

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

ТОМ 7 / БРОЙ 4
ОКТОМВРИ, 2007



VOLUME 7 / NUMBER 4
OCTOBER, 2007

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

- ГЕНОТИП-ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР
Ш. Мехрабиан, А. Трайков156
- ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ УВРЕДА НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТА
П. Цветанов, И. Вълков, И. Миланов, Р. Русев161
- НАРУШЕНИЯ НА ЛИПИДНАТА ОБМЯНА И ТЯХНОТО ЛЕЧЕНИЕ
Д. Масларов, Г. Спасов164

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- НЕВРОНАВИГАЦИЯТА – ВИСОКОТЕХНОЛОГИЧНО СРЕДСТВО В МИНИМАЛНО-ИНВАЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ЦНС
Я. Енчев, Р. Попов, К. Романски, М. Маринов, В. Бусарски172
- БОЛЕСТ НА WILSON – КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
М. Даскалов, О. Григорова177
- КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ СИНДРОМА НА ТОРАКО-ЛУМБАЛНИЯ ПРЕХОД И НЕГОВАТА РОЛЯ СРЕД ЛУМБАЛНАТА БОЛКОВА ПАТОЛОГИЯ
М. Караджова181
- ЕФЕКТИВНОСТ НА ТОПИРАМАТЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ
З. Захариев, Е. Витева, Т. Маркова185
- АКСОНАЛНА ФОРМА НА БОЛЕСТТА НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ С МУТАЦИИ В МИТОФУЗИНОВИЯ ГЕН – ФЕНОТИПНИ ПРОЯВИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ
В. Гергелчева, С. Чернинкова, А. Шмаров, Е. Цолова, А. Йорданова, И. Търнев190

CONTENTS

REVIEWS

- GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN ALZHEIMER'S DISEASE
S. Mehrabian, L. Traykov156
- ELECTROPHYSIOLOGIC CHANGES IN SPINAL ROOT LESIONS
P. Tzvetanov, I. Volkov, I. Milanov, R. Rousseff161
- PASMA LIPID DISTURBANCES AND THEIR TREATMENT
D. Maslarov, G. Spasov164

ORIGINAL PAPERS

- NEURONAVIGATION – HIGH-TECH MEANS IN THE MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF THE CNS DISEASES
Y. Enchev, R. Popov, K. Romansky, M. Marinov, V. Bussarsky172
- WILSON'S DISEASE – CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT
M. Daskalov, O. Grigorova177
- CLINICAL RESEARCH ON THORACO-LUMBAR JUNCTION SYNDROME AND ITS ROLE IN THE LOW BACK PATHOLOGY
M. Karadjova181
- EFFECTIVENESS OF TOPIRAMATE IN PATIENTS WITH EPILEPSY
Z. Zahariev, E. Viteva, T. Markova185
- AXONAL TYPE OF CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE WITH MUTATIONS IN THE MITOFUSIN GENE – PHENOTYPE MANIFESTATIONS IN BULGARIAN PATIENTS
V. Guerguelcheva, S. Cherninkova, A. Shmarov, E. Zolova, A. Jordanova, I. Tournev190

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. Списанието съдържа следните рубрики:

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

-Оригинални статии - до 8 страници, включително таблици, фигури, книжопис. 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, констативни, методи, резултати, обсъждане и книжопис.

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

Книжописът 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 книжописа. Данните в книжописа 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 книжката, 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

ГЕНОТИП-ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР
Ш. Мехрабиан, А. Трайков156

ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ УВРЕДА НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТА
П. Цветанов, И. Вълков, И. Миланов, Р. Русев161

НАРУШЕНИЯ НА ЛИПИДНАТА ОБМЯНА И ТЯХНОТО ЛЕЧЕНИЕ
Д. Масларов, Г. Спасов164

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

НЕВРОНАВИГАЦИЯТА – ВИСОКОТЕХНОЛОГИЧНО СРЕДСТВО В МИНИМАЛНО-ИНВАЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ЦНС
Я. Енчев, Р. Попов, К. Романски, М. Маринов, В. Бусарски172

БОЛЕСТ НА WILSON – КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
М. Даскалов, О. Григорова177

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ СИНДРОМА НА ТОРАКО-ЛУМБАЛНИЯ ПРЕХОД И НЕГОВАТА РОЛЯ СРЕД ЛУМБАЛНАТА БОЛКОВА ПАТОЛОГИЯ
М. Караджова181

ЕФЕКТИВНОСТ НА ТОПИРАМАТЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ
З. Захариев, Е. Витева, Т. Маркова185

АКСОНАЛНА ФОРМА НА БОЛЕСТТА НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ С МУТАЦИИ В МИТОФУЗИНОВИЯ ГЕН – ФЕНОТИПНИ ПРОЯВИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ
В. Гергелчева, С. Черникова, А. Шмаров, Е. Цолова, А. Йорданова, И. Търнев190

ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ И ЛИПИДНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ БОЛНИ С ТРАНЗИТОРНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ И ХРОНИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНФАРКТИ
И. Велчева, Г. Николова194

ИЗМЕРВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА ПАРКИНСОНОВАТА БОЛЕСТ ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ – БЪЛГАРСКИ ПРЕВОД И ВАЛИДИЗАЦИЯ НА PDQL
А. Тодорова, К. Стамболиева199

СЪОБЩЕНИЯ И РЕЦЕНЗИИ

СЪОБЩЕНИЕ ОТ УПРАВИТЕЛНИЯ СЪВЕТ НА СДРУЖЕНИЕ „БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ“203

СЪОБЩЕНИЕ ОТ РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ НА СПИСАНИЕ „БЪЛГАРСКА НЕВРОЛОГИЯ“203

ОБУЧИТЕЛЕН КУРС НА EFNS/EANO/BANO СОФИЯ, 18-20 ОКТОМВРИ 2007 Г.204

ПРОФ. ШИПКОВЕНСКИ – IN MEMORIAM ...205

CONTENTS

REVIEWS

GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN ALZHEIMER'S DISEASE
S. Mehrabian, L. Traykov156

ELECTROPHYSIOLOGIC CHANGES IN SPINAL ROOT LESIONS
P. Tzvetanov, I. Volkov, I. Milanov, R. Rousseff161

PASMA LIPID DISTURBANCES AND THEIR TREATMENT
D. Maslarov, G. Spasov164

ORIGINAL PAPERS

NEURONAVIGATION – HIGH-TECH MEANS IN THE MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF THE CNS DISEASES
Y. Enchev, R. Popov, K. Romansky, M. Marinov, V. Bussarsky172

WILSON'S DISEASE – CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT
M. Daskalov, O. Grigorova177

CLINICAL RESEARCH ON THORACO-LUMBAR JUNCTION SYNDROME AND ITS ROLE IN THE LOW BACK PATHOLOGY
M. Karadjova181

EFFECTIVENESS OF TOPIRAMATE IN PATIENTS WITH EPILEPSY
Z. Zahariev, E. Viteva, T. Markova185

AXONAL TYPE OF CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE WITH MUTATIONS IN THE MITOFUSIN GENE – PHENOTYPE MANIFESTATIONS IN BULGARIAN PATIENTS
V. Guerguelcheva, S. Cherninkova, A. Shmarov, E. Zolova, A. Jordanova, I. Tournev190

CORRELATIONS OF THE HEMORHEOLOGICAL AND LIPID VARIABLES WITH THE COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS AND CHRONIC CEREBRAL INFARCTIONS
I. Velcheva, G. Nikolova194

MEASURING THE IMPACT OF PARKINSON'S DISEASE ON QUALITY OF LIFE – BULGARIAN TRANSLATION AND VALIDATION OF PDQL
A. Todorova, K. Stambolieva199

INFORMATION

INFORMATION OF THE EXECUTIVE BOARD OF THE BULGARIAN SOCIETY OF NEUROLOGY203

INFORMATION OF THE EDITORIAL BOARD OF „BULGARIAN NEUROLOGY“203

EFNS/EANO/BANO TEACHING COURSE 18-20 OCTOBER 2007, SOFIA204

IN MEMORIAM – PROF. N. CHIPKOVENSKY ..205

Обзор

ГЕНОТИП-ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛЕСТТА
НА АЛЦХАЙМЕР

Ш. Мехрабиан, А. Трайков

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

SUMMARY

GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN
ALZHEIMER'S DISEASE

S. Mehrabian, L. Traykov

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

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder typically resulting in memory loss, visuospatial deficits, and relative sparing of personality until late in the disease course. Mutations in 3 genes are associated with familial cases of early onset AD: amyloid precursor protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1), and Presenilin 2 (PSEN2). To date, 27 APP, 157 PSEN1 and 11 PSEN2 mutations resulted to familial AD have been reported. Early onset AD typically exhibits variations in biological features, such as age of onset, severity and multiple clinical phenotypes. Patients with PSEN1 and APP mutations have an earlier age of onset than PSEN2 mutations. The clinical manifestations are different in different mutations. The most of PSEN1 mutations are associated with classic clinical picture of AD. However, there are reports of patients who develop AD with variety of other clinical phenotypes including behavioral changes, epilepsy, myoclonus, spastic paraparesis, parkinsonism, seizures, amyloid angiopathy and fronto-temporal dementia. Patients with PSEN2 mutations tend to have mild disease expression in comparison with PSEN1 mutations. There are several reports of patients with PSEN2 mutations clinically characterized by long-term progression and clinical course of mild cognitive impairment for several years before development of dementia, which suggests long disease duration.

