, фамилна болест на Алцхаймер, атипична клинична картина.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Алцхаймер (БА) е невродегенеративно заболяване, чието начало има относително стереотипен невропсихологичен фенотип, характеризира се с амнестичен тип паметови нарушения, леки езекутивни нарушения, афатични нарушения, най-често с дефицит в конформационното назоваване, съществени зрително-пространствени нарушения, със сравнително съхранени поведенчески реакции в началото (1). Невропсихиатричната картина на БА не е специфична, но в напредналите стадии се наблюдават прояви на апатия, възбуда, тревожност и раздразнителност. Много са редки и нетипични проявите на поведенчески разстройства, дезинхибиция, налудности и зрителни халюцинации, особено в началото на болестта (10).

През последните години, молекулярно-генетичният анализ на моногенни невродегенеративни заболявания постигна голям успех в насока идентифициране на генетичните дефекти при тези заболявания. Пример за това са мутации в ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (Levy – Lahad, et al., 1995a) при фамилни случаи на болест на Алцхаймер (БА) с ранно начало. До момента са съобщени 25 APP, 155 PSEN1 и 10 PSEN2 мутации причинили фамилна БА. Генът за PSEN1 е разположен върху хромозома 14q24.3 (11, 13, 18). Повечето PSEN1 мутации са погрешносмислени, водещи до замената на единични консервативни аминокиселини. PSEN1 е мембранен протеин и е част от  $\gamma$ -секретазен комплекс, ангажиран в протеолизата на APP и образуването на  $\beta$ A4 протеин – основният компонент на амилоидни-

те плаки при БА. (2, 5, 7, 17).

Най-често БА с установен генетичен дефект има типичен за болестта клиничен фенотип. Въпреки това, понякога определена мутация води до значителни вариации във фенотипа - разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването (12).

Целта на нашето проучване е изследване на фенотипа на засегнатите членове в 3 поколения от българска фамилия с БА с ранно начало, причинена от нова PSEN1 мутация (Leu424Phe).

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

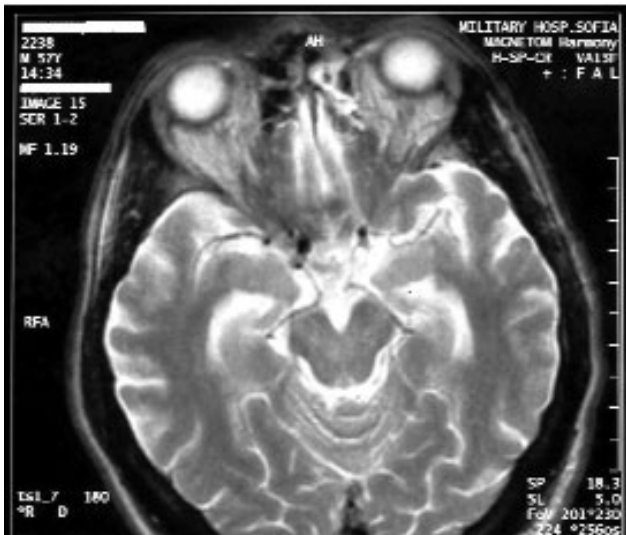
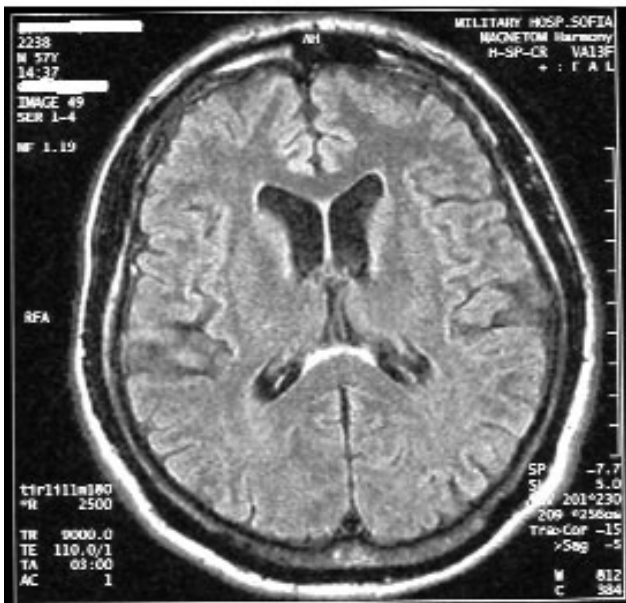
Първият пациент е мъж на 57 години консултиран в клиниката по неврология на МБАЛ “Александровска” за първи път през септември 2003 г. Пациентът и неговите близки съобщават за депресивна симптоматика, липса на интереси, безинициативност и понякога раздразнителност, появили се на 54 годишна възраст. Лекуван е с антидепресанти две години без ефект. Появяват се прогресиращи паметови нарушения, разсеяност и дезориентация, в съчетание с поведенчески отклонения и дезинхибиция на 56 годишна възраст. Тогава поради несправяне с професионалните дейности е освободен от работа. От няколко месеца не може да шофира и се отчита несправяне с ежедневните дейности, като справяне с финансите и пътуване до непозната дестинация.

От неврологичния статус се установява единствено двустранно положителен рефлекс на Маринеску-Радовичи. Налице е умерен дементен синдром с апатия, социално изолиране и липса на интереси (MMSE=15).

Соматичният статус е без особености. 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 и HIV са нормални. КТ на главен мозък документира изразена корова атрофия, предимно темпоро-паретално с разширени вентрикули. ЕЕГ е нормална за възрастта.

Невропсихологичното изследване установява умерено изразен дементен синдром. Вербалната епизодична памет е умерено към тежко нарушена с подчертан дефицит в отсроченото възпроизвеждане и разпознаването (70%). Установява се когнитивен упадък и в други когнитивни сфери: дезориентация предимно за време, тежък дизекзекутивен синдром, силно ограничен обхват на вниманието и намалена вербална фуентност. Езиковите функции при разговор и назоваване са относително съхранени. Лек дефицит се наблюдава в задачите за конструктивен праксис.

Една година по-късно (юли 2003г.) се провежда амбулаторно неврологично и невропсихологично изследване. Отчита се бърза прогресия на паметовите оплаквания и неспособност за справяне с ежедневните дейности на фона на лечение с Агисерт 10 mg на ден. Неврологичният статус установява двустранно положителни Маринеску-Радовичи и двустранно положителни рефлексни на Хофман и Трьомнер. При невропсихологичното изследване е документиран значителен когнитивен упадък и тежко изразен дементен синдром (MMSE=8). Паметовите процеси показват невъзможност за заучаването на нова информация. Налице е тежка конструктивна апраксия - невъзможно самостоятелно рисуване. Установява се умерена идеаторна апраксия и аграфия. Назоваването е тежко нарушено. МРТ на главен мозък (Фигура 1) документира прогресираща корова атрофия с подкоробви хиперинтензни промени в бялото мозъчно вещество.



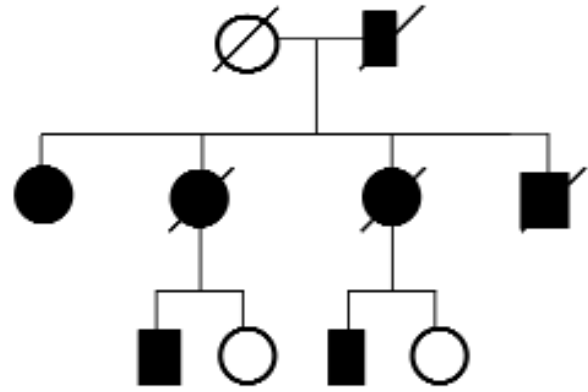
Фигура 1. МРТ на главен мозък на първия пациент

През юни 2005 г. се провежда контролен амбулаторен преглед с неврологично и невропсихологично изследване поради влошаване на състоянието със силно изразени нарушения в паметовите и познавателните функции и поява на гранд мал епилепсия. Болният е апатичен, понякога с възбуда и агресия, но напълно подвижен и с тежък дементен синдром (MMSE=0). Налице е инконтиненция на тазовите резервоари. Невропсихологичното изследване установява силно ограничена спонтанна реч с множество персеверации. Пациентът трудно разбира разговорната реч. Установява се тежка аномия, умерено изразена зрительна предметна агнозия.

Параклиничните изследвания на кръв и урина отново са в границите на нормата. ЕЕГ показва леки дифузни неспецифични промени с бавновълнова активност. Епилептичните пристъпи са купирани от лечение с депакин хроно.

През следващата година заболяването бързо прогресира до вегетативен стадий с невъзможност за придвижване, декубитални рани и повтарящи се дихателни и уроинфекции.

При майката и лелята на пациента (майка на втория пациент) (Фигура 2) са установени паметови смущения, поведенчески разстройства и психотични прояви (по



Фигура 2. Родословие на фамилия с болест на Алцхаймер с ранно начало с Leu424Phe мутация в PSEN1 гена

анамнестични данни без медицинска документация) на 75 и 55 години, екзтирала са на 84 и 60 годишна възраст с картината на тежка деменция.

При чичо му (Фигура 2) са установени паметови смущения и поведенчески разстройства с тежка физикална агресия, като доминираща клинична картина (по анамнестични данни без медицинска документация) на 60 години, екзтирал е на 70 годишна възраст с картината на тежка деменция.

Лелята на пациента (Фигура 2), която е на 85 години има симптоми на тежка деменция. Пациентката не може да бъде изследвана поради отказ на близките.

При втория пациент, мъж на 62 годишна възраст, е проведен амбулаторен преглед в клиниката по неврология на МБАЛ "Александровска" за първи път през юни 2003 г. Първите симптоми са с начало 61 годишна възраст и се характеризират с поведенчески разстройства и характерови промени като потиснатост, липса на желания, налудности, социално изолиране и пренебрегване на външния си вид, зрительни халюцинации и агресия. От преди 6 месеца се появили прогресиращи паметови нарушения, с грешки в изпълнение на задачи, свързани с организация, дезориентация и белези за несправяне с ежедневни дейности. На 50 години е пенсиониран по болест поради цирроза на черен дроб, най-вероятно с етилична генеза. Близките съобщават за редовна злоупотреба с алкохол от дълги години. От една година е преустановил употребата на алкохол. Неврологичният статус открива по-оживени СНР в горните крайници, с положителен рефлекс на Маринеску-Радовичи в дясно. Установява се умерено изразена деменция (MMSE=16). Соматичният статус е без особености. Параклиничните изследвания на кръв и урина са в границата на нормата. КТ на главен мозък документира изразена корона атрофия с разширени вентрикули.

