

# Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



ТОМ 7 / БРОЙ 2  
АПРИЛ, 2007

VOLUME 7 / NUMBER 2  
APRIL, 2007

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

- ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА –  
ИНДИКАЦИИ И ВЪЗМОЖНОСТИ (I)  
*Петя Димова* ..... 56
- ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА - ПРЕХИРУРГИЧНА  
ДИАГНОСТИКА (II)  
*Петя Димова* ..... 59
- ФАРМАКОИКОНОМИКА И ЕПИЛЕПСИЯ  
*П. Балабанов, З. Захариев* ..... 63
- НЕВРОНОПРОТЕКЦИЯ СЪС CITICOLINE  
ПРИ ИСХЕМИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ  
И ЧЕРЕПНОМОЗЪЧНИ ТРАВМИ  
*П. Стаменова, М. Миланова, Д. Атанасова,  
М. Радева* ..... 69
- СКРИНИНГОВИ НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ ЗА  
КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ  
И ДЕМЕНЦИЯ  
*И. Димитров, Н. Делева, Л. Трайков* ..... 74

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ  
*М. Петрова, М. Райчева, Я. Желев, Л. Трайков* ..... 77
- МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА  
ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ  
С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА  
*П. Атанасова, Н. Кръстев, Р. Масалджиева,  
К. Бахчеванов, А. Михайлова, Г. Музикаджиева,  
Х. Паунова, М. Костадинова, Д. Георгиев* ..... 80
- УЛТРАЗВУКОВО ДУПЛЕКС-СКЕНИРАНЕ НА СЪННИТЕ  
АРТЕРИИ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И  
ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ  
*П. Дамьянов, Н. Дим.Димитров, Н. Док.Димитров,  
А. Запрянова, В. Димитрова, Д. Богданова,  
И. Велчева* ..... 84

## CONTENTS

### REVIEWS

- EPILEPTIC SURGERY – INDICATIONS  
AND POSSIBILITIES (I)  
*Petia Dimova* ..... 56
- EPILEPSY SURGERY - PRESURGICAL  
EVALUATION (II)  
*Petia Dimova* ..... 59
- PHARMACOECONOMICS AND EPILEPSY  
*P. Balabanov, Z. Zahariev* ..... 63
- NEUROPROTECTION WITH CITICOLINE IN PATIENTS  
WITH ISCHEMIC STROKES  
AND BRAIN INJURIES  
*P. Stamenova, M. Milanova, D. Atanasova,  
M. Radeva* ..... 69
- NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING  
TESTS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT  
AND DEMENTIA  
*I. Dimitrov, N. Deleva, L. Traykov* ..... 74

### ORIGINAL PAPERS

- MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH  
PARKINSON'S DISEASE  
*M. Petrova, M. Raycheva, Y. Zhelev, L. Traykov* ..... 77
- MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY  
IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS  
*P. Atanassova, N. Krustev, R. Massaldjieva,  
K. Bahchevanov, A. Michajlova, G. Muzikadjieva,  
H. Paunova, M. Kostadinova, D. Georgiev* ..... 80
- ULTRASOUND DUPLEX-SCANNING OF THE CAROTID  
ARTERIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS  
AND DIABETIC NEUROPATHY  
*P. Damianov, N. Dim. Dimitrov, N. Doc. Dimitrov,  
L. Zaprianova, V. Dimitrova, D. Bogdanova,  
I. Velcheva* ..... 84

# 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 книгката, 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

ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА –  
ИНДИКАЦИИ И ВЪЗМОЖНОСТИ (I)

*Петя Димова* ..... 56

ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА -  
ПРЕХИРУРГИЧНА ДИАГНОСТИКА (II)

*Петя Димова* ..... 59

ФАРМАКОИКОНОМИКА И ЕПИЛЕПСИЯ

*П. Балабанов, З. Захариев* ..... 63

НЕВРОНОПРОТЕКЦИЯ СЪС CITICOLINE  
ПРИ ИСХЕМИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ  
И ЧЕРЕПНОМОЗЪЧНИ ТРАВМИ

*П. Стаменова, М. Миланова, Д. Атанасова,  
М. Радева* ..... 69

СКРИНИНГОВИ НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ  
ТЕСТОВЕ ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ  
И ДЕМЕНЦИЯ

*И. Димитров, Н. Делева, Л. Трайков* ..... 74

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ  
ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

*М. Петрова, М. Райчева, Я. Желев, Л. Трайков* ..... 77

МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА  
ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ  
С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

*П. Атанасова, Н. Кръстев, Р. Масалджиева,  
К. Бахчеванов, А. Михайлова, Г. Музикаджиева,  
Х. Паунова, М. Костадинова, Д. Георгиев* ..... 80

УЛТРАЗВУКОВО ДУПЛЕКС-СКЕНИРАНЕ НА  
СЪННИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН  
ДИАБЕТ И ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

*П. Дамянов, Н. Дим.Димитров, Н. Док.Димитров,  
А. Запрянова, В. Димитрова, Д. Богданова,  
И. Велчева* ..... 84

ТРАНЗИТОРНА ГЛОБАЛНА АМНЕЗИЯ

*Ю. Петрова, Л. Трайков, И. Търнев, М. Крунев,  
Б. Милев* ..... 88

ИЗМЕРВАНЕ НА ВРЕМЕВИТЕ ПАРАМЕТРИ НА  
ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА  
ПРИ 2 ТИП ДИАБЕТИЦИ В УСЛОВИЯТА НА  
ОРТОТЕСТ

*И. Домусчиев* ..... 90

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ТРЕТИЧЕН МЕНИНГОВАСКУЛАРЕН НЕВРОЛУЕС –  
ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ  
И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

*М. Клисурски, Н. Тотева, М. Даскалов,  
Ц. Цанкова* ..... 93

CONTENTS

REVIEWS

EPILEPTIC SURGERY – INDICATIONS  
AND POSSIBILITIES (I)

*Petia Dimova* ..... 56

EPILEPSY SURGERY - PRESURGICAL  
EVALUATION (II)

*Petia Dimova* ..... 59

PHARMACOECONOMICS AND EPILEPSY

*P. Balabanov, Z. Zahariev* ..... 63

NEUROPROTECTION WITH CITICOLINE IN  
PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKES  
AND BRAIN INJURIES

*P. Stamenova, M. Milanova, D. Atanasova,  
M. Radeva* ..... 69

NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING  
TESTS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT  
AND DEMENTIA

*I. Dimitrov, N. Deleva, L. Traykov* ..... 74

ORIGINAL PAPERS

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS  
WITH PARKINSON'S DISEASE

*M. Petrova, M. Raycheva, Y. Zhelev, L. Traykov* ..... 77

MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY  
IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

*P. Atanassova, N. Krustev, R. Massaldjieva,  
K. Bahchevanov, A. Michajlova, G. Muzikadjieva,  
H. Paunova, M. Kostadinova, D. Georgiev* ..... 80

ULTRASOUND DUPLEX-SCANNING OF THE  
CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH DIABETES  
MELLITUS AND DIABETIC NEUROPATHY

*P. Damianov, N. Dim. Dimitrov, N. Doc. Dimitrov,  
L. Zaprianova, V. Dimitrova, D. Bogdanova,  
I. Velcheva* ..... 84

TRANSIENT GLOBAL AMNESIA

*H. Petrova, L. Trajkov, I. Tarnev, M. Krupev,  
B. Milev* ..... 88

MEASUREMENT OF TIME-DOMAIN  
PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY  
IN TYPE 2 DIABETICS IN CONDITIONS  
OF ORTHOTEST

*I. Domuschiev* ..... 90

CASE REPORT

MENINGOVASCULAR NEUROSYPHILIS –  
A CASE REPORT

*M. Klissurski, N. Toteva, M. Daskalov,  
T. Tsankova* ..... 93

## Обзор

## ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА – ИНДИКАЦИИ И ВЪЗМОЖНОСТИ (I)

Петя Димова

Детска неврологична клиника, УСБААНП “Св.Наум” – София

## SUMMARY

## EPILEPTIC SURGERY – INDICATIONS AND POSSIBILITIES (I)

Petia Dimova

Thanks to contemporary neuroimaging techniques and the use of invasive electrophysiology for the localization of epileptogenic foci, increasingly more patients with partial epilepsies can be treated surgically. The results of such neurosurgical interventions are very good, particularly in mesial temporal lobe epilepsy. Recently, good results (60% to 70% seizure freedom) have also been achieved in extratemporal resections. Therefore, the epileptic surgery after careful candidate selection and precise presurgical evaluation becomes a main treatment for patients with refractory epilepsies.

KEY WORDS: epilepsy, extratemporal, refractory, surgery, temporal.

## РЕЗЮМЕ

Благодарение на съвременните невроизобразяващи техники и прилагането на инвазивни електрофизиологични методи за локализация на епилептогенните огнища, все повече пациенти с фокални епилепсии могат да бъдат лекувани хирургично. Резултатите от неврохирургичните интервенции са много добри, особено при епилепсия с мезиална темпорална склероза. В последните години добри резултати (60-70% свобода от пристъпи) се постига и при екстратемпорални резекции. Поради това, хирургичното лечение на епилепсията след прецизен подбор и прехирургична диагностика на кандидатите става основно лечение при пациенти с рефрактерни епилепсии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: епилепсия, екстратемпорална, рефрактерна, темпорална, хирургия.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Епилептичната хирургия придобива все по-голямо значение като метод за лечение на епилепсии, резистентни към терапията с антиепилептични медикаменти (АЕМ). Преди пациентът да бъде насочен за неврохирургично лечение, следва да бъде внимателно уточнен, дали е подходящ за такава терапия. И досега важат въведените през 1974 г. от Walker критерии (26):

1. Трябва да се изключи прогресивно неврологично заболяване (напр. множествена склероза, злокачествен тумор, мозъчен васкулит, неврометаболични и прогресивни дегенеративни заболявания). Поради това, резекциите на злокачествени мозъчни тумори, които често се манифестират с епилептични пристъпи, не се приемат за хирургия на епилепсията *sensu strictu*, а следва да бъдат означавани като туморна хирургия.
2. Фармакологичната резистентност трябва да бъде доказана. Тук е важно АЕМ да бъдат дозирани до т.нар. „субективна граница на интоксикация”. В допълнение, освен поне две монотерапии, трябва да

са били опитвани и комбинации от АЕМ.

3. Продължителността на заболяването трябва да е поне 1 до 2 години, като тук са възможни изключения (напр. доброкачествен тумор или тумор на развитието като причина за епилепсията).
4. Епилептичните пристъпи са значително инвалидиращи ежедневната дейност на пациента. Например, индикация за хирургично лечение при епилепсия, която се протича само със сетивни пристъпи, трябва да бъде много поставена с много резерви.
5. Пациентът трябва да бъде мотивиран за необходимите прехирургични изследвания. Той трябва да е наясно, че в повечето случаи и след операцията се налага прием на АЕМ.
6. Коефициент на интелигентност, по-малък от 70, обикновено насочва към дифузно мозъчно увреждане. Съответно на това, при тези пациенти ефективността е по-малка, поради което индикацията за хирургично лечение на епилепсията трябва да бъде поставена много внимателно.
7. Психиатричните заболявания по принцип са противопоказание за епилептична хирургия.

Ако пациентът остава кандидат за епилептична хирургия след успешни прехирургични изследвания и са изпълнени горепосочените критерии, трябва да се определи оптималната неврохирургична интервенция. Това се постига при индивидуален за пациента подход и в хода на интердисциплинарно обсъждане от епилептолози, невропсихолози, психиатри и неврохирурги (26).

Хирургичните интервенции при епилепсия се определят според индикациите за операция, находките от невrorадиологичните или патологичните изследвания, оперативния метод и обема на резекция, като те спадат към следните категории:

- Операциите могат да бъдат разделени според индикацията на каузални (куративни) или палиативни. Каузалните операции имат за цел отстраняването на епилептогенното огнище, така че да се постигне свобода от пристъпи. Палиативните операции (напр. калозотомия) целят прекъсване на разпространението на пристъпите от важните проводникови системи, или отстраняването на вторични епилептогенни генератори. При тези интервенции резултатността не е толкова добра, колкото при каузалните.

- Индикацията въз основа на патологични или радиологични находки може да определя лезионни и не-лезионни операции. Докато при първите се отстранява радиологично доказана структура (извършва се т. нар. лезионектомия), при вторите се оперират пациенти с нормална магнитно-резонансна томографска (МРТ) находка. При тази втора група пациенти оперативните резултати са обикновено по-лоши.

Операциите се разделят и на резективни и не-резективни (дисконективни). При резективните се отстранява тъкан (напр. лезионектомии или амигдало-хипокамектомии). Към не-резективните спадат калозотомии.

ите и множествената субпиална трансекция. Имплантицията на вагус-нерв стимулатор също е не-резективен подход.

Накрая, операциите се различават и според обема на резекция и оперативната методика: има операции, които се ограничават строго върху епилептогенната зона (напр. индивидуално приспособена фронтална кортектомия). Има и стандартизирани резекции като предната 2/3 темпорална резекция, чийто обем е независим от епилептогенното огнище. Естествено, днес се опитва максимално ограничаване на резекцията, но без да се налага реоперация.

По-надолу са представени най-честите хирургични интервенции при епилепсия.

#### РЕЗЕКЦИИ НА ТЕМПОРАЛНИЯ ДЯЛ

Отстраняването на темпоралния дял е най-честата и успешна операция за лечение на епилепсия. За изминалите няколко десетилетия са се развили два оперативни подхода: стандартизирана 2/3 предна темпорална резекция и индивидуално определената темпорална кортектомия. Най-честият метод е предната 2/3 темпорална резекция, като прилаганата техника се различава в отделните центрове. Някои неврохирурзи предпочитат *en bloc* резекция на темпоралния дял по Falconer, в зависимост от страната на операцията (по-малки резекции от речево-доминантната страна). Така амигдалата и хипокампът се резецират напълно или частично. В други центрове се изготвят индивидуални темпорални резекции. Пост-оперативните резултати при темпорални резекции показват свобода от пристъпи при близо 80% от пациентите (9,10,11,22,28,39). При около 30% от пациентите с неокортикална темпорална лезия оперативният резултат може да бъде влошен от едновременно наличие на хипокампадна склероза („dual pathology“) (10,20). Тежките усложнения при стандартизираните 2/3 предни темпорални резекции са редки. Най-честите усложнения са квадрантанопсия (при >50% от пациентите), хемианопсични дефицити в зрителното поле, преходна или постоянна хемипареза, инфекции и епидурални хематоми, преходни парези на окуломоториус или трохлеарис, преходна аномия (при > 20%), перманентна дисфазия, глобални паметови дефицити, преходни психози или депресии (28). Смъртността при тези интервенции е по-малка от 1% (28).

#### СЕЛЕКТИВНА АМИГДАЛОХИПОКАМПЕКТОМИЯ

При мезиалната темпорална епилепсия (MTLE), най-честата форма на фокална епилепсия, електрофизиологичните изследвания показват, че икталните разряди се генерират предимно в хипокампа, но също и в парахипокампа и амигдалата. Това е довело до схващането, че отстраняването на тези структури ще доведе до постоперативна свобода от пристъпи. През 1975 г. Gazi Yasargil развива в Цюрих селективната амигдало-хипокампектомия (SAHE) чрез транс-силвиев достъп. Хирургичната епилептична диагностика е развита от епилептолога Heinz-Gregor Wieser (41). При този метод след начално отстраняване на амигдалата се резецира и предната част на хипокампа и част от парахипокампа. В ретроспективно проучване на 369 пациенти с SAHE и период на проследяване минимум 12 месеца 67% са били без пристъпи или са имали само аури; 11% са имали до 1-2 пристъпа годишно, 15% са били с редуция на пристъпите минимум 90%, а 8% са били без съществено подобрение (40). Подобни резултати се откриват и в други

проучвания, при които са прилагани различни техники на SAHE. Предиктори за добри оперативни резултати са доказването на структурна лезия, анамнеза за фебрилни гърчове и обширна резекция на хипокампа и особено на парахипокампа. Кратката продължителност на пристъпите, липсата на контралатерално епилептогенно огнище или късна пропация към контралатералната страна са определяли много добри оперативни резултати (40).

#### ЕКСТРАТЕМПОРАЛНИ РЕЗЕКЦИИ

Обратно на често извършваните стандартизирани предни 2/3 темпорални резекции, днес почти не се извършва тотално отстраняване на фронталния, париеталния или окципиталния дял. Съвременните екстратемпорални хирургични техники са предимно частични кортектомии, които се ограничават върху епилептогенното огнище (9,19).

При пациенти с добре ограничени лезии се постига свобода от пристъпи при около 70% от пациентите (8,16,18). Локализацията на такива лезии не влияе върху резултата, ако обемът на резекция не се ограничава от функционални съображения. По обобщаващи данни на Sisodiya от 2000 г., при пациенти с добре ограничени лезии като малформациите на коровото развитие се постига приблизително 47% свобода от пристъпи (32). При фронтални епилепсии са установени няколко предиктора за такъв резултат (15,19,24), като генерализираната пароксизмална активност повлиява негативно резултатите.

При окципитални или общо постериорни епилепсии е установено, че видът на лезията е определящ, като само 45% от пациентите с абнормности в коровото развитие имат отличен или добър следоперативен изход (5). Дефектите в зрителното поле, например хомонимна хемианопсия, са най-честото усложнение при окципитално-дялова хирургия. Кортикалните дисплазии са свързани с по-добър изход, отколкото тези с хамартоми или хетеротопии. При париетални епилепсии резултатността е сходна, а най-честите усложнения са преходни или перманентни сензомоторни дефицити, лек афатичен синдром и влошаване на налични сетивни дефицити (16). В сравнение с пациентите без доказана структурна лезия, тези с морфологични абнормности са с по-голяма вероятност за свобода от пристъпи, особено ако при лезионектомията се извършва и резекция на околната тъкан (2). Хирургията при пациенти с нормална МРТ, т.е. при не-лезионни епилепсии, също може да има добри постоперативни резултати (31).

#### КАЛОЗОТОМИЯ

Прекусването (разделянето) на корпус калозум (калозотомия) вероятно е най-добрият пример за палиативна хирургична интервенция при епилепсия. Калозотомията има за цел да прекъсне влакната, които са отговорни за разпространяването на пристъпите или за междухемисферната пропация. Прекусването на *corpus callosum* може да бъде ограничено върху едната му половина (предна или задна) или да ангажира предните 2/3 (най-често); при тежки случаи, обаче, може да се раздели цялата структура. Това се извършва много рядко днес, макар че резултатите са по-добри, отколкото при предна 2/3 калозотомия. Рискът от дисконективен синдром е по-голям.

Индикации за калозотомия има при ДЦП с хемиплегия и тежка епилепсия, синдрома на Lennox-Gastaut и при мултифокални, двустранни епилепсии (3,21,37). По от-

ношение на видовете пристъпи, които се повлияват благоприятно, това са преди всичко епилептичните статуси и "drop attacks" (атонични или тонични пристъпи). Калозотомията води до преустановяване на групата при около 70% от пациентите, а до 30% са със значително подобрение (3,21,37).

#### ХЕМИСФЕРЕКТОМИЯ И МУЛТИЛОБАРНИ РЕЗЕКЦИИ

Те са терапевтични възможности при пациенти с много тежки (т.нар. „катастрофални“) епилепсии. Хемисферата може да бъде отстранена анатомично (хемисферна кортектомия със или без отстраняване на базалните ганглии и съхраняване на хипоталамуса и енцефалона) или чрез дисконекция да се изключи функционално (12). За предотвратяване на повърхностната мозъчна хемосидероза като тежка късна последица от анатомичната хемисферектомия са развити други техники (1,7,12,13,25,38).

Понастоящем поренцефалните кисти и хемимегаленцефалии, обширните кортикални дисплазии, енцефалитът на Rasmussen и синдромът на Sturge-Weber са индикациите за мултилобарни резекции и хемисферектомии. Хемисферектомията се извършва почти изключително при пациенти със съществуващ неврологичен дефицит като хемипареза. При такива пациенти може да се постигне свобода от пристъпи в над 80% (17). Опитът на The Cleveland Clinic, Johns Hopkins Hospital, UCLA и Miami Children's Hospital и други центрове показва отлични резултати по отношение на пристъпите в 50-70% от пациентите (13,17,25,36). Общо, дългосрочният контрол на пристъпите е по-лош при пациенти с малформации на коровото развитие.

Въпреки посочените резултати, индикацията за тези значителни резективни интервенции трябва да бъде поставена много предпазливо и естествено - след внимателна предоперативна диагностика, за да се намали рискът от постоперативни дефицити.

#### МНОЖЕСТВЕНА СУБПИАЛНА ТРАНСЕКЦИЯ

Множествената субпиална трансекция (MST) е относително нова палиативна оперативна техника, която се прилага за лечение на епилепсии с начало на пристъпите във функционално много важна мозъчна кора, напр. т.нар. „когнитивни епилепсии“ (23). Чрез специален нож се прекъсват тангенциалните интракортикални влакна, необходими за разпространението на епилептогенната активност, като не се увреждат вертикалните аферентни и еферентни пътища, необходими за осъществяването на важни корови функции (23). В проучвания и мета-анализи е установено, че близо 50% от пациентите с MST са били без пристъпи постоперативно, около 10% са имали само 1-2 пристъпа годишно, около 20%, съответно, са били със значително намаление на пристъпната честота или без ефект (14,23,35). При синдром на Landau-Kleffner MST, комбинирана с резективна операция, води до овладяване на пристъпите при 75%, а в 44% се постига съответно за възрастта речево развитие (23). Усложненията са относително редки, като преходните са с честота до около 7% (23).

#### ВАГУС-НЕРВ СТИМУЛАЦИЯ (VNS)

Принципът на стимулацията на нервус вагус като палиативно лечение на епилепсии се основана на експерименти при животни, където е установено, че стимулацията на този нерв намалява епилептичните разряди.

Стимулатор, подобен на сърдечния пейсмейкър и генериращ електрични импулси, се имплантира под кожата в областта на клавикулата, а подаващият импулси електрод се поставя директно върху левия блуждаещ нерв. VNS се използва предимно, а напоследък в развитите страни - само при пациенти, които не могат да бъдат подложени на резективна интервенция и това е установено след прецизни изследвания. Големи мултицентрови проучвания показват, че при 37-43% от пациентите има редукция на пристъпната честота над 50% (4,6). VNS изглежда ефективна при пациенти с предхождаща калозотомия. Усложненията от имплантиран VNS включват нарушения на гласа, често кашляне, парестезии, диспнея, диспепсия и ларингизъм (4,6).

#### ГАММА КНИФЕ- И ИНТЕРСТИЦИАЛНА РАДИОХИРУРГИЯ

В последните години стереотактичната радиохирургия се прилага за лечение на медикаментозно-рефрактерни епилепсии, особено MTLE. Тук се осъществява фокусирано насочване на определена доза лъчение върху мезиалните структури. При темпорална епилепсия, лекувана с радиохирургия, вместо със SAHE, се отчита липса на пристъпи в 81% (27). Вероятно *gamma knife* хирургията и в бъдеще ще има определена роля в лечението на MTLE, но приложението ѝ при екстратемпоралните епилепсии е неясно. Днес тази интервенция има определено място в лечението на хипоталамични хамартоми с геластична епилепсия, където постоперативните резултати с данни за 80% свобода от пристъпи са многообещаващи (27). Стереотактичната имплантация на *seed*-имплантати (съдържащи <sup>125</sup>I) при този вид епилепсия също има добри резултати при редки и незначителни усложнения, но резултатите могат да бъдат отчетени едва след няколко месеца (29). Докато предимството на радиохирургията – липса на крианиотомия – е очевидно, проблемът при този вид интервенции е, че повлияването на пристъпната честота се наблюдава едва след месеци до една година.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съвременните модерни техники на изследване позволяват максимално точно да се определи мозъчния субстрат, генериращ епилептичните пристъпи. При пациенти с такъв успех и липса на ефект от АЕМ трябва да се обсъжда оперативното лечение. Това, което по-рано е било изключение, днес става вече рутинна в специализираните епилептични центрове. Добрите постоперативни резултати със средна стойност за свобода от пристъпи до 60-70% от пациентите (при някои операции до 90%) показват, че хирургията на епилепсията е много важна терапевтична възможност за рефрактерните епилепсии във всяка възраст.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Binder, D.K., Schramm, J. Transylvian functional hemispherectomy. Childs Nerv Syst 2006; 22: 960-6.
2. Cascino, G.D., Sharbrough, F.W., Trenerry, M.R., et al. Extratemporal cortical resections and lesionectomies for partial epilepsy: complications of surgical treatment. Epilepsia 1994; 35: 1085-1090.
3. Cendes, F., Ragazzo, P.C., da Costa, V. Corpus callosotomy in treatment of medically resistant epilepsy: preliminary results in a pediatric population. Epilepsia 1993; 34: 910-7.
4. Chadwick, D. Vagal-nerve stimulation for epilepsy. Lancet 2001; 357: 1726-1727.
5. Dalmaço, C.L., Bianchin, M.M., Velasco, T.R. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. Epilepsia 2005; 46: 1442-9.
6. DeGiorgio, C.M., Schachter, S.C., Handforth, A., et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. Epilepsia 2000; 41:1195-1200.

7. Delalande, O., Pinard, J.M., Basdevant, C., et al. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection. *Epilepsia* 1992; 33(5): 99-100.
8. Edwards, J.C., Wyllie, E., Ruggieri, P.M. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. *Neurology* 2000; 55: 1110-4.
9. Engel, J., Wiebe, S., French, J. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 538-47.
10. Fauser, S., Schulze-Bonhage, A., Honegger, J. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004; 127: 2406-18.
11. Foldvary, N., Nashold, B., Mascha, E. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology* 2000; 54: 630-4.
12. Fountas, K.N., Smith, J.R., Robinson, J.S., Tamburrini, G., Pietrini, D., Di Rocco, C. Anatomical hemispherectomy. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22: 982-91.
13. Gonzalez-Martinez, J.A., Gupta, A., Kotagal, P. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46: 1518-25.
14. Grote, C., Van Slyke, P., Hoepfner, J. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; 122: 561-566.
15. Janszky, J., Jokeit, H., Schulz, R. EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 1470-6.
16. Kim, D.W., Lee, S.K., Yun, C.H. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia* 2004; 45: 641-9.
17. Kossoff, E.H., Vining, E.P., Pillas, D.J. Hemispherectomy for intractable uni-hemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology* 2003; 61: 887-90.
18. Kral, T., Clusmann, H., Blumcke, I. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 183-8.
19. Lee, S.K., Lee, S.Y., Kim, K.K. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58: 525-32.
20. Li, L.M., Cendes, F., Andermann, F., et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999; 122: 799-805.
21. McInerney, J., Siegel, A.M., Nordgren, R.E., et al. Long-term seizure outcome following corpus callosotomy in children. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73: 79-83.
22. McIntosh, A.M., Kalnins, R.M., Mitchell, L.A. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-30.
23. Morrel, F., Kanner, A.M., de Toledo-Morell, L., et al. Multiple subpial transection. *Adv Neurol* 1999; 81: 259-279.
24. Mosewich, R.K., So, E.L., O'Brien, T.J. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 843-9.
25. O'Brien, D.F., Basu, S., Williams, D.H., May, P.L. Anatomical hemispherectomy for intractable seizures: excellent seizure control, low morbidity and no superficial cerebral haemosiderosis. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 489-498.
26. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.
27. Regis, J., Bartolomei, F., Hayashi, M., et al. The role of gamma knife surgery in the treatment of severe epilepsies. *Epileptic Disorders* 2000; 2: 113-122.
28. Salanova, V., Markand, O., Worth, R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 2002; 43: 170-4.
29. Schulze-Bonhage, A., Homberg, V., Trippel, M., et al. Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Neurology* 2004; 62: 644-7.
30. Siegel, A.M., Cascino, G.D., Meyer, F.B. Surgical outcome and predictive factors in adult patients with intractable epilepsy and focal cortical dysplasia. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 65-71.
31. Siegel, A.M., Jobst, B.C., Thadani, V.M., et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001; 42: 883-888.
32. Sisodiya, S.M. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2000; 123: 1075-91.
33. Spencer, S.S., Berg, A.T., Vickrey, B.G. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680-5.
34. Spencer, S.S., Berg, A.T., Vickrey, B.G. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005; 65: 912-8.
35. Spencer, S.S., Schramm, J., Wyler, A., et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: An international meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43:141-145.
36. Terra-Bustamante, V.C., Inuzuka, L.M., Fernandes, R.M., et al. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23:321-6.
37. Turanlı, G., Yalnizoglu, D., Genc-Acikgoz, D., Akalan, N., Topcu, M. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1322-7.
38. Villemure, J.G., Daniel, R.T. Peri-insular hemispherotomy in paediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 967-81.
39. Wieser, H.G., Blume, W.T., Fish, D. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-6.
40. Wieser, H.G., Siegel, A.M. Analysis of Foramen ovale electrodes recorded seizures: correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 1991; 32: 838-850.
41. Wieser, H.G., Yasargil, M.G. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петя Ст. Димова, дм

Детска неврологична клиника, УС

БАЛНП "Св.Наум" – IV км.

Ул. "Д-р Л. Русев" №1

1113 София

Тел: 9702 – 232

E-mail: pdimova@cablebg.net

## Обзор

# ХИРУРГИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА - ПРЕХИРУРГИЧНА ДИАГНОСТИКА (II)

Петя Димова

Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св.Наум" – София

### SUMMARY

#### EPILEPSY SURGERY - PRESURGICAL EVALUATION (II)

*Petia Dimova*

About 1/4 of patients with refractory focal epilepsy can be cured by a surgical intervention removing the brain area where the seizures are originating (epileptogenic zone). Potential candidates have to undergo an extensive presurgical work-up. During the non-invasive phase a long-term video-EEG monitoring, a high resolution MRI, a SPECT and/or PET, a neuropsychological evaluation and other neurophysiological examinations should be performed. If the epileptogenic zone cannot be localized adequately with these methods, invasive electrophysiological techniques have to be applied. After interdisciplinary discussion of the results of all examinations and assessment of the surgical approach and potential risks, the actual epileptic surgery could be performed. As a result of precise presurgical evaluation, up to 60-80% patients can be rendered seizure free without substantial

postoperative sequelae. Hence, the epilepsy surgery can be regarded as an effective treatment option for patients with medically refractory localization-related epilepsies.