In cases where the inheritance pattern is unclear and in sporadic cases the $\epsilon 4$ allele of the Apolipoprotein E (ApoE) gene was identified as a major risk factor contributing to the pathogenesis of AD in about 20-45% of the cases. ApoE $\epsilon 4$ allele is associated with an earlier age of onset, rapid progression and severe pathologic changes.

KEY WORDS: genotype-phenotype, Alzheimer's disease

РЕЗЮМЕ

Болезтта на Алцхаймер (БА) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с паметови нарушения, зрително-пространствени нарушения и сравнително съхранени поведенчески реакции в началото. Открити са мутации в гените за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP) (Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (PSEN1) (Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (PSEN2) (Levy – Lahad, et al., 1995a) при фамилен случаи на БА с ранно начало и автосомно-доминантен тип на предаване. До момента са съобщени 27 APP, 157 PSEN1 и 11 PSEN2 мутации причинили фамилен БА. Болезтта на Алцхаймер с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването. Възрастта на де-

бюта при пациентите е значимо по-ранна при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации. Клиничните симптоми, асоциирани с БА също са различни при различните мутации. Голяма част от PSEN1 мутациите са асоциирани с класическа картина на БА, но при някои е налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парализация, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронтотемпорална деменция. Клиничният фенотип на PSEN2 мутации е сравнително по-лек от PSEN1 мутации. Някои от описаните фенотипове при пациенти с БА носители на PSEN2 мутации се характеризират с дългосрочна прогресия и клинична картина на леки когнитивни нарушения няколко години преди развитието на дементен синдром. Когато започва на унаследяване не е ясен или при спорадичните случаи на БА, $\epsilon 4$ алел на Аполипопротеин ген (ApoE) е рисков фактор за развитие на БА при около 20-45% от случаите и е асоцииран с по-ранното начало на заболяването, по-бърза прогресия и по-тежки патологични промени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: генотип-фенотип, болест на Алцхаймер

Болезтта на Алцхаймер (БА) е заболяване с неизяснена етиология. Генетични фактори и фактори от околната среда играят важна роля за експресията на фенотипа. Най-много доказателства за генетичния характер на заболяването за сега са намират сред семейства с дебют на заболяването преди 65 годишна възраст. В тази връзка е добре да се припомни, че в зависимост от възрастта на поява на първите симптоми, в научната литература се различават две форми на БА, които са клинично и патологично много подобни:

- Болест на Алцхаймер с ранно начало (Early Onset Alzheimer's disease) – преди 65 годишна възраст.

- Болест на Алцхаймер с късно начало (Late Onset Alzheimer's disease) – след 65 годишна възраст.

Началото на заболяването е след 65 годишна възраст при повече от 95% от пациентите с БА.

През последните години, молекулярно-генетичният анализ на моногенни невродегенеративни заболявания постигна голям успех в насока идентифициране на генетичните дефекти при БА. За момента са открити мутации в ген за синтеза на Amyloid Precursor Protein (13), Presenilin 1 (45) и Presenilin 2 (21) при фамилен случаи на БА с ранно начало и автосомно-доминантен тип на предаване. Тези мутации са причина за 30-50% от автосомно-доминантните случаи и около 1% от всички случаи с БА. APP генът се смята за рядка причина за фамилен БА с ранно начало, докато мутациите в PSEN гените причиняват повече от 80% от фамилените случаи на БА. До момента са съобщени 27 APP, 161 PSEN1 и 11 PSEN2 мутации причинили фамилен БА. Мутациите в откритите гени се установяват рядко, но са важни за пресимптоматичната диагностика на членове на фамилии с автосомно-доминантна форма на БА. Когато започва на

унаследяване не е ясен или при спорадичните случаи на БА, $\epsilon 4$ алел на аполипопротеин ген (АпоЕ) се установява като основен рисков фактор при около 20-45% от случаите.

Невропатологично БА се характеризира с екстрацелуларни невритни плаки с отлагане на β -амилоид ($\beta A4$) в мозъка и мозъчните съдове и интрацелуларни неврофибриларни дегенерации водещи до прогресивна зауба на неврони и синапси. Наблюдават се също вариабилни степени на съдово амилоидно отлагане (амилоидна ангиопатия-АА) (11). Големият брой описани фамилии, с патологично верифицирана БА с ранно начало, носители на патогенни мутации води до заключението, че съществува връзка между наличието на тези мутации и ранното развитие на патологичните изменения при БА.

Болезтта на Алцхаймер е невродегенеративно заболяване, чието начало има относително стереотипен невропсихологичен фенотип, характеризира се с амнестични нарушения, леки ексекютивни нарушения, афатични нарушения най-често с дефицит в конфронтационното назоваване, съществени зрително-пространствени нарушения, със сравнително съхранени поведенчески реакции (9).

В ранните стадии психиатричната картина най-често се характеризира с прояви на апатия, възбуда, тревожност и раздразнителност. В късните стадии преобладават поведенчески разстройства като дезинхибиция, налудности и зрителни халюцинации (28).

1. ГЕНОТИП-ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО

Подобно на групи моногенни заболявания БА с ранно начало показва значителни вариации във фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в дебюта, тежестта и клиничната картина на заболяването. Тези вариации може да се дължат на специфични алели на дадения ген, фактори на околната среда или модифициращи гени. Поради тези причини дори между фамилии с една и съща мутация може да се наблюдава хетерогенност по отношение на възрастта на началото, клиничните и невропатологичните характеристики.

За моногенните форми на заболяването е характерна вариабилна експресия на фенотипа: един и същ генетичен дефект може да причини различни фенотипове; определена клинична форма на деменция може да се причини от различни мутации в различни гени поради алелна и генетична хетерогенност.

Пенетрантността на мутациите в APP, PSEN1 и PSEN2 е екстремно висока, въпреки че се описват и някои фамилии с PSEN1 мутации, които имат носители на мутацията без развитие на болестта до 65 годишната възраст (37, 42).

При пациент с типичен фенотип на БА с дебют преди 65 годишна възраст, откриването на познатата PSEN1, PSEN2 и APP мутация в повечето случаи е доказателство за БА, въпреки че съществуват бенигни замени на аминокиселини, които не водят до нарушената им функция и не се асоцират с увеличен риск за поява на БА (25).

Невропатологичното верифициране на БА, подробни ДНК анализи и установяване на мутация в членове развили заболяването или липсата ѝ в по-голям брой здрави индивиди от същата популация са от полза за доказване патогенната функция на нова мутация.

APP МУТАЦИИ

Генетичните изследвания при БА започват с изследването на хромозома 21, тъй като в мозъка на всички пациенти със синдром на Даун се откриват същите невропатологични характеристики, както и при пациенти с БА (26). В семейства с БА с ранно начало се открива скаченост с хромозомен участък 21q11.2-21 (47). Приблизително по същото време, Tanzi и съавт. (1988) локализират APP гена в същия генетичен интервал. APP е един от най-убедителните функционални кандидаг-гени при БА, тъй като неговият белтъчен продукт след като се подложи на протеолиза в невроните на мозъка се превръща в $\beta A4$ протеин- основният компонент на амилоидните плаки при БА. APP е housekeeping ген, съставен от 18 екзона. Той кодира белтък, който е разположен в клетъчната мембрана на нервните клетки и е изграден от голям извънклетъчен домен и малка цитоплазматична опашка (4, 49). За патогенната роля на този ген при БА говори факта, че до момента са открити 27 различни генни мутации в различни фамилии с БА с ранно начало. Всички мутации са разположени в екзони 16 и 17 на гена, в близост до протеолитичното място водещо до образуването на бета-амилоид. Средната възраст на начало на заболяването при носителите на APP е 49 ± 7 г. Известно е, че APP генотипът модулира възрастта на начало на заболяването при повечето, но не при всички фамилии с APP мутации. Lippa и съавт. (2000) публикуват резултатите си от изследването на 90 пациента с доминантна форма на БА с ранно начало, които имат различни мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Те откриват, че възрастта на начало на заболяването и възрастта на леталния изход на пациентите е значимо по-ранна при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации.

При фамилии случаи на БА причинени от APP, PSEN1 и PSEN2 гени и при мозъчна амилоидоза често се наблюдава тежка церебрална амилоидна ангиопатия (33). Клиничният фенотип на APP мутации, които са разположени в участъка свързан с А β се характеризира с хеморагични инсулти и прогресивна деменция (8, 14, 32). APP мутации, които са извън този район, се проявяват като типична БА.

Първата описана APP мутация е (Glu693Gln) с клиничен фенотип на мозъчна хеморагия в средна възраст и прогресивна деменция в някои от индивидите. Невропатологичното изследване документира мозъчна амилоидна ангиопатия в съчетание с безформени плаки подобни на амилоидните, но без наличието на неврофибриларни дегенерации (1, 20, 53). Този синдром е познат като херeditарна мозъчна хеморагия с амилоидоза-Dutch (HCHWA-D).

Клиничната картина на APP (T174I) мутация в африканска фамилия се характеризира с бързо прогресираща деменция, с начало в четвърта декада, с ранна поява на паметови нарушения, гърчове, миоклонус, паркинсонизъм и спастичност. Забелязват се характерови промени и патологично социално поведение. Фенотипът на тази мутация прилича на проявите на фенотипа при много фамилии с PSEN 1 мутации (40). Моторни нарушения и паркинсонизъм са описани при иранска фамилия с APP мутация в същия участък (34). Тези прояви, в съчетание с кортикални телца на Леви, са установени при друга фамилия с APP мутация (41). Тежката картина на миоклонус и моторните разстройства може да се дължи на бързата прогресия на заболяването и ранното му начало или да е в резултат на расови различия, фактори

на околната среда или под въздействието на други модулиращи гени.