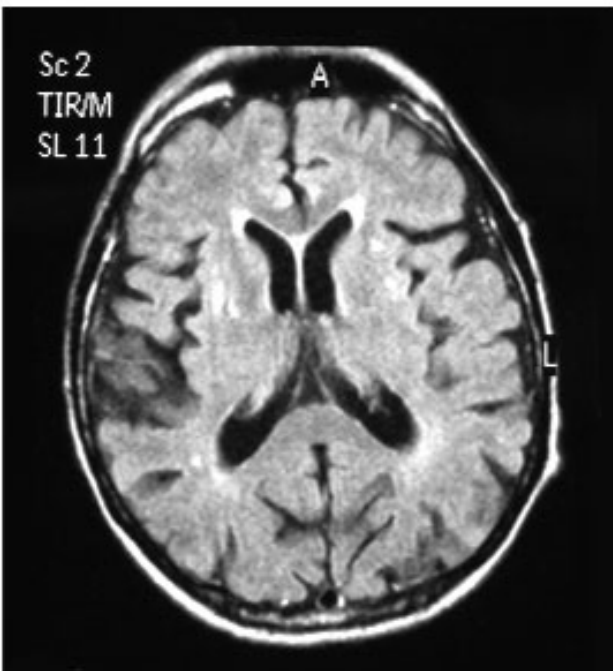
Невропсихологичното изследване установява умерено нарушена ориентация предимно за време. Вербалната епизодична памет е умерено към тежко нарушена с подчертан дефицит в отсроченото самостоятелно възпроизвеждане (0%) и разпознаването (85%). Установява се тежък дизекзекутивен синдром, силно ограничен обхват на вниманието и много редуцирана вербална флуентност. Налице са умерено към тежко изразени нарушения в конструктивния праксис. Назоваването е леко нарушено.

След шест месеца, пациентът се хоспитализира в клиниката поради бърза прогресия на заболяването на фона на лечение с Екселон. Установява се прогресия на

когнитивния упадък с влошване на паметовите функции и изразен дефицит в ежедневните дейности. Неврологичният статус установява по-оживени СНР в горните крайници, с положителен рефлекс на Маринеску-Радовици в дясно и двустранен дребен хоризонтален нистагъм.

Соматичният статус е без особености. 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 и HIV са нормални.

Контролното невропсихологично изследване установява тежко изразен дементен синдром (MMSE=10). Пациентът е с тежка дезориентация за време и място. Налице е значително влошаване на паметовите процеси, тежка конструктивна апраксия, силно ограничена и с персеверации вербална флуентност. Консултационната с отоневролог показва централен отоневрологичен синдром. ЕЕГ установява епизодична бавновълнова активност двустранно парието-темпорално.



Фигура 3. МРТ на главен мозък на втория пациент

МРТ на главен мозък (фигура 3) показва дифузна корова атрофия с подкорови хиперинтензни промени на бялото мозъчно вещество.

#### ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При двамата засегнати индивиди от семейството е проведено директно секвениране на всичките 13 екзона и екзон-интронни граници на PSEN1 гена. Открита е нуклеотидна замяна водеща до погрешносмислената мутация Leu424Phe в 12-ти екзон (фигура 4). Leu424Phe не беше открита в 200 български контролни индивиди, което доказва патогенния и характер.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Представяме фамилен случай на болест на Алцхаймер с ранно начало, причинена от нова Leu424Phe / PSEN1 мутация. Представената фамилия представлява интерес в насока ранна поява и бърза прогресия на когнитивни нарушения до степен на тежка деменция, в съчетание с атипична клинична картина на поведенчески разстройства и фронтални симптоми в ранната фаза на заболяването и епилепсия при един от тях.

При двамата изследвани пациенти, диагнозата се постави по време на умерено изразена деменция. Дватама показват много бърза прогресия на заболяването със силно подчертани поведенчески разстройства, характерови промени, редуцирана реч и социално изолиране в началото на заболяването, съчетано с тежък паметов дефицит и тежък дизекзекутивен синдром при сравнително по-съхранени езикови функции. При втория пациент е възможно замъгляване на клиничната картина поради ексцентричната употреба на алкохол, но заболяването прогресира при преустановяване на приема му още в началото на появата на симптомите. При различните членове на тази фамилия се наблюдава различна възраст на дебют на заболяването.

При фамилна БА, асоциирана с APP и PSEN мутации, заболяването дебютира обикновено преди 60 годишна възраст, често дори и много по-рано. Lippa и съвм. (8) публикуват резултатите си от изследването на 90 пациента с доминантна форма на БА с ранно начало, които имат различни мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Те откриват, че възрастта на начало на заболяването и възрастта на леталния изход на пациентите е значимо по-ранна при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации.

Най-често БА с установен генетичен дефект има типичен за болестта клиничен фенотип. Наблюдават се, обаче значителни междуфамилни вариации. При някои е налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парапареза, паркинсонизъм или фронто-темпорална деменция (12).

Клинична особеност при пациенти с PSEN мутации е наличието на поведенчески разстройства и зрителни халюцинации (6). В тази връзка внимание заслужава и корелацията намерена между позицията на мутациите в PSEN1 гена и наличието на амилоидна ангиопатия в мозъчните съдове, водеща до лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество. Тази невропатологична находка е установена при пациенти с PSEN1 мутации след кодон 200 (9). Литературните данни сочат, че някои от PSEN мутации се появяват с клиничната картина на фронтална деменция (Rauch et al 2000, Tang-Wai et al 2002, Dermaut et al. 2004). При първата се установява патологични промени по типа на БА във фронталните дялове. При втората мутация се касае за негативен доминантен ефект,



водещ до инхибиция на  $\gamma$ -секретаза. При третата мутация патогенезата е неясна. За изясняване на общата патогенеза на БА с фенотип на фронтотемпорална деменция е необходимо изследване на по-голям брой пациенти от засегнатите фамилии и откриване на нови фамилии с този фенотип. Има единично съобщение от африканска засегната фамилия с PSEN мутация, която показва поведенчески промени и дезинхибиция, като първи прояви на заболяването (16).

Клиничната картина на доминиращи и ранни поведенческите отклонения (R Queralt, 2000) може да се обясни с данните за подкорови промени установени на МРТ и засягане на фронтални и фронтно-субкортикални кръгове (14).

В заключение, описваме нова Leu424Phe / PSEN1 мутация при фамилна болест на Алцхаймер с ранно начало със засегнати членове в три поколения. Това е третата фамилия с БА и идентифициран генетичен дефект в България. Клинично фенотипът се характеризира с ранно начало, бърза прогресия на деменция, съчетана с поведенчески разстройства и фронтални симптоми, като атипични клинични белези при БА.

Генетично тестване се препоръчва при фамилни случаи и при случаи с начало на заболяването преди 65 годишна възраст. Ако в бъдеще се установи лечение за тези заболявания, пациентите с идентифициран генетичен дефект и уточнена патогенеза са най-подходящите случаи за терапевтичните интервенции.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Cummings, J.L. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 21, 2000, 6, 845-861.
- 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.
- Dermaut, B., Kumar-Singh, S., Engelborghs, S., Theuns, J., Rademakers, R., Saerens, J., Pickut, B.A., Peeters, K., van den Broeck, M., Vennekens, K., Claes, S., Cruts, M., Cras, P., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., De Deyn, P. A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. *Ann Neurol*, 55, 2004, 5, 617-626.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, 1991, 6311, 704-706.
- Herreman, A. Total inactivation of  $\gamma$ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nature Cell Biol*, 2, 2000, 7, 461-462.
- 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.
- 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., 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  $\gamma$ -amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. *Neuropathol Appl Biol*, 27, 2001, 3, 189-196.
- Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., Gornbein, J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 1996, 1, 130-135.
- Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., Lannfelt, L. A pathologic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nature Genet*, 1, 1992, 5, 345-347.
- Murayama, O., Murayama, M., Honda, T., Sun, X., Nihonmatsu, N., Takashima, A. Twenty-nine missense mutations linked with familial Alzheimer's disease alter the processing of presenilin 1. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23, 1999, 5, 905-913.
- 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.
- Raux, G., Gantier, R., Thomas-Anterion, C., Boulliat, J., Verpillat, P., Hannequin, D., Brice, A., Frebourg, T., Campion, D. Dementia with prominent frontotemporal features associated with L113P presenilin 1 mutation. *Neurology*, 55, 2000, 10, 1577-1578.
- Rippon, G.A., Crook, R., Baker, M., Halvorsen, E., Chin, S., Hutton, M., Houlden, H., Hardy, J., Lynch, T. Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Arch Neurol*, 60, 2003, 6, 884-888.
- 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.
- Schellenberg, G.D., Kamino, K., Bryant, E.M., Moore, D., Bird, T.D. Genetic heterogeneity, Down syndrome, and Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res*, 379, 1992, 215-226.
- 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.
- Tang-Wai, D., Lewis, P., Boeve, B., Hutton, M., Golde, T., Baker, M., Hardy, J., Michels, V., Ivnik, R., Jack, C., Petersen, R. Familial frontotemporal dementia associated with a novel presenilin-1 mutation. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14, 2002, 1, 13-21.

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

## Описание на клиничен случай НОВА PSEN2 (Cys391Arg) МУТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ СЪС СПОРАДИЧНА БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО

А. Трайков<sup>1</sup>, Ш. Мехрабиан<sup>1</sup>, А. Йорданова<sup>2</sup>, Г. Николова<sup>4</sup>, И. Райчев<sup>4</sup>, М. Райчева<sup>1</sup>,  
Р. Радемакер<sup>3</sup>, М. Крутс<sup>3</sup>, И. Кременски<sup>2</sup>, К. Ван Броекховен<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Неврология, МБАЛ "Александровска", Медицински Университет, София

<sup>2</sup>Лаборатория по Молекулярна Патология, Медицински Университет, София

<sup>3</sup>Катедра по Молекулярна Генетика, Университет Антверпен, Белгия

<sup>4</sup>Клиника по Неврология, СБАЛНП "Св Наум", Медицински Университет, София

### SUMMARY

A NOVEL (Cys391Arg) PSEN2 MUTATION IN A  
PATIENT WITH SPORADIC EARLY ONSET  
ALZHEIMER DISEASE

L. Traykov, S. Mehrabian, A. Jordanova, G. Nikolova,  
I. Raychev, M. Raycheva,  
R. Rademakers, M. Cruts, I. Kremensky,  
C. Van Broeckhoven

Alzheimer's Disease (AD) is the most common cause of dementia and may be present in familial and sporadic forms. Mutations in 3 genes - amyloid precursor protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1), and Presenilin 2 (PSEN2) - are associated with early onset AD.