**KEY WORDS:** epilepsy, EEG, diagnostics, presurgical, surgery.

### РЕЗЮМЕ

Около 1/4 от пациентите с резистентни фокални епилепсии могат да бъдат лекувани чрез хирургично отстраняване на мозъчната област, генерираща епилептичните пристъпи (епилептогенна зона). Потенциалните кандидати следва да преминат обширна прехирургична диагностика. По време на неинвазивната фаза се провежда интензивно видео-ЕЕГ мониториране, високоразделителна МРТ, SPECT и/или PET, невропсихологична оценка и други неврофизиологични изследвания. Ако епилептогенната зона не може да бъде локализирана адекватно с тези методи, се преминава към инвазивни електрофизиологични техники. След интердисциплинар-



но обсъждане на резултатите от всички изследвания и преценка на съответния оперативен подход и възможните рискове се преминава към действителната хирургия на епилепсията. При максимално прецизна прехирургична диагностика до 60-80% от пациентите могат да са свободни от пристъпи, без значими негативни последици. Това прави епилептичната хирургия ефективна терапевтична възможност при пациенти с медикаментозно-резистентни локализационно-свързани епилепсии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: епилепсия, хирургия, прехирургична, диагностика, ЕЕГ.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Епилептичната хирургия се извършва с цел овладяване на епилептичните пристъпи, избягване на страничните ефекти на антиепилептичните медикаменти (АЕМ) и оптимално качество на живот на пациента. Съществено преимущество за здравната система и обществото е значителното намаляване на директните и индиректните медицински разходи за пациентите с дългогодишни рефрактерни епилепсии (5,13,14). Тъй като целта на резективната епилептична хирургия е отстраняването на първичната епилептогенна зона (зоната, необходима за генериране на клиничните пристъпи), е необходимо тя да се идентифицира максимално точно (1,2,10,11,16,20,26,34). Ако това не е възможно, се преминава към алтернативни, палиативни хирургични процедури (калозомия, множествена субпиална трансекция, VNS имплантация) (16).

И двата вида хирургично лечение се извършва при локализационно-свързани епилепсии, които не се влияят адекватно от АЕМ (липса на контрол или странични ефекти). Въпреки че доказването на медикаментозна резистентност не изглежда труден процес, все още много „кандидати“ биват насочвани твърде късно, което има значителни последици за пациента, неговото семейство и обществото (3,5,8,9,12,13,14,27,28). Поради това, в съвременната епилептология хирургичното лечение вече не се разглежда като терапия на последен избор. В специализирани епилептични центрове се извършват прецизни невроизобразяващи и електрофизиологични изследвания, позволяващи оперативни подходи в ранна детска и дори възрастна възраст. В развитите страни на Европа и Америка са разработени стандарти за селекция и прехирургична диагностика на кандидатите за епилептична хирургия, които се основават на строги критерии и правила за работа (1,3,8,12,13,16,22,25). Извършва се внимателно интердисциплинарно обсъждане на резултатите от проведените изследвания, възможните оперативни техники и рисковете от хирургичното лечение, периода и начина на проследяване на пациентите (1,5,7,8,15,16,22).

## ЕТАПИ НА ЕПИЛЕПТИЧНАТА ХИРУРГИЯ

Епилептичната хирургия минава през няколко задължителни етапа: избор на кандидати, прехирургична диагностика (инвазивна и неинвазивна, хирургия *per se* и постхирургично проследяване) (1,16,22). Необходимо е да са налице следните три условия за поставянето на индикацията хирургично лечение на епилепсията (16):

1. **Потвърждаване на диагнозата и доказване на терапевтичната резистентност** (извършва се от невролог или невропедиатър). Основават се на клиничните данни и находките от невроизобразяващите изследвания (задължително магнитно-резонансна томография – МРТ). За доказване на меди-

каментозна резистентност или непоносимост се изисква приложение на поне 2 съответни за вида на епилепсията АЕМ като средства на първи избор и поне една комбинирана терапия.

2. **Необходима продължителност на заболяването.**

При възрастни тя следва да бъде не по-малка от 2 години, докато при деца периодът може да е по-къс. При животозастрашаващи състояния трябва да бъде доказана невъзможността за лечимост.

3. **Възрастни граници.** Обикновено епилептична хирургия се извършва във възрастта между 1 и 60 г.

„Класическите“ критерии за избор на хирургични кандидати на Walker от 1974 г. важат и до днес, като модификации са възможни в три случая: 1) необходимост от ранна хирургия при някои епилептични синдроми (напр. темпоралната епилепсия при мезиална склероза = MTL); 2) „палиативна“ хирургия и 3) либерална индикация в детска възраст, особено при катастрофални епилепсии (16).

## ПРИНЦИПИ НА ПРЕХИРУРГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА

Кандидатите за епилептична хирургия се насочват към специализирани епилептични центрове (8,16,22). Според съвременната фундаментална концепция за епилептична хирургия, прехирургичната диагностика е насочена към идентифициране на няколко важни корови зони, участващи в характеристиката на епилепсията: симптоматогенна зона, ирипативна зона, зона на начало на пристъпите, зона на функционален дефицит и епилептогенна лезия, които повече или по-малко определят локализацията и размера на епилептогенната зона (26). За да се достигне до нейното максимално точно характеризане се минава през няколко етапа (3,16, 20,26, 34):

1. **Максимално точна диагноза с класификация на епилепсията.** Основава се на пълна и подробна медицинска анамнеза. Изключването на прогресивни заболявания, особено в детската възраст, където неврометаболичните дегенеративни болести са чести и протичат с резистентни полиморфни епилептични пристъпи, понякога също става едва в специализираните епилептични центрове. Редки идиопатични форми на фокална епилепсия с начало във всяка възраст, които *a priori* не са подходящи за хирургично лечение поради генетичната основа на епилептогенезата (напр. фамилен епилепсии от фронталния дял, фамилен епилепсия с променливи огнища, атипични форми на идиопатични детски фокални епилепсии), могат да протичат с терапевтична резистентност и тяхната точна нозологична принадлежност понякога също бива точно определена едва при обсъждане за хирургично лечение. От голямо значение за идентифицирането на **симптоматогенната зона** е познаването на иктални и постиктални симптоми, които имат латерализиращо значение, и симптоми или еволюция на симптоми с локализиращо значение (напр. аура, семиология на доминиращите пристъпи) (4,26).

2. **Определяне на вида, анатомичната локализация и размера на морфологичната структурна лезия.** Предпочитана модалност сред невроизобразяващите методи има високоразделителната МРТ (срезове 1 и 2 мм), като изследването се извършва в няколко секвенции (задължително T1, T2, FLAIR) и всички равнини (сагитална, аксиална, коронарна). Предимство е наличието на 3T high-field МРТ с го-

лям контраст на изображението и много висока разделителна способност, поради което понастоящем тя е задължителен реквизит в големите епилептични центрове (16,21,32,33). Всеки епилептичен център има протокол за провеждане на прехирургична МРТ диагностика. За пример е посочен протоколът, вкл. дебелина на срезове за 1,5 T MPT апарат, на един от водещите епилептични центрове в Европа – при болница *Niguarda, Claudio Munari Epilepsy Center*, Милано (6,30,31)

- Аксиално (трансверзално) измерване (*spin echo*) SE DR-T2WI - 4-6 мм
- Коронарно измерване (*turbo spin echo*) TSE-T2WI - 3 мм
- Коронарно измерване (*turbo spin echo inversion recovery*) TSE IR-T1WI - 3 мм
- Коронарно и сагитално (*fluid-attenuated inversion recovery*) TSE-FLAIR T2WI - 3 мм
- Сагитално или коронарно измерване (*3D volume fast field echo*) 3D FFE-T1WI - 1 мм
- + аксиално/коронарно SE-T1WI с контраст Gd-DTPA: при съмнение за нарушена кръвно-мозъчна бариера.

Допълнително се прилага т.нар. *postprocessing* на МРТ резултатите, при който чрез компютърна обработка на данните от МРТ (обикновено получени при изследване в T1-измерване и при срезове 1 мм във всички равнини) се добива начален триизмерен образ на мозъка, с възможност за последващо визуализиране на детайли от анатомична лезия, с отличен контраст между сивото и бяло мозъчно вещество и максимално точно определяне размера на лезията (18). Така става възможно определянето на *епилептогенната лезия*, което в не малко случаи е трудно, поради липсата на съвпадение между установената структурна аномалия в МРТ (напр. двойна патология), клиничните и/или ЕЕГ характеристики (20,26).

3. **Документирани на функционален дефицит и възможни дефицити** чрез едно или няколко от следните изследвания: специализирана невропсихологична оценка, SPECT (single photon emission computed tomography) и PET (positron emission tomography) (1,16,19,20,26). Чрез икталната SPECT се визуализира хиперперфузията в областта на епилептогенната зона, като още по-точна е информацията чрез прилагане на субтракция на образите, получени чрез интериктална и иктална SPECT при успоредно провеждане МРТ (т.нар. *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI = SISCOM SPECT*) (23). Хипометаболизъмът в епилептогенната зона, установен чрез интериктална PET, е от особено значение, особено при някои форми на фокални епилепсии, напр. тези с множествени огнища, и при трудности в определянето на първичната епилептогенна зона (19,20,26,29,33). При някои пациенти може да се наложи извършването на преходна фармакологична инактивация на ограничени мозъчни райони (интракаротиден и селективен WADA тест) (16,26). Тези изследвания са важни допълнения към данните от неврологичния статус, невропсихологичното изследване и ЕЕГ по отношение дефинирането на *зоната на функционален дефицит* (26).

4. **Електрофизиологична локализация на „епилептогенната зона“**. ЕЕГ-изследването остава най-важният метод за определяне на повечето от посочените по-горе зони: **симптоматогенна, иритативна и зоната на начало на пристъпите** (1,2,11,17,20,22,25,26,29,34). Задължително се про-

вежда видео-ЕЕГ мониториране, а при необходимост – ЕЕГ чрез интракраниални електроди.

**Фаза I.** Регистриране на няколко типични пристъпа в ЕЕГ с едновременен видео-запис на достатъчен брой пристъпи (продължително *неинвазивно мониториране*) в рамките на стационарен престой в съответния епилептичен център (8,16,22). При необходимост се предприема ЕЕГ регистрация с т.нар. полуинвазивни електроди (сфероидални или *foresamp-ovale*-електроди). Достатъчната интериктална ЕЕГ по време на будност и всички стагии на съня позволява определянето на *иритативната зона*, т.е. коровата област, генерираща интерикталните разряди (20,26). Минималният стандарт е прилагането на 10-20 електродна система с предни темпорални (T1) електроди. В много центрове се използва разширената 10-10 система за по-голяма пространствена резолюция (20,26). Според някои автори, сфероидалните електроди позволяват допълнително уточняване и също са задължителни (26). Въпреки рисковете, при повечето пациенти АЕМ се редуцира и дори спира по време на видео-ЕЕГ-мониторирането с цел улесняване изявата на пристъпи и увеличаване на епилептиформните разряди, както и скъсяване на неинвазивната фаза (26). За да се дефинира *зоната на начало на пристъпите*, е необходимо да се запишат всички видове пристъпи (поне началото им). Минимум 3 до 5 пристъпа трябва да бъдат документирани чрез видео-ЕЕГ-мониториране (20,26).

**Фаза II.** Само при малка част от пациентите (около 20%), поради нееднозначни резултати от ЕЕГ изследванията или липса на конкордантност между клиничните данни, резултатите от рутинната ЕЕГ, от невроизобразяващите, функционалните и невропсихологичните изследвания, се предприема по-нататъшно, т.нар. *инвазивно мониториране*. Такова мониториране се налага и при необходимост от по-голяма прецизност за избора на хирургичен подход, например епилептогенната зона, която трябва да бъде резецирана, е разположена сред обширна *елоквентна зона*. (26).

5. **Допълнителни неврофизиологични изследвания.** Могат да бъдат проведени преди или по време на операцията, като тук се включват евокирани потенциални, мозъчно функционално картиране (чрез електростимулация), магнетоенцефалография (MEG), електрокортикография (ЕСоG) и магнитна стимулация (24,26). Основното им значение е за определяне на *елоквентната зона*, т.е. мозъчната кора, отговорна за осъществяването на дадена функция. Заедно с пълната резекция на епилептогенната зона съхраняването на тази кора е от огромно значение за крайния изход от операцията (26). Въпреки че все още MEG е изследване от експериментално естество и не е широко използвана, тя допринася съществено и за прецизното определяне на иритативната зона (24,26).
6. **Подробно невропсихологично изследване.** От специалисти невропсихолози се извършва обща когнитивна оценка, определяне на хемисферна доминантност, оценка на памет, внимание, фронтални функции, реч, зрительно-пространствени функции. Напоследък все по-голямо значение придобива функционалната МРТ (fMRI) за изследване на реч, памет, моторика, а в допълнение или при липса на конкордантност в резултатите се извършва и селективен WADA тест на речевы и паметовы функции (при възрастни и кооперативни големи деца) (16,22,26,29).

7. **Психиатрична оценка на състоянието на пациента.** Прилагат се съответни тестове за оценка според възможностите, вкл. възрастта, в рамките на интервю и използване на специфични скали за депресия, тревожност, личност и др. (1,16).

Според европейските стандарти, за провеждането на прехирургична диагностика на епилепсиите има изисквания към центровете, в които тя се извършва (16). Те са следните:

1. Наличие на основна група (**екип**) от специалисти, включваща **неврофизиолог, невролог и опитен неврохирург.**
2. Минимум **25 операции годишно** в съответния център за поддържане и увеличаване на необходимото ниво на експертност.
3. Регулярна **интердисциплинарна работа** на екипа с невропедиатри, невроанестезиолози, невропсихиатри, неврорадиолози, невропатолози и невропсихолози, както и специалисти в областта на нуклеарната медицина и технически персонал.
4. При провеждане на инвазивни електрофизиологични изследвания - наличие на **отделение за интензивно мониториране** и неврохирургично отделение.
5. Регулярно **проследяване** на пациентите с изследваната за **минимум 5 години.**
6. Условия за **продължително видео-ЕЕГ мониториране.**
7. Способност за преценка на необходимостта от **инвазивно (или интраоперативно) ЕЕГ-мониториране.** Възможност за 24-часово активно наблюдение в тези случаи.

Според съвременните разбирания, въпреки че е по-малко инвазивна и по-евтина от хронично имплантираните субдурални или дълбоки електроди, интраоперативна ЕСоG е оправдана само при МРТ-негативна находка и подозирана лезионна епилептогенна тъкан, за определяне на критичната зона (26). Абсолютно изключение е МТLE. Критериите за възможна хирургия без инвазивна диагностика са (17,20,26):

### 1. При МТLE

- Мезиална темпорална лезия в МРТ и/или темпорален хипометаболизъм в PET
  - Доминиращи интериктални острия и иктално ЕЕГ начало, съвпадащи с лезията
  - Семиология на пристъпите, съвпадаща с лезията
  - Неврокогнитивно / WADA изследване, съвпадащо с лезията
  - Липса на несъвпадащи данни
- ### 2. При неокортикална епилепсия
- Лезия в МРТ
  - Интериктални острия и иктално ЕЕГ начало, съвпадащи с лезията
  - Семиология на пристъпите, съвпадаща с лезията
  - Функционални нарушения, съвпадащи с лезията
  - Липса на несъвпадащи данни

Използването на субдурални или дълбоки (стереотактично имплантирани) електроди се налага при липса на структурна лезия в невроизобразяващите изследвания и при дивергентни неинвазивни данни, като например две лезии от една страна с неясна роля по отношение на епилептогенезата (напр. туберозна склероза) и съвпадение на данните за семиологията и МРТ лезията, но контралатерална ЕЕГ (за изключване на фалшива латерализация на повърхностната ЕЕГ) (8,11,26,34).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Като основополагащ принцип в епилептичната хирургия се приема правилото, че само фокални или добре локализирани епилепсии могат да бъдат третираны оперативно. Понастоящем като втори принцип се утвърждава схващането за възможно най-ранна оперативна интервенция с цел избягване на негативните последици от дългогодишното приложение на АЕМ и честите и/или тежки епилептични пристъпи върху качеството на живот и когнитивното развитие. Това е възможно само след прецизна прехирургична диагностика и интердисциплинарна преценка на всеки отделен случай с цел максимално ограничаване на инвазивния подход, оперативния риск и постоперативните дефицити. Макар на фона на ограничени ресурси в нашата страна, при правилно възприемане на съвременните теоретични концепции и практически стратегии в епилептичната хирургия, този изключително успешен терапевтичен подход би могъл да има достойно място сред лечебните възможности при локализационно-свързани рефрактерни епилепсии.

## ЛИТУРАТУРА

1. Baumgartner, C., Czech, T., Feucht, M., Schindler, E., Podreka, I. [Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment]. Wien Klin Wochenschr 1997; 109: 180-91.
2. Baumgartner, C., Lindinger, G., Lurger, S., et al. [Prolonged video EEG monitoring in differential diagnosis of seizures and in presurgical epilepsy diagnosis]. Wien Med Wochenschr 1998; 148: 2-8.
3. Berg, A.T., Vickrey, B.G., Langfitt, J.T., et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. Epilepsia. 2003; 44: 1425-33.
4. Boesebeck, F., Schulz, R., May, T., Ebner, A. Lateralizing semiology predicts the seizure outcome after epilepsy surgery in the posterior cortex. Brain 2002; 125: 2320-2331.
5. Capizzano, A.A., Vermathen, P., Laxer, K.D., et al. When drugs don't work: An algorithmic approach to medically intractable epilepsy. Neurology 2000; 55: 1780-1784.
6. Colombo, N., Tassi, L., Galli, C., et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:724-33.
7. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1997-2001; Wieser, H.G., Blume, W.T., Fish, D., Goldensohn, E., Hufnagel, A., King, D., Sperling, M.R., Luders, H.O. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery Epilepsia 2001; 42: 282-286.
8. Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli, D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H.G., Guerrini, R., Mathern, G.W. Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery Epilepsia 2006; 47: 952-959.
9. Devinsky, O. Patients with Refractory Seizures. NEJM 1999; 340: 1565-1570.
10. Dewar, S., Passaro, E., Fried, I., Engel, J.Jr. Intracranial electrode monitoring for seizure localization: indications, methods and the prevention of complications. J Neurosci Nurs 1996; 28: 280-4, 289-92.
11. Diehl, B., Luders, H.O. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? Epilepsia 2000; 41(Suppl 3): S61-74.
12. Dlugos, D.J. The early identification of candidates for epilepsy surgery. Arch Neurol 2001; 58: 1543-6.
13. Engel, J. Jr. Current concepts: Surgery for seizures. N Engl J Med. 1996; 334: 647-52.
14. Engel, J. Jr., A Greater role for surgical treatment of epilepsy: why and when? Epilepsy Curr 2003; 3: 37-40.
15. Engel, J.Jr., Wiebe, S., French, J., et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Epilepsia 2003; 44: 741-751.
16. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. Eur J Neurol. 2000; 7: 119-22.
17. Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, Munari C. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1493-501.
18. Huppertz, H.J., Grimm, C., Fauser, S., et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. Epilepsy Res 2005; 67: 35-50.
19. Hwang, S.I., Kim, J.H., Park, S.W., et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. Am J Neuroradiol 2001; 22: 937-946.
20. Luders, H.O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., Bingman, W. The epileptogenic zone: general principles. Epileptic Disord. 2006; 8(Suppl 2): 1-9.
21. McBride, M.C., Bronstein, K.S., Bennett, B., Erba, G., Pilcher, W., Berg, M.J. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 1998; 55: 346-348.
22. Munari, C., Broggi, G., Scerrati, M. Study Group of Functional Neurosurgery

- of the Italian Society of Neurosurgery. Epilepsy surgery: guidelines for minimum standard equipment and organization. *J Neurosurg Sci* 2000;44: 173-6.
23. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-54.
  24. Patarala, E., Simos, P.G., Castillo, E.M., et al. Does magnetoencephalography add to scalp video-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology* 2004; 62: 943-948.
  25. Quarato, P.P., Di Gennaro, G., Mascia, A., et al. Temporal lobe epilepsy surgery: different surgical strategies after a non-invasive diagnostic protocol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 815-824.
  26. Rosenow, F., Luders, H.O. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
  27. Sillanpaa, M., Jalava, M., Kaleva, O., Shinnar, S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *NEJM* 1999; 338: 1715-1722.
  28. Snead O.C. 3rd. Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev* 2001; 23: 199-207.
  29. So E.L. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 3): S48-S54.
  30. Tassi, L., Colombo, N., Cossu, M., et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*. 2005;128: 321-37.
  31. Tassi, L., Colombo, N., Garbelli, R., et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002; 125: 1719-32.
  32. von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647.
  33. Won, H.J., Chang, K.H., Cheon, J.E., et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 593-599.
  34. Zumsteg, D., Wieser H.G. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl.3): S55-S60.

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р Петя Ст. Димова, дм*

*Детска неврологична клиника,*

*УСБАЛНП "Св.Наум" – IV км.*

*Ул. "Д-р Л. Русев" №1, 1113 София*

*Тел: 9702 – 232*

*E-mail: pdimova@cablebg.net*

## Обзор

# ФАРМАКОИКОНОМИКА И ЕПИЛЕПСИЯ

П. Балабанов, З. Захариев

Клиника по Неврология, Медицински Университет, Пловдив

### SUMMARY

Epilepsy is a chronic disorder providing a significant medical and social burden. Its prevalence is constantly growing and the fact that it affects primarily children and young people is at the base of its social significance. The clinical and social characteristics of epilepsy are the reason economic analyses in this area to be constantly encouraged. There are a growing number of newer therapeutic opportunities being presented to the market carrying higher efficacy but at a higher cost. One of the main goals of health economics is to answer the question: How do recent developments in health care affect the clinical and social outcomes? Pharmacoeconomics is a relatively new specialty with methods that allow the effectiveness and adequacy of the diagnostic and therapeutic conduct to be evaluated on a larger scale. This provides the opportunity to evaluate not just the direct effect of the treatment on the disease, but also its prolonged medical, social, economic and personal consequences. For that reason any pharmacoeconomic research in the field of epilepsy on a local and global scale is significant and extremely valuable.

### РЕЗЮМЕ

Епилепсията е широко разпространено заболяване с голямо медико-социално значение. Честотата на разпространението му нараства в наши дни. Засягането на деца (в около 50% от случаите) и млади хора (около 75% от случаите) са в основата на голямото социално значение на заболяването. Описаните особености на епилепсията като заболяване са причината, икономическите анализи в тази област да бъдат особено значими. В днешната практика се представят все повече нови антиепилептични медикаменти с нарастваща ефикасност, но и с по-висока цена. Една от основните задачи на здравната икономика е да даде отговор на въпроса как новостите в здравеопазването влияят върху общите резултати. Фармакоикономиката е една сравнително нова специалност чиито методи позволяват да се оцени адекватността на диагностичното и терапевтичното поведение от по-широка гледна точка. Така става възможно да се прецени не само прекия ефект на дадена те-

рапия върху патологията, но и по-отдалечените във времето медицински, социални, икономически и личностни последици. По тази причина проучванията в тази област, както в световен така и в локален мащаб, са наложителни и изключително значими.

За всеки практикуващ медицинската професия е необходимо да знае, че не съществува по-скъпо струващо лечение от неефективното. Съвременната медицина все повече се превръща в Медицина на доказателствата. Това означава, че решението на лекаря за поведението му при всеки болен трябва да се основава на съществуващи обективни доказателства, съгласувани със съвременното състояние на науката. Медикаментозното лечение, основаващо се на доказателства е лечение, което се основава на обективни данни за ефективност, безопасност и икономическа целесъобразност. То трябва да се основава на данни, получени от контролирани, рандомизирани, клиничко-фармакологични проучвания, проведени в съответствие с изискванията на "Добрата клинична практика", клиничко-епидемиологични проучвания, мета-анализи.

Да се практикува такава терапия означава доживотен процес на целенасочено проучване и обогатяване на собствените познания върху болестните единици и терапията им.

За оценка рационалността на лекарствената терапия като критерии служат съотношението полза/риск и съотношението полза/стойност. Обикновено се обръща по-голямо внимание на съотношението полза/риск. Самостоятелен дял от клиничната фармакология изучава съотношението полза/стойност. Фармакоикономиката изучава отношението между стойността и резултата от прилагането на лекарственото средство.

Според СЗО, когато лекарствените средства са съпоставими по ефективност според подбрани критерии, характерни за даденото заболяване, лекарствените групи се сравняват по безопасност, поносимост и цена. Комплексният подход към анализа на целесъобразността на прилагане на алтернативни лекарствени въздей-

ствия следва да бъде основан на следните основни принципи:

1. За да се направи правилен избор при вземане на клинични и административно-управленчески решения е необходимо да се открият и разгледат всички съществуващи алтернативи.

2. За обективен избор трябва да се проведе сравнителен количествен анализ на съществуващите алтернативни варианти за достигане на желания ефект.

Епилепсията е широко разпространено заболяване с голямо медико-социално значение. Честотата на разпространението му нараства в наши дни. Началото на заболяването е предимно в детската възраст. Засягането на деца (в около 50% от случаите) и млади хора (около 75% от случаите) са в основата на голямото социално значение на заболяването. Заболяването има хронично развитие, поради което се налага дългосрочно лечение. В повечето случаи ефективността на лечението е висока и ефект се отчита относително бързо и лесно (1). В основата на адекватната терапия лежи изборът на правилния медикамент, психологически подход и поведение.

Описаните особености на епилепсията като заболяване са причината, икономическите анализи в тази област да бъдат особено значими. В днешната практика се представят все повече нови антиепилептични медикаменти с нарастваща ефикасност, но и с по-висока цена. Една от основните задачи на здравната икономика е да даде отговор на въпроса как новостите в здравеопазването влияят върху общите разходи (2).

Именно чрез фармакоикономически анализи може да се даде отговор кои от тях да бъдат отхвърлени и кои - възприети в лечебния процес, тъй като осигуряват ползи в замяна на вложените средства. Информативната стойност на фармакоикономическите проучвания винаги се оценява съобразно системата на здравеопазване и географското разположение. Това прави невъзможно "прехвърлянето" на резултатите от една страна в друга, както и взимането на решения въз основа на тях. (3)

Здравната икономика е дисциплина, съсредоточена в търсенето на отговорите на няколко важни въпроса в областта на здравеопазването:

- Как да бъдат посрещнати постоянно нарастващите разходи в тази област при ограничените размери на здравния бюджет?
- Как да бъде осигурено максимално добро здравно обслужване, на възможно най-голям брой хора при ограничено количество средства?
- Как да организираме победението на различните звена в структурата на здравната система, така че за всеки пациент да бъде назначено лечението, което не само да доведе до най-успешното му излекуване, но и да осигури максимални лични, професионални и социални ползи?(4)

При разглеждането на проблема за здравето на пациента, въпросът за цената не трябва да бъде разглеждан с предимство. Това е особено вярно за лечебните решения, за които липсва друга алтернатива. В този случай разходите колкото и големи да са те, не би трябвало да са определящ фактор в победението на отговорните органи, стига полученото лечение да е с достатъчна ефективност.

При заболявания където има различни терапевтични алтернативи, всяка от която предлага набор от положителни клинични изходи и характерни свързани с нея нежелани събития и разходи, е необходимо да се прило-

жат фармакоикономически анализи за избирането на най-адекватната терапия.

Ролята на лекуващия лекар е единствено да подбере и приложи най-ефективното лечение за дадения пациент. В клиничната практика съобразяването с фармакоикономическите данни е трудно осъществимо. Решението взето на клинично ниво не бива да бъде повлияно от икономическите последици от назначаването на едно или друго лечение.

Ролята на контролните органи в този процес е въз основа на събрани обективни данни, да изградят регионална или държавна политика, която да осигурява на медицинския специалист достатъчно на брой ефективни терапевтични алтернативи (изграждане на списък с есенциални лекарства). По такъв начин в клиничната практика не би трябвало да съществуват терапевтични алтернативи със значими разлики в параметрите на цена/ефективност или цена/ползност.

При обсъждане на разходи и ползи, не винаги говорим за преките монетарни измерения на крайните резултати от лечението. Така например важен аспект на проблемите при епилептично болните представлява фактът, че епилепсията е заболяване характеризиращо се с клинична несигурност, притеснения и тревоги. Това в повечето случаи носи личностна, професионална и социална стигма за пациента (5). Целта на антиепилептичното лечение е не само премахването на пристъпите, но и пълното професионално и социално възстановяване на пациента. (1). Следователно за да бъде наистина ефективно едно лечение би трябвало не само да повлияе симптомите при минимални разходи, но и да осигури максимално добро качество на живот. По тази причина оценката на качеството на живот, предоставена от гледната точка на болния, играе основна роля при отчитането на ползите от лечението.

Фармакоикономиката е една сравнително нова специалност чиито методи позволяват да се оцени адекватността на диагностичното и терапевтичното поведение от по-широка гледна точка. Така става възможно да се прецени не само прекия ефект на дадена терапия върху патологията, но и по-отдалечените във времето медицински, социални, икономически и личностни последици. Това прави наложителни и изключително значими проучванията в тази област както в световен така и в локален мащаб (6).

В исторически план зараждането на идеята за фармакоикономика започва през 1960, когато някои автори възвеждат използването на икономически методи за анализ на здравето и здравословните проблеми (7, 8). През 1978 McGhan, Rowland, and Wootman, са сред първите, поставили основите на двете от основните метода в тази нова дисциплина анализите cost-benefit и cost-effectiveness (9). Така през осемдесетте години на миналия век се стига до официалното зараждане на фармакоикономиката като наука. Постепенното нарастване на разходите в здравеопазването бързо превръща тази нова специалност в практическа дисциплина (10)

За нуждите на фармакоикономическото изследване се използват показатели с достатъчна обективност, по които да се съди за ефективността на сравняваните алтернативи. Тези показатели трябва да са сигурни, лесни за обективно отчитане и клинично значими. Предимство е ако се отчитат параметри, които са лесни за проследяване и не предизвикват допълнителен дискомфорт за пациента. Най-често това са смъртност, промяна в болестната активност, периоди без болки, оп-

лаквания, пристъпи.

Показателите (критериите), които се използват за оценка ефективността на лечението могат да бъдат класифицирани като:

Първични или крайни (end points). Те най-точно отразяват истинската ефективност:

1. Преживяемост
- А/ Обща смъртност;
- Б/ Смъртност от определено заболяване;
2. Инвалидност.
3. Качество на живот

Вторични критерии (Secondary criteria). Те отразяват показатели пряко свързани с патогенезата на заболяването. Имат допълнителна информативна стойност.

/Например вторичен показател за ефективност на лекарствените средства при епилепсия е добротото повлияване на ЕЕГ находката/.

Услови (Surrogates). Те са лесно достъпни заместители на крайните и вторичните показатели. Те отразяват непряко действието на лекарството.

Сурогати са:

1. Клинико-лабораторни показатели
2. Инструментални изследвания

За да притежават достоверност за оценка на ефективността на терапията сурогатите трябва да спазват следните условия:

1. Да бъдат патофизиологично свързани с болестта.
2. Да бъдат епидемиологично свързани с крайните критерии.
3. Да бъдат терапевтично свързани с крайните критерии.
4. Да бъдат по-лесно достъпни.

При епилептично болните, за целите на фармакоикономически анализ surrogates могат да бъдат: време свободно от пристъпи и намаление на честотата на пристъпите. Промените в "качеството на живот" на пациента осигуряват и субективното усещане за ефективност на терапията и дават една по-добра и по-пълна гледна точка при оценката на ефекта. (11).

В процеса на развитие на фармакоикономическите изследвания Качеството на Живот е било определено като:

- емоционалният отговор на индивида на неговите житейски обстоятелства, (12)
- разликата между очаквания и реалността за пациента (13)
- способността на индивида да посреща собствените си нужди (14).

Предложено от Schipper et al. (15) определение осигурява полезна и функционална дефиниция, която включва пет широки категории: физическо, професионално, психологическо, социално и соматично състояние. Всич-

ки споменати автори както и други се съгласяват, че определянето на качеството на живот трябва да бъде измерваемо, оценяемо след време и субективно. Друга важна характеристика на този процес трябва да бъде обхващането на всички основни функционални катего-

Таблица.1. Описание на показатели, използвани за остойностяване на качеството на живот.