PSEN1 МУТАЦИИ

Мутации в APP гена могат да обяснят появата на БА в ограничен брой семейства, главно с EOAD. Широко-мощабен геномен анализ (Genome-wide search) в големи семейства с EOAD води до откриването на скаченост на EOAD с генетични маркери върху хромозома 14q24.3 (29, 42, 46, 52). Фактът, че няколко независими генетични лаборатории съобщават за скаченост на БА с този хромозомен район потвърждава, че в него са намира ген, чиито мутации водят до развитието на БА. Генът е наречен presenilin 1 (PSEN1). Състои се от 13 екзона и кодира мембранен белтък с шест до осем трансмембранни домена (12). За разлика от APP, мутациите върху PSEN1 са разположени по цялата дължина на гена.

При фамилен БА с ранно начало в резултат на PSEN1 мутации се засягат същите региони на главния мозък както и при късните форми, но се наблюдава по-масивно отлагане на β A4 протеин. При фамилен БА с ранно начало може да се открият и допълнителни невронни промени. Така например, телца на Леви и невритни плаки съдържачи агрегати от неразтворим α -synuclein са намерени в амигдалата при 20% от пациентите с PSEN1 или APP мутации (22). PSEN1 мутациите формират по-голямата част от случаите с фамилен БА и са със средна възраст на начало на заболяването през четвърта декада. Най-младите описани пациенти са с възраст на дебюта през ранна втора декада.

С увеличаване броя на установените PSEN1 мутации се наблюдават серия от асоциирани клинични фенотипове, характеризирани се с когнитивен дефицит, но с различни неврологични симптоми и патологични варианти. Голяма част от PSEN1 мутациите са асоциирани с класическа картина на БА, въпреки че се наблюдават и значителни междуфамилни вариации. При някои е наличие асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парепареза, предхождача, съпътстваща или появяваща се след деменцията, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронтотемпорална деменция. *In vitro* експерименти показват, че PSEN1 мутациите при такива пациенти водят до много високи нива на натрупване на β A4 протеин в мозъка (15).

Една от клиничните особености при пациенти с PSEN1 мутации е наличието на паркинсонизъм или зрителни халюцинации (16). В тази връзка внимание заслужава и корелацията намерена между позицията на мутациите в PSEN1 гена и наличието на амилоидна ангиопатия в мозъчните съдове, водеща до лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество. Тази невропатологична находка е установена при пациенти с PSEN1 мутации след кодон 200 (27). Клиничната картина със спастична парепареза и екстрапирамидни белези може да се обясни с данните за подкорови промени установени на МРТ, като не се изключва и едно по-дифузно разпространение на телца на Леви в главния мозък (55).

Друга клинична особеност при пациенти с PSEN1 мутации е наличието на поведенчески разстройства (17). Клиничната картина на поведенческите отклонения може да се обясни с подкорови промени, установени на МРТ и засягане на фронтални и фронтосубкортикални кръгове (38).

Още в най-ранните литературни данни са описани случаи на пациенти с БА, в съчетание със спастична па-

рапареза. Първия случай съобщава Barrett (2), който описва пациент с БА дебютираща през третата декада с атипични неврологични нарушения, включващи спастична парепареза. По-късно, Van Brogaert и съавт. (51) съобщават за фамилен БА в съчетание със спастична парепареза при белгийска фамилия. При трима от 5 засегнати членове когнитивните нарушения предхождат спастичната парепареза, а при останалите двама оплакваната дебютират с нарушения на походката, докато когнитивният дефицит е установен съответно 2 и 12 години след това. Освен типичните плаки и неврофибрилните дегенерации при БА, при двата случая са документирани генерализирана атрофия на мозъка и дегенерация на кортико-спиналния тракт.

Първият случай с PSEN1 мутация в съчетание със спастична парепареза се установява през 1997 г. в голяма финландска фамилия, като се предполага потенциалната генетична етиология за този неврологичен вариант на фамилен БА (19).

През 2000 г. Houlden и съавт., съобщават две фамилии с БА с ранно начало в съчетание със спастична парепареза причинена от PSEN1 мутациите водещи до вариант на БА характеризиращ се със "cotton-wool" плаки на мозъка (големи плаки без амилоиден център и невритна дистрофия). Смята се, че този фенотип е особено тежка форма на БА. *In vitro* експерименти са показали, че PSEN1 мутациите при такива пациенти водят до изключително високи нива на натрупване на β A4 протеин в мозъка (15).

Напоследък има съобщения за няколко фамилии с картина на фронтотемпорална деменция, с преобладаващи промени в личността и поведението. При тези фамилии са открити нови PSEN1 мутации. При семействата са такъв фенотип е направена само една мозъчна аутопсия с данни за фронтална лобарна атрофия с невронална захуба, телца на Пик и липса на плаки (10).

PSEN2 МУТАЦИИ

На базата на хомология с PSEN1 е открит и друг ген свързан с БА: PSEN2. Той се намира в хромозомен район 1q42.3 (21). Интересното е, че генетична скаченост с този район се съобщава първоначално в т. нар. Волжко-Германска група от семейства с БА, които първо емигрират от Германия в Русия, а по-късно в САЩ. В тези семейства е открита мутацията Asn1141Ile в PSEN2 гена (21). До момента са намерени 10 мутации в този ген. Пациентите с PSEN2 мутации показват по-голяма хетерогенност, средна възраст на начало на заболяването 59 ± 7 и широка вариация във възрастта на началото е след 65 годишна възраст. При по-възрастните членове с БА е възможно да възникне съвпадение със спорадичните форми на заболяването. Аполипопротеин Е генът (ApoE) модифицира възрастта на началото на заболяването при спорадичните случаи на БА. ApoE трудно се изследва при пациенти с фамилен БА поради сравнително малкото засегнати индивиди от всяка отделна фамилия (21).

Клиничният фенотип на PSEN2 мутации се доближава до клиничната картина на спорадична БА и е сравнително по-лек от PSEN1 мутации. Някои от описаните в литературата фенотипове на пациенти с БА и PSEN2 мутации, се характеризират с дългогодишна прогресия и клинична картина на АКН няколко години преди развитието на дементен синдром.

Описаните вариации във възрастта на началото с

около 20 години при различните членове на една фамилия показва вариации във фенотипа. Този факт, в съчетание с описаните други спорадични случаи на PSEN мутациите, е важен при разработване на индикации за генетично тестване, генетичното консултиране и развитието на стратегии за забавяне на заболяването при тези пациенти.

Описва се (T122R) PSEN2 мутация при трима засегнати членове на една италианска фамилия с атипична клинична картина, доминирана на поведенчески разстройства и езикови нарушения (3).

2. ГЕНОТИП-ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР С КЪСНО НАЧАЛО

При пациенти с БА с късно начало не са открити мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Широкомащабен геномен анализ в големи семейства с БА с късно начало открива данни за скаченост с хромозомен участък 19q13.2 (35). По същото време невробиохимични изследвания показват, че в плазмата на пациенти с БА има високи концентрации на Аполипопротеин Е (АпоЕ), кодиран от АпоЕ гена (31). В гръбначно-мозъчна течност АпоЕ се свързва с висок афинитет към имобилизиран β -амилоид (48). Тези два вида изследвания показват, че АпоЕ е функционален кандидат-ген за БА, който се картира в 19q13-района. В кодиращата област на този ген са открити два генетични полиморфизма в аминокиселинни позиции 112 (Cys) и 158 (Arg). Те водят до три основни белтъчни изоформи. АпоЕ- β 3 (Cys112Arg158) е най-честата изоформа, с алелна честота 75% в Кавказката популация. Другите два чести алела са АпоЕ- ϵ 2 (Cys112Cys158) и АпоЕ- ϵ 4 (Arg112Arg158) с честоти съответно 10% и 15%. Генетична асоциация е открита между АпоЕ- ϵ 4 алела и фамилни и спорадични случаи с LOAD (43, 54). Няколко независими проучвания показват, че АпоЕ- ϵ 4 алела има дозов ефект върху риска от развитие на БА, докато АпоЕ- ϵ 2 алела има протективен ефект (6). Мултицентрово проучване, проведено през 1997г., показва че при хетерозиготните носители от Кавказката раса на един АпоЕ- ϵ 4 алел има три пъти по-висок риск, а при хомозиготните носители от същата раса – 8 пъти по-висок риск за развитие на БА (5). АпоЕ- ϵ 4 алел е асоцииран с по-ранна възраст на началото на заболяването. Наличието на всеки алел предизвиква намаляване на възрастта на дебюта с около 5 години. Обратно на тези наблюдения, АпоЕ- ϵ 2 намалява риска от развитие на болестта и увеличава възрастта на дебюта. Тази връзка на АпоЕ полиморфизмите с БА е значима само в кавказката популация. При чернокожите такава зависимост не е установена, въпреки че тук честотата на АпоЕ- ϵ 4 алела е сравнително висока (18).

АпоЕ алелите могат да модулират развитието на патологичните промени при БА. Пациенти с БА и носители на АпоЕ ϵ 4 алел показват по-бърза атрофия на мозъка и по-съществено уголемяване на вентрикулите, по-силно изразена атрофия на темпоралния дял, енториналната кора, повишена акумулация на амилоид β A4 протеин и по-голям брой на сенилни плаки и неврофибриларни агрегации (39). Обратно, АпоЕ ϵ 2 може да намали развитието на патологичните промени при БА (30).