We studied the phenotype of Bulgarian AD patient with a PSEN2 mutation. DNA sequencing of PSEN2 and detailed clinical, neuropsychological, and neuroimaging examinations were performed.

The proband is a 62 years old teacher with no personal or family history of neurological disease. The initial symptoms at age 54 years were difficulties in maintaining concentration and mild memory disturbances, not affecting activities of daily living. The first neuropsychological evaluation at age 56 showed impairment of short-term and episodic memory, without other cognitive deficits, thus suggesting the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI). Upon re-examination a year later the psychometric testing showed orientation and executive function deficits. A CT scan revealed bitemporal lobar atrophy. An initial diagnosis of probable AD was suggested. At 60 years of age the patient was still working as a teacher (MMSE=26). The brain MRI revealed marked cortical atrophy, enlargement of ventricles and white matter changes. The last neuropsychological examination documented mild to moderate dementia (MMSE=18) at 62 years old. The patient is discharged.

We identified de novo PSEN2 (Cys391Arg) mutation in a patient with sporadic AD. There are several reports of patients with PSEN2 mutations clinically characterized by long-term progression. Similarly, our patient had a clinical course of MCI for 3 years before development of dementia, which suggest long disease duration.

**KEY WORDS:** Presenilin 2, sporadic Alzheimer's disease, clinical feature

### РЕЗЮМЕ

Болезтта на Алцхаймер (БА) е основна причина за деменция и може да се прояви като фамилна и спорадична форма. БА с ранно начало се асоциира с мутации в три гена: Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) и Presenilin 2 (PSEN2).

Проучваме фенотипа на български пациент с нова мутация в PSEN 2 (Cys391Arg) гена. Представяме гене-

тични, клинични, невропсихологични и невроизобразяващи данни за този пациент.

Пробандът е учител на 62 години без анамнестични данни за фамилна обремененост по отношение на паметови и когнитивни нарушения. Първите симптоми на пациента се появяват на 54 годишна възраст. Наблюденията са затруднения в концентрацията и леки паметови нарушения без дефицит в ежедневните и професионалните дейности. Първото невропсихологично изследване/проведено на 56 годишна възраст/ показва дефицит в краткосрочната и епизодичната памет (MMSE=27) без други когнитивни нарушения и се поставя диагнозата леки когнитивни нарушения (ЛКН). Една година по-късно, се установяват нарушения в ориентацията и ексективните функции (MMSE=26). КАТ на главен мозък показва корова атрофия, предимно темпорално. Поставя се диагнозата вероятна болест на Алцхаймер. На 60 годишна възраст, пациентът още работи като учител (MMSE=24). МРТ на главен мозък установява тежка корова атрофия, предимно темпорално. Последното невропсихологично изследване документира лек към умерен дементен синдром (MMSE=18) в 62 годишна възраст. Пациентът е освободен от работа.

В заключение, описваме *de novo* PSEN2 (Cys391Arg) мутация при пациент със спорадична болест на Алцхаймер с ранно начало. Някои от описаните в литературата фенотипи на пациенти с болест на Алцхаймер и PSEN2 мутации се характеризират с дългогодишна прогресия. Фенотипът на нашия пациент наподобява клинична картина на Леко Когнитивно Нарушение 3 години преди развитието на дементен синдром, което предполага по-бавна прогресия на заболяването.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Пресенилин 2, спорадична болест на Алцхаймер, клинична картина.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Болезтта на Алцхаймер (БА) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с комплексна етиология. Генетични фактори и фактори от околната среда играят важна роля за експресията на фенотипа. БА е основна причина за деменция и може да се прояви като фамилна и спорадична форма (14).

От 1991 година резултатите от генетичните проучвания са довели до идентифициране на мутации и полиморфизми, които могат да причинят БА или да увеличат риска от развитие на заболяването (19). Случаите на БА с ранно начало за момента са асоциирани с мутации в три гена: ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP, Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (PSEN1, Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (PSEN2, Levy – Lahad, et al., 1995a). Тези мутации са причина за 30-50% от автосомно-доминантните случаи и около 5% от всички случаи с БА. До момента са съобщени 27 APP, 157

PSEN1 и само 9 PSEN2 мутации причинили БА. Различните проучвания показват, че честотата на PSEN мутации сред пациенти с автосомно-доминантен тип унаследяване е висока, в сравнение с ниската честота при пациенти със спорадична БА или неавтосомно-доминантен тип унаследяване (13, 14).

PSEN2 генът е открит през 1995 г. (11) въз основа на сходството му с PSEN1 гена. Той се намира в хромозомен район 1q42.3. Интересното е, че за генетичната скаченост с този район е съобщено първоначално в т. нар. Волжко-Германска група от семейства с БА, които първо емигрират от Германия в Русия, а по-късно в САЩ. В тези семейства е открита мутацията Asp141Phe в PSEN2 гена (11). В няколко засегнати членове на тази фамилия са установени амилоидна ангиопатия и мозъчна хеморагия (16). PSEN1 и PSEN2 гените са високо хомоложни в кодиращите участъци, но се различават в интронните си последователности, което показва, че те не са възникнали в резултат на еволюционно млада геномна рекомбинация. И двата гена имат много транскрипти, които имат специфична експресия в различни тъкани (11).

По-голямата част от PSEN мутации са погрешно смислени, водещи до замяна на единични аминокиселини. Съобщени са два сплайсинг дефекта и различни геномни делеции. Мутациите и в двата гена засягат консервативни аминокиселини. Ролята на PSEN2 белтъка в патогенезата на заболяването остава неясна. В няколко функционални изследвания е показано, че всичките PSEN

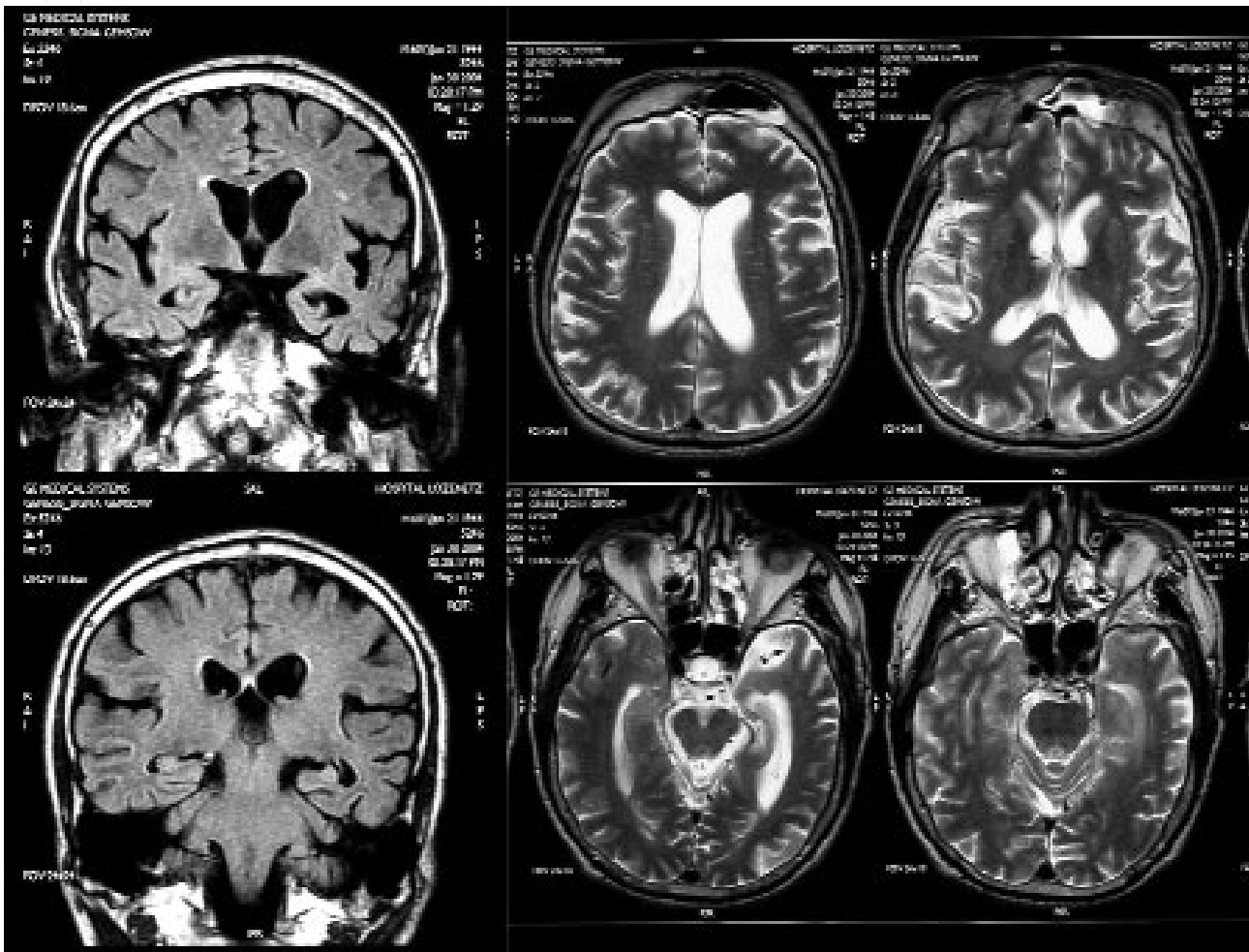
мутации имат "gain of function" ефект като нарушават правилното разграждане на APP белтъка, като по този начин се секретират бета-амилоидни пептиди, които се натрупват в мозъка на пациентите и водят до лезии характерни за БА (3, 8, 11, 17).