#### QALY- QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEARS

QALY е често използвана мярка, обединяваща качество и количество живот. Тя се изчислява чрез оценка на спечелените чрез прилаганото лечение години живот, и преписването на всяка спечелена година на качествена оценка, която да отрази качеството на живота на пациента през тази година. Например – пациент живял 10 години с качество на живот 0.7 (където 0 е смърт, а 1 – състояние на перфектно здраве), осигурява 7 QALY.

#### DALY – DISABILITY-ADJUSTED LIFE-YEARS

DALY - е друг показател, подобен на QALY, който е разработен от Световната Банка и Световната здравна организация, за оценяване на цялостната тежест на заболяванията. Подобно на QALY той също обединява количествена и качествена оценка на здравето. Основната разлика е, че той измерва загубите на години качествен живот, а не спечелените такива.

#### HYE – HEALTHY YEAR EQUIVALENTS

HYE също осигуряват мярка за количество и качество на живота. Докато QALY преценява всяка преживяна година сама за себе си, HYE отразява поредица от здравословни състояния във времето и задава въпроса: На колко години живот в пълно здраве се равняват те? HYE не се използват често поради трудността в тяхното измерване.

риш. (5, 16, 17).

Хроничният ход на епилепсията, характерите промени свързани с протичането и лечението на заболяването, нежеланите реакции и социалната стигма, правят оценката на качеството на живот от първостепенна значимост при лечението на пациент с епилепсия. По тази причина все повече фармакоикономически проучвания в тази област, включват този показател в изследваните параметри. Отчитането на качеството на живот става с помощта на показатели като QALY, DALY, HYE (таблица.1.) избрани според характеристиките на отделните проучвания и търсените крайни резултати (4).

За основа на създаването на правилно терапевтично поведение на регионално или институционално ниво, би трябвало да служат единствено коректно проведени фармакоикономически проучвания. В нашата страна научни трудове в областта на фармакоикономиката са разработвани по отношение на антибактериалното лечение на пневмониите (18), лечение на артериална хипертония с ACE инхибитори (19), хроничен хепатит С (20),

Таблица .2. Видове фармакоикономически анализ

Вид анализ	Входни данни	Изходни данни	Интерпретация
Cost – effectiveness	Разходи	Брой успешно излекувани, спечелени години живот, свободен от болест период	Сравняване на резултатите от алтернативно терапевтично поведение
Cost – minimization	Разходи (най-често само директни)	Не се получават в рамките на самото изследване	Търсене на най- ниския разход водещ до точно определен резултат
Cost – utility	Разходи	Quality Adjusted Life Years (QALY) – еквивалентни години в пълно здраве	Разход за QALY при различни първоначално по ефективност алтернативи
Cost –benefit	Разходи	Монетарно изразяване на ползата	Съотношение цена-полза

хепатит А, В и С (21), бронхиална астма (22), но все още липсва анализ от какъвто и да е тип в областта на неврологията или епилепсията.

Съществуват четири основни типа фармакоикономически анализ - Cost – effectiveness, Cost – minimization, Cost – utility, Cost –benefit анализ, както и няколко гледни точки, от които да бъде проведен. Различните видове анализ се различават по отношение на входните данни, които отчитат и по получените резултати. (Таблица.2.)

При Cost – effectiveness анализът се съпоставя измерването на чистите разходи при определено лечение и постигнатия краен резултат. Последният се изразява в ясно определен клиничен изход – напр. спечелени години живот, или в случай че е доказана ясна връзка с него – достоверна промяна на даден клиничен показател. Този тип анализ е подходящ за сравняване на алтернативи,

чат ползите от дадено лечение или да избегнат разходите от развитието на болестта.

Правилният избор между видовете фармакоикономически анализ - Cost – effectiveness, Cost – minimization, Cost – utility, Cost –benefit – се основава на поставените цели и търсените клинични резултати. Съществуват основни моменти в провеждането на всеки фармакоикономически анализ, за да бъде той коректно проведен и достоверен:

- Дефиниране на фармакоикономическия проблем – отговорът на кой въпрос се търси и защо?
- Определянето на перспективата, от която се провежда анализът – пациент, платец, общество.
- Избор на изследваните терапевтични алтернативи и тяхната оценка.
- Избор на подходящ фармакоикономически метод,

Таблица .3. Видове разходи във фармакоикономиката

Вид разходи	Описание	Примери
Direct costs – биват медицински и немедицински	Преки разходи по болестта и лечението, които се правят в медицинския сектор	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Медицински:</li> <li>● Хоспитализация</li> <li>● Разходи за специализиран персонал</li> <li>● Разходи за лекарства</li> <li>● Разходи за лабораторни изследвания и процедури</li> <li>● Немедицински:</li> <li>● Разходи за транспорт и допълнителни нужди на пациента</li> <li>● Преки разходи на пациента, свързани със заболяването</li> </ul>
Indirect costs	Разходите свързани със загубата на продуктивност поради лечението, болестта или нуждата за грижи на болен член на семейството	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Загуби поради отпусък по болест</li> <li>● Загуби поради ранно пенсиониране</li> <li>● Загуби поради нужда от преквалификация</li> </ul>
Intangible costs	Неизмеримите загуби от страна на пациента поради страданието или болката от болестта или страничните ефекти на лечението	

които осигуряват измерими клинични резултати, така че да бъде подобрена тази с по-добро съотношение “разход/ефект”.

При Cost – minimization анализът се сравняват терапевтични алтернативи, за които се смята, че дават като резултат подобни или еднакви клинични изходи (например два метода за хирургична намеса с краен резултат – хистеректомия, сравняване на оригинален препарат с неговия генеричен еквивалент и т.н.). В този случай водещо значение за изборът на дадена алтернатива имат направените разходи при лечението, тъй като не се сравняват резултатите, а само изразходваните ресурси.

При Cost – utility анализът ползите се измерват в години здрав живот, към които е прикрепена стойност т.е. колко би струвало да се осигури такава година живот на дадените пациенти при изборът на една или група алтернатива.

Cost–benefit анализът изразява ползите в монетарни единици. Крайният резултат е загубената или спечелена сума или съотношението между изразходваните суми и генерираните такива. Този анализ се извършва по два основни метода – подходът “човешки капитал” или подходът “готовност за плащане” (4). Подходът “човешки капитал” показва подобрението в здравето на основа на бъдещата продуктивност за обществото на излекувания индивид, който е способен да се завърне към професионалния си живот. Методът “готовност за плащане” се основава на идеята да бъдат интервюирани пациентите, за това колко са склонни да заплатят, за да полу-

зависец от формата на очакваните ползи.

- Остойносттаване на резултатите и ползите в подходяща валутна единица.
- Определяне на методите за регистриране на резултата от приложената терапевтична алтернатива.
- Изграждане на decision tree – създаване на модел на възможните изходи от прилагането на изследваните алтернативи.
- Анализ на резултатите и екстраполиране във времето
- Представяне на резултатите, с обсъждане на тяхната клинична или обществена значимост. (3)

За извършване на фармакоикономически анализ е необходимо правилно разпределение и отчитане на разходите. Разграничават се различни видове разходи в зависимост от областта, в която се извършват. Основните видове разходи според областта в която са направени биват Direct costs, Indirect cost, Intangible costs (табл. 3.) - преки, непреки и неизмерими.

Преки разходи се разделят на преки медицински и преки немедицински. Преки медицински разходи са фиксирани и променливи такива, които са пряко свързани с медицинско състояние или здравна интервенция. (23). Това включва цената на продуктите и услугите използвани в процеса на грижа за пациента – основни прегледи, консултативни прегледи, спешни намеси, лекарства, медицинско оборудване и консумативи. Преки немедицински разходи са тези, които осигуряват на пациента всички необходими немедицински потребности

– храна, настаняване и транспорт, необходими поради наличното заболяване или медицинска манипулация.

Непреките разходи представляват загуби в производителността на индивида, породени от болестта или преждевременна смъртност. Те включват също и загубите породени сред семейството на пациента по време на необходимите грижи за него. Разходи поради заболяемост се наречени тези, които произтичат от неосъществените дейности и липсата на продуктивност от болния индивид. Разходи поради смъртност са онези пропуснати ползи, които индивидът не е имал възможност да предостави поради преждевременната си смърт. Трети аспект на непреките разходи представляват загубите на производителност от член на семейството, който напуска напълно или частично работните си задължения, за да се грижи за болен близък. Този тип индиректни разходи се добавят към останалите, предизвикани от болестта на заболяването роднина. Пример за често срещани непреки разходи е загубата на време от прилагано лечение (амбулаторно или болнично), през което болният е могъл да работи и да генерира приходи. Като правило отчитането в монетарни единици на този тип разходи става изключително трудно (10).

Intangible costs - или неизмеримите разходи са тези, които пациентът изпитва поради болката и страданието, причинени от заболяването или нежеланите реакции от прилаганото лечение.

В световен мащаб фармакоикономическите проучвания при епилепсия са доказали своята значимост. Най-често обсъжданият проблем е фармакоикономическата целесъобразност на новопредставените на пазара терапевтични алтернативи за лечение на епилесия (24). Освен, че носят потенциал за по-добра ефективност, новите антиепилептични медикаменти, са в повечето случаи значително по-скъпи и предлагат много неизвестни по отношение на нашите очаквания, засягащи разходите свързани с тях (6)? Persson PM /2003/ представя данни, според които лечението на епилепсия се е осъщило от 1999 до 2000 г. шест пъти и то за сметка на нараналото предписване и по-високите цени на новите антиепилептични медикаменти (АЕМ), без да има съществена промяна в общия брой на заболялите. Не е проведено обаче проучване, което да защити тази тенденция като по изгодна и обусловена фармакоикономически. По тази причина авторът изразява съмнения за съотношението цена- ефективност на новите медикаменти и предлага да се проведе насочено изследване в тази област (25). Други автори също споделят това разбиране по отношение на постоянно растящите разходи в областта на епилесията. Както заявява Thomas SV. в работата си, по-високите цени на новите АЕМ, цената на сложни терапевтични и диагностични процедури и болнични разходи са основата на този проблем. Индиректните разходи на обществото поради загуба на производителност или предварителна смърт са многократно по-големи от директните. Според този колектив по – новите медикаменти имат предимство пред утвърдените що се отнася до поносимост, безопасност и лесно приложение. Ползите по отношение на подобрен контрол на пристъпите и подобро качество на живот, предлагани от тези нови стратегии за лечение на епилепсия трябва да се оценяват едновременно с оценката на повишената цена на препаратите. Понякога повишените разходи за по-новите медикаменти може да не са оправдани като ефективност на препарата. В други случаи ползата от новите препарати е несъмнена, независимо от цената им (26).

В проучване на Arroyo S, Fossas P et al. 2000 г., проведено като cost-minimization study е очертана ситуацията в Испания при пациенти на монотерапия. В проучването са включени пациенти на монотерапия с lamotrigine (LTG), carbamazepine (CBZ), phenytoin (PHT) and valproic acid (VPA) като са сравнени разходите(само преки разходи) породени от лечението. Изборът на фармакоикономическият анализ тип cost-minimization е обоснован от данни от рандомизирани проучвания заключаващи, че няма значима разлика в ефективността на предложените медикаменти. Резултатите показват че в Испания лечението с LTG е два до три пъти по –скъпо от останалите медикаменти. При доказаната липса на разлика ефективността, тези данни очертават този препарат, като по-неизгоден фармакоикономически за препарат на първи избор (27). При разглеждане на проблема в по-широк аспект и анализирани на ситуацията в Европа, Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW et. al сравнявайки монотерапията с тези четири медикамента също установяват два до три пъти по-големи разходи на LTG в сравнение с останалите (28). Подобни резултати са получени и от van Nout през 2003 г., когато сравнява два препарата използвани като монотерапия lamotrigine и topiramate при липсата на директни сравнителни данни (6).

Както бе споменато по-горе фармакоикономическите данни не бива да бъдат определящи в изборът на терапевтично поведение от отделния лекар спрямо конкретния пациент. Те обаче са водещи при определяне на лекарствената политика. Това е особено вярно за тези държави, чиито ресурси в здравеопазването са силно ограничени. В свое проучване от 1999 г. за използването, предписването и фармакоикономиката на АЕМ в Индия Radhakrishnan K, Nayak SD et al. показват, че най-често използваните медикаменти са Carbamazepine и diphenylhydantoin (DPH), последвани от valproate и phenobarbitone. Предпочитанията към тези медикаменти са както поради тяхната доказана ефективност и ниска цена, така поради липсата на достатъчна информираност на лекуващите лекари за наличните нови методи за фармакотерапия (29). В подобно проучване на Krishnan et al. от 2004 година доказва, че правилното лечение на заболяването, дори и с най-евтините налични медикаменти осигурява значителни ползи за обществото под формата на елиминиране на загуби на производителността и увеличаване на брутния вътрешен продукт. Тези ползи намаляват при използване на скъпоструващи медикаменти, но въпреки това тежестта на заболяването върху обществото е толкова значима, че всеки лекуван пациент струва по-малко отколкото вероятните загуби (30).

В своята работа от 2005 година Neil Hawkins, Erstein D, Drummond M, Wilby J, проучват уточнените терапевтични схеми за лечение на епилепсия в Обединеното кралство, по отношение на тяхната фармакоикономическа стойност. Техните резултати показват, че за ново диагностицирани пациенти с парциални пристъпи, карбамазепин и валпроат са най-изгодните като цена/ефективност прилагани като монотерапия. Карбамазепинът е с най-добър профил на цена/ефективност като втори ред терапевтично средство за рефрактерни пациенти, а окскарбазепинът – като добавъчна терапия за подобни пациенти, ако “готовността за плащане” за допълнителни здравни ползи е по-голяма от 18,000 за QALY/quality-adjusted life year/. За пациенти с новооткрити генерализирани пристъпи, валпроат се оказва най-подходящ по отношение на профила си цена/ефективност, а за такива с генерализирани, рефрактерни на лечение пристъпи – най-изгоден е топиратам (31). Резул-



патите от това проучване очертават структурата на терапевтичното поведение в една европейска страна, що се отнася до оптималното разпределение на ресурсите за лечение на пациентите с епилепсия. Задълбоченият анализ на авторите показва, че новите медикаменти, използвани за лечение на новооткрита епилепсия, предизвикват по-големи разходи от утвърдените АЕМ, а осигуряват като резултат подобни здравни ползи.

Ситуацията в страните от Третия свят изследва в проучване от 2005 Dan Chisholm (32). Според представените от него данни, в някои региони от света (остава да се запитаме –Къде се намираме ние?), все още съществува значителен недостиг в разпределението на ресурсите за лечение на епилепсия, въпреки установеното категорично влияние на това заболяване, върху общественото здраве. Авторите са си поставили задачата да докажат, че правилното лечение е не само изгодно по отношение на спестяване на обществени ресурси, но и че не е непременно скъпо. Ефективността е изразена чрез DALY (disability-adjusted life years – години на живот в увредено състояние), които могат да се избегнат, чрез приложение на адекватно лечение, а разходите – чрез интернационални долари /IS/. Авторът установява, че разширяването на правилното използване на АЕМ с 50% в девет държави, би спестило между 150-650 DALYs на един милион население, равняващи се на от 13 до 40 % от обществената тежест на заболяването. Това поведение дава описаните добри резултати, при годишен разход per capita от IS 0.20-1.33, като утвърдените “стари” антиепилептични медикаменти са отново най-изгодни поради тяхната добра ефективност и ниска цена за спестяване на DALY / IS 800-2,000 за всяка избегната DALY/. Основните заключения, които прави авторът са, че значителна част от настоящата тежест на епилепсията върху обществото, в развиващите се страни, може да бъде спестена, чрез подобряване на използването на АЕМ с ниска цена и добра ефективност, запазвайки новите – по-скъпи медикаменти за случаите, в които няма друг терапевтичен изход.

Описаните резултати показват гледната точка на платците и обществото по отношение на социалния ефект на епилепсията. Въпреки, че нашите разбирания за медицинските аспекти на заболяването да са нараснали значително, все още немедицинските въпроси често се пренебрегват, не се диагностицират и рядко се лекуват (33). Множество от публикации показват, че пристъпната честота и тежест са основни фактори за влошаването на психологическото състояние на пациента и качеството на живот (34, 35, 36, 37, 38). Пациентите с по-чести пристъпи не само имат по-лошо качество на живот, но и разходите по тяхното лечение са до пет пъти по-големи (39). Здравните специалисти и дори самите пациенти, в повечето случаи пренебрегват влиянието на заболяването върху ежедневния живот. Това се отнася не само за пациентите, при които не е постигнат добър контрол на пристъпите, но и за тези при които на пръв поглед заболяването е добре контролирано и не би трябвало да влияе върху качеството на живот. В повечето случаи пациентите съобщават за нежелани реакции от прилаганата терапия, като особено често са когнитивните ефекти. Страхът, ограничаванията в стила на живот и създадената от заболяването стигма, се оценяват от пациентите като най-лошите неща от това да си болен от епилепсия (40). Психологическите проблеми могат да са резултат както пряко от заболяването и лечението му, така и непряко от последиците от факта, че пациентът живее с непредвиг-

димо, хронично заболяване. Оценката и откриването на такива психологически проблеми биха могли да бъдат правени от лекуващия медицински персонал, в повечето случаи без намеса на специалисти-психолози. За да се направи първата стъпка в този процес е необходимо да се приложи установен, стабилен и обективен метод за оценка на качеството на живот, който да може да бъде прилаган в клинични условия. Оценката трябва да обхваща в максимална степен десетте основни функционални категории, засегнати най-често от заболяването. Те обхващат: симптоматика, функционален статус, социално функциониране, сън и почивка, енергичност, възприемчивост на здравето, обща удовлетвореност от живота, ролеви дейности, емоционален статус и когниция (5). Създадени са много различни въпросници- Washington Psychosocial Seizure Inventory (WPSI), Social Effects Scale, Epilepsy Surgery Inventory (ESI-55), Quality of life in Epilepsy- QOLIE. Всички те са доказали своята ефективност, устойчивост при проверка и повторемост на тестовете и са податливи на промяна при необходимост, поради културни, социални или религиозни причини. Изборът на метод остава в ръцете на клинициста или изследователя, в зависимост от изследвания контингент и поставяните цели. Изследванията показват, че клинично значима промяна в качеството на живот може да бъде установена с лесния за приложение въпросник QOLIE –31, което го прави предпочитан при много клинични проучвания (41).

Представените европейски и световни данни, както и нарастващият брой на фармакоикономическите проучвания в световен мащаб са доказателство, че те осигуряват една необходима гледна точка, без която е немислимо в наши дни да бъде стандартизирано диагностично и терапевтично поведение по всеки един медицински проблем (42, 43). За изграждането на целесъобразно терапевтично поведение в областта на епилепсията в нашата страна би трябвало да бъдат проведени колкото може повече обективни фармакоикономически анализи. Данните, получени от тези проучвания могат да послужат като ориентир за осигуряване на по-целесъобразно, ориентирано към пациента и неговите нужди лечение с висока ефективност, осигуряващо материални и нематериални ползи и подобряващо качеството на живот.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захариев З, Хранов А, Епилепсия, София 1999 г.
2. Михайлова М, Основни принципи на здравната икономика, Здравна Икономика, София, 2001, Стови –Лесчево
3. Нецев Г, Влахов В, и колеktiv, Фармакоикономика, ГорексПрес, София 1999 г.
4. Fleurence R. An introduction to health economics. The pharmaceutical journal, Nov 2003, Vol.271, p. 680-1.
5. Baker G, Assessment of quality of life in people with epilepsy. Some practical implications. Epilepsia 2001 July 42 (s3): 66-69
6. van Hout BA, Gagnon DD, McNulty P, O'Hagan A. The cost effectiveness of two new antiepileptic therapies in the absence of direct comparative data: a first approximation. Pharmacoeconomics. 2003;21(5):315-26
7. Folland S, Goodman AC, Stano M: The Economics of Health and Health Care, ed 2. 1997 Upper Saddle River, N.J., Prentice-Hall.
8. Arrow KJ: Uncertainty and the welfare economics of medical care. American Economics Reviews 1963; 53:941-973
9. McGhan W, Rowland C, Bootman J: Cost benefit and cost-effectiveness: Methodologies for evaluating innovative pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm 1978;35:133-140
10. Wilson A.De-Mystifying Pharmacoeconomics Drug Benefit Trends 1999 Cliggett Publishing; 11(5):56-67.
11. Langfitt J, Wiebe S. Cost-effectiveness of epilepsy therapy: how should treatment effects be measured? Epilepsia. 2002;43 (4):17-24.
12. Andrews FM & Withey SB. Social indicators of well being: Americans' perceptions of life quality. New York: Plenum Press, 1976
13. Calman KC. Quality of life in cancer patients: a hypothesis. J Med Ethics 1984;10:124-7.
14. Hunt SM, McKenna SP, McEwan J, et al. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. J Epidemiol Community Health 1980;34:281-96.
15. Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, ed. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven

- Press, 1990:11-24.
16. Slevin ML, Plant H, Lynch D, et al. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? Br J Cancer 1988;57:109-12.
  17. Hausr RD, Vickrey BG, Hermann BP, et al. Agreement between self-reports and proxy reports of quality of life in epilepsy patients. Qual Life Res 1995;4:159-68.
  18. Попова М. Фармакотерапевтични и фармакоикономически аспекти на лечението с антибактериални средства в България. Дисертация. 1996, София.
  19. Иванова А, Петрова Г. Cost-effectiveness анализ на пациенти с артериална хипертензия и сърдечни усложнения, лекувани с perindopril. Pharmacia. Vol. LII, book 1-2/2005, 193-7.
  20. Ibrahim Al Tamr, Стефанова М, Начовска Б, Димитрова Зл, Фармакоикономически анализ и качество на живот на болните с хроничен хепатит С. Pharmacia. Vol. LII, book 1-2/2005, 205-9.
  21. Димитров Д, Соколов М. Лечение на пациенти с хепатит А, В и С – фармакоикономически анализ. Pharmacia. Vol. LII, book 1-2/2005, page 214-8.
  22. Попов Д. Фармакоикономика в Болнична лекарствена полштика. 1998, Мегартм, София.
  23. Jacobs P: Behavior of health care costs, in The Economics of Health and Medical Care, ed 3. Gaithersburg, Md., Aspen, 1991, pp 125-131.
  24. Heaney DC, Beran RG, Halpern MT. Economics in epilepsy treatment choices: our certain fate? Epilepsia. 2002;43 Suppl 4:32-8.
  25. Persson PM, Russom A, Tomson T., Antiepileptic treatment nearly six times more expensive since 1990; Lakartidningen. 2003 Jan 9;100(1-2):42-6.
  26. Thomas SV. Money matters in epilepsy; Neurol India. 2000 Dec;48(4):322-9.
  27. Arroyo S, Fossas P, Nieto-Barrera M, Salas-Puig X et al. Analysis of cost minimization of monotherapy antiepileptic treatment in patients with recent diagnosed epilepsy : the situation in Spain. Rev Neurol. 2000 Nov 1-15;31(9):828-32.
  28. Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW et al. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. Epilepsia. 2000;41 Suppl 5:S37-44.
  29. Radhakrishnan K, Nayak SD, Kumar SP, Sarma PS. Profile of antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary referral center in South India: a pharmacoepidemiologic and pharmacoeconomic study. Epilepsia. 1999 Oct;40(10):1465-6.
  30. Krishnan A, Sahariah S, & Kapoor S. Cost of Epilepsy in Patients Attending a Secondary-level Hospital in India. Epilepsia 2004; 45 (3), 289-291.
  31. Hawkins N, Epstein D, Drummond M, Wilby J et al. Assessing the Cost-Effectiveness of New Pharmaceuticals in Epilepsy in Adults: The Results of a Probabilistic Decision Model. Medical Decision Making 2005; 25(5), 493-510.
  32. Chisholm D. Cost-effectiveness of First-line Antiepileptic Drug Treatments in the Developing World: A Population-level Analysis. Epilepsia 2005;46(5).
  33. Shafer P. Improving the quality of life in epilepsy- non-medical issues too often overlooked. Postgraduate medicine online 2002; 1-2. website
  34. Thomas SV, Koshy S, Sudhakaran Nair CR, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. Neurol India 2005;53:46-50.
  35. Devinsky O, Westbrook L, Cramer J, et al. Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. Epilepsia 1999;40(12):1715-20.
  36. Baker GA, Jacoby A, Smith DF, et al. Development of a novel scale to assess life fulfillment as part of the further refinement of a quality-of-life model for epilepsy. Epilepsia 1994;35(3):591-6.
  37. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. Epilepsia 1995;36(11):1089-104.
  38. Austin JK, Huster GA, Dunn DW, et al. Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. Epilepsia 1996;37(12):1228-38.
  39. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. Epilepsia 2000;41(3):342-51
  40. Schachter SC, Shafer PO, Murphy W. The personal impact of seizures: correlations with seizure, frequency, employment, cost of medical care, and satisfaction with physician care. J Epilepsy 1993;6(4):224-7.
  41. Wiebe S, Eliasziw M, & Matijevic S. Changes in Quality of Life in Epilepsy: How Large Must They Be to Be Real? Epilepsia 2001 42(1), 113-118.
  42. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Meijer JW; Discussion of the AED workshop. Pharm World Sci. 1997 Oct;19(5):231-5.
  43. Levy P. Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: a methodologic review. Epilepsia. 2002 May;43(5):550-8.

## Обзор

# НЕВРОНОПРОТЕКЦИЯ СЪС CITICOLINE ПРИ ИСХЕМИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ И ЧЕРЕПНОМОЗЪЧНИ ТРАВМИ

П. Стаменова, М. Миланова, Д. Атанасова, М. Радева  
УМБАЛ „Царица Йоанна“, Клиника по неврология, София

### SUMMARY

#### NEUROPROTECTION WITH CITICOLINE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKES AND BRAIN INJURIES

P. Stamenova, M. Milanova, D. Atanasova, M. Radeva

The contemporary therapy of ischemic cerebral stroke is directed to reaper the blood flow (reperfusion) through thrombolysis and protection in the area of penumbra with different neuroprotectors. Around the necrotic area the neuronal death could be prevent using contemporary neuroprotective strategies which reduce the death-rate and the disability for a part of the patients with ischemic cerebral stroke. Citidine 5-Diphosphocholine (CDP\_Choline or Citicoline) is composed from citidine and choline which are connected through diphosphatic molecular group. Citicoline crosses the blood-brain barrier and microsoms. It activates the biosynthesis of acetylcholine and structural phospholipids of neuronal membrane and exceeds brain metabolism, modulates the release of glutamate and restores the activity of mitochondric ATPase. Numerous multicentric double-blind, randomized and placebo-controlled clinical studies in ischemic cerebral stroke and brain injury show that citicoline improves the rehabilitation and affects the final functional result, shortens the hospital period. The treatment with citicoline is well enduring without any side effects.

KEY WORDS: citicoline, neuroprotection, brain ischemia, brain injury.

Съвременната терапия на исхемичния мозъчен инсулт е насочена към възстановяване на кръвния ток (реперфузия) чрез тромболиза и протекция в зоната на репумбра чрез различни невронопротектори. В около некротичната зона невроналната смърт може да бъде предотвратена чрез използването на съвременни невронопротективни стратегии и по този начин да се снижи смъртността и инвалидизацията на част от болните с исхемичен инсулт. Citidine 5'-Diphosphocholine (CDP-Choline или Citicoline) се състои от цитидин и холин, които са свързани чрез дифосфатен мост. Citicoline преминава кръвно мозъчната бариера и достига ЦНС, където се включва във фосфолипидната фракция на мембраната и микрозомите. Той активира биосинтезата на структурните фосфолипиди на невронните мембрани и увеличава мозъчния метаболизъм, модулира освобождаването на глутамат и възстановява активността на митохондриалната ATPase. Многочислени мултицентрови двойно слепи рандомизирани и плацебоконтролирани клинични проучвания при исхемичен мозъчен инсулт и черепномозъчна травма показват, че citicoline ускорява възстановяването, повлиява количествените нарушения на съзнанието, подобрява крайния функционален резултат, скъсява периода на болничния престой. Медикамента е добре поносим без сериозни странични ефекти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: citicoline, невронопротекция, мозъчна исхемия, черепномозъчни травми.

Мозъчносъдовите заболявания са важен медицински и социален проблем, поради високата заболеваемост и болестност, висока смъртност и инвалидизация в различна степен на изразеност при голяма част от преживелите. Ишемичните мозъчни инсулти са най-честите нарушения на мозъчното кръвообращение – 80% от всички инсулти. Подобрене при лечение на инсултите може да се очаква само чрез един интегриран и координиран подход на няколко нива: първична профилактика, вторична профилактика, лечение в острата фаза и адекватна рехабилитация. При ишемичен мозъчен инсулт патологично се различават два етапа: наличие на съдова патология, която причинява обтуриране и редуция на кръвния ток в определен съдов басейн на мозъка и ишемична некроза на нервни и гланилни клетки. Това е зоната на необратима ишемия, която обаче е заобиколена от зона с по-лека ишемия без развитие на некроза, наречена *penumbra*.

Съвременната терапия на ишемичния мозъчен инсулт е насочена към възстановяване на кръвния ток (реперфузия) чрез тромболиза и протекция в зоната на *penumbra* чрез различни невропротектори. Тромболитичните средства (rt-PA) са с доказан ефект на ревакуларизация на обтуриралния съд, когато се прилагат при съответните индикации, в първите три часа от началото на ишемията. Това е единствената международно приета терапия в острия стадий на заболяването. В около некротичната зона невроналната смърт може да бъде предотвратена чрез използването на съвременни невропротективни стратегии и по този начин да се снижи смъртността и инвалидизацията на част от болните с ишемичен инсулт. Целта е да се намали в значителна степен увреждащия ефект на ишемията върху мозъка, когато невропротекторите са приложени кратко време след началото на клиничните симптоми. Известни са много невропротективни активни молекули, които са във фаза III на клинични проучвания за инсулт. Голяма част от тях са прекъснати поради данни за липса на ефикасност или установени токсични странични ефекти на медикамента.

Citidine 5'-Diphosphocholine (CDP-Choline или Citicoline) се състои от цитидин и холин, които са свързани чрез дифосфатен мост. Те са естествен междинен продукт при синтеза на фосфатидилхолин (PC). Екзогенният CDP-choline се хидролизира и абсорбира като цитидин и холин (48) и се ресинтезира в организма. Веднъж абсорбиран Citicoline се разпространява широко в организма, преминава кръвно мозъчната бариера и достига Централната Нервна Система (ЦНС), където се включва във фосфолипидната фракция на мембраната и микрозомите (10,36,50).

Citicoline активира биосинтезата на структурните фосфолипиди на невронните мембрани (6), увеличава мозъчния метаболизъм (26) и действа върху концентрацията на различни невротрансмитери като: ацетилхолин, допамин и норепинефрин (22,38). Той модулира освобождаването на глутамат (5,7). Citicoline възстановява активността на митохондриалната ATPase и мембранната Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (47) (фиг.1). Той инхибира активирането на фосфолипази (9,42,54) и ускорява реабсорбцията на мозъчния оток (11,14) (фиг.1). По този начин се снижава и инфарктния обем (фиг. 2).