За първи път Craig D. и съвът (2004) съобщават, че в напреднал стадий на БА съществува по-голям риск от поведенчески нарушения (възбуда и агресия) при пациенти носители на АпоЕ ϵ 4 алел. АпоЕ ϵ 4 е свързан и с по-бърза прогресия на заболяването и по-бързо разпространение на патологичните промени от хипокампа към

фронтно-темпоро-париеталните дялове. Фронталното засягане корелира добре с проявите на агресия и възбуда и с вторично нарушение в допаминергичните и серотонинергичните системи (50). При наличие на АпоЕ ϵ 4 алел по-бързата прогресия на патологичните промени вторично довежда до ускоряване появата на поведенчески разстройства.

В заключение, БА с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в дебюта, тежестта и клиничната картина на заболяването. При някои фамилии с установени мутации са налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парапареза, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронтно-темпорална демениция. Колкото повече добре фенотипизирани фамилии бъдат скринирани за мутации в APP и PSEN, толкова повече се очертава по-комплексен клиничен спектър с по-голяма хетерогенност на фенотипа. При спорадичните случаи на БА или когато начина на унаследяване не е ясен, ϵ 4 алел на аполипопротеин ген (АпоЕ) е рисков фактор за развитие на БА и е асоцииран с по-ранното начало на заболяването, по-бърза прогресия и по-тежки патологични промени.

Генетично тестване се препоръчва при фамилни случаи и при случаи с начало на заболяването преди 65 годишна възраст. Очаква се бъдещи терапевтични интервенции да се базират върху молекулярната патогенеза и да не бъдат само палиативна и симптоматична мярка. Ако в бъдеще се открие лечение за тези заболявания, пациентите с идентифициран генетичен дефект и уточнена патогенеза са най-подходящите случаи за терапевтичните интервенции.

ЛИТЕРАТУРА

- Bakker, E., van Broeckhoven, C., Haan, J., Voorhoeve, E., van Hul, W., Levy, E., Lieberburg, I., Carman, M.D., van Ommen, G.J., Frangione, B. DNA diagnosis for hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) *Am J Hum Genet.*, 49, 1991, 3, 518-521
- Barret, A. A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nervous Mental Disorder*, 4c, 1913, 361-364.
- Binetti, G., Signorini, S., Squitti, R., Alberici, A., Benussi, L., Cassetta, E., Frisoni, G.B., Barbiero, L., Feudatari, E., Nicosia, F., Testa, C., Zanetti, O., Gennarelli, M., Perani, D., Anchini, D., Ghidoni, R., Rossini, P.M. Atypical dementia associated with a novel presenilin-2 mutation. *Ann Neurol.*, 54, 2003, 6, 832-836.
- Chartier-Harlin, M.C., Crawford, F., Houlihan, H., Warren, A., Hughes, D., Fidani, L., Goate, A., Rossor, M., Roques, P., Hardy, J. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353, 1991 6347, 844-846
- Corbo, R.M., Scacchi, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet.*, 63, 1999, 4, 301-310.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Rimmer, J.B., Locke, P.A., Conneally, P.M., Schmechel, K.E. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.*, 7, 1994, 2, 180-184.
- Craig, D., Hart, D.J., McIlroy, S.P., Passmore, A.P. Association analysis of apolipoprotein E genotype and risk of depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 19, 2005, 2-3, 154-157.
- Cras, P. Differential diagnosis in dementia. *Acta Neurol Belg.*, 98, 1998, 2, 186-189.
- Cummings, J.L. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 21, 2000, 6, 845-861.
- Dermaut, B., Kumar-Singh, S., Engelborghs, S., Theuns, J., Rademakers, R., Saerens, J., Pickut, B.A., Peeters, K., van den Broeck M, Vennekens, K., Claes, S., Cruts, M., Cras, P., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., De Deyn, P.P. A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. *Ann Neurol.*, 55, 2004, 5, 617-626.
- Dickson, T.C., Vickers, J.C. The morphological phenotype of beta-amyloid plaques and associated neuritic changes in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 105, 2001, 1, 99-107.
- Doan, A., Thinakaran, G., Borchelt, D.R., Slunt, H.H., Ratovitsky, T., Podlinsky, M., Selkoe, D.J., Seeger, M., Gandy, S.E., Price, D.L., Sisodia, S.S. Protein topology of presenilin 1. *Neuron*, 17, 1996, 5, 1023-1030.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, 1991, 6311, 704-706.
- Grabowski, T.J., Cho, H.S., Vonsattel, J.P., Rebeck, G.W., Greenberg, S.M. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.*, 49, 2001, 6, 697-705.
- Herreman, A. Total inactivation of γ -secretase activity in presenilin-deficient

- embryonic stem cells. *Nature Cell Biol*, 2, 2000, 7, 461-462.
16. Houlden, H., Baker, M., McGowan, E., Lewis, P., Hutton, M., Crook, R., Wood, N.W., Kumar-Singh, S., Geddes, J., Swash, M., Scaravilli, F., Holton, J.L., Lashley, T., Tomita, T., Hashimoto, T., Verkoniemi, A., Kalimo, H., Somer, M., Paetau, A., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., Golde, T., Hardy, J., Haltia, M., Revesz, T. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques is caused by PS-1 mutations that lead to exceptionally high amyloid-beta concentrations. *Ann Neurol*, 48, 2000, 5, 806-807.
 17. Houlden, H., Crook, R., Dolan, R.J., McLaughlin, J., Revesz, T., Hardy, J. A novel presenilin mutation (M233V) causing very early onset Alzheimer's disease with Lewy bodies. *Neurosci Lett*, 313, 2001, 1-2, 93-95.
 18. Kalaria, R.N., Ogeng'o, J.A., Patel, N.B., Sayi, J.G., Kitinya, J.N., Chande, H.M., Matusa, W.B., Mtui, E.P., Kimani, J.K., Premkumar, D.R., Koss, E., Gatere, S., Friedland, R.P. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east Africans. *Brain Res Bull.*, 44, 1997, 5, 573-577
 19. Kwok, J.B., Taddei, K., Hallupp, M., Fisher, C., Brooks, W.S., Broe, G.A., Hardy, J., Fulham, M.J., Nicholson, G.A., Stell, R., St George Hyslop, P.H., Fraser, P.E., Kakulas, B., Clarette, R., Relkin, N., Gandy, S.E., Schofield, P.R., Martins, R.N. Two novel (M232T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. *Neuroreport*, 14, 1997, 8, 1537-1542.
 20. Levy, E., Carman, M.D., Fernandez-Madrid, I.J., Power, M.D., Lieberburg, I., van Duinen, S.G., Bots, G.T., Luyendijk, W., Frangione, B. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*, 248, 1990, 4959, 1124-1126.
 21. Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.E., Jondro, P.D., Schmidt, D.S., Wang, K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269, 1995, 5226, 973-977.
 22. Lippa, C.F., Nee, L.E., Mori, H., St George-Hyslop, P. Abeta-42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. *Lancet*, 352, 1998, 9134, 1117-1118.
 23. Lippa, C.F., Fujiwara, H., Mann, D.M., Giasson, B., Baba, M., Schmidt, M.L., Nee, L.E., O'Connell B., Pollen, D.A., St George-Hyslop, P., Ghetti, B., Nochlin, D., Bird, T.D., Cairns, N.J., Lee, V.M., Iwatsubo, T., Trojanowski, J.Q. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol*, 153, 1998, 5, 1365-1370.
 24. Lippa, C.F., Schmidt, M.L., Nee, L.E., Bird, T., Nochlin, D., Hulette, C., Mori, H., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. AMY plaques in familial AD: comparison with sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2000, 11, 100-104.
 25. Lleo, A., Blesa, R., Queralt, R., Ezquerro, M., Molinuevo, J.L., Pena-Casanova, J., Rojo, A., Oliva, R. Frequency of Mutations in the Presenilin and Amyloid Precursor Protein Genes in Early-Onset Alzheimer Disease in Spain. *Arch Neurol*, 59, 2002, 1759-1763.
 26. Mann, D.M. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev*, 43, 1988, 2, 99-136.
 27. Mann, D.M., Takeuchi, A., Sato, S., Cairns, N.J., Lantos, P.L., Rossor, M.N., Haltia, M., Kalimo, H., Iwatsubo, T. Cases of Alzheimer's disease due to deletion of exon 9 of the presenilin-1 gene show an unusual but characteristic beta-amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. *Neuropathol Appl Biol*, 27, 2001, 3, 189-196.
 28. Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., Gornbein, J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 1996, 1, 130-135.
 29. Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., Lannfelt, L. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nature Genet*, 1, 1992, 5, 345-347.
 30. Nagy, Z., Esiri, M.M., Jobst, K.A., Johnston, C., Litchfield, S., Sim, E., Smith, A.D. Influence of the apolipoprotein E genotype on amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 69, 1995, 3, 757-761
 31. Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*, 541, 1991, 1, 163-166.
 32. Nilsberth, C., Westlind-Danielsson, A., Eckman, C.B., Condron, M.M., Axelman, K., Forsell, C., Stenh, C., Luthman, J., Teplow, D.B., Younkin, S.G., Naslund, J., Lannfelt, L. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci.*, 4, 2001, 9, 887-893
 33. Nochlin, D., Bird, T.D., Nemens, E.J., Ball, M.J., Sumi, S.M. Amyloid angiopathy in a Volga German family with Alzheimer's disease and a presenilin-2 mutation (N141I). *Ann Neurol*, 43, 1998, 1, 131-135.
 34. Pasalar, P., Najmabadi, H., Noorian, A.R., Moghimi, B., Jannati, A., Soltanzadeh, A., Krefit, T., Crook, R., Hardy, J. An Iranian family with Alzheimer's disease caused by a novel APP mutation (Thr714Ala). *Neurology*, 58, 2002, 10, 1574-1575.
 35. Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C., Yamaoka, L.H., Hung, W.Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., Welsh, K.A. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet.*, 48, 1991, 6, 1034-1050.
 36. Ponte, P., Gonzalez-DeWhitt, P., Schilling, J., Miller, J., Hsu, D., Greenberg, B., Davis, K., Wallace, W., Lieberburg, I., Fuller, F. A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature*, 331, 1988, 6156, 525-527.
 37. Poorkaj, P., Sharma, V., Anderson, L., Nemens, E., Alonso, M.E., Orr, H., White, J., Heston, L., Bird, T.D., Schellenberg, G.D. Missense mutations in the chromosome 14 familial Alzheimer's disease presenilin 1 gene. *Hum Mutat.*, 11, 1998, 3, 216-221.
 38. Queralt, R., Ezquerro, M., Lleo, A., Castellvi, M., Gelpi, J., Ferrer, I., Acarin, N., Pasarin, L., Blesa, R., Oliva, R. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 2002, 2, 266-269.
 39. Raber, J., Huang, Y., Ashford, J.W. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging*, 25, 2004, 5, 641-650.
 40. Rogaeva, E. The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.*, 2, 2002, 1, 1-10. Review
 41. Rosenburg, R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*, 54, 2000, 2045-2054.
 42. Rossor, M.N., Fox, N.C., Freeborough, P.A., Harvey, R.J. Clinical features of sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurodegeneration*, 5, 1996, 4, 393-397. Review.
 43. Saunders, A.M., Roses, A.D. Apolipoprotein-E4 allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease. *Stroke*, 24, 1993, 1416.
 44. Schellenberg, G.D., Kamino, K., Bryant, E.M., Moore, D., Bird, T.D. Genetic heterogeneity, Down syndrome, and Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res*, 379, 1992, 215-226.
 45. Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J.F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sansos, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Tanzi, R.E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M., St George-Hyslop, P. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 1995, 6534, 754-760.
 46. St George-Hyslop, P., Haines, J., Rogaev, E., Mortilla, M., Vaula, G., Pericak-Vance, M., Foncin, J.F., Montesi, M., Bruni, A., Sorbi, S. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nat Genet.*, 2, 1992, 4, 330-334.
 47. St George-Hyslop, P.H., Tanzi, R.E., Polinsky, R.J., Haines, J.L., Nee, L., Watkins, P.C., Myers, R.H., Feldman, R.G., Pollen, D., Drachman, D. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science*, 235, 1987, 4791, 885-890.
 48. Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., Roses, A.D. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 1993a, 5, 1977-1981.
 49. Tanzi, R.E., Haines, J.L., Watkins, P.C., Stewart, G.D., Wallace, M.R., Hallowell, R., Wong, C., Wexler, N.S., Conneally, P.M., Gusella, J.F. Genetic linkage map of human chromosome 21. *Genomics*, 3, 1988, 2, 129-136.
 50. Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V., Cummings, J.L. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 49, 2001, 3, 355-361.
 51. Van Bogaert, L., Maere, M., De Smedt, E. Sur les formes familiales precoces de la maladie d'Alzheimer. *Monatsschrift Psychiatr Neurol.*, 1940, 102, 249-301.
 52. Van Broeckhoven, C., Backhovens, H., Cruts, M., De Winter, G., Bruylant, M., Cras, P., Martin, J.J. Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. *Nat Genet.*, 2, 1992, 4, 335-339
 53. Van Broeckhoven, C., Haan, J., Bakker, E., Hardy, J.A., Van Hul, W., Wehnert, A., Vegter-Van der Vlis, M., Roos, R.A. Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). *Science*, 248, 1990, 4959, 1120-1122.
 54. Van Duijn, C.M., Stijnen, T., Hofman, A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 1991, 20 Suppl 2:S4-12.
 55. Yokota, O., Terada, S., Ishizu, H., Ujike, H., Ishihara, T., Nakashima, H., Yasuda, M., Kitamura, Y., Ueda, K., Checler, F., Kuroda, S. NACP/alpha-synuclein, NAC, and beta-amyloid pathology of familial Alzheimer's disease with the E184D presenilin-1 mutation: a clinicopathological study of two autopsy cases. *Acta Neuropathol (Berl.)*, 2002, 104(6), 637-48