Целта на нашето проучване е изследване на български пациент със спорадична БА с ранно начало, причинена от нова PSEN2 мутация (Cys391Arg).

#### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пробандът е пациент на 56 години, хоспитализиран за първи път през януари 2001г в клиниката по неврология на СБАЛНП "Св. Наум". От около 2 години забелязал постепенно являло се нарушение в паметта за близки събития - забравя телефонни номера, поръчки, планирани дейности. Съобщава за леко прогресиране на оплакванията си от 5-6 месеца, но продължава да изпълнява качествено без дефицит дейността си на учител и ежедневните си дейности. Станал малко по-бавен в мисленето и в писането, с леко понижена инициативност и способност за планиране на дейности. Няма анамнестични данни за фамилна обремененост по отношение на паметови, когнитивни и поведенчески нарушения.

Соматичният и неврологичният статус са без особености. Параклиничните изследвания на кръв и урина са в границата на нормата. Изследваните серумни нива на B12, фолиева киселина, TSH и серологичните изследвания в насока сифилис и HIV са нормални. КТ на главен мозък документираща умерено изразена корова атрофия с пре-



Фигура 1. МРТ на главен мозък на пробанда

гимно засягане на хипокампадно-амигдаларния комплекс. ЕЕГ показва добре организирана основна активност, би-окципитални огнищни промени от бавни вълни по-изразени в дясно.

Невропсихологичното изследване установява дефицит единствено на краткосрочната и дългосрочната памет (MMSE=27). Поставена е диагнозата леко когнитивно нарушение, най-вероятно с дегенеративна генеза.

Една година по-късно (57г.) е хоспитализиран в клиниката по неврология на МБАЛ "Александровска" за доучняване на диагнозата. Отчита се бавна прогресия на паметовите оплаквания и все още справяне с ежедневните и професионални дейности. Неврологичният статус е нормален. Параклиничните изследвания на кръв и урина, лумбален ликвор и доплерова сонография на краниалните и екстракраниалните съдове са в норма. ЕЕГ показва леки дифузни неспецифични промени. При невропсихологичното изследване е документиран много лек спад на общия когнитивен капацитет (MMSE=26), с допълнително нарушение във вниманието и дизекзекутивен синдром. МРТ на главен мозък (Фигура 1) документира тежка корова атрофия, предимно темпорално с подкорови хиперинтензни промени в бялото мозъчно вещество. Поставена е диагнозата вероятна болест на Алцхаймер.

В следващите три години се отчита леко влошаване на симптоматиката, като се появяват и нарушения при изпълнението на по-сложни задачи от ежедневието. През юни 2004 г. се провежда контролен амбулаторен преглед с неврологично и невропсихологично изследване. На 60 годишна възраст при пациента е налице и затруднение при намиране на някои думи, леки затруднения при извършване на ежедневните и професионалните дейности, но все още работи като учител. Неврологичният статус е нормален. Невропсихологичното изследване документира лек дементен синдром (MMSE=24) с тежко нарушение в непосредствено и отдалечено припомняне с дефицит в разпознаване (80%) и много интрузии. Налице е също тежко засягане и на невербалната памет и лека конструктивна апраксия. Допълнително се появили леки нарушения в назоваването и вербалната флуентност.

През следващите 2 години заболяването бавно прогресира с постепенно задълбочаване на когнитивните нарушения. Близките съобщават за умерен дефицит в ежедневните дейности. Самостоятелно се справя с личната си хигиена и обличане, но има нужда от помощ при пазаруване, справяне с финансите и използване на транспортните средства. Пациентът е освободен от работа след 6 месеца. Последното невропсихологично изследване през 2006 г. документира умерен дементен синдром (MMSE=18) на 62 годишна възраст. Налице е спад в паметовите процеси с тежко нарушение в заучаване на нова информация и разпознаване (65%). Установява се когнитивен упадък и в други когнитивни сфери: умерена дезориентация за време и място, 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 леко нарушени. Лек дефицит се наблюдава и в задачите за конструктивен праксис. Налице е тежък дефицит в зрително-пространствените функции.

Майка му е починала на 79 годишна възраст от мозъчен инсулт без паметови нарушения. Баща му е починал на 72 години също без паметови нарушения. Пациентът има брат на 65 години, който е клинично здрав.

## ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При пробанда е проведено директно секвениране на PSEN2 гена. В екзон 11, е открита нуклеотидна замяна g.12199T>C, водеща до погрешносмислената мутация Cys391Arg. Мутацията се намира в 391-и кодон на PSEN2 гена. Тази мутация не е открита в здравия брат на пациента и 200 български контролни индивиди, което е допълнителен фактор за доказване на патогенния ѝ характер.

## ОБСЪЖДАНЕ

Представяме спорадичен случай на болест на Алцхаймер с ранно начало, причинена от нова Cys391Arg /PSEN2 мутация. Нашият случай представлява интерес в насока рядък генетичен дефект при БА (PSEN2 мутация) със спорадичен характер, бавна прогресия на когнитивни нарушения с дългогодишно протичане като леко когнитивно нарушение.

При пациента диагнозата се поставя при наличие на леко когнитивно нарушение. Пациентът показва бавна прогресия на заболяването с клиничната картина на леко когнитивно нарушение 3 години преди развитието на дементен синдром. Клиничната картина на заболяването (невропсихологичен и поведенчески профил) не се различава от типичната картина на БА. Литературните данни (19) съобщават за дебют на заболяването при PSEN2 мутации дори след 70 годишна възраст. За това е възможно маскиране появата на заболяването при бащата на пациента, който е починал на 72 годишна възраст.

Фамилиите с PSEN2 мутации показват по-широки вариации във възрастта на началото на заболяването между отделните членове. Средната възраст на началото на заболяването при носителите на PSEN2 е  $59 \pm 7$  и е по-висока отколкото при PSEN1 и APP мутациите (12).

При пациент с типична клинична картина на БА и начало на заболяването под 60 годишна възраст, установяването на известна патогенна мутация в APP, PSEN1 и PSEN2 гените подсказва с голяма вероятност патогенната им роля, въпреки че съществуват бенигни замени на аминокиселини, които не водят до нарушената им функция и не се асоцират с увеличен риск за поява на БА (14). За по-сигурното доказване на патогенната функция на нова мутация са от полза невропатологичното изследване на мозъка за верифициране на диагнозата БА, по-подробни ДНК анализи и съвпадение на установената мутация в членовете, които са развили заболяването или липсата ѝ в по-голям брой здрави индивиди от същата популация.

Интерпретацията на тези данни понякога се усложнява от това, че фамилиите са малки или родителите са починали в ранна възраст. Затова преценка за патогенната функция на нова мутация при единствен засегнат член от семейството се влияе и от допълнителни фактори като възрастта на първите симптоми (9).

Най-често БА с установен генетичен дефект има типичен за болестта клиничен фенотип. Въпреки това, понякога определена мутация води до значителни вариации във фенотипа - разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването. Наблюдават се и значителни междофамилни вариации (15). Някои от описаните в литературата (13, 17) фенотипи на пациенти с БА и PSEN2 мутации, се характеризират също с дългогодишна прогресия и клинична картина на ЛКН няколко години преди развитието на дементен синдром. Внимание заслужава и корелацията намерена между позицията на мутациите в PSEN гените и наличието на амилоидна

ангиопатия в мозъчните съдове, водеща до лезии в подкорковото бяло мозъчно вещество. Тази невропатологична находка е установена при пациенти с PSEN1 мутации след кодон 200 (12). Амилоидна ангиопатия с мозъчна хеморагия е намерена също и при някои семейства от Волжко-Германска група с PSEN2 мутация (16).

Мутациите в PSEN2 гена са рядко установявани генетични дефекти. Първата мутация е установена при голяма група фамилии с различна култура и етнически произход. След това са описани само няколко такива мутации (2, 5, 6, 10, 13). Някои фамилии показват голяма вариация във възрастта на началото на заболяването и дори са описани някои случаи на непълна пенетрантност (6, 1, 4). Описаните вариации във възрастта на началото с около 20 години в различните членове на една фамилия показват вариации във фенотипа. Този факт, в съчетание с описаните групи спорадични случаи на PSEN мутациите, е важен при разработване на индикации за генетично тестване, генетичното консултиране и развитието на стратегии за забавяне на заболяването при тези пациенти. (4)

В заключение, описваме нова Cys391Arg / PSEN2 мутация при спорадична болест на Алцхаймер с ранно начало. Това е десетата мутация в света и първа в България установена върху PSEN2 гена. Клинично фенотипът се характеризира с начало на 54 години и клинична картина на леко когнитивно нарушение 3 години преди развитието на дементен синдром, което предполага побавна прогресия на заболяването. Някои от описаните в литературата фенотипи на пациенти с БА и PSEN2 мутации, се характеризират също с дългогодишна прогресия и по-късно начало на заболяването, в сравнение с мутации в PSEN1 и APP.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bird, T.D., Levy-Lahad, E., Pookaj, P. Wide range in age of onset for chromosome-1 related familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol.*, 1996, 40, 932-936.
2. Cruts, M., Van Duijn, C.M., Backhovens, H. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.*, 7, 1998, 1, 43-51.
3. 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*, 8, 1999, 398(6727), 518-522.
4. Ezquerro, M., Lleo, A., Castellvi, M., Queralt, R., Santacruz, P., Pastor, P., Molinuevo, J.L., Blesa, R., Oliva, R. A Novel Mutation in the PSEN2 Gene (T430M) Associated With Variable Expression in a Family With Early-Onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol.*, 60, 2003, 8, 1149-1151.
5. Finckh, U., Alberici, A., Antoniazzi, M. Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239I. *Neurology*,