CDP-Choline служи и като холинов донор при синтеза на невротрансмитера ацетилхолин (2). Приема се, че като междинен продукт в синтеза на PC, CDP-Choline коригира мембранните увреждания и благоприятно повлиява ЦНС при травми, мозъчни инсулти и др.

Citicoline е международното непатентно наименование на CDP-Choline регистрирано като медикамент в Япония, Испания, Франция, Италия, Португалия и много други страни, вкл. България и като ОТС продукт в САЩ. CDP-Choline първоначално е разработен за лечение на мозъчен инсулт от Ferrer International, S. A. (Барселона, Испания). По-късно започват проучвания за лечение на болестта на Алцхаймер и Паркинсоновата болест (8). CDP-Choline е единственото не ксенобиотично вещество без странични ефекти.

Енергийните нужди на мозъка се удовлетворяват чрез аеробно разграждане на глюкоза за фосфорилация на АДФ до АТФ. Мозъчната ишемия води до рязка загуба на АТФ, което създава условия за неконтролирано преминаване на йони през клетъчната мембрана, деполаризация и освобождаване на невротрансмитерите глутамат и допамин (52). Ексцесивното освобождаване на глутамат и активиране на глутаматните рецептори води до активиране на фосфолипази, хидролиза на фосфолипиди и освобождаване на арахидонова киселина (2). Това е предпоставка за апоптоза и развитие на клетъчна смърт - некроза (39).

При условие, че е естествен структурен компонент на мембраната, PC е източник на биоактивни липиди като: фосфатидиази, 1,2-диацилглицерол, арахидонова киселина и др. (17). Хидролизата на PC играе важна роля в пренасянето на сигнали чрез различни възбудители включително цитокини (28). PC може да бъде хидролизиран (24,53) от PC-фосфолипаза C (PLC) (35), PC-фосфолипаза D (PLD) (27) или PLA2 (49). Съществуват доказателства, че PLA2 се активира при преходна ишемия и допринася за невроналното увреждане (1,3). Лечението с CDP-Choline сигнификантно редуцира активността на PLA2 в мембранните и митохондриални фракции. In vitro CDP-Choline и неговите компоненти (цитидин и холин) нямат ефект върху активността на PLA2, т.е. той не е PLA2 инхибитор (4).

Образуването на свободни радикали и окислението на биологични молекули е добре познат механизъм на тъквнна увреда при ишемия/реперфузия (29,30). Реактивни кислородни частици довеждат до липидна пероксидация и образуване на малондиалдехид (MDA), 4-хидроксиноненал (HNE) и акролеин (40,55). HNE и акролеин предизвикват невронална апоптоза (40,55). CDP-choline сигнификантно намалява образуването на кислородни радикали и на MDA при ишемия (1,4). PLA2 освобождава свободни мастни киселини, в това число и арахидонова киселина от мембранните фосфолипиди (1,27,45) (фиг.3). Намалената продукция на хидроксилни радикали при преходна мозъчна ишемия след приложение на CDP-choline най-вероятно се дължи на подтискане на активността на PLA2. Съставката choline може също така да се ацетилира в невротрансмитера acetylcholine или да се метаболизира до betain, който е източник на метилова група в синтеза на на methionine и S-adenosyl-L-methionine, който може да метаболизира по-нататък до glutathione.

През последните 35 години Citicoline е предмет на научно-изследователската работа на много международни екипи в Испания, Франция, Италия, Германия, Япония, САЩ и Португалия. От голям брой предклинични и клинични изследвания са събрани много експериментални и клинични данни в тази насока, които са публикувани в над 400 авторитетни международни научни списания.

1. Резултати от клинични проучвания при ишемичен мозъчен инсулт

От 1980 година до сега са проведени 13 клинични про-

учвания за установяване на ефективността и безопасността на CDP-Choline при мозъчен инсулт (дебет в Европа и Япония и четири в САЩ) (2). Европейските клинични проучвания показват, че CDP-Choline допринася за по-ранното възстановяване на огнищната неврологична симптоматика и когнитивните функции.

В голямо мултицентрово рандомизирано двойно-сляпо плацебо контролирано проучване в Япония (51) е установено, че CDP-Choline подобрява състоянието на болните отчитено чрез стандартни скали: Conscience, Global improvement rate, Global usefulness rate (фиг.4). Клиничното проучване е извършено при 272 болни с мозъчен инфаркт, като при 133 от тях е прилаган Citicoline и при 139 – плацебо. Лечението е провеждано в продължение на 14 дни. Установени са статистически значими разлики в групата със Citicoline и плацебо групата във възстановяването на нивото на съзнанието (съответно 51% и 33%,  $p < 0.05$ ), степенята на общото подобрене в неврологичния статус (съответно 52% и 26%,  $p < 0.01$ ) и степенята на общата ползност (съответно 47% и 24%,  $p < 0.001$ ). Не са установени сериозни странични ефекти свързани с лечението.

В САЩ са проведени четири големи клинични проучвания от 1997 до 2000 год. със CDP-Choline (18). В първото проучване е установено, че CDP-Choline подобрява функционалното състояние и редуцира неврологичния дефицит. В следващи две проучвания, обаче не се установяват убедителни данни за такова подобрене. При извършения post-hoc анализ се отчита, че CDP-Choline има подобряващ ефект само в подгрупата на средно-тежки и тежки исхемични мозъчни инсулти. През 2000 година е извършен обобщен анализ на данните на 1652 пациенти, които са взели участие в 4 проучвания проведени в САЩ (15,16,25,57). Предварителният дизайн на протокола включва оценка на ефекта при пациенти с умерено тежък и тежък мозъчен инсулт, оценяван чрез скалите NIHSS и Rankin. Отчетен е резултатът за пълно възстановяване на болните за 3 месеца (фиг.5). Този протокол е одобрен от независима институция. След прилагане на протокола, групата е намалена до 1372 пациенти, които отговарят на установените критерии. Оценката на ефикасността на citicoline за трите използвани дози (500, 1000 и 2000 mg) е показала пълно възстановяване при 15.2% от пациентите, лекувани със citicoline, в сравнение с 12.5% от плацебо групата и е доказано, че най-ефективната дневна доза е 2000 mg ( $p = 0.0045$ ). Установена е безопасността на лекарството. Не са регистрирани сериозни странични ефекти.

Обобщени данни от DW-MRI изследвания (diffusion-weighted magnetic resonance imaging) на две клинични проучвания, показват сигнификантна дозо-зависима редукция на процентната промяна в обема на мозъчните лезии (56) (фиг. 6).

2. Резултати от клинични проучвания при пациенти с черепно-мозъчна травма

Клиничните проучвания за приложението на Citicoline при пациенти с черепно-мозъчна травма започват още през 1967. За периода 1976 – 2000 г. са проведени над 15 клинични проучвания, в които са включени повече от 1600 пациенти от Испания, Италия, Франция и Япония.

След приложение на Citicoline в дозировка 500-1000 mg/ден са установени следните положителни резултати при лечението на черепно-мозъчна травма според различните автори:

- медикамента е ефективен за възстановяване на неврологичните клинични симптоми и на съзнанието при

70% от случаите (41);

- подобрява степенята на съзнанието при пациенти след черепно-мозъчна травма (20);

- предизвиква ранно възстановяване на съзнанието и подобрява клиничните и EEG резултати на пациентите (23);

- значително скъсява коматозния период и ускорява възстановяването на моторния дефицит и походката (46);

- намалява времето необходимо за възстановяване на съзнанието и огнищния неврологичен дефицит при пациенти с остра ЧМТ (фиг.7).

- значително подобрява преживяемостта, неврологичния дефицит и степенята на съзнанието (31);

- намалява пост-травматичната кома и продължителността на неврологичните и психологичните последици (19);

- по-ефективен при подобрене на параметрите свързани с изпълнителския фактор, отколкото с тези, свързани с вербалния фактор (43);

- общото подобрене при всички пациенти се свързва с лечението със Citicoline. Не е отчетено повлияване на смъртността и честотата на вегетативното състояние (44);

- подобрява глобалния резултат на пациентите; има тенденция към по-голямо подобрене на моторните, когнитивни и психичните изменения. Също така води и до скъсяване на болничния престой (12);

- предизвиква значителна редукция на пост-травматичния синдром и води до значително подобрене в разпознавателната памет спрямо групата на плацебо (34);

- ускорява намаляването на мозъчния оток (37) (фиг.8);

- има афинитет към мозъчните зони асоциирани с паметта, нормализира кръвния ток в хипоперфузионния темпоро-базален регион и създава условия за по-ефективно невропсихологичното обучение (33).

Проведени са две сравнителни изследвания за доказване на клиничната ефикасност на Citicoline спрямо други лекарства. В двойно-сляпо контролирано проучване на Lesuire и Duplay 1982 (31) се сравнява ефекта от Citicoline 750 mg/ден интравенозно, с интравенозен meclofenoxatte 3g/ден в група от 25 пациенти. Анализът на резултатите показва значително подобрене в групата лекувана със Citicoline: възстановяване на съзнанието, модификация на EEG и функционално възстановяване. Средната продължителност на комата е била 10 дни в групата със Citicoline и 20 дни при групата с meclofenoxatte. След 10-тия ден са наблюдавани подобрене в EEG промените при 50% от пациентите, лекувани с Citicoline срещу 18% от другата група. В заключението авторите подчертават, че лечението със Citicoline води до по-добър резултат относно ускоряване възстановяването на съзнанието, свързано и с подобряване на EEG промените.

Lesuire 1985 (32) е провел двойно-сляпо контролирано проучване, в което е сравняван ефекта на piracetam (6 g/ден) със ефекта на Citicoline (750 g/ден) при група от 40 пациенти с травма на главата. Установен е благоприятен изход при 75% от пациентите лекувани с Citicoline, в сравнение с 33% при групата, лекувана с piracetam.

Carcassonne and LeTourneau 1979 (13), са провели двойно-сляпо контролирано проучване при 43 деца на възраст между 5 и 15 години (75% момчета) с нарушения на съзнанието след ЧМТ. Авторите установяват при тази възрастова група, че Citicoline значително ускорява възстановяването на съзнанието към нормално състоя-

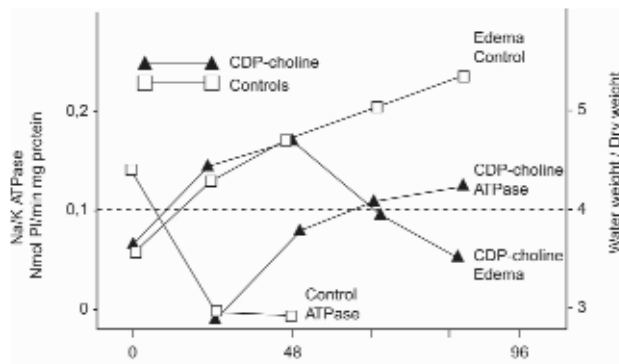
ние, ускорява изчезването на невропсихотичното разстройство и промените в мозъчната електрогенеза.

**СИГУРНОСТ И ПОНОСИМОСТ НА CITICOLINE.**

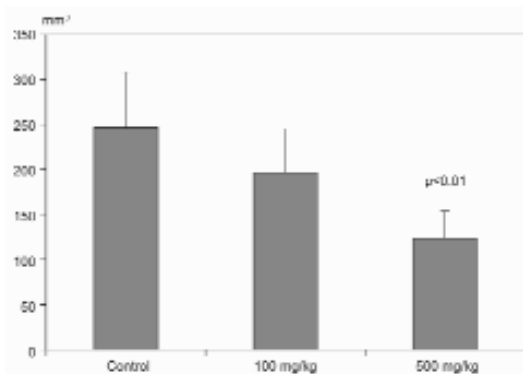
Във всички клинични проучвания се подчертава добрата поносимост и сигурния профил на Citicoline, както и отсъствието на сериозни странични ефекти. Клинично проучване с орално прилаган Citicoline (600 мг/ ден) в продължение на 16 дни при 2817 пациенти, страдащи от мозъчносъдови заболявания, деменция и др. установява сигурност и безопасност на медикамента (28). Странични ефекти са наблюдавани само при 5.01% от пациентите. Сред тях най-често са регистрирани храносмилателни проблеми в 3,6% от случаите. Не са установени промени в биохимичните показатели на кръвта. Dinsdale et al. (21) са провели клинично проучване за поносимостта и безопасността на Citicoline при 12 доброволци с орално приложение на медикамента (600 мг/ ден и 1000/ ден) в продължение на 5 последователни дни. Получените резултати са сравнени с тези от групата на плацебо. Установени са краткотрайни главоболия при 4 пациенти на ниската доза и при 5 пациенти на високата доза и само при един пациент в групата на плацебо. Не са установени промени в хематологичните и биохимичните изследвания, както при ЕКГ и EEG изследванията. Регистрирана е отлична поносимост към Citicoline от всички участници в клиничното проучване.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

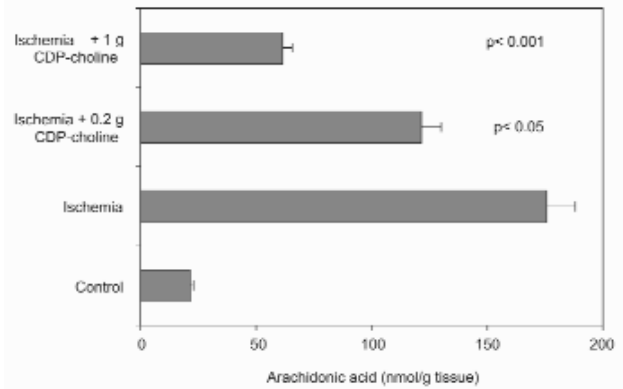
Резултатите от многобройните мултицентрови двойно слепи рандомизирани и плацебоконтролирани клинични проучвания при исхемичен мозъчен инсулт и черепно-мозъчна травма показват, че citicoline ускорява



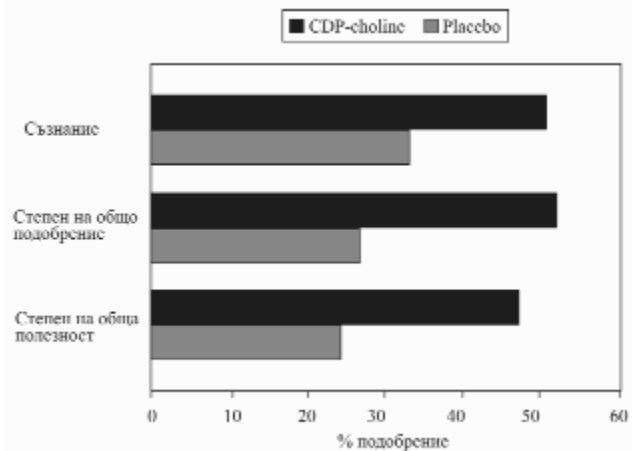
Фиг.1. Кинетика на Na+/K+ - АТРase активност и количеството вода при мозъчен оток в зависимост от периода в часове.



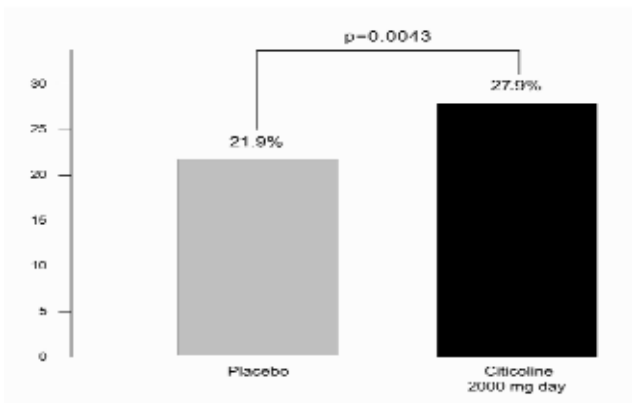
Фиг. 2. Ефект на Citicoline в ниска доза (100 mg/kg) и висока доза (500 mg/kg) върху инфарктния обем.



Фиг. 3. Ефект на Citicoline върху освобождаването на арахидонова киселина в мозъка на плъхове след кратковременна исхемия.

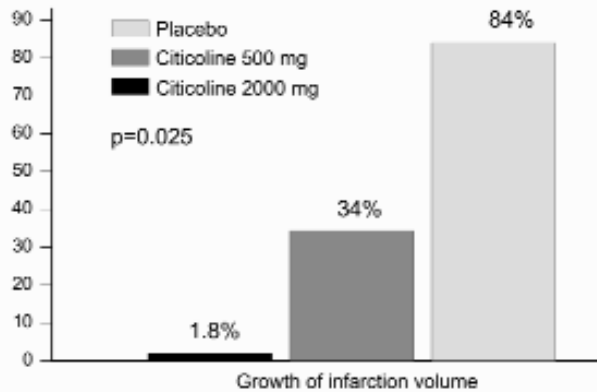


Фиг. 4. Оценка на състоянието на болните с исхемични мозъчни инсулти на 14-я ден след приложение на Citicoline и плацебо.

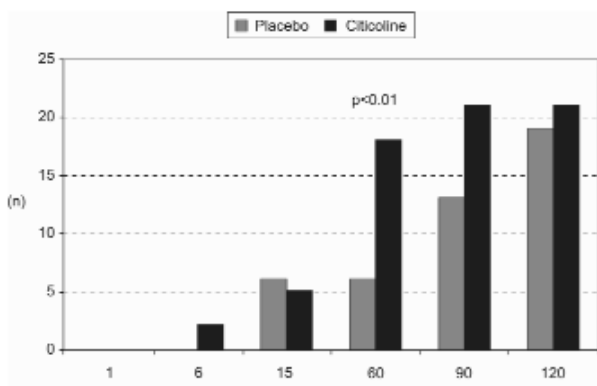


Фиг. 5. Пълно възстановяване на неврологичната симптоматика според скалите за оценка: Rankin, NIH и Barthel

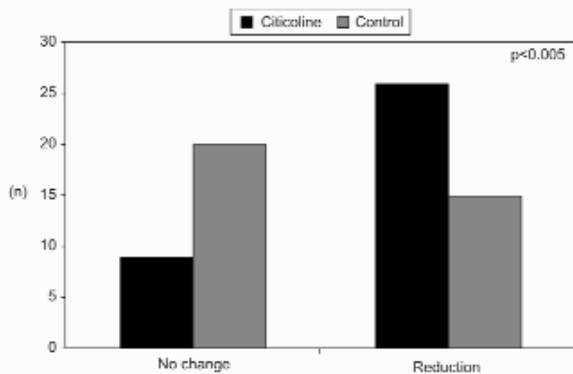
възстановяването, повлиява количествените нарушения на съзнанието, подобрява крайния функционален резултат, скъсява периода на болничния престой. С приложението на медикамента се ускорява възстановяването при моторен дефицит и се създава устойчива тенденция за подобрение на моторните и когнитивни разстройства. Citicoline е добре поносим медикамент без сериозни странични ефекти.



Фиг. 6. Редукция на инфарктния обем след 6 седмично лечение със Citicoline.



Фиг. 7. Ефект на Citicoline при лечението на ЧМТ ( $p < 0.01$  ген 60)



Фиг. 8. Еволюция на мозъчния оток при КТ изследване след 14-дневно лечение със Citicoline

#### ЛИТЕРАТУРА

- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., Dempsey, R. J. Phospholipase A2, hydroxyl radicals and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid. Redox Signal*, 2003, 5, 647-654.
- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., Dempsey, R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem*, 2002, 80, 12-23.
- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., Tureyen, K., Tsao, F., Dempsey, R.J. Does CDP-choline partly counteract TNF- $\alpha$  Mediated events after stroke? *Soc. Neurosci*, 2004, 455.10.
- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxylradical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.*, 2003, 73, 308-315.
- Agut, J. et al. CDP-choline and striatum extracellular glutamate levels. Submitted, 2000.
- Agut, J. et al. Effects of orally administered cytidine 5'-diphosphate choline on brain phospholipid content. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 695, 318-320.
- Agut, J. et al. Oral CDP-choline administration to rats increases glutamate and decreases GABA cortical brain levels. 27th Annual Meeting of the Society of Neuroscience. New Orleans, Louisiana, USA, 1997.

- Alexandrov, A.V. Citicoline: FerrerInternacional. *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2001, 2, 1757-1762.
- Arrigoni, E. et al. Effects of CDP?choline on phospholipase A2 and cholinesterase activities following a cryogenic brain injury in the rabbit. *Biochem Pharmacol*, 36, 1987, 21, 3697-3700.
- Babb, S.M. et al. Differential effect of CDP?choline on brain cytosolic choline levels in younger and older subjects as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology*, 1996, 127, 88-94.
- Baskaya, M.K. et al. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2000, 92, 448-452.
- Calatayud Maldonado, V., Calatayud Perez, J.B., Aso Escario. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head Injury. *J. Neurol. Sci.*, 1991, 103, 15-18.
- Carcassonne, M., Le Tourneau, J.N. Etude double insu du Rexort en neuro-traumatologie infantile. *La Vie Medicale*, 1979, 12, 1007.
- Cervos Navarro, J., Lafuente, J.V. Effect of cytidine diphosphate choline on ultraviolet-induced brain edema. *Adv Neurol*, 1990, 52, 421-429.
- Clark, W.M. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30, 2592-2597.
- Clark, W.M. et al., for the Citicoline Stroke Study Group. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 1997, 49, 671-678.
- Cui, Z. and Houweling, M. Phosphatidyl-choline and cell death. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1585, 87-96.
- Davalos, A., Castillo, J., Alvarez - Sabin, J., et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33, 2850 - 2857.
- De Blas, A., Martinez Cubells, J., Hernando, C. Valoracion de la efectividad de la citicolina en el tratamiento de los traumatismos craneoencefalicos.. *Med. Clin. (Barc.)*, 1986, 84, 41 - 44.
- De la Herran, J., Cortina, C., Salazar, J., Fernandes, F. Utilizacion del citidin-difosfato de colina en las lesiones encefalicas graves. *Actas Iuso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines*, 1978, 6, 3-12.
- Dinsdale, J.R., Griffiths, G.K., Castello, J., et al. CDP-choline: Repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 33, 1983, 2, 1061-1065.
- Dixon, C.E. et al. Effects of CDP?choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma*, 1997, 14, 161-169.
- Espagno, M., Trenoulet, M., Gigaud Espagno, C. Study about CDP-choline action on post-trauma vigilance troubles. *La Vie Medicale*, 1979, 3, 195 - 196.
- Exton, J. H. Phosphatidyl-choline breakdown and signal trans-duction. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1212, 26-42.
- Gammans, R.E., Sherman, D.G. ECCO 2000 Study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Final results. 25th International Stroke Conference, New Orleans, Louisiana (USA), 2000.
- Kakihana, M. et al. Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Stroke*, 1988, 19, 217-222.
- Katsuki, H., Okuda, S. Arachidonic acid as a neurotoxic and neurotrophic substance. *Prog. Neurobiol.*, 1995, 46, 607-636.
- Klein, J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: Focus on choline-containing phospholipids. *J. Neur. Transm.*, 2000, 107, 1027-1063.
- Klein, J., Chalifa, V., Liscovitch, M., Lo?elholz, K. Role of phospholipase D activation in nervous system physiology and path of physiology. *J. Neurochem.*, 1995, 65, 1445-1455.
- Kontos, H. A. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Stroke*, 2001, 32, 2712 - 2716.
- Lecuire, J. Duplay, J. Sperimentazione in doppio cieco della citicolina versus meclofenossato in pazienti colpiti da trauma cranico. *Giornale Italiano di Recherche Clinique et Therapeutique*, 1982, 3, 51 - 55.
- Lecuire, J. Neurosurgery Department. Hptital de Lyon. "Cranial trauma: comparative trial piracetam - CDP - Choline". *Ther. Pharmacol. Clin.*, 3, 1985, 30, 3 - 7.
- Leon-Carrion, J., Dominguez-Roldan, J. M., Murillo-Cabeszas, F., et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 2000, 14, 33-40.
- Levin, H.S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline. *J. Neurol. Sci.*, 1991, 103, 39 - 42.
- Li, Y.H., Maher, P., Schubert, D. Phosphatidylcholine speci?c phospholipase C regulates glutamate-induced nerve cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 7748-7753.
- Lopez Coviella, I. et al. Evidence that 5'cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem*, 1995, 65, 889-894.
- Lozano, R. CDP-choline in the treatment of cranio-encephalic trauma. *J. Neurol Sci*, 1991, 103, 43-47.
- Martinet, M. et al. Effects of Cytidine'5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn*, 1979, 239, 52-61.
- Mattson, M. P., Culmsee, C., Yu, Z. F. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res*, 2000, 301, 173-187.
- McCracken, E., Graham, D.L., Nilsen, M., Stewart, J., Nicoll, J.A., Horsburgh, K. 4 - Hydroxyphenol immunoreactivity is increased in human hippocampus after global ischemia. *Brain Pathol.*, 2001, 11, 414-421.
- Moriyama, M., Tsukumo, T., Nagakawa, Y. Effect of CDP-choline on head injury. *Gendai no Rinsho*, 1967, 1, 114-120.
- Murphy, E.J., Horrocks, L.A. Mechanisms of action of CDPcholine and CCPethanolamine on fatty acid release during ischemia of brain. In Bazan NG (ed): *Lipid mediators in ischemic brain damage and experimental epilepsy. New trends lipid mediators res.* Basel, Karger, 1990, 4, 67-84.
- Ogashiwa, M., Sano, K., Manaka, S., et al. Effectiveness of CDP-choline on disturbance of consciousness (DOC): An experimental study of concussive head injury in mice. 2. A controlled trial in patients with DOS. En: Zappia, V., Kennedy, E.P., Nilsson, B.L., Galletti, P. (Eds.). *Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine*. Elsevier Science Publishing Co. Inc., Amsterdam, 1985, 299-304.

44. Ragueneau, J.L., Jarrige, B. National inquiry on the outcome of severe head injuries: Analysis of 921 injured patients treated with CDP-choline. *Agressologie*, 1988, 29, 439-443.
45. Rao, A. M., Hatcher, J. F., Dempsey, R. J. Lipid metabolism in ischemic neuronal death. *Recent Res. Develop. Neurochem.*, 1999, 2, 533-549.
46. Richerr, E., Cohadon, F. Essai thérapeutique d'un précurseur del phospholipids sur le traitement des comas traumatiques graves. *Symposium International: Souffrance Cerebrale et Précurseurs del Phospholipides*, Paris, 1980.
47. Rigoulet, M. et al. Unilateral brain injury in the rabbit: Reversible and irreversible damage of the membranar ATPases. *J Neurochem*, 1979, 32, 535?541.
48. Secades, J.J. CDP-choline: Update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 2002, 24, 1-53.
49. Six, D. A., Dennis, E. A. The expanding super-family of phospholipaseA2 enzymes: Classification and characterization. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1488, 1-19.
50. Stoll et al. Choline ingestion increases the resonance of choline?containing compounds in human brain: An in vivo proton magnetic resonance study. *Biol Psychiat*, 1995, 37, 170?174.
51. Tazaki, Y., Sakai, K., Otomo, E., et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind controlled study. *Stroke*, 1988, 19, 211-216.
52. Ter Horst, G. J., Korf, J. (eds.). *Clinical pharmacology of cerebral ischemia*. N J: Humana.
53. Tronchere, H., Record, M., Terce, F., Chap, H. Phosphatidyl-choline cycle and regulation of phosphatidylcholine biosynthesis by enzyme translocation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1212, 137-151.
54. Trovarelli, G. et al. Effect of cytidine diphosphate choline (CDP?choline) on ischemia induced alterations of brain lipid in the gerbil. *Neurochem Res*, 1981, 6, 821?833.
55. Uchida, K. Current status of acrole in as a lipid peroxidation product. *Trends Cardiovasc. Med*, 1999, 9, 109-113.
56. Warach, S. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: evidence of neuro protection in human stroke? *Stroke*, 2002, 33, 354.
57. Warach, S. et al. Reduction of lesion volume in human stroke by citicoline detected by diffusion weighted magnetic resonance imaging: A pilot study. *Ann Neurol*, 1996, 40, 527-528.

Адрес за кореспонденция:

Проф. П. Стаменова  
УМБАЛ „Царица Йоанна”, клиника по неврология  
Ул. Бяло море 8  
София, 1527  
Тел: 02 94 32 214

## Обзор

# СКРИНИНГОВИ НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

И. Димитров<sup>1</sup>, Н. Делева<sup>1</sup>, Л. Трайков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина” – Варна

<sup>2</sup>Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска” – София

### SUMMARY

#### NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING TESTS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

*I. Dimitrov, N. Deleva, L. Traykov*

The emphasis in dementia diagnostics is nowadays put on uncovering early cognitive impairment, which appears before the development of the classical clinical picture. In this regard, quick and accurate screening methods are sought, among which neuropsychological tests are of primary importance. Though some instruments possess undisputed advantages, they should not be used as single diagnostic tools. Their best use would be to direct the appropriate patients to dementia specialists, with a view to a detailed neuropsychological and clinical assessment.

**KEY WORDS:** cognitive impairment, dementia, neuropsychological tests, screening.

### РЕЗЮМЕ

Акцентът в диагностиката на деменциите все често се поставя върху установяването на начални когнитивни нарушения, появяващи се още преди развитието на класическата клинична картина на заболяването. Във връзка с това се търсят бързи и точни методи за скрининг, сред които първостепенно значение имат невропсихологичните тестове. Въпреки че някои от тях имат неоспорими качества, не би следвало те да се използват самостоятелно за поставяне на диагноза, а за насочване на подходящия контингент към специалисти в областта на деменциите, с оглед подробно невропсихологично и клинично изследване.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** когнитивни нарушения, деменция, невропсихологични тестове, скрининг.

Поставянето на диагноза деменция е сложен процес, включващ поредица от невропсихологични, клинични, образни и лабораторни изследвания. Някои от тях целят обективизиране на когнитивни нарушения, а други се

провеждат с оглед търсене или изключване на възможни органични етиологични фактори. Правилното и навременно диагностизиране на деменцията, на нейния тип и причината за развитието ѝ, би могло да повлияе в значителна степен лечението и прогнозата на заболяването.

Акцентът в диагностиката на деменциите все често се поставя върху установяването на начални когнитивни нарушения, появяващи се още преди развитието на класическата клинична картина на заболяването. Значението на ранната диагноза се подчертава от съобщаваните по-добри резултати при започване на лечение в ранния стадий, включително при най-често срещания тип деменция – болестта на Алцхаймер (БА).

Сложността на диагностичния процес, както и необходимостта да бъде воден от квалифицирани специалисти, затрудняват провеждането му в практиката извън специализирани звена. Това е наложило в последните десетилетия да се търсят и създават кратки скринингови инструменти, които да подпомагат откриването на случаи с деменция и да могат да се прилагат масово, в т.ч. и от неспециалисти в областта на когнитивните нарушения. Особено важно е наличието на тестове, подходящи за общата практика, където броят на пациентите със субективни оплаквания от нарушения на паметта е значителен.