Адрес за кореспонденция:

д-р Шима Мехрабиан

УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел.: 0887 42 86 76

e-mail: shima_meh@yahoo.com

Обзор

ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ УВРЕДА
НА СПИНАЛНИТЕ КОРЕНЧЕТАП. Цветанов¹, И. Вълков¹, И. Миланов², Р. Русев³¹Катедра Неврология и неврохирургия, Университетска болница, Медицински университет-Плевен²Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум", София³Сектор по клинична неврофизиология, Университетска болница, Медицински университет-Плевен

SUMMARY

ELECTROPHYSIOLOGIC CHANGES IN SPINAL ROOT
LESIONS

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

The aim of the present study is to survey the available electrophysiologic techniques helpful in identifying root damages.

The presence of fibrillation or positive sharp waves in paraspinal muscles occurs seven to ten days earlier than elsewhere and shows lesions at least as proximal as the root. Changes of the F-wave (absence, a prolonged latency, a significant side-to-side difference, increased dispersion, or decreased persistence) correlated with proximal motor axonal dysfunction. The H-reflex is a measure of the integrity of the S1 sensory root. Somatosensory evoked potentials are particularly useful in indicating disease when sensory symptoms or signs predominate.

There is a 70-80% correlation between clinical, myelographic, and electrophysiologic findings, but only one may be abnormal. Therefore the findings complement each other in the overall evaluation for spinal root lesions.

KEY WORDS: radiculopathy, electromyography, F-wave, H-reflex, SEP

РЕЗЮМЕ

Цел на настоящия обзор е да се проучат възможностите на наличните електрофизиологични методики за диагностициране на коренчева увреда.

Наличие на фибриляции и позитивни остри вълни в параспиналната мускулатура се установява десет дни по-рано в сравнение с другите мускули и е белег на коренчева увреда. Промените на F-вълната (липса, удължена латентност, значими side-to-side различия, увеличена дисперсия или намалена персистенция) добре корелират с проксималната аксонална моторна увреда. H-рефлексът е показател за интегритета на сетивните влакна в състава на S1 коренче. Изследването на соматосензорните евокирани потенциали е от особена полза при заболявания с преобладаваща сетивна симптоматика.

В около 70-80% от случаите на коренчева лезия се установява добра корелация на клиничните, миелографски и електрофизиологични методики, въпреки че е възможна абнормност и само на една от тях. Следователно за правилното диагностициране на коренчева увреда е необходимо взаимното им допълване при общото изследване на болния.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: радикулопатия, електромиография, F-вълна, H-рефлекс, СЕП

Установяването на коренчева увреда понякога е трудна клинична задача. Затрудненията могат да възникнат при преобладаване на болковия синдром и отсъ-

ствие на обективна клинична симптоматика или при наличие на изразен неврологичен дефицит без болка. Промените, установявани при неконтрастната рентгенография на гръбнака се увеличават с напредване на възрастта, но корелацията им с клиничната картина е най-често слаба. Контрастната миелография често установява клинично незначими промени. Често пъти се откриват две или повече нива на увреда без да може да се идентифицира мястото на водещата увреда. Освен това при рентгенографското изследване се визуализират структурните промени, които не винаги имат функционално значение. Следователно има належаща необходимост от добра физиологична оценка на коренчевата увреда.

Изгледната електромиография (ЕМГ), оценката на късите отговори (F-вълна и H-рефлекс), соматосензорните евокирани потенциали (СЕП) са важни диагностични местове за установяване на коренчева увреда, определянето на нейната степен и топика.

ИГЛЕНА ЕЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Електромиографската локализация на коренчевата лезия се основава на установяване на промени в съответни на засегнатото коренче мускули и липса на такива в останалите мускули. Доказателства за остра мускулна генервация (фибриляции или позитивни остри вълни) се намират най-рано в параспиналните мускули, между първата и втора седмица след увредата (12, 13, 20, 24). Подобни промени се откриват в проксималната мускулатура в периода между втора и пета седмица и не по-рано от шеста седмица за дисталната мускулатура.

Наличието на остри генервационни промени обаче не би трябвало да бъде единствен критерий за наличие на коренчева увреда. Електромиографските параметри търпят промени във времето след първоначалното коренчево засягане. Редуцираният рекруйтмънт е изключително важен и ранен електромиографски белег, корелиращ със степента на невропраксия. Появата на полифазни потенциали се установява след около десет седмици, като резултат от реинервация и реорганизация на двигателната единица. Добавянето на тези електромиографски белези към острите генервационни промени сигнификантно увеличава диагностичната стойност на изгледната ЕМГ (6, 18, 34).

Промените в параспиналните мускули могат да бъдат единствен белег на коренчева увреда (12, 13, 20, 24). Нещо повече, комбинацията от фибриляции в параспиналните мускули, които се инервират от задните първични клонове и едновременно с това на нормални сетивни нервни акционни потенциали е доказателство за наличие на проксимално разположена (спрямо дорзалния ганглий) коренчева лезия.

Инервацията на повърхностно разположената параспинална мускулатура се характеризира с изразено сегме-

нтно припокриване и следователно нейното изследване не е достоверно при определяне топиката на увредата (16, 22). За разлика от повърхностната, дълбоката мускулатура в лумбалния регион има специфична сегментна инервация и изглената ЕМГ може да даде полезна информация за нивото на коренчевата увреда (31).