- 54, 2000, 1, 2006-2008.
6. Finckh, U., Muller-Thomsen, T., Mann, U. High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. *Am J Hum Genet.*, 66, 2000, 1, 110-117.
7. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, 1991, 6311, 704-706.
8. Herreman, A. Total inactivation of  $\gamma$ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nature Cell Biol.*, 2, 2000, 7, 461-462.
9. Janssen, J.C., Beck, J.A., Campbell, T.A., Dickinson, A., Fox, N.C., Harvey, R.J., Houlden, H., Rossor, M.N., Collinge, J. Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology*, 60, 2003, 2, 235-239.
10. Lao, J.L., Beyer, K., Novoa, L.F., Cacabelos, R. A novel mutation in the predicted TM2 domain of the presenilin 2 gene in a Spanish patient with late-onset disease. *Neurogenetics*, 1, 1998, 4, 293-296.
11. 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.
12. 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*, 1, 2000, 11, 54, 100-104.
13. Lleo, A., Blesa, R., Gendre, J. A novel presenilin 2 gene mutation (D439A) in a patient with early-onset Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 2001, 10, 1926-1928.
14. Lleo, A., Blesa, R., Queralt, R., Ezquerro, M., Molinuevo, J.L., Pena-Casanova, J., Rojo, A., Oliva, R. Frequency of Mutations in the Presenilin and Amyloid Precursor Protein Genes in Early-Onset Alzheimer Disease in Spain. *Arch Neurol*, 59, 2002, 1759-1763.
15. Murayama, O., Murayama, M., Honda, T., Sun, X., Nihonmatsu, N., Takashima, A. Twenty-nine missense mutations linked with familial Alzheimer's disease alter the processing of presenilin 1. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23, 1999, 5, 905-913.
16. Nochlin, D., Bird, T.D., Nemens, E.J., Ball, M.J., Sumi, S.M. Amyloid angiopathy in a Volga German family with Alzheimer's disease and a presenilin-2 mutation (N141I). *Ann Neurol*, 43, 1998, 1, 131-135.
17. Rogaeve, E.I., Sherrington, R., Rogaeve, 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*, 31, 1995, 376(6543), 775-778.
18. Sherrington, R., Rogaeve, E.I., Liang, Y., Rogaeve, 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.
19. Tedde, A., Nacmias, B., Ciantelli, M., Forleo, P., Cellini, E., Bagnoli, S., Piccini, C., Caffarra, P., Ghidoni, E., Paganini, M., Bracco, L., Sorbi, S. Identification of New Presenilin Gene Mutations in Early-Onset Familial Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 60, 2003, 1149-1151.

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

**Информации и рецензии**  
**53 ГОДИШНА НАУЧНА СРЕЩА НА АМЕРИКАНСКАТА**  
**АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОМУСКУЛНА**  
**И ЕЛЕКТРОДИАГНОСТИЧНА МЕДИЦИНА (AANEM) ВЪВ**  
**ВАШИНГТОН**  
 Александър Св. Александров

Институт по Биофизика, Българска Академия на Науките  
 E mail: alex@bio.bas.bg or asalexandrov@abv.bg

53-ата годишна среща на Американската асоциация по невромускулна и електродиагностична медицина (AANEM) се състоя от 9 до 11 октомври 2006 г. в Marriott Wardman Park Hotel във Вашингтон (САЩ).

По време на конгреса се проведеха над 200 образователни заседания – курсове, пленарни лекции, симпозиуми, фирмени работни срещи, срещи на хора със специални интереси, работни срещи с демонстрации, дискусии на кръгли маси с демонстрации и др. Състояха се съвсем нови кръгли маси по следните теми: Cranial EMG, How to Publish a Manuscript, Environmental and Toxic Neuropathies, Multifocal Motor Neuropathy, Nutritional Neuropathy и др.

Научната програма на форума беше насочена изцяло по проекти за непрекъснато медицинско образование и обучение {Continuing Medical Education (CME)}.

**НЯКОИ ОТ ПЛЕНАРНИТЕ ДОКЛАДИ БЯХА**  
**НА ТЕМА:**

- The Agony of Analgesia: Hereditary Sensory Neuropathies in Newfoundland (William Pryse-Phillips, MD, FRCP, FRCPC)
- New Frontiers in the Pathophysiology of Neuromusculoskeletal Pain (Jay P. Shah, MD)
- Paraneoplastic Neurological Autoimmunity (Vanda A. Lennon, MD, PhD)
- New Techniques in Peripheral Nerve Conduction (Luca Padua, MD), Copper Deficiency Myelopathy (Neeraj Kumar, MD)

**В РАМКИТЕ НА КОНГРЕСА ИМАШЕ ОСЕМ**  
**КУРСА (СУТРЕШНИ И СЛЕДОБЕДНИ) ЗА**  
**ОБУЧЕНИЕ**

- Muscle and Nerve Pathology;

- Quality of Life in Neuromuscular Disease
- New Directions in Assessment of Nerve and Muscle Function.

По времето на всеки курс се изнасяха от четири до пет лекции. Всеки курс завършваше с тест, при който курсистите получаваха кредитни точки (3.5 CME).

**ПО ВРЕМЕ НА КОНГРЕСА СЕ ПРОВЕДОХА**  
**ГОЛЯМ БРОЙ РАБОТНИ СРЕЩИ**  
**(WORKSHOPS). В НЯКОИ ОТ ТЯХ БЯХА ЗА-**  
**СЕГНАТИ ВЪРПОСИ**  
**ПО СЛЕДНИТЕ ТЕМИ:**

SFEMG Basics, SFEMG Advanced, EMG Needle Basics; Magnetic Stimulation; Repetitive Nerve Stimulation и др. Участието във всеки Workshop носеше по 1.75 кредитни точки.

В постерната сесия на конгреса представих доклад на тема: „Единични и многократни А-вълни при пациенти с диабетна полоневропатия” от колектив Alexandrov, A.S., Muradyan, N., Daskalov, M. Ishrekova, B.A. Всички представили постерите на двете постерни сесии получиха по 1.75 кредитни точки. Много от направените постери бяха спонсорирани от AANEM.

Водещи в технологично отношение фирми (GOLD, BRONZE, SILVER, VIASYS, XLTEK, CADWELL, WILEY и др.) организираха изложба на апаратура и на най-нова литература в областта на ЕЕГ и ЕМГ.

Накрая искам да изкажа благодарността си на Американската асоциация по невромускулна и електродиагностична медицина за отпуснатата стипендия и възможността за участие в 53-ата годишна среща във Вашингтон. Следващият конгрес на AANEM ще се проведе през октомври 2007г. във Финикс, Аризона. Някои от материалите от състоялия се конгрес във Вашингтон са на разположение при автора.



## Проф. д-р Величко Найденов Чалманов, дмн (01.05.1932 - 12.02.2007)

Проф. д-р Величко Чалманов е роден на 01.05.1932г. в с. Драгана, Ловешко. В родното си село той получава основно и прогимназиално образование, а гимназиално – в гр. Ябланица. Още като ученик показва високи добродетели: трудолюбие, чувство за отговорност към околните и към себе си с оглед на високите цели, които си поставя. Работи като електротехник и участва активно в електрификацията на родното си село.

През 1962г. завършва в Медицинския факултет на ВМИ София с отличен успех. В студентските си години заедно с усърдието за усвояване на знания, той се труди и за издръжката си. Бил е демонстратор по анатомия, а през последните години от следването си работи в Клиниката по гастроентерология при доц. Атанас Малеев. След дипломирането си започва работа по разпределение в с. Ставерци, Плевенско.

Всеотдайността, себеотрицанието, с което се подготвя за бъдещата професия не остават незабелязани и още при завършване на висшето си образование е поканен от проф. Каданов да остане на работа в Катедрата по анатомия. Д-р Величко Чалманов отклонява предложението, въпреки удовлетворението, което то предизвиква като оценка.

В края на шедесетте години след конкурс започва работа като научен сътрудник в Института по антропология на БАН, а в началото на седемдесетте е приет за редовен асистент по неврология в НИИПН към МА, гр. София. Изграждането на проф. Чалманов като учен и изследовател по проблемите на паркинсонизма в най-голяма степен се дължи на неговия учител по това време проф. Ганчо Ганев. В края на седемдесетте години той специализира неврология в Германия като стипендиант на Фондация „Александър фон Хумболт“.

През 1984г. проф. Чалманов защитава кандидатска дисертация на тема ”Епидемиология на паркинсонизма в гр. София и Ловешка област”, а през 1993г. - докторска дисертация на тема ”Комплексно проучване на епидемиологията на паркинсонизма в България”.

Научното творчество на проф.Величко Чалманов е отразено в много 156 научни съобщения и 3 монографии по проблемите на епидемиологията на паркинсонизма. Проучванията му на тази тема имат най-голям приносен характер и му донасят международна известност и признание.

Като университетски преподавател проф. Чалманов се придържа към най-пряко и ясно излагане на същността на преподаваната материя. Лекциите си изнася на достъпен за слушателите език, като богато ги онагледява с представяне на болни.

Проф. Чалманов е инициатор на създаването и изграждането на Републикански неврологичен диспансер към Катедрата по неврология на МУ София. През 1996г. той основава Фондация „Паркинсонизъм” и става неин дългогодишен председател.

Проф. Чалманов лично организира и ръководи множество симпозиуми и конференции по проблемите на Паркинсоновата болест, участва и в голям брой международни конгреси. Той е член на Юго-източната Европейска асоциация по неврология и на Европейската Асоциация по Паркинсонизъм „EPDTA”.

Като ръководител на Републиканския неврологичен диспансер проф. Чалманов подготви много специалисти невролози, а също и кандидати на медицинските науки по неврология. Особени грижи полага и за подготовката и квалификацията на младите медицински кадри.

Както в редица свои публикации, така и пред държавните органи в здравеопазването той се застъпва за подобряване на неврологичната помощ при паркинсоново болните, за тяхната рехабилитация и ресоциализация.

За своята всестранната лекарска, преподавателска, научно-изследователска, научно-организационна и обществена дейност проф.Величко Чалманов е удостоен с редица университетски награди.

Професор Величко Найденов Чалманов остава в паметта на българските лекари невролози с богатото си научно творчество, с организаторските си приноси и с примера си на професионална всеотдайност.