„Идеалният” скринингов тест би следвало да открие всички случаи с когнитивни нарушения сред изследвания контингент (чувствителност 100%), като в същото време класифицира всички индивиди без когнитивни нарушения като здрави (специфичност 100%). Въпреки че са разработени множество тестове, все още не е създаден такъв, който да е едновременно кратък, с максимална чувствителност и специфичност и невлияещ се от странични фактори. Това е една от водещите причини да не се препоръчва провеждането на масов скрининг на цялата популация над определена възраст, където се очаква по-висок относителен дял на лицата с когнитив-

ни нарушения и деменция. За по-уместно се счита на скрининг да бъдат подложени само тези, които имат съответни оплаквания, или които близки или лекуващи лекари са забелязали промяна в обичайното им ниво на функциониране.

Невропсихологичните тестове предоставят възможността за получаване на цифрова оценка на изследваните чрез тях когнитивни функции. Когато се използват за скрининг, би следвало да се подбере прагова стойност, разделяща положително от отрицателно скринираните. За повечето тестове са предложени подобни стойности, които могат да бъдат променени в зависимост от целите на изследването. Най-често при скрининг се подбират прагови стойности, при които даденият тест показва висока чувствителност, дори това да е за сметка на извременно понижаване на специфичността.

В практиката се използват различни скринингови тестове, като някои от тях са широко разпространени и утвърдени. Понякога, с оглед съчетаване на предимствата и компенсиране недостатъците на два или повече инструмента, е уместно те да се комбинират в батерия.

В настоящата статия са разгледани някои от тестовете, препоръчвани за използване при скрининг за когнитивни нарушения и деменция.

#### MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

MMSE е широко използван и доказан в международната практика тест, разработен от Folstein през 1975 г. Той е лесен за овладяване и прилагане, провеждането му обикновено изисква не повече от 5-10 минути. Включва компоненти, изследващи различни когнитивни области, в т.ч. ориентация за време и място, памет, внимание, смятане, реч, гнозис, праксис. Резултатът при MMSE варира между 0 и 30 точки, като по-ниският свидетелства за по-тежко увреждане. Разработени са версии за прилагане по телефона, както и за изследване на лица с увредено зрение.

Недостатък на MMSE е зависимостта на резултата от нивото на образование и езиковите познания на изследваните лица. Във връзка с това са изработени нормативни таблици, които позволяват корекция на резултата и постигане на по-голяма достоверност. Възможно е обаче такава корекция да намали значително чувствителността на теста и да доведе до пропускане на пациенти с лека деменция, въпреки че, от друга страна, умерено увеличава специфичността.

Сравнително ниските чувствителност и специфичност на MMSE нерядко се посочват като основни негови слабости. При прагова стойност 24 точки, O'Connell и съвт., изследвайки 2302 лица, намират чувствителност 86% и специфичност 92%. При същата прагова стойност, при изследване на 8949 лица, McDowell и съвт. получават съответно 63% и 89%, а при 25 точки – 86% и 77%.

Прилаган в продължение на три десетилетия, MMSE е преведен на множество езици, в т.ч. български, използва се повсеместно, поради което, въпреки оспорваната си прецизност и недостатъчна информативност, се е превърнал в стандартен ориентир за състоянието на когнитивните функции. Той може да бъде особено полезен при изследване на пациенти с повишен риск от деменция, напр. такива с леки когнитивни нарушения. Поради посочените недостатъци, някои автори предлагат MMSE да се използва в съчетание с други тестове и скали.

#### MEMORY IMPAIRMENT SCREEN (MIS)

MIS е разработен от Buschke и сътрудници през 1999 г. и представлява кратък тест за нарушения на паметта, изследващ спонтанното припомняне и припомнянето след подпомагане. Той може да се прилага във визуална или слухова форма, лично или по телефона, използвайки една и съща тестова процедура. Предназначен е най-вече за скрининг на БА и други деменции, при които паметовите нарушения се появяват рано в хода на заболяването. Резултатът варира от 0 до 8 точки, като по-ниският свидетелства за наличие на по-тежки нарушения. MIS показва високи чувствителност (86%) и специфичност (97%) при самостоятелно приложение, което доказва неговата надеждност като скринингов инструмент за БА и други деменции в клиничната и общата практика. Предимствата на теста очертават вероятното му утвърждаване в близко бъдеще като основен скринингов инструмент в практиката и в големи епидемиологични проучвания.

#### ТЕСТ С РИСУВАНЕ НА ЧАСОВНИК (CLOCK DRAWING TEST, CDT)

Основното изискване при различните варианти на този тест е изследваното лице да нарисова циферблата на часовник и стрелките, показващи определено време – най-често 11:10 ч. Оценяването може да се извърши по няколко системи, предложени от различни автори. Когато CDT се прилага самостоятелно, резултатите би следвало да се интерпретират с повишено внимание, тъй като чувствителността на теста при лека деменция не е достатъчно висока. CDT би могъл да се прилага като допълнение на MMSE, повишавайки достоверността и прогностичната стойност на изследването. Поради своята краткост, леснота на прилагане и относителна независимост от езикови способности, културни и етнически фактори, CDT е удобен за използване при скрининг.

В теста Mini-Cog рисуването на часовник е комбинирано със задача за спонтанно припомняне на три думи. Изследването отнема около три минути. Подобно на CDT, резултатът е относително независим от образованието и владеенето на езика. Тестът е показал добра ефективност при откриване на когнитивни нарушения, с по-добри резултати от MMSE, особено при случаи с БА.

#### ISAACS SET TEST (IST)

Тестът на Isaacs е кратък и опростен инструмент за изследване на когнитивните функции, отчитащ категоричната вербална флуидност. От изследваните лица се изисква за определено време да изброят понятия, принадлежащи към четири различни, добре известни категории – цветове, животни, плодове и градове. Често в практиката се използва вариант на теста, при който за изброяване на понятия от всяка категория се предоставят по 15 секунди. Този вариант е показал висока чувствителност както при откриване на деменция, така и към отчитане на леки промени в когнитивните функции във времето.

#### 7 MINUTE SCREEN (7MS)

7MS представлява кратка батерия от четири теста: ориентация за време, припомняне с подпомагане, категорична флуидност и рисуване на часовник. При скрининг за деменция показва средна чувствителност 92% и специфичност 96%. Получените добри резултати при



идентифициране на лека БА позволяват да се обсъжда приложението на 7MS при разграничаване на когнитивни нарушения, дължащи се на деменция, от промени в когнитивните функции, настъпващи при нормалния процес на стареене. Към предимствата на батерията спадат също бързото ѝ овладяване, краткостта (7-8 минути) и липсата на необходимост от клинична преценка при тълкуване на резултата.

#### THE GENERAL PRACTITIONER ASSESSMENT OF COGNITION (GPCOG)

GPCOG е създаден в опит да се отговори на необходимостта от скринингов тест, адаптиран към общопрактикуващите лекари. Освен елементи, изследващи когнитивните функции на пациента, тестът съдържа и въпроси към негов близък. В проучване, включващо 283 пациенти на 67 семейни лекари, е установено, че GPCOG е надежден инструмент за откриване на деменция, с чувствителност 85% и специфичност 86%. Той е кратък, практичен и се възприема добре от пациентите.

#### THE FOUR IADL SCORE (4-IADL)

Инструменталните ежедневни дейности (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) са свързани със способността за водене на независим живот и включват справяне с финансите, приготвяне на храна, пазаруване, използване на транспортни средства, извършване на домакинска работа, използване на телефон и др. Наличието на затруднения в осъществяването на подобни дейности вследствие когнитивни нарушения е необходимо условие за диагностициране на деменция. Установено е, че затрудненията в четири от тези дейности са най-показателни. Те са включени в кратка скала за инструментални ежедневни дейности при деменция (4-IADL Score): използването на телефон, придвижването с превозни средства, приемът на медикаменти и справянето със собствените финансии. Всяка от дейностите в скалата се оценява с 0 или 1 точка в зависимост от това дали се извършва самостоятелно от индивида или са налице различни по степен затруднения. Резултатите от четирите дейности се сумират, за да се получи общ резултат от скалата. При наличие на 1 или повече точки е възможно да се касае за деменция или да съществува голяма вероятност за развитието ѝ. Стойността на скалата обаче е не толкова за идентифициране на случаи на деменция, а по-скоро да даде насока за последващо невропсихологично изследване.

Представените когнитивни тестове са кратки, лесни за прилагане в практиката, а обучението, което се изисква за работа с тях, е минимално. Използването им за скрининг, най-вече насочено към лица със субективни оплаквания от нарушения на паметта или други когнитивни функции, би допринесло за идентифициране на значителна част от бъдещите случаи с деменция, при това в стадия, когато лечението е най-ефективно. Въпреки че някои от скалите имат сравнително високи чувствителност и специфичност, те не би следвало да се използват самостоятелно за поставяне на диагноза, а за насочване на подходящия контингент към подробно невропсихологично и клинично изследване в съответни специализирани звена.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трайков А. Ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съвобата деменция. София: 2006.
2. Andrew M. Screening for Dementia in Primary Care: Who, When and How. The Canadian Alzheimer Disease Review 2000; 4(1):4-7.
3. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. J Am Geriatr Soc 1992; 40(11):1129-1134.
4. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? J Am Geriatr Soc 1999; 47(4):456-462.
5. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15(11):1021-1027.
6. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig M. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. J Am Geriatr Soc 2005; 53(5):871-874.
7. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2003; 138(11):927-937.
8. Brodaty H, Pond D, Kemp NM et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. J Am Geriatr Soc 2002; 50(3):530-534.
9. Buschke H, Kuslansky G, Katz M et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. Neurology 1999; 52(2):231.
10. Busse A, Sonntag A, Bischof J, Matschinger H, Angermeyer MC. Adaptation of dementia screening for vision-impaired older persons: administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE). J Clin Epidemiol 2002; 55(9):909-915.
11. Chertkow H, Bergman H, Schipper HM et al. Assessment of suspected dementia. Can J Neurol Sci 2001; 28 Suppl 1:S28-S41.
12. Connor DJ, Seward JD, Bauer JA, Golden KS, Salmon DP. Performance of three clock scoring systems across different ranges of dementia severity. Alzheimer Dis Assoc Disord 2005; 19(3):119-127.
13. Cossa FM, Della SS, Musico M, Spinnler H, Ubezio MC. Comparison of two scoring systems of the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. J Clin Epidemiol 1997; 50(8):961-965.
14. Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. J Clin Epidemiol 2003; 56(2):131-137.
15. Dalla Barba G, Traykov L, Baudic S. Neuropsychological Examination In Dementia. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editors. Handbook of Clinical Neurology, 3rd edition. Amsterdam: Elsevier, 2006.
16. Ferrucci L, Cecchi F, Guralnik JM et al. Does the Clock Drawing Test predict cognitive decline in older persons independent of the Mini-Mental State Examination? The FINE Study Group. Finland, Italy, The Netherlands Elderly. J Am Geriatr Soc 1996; 44(11):1326-1331.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12(3):189-198.
18. Gauthier S. Screening for Dementia: How and Why? The Canadian Alzheimer Disease Review 2002; 5(2):18-20.
19. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test: a rapid test of mental function in old people. Age Ageing 1972; 1(4):222-226.
20. Kuslansky G, Buschke H, Katz M, Sliwinski M, Lipton RB. Screening for Alzheimer's disease: the memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. J Am Geriatr Soc 2002; 50(6):1086-1091.
21. Lezak M, Howleson D, Loring D. Neuropsychological Assessment. 4 ed. New York: Oxford University Press, 2004.
22. Lovestone S, Gauthier S. Management of Dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
23. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hebert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. J Clin Epidemiol 1997; 50(4):377-383.
24. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB et al. The reliability and validity of the Mini-Mental State in a British community survey. J Psychiatr Res 1989; 23(1):87-96.
25. Paganini-Hill A, Clark LJ, Henderson VW, Birge SJ. Clock drawing: analysis in a retirement community. J Am Geriatr Soc 2001; 49(7):941-947.
26. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56(9):1133-1142.
27. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of Four Psychometric Tests to Measure Cognitive Changes in Brain Aging-Population-based Studies. Am J Epidemiol 2006.
28. Roccaforte WH, Burke WJ, Bayer BL, Wengel SP. Validation of a telephone version of the mini-mental state examination. J Am Geriatr Soc 1992; 40(7):697-702.
29. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B et al. A 7 Minute Neurocognitive Screening Battery Highly Sensitive to Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1998; 55(3):349-355.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Димитров

УМБАЛ „Света Марина“, Първа клиника по нервни болести

9010 Варна, ул. Христо Смирненски 1

Тел./Факс: 052/306101

E-mail: indimitrov@yahoo.com

## Оригинални статии

# ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Петрова М, Райчева М, Желев Я, Трайков Л.

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

### SUMMARY

#### MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

*M. Petrova, M. Raycheva, Y. Zhelev, L. Traykov*

In recent years, practical as well as theoretical considerations have engendered a strong interest in recognizing Parkinson's disease dementia (PDD) at a very early stage. Recent study suggested that onset of PDD is preceded by a phase known as Parkinson's disease mild cognitive impairment (PD-MCI). However, the exact pattern of MCI in patients with PD (PD-MCI) is still unclear and subject of considerable controversy.

The objective of this study was to determine the pattern of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease.

We investigated 47 patients with PD-MCI and 25 normal controls. All subjects underwent a comprehensive neuropsychological assessment including tests of episodic memory, language, constructional praxis, psychomotor speed, attention and executive functions, as well as quantitative ratings of motor symptom severity and functional status. MCI was diagnosed in nondemented patients who had cognitive impairment based on neuropsychological testing and no functional impairment.

Relative to controls, PD-MCI group showed significant deficits in immediate recall of the Free and Cued Selective Reminding Test, phonemic and semantic fluencies, psychomotor speed, cognitive sequencing and working memory. However, this group was unimpaired in recognition memory, long-term forgetting, naming, concept-formation and constructional praxis.

In conclusion deficits in episodic memory, attention and executive function are most prominent features in cognitive profile in PD-MCI patients, relative to other cognitive domains. The results are in agreement with the studies emphasizing the importance of frontal subcortical dysfunction in PD. The possible relationship between MCI and incipient dementia in individuals with PD remains to be investigated in follow-up studies.

**KEY WORDS:** Parkinson's disease dementia, early diagnosis, Parkinson's disease mild cognitive impairment, neuropsychology.

### РЕЗЮМЕ

През последните години редица клинични и теоретични предпоставки предизвикват особен интерес около диагнозата на деменция при Паркинсоновата болест (ПБ) в най-ранните ѝ стадии. Неотдавна се предположи наличието на предементен стадий на заболяването, извесен като леко когнитивно нарушение при ПБ (ПБ-ЛКН). При все това точният модел на ПБ-ЛКН е все още неясен и е обект на значителни противоречия.

Целта на настоящото проучване е да се определи профила на леки когнитивни нарушения при пациенти с ПБ.

Ние изследваме 47 пациенти с ПБ-ЛКН и 25 нормални контроли. Всички участници са изследвани с подробна

невропсихологична батерия, включваща тестове за епизодична памет, реч, конструктивен праксис, психомоторна скорост, внимание и екзекутивни функции. ЛКН са диагностицирани при недементни пациенти, които имат когнитивни нарушения и нямат функционален дефицит.

В сравнение с контролите пациентите с ПБ-ЛКН показват значителен дефицит в непосредственото и отдалечено свободно припомняне при Free and Cued Selective Reminding Test, вербалната флуидност, психомоторната скорост, когнитивното проследяване и работната памет. Тази група обаче показва нормални резултати при разпознаването, отдалеченото общо припомняне, назоваването, концептуализацията и конструктивния праксис.

В заключение дефицитите в епизодичната памет, вниманието и екзекутивните функции са най-изразените черти на когнитивния профил на пациентите с ПБ-ЛКН. Получените от нас резултати са в съответствие с проучвания, подчертаващи важната роля на фронтално субкортикална дисфункция при ПБ. Възможната връзка между ЛКН и начална деменция при индивиди с ПБ остава да бъде изследвана в последващи проучвания.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** деменция при Паркинсонова болест, ранна диагноза, леко когнитивно нарушение при Паркинсонова болест, невропсихология.

Концепцията за Лекото Когнитивно Нарушение (ЛКН) е предложена да запълни прехода между нормалното стареене и деменцията (15,14). Стриктно приложение на първоначалната дефиниция на ЛКН показва през последните години, че се касае по-скоро за хетерогенна и нестабилна по отношение на прогресията си група (16). Четири различни подтипа на ЛКН бяха описани наскоро (14). Принципните различия между тези групи са наличието или липсата на паметови нарушения (амнестичен срещу неамнестичен), както и нарушения в една или множество когнитивни области. Въпреки че ЛКН може да се представи в разнообразна комбинация от симптоми, когато нарушението в паметта е водещият симптом, се касае за амнестичен подтип ЛКН (аЛКН). Именно този тип ЛКН се свързва с повишен риск от развитието на болест на Алцхаймер (БА) (15).

Когнитивните нарушения са често срещани и при пациенти с Паркинсоновата болест (ПБ), дори и при ново-диагностицираните случаи (13). Съвременните проучвания сочат, че честотата на когнитивните нарушения при недементни пациенти с ПБ е 70% (7), а честотата на деменцията от 20% до над 40% (8,2). Рискът за развитието на деменция при пациенти с ПБ е 6 пъти по-висок в сравнение със съответни по възраст здрави лица (1).

Концепцията за ЛКН като програм на БА даде основание да се предположи, че Паркинсоновата деменция се предшества също от стадий на ЛКН (ПБ-ЛКН). От проведено, за сега единствено, проучване върху пациенти с ПБ-ЛКН се установява, че честотата на прогресия до деменция е приблизително 15% годишно, или равна на

тази при болестта на Алцхаймер.

Предполага се съществуването на различни когнитивни профили при ПБ (6). Повечето автори приемат, че началният когнитивен дефицит при ПБ е паметовият, докато други считат, че водещи са нарушенията в езекутивните функции. Спецификата на когнитивния профил при пациенти с ПБ-ЛКН е неясна и подлежи да бъде уточнена.

Информацията за риска от деменция е от ключово значение за планиране на терапевтичния подход към тези болни. Когнитивните нарушения при ПБ са индикатор за лош терапевтичен отговор и чести странични ефекти към антипаркинсоновите медикаменти, както и за по-лоша витална прогноза в сравнение с пациентите без деменция (11). Освен това, когнитивните нарушения засягат качеството на живот (17), допринасят към стреса на близките на пациентите (3) и ускоряват настъпването на пациентите в институции за дългосрочно обгрижване (4).

**Целта** на нашето проучване е да определим специфичния профил на амнестичния тип леко когнитивни нарушения при пациенти с ПБ-ЛКН, като се обърне специално внимание на оценката на паметта и езекутивните функции. Нашата хипотеза е, че паметовият дефицит и езекутивната дисфункция са постоянно представени при пациентите с ПБ-ЛКН, което се дължи най-вече на кортикално-субкортикална дисфункция.

#### КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в клиниката по неврология на УМБАЛ "Александровска" София при 47 болни с ПБ-ЛКН и при 25 клинично здрави лица.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. Скрининговите скали Mini Mental State (MMS) и Dementia Rating Scale (DRS) са използвани за оценка на общия когнитивен капацитет.

Болните с ПБ-ЛКН изпълняват критериите за амнестичен тип ЛКН (Mayo Clinic Alzheimer's Disease Center), с изключение на точка 5 в, която е прибавено, че при пациентите липсват други неврологични заболявания освен ПБ. С тази промяна критериите добиват следния вид:

- 1) паметово оплакване от страна на пациента или сигурен информатор;
- 2) нормално общо когнитивно функциониране (MMSE > 25)
- 3) обективно паметово нарушение, което се демонстрира с резултати по-големи от 1.5 SD под възрастово и образователно свързани контроли;
- 4) общо запазен функционален капацитет и ежедневна активност и
- 5) липса на други неврологични (освен Паркинсоновата болест), психиатрични или соматични заболявания, както и консумацията на лекарства, които биха могли да иницират когнитивно влошаване.

Данните от невропсихологичните изследвания в групата болни е сравнявана с тези на контролна група съставена от двадесет и пет клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквито и да е психиатрични или неврологични заболявания и скрининговото невропсихологично изследване не показва нарушения на когнитивните им функции.

Когнитивните функции при пациентите и при група-

та от здрави контроли са изследвани 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 – A (TMT-A) и B (TMT-B); Modified Card Sorting Test (MCST); Вербална флуидност (фонемна), и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT) и с Вербална флуидност (категориална). Конструктивния праксис е изследван чрез подskalата на Dementia Rating Scale (DRS).

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

Таблица 1: Характеристики на включените групи

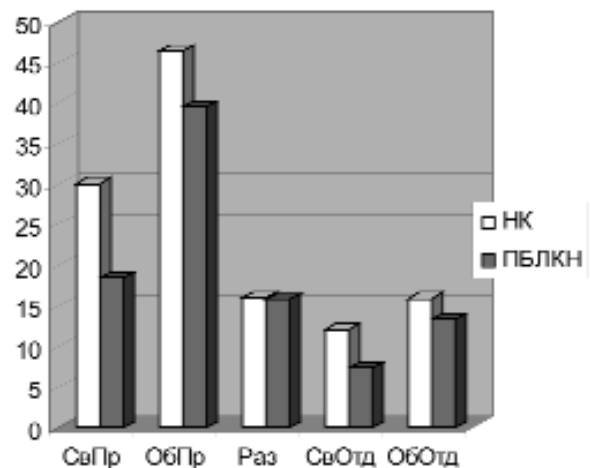
	Контроли (n=25)	ПБ-ЛКН (n=47)
Възраст	73.3 (7.0)	71.2 (7.7)
Образование	12.8 (3.4)	12.0 (4.0)
MMSE	29.0 (0.0)	26.6 (1.4)
DRS	141.9 (1.6)	134.1 (5.1)

Данните са средни аритметични (SD); MMS = Mini Mental State; DRS = Dementia Rating Scale

При сравняване на базисните характеристики на двете групи по отношение на възраст, образование и общо когнитивно функциониране не се наблюдава статистически значима разлика между тях. При все това пациентите с ПБ-ЛКН показват тенденция за по-ниски резултати при тестовете за общо когнитивно функциониране.

#### РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от невропсихологичното изследване при болните с ПБ-ЛКН и при здравите контроли са представени съответно на таблици 2 и 3.



Фигура 1: Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) при пациенти с Паркинсонова болест и леко когнитивно нарушение (ПБЛКН) в сравнение с контролна група: СвПр = свободно припомняне, ОбПр = общо припомняне (свободно и улеснено), СвОтд = свободно отдалечено припомняне, ОбОтд = общо отдалечено припомняне, Раз = разпознаване

При теста за вербална епизодична памет прави впечатление, че пациентите с ПБ-ЛКН показват значимо нарушение не само в общото припомняне, но също така и в свободното непосредствено и отдалечено припомняне на FCSRT в сравнение с контролната група. Улесненото припомняне значимо подобрява общото припомняне. При разпознаването не се установява значима разлика между двете групи.

Таблица 2: Резултати от тестове за внимание и езекутивни функции

Тестове	Контроли	ПБ-ЛКН	p <
TMT A (t)	59.8 (14.6)	94.2 (32.5)	0.0004
TMT B (t)	139.8 (35.3)	258.2 (85.7)	<0.0001
TMT B-A	73.9 (36.9)	164.0 (88.2)	0.0004
Stroop Test	34.3 (7.1)	25.4 (8.7)	0.015
Digit span (B)	4.4 (0.5)	3.5 (1.0)	0.02
<b>Литерална</b>			
флуидност (фонемна)	12.9 (4.5)	7.6 (3.4)	0.002
MCST	5.62 (0.7)	4.6 (1.5)	0.07

Данните са средни аритметични (SD). (t-test p < 0.05)  
MCST = Modified Card Sorting Test

Таблица 3: Резултати от тестовете за краткосрочна памет, реч и конструктивен праксис

	Контроли	ПБ-ЛКН	p <
<b>Boston Naming Test</b>	14.9 (0.3)	14.5 (0.9)	0.26
Вербална флуидност (категориална)	22.0 (4.8)	17.0(4.8)	0.02
Digit Span (F)	5.7 (1.2)	5.2 (1.0)	0.17
Конструирание	5.9 (0.3)	5.8 (0.4)	0.64

Данните са средни аритметични (SD). (t-test p < 0.05)  
BNT = Boston Naming test

По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти на вниманието и езекутивните функции се установява статистически значима разлика при TMT A и B, Stroop тест, digit span и вербална флуидност (M), както и в психомоторната скорост, която се отчита чрез разликата във времето, необходимо за изпълнение на TMT-B и TMT-A.

По отношение на тестовете оценяващи краткосрочната памет и речевите способности се установява значимост само при теста за вербална флуидност (животни). Задачата, оценяваща конструктивния праксис, също не показва различия между двете изследвани групи.

### ОБСЪЖДАНЕ

Основните данни от проведеното проучване сочат, че изследваните от нас пациенти с ПБ-ЛКН демонстрират невропсихологичен профил, който съчетава както паметови нарушения, така и нарушение в езекутивните функции. В сравнение с контролите нашите пациенти с ПБ-ЛКН показват значим дефицит в непосредственото и отдалечено припомняне при FCSRT, вербалната флуидност (фонемна и категориална), психомоторната скорост и когнитивната последователност/флексбилност при TMT, инхибиране на неадекватните за случая, разсейващи решения при Stroop test и в работната памет изследвана чрез Digit Span backwards.

Моделът на паметовите нарушения при тези пациенти се характеризира с подобро припомняне чрез ключови думи и нормално разпознаване, данни типично наблюдавани при пациенти с фронто-стриатална дисфункция, които подобряват изпълнението си чрез подпомагане.

Ние установяваме също така, че при назоваването и паметовия обхват, когнитивни функции, които са с относително нисък езекутивен товар, резултатите на пациентите с ПБ-ЛКН са в нормални граници. От друга страна, при езиковите функции, които са свързани със значимо въвличане на езекутивните компоненти, както е при вербална флуидност (животни), пациентите показват значим дефицит.

Трябва да се отбележи също така, че изследваните езекутивни функции при нашите пациенти са селективно нарушени. Езекутивните субкомпоненти при изследваните от нас пациенти с ПБ-ЛКН, които са най-засегнати, са инициацията и стратегическото търсене, когнитивната флексбилност и инхибиторния контрол. Нарушеното функциониране се демонстрира ясно при процедури, свързани с времево тестване. За разлика от останалите субкомпоненти на езекутивните функции, концептуализацията не показва значими нарушения.

Подобни резултати са съобщени наскоро в две проучвания, които установяват, че езекутивните дисфункции при пациенти с ПБ-ЛКН имат голяма прогностична стойност за по-нататъшно развитие на деменция (9,10). Резултатите от проведено от нас проучване върху ПБ-ЛКН съответстват и на резултатите, получени при пациенти в много ранен стадий на БА, при които се установява, че нарушенията в сферите на епизодичната памет и езекутивните функции предшестват нарушенията в конструктивния праксис, речта и поддържането на вниманието (5).

Селективният езекутивен дефицит е често първия, който се наблюдава при пациенти с ПБ (18). Предполага се, че нарушенията в тези функции са свързани с намалената активност в областта на базалните ганглии и фронталния кортекс (12).

В заключение резултатите от нашето проучване насочват към необходимостта от много по-комплексно когнитивно изследване, фокусирано върху езекутивните и паметовите процеси за ранно откриване на леките когнитивни нарушения при ПБ. Необходими са и повече проспективни проучвания, за да се изясни лонгитудинален ход на ранните когнитивни промени при ПБ и да се определи, кои от тях представляват предшественик на деменция.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56, 2001, 6, 730-6.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Kragh-Sorensen, P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 60, 2003, 387-392.
- Aarsland, D., Larsen, J.P., Karlsen, K., Lim, N.G., Tandberg, E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 14, 1999, 866-874.
- Aarsland, D., Larsen, J.P., Tandberg, E., Laake, K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, 48, 2000, 8, 938-42.
- Baudic, S., Barba, G.D., Thibaudet, M.C., Smagghe, A., Remy, P., Traykov, L. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 2006 in press
- Foltnie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., Barker, R.A. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 2004, 3, 550-560.
- Green, J., McDonald, W.M., Vitek, J.L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., Bakay, R.A., Triche, S., Sirockman, B., DeLong, M.R. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*, 59, 2002, 1320-4
- Hughes, T.A., Ross, H.F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R.N., Mindham, R.H., Spokes, E.G. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 2000, 1596-602
- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Aarsland, D., Hugdahl, K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 21, 2006, 1343-9.
- Levy, G., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Cote, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., Marder, K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17, 2002, 1221-6.
- Levy, G., Tang, M.X., Louis, E.D., Cote, L.J., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., Marder, K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*,

59, 2002, 1708-13.

12. Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry J Neurosci, 23, 2003, 6351-6.

13. Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease Neurology, 65, 2005, 1239-45.

14. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 58, 2001, 1985-1992.

15. Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L., DeKosky, S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 56, 2001, 1133-1142.

16. Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. Neurology, 56, 2001, 37-42.

17. Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 69, 2000, 308-

12.

18. Woods, S.P., Troster, A.I. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. J Int Neuropsychol Soc, 9, 2003, 17-24.

*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.mpetrova@mail.bg*

## Оригинални статии

### МИНИМАЛНА ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

П. Атанасова<sup>1</sup>, Н. Кръстев<sup>2</sup>, Р. Масалджиева<sup>3</sup>, К. Бахчеванов<sup>4</sup>,  
А. Михайлова<sup>4</sup>, Г. Музикаджиева<sup>4</sup>, Х. Паунова<sup>4</sup>,  
М. Костадинова<sup>4</sup>, Д. Георгиев<sup>4</sup>

1Клиника по неврология, МУ – Пловдив

2Клиника по гастроентерология, МУ - Пловдив

3Клиника по психиатрия и медицинска психология, МУ-Пловдив

4Студентски научен кръжок по неврология, МУ - Пловдив

#### SUMMARY

#### MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

*P. Atanasova, N. Krustev, R. Massaldjieva,  
K. Bahchevanov, A. Michajlova, G. Muzikadjieva,  
H. Paunova, M. Kostadinova, D. Georgiev*

Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent complication of cirrhosis and its appearance indicates poor prognosis. Whereas detection of overt HE is made clinically and does not represent a major diagnostic challenge, diagnosis of minimal hepatic encephalopathy (MHE) is problematic. Psychometric and electrophysiological tests are currently used for detection of MHE.

A total of 41 patients with non-alcohol-induced and alcohol-induced cirrhosis who were admitted from October 2005 until October 2006 to the Department of Gastroenterology of Medical University, Plovdiv, were studied. The severity of cirrhosis was assessed as follows: Child-Pugh A (n=21) and Child-Pugh B (n=20). We performed standard neurological examination and psychometric assessment (MMSE, Digit span forward, Digit span backward). Visual discrimination ability was assessed by determination of critical flicker frequency (CFF) thresholds.

We found fine neurological symptoms in 17% of patients. Correlation analysis of the scores from the psychometric testing showed, that there is not significant relationships between results from MMSE and mean flicker  $r=0.003$ ,  $p=0.98$ ; as well as the scores from Digit span (DS) and mean flicker – (DS forward  $r=0.19$ ,  $p=0.24$ ; DS backward  $r=0.26$ ,  $p=0.11$ ).