За съжаление цервикалната параспинална мускулатура (дори и дълбоката) има слаба сегментна специфичност и дори изолирани промени в нея не корелират със специфично ниво на коренчева увреда (16, 22, 31).

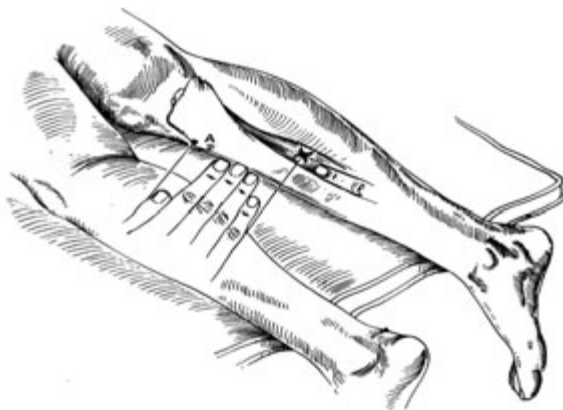
При търсене на лумбосакрална радикулопатия, изследването на глутеалните мускули и *m. tibialis posterior* е изключително важно, въпреки че рядко се изпълнява при рутинните изследвания. Така например при L5 синдром, в *m. gluteus medius* (Фиг. 1) се намират по-често белези



Фиг. 1 Изглена електромиография – топична локализация на инсерцията на изгления електрод при изследване на *m. gluteus medius* (A-crista iliaca)

на денервация, отколкото в дисталната мускулатура. За разлика от L5, при увреда на S1 дисталният *m. gastrocnemius* се засяга по-често от *m. gluteus maximus* (5). Изследването на проксималните и глутеални мускули позволява да се изключи наличието на полиневропатия.

Клиничното разграничаване на перонеална пареза от L5 радикулопатия понякога е трудно, тъй като сетивните промени не винаги са убедителни. Намирането на денервационни или реинервационни промени в *m. tibialis posterior* (Фиг. 2), който се инервира основно от L5 корен



Фиг. 2 Изглена електромиография – топична локализация на инсерцията на изгления електрод при изследване на *m. tibialis posterior* (A-tuberositas tibiae)

(чрез *n. tibialis posterior*) е белег за коренчева лезия (17).

От друга страна електромиографското изследване на някои мускули може да даде грешна информация. Така например *m. extensor digitorum brevis* (инервиран предимно от L5 корен) е подложен на хронична денервация с

напредване на възрастта, което се потвърждава от хистохимичните (19) и физиологичните (35) изследвания. Поради това, установяването на повишен брой полифазни потенциали с увеличена продължителност и амплитуда при неговото изследване не трябва да се счита непременно за белег на L5 радикулопатия.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА F-ВЪЛНА ПРИ РАДИКУЛОПАТИЯ

F-вълната е късен отговор в резултат от антидромна активация на мотоневроните в предните рога на гръбначния отговор при супрамаксимална аксонална стимулация. Нейното наименование се дължи на факта, че за първи път е записвана от малките мускули на ходилото (27). Такъв отговор обаче може да бъде отвеждан от всеки друг мускул. Не е докрай изяснено дали антидромната стимулация въздейства директно на предните рога или достига до тях индиректно чрез клетките на Renshaw, или след гендритна активация (14). При всички случаи обаче F-отговора не дава информация за аферентните пътища на централната нервна система, дори F-отговор е получаван след трансверзална миелотомия и след горзална коренчева ризотомия (28).

Средната амплитуда на F-отговора е само 1% от амплитудата на M-отговора. Не е ясно дали намаленото отношение се дължи на редуциране на броя мотоневроните или е израз на тяхната намалена възбудимост.

F-отговорът с най-къса латентност се провежда по най-дебелите и бързопровеждащи моторни влакна. За да сме сигурни, че е определена най-късата латентност е необходимо да бъдат записани най-малко 5 отговора или за предпочитане 10 отговора (8, 9, 23). Различията в латентностите на отделните F вълни нормално варират до 7 msec и регистриранията на отговорите с по-удължени латентни времена води до грешка при изчисляване на проксималната скорост на провеждане (30).

Латентните времена на F-вълната корелират с дължината на крайниците. Презчисляването им обаче съобразно дължината на крайниците внася допълнителна грешка, поради трудностите при определяне на точната дължина между китката и цервикалната област и още повече между глезена и лумбалния гръбнак (12).

Удължена латентност се установява в 14 до 47 % от случаите с радикулопатия (8, 9, 12, 13). Промени на параметрите на F-отговора може да се окажат единствени в първата седмица от началото на коренчевата увреда (12, 13). Съществува корелация между степента на клинично установения моторен дефицит и типа на промените на F-отговора (7, 8). Така например, при плегия F-вълната обикновено липсва, а при пареза е със сигнификантно удължена латентност. В случаите на лек двигателен дефицит, съчетан със сетивни нарушения, се наблюдават изразени side-to-side различия (в норма <2 msec). Персистенцията на F-вълната и степента на десинхронизация са също потенциално важни, макар и слабо проучени показатели. Те също са ранен белег на коренчева увреда и съответно се редуцират или увеличават (12, 13).

РЕФЛЕКС НА HOFFMAN (H)

H-рефлексът е електрически еквивалент на фазичния рефлекс на разтягане. Тъй като той се предизвиква от стимули прилагани директно върху нервния ствол (като по този начин се заобикалят мускулните времена), то неговата латентност е до 3 sec по-къса от тази на механично индуцирания отговор (например с неврологично чукче). За разлика от F-вълната, H-рефлекса е моноси-

напътен рефлекс. Неговата латентност дава полезна информация за провеждането в проксималните сегменти на аксоните. Н-рефлексът се различава от F-вълната и по това, че той възниква при субмаксимални стимули, като амплитудата му намалява при увеличение интензивността на стимулацията. Неговата конфигурация и амплитуда е почти като на М-отговора, като при последователните стимулации слабо варират. За съжаление при възрастни пациенти Н-рефлексът може да се предизвика без затруднения само при стимулация на *m. tibialis posterior* (в областта на поплитеалната ямка) и при отвръждане от *m. gastrocnemius*. В чисто практически план, рефлексът може да се използва само за оценка на аферентните S1 проводници (2, 3).

С малки изключения Н-рефлексът отразява състоянието на Ахиловия рефлекс. По този начин невъзможността да се получи Ахилов рефлекс се придружава от загуба на Н-рефлекса. Отслабеният Ахилов рефлекс се придружава от Н-рефлекс с удължена латентност или от сигнификантна *side-to-side* разлика. Като нормална латентност за Н-рефлекса се приема тази в границите на 28 ± 2 msec. Нормалната горна граница е 33,5 msec, а *side-to-side* различията в норма са $< 1,5$ msec. Ранен и диагностично важен белег е намалението на амплитудата на Н-рефлекса с повече от 50% от тази на здравата страна и/или установяването на десинхронизация (2).

Проучванията на Н-рефлекса при L5 радикулопатия не показват той да има някакви диагностични възможности (3).

СОМАТОСЕНЗОРНИ ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ (СЕП)

Сетивните симптоми при радикулопатия се откриват най-често изолирано или предхождат моторния дефицит. Поради това изгледана ЕМГ и изследването на F-вълната може да бъдат с нормални параметри въпреки коренчевата лезия.

Латентното време на СЕП отразява преминаването на електрическия импулс през проксималната част на периферния нерв, нервния плексус, коренчетата и централната нервна система. При условие, че няма патологични промени в централната нервна система, СЕП могат да се използват за оценка на интегритета на проксималната част на периферните сетивни аксони (в т.ч. спиналните коренчета). Въпреки че в последните години СЕП се изследват с диагностична цел основно при болни с множествена склероза (4), то някои нови проучвания показват, че те имат диагностична стойност и при увреда на спиналните коренчета (11, 15, 32).

Обикновено СЕП се получават след стимулация на смесен моторно-сензорен нерв (най-вече *n. medianus* в областта на китката) и по-рядко *n. tibialis* и *n. fibularis* в областта на глезена. Тъй като стимулацията е мулти-сегментна на практика е невъзможно да се установят аномалии на СЕП при увреда само на един единствен спинален корен. В последните години се използват по-прецизни методи, като напр. дерматомни СЕП, при които отговорите се записват след стимулация на кожни нерви, отговарящи на едно или най-много две сегментни нива (10).

Промените на СЕП параметрите при коренчева увреда варират от удължаване на латентните времена (отговарящо на забавено провеждане) до редуциране на амплитудите (отговарящо на блок в провеждането) на соматосензорния импулс. В редки случаи е възможно отсъ-

ствието на СЕП отговор. Фактът, че подобни абнормности могат да се установяват и без съпровождащ неврологичен дефицит или миелографски промени показва, че те имат добра диагностична чувствителност при коренчевите увреждания (10, 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на цервикалните и лумбо-сакралните увреди се увеличава и това води до загуба на средства и време за тяхното лечение. Точната оценка на коренчевата увреда не е лесна, особено що касае вземането на решение за оперативна интервенция. Получаването на информация на основата на различни диагностични методи прави по-лесна задачата за вземане на правилно решение. Клиничните, неврорентгенологичните и електрофизиологичните методи при оценката на коренчевата увреда не са конкурентни, дори напротив, тъй като се допълват взаимно (установява се корелация в 70 до 80%).

Електрофизиологичните изследвания (подобно на клиничните и неврорентгенологичните) когато са извършени непълно или неправилно носят по-голяма вреда, отколкото ако въобще не са осъществени.