# ДИАГНОСТИКА, РЕХАБИЛИТАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И АДМИНИСТРИРАНЕ НА ДЕЦА С ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА КОНСЕНСУС

Изготвили В. Божинова<sup>1</sup>, И. Чавдаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детска неврологична клиника, УСБАЛНП „Св. Наум” – София

<sup>2</sup>Специализирана Болница за Долекуване, Прогължително Лечение и Рехабилитация на Деца Церебрална Парализа “Св.София” – София

## 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

“Детска церебрална парализа (ДЦП)” е група от непрогресиращи, но често променящи се синдроми на моторно увреждане, в резултат от лезии или аномалии на мозъка, възникващи в ранните етапи от неговото развитие (Mutch et al. 1992). Освен моторното разстройство, възможна е увредата и на други функции с моторни елементи (говор, хранене, фи- на моторика, очни движения), сензорни, обучителни и когнитивни или поведенчески нарушения, включващи дефицит на вниманието с хиперкинетично разстройство, депресия или разстройства от аутистичния спектър. (M.Вах, J.K.Brown 2004).

## 2. ЧЕСТОТА

Честота на ДЦП в Европа е 2,0 - 2,5/1000 новородени деца. Наблюдава се много по-често при следните групи новородени с:

- **Недоносеност.** При раждане преди 33 гестационна седмица (г.с.) ДЦП е 30 пъти по-честа (Kuban, Levington 1994), като 24,8% са с ДЦП (West Australian Cerebral Palsy Register 1986-1992).
- **Незрялост** (Small for gestational age). Ом рожените с тегло < 1500 g – 60-80% са ДЦП (Stanley et al. 1997, Escobar et al 1991)
- **Асфиксия:** При ниски стойности на Апгар, неонатални синдроми и неонатални гърчове: ДЦП се установява при 1.3 - 545.5% (Ellenberg, Nelson 1988)

- **Мозъчен кръвоизлив и/или перивентрикулна левкомаляция.** Ом рожените с мозъчен кръвоизлив 50-100% – 48% са с ДЦП (Leviton 1993); 80-100% ом децата с **перивентрикулна левкомаляция** (PVL) са с ДЦП (Leviton, Paneth 1990)
- **Многоплодна бременност.** ДЦП е 2.44 - 7.23 пъти по-честа при близнаци (Pharoah and Cooke 1996) и 47.4 – 52.6 пъти по-честа при тризнаци (Pharoah and Cooke 1996).

## 3. ЕТИОЛОГИЯ

Основните причини за ДЦП се групират по време на изява като:

**Пренатални фактори** – генетични, физически, химически и инфекциозни, които обуславят различни мозъчни малформации или вродени енцефалити (cytomegalovirus, herpes simplex virus, rubeoHlla, toxoplasma) причиняват около 30% ом ДЦП.

**Перинатални фактори** – родовата асфиксия, хипоксично - исхемичната енцефалопатия (ХИЕ), мозъчните кръвоизливи и травми обуславят основната част ом ДЦП (60%). Значително по - раними са недоносените новородени, особено тези с тегло под 1500 г. - около 40% ом тях развиват ДЦП.

**Постнатални фактори** – енцефалити, менингити, дихателна недостатъчност, дехидратация, черепно-мозъчни травми, Rh несъвместимост и тежка билирубинемия в неонаталния период обуславят около 10% ом случаите на ДЦП (M.Вах, J.K.Brown 2004).

Най-съществена за възникването на ДЦП е тежката асфиксия. В много случаи при ДЦП не се изясняват причините. Предполага се, че тя е резултат от явни единични причини, но по-често патогенезата е комплексна. (Nelson 1986, Blair and Stanley 1993, Myers 1972, Williams 1993).

#### 4. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ДЦП

- Минимална възраст за поставяне на диагнозата ДЦП е след 18-тия месец.
- Диагнозата „Специфично разстройство в развитието на двигателните функции“ се поставя до 18 месечна възраст при определени клинични белези, при необходимост подкрепени и от образни изследвания. Диагнозата „Специфично разстройство в развитието на двигателните функции“ (СРРДФ) с код F82 по МКБ 10 се подкрепя с термина «Централно координационно смущение (ЦКС) със степен (много лека, лека, средна и тежка) и заплашеност (спастична, дистонична, хипотонична, асиметрично разпределение на мускулния тонус, хомогенно двигателно изоставане)». Поставя се при деца от рисковите групи (недоносени, незрели, след асфиксия, след мозъчен кръвоизлив, близнаци) при наличие на двигателно изоставане, отклонения в позиционната реактивност, персистирание на примитивни рефлексии и нарушена координация на движенията, подкрепени или не от резултатите на образната диагностика. Диагнозата е преходна и насочва към определена степен на риск за развитие на ДЦП и подчертава необходимостта от проследяване и включване на адекватна рехабилитация и лечение при необходимост.

#### 5. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ДЦП

Класифицирането на различните типове церебрална парализа се базира на клиничното описание на типа, топографията и тежестта на моторните увреждания (F.Stanley et al 2000).

##### ПО КЛИНИЧНА КАРТИНА:

- Спастична
- Дискинетична (атетойдна)
- Атаксична/хипотонична
- Смесени

Различните типове на двигателни разстройства могат да съществуват съвместно. Повечето специалисти класифицират съгласно доминиращата форма, но тя варира във времето при всеки отделен случай.

##### ПО ТОПОГРАФИЯ:

Класификацията по топография се прилага най-много при спастичния тип, защото обикновено при другите форми е включено цялото тяло.

1. *Квадриплегия* – квадрипаретичният синдром

засяга четирите крайника, като ръцете са еднакво или повече увредени от краката. Синоними са тетраплегията и двойна хемиплегия.

2. *Диплегия* – краката са по-тежко увредени от ръцете. Някои клиницисти разграничават *паралегия (парипареза)* или *диплегия I*, при които ръцете са нормални или минимално засегнати, от *диплегия II*, където ръцете са видимо засегнати. В повечето случаи тези субгрупи се възприемат заедно като диплегия.

3. *Хемиплегия (хемипареза)* – левостранна със засягане на лявата страна на тялото обикновено с повреден горен крайник; десностранна – която е по-честа от левостранната.

Понякога се наблюдават и по-малка симетричност в разпределението, което позволява появата на термини, като *моноплегия* и *триплегия*.

##### ПО ЕТИОЛОГИЯ:

Значителна част от церебралната парализа има мултифакторна етиология.

Ограничен брой етиологични фактори могат да причиняват специфична клинична картина:

- Пренаталният майчин йоден дефицит обуславя спастична диплегия с мутизъм и тежък интелектуален дефицит.
- “Kern-icter” поради кръвнорупова несъвместимост води до хореоатетоза.
- Тежката недоносеност, съчетана с перивентрикуларна хеморагия причинява спастична дипареза с нормални когнитивни функции.
- Хромозомните, метаболитни и генетични дефекти водят до двигателни отклонения и групи вродени аномалии.
- Тежкият късен интрапартален исхемичен инсулт при зряло, доносно дете причинява дискинезия с нормално когнитивно развитие.

#### 6. КЛИНИЧНА КАРТИНА НА РАЗЛИЧНИТЕ ФОРМИ:

##### 6.1. СПЕЦИФИЧНО РАЗСТРОЙСТВО В РАЗВИТИЕТО НА ДВИГАТЕЛНИТЕ ФУНКЦИИ С ЦЕНТРАЛНО КООРДИНАЦИОННО СМУЩЕНИЕ (СРРДФ-ЦКС)

- Изоставане на двигателното развитие и позиционно-балансните механизми
- Изоставане или абнормална позиционна реактивност
- Трупна хипотония комбинирана с промени в мускулния тонус от хипо-, хипер- и дистоничен характер
- Персистенция на примитивни рефлексии
- Рефлексна хипервъзбудимост и наличие на патологични рефлексии
- Страбизъм – конвергиращ /дивергиращ след 5-ия месец
- Проблеми с храненето – дискоординация между

- сукане/преглъщане и дишане
- Инсуфициенция в идеацията

## 6.2. ДЕТСКА ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА (ДЦП)

### ОБЩИ БЕЛЕЗИ ПРИ ВСИЧКИ ФОРМИ НА ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА:

1. Двигателно изоставане поради забавяне или абнормално развитие на позиционно-балансните механизми, които са вътрешна част от моторните умения и тяхното усвояване.
2. Персистиране на примитивни рефлексии и механизми, блокиращи или деформиращи позиционно-балансните механизми на новороденото
3. Увредена моторна координация, сръчност и обратна връзка
4. Слабост на трупната мускулатура комбинирана с тонусови отклонения (хипертония, хипотония, дистония) в крайниците
5. Неадекватни позиции и свързани с тях положения
6. Изразена рефлексна възбудимост
7. Мускулна биомеханична трансформация – промяна във виско-еластичните свойства
8. Костни и ставни деформации при израстването на детето

### СПАСТИЧНА ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Общи характеристики: Спастично повишен мускулен тонус, който се засилва при възбуда, страх или болка; абнормални позиции, свързани с антигравитационната мускулатура на екстензорите на долните крайници и флексорите на горните крайници; волевите движения са бавни, тремави; мускулна ко-контракция, водеща до загуба на изолирани и дискретни движения свързани с финната координация.

- **Диплегия.** Неврологично се установява долна спастична парализа или квадрипаретичен синдром с преобладаване на долната парализа с контрактури на ахиловите сухожилия, коленните стави, аддукторни и/или вътрешноротаторни контрактури на тазобедрените стави, патологични рефлексии от групата на Babinski двустранно, клонуси на стъпалата. Тази форма е по-благоприятна, тъй като по-рядко има епилептични припадъци (16 - 27%) и интелектуален дефицит.
- **Хемиплегия.** Неврологично се установява централната хемипареза с лезия на п. *facialis* по централен тип. Мускулният тонус е спастично повишен във флексорите на ръката и екстензорите на крака. Сухожилните и надкостни рефлексии са оживени, има патологични рефлексии от групата на Babinski и Rossolimo, клонуси на стъпалото, контрактури, възможни са атетозни хиперкинези в паретичната ръка. Паретичните

крайници често са хипотрофични. Болните прохождат по-късно с походка тип "Wernicke - Mann". При 68% се установява и хемипареза - зия, най-често стереоагнозия, нарушен двумерно - пространствен усет. Моторна дизлалия и дизартрия се установяват при около 25%. Нарушенията на висшите корови функции (практик, гнозис, телесна ориентация) затрудняват обучението. Над 50% от случаите са с фокални и/или вторично-генерализирани епилептични припадъци, често с ранно начало (до 18 месечна възраст).