Seven patients meet the criteria for MHE. CFF is remarkably sensitive and objective parameter for quantification of low-grade HE severity. Combination of two major criteria for MHE: fine motor deficit together with electrophysiological abnormalities (visual discrimination ability impairments) is rarer than the more frequent cognitive impairments in patients with low-grade hepatic cirrhosis. Both processes are not parallel and simultaneous and they do not prove a synchronous validity in the early stages of HE – MHE.

KEY WORDS: minimal hepatic encephalopathy, hepatic cirrhosis, critical flicker frequency, cognitive impairment.

#### РЕЗЮМЕ

Чернодробната енцефалопатия (ЧЕ) е често усложнение на цирозата и появата ѝ сочи лоша прогноза. Докато отчитането на явната ЧЕ е клинично и не представлява голямо диагностично предизвикателство, то диагностицирането на минималната чернодробна енцефалопатия (МЧЕ) е проблематично. Понастоящем за отчитането ѝ се използват психометрични и електрофизиологични тестове.

За периода от октомври 2005 г. до октомври 2006 г. в Клиниката по гастроентерология на Медицински Университет, Пловдив, са изследвани 41 пациента с неалкохолна и алкохолна цирроза. Тежестта на цирозата се оценява като Child-Pugh A при 21 пациенти и като Child-Pugh B при 20 пациенти. Проведе се стандартно неврологично изследване и психометрично изследване (MMSE, Digit span forward, Digit span backward). Зрителната дискриминативна способност се оцени чрез определяне на праговете на критичната честота на трептене (КЧТ).

Отчетоха се дискретни неврологични симптоми при 17% от пациентите. Получените резултати от корелационен анализ на баловите от трите методики показват, че липсва връзка между MMSE и средната КЧТ  $r=0.003$ ,  $p=0.98$ ; както и между баловите от Digit span (DS) и средната КЧТ - DS в прав рег  $r=0.19$ ,  $p=0.24$ ; DS обратен рег  $r=0.26$ ,  $p=0.11$ .

Диагностичните критерии за МЧЕ се изпълниха при 7 пациенти. КЧТ е чувствителен и обективен параметър за класифициране на тежестта на нискостепенната ЧЕ. Съчетанието на два от основните критерии за МЧЕ: дискретен двигателен дефицит и електрофизиологични абнормности (нарушения в зрителната дискриминативна способност) е по-рядка находка при пациентите с лекостепенна чернодробна цирроза в сравнение с по-честите нарушения на когнитивното функциониране. Проце-

сите не са паралелни и едновременни и не обективизират синхронна валидност в началните етапи от развитието на ЧЕ - МЧЕ.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** минимална чернодробна енцефалопатия, чернодробна цироза, критична честота на трептене, когнитивен дефицит.

Чернодробната енцефалопатия (ЧЕ) е често усложнение при пациентите с цироза. Около 60% от всички пациенти с чернодробна цироза имат една или друга степен на ЧЕ. По данни на Groeneweg (7) при пациентите с Child-Pugh A в 14% при пациентите с Child-Pugh B/C в 45% е налице чернодробна енцефалопатия. Мозъчната дисфункция се причинява по метаболитен път и се изразява в по-незабележими или по-бързо напредващи невропсихични отклонения: личностови, афективни, поведенчески, когнитивни, нарушения на съня, смущения във финалата моторика или по-явни рефлексни, координационни или говорни нарушения (2, 5).

Отсъствието на явни неврологични и психични симптоми не изключва скрит когнитивен дефицит (като предвестник на развиваща се чернодробна енцефалопатия), който става "видим" предимно с находки от психометрично тестване (15, 19).

През последните 15 години множество проучвания характеризират когнитивния профил на минималната (субклинична) чернодробна енцефалопатия (МЧЕ) с дискретни прояви на забавена психомоторика, дефицит на вниманието (при съхранен интелект), смущения във финалата моторика, както и някои електрофизиологични абнормности насочващи към мозъчна дисфункция (11, 13, 20). Наличието на МЧЕ най-често съвпада с леките степени на чернодробна увреда (1).

Невропсихичните нарушения при ЧЕ могат да се класифицират по тежест от нулева до четвърта степен включително (класификация на West-Haven) (4). Установяването и разграничаването на МЧЕ от I степен на ЧЕ са нелека клинична задача. Тя трябва да се решава рутинно, тъй като навреме започнатото лечение е важно условие за ограничаване или обратно развитие на невропсихичните нарушения. При пациентите с I степен на чернодробна енцефалопатия неврологичното изследване установява както дефицит на вниманието и концентрацията, така и някои явни двигателни нарушения: астериксис, ригидно повишен мускулен тонус, координационни нарушения и др. (3, 10). Доказано е, че в основата на тези най-често дискретни неврологични находки при пациентите с нискостепенна ЧЕ стоят дисфункции на базалните ганглии, церебеларните пътища, както и на различни корови региони (14, 18).

Влошаването на общото състояние и неблагоприятната прогноза при пациентите-циротци се намират в корелация с развитието и тежестта на ЧЕ (8).

## ЦЕЛ

**Клинично, психометрично и електрофизиологично тестване** на пациенти с лека степен на чернодробна цироза за наличие (или отсъствие) на чернодробна енцефалопатия.

## КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

За период от една година (октомври 2005 - октомври 2006 год.) в проучването са включени 41 пациента с доказана в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ "Св. Георги"- ЕАД, Пловдив, лека степен на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh A и Child-Pugh

B). Средната възраст на пациентите е 55,56±6,79 год. Мъжете са преобладаващ брой (29 мъже и 12 жени).

Всички пациенти са запознати с дизайна на проучването и са подписали информирано съгласие за участие.

В проучването не са включени пациенти с:

1) Други заболявания на ЦНС, водещи до енцефалопатия: мозъчен инсулт, травми, възпалителни, вродени и дегенеративни заболявания на ЦНС, включително паркинсонова болест, паркинсон плюс синдроми, пресенилни демемции

2) Явни неврологични симптоми за мозъчна дисфункция

3) Тежки сърдечни, дихателни, психиатрични, бъбречни заболявания, декомпенсиран захарен диабет

4) Нехепатални метаболитни енцефалопатии (диабетна, уремична, и др.)

5) Данни за умствена изостаналост и образователно ниво под 5 години

6) Наскорошен прием (до 3 месеца) на психоактивни вещества (антидепресанти, седативни и др.)

## МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО

- Клинично изследване в болнични условия от гастроентеролог, кръвни и биохимични показатели, абдоминална ехография, за установяване степента на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh).
- Целенасочена анамнеза от невролог и неврологичен статус за установяване на латентни или явни неврологични симптоми, инструментални изследвания (компютърна томография, доплерова сонография) в подкрепа на извършваната селекция (според изключващите фактори за нехепатална енцефалопатия).
- Психометрична оценка на когнитивното функциониране с MMSE и Digit span (прав и обратен ред) в деня на снетия неврологичен статус
- Електрофизиологично изследване на зрителна дискриминативна способност с Heratonorm-Analyser. Прагът на критичната честота на трептене (Critical flicker frequency - CFF) се определя от средната стойност на 8 измерени резултата при всеки пациент и се прави съпоставка с приетия критичен праг 39 Hz. (12)
- Психометричното тестване за степен на ЧЕ по модифицирана класификация на West-Haven (4).
- Статистически анализ: За сравняване на резултатите, получени в двете обособени групи (Child-Pugh A и Child-Pugh B) са използвани вариационен анализ и one-way ANOVA. С корелационен анализ е проверена връзката между анализираниите променливи.

## РЕЗУЛТАТИ

С хепатит С вирусна цироза са 15 (37,6%) пациенти, с хепатит В вирусна цироза са 7 (17,1%), и с алкохолна етиология са 19 (46,3%) пациента (Табл. 1).

По-чести са неалкохолните цирози от тип Child-Pugh A, а при тип Child-Pugh B преобладават цирозите с алкохолна етиология.

На табл. 2 са представени установените по вид и честота дискретни неврологични симптоми (9 на брой) за мозъчна дисфункция, намерени при 7 лица (17,1%) (от всички 41 пациенти изследвани неврологично). От тях с тип Child-Pugh A са 2 (4,8%) пациенти и от тип Child-Pugh B са 5 (12,2%) (Табл.2).

Получените групови средни стойности от електрофизиологичното изследване с Heratonorm-Analyser и от изпълнението на психометричните тестове при двете

Табл. 1. Разпределение на пациентите според вида на установените етиологични фактори и степента на чернодробната цироза.

	Child-Pugh A		Child-Pugh B		Общо	
	Брой	%	Брой	%		%
С неалкохолна етиология	14	34,1%	8	19,5%	22	53,6%
С алкохолна етиология	7	17,1%	12	29,3%	19	46,4%
Общо	21	51,2%	20	48,8%	41	100%

групи пациенти са показани на табл. 3. (Табл. 3).

Същите резултати, поотделно и графично са представени на фиг. 1, 2, 3 и 4. (Фиг.1, 2, 3, 4).

С критична честота на трептене под критичния праг (39 Hz) от група А са 4 (9,7%) лица, а от група В - 8 (19,5%). От всичките 41 лица, изследвани електрофизиологично с Нератопогт Analyser, 12 пациенти са с показатели под критичния праг на трептене, и само при 7 (17,1%) от тях неврологичния статус намира дискретни нарушения във фината моторика: при 2 от група А и при 5 от група Б.

Както се вижда изследваните лица от група "А" се справят по-добре с трите методики, оценяващи общото когнитивно функциониране, вниманието и краткосрочната словесна памет и по-рядко при тях страда зри-

Табл. 2. Резултати от неврологичното изследване на пациентите с чернодробна цироза

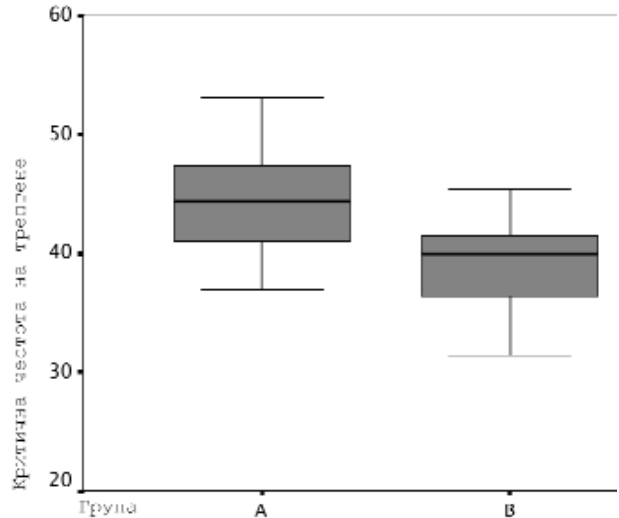
Дискретни неврологични симптоми	Tun Child - Pugh Брой	Tun Child-Pugh B Брой
Дисметрия	1	3
Интенционен тремор	1	1
Дизартрия	-	2
Адиадохокинезия	-	2
Общо	2	7

телната дискриминативна способност. И в двете групи средните стойности от MMSE са под приетата стойност за липса на нарушения на когнитивното функциониране - 28 т. В група А, 8 лица имат резултат от MMSE под груповата средна стойност, а 6 от тях имат резултат граничен или под граничния за лек дементен синдром. В група В, 9 от изследваните лица имат резултат под груповата средна стойност, показваща лек дементен синдром. Само при един пациент стойността е гранична - 24 т.

За Digit span в прав ред под груповата средна стойност са резултатите на 12 изследвани лица от група А, като 6 (50%) от тях са с резултат 6 т. (при 6,11 средна стойност) и 9 лица от група В. Всички пациенти с неврологични симптоми имат балове и от двата теста

Табл. 3. Групови средни стойности от електрофизиологичното изследване с Нератопогт-Analyser и изпълнението на психометричните тестове при двете групи пациенти.

	Група	Средна	SD
Критична честота на трептене (CFF)	A	44.72	5.17
	B	38.71	5.47
MMSE	A	26.74	3.18
	B	24.55	3.49
Digit span forward	A	6.11	1.24
	B	4.70	1.03
Digit span backward	A	5.53	1.17
	B	3.75	1.55

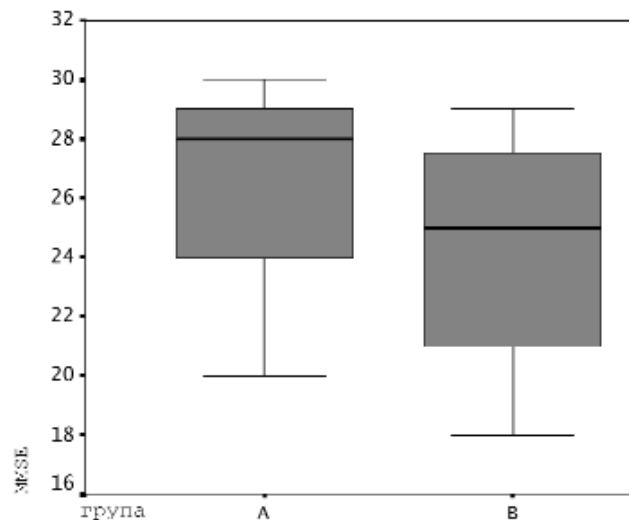


Фиг. 1. Средна критична честота на трептене при двете групи пациенти (група А - пациенти с Child-Pugh А, и група В - пациенти с Child-Pugh В)

под груповите средни. Сравнена с когнитивното функциониране, зрителната дискриминативна способност е по-рядко нарушена.

Сравнението на постиженията в двете групи с ANOVA показва статистически значими различия в резултатите от средната критична честота на трептене (mean flicker)  $F=7.94$ ,  $p=0.008$ ; MMSE -  $F=4.18$ ,  $p=0.04$ ; Digit span (в прав ред  $F=14.83$ ,  $p \leq 0.001$ ) и в обратен ред ( $F=16.14$ ,  $p \leq 0.001$ ).

Получените резултати от корелационен анализ на баловете от трите методики (двата психометрични теста и електрофизиологично изследване на зрителната дискриминативна способност) показват, че липсва връзка между бала за общото когнитивно функциониране (оценено с MMSE) и средната критична честота на трептене (mean flicker)  $r=0.003$ ,  $p=0.98$ ; както и между баловете от Digit span и средната критична честота на трептене (mean flicker) - в прав ред  $r=0.19$ ,  $p=0.24$ ; в обратен ред  $r=0.26$ ,  $p=0.11$ . Общият бал от MMSE е в добре изразена и статистически значима позитивна връзка с баловете от Digit span (в прав ред)  $r=0.61$ ,  $p<0.001$  и от



Фиг.2. Средни стойности от MMSE в двете групи пациенти (група А - пациенти с Child-Pugh А, и група В - пациенти с Child-Pugh В)

Digit span (в обратен ред)  $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ).

### ОБСЪЖДАНЕ

Проведеното в болнична обстановка клиничното изследване на пациенти с чернодробно увреждане утвърди по критериите за чернодробна цироза степен Child-Pugh A при 21 пациента, и за степен Child-Pugh B при 20 пациента. Включихме пациенти с неалкохолна (хепатит С и хепатит В вирусна етиология) и алкохолна етиология на цирозата. Освен неалкохолни цирози с вирусен произход други автори включват и цирози в резултат на автоимунен хепатит, първична билиарна цироза, хемохроматоза и др., както и със степен Child – Pugh C (12, 16).

За селектиране на пациентите с МЧЕ и лекостепенна ЧЦ (Child-Pugh - A и B) в проучването се приложи комбинация от 3 методики – психометрични тестове, неврологично и електрофизиологично изследване. Очакваните (от неврологичния статус) дискретни двигателни нарушения във фината моторика се установяват често при пациентите и от двете групи само в 17% от случаите. Следователно този е предварително и рутинно намерения (от неврологичния статус) относителен дял на случаите, при които могат да бъдат изпълнени критериите за МЧЕ, ако се съчетаят с находки от следващите психометрично или електрофизиологично изследване. В проучването на Mechtcheriakov (16) се докладва по-висок относителен дял на дискретните двигателни нарушения – при 40 пациенти с цироза се отчитат в 45% - адиадохокнезия, в 22,5% - дисметрия на гопни крайници, в 10% - дизартрия и т.н. Вероятно този висок относителен дял на неврологичните находки се дължи на факта, че освен пациенти с МЧЕ са изследвани и пациенти с I степен на ЧЕ.

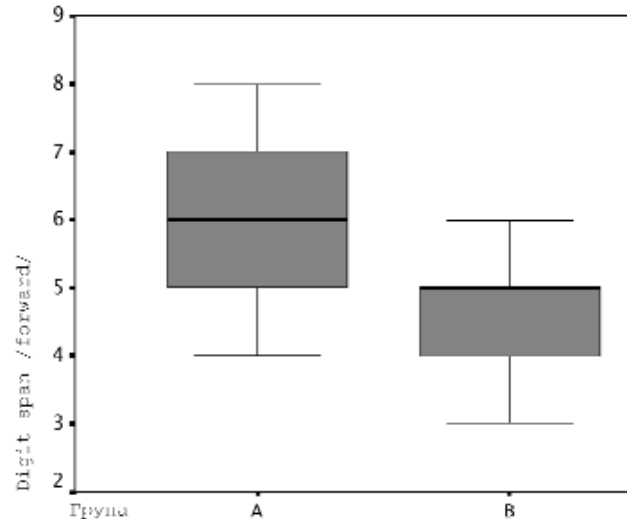
Възможното тълкуване на резултатите от корелационния анализ на показателите от психометричните тестове и електрофизиологичното изследване не може да се направи едностранно:

**Първо:** Липсата на корелация между баловите за общо когнитивно функциониране (от приложените психометрични тестове) и критичната честота на трептене (с Heratopom-Analyser) може да се обясни с факта, че психометричните тестове откриват наличието на когнитивен дефицит въобще, а не само в случаите на ЧЕ. Въпреки по-ранната средна възраст за евентуално съпътстваща МСБ при наблюдаваните пациенти не може да се изключи нейно влияние върху абнормните балове, докато резултатите от електрофизиологичното изследване могат да бъдат свързани с конкретно органично увреждане на ретината, дължащо се на ЧЕ (6, 17).

**Второ:** Ранното ретинално глиялно увреждане при ЧЕ най-вероятно затруднява зрителната дискриминативна способност със забавяне на възприемането и разграничаването на образите (9).

**Трето:** Може да се предполага, че нарушената зрителна дискриминативна способност не съпътства увреждането на вербалната кратковременна памет и другите способности, оценявани от субтестовите на MMSE (ориентация, концентрация, зрителнопространствена способност, реч и праксис).

**Четвърто:** В същото време нашите резултати показват значимо по-ниски балове от MMSE и Digit span в прав и обратен ред в група "B", в която установените неврологични симптоми са подчертано по-чести, в сравнение с тези от група "A". По-ниските от груповите средни стойности на баловите от MMSE и Digit span на всички изследвани лица, при които бяха намерени невро-



Фиг.3. Средни стойности от Digit span – forward при двете групи пациенти (група А – пациенти с Child-Pugh A, и група В – пациенти с Child-Pugh B)

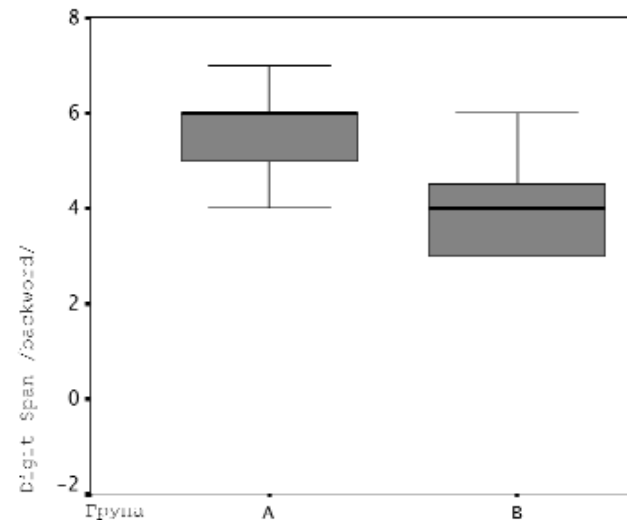
логични симптоми показват, че тези тестове могат да оценяват настъпилите когнитивни промени в полза на тази диагноза.

### ИЗВОДИ

Проведеното клинично, психометрично и електрофизиологично тестване на пациенти с лекостепенна ЧЦ селектира случаи на МЧЕ в приблизително 1/5 от случаите

Изследването на зрителната дискриминативна способност с Heratopom-Analyser е електрофизиологичен метод, който рутинно и превантивно (при отсъствие на неврологична симптоматика) насочва към "възможна" ЧЕ и необходимостта от по-нататъшно мониториране на пациентите с лекостепенна ЧЦ.

Съчетанието на два от основните критерии за МЧЕ: дискретни нарушения във фината моторика и електрофизиологични абнормности (нарушения в зрителната дискриминативна способност) е по-рядка находка при пациентите с лекостепенна ЧЦ в сравнение с по-честите нарушения на когнитивното функциониране. Проце-



Фиг.4. Средни стойности от Digit span – backward при двете групи пациенти (група А – пациенти с Child-Pugh A, и група В – пациенти с Child-Pugh B)



сите не са паралелни и едновременни и не обективизират синхронна валцност в началните етапи от развитието на ЧЕ - МЧЕ.

Установената значителна и значима връзка между общия бал от MMSE и баловите от Digit span умвърждава използваните психометрични тестове като подходящи инструменти за оценка на кратковременна памет и внимание като допълващи критерии в процеса на диагностицирането на МЧЕ.

*Благодарност: Авторите изказват благодарност на фирма "LIBRA" за предоставената възможност за ползване на Hepatonorm-Analyser.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amodio, P., Montagnese, S., Gatta, A., et al. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 19, 2004, 253-264
2. Butterworth, R.F. Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 32, 2000, 171-180
3. Cadranet, J.F., Lebiez, E., Di Martino, V. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: An underestimated entity? *Am J Gastroenterol*, 96, 2001, 515-518
4. Conn, H.O., Bircher, J. (Eds). *Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies*. Medi-Ed Press, 1994, Bloomington, Illinois.
5. Das, A., Dhiman, R.K., Saraswat, V.A., et al. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 16, 2001, 531-535
6. Eckstein, A.K., Reichenbach, A., Jacobi, P., et al. Hepatic retinopathy. Changes in retinal function. *Vision res*, 37, 1997, 1699-1706
7. Groeneweg, M., Moerland, W., Querro, J., et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 32, 2000, 5, 748-753
8. Hartmann, I.J., Groeneweg, M., Querro, J.C., et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 95(8), 2000, 20129-2034.
9. Haussinger, D., Kircheis, G., Fischer, R., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and chronic low grade cerebral edema? *J Hepatol*, 32, 2000, 1035-1038
10. Hilsabeck, R.C., Perry, W., and Hassanein, T.I. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 35, 2002, 440-446
11. Kharbanda, P.S., Saraswat, V.A., Dhiman, R.K., et al. Minimal hepatic

- encephalopathy: diagnosis by neuropsychological and neurophysiologic methods. *Indian J Gastroenterol*, 22, 2003, 2, S37-S41
12. Kircheis, G., Wettstein, M., Timmermann, L., et al. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 35, 2002, 357-366
13. Krieger, S., Jauss, M., Jansen, O., et al. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 111, 1996, 147-155
14. Lockwood, A.H., Weissenborn, K., Bokemeyer, M., et al. Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics. *Metab Brain Dis*, 17, 2002, 29-40
15. Mattarozzi, K., Campi, C., Guarino, M., et al. Distinguishing between clinical and minimal hepatic encephalopathy on the basis of specific cognitive impairment. *Metab Brain Dis*, 20, 2005, 3, 243-249
16. Mechtcheriakov, S., Graziadei, I.W., Rettenbacher, M., et al. Diagnostic value of fine motor deficits in patients with low-grade hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, 11, 2005, 18, 2777-2780
17. Reichenbach, A., Fuchs, U., Kasper, M., et al. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Muller) cells accompanying hepatic failure. *Acta Neuropathol*, 90, 1995, 273-281.
18. Timmermann, I., Gross, J., Kircheis, G., et al. Cortical origin of mini-asterix in hepatic encephalopathy. *Neurology*, 58, 2002, 295-298
19. Watanabe, A., Kuwabara, Y., Okita, H., et al. Computer-assisted quantitative neuropsychological tests for early detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Res Commun Biol Psychol Psychiatry*, 22, 1997, 25-38
20. Weissenborn, K., Heidenreich, S., Ennen, J., et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 16, 2001, 13-19

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р Пенка Атанасова, д.м.*

*Главен асистент*

*Клиника по неврология,*

*Медицински Университет*

*Бул. „Васил Априлов“ 15А*

*Пловдив, 4000*

*Тел: 0888 837 352, 032 649 939*

*Fax: 032 620 402*

*E-mail: p\_a7@abv.bg*

## Оригинални статии

### УЛТРАЗВУКОВО ДУПЛЕКС – СКЕНИРАНЕ НА СЪННИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ

П. Дамянов, Н. Дим. Димитров, Н. Дос. Димитров, А. Запряннова, В. Димитрова, Д. Богданова, И. Велчева  
МУ – София, УСБАЛ по неврология и психиатрия “Св. Наум”

#### SUMMARY

ULTRASOUND DUPLEX-SCANNING OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEUROPATHY

*P. Damianov, N. Dim. Dimitrov, N. Dos. Dimitrov, L. Zaprianova, V. Dimitrova, D. Bogdanova, I. Velcheva*

It is known, that diabetes mellitus is a risk factor for development of atherosclerosis of the carotid and cerebral arteries and stroke.

The aim of the study is to assess possible atherosclerotic changes of the carotid arteries by means of ultrasound duplex-scanning in patients with diabetes mellitus and diabetic neuropathy and to search correlations with other risk factors for cerebrovascular disease.

The study is carried out in 28 patients (18 women and 10 men at mean age of  $63,6 \pm 8,7$  years). Twenty five of the patients have diabetes type 2 and 3 patients have diabetes type 1. All patients underwent thorough clinical and neurological examination, including estimation of serum lipids and blood glucose. By means of ultrasound duplex-scanning of the common carotid (CCA) and internal carotid arteries (ICA) the presence and type of atherosclerotic plaques, the intima-

media thickness (IMT) and the blood flow velocity parameters are evaluated. The results of the clinical and the ultrasound investigation are compared to a control group of 16 presumed healthy subjects at the same age range.

Heterogenous atherosclerotic plaques in the ICA, which lead to low-degree stenoses of 10% to 25% predominate in the patients with diabetic neuropathy. They are found in 9 patients in the LICA, in 12 patients in the RICA and in 7 patients bilaterally. Thrombosis of the LICA is observed in one patient. Only 2 patients have bilateral heterogenous plaques in the CCA and another 3 have stenoses of these arteries of 25% to 49%. The measurement of the IMT reveals significant thickening of the CCA and ICA vessel walls in comparison to the healthy controls.

The IMT of the ICA (LICA, RICA and average) correlates significantly with the cholesterol and triglyceride values in the patients with diabetic neuropathy.

The verification of early atherosclerosis of the carotid arteries in the patients with diabetic neuropathy provides opportunity for appropriate stroke prevention.

**KEY WORDS:** atherosclerotic plaques, diabetic neuropathy, duplex-scanning, intima-media complex, carotid arteries.

## РЕЗЮМЕ

Известно е, че захарният диабет е рисков фактор за развитието на атеросклерозата на каротидните и мозъчните артерии и мозъчни инсулти.

Цел на проучването е посредством ултразвуково дуплекс – скениране на магистралните артерии на главата да се потвърдят данни за атеросклеротични промени на каротидните артерии при болни със захарен диабет и диабетна невропатия, както и техни корелации с други рискови фактори за мозъчносъдова болест.

Изследвани са 28 болни (18 жени и 10 мъже на средна възраст  $63,6 \pm 8,7$  години). Двадесет и пет от болните са с доказан захарен диабет 2 тип и трима болни с 1 тип. При всички е проведено подробно клинично изследване, което включва соматичен и неврологичен статус, определяне на серумните липиди, кръвноразхарен профил. Посредством цветно дуплекс-скениране на общите (ОСА) и вътрешните сънни артерии (ВСА) са оценявани наличието и вида на атеросклеротични плаки, дебелината на интима-медия комплекса (ИМК) и скоростните параметри на кръвния ток. Резултатите от клиничното и ултразвуковото изследване са сравнени с тези на контролна група от 16 клинично здрави лица в същия възрастов диапазон.

При болните със захарен диабет и диабетна полиневропатия преобладават **хетерогенни атеросклеротични плаки във ВСА, водещи до нискостепенни стенози от 10% до 25%**. Те се срещат при 9 болни в АВСА, при 12 болни в ДВСА и при 7 болни двустранно. При 1 болен е намерена тромбоза на АВСА. В ОСА двустранни нискостепенни стенози са наблюдавани при 2 болни. Хетерогенни плаки, стенозиращи лумена на съда между 25 и 49% са установени при 2 болни в АОСА, а при 1 болен в ДОСА.

Измерването на ИМК показва значимо задебеляване на съдовите стени при болните с ДПНП в сравнение с контролите.

ИМК на ВСА (АВСА, ДВСА и среден) корелира значимо със стойностите на холестерола и триглицеридите при болните с диабетна невропатия.

Доказването на ранни атеросклеротични промени на каротидните артерии при болни със захарен диабет създава възможност за провеждане на ранна профилактика на мозъчните инсулти при тези болни.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** атеросклеротични плаки, диабетна невропатия, дуплекс-скениране, интима-медия комплекс, сънни артерии.

Клинично-епидемиологични и популационни проучвания са показали ролята на захарният диабет като независим рисков фактор за мозъчносъдова болест, предимно за мозъчни инфаркти (6). Откроява се по-голяма честота на мозъчно-съдовите заболявания при болните със захарен диабет тип II, които са с повишен риск от развитие на атеросклероза и на усложнения по типа на диабетна ангиопатия. Посредством ултразвуково дуплекс – скениране на каротидните артерии при асимптомни за мозъчносъдова болест пациенти със захарен диабет е установена различна честота на каротидни стенози, която варира от 18,2% до 68,3% (3, 9, 14). При болни с мозъчни инфаркти и захарен диабет тази честота е 60% (8).

През последните години вниманието се насочи към определяне на дебелината на съдовите стени на каротидните артерии като ранен белег на каротидна атеросклероза и рисков фактор за развитие на мозъчен инсулт (2). Измерването на интима – медия комплекса (ИМТ)

на сънните артерии показва значимо повишение на стойностите му при болни със захарен диабет тип II (1, 4, 7, 17, 20). Сравнителните проучвания на редица автори показват различни корелации на ИМК с продължителността на диабета и наличието на някои негови усложнения като албуминурия и диабетна ретинопатия, със стойностите на HbA1c, кръвната захар на гладно и особено на втория час след обременяване с глюкоза, както и със стойностите на серумния инсулин, на инсулиноподобния растежен фактор и с наличие на лечение с инсулин (1, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 21). В по-нови изследвания са описани зависимости на ИМК с различни рискови фактори за мозъчносъдова болест (1, 4, 7, 12, 13, 15, 19, 20)

Целта на проучването е посредством дуплекс – скениране на магистралните артерии на главата да се потвърдят данни за атеросклеротични промени на каротидните артерии при болни със захарен диабет и диабетна невропатия, както и техни корелации с други рискови фактори за мозъчносъдова болест.

## КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са 28 болни (18 жени и 10 мъже на средна възраст  $63,6 \pm 8,7$  години). Двадесет и пет от болните са с доказан захарен диабет 2 тип и трима болни с 1 тип. Продължителността на захарния диабет е от 2 до 30 години, средно  $13,14 \pm 7,7$  години. При по-голяма част от болните се провежда лечение с орални антидиабетни средства, а 7 от тях (25%) са на лечение с инсулин. Всички болни са с диабетна полиневропатия на долните крайници (ДПНП), съчетана при 6 от тях с автономна невропатия. Диагнозата на ДПНП е потвърдена с електро-неврография, която показва преобладаващо средно към тежко увреждане на сетивните и двигателните влакна на периферните нерви и по-рядко само на сетивните влакна. Двадесет и трима болни (82,1%) са с придружаваща артериална хипертония.

При болните е проведено подробно клинично изследване, което включва соматичен и неврологичен статус, въпросник за рискови фактори за мозъчносъдова болест, кръвноразхарен профил. Регистрирани са стойностите на систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане по маншетния способ и сърдечната честота (СЧ). Средното артериално налягане (СрАН) е изчислено по формулата на Wiggers. Измервани са ръста (m) и телесното тегло (kg) и е изчисляван индексът на телесна маса (BMI) в  $\text{kg/m}^2$  (табл. 1).

Магистралните артерии на главата са оценявани с цветно дуплекс-скениране при използване на 5 MHz сонда с апарата VersaPlus на фирмата Siemens. Чрез В-скениране върху фиксиран образ е измерван диаметъра на лумена на общата сънна (ОСА), вътрешната сънна (ВСА) и вертебралните (ВА) артерии в надлъжен размер като разстояние между интимата на съдовите стени. Дебелината на съдовата стена е измерена в mm чрез оценка на интима-медия комплекса /ИМК/ на по-отдалечената от сондата стена. Чрез използване на M-mode изобразяване е измерен диаметъра на ОСА и ВСА поотделно в систола и диастола. С доплерова сонография са определяни систолната (СС), средната (СрС) и диастолната (ДС) скорости на кръвния ток при разположение на пробния обем в центъра на съда и при ъгъл на инсонирание от 45%. За ОСА измерванията са проведени на 1 cm проксимално от бифуркацията, а за ВСА - непосредствено след *bulbus caroticus*. Степената на стенозите е определяна посредством морфологичния метод в напречен срез на изследвания кръвоносен съд. Те са категори-

зиран като: нискостепенни (до 49%), средностепенни (50-69%), високостепенни стенози (70-99%) и тромбози. Морфологията на плаките е оценявана по тяхната ехогенност (анехогенни, изоехогенни, хиперехогенни) и консистенция (хомогенни, хетерогенни, смесени и калцирани), а повърхността им е оценявана като гладка, неравна или кухинна. В клиничен аспект плаките са характеризирани като стабилни и нестабилни. Отчитани са патологичните извивки на сънните артерии, наличието на бримки и хипоплазия.

Резултатите от клиничното и ултразвуковото изследване са сравнени с тези на контролна група от 16 клинично здрави лица в същия възрастов диапазон.

За статистическа обработка на данните е използван програмен продукт (SPSS 10.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL). Използвани са вариационен и непараметричен корелационен анализ с изчисляване на коефициент на Pearson. Прието е ниво на значимост  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛТАТИ

Сравнителна характеристика на основните соматични показатели на изследваната група с диабетна полиневропатия е представена на таблица 1. В сравнение с контролите болните с ДПНП са с наднормено тегло и имат по-високи стойности на артериалното налягане.

Средните стойности на сутрешната кръвна захар на

Таблица 1. Клинична характеристика на болните с диабетна полиневропатия и контролите

	Контроли	ДПНП
брой	16	28
ср. възраст	51.7±10	63.6±8.7
височина	1.67±0.07	1.69±0.07
тегло	68.3±10.5	79.2±14
ВМІ	24.5±3.7	27.9±4.7*
САН	125±22	140±13*
ДАН	75±9	85±8***
СрАН	92±12	101±13*

гладно при болните са 8,34±3,22mmol/l, на холестерола 6,47±1,25mmol/l, а на триглицеридите – 2,28±1,17mmol/l.

Здравите лица имат нормална сонографна находка на сънните и вертебралните артерии.

При болните със захарен диабет и диабетна полиневропатия преобладават **хетерогенни атеросклеротичните плаки** във ВСА, **водеци** до нискостепенни стенози от 10% до 25%. Те се срещат при 9 болни в ЛВСА, при 12 болни в ДВСА и при 7 болни двустранно. При 1 болен е намерена тромбоза на ЛВСА. В ОСА двустранни нискостепенни стенози са наблюдавани при 2 болни. Хетерогенни плаки, стенозиращи лумена на съда между 25 и 49% са установени при 2 болни в ЛОСА, а при 1 болен в ДОСА.

Средните стойности и стандартните отклонения на сонографните показатели на магистралните артерии на главата при болните и контролите са представени на таблица 2. При болните с ДПНП диаметъра на сънните артерии се увеличава, като увеличението е значимо и десните сънни артерии – ДОСА и ДВСА. В тези артерии се наблюдава тенденция към намаление на скоростните параметри. Измерването на ИМК показва значимо задебеляване на съдовите стени при болните с ДПНП в сравнение с контролите, което достига статистична значимост в двете ОСА и в ДВСА.

Намерени са значими корелации на ИМК на ВСА

(ЛВСА, ДВСА и среден) със стойности на холестерола и триглицеридите при болните с диабетна невропатия. Коефициентите на корелация на ИМК на ЛВСА и ДВСА с холестерола и триглицеридите имат еднаква стойност ( $r=0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Най-високи са корелациите на средния ИМК с холестерола ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) и с триглицеридите ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ).

Таблица 2. Сонографни показатели на болните с ДПНП и контролите

		Контроли	ДПНП
		16	28
ЛОСА	Диаметър систола (mm)	5.79±0.84	6.65±0.86
	Диаметър диастола (mm)	5.47±0.84	5.96±0.91
	ИМК (mm)	0.55±0.08	1.08±0.23***
	СС (cm/s)	66±36	54±23
	СрС (cm/s)	35±18	26±10
	ДС (cm/s)	20±11	14±6
ДОСА	Диаметър систола (mm)	5.95±0.89	6.67±0.72*
	Диаметър диастола (mm)	5.46±0.99	6.08±0.73*
	ИМК (mm)	0.51±0.11	1.03±0.21***
	СС (cm/s)	61±28	53±20
	СрС (cm/s)	34±16	26±9
	ДС (cm/s)	20±9	16±11
ЛВСА	Диаметър систола (mm)	5.08±0.92	5.49±0.89
	Диаметър диастола (mm)	4.77±0.96	4.94±0.94
	ИМК (mm)	0.49±0.11	0.88±0.15
	СС (cm/s)	64±18	70±23
	СрС (cm/s)	40±10	39±12
	ДС (cm/s)	27±7	23±9
ДВСА	Диаметър систола (mm)	4.96±0.87	5.65±0.98*
	Диаметър диастола (mm)	4.6±0.90	5.00±0.95
	ИМК (mm)	0.48±0.09	0.94±0.15***
	СС (cm/s)	63±20	67±15
	СрС (cm/s)	40±12	37±10
	ДС (cm/s)	28±11	22±8
ЛВА	Диаметър (mm)	3.40±0.46	3.26±0.45
	СС (cm/s)	36±18	39±16
	СрС (cm/s)	22±10	23±10
	ДС (cm/s)	14±7	12±6
ДВА	Диаметър (mm)	3.15±0.49	3.08±0.49
	СС (cm/s)	33±16	33±10
	СрС (cm/s)	20±11	18±5
	ДС (cm/s)	12±6	11±3
индекс	ЛОСА/ЛВСА	1.16±0.13	1.00±0.11
	ДОСА/ДВСА	1.23±0.14	1.20±0.17

\*  $p < 0,05$  \*\*\*  $p < 0,001$

### ОБСЪЖДАНЕ

Добре известна е ролята на захарния диабет за възникване на нарушения на микроциркулацията. С доказването на ИМК като ранен белег на атеросклероза на каротидните артерии се потвърди значението му за рязвитие на макроваскуларните усложнения.

Резултатите от нашето проучване с дуплекс-скениране на сънните артерии при болни със захарен диабет и диабетна невропатия съвпадат с данните на други автори, които намират задебеляване на съдовите им стени като ранен белег на каротидна атеросклероза (1, 4, 7, 17, 20). Наблюдавани са корелации на ИМК с възрастта, пола, серумните липиди, наличието на артериална хипертония и пулсовото налягане при болните със захарен диабет тип 2, (1, 4, 7, 12, 13, 15, 19, 20) и захарен диабет тип 1. (5, 16).. Проучванията са показали повишение на ИМК с напредване на възрастта (1, 4, 7, 15, 19), при наличие на придружаваща артериална хипертония (1, 7, 18, 20), на генетични рискови фактори за каротидна атеро-

склероза (22) и на повишени серумни липиди (4, 7, 13, 20). Възрастта и повишените серумни липиди се открояват сред рисковите фактори за каротидна атеросклероза. При нашите болни ИМК корелира значимо само със серумните липиди, а отсъствието на други корелации вероятно се дължи на сравнително малкия брой на изследваните пациенти.

В заключение, проучването посредством дуплекс-скениране на сънните артерии при болни със ЗД и ДПНП показва наличие на ранни атеросклеротични промени в тези артерии. Особено показателно е значимото повишение на ИМК. Навременното откриване на тези промени създава възможности за провеждане на ранна профилактика на мозъчните инсулти.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care*. 20, 1997, 4, 627-31.
- Chambless LE, Folsom AR, Clegg L, Sharrett AR, Shahar E, Nieto F, Rosamond W, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*. 151, 2000, 5, 478-487.
- De Angelis M, Scrucca L, Leandri M, Mincigrucci S, Bistoni S, Bovi M, Calabrese G, Pippi R, Parretti D, Grilli P, Colorio P, Fattorini M, Flamini O, Pacetti E, Travaglini A, Santeusano F. Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease. *Diabetes Nutr Metab*. 16, 2003, 1, 48-55.
- de Vries R, Dallinga-Thie GM, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, van Tol A, Dullaart RP. Elevated plasma phospholipid transfer protein activity is a determinant of carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 49, 2006, 2, 398-404.
- Distiller LA, Joffe BI, Melville V, Welman T, Distiller GB. Carotid artery intima-media complex thickening in patients with relatively long-surviving type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 20, 2006, 5, 280-284.
- Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke*, 25, 1994, 66-73.
- Frost D, Frohlich B, Beischer W. Subclinical arteriosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Demonstration by high-resolution ultrasound measurements of intima-media thickness of the common carotid and femoral arteries. *Dtsch Med Wochenschr*. 125, 2000, 21, 648-654.
- Fulesdi B, Bereczki D, Mihalka L, Fekete I, Siro P, Leanyvari Z, Valikovics A, Csiba L. Carotid atherosclerotic lesions in stroke patients with diabetes mellitus. *Orv Hetil*. 140, 1999, 13, 697-700.
- Fukuhara T, Hida K. Pulsatility index at the cervical internal carotid artery as a parameter of microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *J Ultrasound Med*. 25, 2006, 5, 599-605.
- Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes*. *Diabet Med*. 17, 2000, 12, 835-840.
- Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Koehler C. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med*. 16, 1999, 3, 212-218.
- Keech AC, Grieve SM, Patel A, Griffiths K, Skilton M, Watts GF, Marwick TH, Groshens M, Celermajer DS. Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with Type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med*. 22, 2005, 11, 1558-1565.
- Kim HJ, Ahn CW, Kang ES, Myoung SM, Cha BS, Won YJ, Lim SK, Kim KR, Huh KB, Lee HC. The level of 2-h post-challenge glucose is an independent risk factor of carotid intima-media thickness progression in Korean type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 21, 2007, 1, 7-12.
- Lacroix P, Abovans V, Criqui MH, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, Laskar M. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med*. 11, 2006, 2, 93-99.
- Leinonen ES, Salonen JT, Salonen RM, Koistinen RA, Leinonen PJ, Sarna SS, Taskinen MR. Reduced IGFBP-1 is associated with thickening of the carotid wall in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 25, 2002, 10, 1807-1812.
- Makimattila S, Ylitalo K, Schlenzka A, Taskinen MR, Summanen P, Syvanne M, Yki-Jarvinen H. Family histories of Type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with Type I diabetes. *Diabetologia*. 45, 2002, 5, 711-718.
- Mudrikova T, Szabova E, Tkac I. Carotid intima-media thickness in relation to macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 112, 2000, 20, 887-891.
- Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillion DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 348, 2003, 23, 2294-2303.
- Taniguchi A, Nakai Y, Fukushima M, Teramura S, Hayashi R, Hama K, Marumoto K, Watanabe T, Yoshioka I, Sakaguchi K, Kishimoto H, Matsushita K, Okumura T, Tokuyama K, Nagasaka S, Sakai M. Ultrasonographically assessed carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients: Role of nonesterified fatty acids. *Metabolism*. 51, 2002, 5, 5395-43.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc Res*. 56, 2002, 2, 277-83.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Hanefeld M. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care*. 22, 1999, 2, 333-338.
- Yamasaki Y, Katakami N, Sakamoto K, Kaneto H, Matsuhisa M, Sato H, Hori M, Haneda M, Kashiwagi A, Tanaka Y, Kawamori R, Kuno S. Combination of Multiple Genetic Risk Factors Is Synergistically Associated With Carotid Atherosclerosis in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29, 2006, 2445-2451.

## Оригинални статии ТРАНЗИТОРНА ГЛОБАЛНА АМНЕЗИЯ

Ю. Петрова, А. Трайков, И. Търнев, М. Крунев, Б. Милев  
Александровска болница, Клиника по Неврология, Център по образна диагностика

### SUMMARY

#### TRANSIENT GLOBAL AMNESIA

*H. Petrova, L. Trajkov, I. Tarnev, M. Krunev, B. Milev  
Alexander Hospital – Sofia  
Center of Imaging Diagnostic*

Transient global amnesia is a state of immediately and isolated dysfunction of memory for states in a few seconds till few hours without any consciousness losses, without neurological and cardiological changes. To these moments the pathogenesis of the disease is not clear. The most cases in literature concerning to etiology of syndrome are ischemic vascular diseases (TIA, stroke), venous thromboses, epilepsy and migraine. The diagnostic criteria used since 1990 by Hodges, Warlow and Caplan do the syndrome easier and more correctly. Four patients with criteria of these amnesia are studied. Average timing of memory absent is 4 hours. There were a total disorientation for time and place for all of the patients. A MRI has made for all of the patients. The thrombosis of sinus sagitalis superior for three of the patients was found, and the fourth of them was with reduction of blood flow with subtotal thrombosis. Transient global amnesia patients have changes of the venous blood flow and have less cases of intravenous thrombosis signed in literature. The found results are as confirmation of these conclusion.

KEY WORDS: amnesia; transient global, venous thrombosis.

### РЕЗЮМЕ

Транзиторната глобална амнезия е състояние на внезапна и изолирана дисфункция на паметта за събития в продължение от няколко секунди до няколко часа без никаква загуба на съзнание, без данни за неврологични и кардиологични промени. Патогенезата на заболяването до сега не е изяснена. Повечето случаи публикувани в литературата, свързани с етиологията на синдрома са исхемични съдови заболявания (ТИА, инсулти), венозни тромбози, епилептични прояви и мигрена. Въвеждането на диагностични критерии през 1990г от Hodges, Warlow и Caplan дават възможност за по точното и лесно определяне на неврологичния синдром. Изследвани са 4 пациента, покриващи критериите за тази амнезия. Средната продължителност на липсата на памет при изследваните пациенти е 4 часа. Пациентите са имали пълна дезориентация за време и място. На пациентите се провежда ЯМР. При трима от пациентите се намери тромбоза на sinus sagitalis superior, а четвъртия е с редукция на кръвотока с непълна тромбоза. В литературата е показано, че при болни с транзиторна глобална амнезия има промени във венозния кръвоток и по-малко случаи на интравенозна тромбоза. Намерените от нас промени са в потвърждение на тази теза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: транзиторна глобална амнезия, венозна тромбоза.

Транзиторната глобална амнезия е състояние на внезапна и изолирана дисфункция на паметта за събития в продължение от няколко секунди до няколко часа без никаква загуба на съзнание, без данни за неврологични и кардиологични промени ( 1,4, 6,10 ). Възможно е, по време на атаката да продължат да се извършват отделни движения или да продължат такива от предишно действие( напълно ав-

томатично), но загубата на памет е пълна за този период. Патогенезата на заболяването до сега не е изяснена. Повечето случаи публикувани в литературата етиологията на синдрома е свързана със случаи на исхемични съдови заболявания( ТИА, инсулти ), венозни тромбози, епилептични прояви и мигрена ( 4, 8, 10 ). Първото описание на транзиторната глобална амнезия е публикувано през 1956г. от Morris Bender в *Journal of the Hillside Hospital*. ( 10 ) Въвеждането на диагностични критерии през 1990г от Hodges, Warlow и Caplan дават възможност за по точното и лесно определяне на неврологичния синдром. ( 10 ) Честотата на проява по данни на Miller -Rochester Minnesota, е 5.2 случая на 100,000 население, но при лица над 50 г е 23.5 на 100,000 население.

### ЦЕЛ

Цел на нашето изследване е представянето на тромбоза на sinus sagitalis superior като етиологичен фактор за транзиторна глобална амнезия.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОД

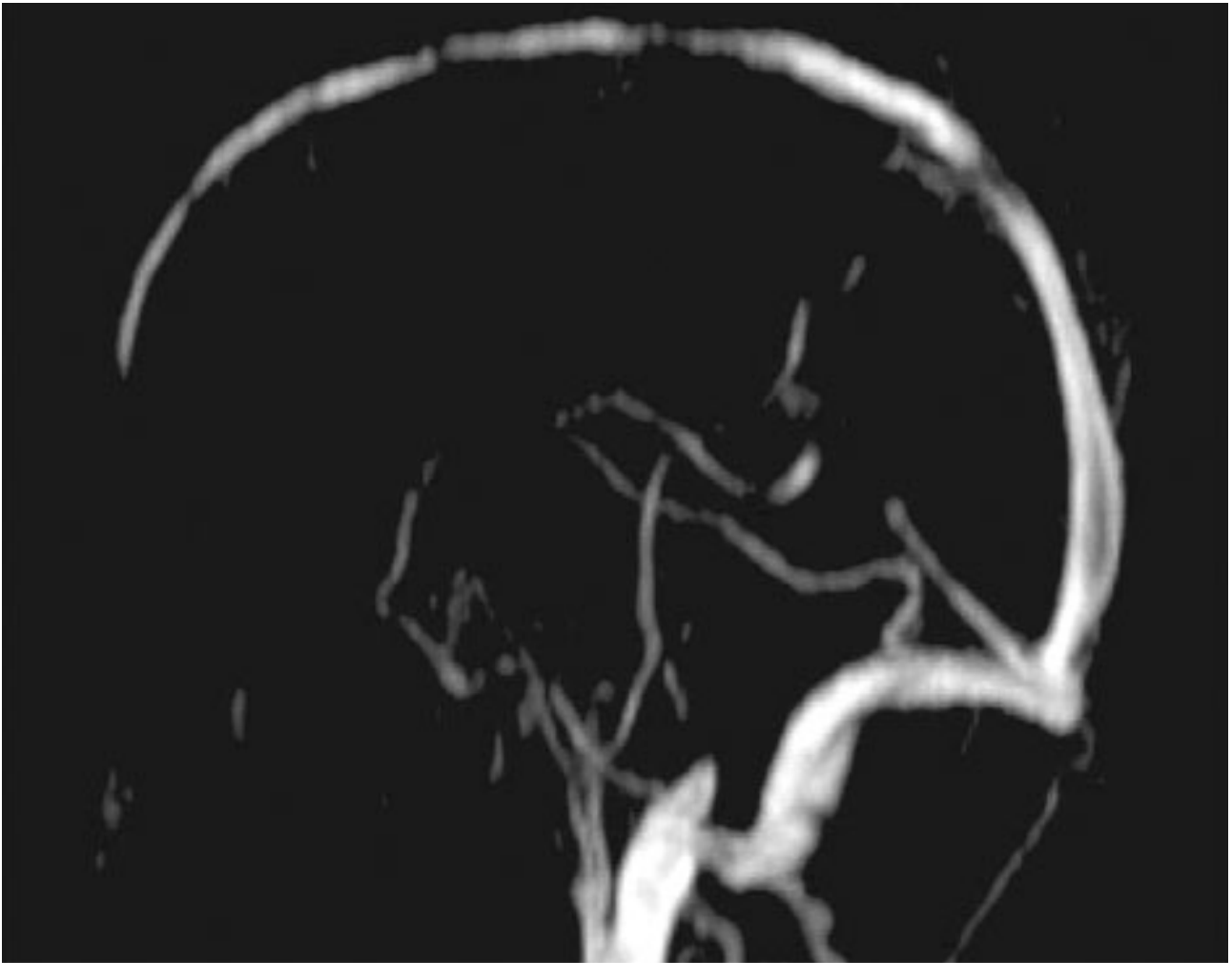
Изследвани са 4 болни – 3 жени и един мъж на средна възраст 64.2 г ( от 61. 2 до 68.8 г ), които нямат анамнеза и документация за мигрена, температура, епилепсия и хронично главоболие, фосфолипиден синдром. Пациентите не съобщават също за предшестващи исхемични атаки, ритъмни нарушения, диабет, както и хронична алкохолна консумация или ексцесивни алкохолни прояви. Не се установяват данни на травма и анамнеза за епилепсия в последните две години. Пациентите не са приемли хипнотици, нито използвали дрога.

Продължителността на липсата на памет е от 2 часа при първия, 4 при другите двама болни и 6 при последния болен. Средната продължителност на липсата на памет е 4 часа. Пациентите са имали пълна дезориентация за време и място. Двама след възстановяване на състоянието са задали въпроса “ Къде съм аз ”. Всичките пациенти са били със запазена семантична памет. Единия пациент е шофирал повече от 8 часа, двете пациентки са имали емоционални стресове, при четвъртия болен на се намери нищо различно от обичайното преморбидно състояние.

При всички изследвани пациенти неврологичния статус беше без отклонения. Проведените ЕКГ, ЕЕГ, КАТ, изследвания бяха без отклонения от референтните граници. Електролитния панел, коагулационен статус, ПКК бяха също без патологична промяна. Екстра и транскраниалната Доплерова сонография на артериалните съдове бяха без патологична сонографска находка. На пациентите се провежда ЯМР по известна методика ( 2, 7,11 ). При трима от пациентите се намери тромбоза на sinus sagitalis superior, а четвъртия с редукция на кръвотока с непълна тромбоза.

### ОБСЪЖДАНЕ

Критериите, предложени и приети за диагностика на преходната глобална амнезия показват, че пациентите отговарят на тях. Въпреки това се обсъждаха и групи възможни диференциално- диагностични проблеми като: травматична генеза ( такава нямаше от анамнезата ), хис-



MRI венография – изразена редуция на кръвотока на sinus sagitalis superior

терична, афазии, параамнезии и конфубулации, енцефалити, които бяха изключени от проведените изследвания.

Lewis показва, че венозната конгестия причинява нарушен кръвен ток на таламуса или темпоралните структури ( 5). В литературата има публикации, че при болни с оклузия на брахиоцефалната вена има ретрограден кръвен ток. Авторите показват, че пациентите имат снижено мозъчно венозно оттичане, което маркира риска транзиторна глобална амнезия ( 3). Изследваните от нас пациенти са с венозна тромбоза на sinus sagitalis superior или силно редуциран кръвен ток, което може да се свърже като пряк етиопатогенетичен фактор за синдрома на глобална транзиторна исхемия, след като бяха изключени всички други възможни диференциално-диагностични възможности и бяха покрити критериите на Hodges, Warlow и Carlan. Това потвърждава тезата за патология на повърхностния венозен кръг, чиято клинична проява е глобална транзиторна амнезия.( 10 )

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH: Transient global amnesia. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 1997: 429-30.
2. Ay H, Furie KL, Yamada K, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. Neurology 1998 Sep; 51(3): 901-3.
3. Chung CP, Hsu HY, Chao AC, et al: Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia. Neurology 2006 Jun 27; 66(12): 1873-7.
4. Hinge HH, Jensen TS, Kjaer M, et al: The prognosis of transient global amnesia. Results of a multicenter study. Arch Neurol 1986 Jul; 43(7): 673-6.
5. Lewis SL: Aetiology of transient global amnesia. Lancet 1998 Aug 1; 352(9125): 397-9
6. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, et al: Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. Neurology 1987 May; 37(5): 733-7.
7. Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT: High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. Neurology 2005 Apr 12; 64(7): 1170-4
8. Schmidtke K, Ehmsen L: Transient global amnesia and migraine. A case control study. Eur Neurol 1998 Jul; 40(1): 9-14
9. Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdeza JM: Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 Apr; 76(4): 509-13
10. Shuping JR, Rollinson RD, Toole JF: Transient global amnesia. Ann Neurol 1980 Mar; 7(3): 281-85
11. Strupp M, Bruning R, Wu RH, et al: Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. Ann Neurol 1998 Feb; 43(2): 164-70.

## Оригинални статии

# ИЗМЕРВАНЕ НА ВРЕМЕВИТЕ ПАРАМЕТРИ НА ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА ПРИ 2 ТИП ДИАБЕТИЦИ В УСЛОВИЯТА НА ОРТОТЕСТ

И. Домусчиев

Медицински институт-Централна клинична база-МВР, гр. София  
Отделение по ендокринология

### SUMMARY

MEASUREMENT OF TIME-DOMAIN PARAMETERS OF  
HEART RATE VARIABILITY IN TYPE 2 DIABETICS IN  
CONDITIONS OF ORTHOTEST

*Ivan Domuschiev*

*Medical Institute-Central Clinical Base-Ministry of Interior,  
Sofia*

*Department of Endocrinology*

The HRV-analysis is an important method for quantitative valuation of vegetative control on sinus nodul. The aim of this study is trough the short-term spectral analysis of HRV to compare the value of time-domain parameters flatways and after a orthotest in 2 type diabetics. Material and methods: the study include 12 patients (9 male and 3 female). The average age of the patients is  $55,33 \pm 15,77$ . A short-term (6 minutes) spectral analysis is made. The time-domain parameters ( SD, Variance, SDNN, NN50, pNN50, RMSSD ) are measured. Results: The time-domain parameters (SD, Variance, SDNN, NN50, RMSSD) are nonsignificant lower flatways compared the value after the orthotest. Conclusions: 1/ The 2 type diabetics show after the orthotest inadequate activation of sympathetic department of vegetative nervous system; 2/ a simpatho-vagal inbalance is present.

**KEYWORDS:** heart rate variability, spectral analysis, time-domain parameters, diabetes mellitus, orthotest.

### РЕЗЮМЕ

Спектралният анализ на вариабилността на сърдечната честота /HRV/ се явява важен метод за количествена оценка на влиянието на автономната нервна система върху синусовия възел . Целта на проучването е с помощта на краткотрайния спектрален анализ на вариабилността на сърдечната честота да сравним стойностите на времевите ѝ параметри, измерени в легнало и изправено положение на тялото, при провеждане на ортотест при 2 тип диабетиците. Материал и методи: направеното клинично проучване обхваща 12 пациенти – 9 (75,00%) мъже и 3 (25,00%) жени . Средната възраст на изследвания контингент е  $55,33 \pm 15,77$  г. в диапазона от 32 до 74 години. При всички лица е проведен 6-минутен запис на HRV. Измерени са времевите параметри на вариабилността на сърдечния ритъм /SD, Variance, SDNN, NN50, pNN50, RMSSD/. Резултати: проведенят статистически анализ показва несигнификантно по-ниски стойности на диабетиците в легнало положение в сравнение с изправеното положение на тялото при показателите SDNN, RMSSD, NN50, Variance и SD. Изводи: 1/ При изправено положение болните от 2 тип захарен диабет показват неадекватно активиране на симпатиковия отдел на вегетативната нервна система; 2/ налице е симпато-вагален дисбаланс.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** вариабилност на сърдечния ритъм, спектрален анализ, времеви параметри, захарен диабет, ортотест.

### УВОД

Спектралният анализ на вариабилността на сърдечната честота /BCЧ=HRV/ се явява важен метод за количествена оценка на влиянието на автономната нервна система върху синусовия възел / 1 /. Той позволява да се определи участието на вагуса и симпатикуса върху сърдечно-съдовата система при човека. HRV-анализът помага за възприемането на сърдечно-съдовите сигнали не само като статично, но и като динамично явление / 2 /.

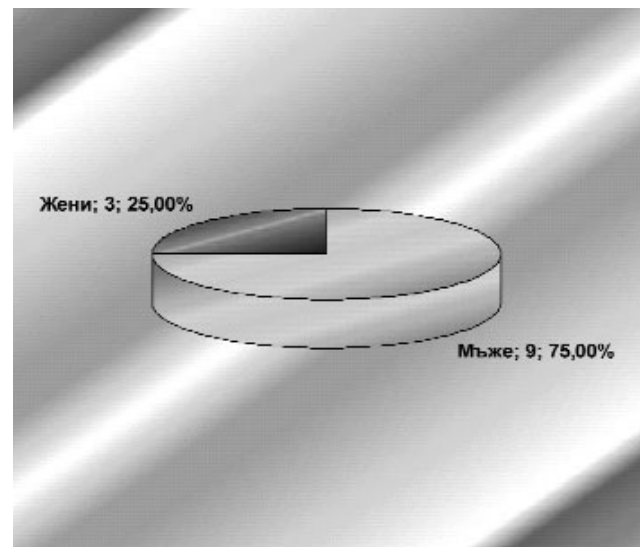
Известно е, че при болните от захарен диабет се развива автономна невропатия. Последната е свързана с повишена смъртност поради сърдечно-съдови инциденти / 3 /. При 2 тип диабетиците редуцираната вариабилност на сърдечната честота е асоциирана с 4-кратно по-висок риск от сърдечно-съдова смърт в сравнение с недиабетиците / 4 /. Този факт очертава голямото значение на превенцията от диабетна автономна невропатия. Редуцираната вариабилност на сърдечната честота е ранен белег на системни диабетни усложнения.

**Целта** на нашето проучване е с помощта на краткотрайния спектрален анализ на вариабилността на сърдечната честота да сравним стойностите на времевите ѝ параметри, измерени в легнало и изправено положение на тялото, при провеждане на ортотест при 2 тип диабетиците.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

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

Лицата, които са приемали медикаменти, които пов-



Фигура 1: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

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

При всички лица е проведен 6-минутен запис на HRV с помощта на "Polar Advantage Interface" с Polar Precision Performance Software Version 3 (за Windows)-производство на Polar Electro Oy (Финландия). Изследването е проведено в условията на пълен покой в часовете преди обяд. Спектралният анализ се базира на бързата трансформация на Фурие /Fast Fourier Transformation = FFT/. Специализираната компютърна програма автоматично изхвърля от записа всички получени артефакти /включително всички екстрасистоли/. Измерват се само интервалите между нормалните синусови съкращения, защото само те отразяват вегетативната инервация на сърцето /обозначават се като NN-интервали/. Измерването на HRV е извършено в съответствие с Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology / 6 /.