Твърде малко са електрофизиологичните проучвания при повтаряща се/продължаваща коренчева увреда и при постоперативните състояния. Мястото им в постоперативното проследяване на пациентите е ограничено, особено при липса на предоперативни протоколи и база за сравнение. Неврологичните функции след началното увреждане рядко се възвръщат към изходните нормални нива, дори и в случаи на пълно клинично оздравяване. Така например, генервационните промени в параспиналната мускулатура се редуцират напълно най-рано 2 години след оперативната интервенция (21, 25, 26, 33), поради което постоперативното проследяване (за разлика от предоперативното) е без особена диагностична стойност.

ЛИТЕРАТУРА

- Allison, J., Goff, W.R., Williamson, P.D. On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked response. *Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory Eps. Progress in Clinical Neurophysiology*, 1979, 7, 51-68.
- Braddom, R.L., Johnson, E.W. Standardization of H reflex and diagnostic use in S1 radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 1974, 55, 161-166.
- Braddom, R.L., Johnson, E.W. H reflex: Review and classification with suggested clinical uses. *Arch Phys Med Rehabil*, 1974, 55, 412-417.
- Chiappa, K.H. Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology*, 1980, 30, 110-123.
- Conrad, B., Benecke, R. Electromyographic examination of gluteal muscles in the differential diagnosis of lumbar herniated disc. *Arch Psych Nervenkr*, 1979, 277, 333-339.
- Crane, C.R., Krusen, E.M. Significance of polyphasic potentials in the diagnosis of cervical root involvement. *Arch Phys Med Rehabil*, 1968, 49, 403-406.
- Eisen, A., Odusote, K. Amplitude of the F-wave: A potential means of documenting spasticity. *Neurology*, 1979, 29, 1306-1309.
- Eisen, A., Schomer, D., Melmed, C. The application of F-wave measurements in the differentiation of proximal and distal upper limb entrapments. *Neurology*, 1977, 5, 662-688.
- Eisen, A., Schomer, D., Melmed, C. An electrophysiological method for examining lumbosacral root compression. *Can J Neurol Sci*, 1977, 4, 117-123.
- Eisen, A., Elleker, G. Sensory nerve stimulation and evoked cerebral potentials. *Neurology*, 1980, 30, 1097-1105.
- El Negamy, E., Sedgwick, E.M. Delayed cervical somatosensory potentials in cervical spondylosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1979, 42, 238-241.
- Fisher, M.A., Shivdige, A.J., Teixeira, C., Granier, L.S. Clinical and electrophysiological appraisal of significance of radicular injury in back pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978, 41, 303-306.
- Fisher, M.A., Shivdige, A.J., Teixeira, C., Granier, L.S. The F response – a clinically useful physiological parameter for the evaluation of radicular injury. *EMG Clin Neurophysiol*, 1979, 19, 67-75.
- Fisher, M.A. Physiology and clinical use of the F response. *Minimonography #13. American Association of Electromyography and Electrodiagnosis*, Rochester, 1980.
- Ganes, T. Somatosensory conduction times and peripheral cervical and cortical evoked potentials in patients with cervical spondylosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1980, 43, 683-689.
- Gough, J.G., Koepke, G.H. Electromyographic determination of motor root

- levels in erector spinae muscles. Arch Phys Med Rehabil, 1966, 47, 9-11.
17. Heffernan, L.P.M. Electromyographic value of the tibialis posterior muscle. Arch Phys Med Rehabil, 1979, 60, 170-174.
 18. Hoover, B.B., Caldwell, J.W., Krusen, E.M., Muckelroy, R.N. Value of polyphasic potentials in diagnosis of lumbar root lesions. Arch Phys Med Rehabil, 1970, 51, 546-548.
 19. Jennekens, F.G.I., Tomlinson, B.C., Walton, J.N. Extensor digitorum brevis: Histological and histochemical aspects. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972, 35, 124-132.
 20. Johnson, E.W., Melvin, J.L. Value of electromyography in lumbar radiculopathy. Arch Phys Med Rehabil, 1971, 52, 239-243.
 21. Johnson, E.N., Burkhardt, I.A., Earl, W.C. Electromyography in postlaminectomy patients. Arch Phys Med Rehabil, 1972, 53, 239-243.
 22. Johnson, B. Morphology, innervation, and electromyographic study of the erector spinae. Arch Phys Med Rehabil, 1969, 50, 638-641.
 23. Kimura, J. F-wave velocity in the central segment of the median and ulnar nerves. A study in normal subjects and patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology, 1974, 24, 539-546.
 24. Knuttson, B. Comparative value of electromyographic, myelographic, and clinical-neurological examination in diagnosis of lumbar root compression syndrome. Acta Orthop Scan, 1961, 49 (suppl), 1-135.
 25. Mack, E.W. Electromyographic observations on the postoperative disc patients. Neurosurgery, 1951, 8, 469.
 26. Macnab, I., Cuthbert, H., Godfrey, C.M. The incidence of denervation of the sacrospinalis muscles following spinal surgery. Spine, 1977, 22, 294-298.
 27. Magladery, J.W., McDougal, D.B. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. Johns Hopkins Hosp Bull, 1950, 86, 267-290.
 28. Mayer, R.F., Feldman, R.G. Observations on the nature of the F-wave in man. Neurology, 1967, 17, 147-156.
 29. Miglietta, O.E. The F response after transverse myelotomy. New developments in electromyography and clinical neurophysiology. S. Karger, Basel, 323-327, 1973.
 30. Panayiotopoulos CP. F chronodispersion: a new electrophysiological method. Muscle Nerve, 1979, 2, 68-72.
 31. Pedersen, H.E. Blunck, C.J.F., Gardner, E. The anatomy of lumbosacral posterior rami and meningeal branches of spinal nerves (Sinu-vertebral nerves). J Bone Surg, 1956, 38A, 277-291.
 32. Scharmm, J., Oettle, G.J., Picert, T. Clinical application of segmental somatosensory evoked potentials (SEP) experience in patients with non-space occupying lesions. Evoked Potentials, University Park Press, Baltimore, 1980, 455-464.
 33. See, D.H., Kraft, G.H. Electromyography in paraspinal muscles following surgery for root compression. Arch Phys Med Rehabil, 1975, 56, 80-83.
 34. Waylonis, G.W. Electromyographic findings in chronic cervical radicular syndromes. Arch Phys Med Rehabil, 1968, 49, 407-412.
 35. Wiechers, D., Guyton, J.D., Johnson, E.N. Electromyographic findings in extensor digitorum brevis in normal population. Arch Phys Med Rehabil, 1976, 57, 84-85.

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

Обзор

НАРУШЕНИЯ НА ЛИПИДНАТА ОБМЯНА И ТЯХНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Д. Масларов, Г. Спасов¹

Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение,
¹Институт по невробиология – БАН

SUMMARY

PLASMA LIPID DISTURBANCES AND THEIR TREATMENT

D. Maslarov, G. Spasov

Lipids are essential building material of the body and accumulation of optimal fat reserves plays a very important role in thermoregulation and as nutritional reserves of high energy value.

Dyslipidemias are one of the major causes for development of a number of serious illnesses: ischemic heart disease, myocardial infarction, transient ischemic attacks, ischemic brain insult, diseases of peripheral arteries, etc. These diseases are the major cause of mortality, especially in developed countries.

Hyperlipidemias are classified into different types and the basis for this classification is the separation of lipoproteins into different fractions on electrophoresis or ultracentrifugation. A popular classification is that by Frederickson which was also adopted by the WHO.

Treatment of different types of hyperlipidemia includes a change in lifestyle, dietary regimen or combination with different drugs. A large portion of cholesterol, circulating in blood, is absorbed from the food, therefore a reevaluation of the type of diet should be made. An increasing number of investigators pay attention to the so called trans fatty acids which are, according to them, the major dietary risk factor. An increase in physical activity, weight reduction and giving up smoking are the obligatory measures that have to be undertaken prior to or together with the diet and drug treatment.

The use of a lot of medicinal products in the fight against overweight and dyslipidemias makes it necessary to conduct a comparative analysis of optimal strategies to be chosen for

treatment of these conditions. Statins - inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase in hepatocytes - have been the drugs of choice for treatment of hypercholesterolemia during the past few years. Naturally occurring compounds - Mevastatin, Lovastatin, Simvastatin - as well as synthetic products - Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin - are included in the statin group. Fibrates inhibit the synthesis of cholesterol and triglycerides. Other favorable effects of some fibrates include lowering of the level of uric acid in the blood, as well as improving some indices of hemostasis. Ezetimibe does not inhibit cholesterol synthesis in hepatocytes and does not increase bile acid excretion. Ezetimibe impedes the passage of sterines from bowel contents into blood vessels at the level of intestinal villi. Polycosanols play a role in lowering the total cholesterol concentration, improving the fraction distribution and have an effect on plaque formation. Omega-3-polyunsaturated fatty acids are very good co-medication in the treatment of dyslipidemias. Administered concurrently with a fibrate and niacin, they significantly decrease the serum level of triglycerides. Treatment of vessel walls damaged by atherosclerosis with Apolipoprotein A is a novel perspective approach. Extracorporeal delipidisation by apheresis is another method leading to fast regression of atherosclerosis. A hope for the future is also given by the discovery of RNA interference by Andrew Fire and Craig Mello for which they were granted the Nobel prize in physiology or medicine in 2006.

РЕЗЮМЕ

Мазнините са основни градивни елементи на организма, а натрупването на оптимални запаси от мазнини играе много важна роля в терморегулацията и като високоенергийни хранителни запаси.

Дислипидемията са една от основните причини за развитието на редица тежки заболявания: исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, транзиторни исхемични атаки, исхемичен мозъчен инсулт, заболявания на периферните артерии и др. Тези заболявания са основната причина за смъртността, особено в развитите страни.