- **Квадриплегия.** Неврологично се установяват: централна квадрипареза, със спастично повишен тонус с флексия на ръцете и екстензия, аддукция и вътрешна ротация в долните крайници, контрактури, много живи сухожилни и надкостни рефлексии с разширени рефлексогенни зони, положителни патологични рефлексии от групите на Babinski и Rossolimo; псевдобулбарен синдром; екстрапирамиден синдром с дистални хиперкинези или дистонии; очевиден симптоматика, атрофия на зрителните нерви, изоставане в говорното развитие и интелектуален дефицит. Епилептични пристъпи са налице в над 52 % от случаите.

### ДИСКИНЕТИЧНА (АТЕТОИДНА) ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Екстрапирамидният синдром се манифестира постепенно през първите години от живота. В началото е налице мускулна хипотония. Атетозните и дистонични хиперкинези се появяват най-често между 1 и 2 годишна възраст. Локализират се в мускулатурата на крайниците, езика, гълтателната и фонаторна мускулатура, активират се от сетивни стимули, емоции. Установява се екстрапирамидна дизартрия. Деца прохождат късно (между 2,5 и 4 г. възраст), в зависимост от персистирането на шийните тонични рефлексии и съпътстващите пирамидни увреждания. Интелектът е нормален, но училищните умения са затруднени от непрекъснатите екстрапирамидни хиперкинези, нарушената артикулация и съпътстващата в някои случаи глухота.

### АТАКСИЧНА / ХИПОТОНИЧНА ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Изявява се с ранна мускулна хипотония и по-късно с прояви на статична и локомоторна атаксия. Установяват се и сухожилна и надкостна хиперрефлексия, патологични рефлексии, речеви нарушения и интелектуален дефицит (50%).

## 7. ДИАГНОСТИЧНА МЕТОДОЛОГИЯ ПРИ ДЕЦА С ЦКС И ДЦП

### КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

1. Проследяване динамиката на примитивната

- рефлексология
2. Изследване на патологична рефлексология
  3. Мотоскопия (спонтанна двигателна активност) – моторно тестване – Gross Motor Function Classification System, Gross Motor Function Measurement
  4. Изследване на мускулен тонус - Modified Ashworth Scale
  5. Кинезиологичен скрининг (позиционна двигателна реактивност) – неврокинезиологична диагностика по Войта
  6. Изследване на хранителните умения - тестове
  7. Изследване на психичните функции - тестове

#### ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

1. *Трансфонтаналната ехография* до 6 месечна възраст се прилага за диагностика и проследяване. Визуализират се перивентрикулна или кистична хиперехогенност, интравентрикулни кръвоизливи, вентрикулна дилатация и др.
2. *Невроизобразяващите изследвания* са най-информативни за етиологичното изясняване на ДЦП.
  - *КТ на главния мозък* е патологична при 77% от децата с ДЦП и разкрива кисти, корова атрофия, симетрична или асиметрична вентрикулна дилатация.
  - *МРТ на главния мозък* е патологична при 89% от случаите с ДЦП и е най-информативна за визуализиране на мозъчни малформации (лизенцефалия/ пахигирия, микрополигирия, кортикални дисплазии, тубери при туберозна склероза, субкортикални и нодуларни хетеротопии), склеротични промени, забавена миелинизация, исхемични и кистозни лезии.
3. *Генетични изследвания* се извършват при определени типове мозъчни малформации, а метаболитни - при липса на друга причина или прогресия.
4. *Коагулационните изследвания* при 13-37% от децата с пре-и перинатални мозъчни инфаркти и хемиплегична форма на ДЦП разкриват дефицит на фактор V на кръвосъсирването, антифосфолипидни антитела, Protein C и Protein S дефицит.
5. *Електроенцефалографията* е необходима при съпътстваща епилепсия.

#### **8. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА**

ДЦП се разграничава от:

- *Наследствени метаболитни енцефалопатии* (фенилкетонурия, хистицинемия), инфантилните форми на *невролитидози* (ганглиозидози, цероид - липофуцинози и салидози) и *левкодист-*

*рофии* (метахроматична, тип Krabbe, тип Alexander, тип Canavan и тип Pelizaeus - Merzbacher). При тях прогресиращо се развиват квадрупаретичен, церебеларен синдром, интелектуален регрес, амавроза и епилептични припадъци и се установява специфичен метаболитен дефект или ензимен дефицит, а в КТ и МРТ- прогресираща мозъчна атрофия или демиелинизация.

- *Невро-мускулни заболявания*, протичащи с мускулна хипотония, забавено моторно развитие: спинална мускулна атрофия I-II тип (*Werdnig - Hoffman*); *вродени миопатии*; *конгенитална мускулна дистрофия*; *наследствена сетивно-моторна невропатия* - тип III (*Dejerine - Sottas*). В тези случаи се установяват характерни ЕМГ промени и генетични дефекти.
- *Синдром на Louis Barr и наследствени атаксии*. Заболяванията протичат с прогресиращ церебеларен синдром.
- *Синдром на Rett* – при нормално развити деца започват невропсихологичен регрес, изявяват се аутизъм, стереотипни движения на ръцете, епилептични припадъци.
- *Енцефалопатии при HIV* (стационирани и прогресиращи). Установяват се серологични данни за HIV инфекция и прогресираща енцефалопатия при невроизобразяващите изследвания.

#### **9. АЛГОРИТЪМ НА РЕХАБИЛИТАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ:**

##### ОТ 1 МЕСЕЦ ДО 1 Г. 6 МЕСЕЦА.

1. Кинезитерапия
  - Рефлексно-предизвикано придвижване по Войта
  - Невроразвойно лечение по Бобат
2. Магнитно поле
3. Електростимулации – при специфични индикации
4. Хипербарна оксигенация
5. Психологична диагностика и интервенция - фамилна
6. Логопедична диагностика и интервенция
  - Хранителна терапия
  - Пред-речева рехабилитация
7. Медикаментозно лечение
  - Антиепилептични медикаменти (при индикации)
  - Психостимуланти (при деца със забавена или липсваща идеомоторика).

ОТ 1Г. 6М. ДО 3 ГОДИНИ

1. Кинезитерапия
  - Рефлексно-предизвикано придвижване по Войта
  - Невроразвойно лечение по Бобат
  - груги
2. Позиционна терапия
3. Електростимулации
4. Термотерапия
  - Топлинно лечение
5. Лазерна-акупунктура
6. Хипербарна оксигенация
7. Психологична интервенция
  - индивидуална
  - фамилна
8. Логопедична интервенция:
  - пред-речева рехабилитация
9. Медикаментозно лечение:
  - Антиепилептични медикаменти (при индикации)
  - Психостимуланти (при деца със забавена или липсваща идеомоторика)
  - Миорелаксанти – Ашуърт > 2см.:  
- перорално (Mydocalm, Baclofen и др.)  
- интрамускулно (Ботулинов Токсин А) - след 2 годишна възраст

ОТ 4 ДО 7 ГОДИНИ

1. Кинезитерапия
  - Рефлексно предизвикано придвижване по Войта
  - Невроразвойно лечение по Бобат
  - Аналитична кинезитерапия
  - груги
2. Позиционна терапия
3. Механотерапия
4. Електростимулации
5. Топлинни процедури:
  - Термо-терапия
  - Криотерапия
6. Хидротерапия
7. Хипербарна оксигенация
8. Лазерна-акупунктура
9. Психологична интервенция:
  - Индивидуална

- Фамилна
10. Логопедична интервенция:
    - Говорна
    - Речева
  11. Дефектологична интервенция –
    - Монтесоритерапия
    - Приложни игри и занимания
    - Дейности от ежедневиия живот
  12. Медикаментозно лечение:
    - Антиепилептични медикаменти (при индикации)
    - Психостимуланти (при деца със забавена идеомоторика)
    - Миорелаксанти - перорални (Mydocalm, Baclofen и др.) или интрамускулни (Ботулинов Токсин А).

ОТ 8 ДО 18 ГОДИНИ

1. Кинезитерапия
  - Невроразвойно лечение по Бобат
  - Аналитична кинезитерапия
  - Други
2. Позиционна терапия
3. Механотерапия
4. Електростимулации
5. Топлинни процедури:
  - Термо-терапия
  - Крио-терапия
6. Лазерна-акупунктура
7. Хидротерапия
8. Медикаментозно лечение:
  - Антиепилептични медикаменти (при индикации)
  - Психостимуланти (при деца със забавена или липсваща идеомоторика)
  - Миорелаксанти - перорални (Mydocalm, Baclofen и др.) или интрамускулни (Ботулинов Токсин А).
9. Психологична интервенция:
  - Индивидуална
  - Фамилна
10. Логопедична интервенция:
  - Говорна рехабилитация
  - Речева рехабилитация
11. Учебни занимания и професионално ориентиране.
12. Рекриация – спортни дейности, адаптирана физическа активност

### 13. Оперативно лечение (при статични контрактури и деформации)

#### НАД 18 ГОДИНИ

#### 1. Кинезитерапия

- Аналитична кинезитерапия
- други

#### 2. Позиционна терапия

#### 3. Механотерапия

#### 4. Електростимулации

#### 5. Топлинни процедури

#### 6. Лазерна-акупунктура

#### 7. Хидротерапия

#### 8. Медикаментозно лечение:

- Антиепилептични медикаменти (при индикации)
- Миорелаксанти – перорални (Мидокалм, Baclofen и др.) или интрамускулни (Ботулинов Токсин А).

#### 9. Психологична интервенция –

- индивидуална
- фамилна

#### 10. Рекреация – спортни дейности, адаптирана физическа активност

#### 11. Оперативни интервенции (при статични контрактури и деформитети)

## 10. ТЕРАПИЯ

### 10.1. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

#### ➤ Лечение на спастичитета.

- *Baclofen* (0,4 до 2 mg/kg) с ниска начална доза в 3 - 4 приема и повишаване през 3 дни съобразно ефекта. При деца на 1 - 2 г. дозата е 10 - 20 mg/дневно, на 2-6 г.- 20 - 30 mg/дневно, 6 - 10 г.- 30 - 60 mg/дневно.
- *Biperiden* (Akineton) - 0,5 - 1 mg/дневно за деца от 1 до 3 г., от 1 до 3 mg/дневно при деца от 3 до 15 г.
- *Tetrazepam* (Myolastan) - 50 mg/дневно, при възрастни до 150 mg/дневно
- *Mydocalm* - от 50 mg до 300-450 mg според клиничния ефект.
- Локалните приложения с *Ботулинов Токсин А* подобряват спастичитета за 4 до 8 месеца.