Вариабилността на сърдечния ритъм се състои от

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

Показател	Легнало положение					Ортотест				p
	N	X	SD	Min	Max	X	SD	Min	Max	
									26,08	n.s.
									52,29	n.s.
									49,59	n.s.
									5,76	n.s.
									7484,00	n.s.
									0,020	n.s.
									319,20	0.004
SDNN	12	39,93	25,40	15,20	85,34	52,91	27,49	20,03	110,78	n.s.
RMSSD	12	42,49	39,60	15,18	117,35	51,76	45,23	12,66	152,85	n.s.
NN50	12	17,58	7,74	6,00	31,00	31,00	47,41	4,00	174,00	n.s.
pNN50	12	8,39	13,78	1,46	51,51	7,13	14,28	0,80	51,94	n.s.
HRVid	12	15,50	6,36	8,00	32,00	15,58	9,82	8,00	45,00	n.s.
Variance	12	4,43	2,37	1,74	8,77	6,94	3,15	3,28	13,43	n.s.
St.Deviat.	12	41,39	27,62	15,20	86,35	52,85	27,56	20,03	110,78	n.s.

**честотни и времеви** параметри. В тази статия предмет на изследване се явяват **времевите параметри** на ВСЧ. Спектралният анализ представя крайната сърдечна честота като сума от различно силни циклични въздействия с различно дълъг цикъл. Времевият анализ на ВСЧ се базира на статистическия анализ на изменението на продължителността на последователните RR-интервали между синусовите съкращения с изчисляване на различни коефициенти. Използват се **следните времеви параметри**:

**Standart Deviation /стандартно отклонение/**-тази величина зависи от броя на изследваните RR-интервали. Даже при еднакво време на изследване броят на RR-интервалите се променя поради различната сърдечна честота.

**Variance /вариационен коефициент/**-изчислява се, като стандартното отклонение се раздели на средната продължителност на RR-интервалите (SD/mean RR)

- SDNN /измерва се в милисекунди = мс/ - определя се въз основа на нормалните NN - интервали, като се изчислява тяхното стандартно отклонение.
- rMSSD /в милисекунди/ - средно квадратично на разликите между всеки два последователни нормални RR. Тоест той отразява бързите (високочестот-

ните промени) на вариабилността.

- pNN50 - процента на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms. Понеже се определя от съседни интервали, също отразява бързите (високочестотни промени) на вариабилността.
- NN50 - броят (не процента) на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms.
- Измерен е също така и **геометричният параметър HRV id / HRV triangular index = триангуларен индекс/**. Той се изчислява с помощта на геометрични методи на измерване на HRV. В този случай HRV като цяло се оценява посредством изчисление на основата на триъгълника, получен на хистограмата чрез разпределението на синусовите RR-интервали. **HRV id** се изразява в технически единици, всяка от които съответства на 7,8 ms.

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

Бяха приложени **следните статистически методи**:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представе-

но честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Екзактен тест на Фишер за проверка наличието на връзка между два категорични признака.**

5. **Тест на Колмогоров-Смирнов** за проверка вида на разпределението.

6. **T-критерий на Стюдънт** за две независими извадки.

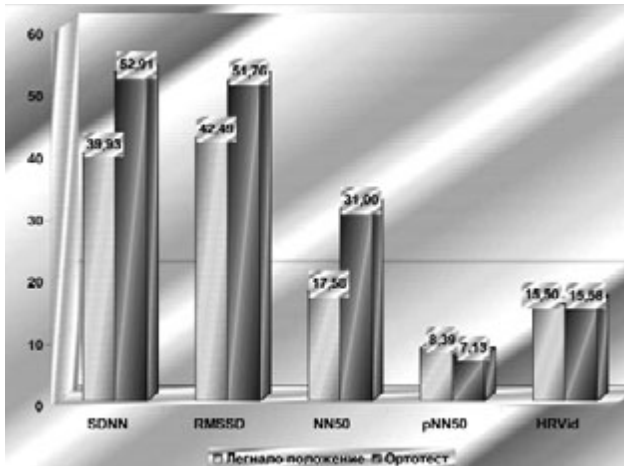
7. **Непараметричен тест на Mann-Whitney** за две независими извадки.

## РЕЗУЛТАТИ

Проведеният статистически анализ показва несигнификантно по-ниски стойности на диабетичите в легнало положение в сравнение с изправеното положение на тялото при показателите: **SDNN, RMSSD, NN50, HRVid, Variance u St.Deviat./SD/** (табл. 1, фиг. 2 ).

Показателят **pNN50** единствено показва несигнификантно малко по-висока стойност в легнало положение в сравнение с изправеното положение на тялото. Стой-





Фигура 2: Сравнителен анализ на интервалните оценки при лежало положение и след ортотест.

ностите на показателя **HRVid** са почти еднакви в двете положения на тялото при ортотеста.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Установено е, че величината и фазовата характеристика на автономните стимули са зависими от положението на тялото /хоризонтално по гръб или право при провеждането на ортостатичния тест/. При здравите лица /недиабетиците/ нормално в изправено положение на тялото се наблюдава относително засилване на симпатиковите импулси / 5 /. Тези автори създават модел, който подкрепя представата, че честотната зависимост на дихателната синусова аритмия е резултат от промяната в пропускателните качества на синоатриалния възел поради инверсията, която настъпва във вагусовата и симпатиковата активност по време на дишане. С други думи, при лекостепенна симпатикосова стимулация наблюдаваното нарастване на сърдечната честота вероятно е свързано с нарастване на нискочестотната компонента. При по-интензивна симпатикосова стимулация, обаче, нарастването на сърдечната честота вероятно е свързано с намаляване на вариабилността на сърдечната честота. Много други примери за симпатикосова активация /тилт-тест, студов пресорен тест, психически стрес/ са свързани с нарастване на нискочестотната компонента на вариабилността на

сърдечната честота.

Както стана ясно, нормално здравите лица при изправено положение показват активиране на симпатикуса, което води до относително намаляване стойностите на времевите параметри / SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, Variance/( повечето от тях са израз на вагусовия вегетативен контрол). При нашето изследване получаваме обратното- в изправено положение на тялото на 2 тип диабетиците стойностите на времевите параметри са по-високи в сравнение с тези в лежало положение. Този резултат говори, че при изправено положение болните от 2 тип захарен диабет показват неадекватно активиране на симпатиковия отдел на вегетативната нервна система и е налице симпто-вагален дисбаланс. Този наш резултат съвпада с данните, получени от други изследователи / 2, 3 /.

#### ИЗВОДИ

1. При изправено положение /в условията на ортостатичен тест/ болните от 2 тип захарен диабет показват неадекватно активиране на симпатиковия отдел на вегетативната нервна система.
2. Налице е симпто-вагален дисбаланс.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Seely, A., Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. Clinical care, 2004, 8: R367-R384.
2. Lewis, M. Heart rate variability Analysis: A Tool to assess Cardiac Autonomic Function. Computers, informatics, Nursing, 23, 2005, 6, 335-341.
3. Kardelen, F., Akcurin, G., Ertug, H., et al. Heart rate variability and circadian variations in diabetes mellitus. Diabetes, 7, 2006, 1, 45-48.
4. Toyry M. Kuopio Study. Diabetes, 45, 1996, 8, 308-315.
5. Saul, J.P., Berger, R.D., Albrecht P., et al. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation, Am J Physiol, 1991; 261:H1231-1245.
6. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use, Circulation, Mar 1996; 93: 1043 - 1065.

Адрес за кореспонденция:

1600 гр. София

бул. " Ген. Скобелев " 79 А

МИ-ЦКБ-МВР

Отделение по ендокринология

д-р Иван Домусчиев, д.м.

мобилен тел.: 0887 69 52 35

## Описание на клиничен случай ТРЕТИЧЕН МЕНИНГОВАСКУЛАРЕН НЕВРОЛУЕС

М. Класурски, Н. Тотева, М. Даскалов, Ц. Цанкова  
МБАЛ „Царица Йоанна”, МУ- София  
Клиника по неврология

### SUMMARY

We describe and illustrate our clinical observations and diagnostic experience in a case report of 42 year-old man presented with subacute bilateral pyramidal symptoms and left central hemiparesis. His MRI examination showed ischemic infarct in the right paramedial ventral pontine area due to a significant stenosis of the basilar artery. On the base of complex diagnostic work-up and after careful considering all differential diagnostic options for a stroke in young adulthood, a diagnosis of tertiary meningovascular neuroloues was made.

**KEY WORDS:** syphilis, neuroloues, tertiary neuroloues, meningovascular neuroloues, stroke.

### РЕЗЮМЕ

Представени са клиничните наблюдения и диагностичният опит при 42 годишен болен с подостро развитие на квадрипирамиден синдром и левостранна централна хемипареза и МРТ данни за понтинен исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) при стеноза на базиларната артерия. Въз основа на комплексното изследване и уточнението на диференциално диагностичните възможности за атипичен ИМИ в млада възраст бе поставена диагнозата - третичен менинговаскуларен невролуес.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** невролуес, третичен сифилис, менинговаскуларен невролуес, исхемичен мозъчен инсулт.

### ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб невросифилисът (НС) е широко разпространена инфекция. През последните 15 години в българската неврологична литература не са публикувани много случаи с описание на късни неврологични усложнения на пациенти с лuetичната инфекция. Представяме диагностичния опит и клинични наблюдения при болен с третичен менинговаскуларен невролуес, протичащ като исхемичен мозъчен инсулт.

### ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

#### АНАМНЕЗА

42 годишен пациент се оплаква от тъпи болки в кръста и изтръпване на левия, а по-късно на десния крак с давност от два месеца. Имал леки уринарни нарушения със симптоми на задръжка и изпускане. След проведено амбулаторно лечение и физиотерапия за “лумборадикуларен синдром”, болките изчезнали, но изтръпването в краката останало. Два гена преди хоспитализацията усетил изтръпване на лявата ръка, двата крака и лявата лицева половина, както световъртеж и залитане. Започнал лечение с кавинтон, бетасерк и милгама. На третия ден слабостта му в левите крайници станала тежка, до степен пациентът да не може да ходи сам.

#### МИНАЛИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лекуван за язва на дуоденума; преди няколко месеца, близките описват припадъчни състояния, за които е провел консултация и КТ на глава, без да бъде уточнена някаква причина.

### СОМАТИЧНИЯТ СТАТУС

Не показва патологични находки, освен слаб 3/6 систоличен шум на сърдечния връх и пункта на Ерб-Боткин.

### НЕВРОЛОГИЧЕН СТАТУС ПРИ ПОСТЪПВАНЕТО

Лисца СМРД. Зениците са еднакви, кръгли, средно шуруки, със запазена, но мудна пряка и консесуална реакция на светлина. Запазена зенична реакция при акомодация и конвергенция. Левостранна централна лезия на 7-ми и 12-ти ЧМН. Дизартричен говор. Квадрипирамиден синдром, с левостранна централна хемипареза (ММТ 2/5). Симетрично спастично повишен мускулен тонус в четирите крайника, по-изразен за левия крак. Болестно оживени рефлексии, по-изразени в ляво, двустранна коремна арефлексия, клонуси на стъпалата, неизчерпащ се в дясно. Симптоми на Бабински положителен двустранно. Болният извършва координационните проби с десните крайници без особености. Запазена екстралемнисковата сетивност. Смутен леко двумерно пространствен, вибрационен и ставно-мускулен усет за краката. ТР контролира свободно. ВКФ: пациентът няма афазия, апраксия или агнозия, при леко забавен мисловен процес, по-слаба критичност и дискретни паметови смущения. MMSE – 27 т.

### ИЗСЛЕДВАНИЯ И КОНСУЛТАЦИИ

ПКК и биохимичните проби не показват клинично значими патологични промени. Очните гъна са с витални папили, на нивото на ретината, с лека темпорална бледост. Рентгеновата графия на белия гроб и сърце е в норма.

КТ на мозъчен паренхим, вентрикули и базални цистерни - в норма. Мастен профил с хипо-холестерол-липпротеинемия. ЕЕГ - ниско и средно волтажна дезорганизирана основна активност от бета вълни, интермитентно дифузни делта 5-7 сек, дискретни дифузни неспецифични промени.

МРТ на главен мозък показва интрааксиална инфратенториална хиперинтензна в T2 и FLAIR измерванията лезия в понса парамедианно в дясно, достигаща до повърхността на понса вентрално и дорзално до понтинния тегментум (Фигури 1, 2). Териториален парамедианен понтинен инфаркт. Не личат други огнищни лезии в мозъчния паренхим. Вентрикуларна система, базални цистерни и субарахноидни пространства по конвекситета в норма. Значима редукция на кръвотока по хода на артерия базиларис дисталната ѝ трета (високостепенна стеноза), както и проксимално, непосредствено след формирането и от двете вертебрални артерии (Фигура 3).

Екстракраниалната Доплерова сонография демонстрира нормална хемодинамична находка. Транскраниално - асиметрия в кръвотока на двете средни мозъчни артерии (СМА), при леко повишени систолни и средни скорости за дясна СМА до 140/107 см/сек и лява предна мозъчна артерия (ПМА) с турбулентност и доплерителни шумове. Артерия базиларис (АБ) на дълбочина 95-97 мм има скорости до 170/110 см/с - данни за хемоди-



Фигура 1.

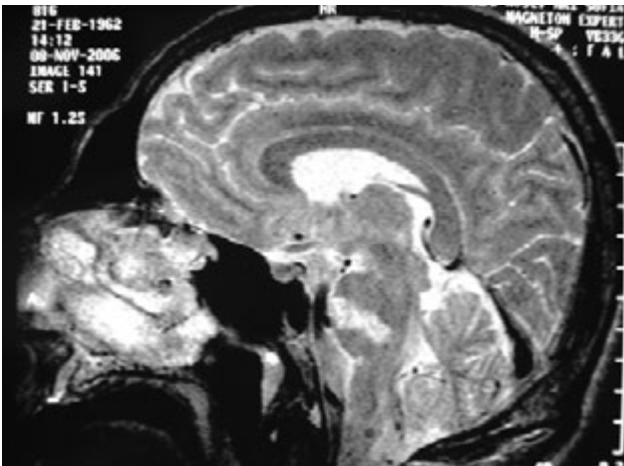
начно значима стеноза на АБ (60-75%), в съответствие с данните от МРТ.

Консултация с кардиолог - данни за ИБС, вероятен преживян миокарден инфаркт, ЕКГ с коронарни Т-вълни в 2-ро, 3-то и aVF отвеждания. Ехокардиографията показва умерена аортна регургитация, запазена систолна и диастолна размери. ФИ – 51%.

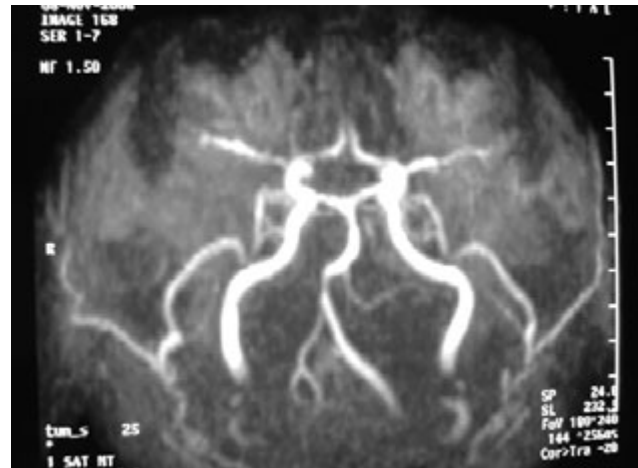
Ликворът при направената лумбална пункция е бистър, безцветен. Левкоцити 592/3; еритроцити 1.536/3; Панду /++++/; количество белтък 152.1 мг%; захар 2,4 ммол/л; хлор 94 ммол/л; Диференциално броене с Ly 75%, Мо 12%, Р1 5%, Sg 7%, Ret 1%; Микробиологичното и вирусологично изследване на ликвор - негативни. HIV отрицателен. Серумен микротест за лусес VDRL (+++). Изследванията на ликвор за специфични и неспецифични проби за сифилис VDRL (++) и TRHA (++++), са силно положителни.

Консултация с дерматолог и инфекционист - резултатите от двата вида серологични и ликворологични тестове са силно положителни и категорично потвърждават диагнозата невросифилис - късен латентен менингоенцефалит и третичен васкуларен невролуес.

Проведено беше лечение с penicillin G 24 милиона IU,



Фигура 2.



Фигура 3.

венозно за 14 дни, вливания, дексаметазон, кавинтон, зантак, пентоксифилин, аспирин и рехабилитация. При контролното ликворно изследване имаше левкоцити 144/3, еритро 296/3, Панду (+++), белтък 123,4 мг%, оксигемоглобин 1,24 Е, билирубин 1,99 Е, захар 1,7 ммол/л; хлор 124 ммол/л. Диференциално броене: Ly 84%, Мо 15%, Р1 1%. Пациентът беше насочен към кожно-венерологичен диспансер за диспансеризация и по-нататъшно лечение с бензилпеницилин ежеседмично и за балансоанаториално лечение и рехабилитация на двигателния дефицит. В ликвора на третия месец имаше 24/3 левкоцити и 123,4 мг% белтък.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Терминът НС включва шест синдрома: 1. Асимптомнен НС; 2. Остър симптоматичен сифилитичен менингит; 3. Менинговаскулит; 4. Паренхимен НС (прогресивна парализа и табес дорзалис); 5. Гумозен НС; 6. Вроден сифилис (6). Поради това разнообразие на клинична изява НС е наричан „великият имитатор“. Понастоящем най-обичайните форми на НС са асимптомните, менингеалните и съдовите. Често менингите и мозъчните съдове са засегнати заедно и това се означава с термина менинговаскуларен сифилис. Класификацията на НС често е обвързвана с концепцията за клиничните изяви на състоянието в зависимост от времето на тяхната поява. Например синдромите на менингеален, менинговаскуларен сифилис, прогресивна парализа и табес дорзалис са свързани със срока тяхната проява след началната инфекция – респективно няколко месеца, 5, 10 и 15-20 години. Но сега МРТ допринася за по-прецизна анатомична диагноза и НС най-добре се класифицира чрез доминиращия клиничен дефицит. Този метод на класификация включва термини като НС с гръбначно-мозъчна увреда, НС с увреда на черепно – мозъчни нерви (ЧМН), НС с инсулт, НС с припадъци, НС с деменция.(11)

Невроизобразяващите методи не дават специфични данни при НС. Полета на понижена плътност при КТ на главен мозък отговарят на исхемични инфаркти в съответните съдови територии. При болния, описан от нас, въпреки че не се касаеше за ранно провеждане на изследването и вероятно поради стволната локализация на лезията, отклонения не бяха установени. С оглед на това, както и поради тласъчния ход на заболяването с вероятни две или повече огнища на увреда, квадрипирамидния синдром, мехурните нарушения и темпоралната бледоватост на папилите, на първо място при пациента се обсъди възможността за множествена склероза. След

провеждането на МРТ, включително МР ангиография, тази диагноза беше отхвърлена. Данните за стволлов понтинен инфаркт и стеноза на базиларната артерия насочиха диагностичното мислене към изясняване на неконвенционални рискови фактори при млад пациент с атипичен мозъчен инсулт. ТДС показва стенозични промени не само в кръвотока на АБ, но макар и в по-малка степен за лява ПМА и дясна СМА. Тази хемодинамична находка беше основание да се мисли за дифузен съдов процес, ангажиращ базалните мозъчни артерии, както се описва при възпалителни процеси (12, 13)

При по-подробно разпитване на пациента се оказа, че преди 15 години болният бил "заразен от жена и лекуван с антибиотици", но не можеше да назове диагнозата. Това доведе до провеждане на лумбална пункция и серологични проби за сифилис. Ликворният синдром при НС е представен от лимфоцитна плеоцитоза (до 400 клетки/куб. мм), хиперпротеинораксия (до 100-200 мг/дл), повишени гама глобулини, повишено отношение Ig G/общ белтък, нормална глюкоза, положителни серологични проби. Подобни промени могат да бъдат установени още при вторичния сифилис (3), ликворът е вариабилно активен през всички стадии на болестта с тенденция към норма при напреднали, късно персистиращи случаи (5). Не съществува друга болест, която да оприличава толкова живо ефектите на хроничния постоянно активен цереброспинален менингит (14). Серологичната диагноза на сифилиса зависи от демонстрацията на един от двата антима - неспецифични (нетрепонемни) и специфични (трепонемни). Към неспецифичните тестове се отнасят тези на Wassermann, преципитационните тестове VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin). Към най-използваните специфичните серологични реакции спада тестът за имобилизация на бледата трепонема - TPI (Трепонема Pallidum Immobilisation). Този тест е известен още като реакция на Nelson-Mayer. Други специфични тестове са флуоресцентния (FTA, FTA-Abs-Fluorescent Treponemal Antibody Absorbition) и ТРНА (Трепонема Pallidum Haemagglutination Assay). Висока степен на специфичност има тестът 19S/IgM/FTA-Abs (1). Диагнозата на НС остава труден проблем и досега. Прието е, че положителният тест VDRL в ликвора е достатъчен за диагнозата. Съществуват обаче случаи с фалшиво положителни резултати, както и възможност да има болест при негативна серологична реакция. По отношение на това какво точно се прави за сигурна серологична диагноза няма златен стандарт и клиничната несигурност продължава да съществува. Въпреки това положителните специфични тестове, и най-вече FTA, в ликвора могат да се приемат като серологично доказателство за НС (1). При описания от нас случай има силно положителни VDRL (в серум и ликвор) и ТРНА в ликвор, както и типичен за заболяването ликворен синдром на плеоцитоза и хиперпротеинораксия.

Менинговакуларният НС се появява 5 до 10 години след първичния афект - средно около 7 години. Артериитът на Heubner се характеризира с лимфоцитна инфилтрация на адвентицията на големите мозъчни съдове. Артериитът на Nissl-Alzheimer е пролиферативен процес и вълича предимно интимата на малките съдове (5). Засягането на vasa vasorum предизвиква некроза на мускулните и еластичните клетки на средния слой на артериите и пролиферация на субендометална фиброзна тъкан с постепенно стеснение на артериалните стени, което предразполага към инфарктни лезии. Малки исхемични огнища могат да се развият в п. caudatus и п.

lenticularis. Рядко могат да възникнат аневризмални съдови разширения. Инфарктите могат да бъдат лакунарни, както и от басейните на средна мозъчна артерия (62%) и на базиларната артерия (12%) (инфаркт в последната има при описаният от нас случай). Най-честите симптоми са хемипарези, афазии, зрителни нарушения, гизартрия, Паркинсонов синдром, хореоатетоза. (4) При засягане на малките артерии на кората (ендартериит на Nissl-Alzheimer) се развива дементен синдром с нарушена памет и ориентация. Наблюдавани са делири, състояния на мания, налудни идеи и параноя. Състоянието наподобява прогресивна парализа, но психичната симптоматика не е така богато изразена. Тази форма на менинговакуларния сифилис се нарича луетична псевдопарализа (3). Деменцията при луетичната псевдопарализа и при прогресивната парализа, въпреки снижената честота на паренхимните форми на НС, остава сред първите десет причини за интелектуален упадък, с оглед на което при такива случаи се препоръчва, като рутинно изследване, провеждане на серологична диагностика за установяване на сифилис. При описания от нас случай има леко забавена мисловна дейност и дискретни нарушения в краткосрочната памет, които отклонения могат да бъдат интерпретирани в контекста на горе написаното.

Епилептичните прояви при НС са обичайни - около 24% от всички болни. Описват се комплексни парциални пристъпи, дължащи се на темпорална локализация на луетичния васкулит, случаи с огнищни двигателни пристъпи и генерализирана периодична активност при ЕЕГ изследване или епилептичен статус като единствена проява на неразпознат НС (9). Клиничните и ЕЕГ данни при описания от нас случай не ни дадоха основание да приемем неговите припадъчни състояния като епилептична проява. След започване на лечението пациентът не е имал нови подобни инциденти.

Въпреки добре познатото от пропеедвтиката значение на изчерпателното разпитване и изследване на болния, диагнозата при този пациент не е била поставена веднага. Няколко месеца той е бил лекуван за лумборадикуларен синдром, по повод болки в кръста, изтръпване на двата крака и тазово-резервоарни нарушения. При постъпване в клиниката се установява квадрипарамиден синдром с по-силно ангажиране на краката, където мускулния тонус е спастично повишен, а болният е с двустранна коремна арефлексия и с клоуси на стъпалата. Въпреки че нямаме потвърждение от МРТ на това ниво, тези клинични симптоми биха могли да се обяснят с второ огнище в миелона. При менинговакуларния сифилис може да бъде засегнат гръбначния мозък с картината на трансверзален миелит - най-често на торакално ниво (т.н. спастична парализа на Erb), също така могат да бъдат наблюдавани картини на синдром на латерална амиотрофична склероза, Braun-Sequard и др. (4). Менингомиелитните форми са по-късни и обикновено възникват по времето на паретично-табетичния сифилис. Характеризират се с прогресираща долна парализа, тазоворезервоарни нарушения и варираща степен на увреда на сетивните пътища. (10) Синдромът на трансверзален миелит и менингомиелит трябва да бъде разграничаван от табес дорзалис, който е паренхимната форма на спинална луетична лезия. Симптомите на табеса - мускулна хипотония, хипо- и арефлексия, стрелкаци болки, парестезии, нарушен ставно-мускулен и вибрационен усет, атаксия и мехурни разстройства се дължат на увреда на задните коренчета в лумбо-сакралните отдели и на дегенерация на задните стълбци на гръб-

начния мозък. Заболяването настъпва бавно с инкубационен период от 10-20 години, като този срок може да варира от 5 до 50 години, а напоследък се описват случаи с бърза прогресия (напр. при 26 годишен мъж, 3 години след появата на първичния сифилис (15)). При описания от нас случай се установяват парестезии в краката, леко нарушение в ставно-мускулния, вибрационния и двустранно-пространствения усет, тазово-резервоарни нарушения при повишен мускулен тонус, проприоцептивна хиперрефлексия. Това прави малко вероятно възможността да се касае за ранен етап на табес дорзалис, но такава не трябва да се пренебрегва, като се имат предвид наличието на мудни зенични реакции на светлина и двустранно побледняване на папилите. Зеничните абнормности, които се причиняват от дегенерация в мезенцефалния тегментум, се установяват при почти всички болни с табес дорзалис. 70-80% от тези болни имат типичен симптом на Argyll-Robertson (2), характеризира се с много тесни, често неравни зеници, които не реагират на светлина, при запазена реакция на акомодация (15). При останалите болни се срещат други отклонения - едно от тях е вялата зенична реакция на светлина, която се открива рано при табеса, докато истинският Argyll-Robertson, висцералните кризи и атрофията на зрителните нерви се появяват в късните стадии на болестта (15).

При описания от нас случай, ако изключим побледняването на папилите, липсва увреда на ЧМН. При НС вследствие на базален менингит се засягат 7, 8, 6 и 2 ЧМН – предимно в този ред (5). При лезия на ЧМН, в диференциално-диагностичния план винаги трябва да влиза и НС. Описват се случаи с лезии на ЧМН без друга неврологична симптоматика, включително и с нормален брой на ликворни клетки, с лека хиперпротеиноракия и положителни серологични тестове за сифилис (7).

Невролозите смятат, че опознаването на НС има по-голямо теоретично, отколкото практично значение (14). Подобен възглед се поддържа от редките срещи с такива болни. Това заболяване продължава да съществува не само в страни със слабо икономическо развитие или при застрашените контингенти. Броят на годишно докладваните случаи нараства, например в САЩ през 1956 г. те са били 10 000, а през 1990 г. - 50 000. HIV инфекцията повишава риска от НС. Непълното лекуване на ранните форми на сифилис и пропускането на диагностиката при всички етапи на болестта са фактор, който довежда до засилване на разпространението му.

Описваме този случай, за да покажем диференциално диагностичните проблеми при това заболяване и да напомним, че сифилис трябва да влиза в съображение като причина за менингити, мозъчни инсулти, деменции, епилепсии, лезии на ЧМН и болести на гръбначния мозък.

*Авторите изказват благодарност на Д-р К. Генова за помощта при извършване на ЯМР изследване на пациента и предоставяне на образите.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Няголова Д., Спиров Г. Лабораторна диагностика на сифилиса. В: Сифилис. Под редакцията на Г. Спиров. Мед. Издателство „Арко“, 2000, 227-252.
2. Спиров Г., Даскалов М., Няголова Д. Върху съвременната патоморфоза на невросифилиса с пренос от един случай. Дерматология и венерология. 1990, 4, 44-50.
3. Шомеков П., Цветанова, Е., Спиров Г., Няголова Д., Кирякова Н., Даскалов М. Ликворни изследвания при болни с вторичен сифилис. Трети конгрес на българските дерматолози с международно участие, Пловдив, 1980.
4. Шомеков П. Сифилис на централната нервна система. В: Сифилис. Под редакцията на Г. Спиров. Мед. Издателство „Арко“, 2000, 156-182.
5. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden D. Neurology in clinical practice. Spirochetal disease. Butterworth-Heinemann. 1991, 1067-1071.
6. Goetz C. Textbook of clinical neurology. Spirochete infections. 2004, 931-933.
7. Jacob M, Salmon P, et al. Beware of neurosyphilis. J Neurol 2005, 252: 609-610.
8. Knudsen, R. Menezes MS. Neurosyphilis. 2007, e-medicine.com
9. Phan T, Somerville E, Chen S. Intractable epilepsy as initial manifestation of neurosyphilis. Epilepsia 1999, 40:1309-1311.
10. Rowland L, Merritt's textbook of neurology. Spirochete infection. Williams & Wilkins, 1995, 200-208.
11. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psy 2004, 75: 1727-1730.
12. Vassileva E, Klissurski M, Dascalov M, Krastev E, Terziev I. The role of transcranial Doppler in assessment of patient with optic neuritis due to tuberculous optochiasmatic arachnoiditis and basal cerebral arteritis. A case report. [poster] 11th European Stroke conference, Geneva, 29 May - 1 June 2002. Cerebrovascular diseases. 13: 2002; Suppl 3, pp 77.
13. Vassileva E, Klissurski M, Dascalov M. Transcranial Doppler in tuberculous meningitis: A case study. ACTA Clinica Croatica. 2004, 43:137-142.
14. Victor M, Ropper H, Adam's and Victor's principles of neurology. Neurosyphilis. Mc Graw-Hill, 620-626.
15. Weihong L, Huazhong X. et al. Rapidly progressive tabetic neurosyphilis. Chinese Medical Journal 2003, 116 (9): 1432-1434.

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р М. Клисурски, дм, главен асистент  
МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология,  
ул. "Бяло море" No 8, София 1527,  
тел: (02) 9432-160 /597 /516  
e-mail: mklissurski@yahoo.com*

*Address for correspondence*

*M. Klissurski, MD  
"Queen Joanna" University Hospital,  
8 Bialo more street, 1527 Sofia  
Tel: (02) 9432-160/ 597 /516  
e-mail: mklissurski@yahoo.com*