#### ➤ Ноотропно лечение.

- *Piracetam* (Nootropil, Pyramet) 30-50 mg/kg
- *Deanol* (Cleregyl amp. 0,5g в 5 ml или Rizatarun за

деца флакони 2 g в 20 ml- 0,5- 1,0 g/ дневно перорално - курсове 1-3 месеца

- *Cerebrolysin* 1.0 ml- 1-2 amp./дневно 15-20 дни, през ден 2-3 седмици.

➤ Антиепилептично лечение се прилага при епилептичен синдром според вида на епилептичните припадъци (valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, levetiracetam, gabapentin, tiagabine, clonazepam)

### 10.2. ФИЗИОТЕРАПИЯ (\*\*)

- Кинезитерапия – стимулира координацията на движенията, подгрява примитивните механизми и модели на движения, активира механизмите на вертикализация, засилва определени мускули и мускулни групи, стимулира равновесните механизми и ориентацията в схемата на тялото и пространството, засилва трофиката и ускорява кръвотока на мускула, стимули рецепторния апарат в мускулите, ПНС и ЦНС, поддържа еластичността на мускулите и разтегливостта на сухожилните връзки и капсули, стимулира сензорната интеграция,
- Нискочестотно импулсно магнитно поле – подобрява отлагането на кислорода в тъканите, стимулира оксидативните процеси, хепариноподобно и противоположно действие, стимулира аксонната реинервация.
- Електростимулации – засилване на определени мускули, подгряване на сензорната интеграция и еластичността на мускулите
- Термотерапия – миорелаксиращ и трофичен ефект
- Хидротерапия - миорелаксиращ и трофичен ефект, както и стимулиране на сензорната интеграция
- Механотерапия – засилване определени мускули и мускулни групи, както и координацията на определени движения и елементи от двигателния акт посредством определени уреди
- Позиционно лечение – стимулиране на сензорната интеграция, стимулиране контрола на главата, трупа и крайниците, подобряване ориентацията в пространството, стимулиране на антигравитационните механизми
- Лазеракупунктура – намалява частично мускулния хипертонус и саливацията, активира идеомоториката и спонтанните движения

### 10.3. ХИПЕРБАРНА ОКСИГЕНАЦИЯ

Реактивира "бездейните" (idling) неврони; повишава пластичността на ЦНС; подобрява разпространението на кислорода, чрез покачване кислородна наличност в тъканта; стимулира фагоцитозата; възстановява интегритета на кръвно-мозъчната бариера и клетъчните мембрани; увеличава клетъч-

ното дишане и намалява клетъчните странични продукти - цитокините; стимулира неоваскуларизацията.

#### 10.4. РЕКРИАЦИЯ

Чрез адаптирани спортни и/или двигателни занимания и дейности с техните педагогически и психологични аспекти (“*фит&фън*”) се стимулира двигателното развитие и емоционалното равновесие на детето и се улеснява социалната му адаптация – танци, плуване, терапевтична езда, баскетбол и други.

\*\* Подробностите по показания, противопоказания и методология, ще бъдат публикувани в научното списание “Физикална Медицина, Рехабилитация и Здраве”

#### 10.5. ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

- **Неврохирургично лечение.** При прогресираща вътрешна хидроцефалия - шънтиране; при кисти, протичащи с повишено вътречерепно налягане и при терапевтично - резистентни чести фокални епилептични пристъпи след прецизна прехирургична оценка - локална резекция на лезията; задна ризотомия.
- **Ортопедичното лечение.** Цели стабилизиране на позата на крайниците с ортезни средства. При изразени контрактури, нарушаващи позата на тялото, се осъществява тендоелонгация.

### 11. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИ ДИАГНОСТИЦИРАНЕ, ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ НА ДЕЦАТА СЪС СРРДФ-ЦКС И ДЦП

1. Пациенти родени с пре- или перинатална патология от родилния дом се насочват към специализирана болница за деца с церебрална парализа, където се осъществяват изследвания от екип с невролог, физиотерапевт, клиничен психолог и логопед, като се определя съответна програма за комплексна медико-педагогическа рехабилитация и лечение.
2. Личните лекари и специалисти по детски болести или специалисти по детска неврология следят за ранното нервно-психично развитие на здравите деца и децата от рисковите групи и при констатация на изоставане в нервно-моторното развитие насочват пациента към детска неврологична клиника/отделение за провеждане на целенасочени изследвания за диференциална диагноза и изясняване на етиопатогенезата на ДЦП и класифициране съгласно изискванията на регистрите в ЕС (КТ, МРТ на главен мозък, ТФЕ, доплерсонографски изследвания, вирусологични, серологични изследвания за вродени инфекции).
3. След изясняване на диагнозата и формата на ДЦП, детето се насочва за провеждане на комплексна медико-педагогическа рехабилитация или специализирани болници за рехабилитация или отделения за физикална и рехабилитационна медицина към многопрофилни или специализирани болници за активно лечение или специализирани болници за долекуване, продължително лечение и рехабилитация.
4. При съмнение за епилепсия при деца с ДЦП личният лекар насочва пациента към детски невролог за специализирани ЕЕГ изследвания и съответно лечение.
5. При съмнение за задръжка в умственото развитие децата с ДЦП се насочват за психологична оценка от клиничен психолог и провеждане на специализирани интервенции за стимулиране на когнитивните процеси. При необходимост педиатърът, неврологът или детският невролог назначават ноотропно лечение.
6. При зрителни увреждания личният лекар насочва пациентите към специалист-офталмолог.
7. Пациентите с ДЦП провеждат комплексна медико-педагогическа рехабилитация в специализирани болници за рехабилитация, специализирани болници за долекуване, продължително лечение и рехабилитация или отделения по физиотерапия и рехабилитация към многопрофилни или специализирани болници за активно лечение
8. ДЦП е хронично заболяване и пациентите подлежат на диспансеризация и проследяване от личен лекар, специалист детски невролог/невролог.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян, Л.О., Журба, Л.Т., Всеволожская, Н.М. Детские церебральные параличи. В: Руководство по неврологии раннего детского возраста. Москва: "Здоровья", 1980, 273-311.
2. Белоштова, Л., Манчев, Ив., Йотова, Р. Смушения в развитието на нервната система. В: Неврология. Клинична неврология. Том 4а, п.р. Янчева, С., Ст.Загора: Знание, 2000, 127-136.
3. Ashwal, S., Russman, B.S., Blasco, P.A. et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. *Neurology*, 2004, 62, 851-863.
4. Barcovich, A.J. Magnetic resonance imaging of lissencephaly, polymicrogyria, schisencephaly, hemimegalencephaly, and band heterotopia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Guerrini R., Andermann F., Canapicchi R., Roger J., Zifkin B.G., Pfanner P., eds. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1996, 115-129.
5. Bax, M., Brown J.K. (2004) The Spectrum of Disorders Known as Cerebral Palsy in: "Management of the Motor Disorders of Children with Cerebral Palsy" edited by Scruton D., D.Damiano, M.Mayston, Mac Keith Press, London, 9-21 p.
6. Blair, E., Stanley, F., (1993) "Aetiological pathways to spastic cerebral palsy." *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 7, 302-317.
7. Castillo, M., Mukherji, S. K. Developmental anomalies. In: *Imaging of the pediatric head, neck and spine*. Castillo M., Mukherji, S.K., eds. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996, 19-94.
8. Ellenberg, J.H., Nelson, K.B., (1988) "Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability" *Journal of Pediatrics*, 113, 546-552.
9. Escobar, G.J., Littenberg, B., Petitti, D.B. (1991) "Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis." *Archives of Disease in Childhood*, 66, 204-211.
10. Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005; 20 (12): 940-949.
11. Gressen P. Neuronal migration disorders. *J Child Neurol* 2005; 20 (12): 968-971.
12. Guerrini, R., Holthausen, H., Pameggiani, L. et al. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes of infancy, childhood and adolescence*. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Genton, P., Tassinary, C.A., Wolf, P., eds, Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2005, 493 - 518.
13. Hoon Ir A. H. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005; 20 (12): 936-939.
14. Ivanov, I. Clinical plus ultrasonographic prediction after hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: *Cerebral palsy at the turn of milenium*. Perat M.V., ed. Bologna (Italy): Monduzzi Editore, 2001, 35-44.
15. Levinton, A. Preterm birth and Cerebral Palsy: is tumor necrosis factor the missing link. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1993; 35: 553-558.
16. Leviton, A., Paneth, N. White matter damage in preterm newborns – an epidemiologic perspective. *Early Human Development* 1990; 24: 1-22.
17. Menkes, J.H., Sarnat, H.B. Perinatal asphyxia and trauma. In: *Menkes, J.H., Sarnat, H.B., Maria, B.L. Child neurology*. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 367-431.
18. Myers, R.E. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1972; 112: 246-276.
19. Mutch, L.W., Alberman, E., Hagberg, B., Kodama, K., Perat, M.V. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1992; 34: 547-555.
20. Nelson, K.B. Cerebral palsy: what is known regarding cause? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1986; 477: 22-26.
21. Pharoah, P.O.D., Platt, M.J., Cooke, T. The changing epidemiology of cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood*, 1996; 75: F169-F173.
22. Stanley, F.J., Read, A.W., Kurinczuk, J.J., Croft, M.L., Bower, C. A population maternal and child health research database for research and policy evaluation in Western Australia. *Seminars in Neonatology* 1997; 2: 195-201.
23. Stanley, F.J. Survival and Cerebral Palsy in low birthweight infants: implications for perinatal care. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1992; 6: 298-310.
24. Stanley, F.J., Blair, E., Alberman, E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways*. Clinics in Developmental Medicine 2000; No 151. London: Mac Keith Press.
25. Tenk H., Haidvogel M., Brisch K.H., *Akupunktur-Praktikum für die Therapie des behinderte Kindes*. Verlag Wilhelm Maudrich., Wien, 1983.
26. Williams, C.E., Mallard, C., Tan, W., Gluckman, P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia, *Clinics in Perinatology*, 1993; 20: 305-325.