Хиперлипидемията се разделят на различни типове, като основа за това е разделянето на липопротеините на различни фракции при прилагане на електрофореза и ултрацентрифузиране. Популярна класификация е тази на Frederickson, която е приета и от СЗО.

Лечението на различните видове дислипидемии е промяна в начина на живот, диетата или комбиниране с различни медикаменти. Значителна част от циркулиращия в кръвта холестерол се приема от храната, поради което трябва да се направи преоценка на вида на диетата. Все по-голям брой изследователи обръщат внимание на т. нар. транс-мастни киселини, които според тях представляват основния хранителен рисков фактор. Увеличаването на физическата активност, редукцията на телесното тегло и спирането на тютюнопушенето са задължителните мерки, които трябва да бъдат предприети преди или наред с диетата и медикаментозното лечение.

Приемането на много лекарствени средства за борба с наднорменото тегло и дислипидемията налага провеждането на сравнителен анализ на оптималните стратегии, които трябва да бъдат предпочетени при лечението на тези състояния. Основните лекарства за третиране на хиперхолестеролемиата през последните години са статините – инхибитори на хидроксиметилглютарил-СоА – редуктазата в хепатоцитите. В групата на статините се включват както естествено срещани съединения – мевастатин, ловастатин, симвастатин, така и синтетични препарати – аторвастатин, флувастатин, розувастатин, еризвастатин. Фибратите потискат синтеза на холестерол и на триглицериди. Други благоприятни ефекти на фибратите са понижаване на нивото на пикочната киселина в кръвта, както и подобряване на някои показатели на кръвосъсирването. Езетимиб не потиска синтеза на холестерола в хепатоцитите и не увеличава екскрецията на жлъчните киселини. Езетимиб пречиства на навлизането на стерини от съдържимо на чревния канал в кръвното русло на равнището на чревните власинки. Поликозанолите имат

ефект по отношение на намаляване на общата концентрация на холестерола, подобряване структурата на фракциите и имат ефект върху образуването на плаки. Омега-3-полиненаситените мастни киселини са едно много добро помощно средство при лечението на дислипидемията. Приложени заедно с фибрат и ниацин, те значително понижават серумното ниво на триглицеридите. Лечението на стените на поразените от атеросклероза съдове с аполипопротеини А е нов, перспективен подход. Екстракорпоралната делипидизация с афереза е друг метод, водещ до бърза регресия на атеросклерозата. Надежда за бъдещето дава и откриването на РНК-интерференцията от Andrew Fire and Craig Mello, за което те бяха наградени с Нобеловата награда по физиология или медицина за 2006 г.

Мазнините са основни градивни елементи на организма – една голяма част от клетъчните мембрани е изградена от холестерол, а натрупването на оптимални запаси от мазнини играе много важна роля в приспособяването на организма към неблагоприятни условия, като участници в терморегулацията и като високоенергийни хранителни запаси. При здравия човек получаването на мазнините с храната, производството в организма, транспортирането, депонирането, метаболизирането и елиминирането на липиди и продуктите от тяхната обмяна е сложен процес. Когато по някаква причина се наруши балансът на този процес и настъпят отчетливи промени в количествата на циркулиращите и депонираните липиди, това вече е тревожен сигнал, който налага своевременно противодействие.

Хиперлипидемия означава наличие на повишени нива на липидите в кръвта, а хиперлипидемията – повишени нива на липопротеините. В литературата могат да бъдат срещнати редица синоними на термина хиперлипидемия: липемия, липидемия, хиперлипемия, дислипидемия и др.

Дислипидемията са една от основните причини за развитието на редица тежки заболявания: исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, транзиторни исхемични атаки, исхемичен мозъчен инсулт, заболявания на периферните артерии и др. Тези заболявания са основната причина за смъртността, особено в развитите страни.

Холестероловите молекули в плазмата са свързани с липопротеините. Известни са четири основни класа ли-

Табл. 1. Класификация на хиперлипидемията на Frederickson.

Хиперлипидемия	Синоними	Нарушение	Лабораторен корелат	Лечение
ТИП I	Вierger-Gruetz синдром, Първична хиперлипидемия Фамилна хиперхиломикронемия	Намалена липопротеинлипаза (LPL) или променен ApoC2	Повишение на хиломикроните	Диета
ТИП IIa	Полигенна хиперхолестеролемиа Фамилна хиперхолестеролемиа	LDL рецепторен дефицит	Повишение само на LDL	Секвестри на жлъчната киселина, Статини, Никотинова киселина
ТИП IIb	Комбинирана хиперлипидемия	Намалени LDL рецептори и повишени ApoB	Повишение на LDL, VLDL и триглицериди	Статини, Никотинова киселина, Gemfibrosil
ТИП III	Фамилна дисбеталипопротеинемия	Дефект в ApoE синтеза	Повишение на IDL	Лекарство на избор: Gemfibrosil
ТИП IV	Ендогенна хиперлипемия	Повишена продукция на VLDL и намалено елиминиране	Повишение на VLDL	Лекарство на избор: Никотинова киселина
ТИП V	Фамилна хипертриглицеридемия	Повишена продукция на VLDL и намалени LPL	Повишение на VLDL и хиломикроните	Никотинова киселина, Gemfibrosil

попротеини: хиломикрони, липопротеини с много ниска плътност (VLDL), липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL). Известни са и по-рядко срещащи се типове като липопротеин (а) и подкласове на основните класове липопротеини. Около 65% от общото количество на плазмения холестерол се пренася в състава на LDL и около 25% - в HDL. Повишеното ниво на LDL е пряко свързано с риск от развитие на съдови усложнения и мозъчно-коронарни инциденти, затова и неговата регулация е основна терапевтична цел.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Хиперлипидемите се разделят на различни типове, като основа за това е разделянето на липопротеините на различни фракции при прилагане на електрофореза и ултрацентрифузиране. Една популярна класификация е тази на Frederickson (11), която е приета и от СЗО (Табл. 1)

ХИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ТИП I

Това е много рядка форма, която се дължи на дефицит на ензима липопротеинлипаза (LPL) или променен аполипопротеин С2. От лабораторните изследвания се установява повишение на хиломикроните – частици, които пренасят мастните киселини от храносмилателния тракт към черния дроб. В литературата заболяването може да бъде срещнато със следните синоними: Вuerger-Gruetz синдром, първична хиперлипидемия и фамилна хиперхиломикронемия. Среща се при 0.1% от населението. Лечението е контрол върху диетата.

ХИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ТИП II

Това е най-често срещаната форма и се разделя на два подтипа IIa и IIb, в зависимост от това дали към увеличеното ниво на LDL холестерола се добавя или не високо ниво на триглицеридите в кръвта.

ТИП III

Нарича се още фамилна хиперхолестеролемия. Може да бъде спорадична (дължаща се на грешки в диетата), полигенна или истинска фамилна хиперхолестеролемия. Последната се дължи на мутация на LDL рецепторния ген на 19 хромозома (0.2% от популацията) или ApoB гена (0.2%). Фамилната форма се характеризира с ксантоми на сухожилията, ксантелазми и ранно развитие на сърдечно-съдови заболявания.

ТИП IV

Високи нива на VLDL, което се дължи на свръхпродукция на различни субстрати: триглицериди, acetyl CoA или B-100. Тази форма може също да се дължи и на намален клирънс на LDL. Среща се у 10% от популацията.

Дели се на две групи:

- фамилна комбинирана хиперлипидемия;
- вторична комбинирана хиперлипидемия (обикновено в контекста на метаболитния синдром, за който се явява диагностичен критерий).

Лечението включва като начало модифициране на диетата, а при много пациенти се налага и прилагане на статини (HMG-CoA редуктазни инхибитори) с цел намаляване на кардио-васкуларния риск. Когато нивото на триглицеридите е значително завишено, могат да се включат фибрати. Препоръчването в миналото комби-

нирано прилагане на статини и фибрати крие риск от развитие на миопатия и рабдомиолиза, следователно трябва да се прилага в изолирани случаи и под строг мониторинг. Заедно със статините могат да се прилагат още ezetimibe, никотинова киселина и секвестри на жлъчната киселина. Напоследък се появиха някои данни, които подкрепят ползата от използването на растителни стероли и ω_3 -мастни киселини (27).

ХИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ТИП III

Тази форма се дължи на увеличени хиломикрони и IDL (intermediate density lipoprotein). Известна е още като дисбеталипопротеинемия или broad beta disease. Най-често се развива при ApoE E2/E3 генотип. Дължи се на висок холестерол VLDL (β -VLDL). Честотата е 0.02% от населението.

ХИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ТИП IV

Тази форма е характерна с високи триглицериди. Известна е още като хипертриглицеридемия или чиста хипертриглицеридемия. Среща се при 1% от населението.

ХИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ТИП V

Този тип е много подобен на тип I, но към увеличеното количество на хиломикроните се добавя и високо ниво на VLDL.

Некласифицираните форми са редки и включват: хипо-алфа липопротеинемия и хипо-бета липопротеинемия (честота 0.01 – 0.1%).

ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Наличието на високи нива холестерол в кръвта се обозначава с термина хиперхолестеролемия. Само по себе си това не е заболяване, а метаболитно разстройство, което е причина за развитието на много заболявания, най-вече от страна на сърдечно-съдовата система.

Повишените нива на холестерол проявяват специфични синдроми при продължително персистиране. Някои типове хиперхолестеролемия водят до специфични физикални находки:

- tendor xanthoma – удебеляване на сухожилията, дължащо се на натрупване на холестерол;
- xanthelasma palpebrum – жълтеникави плаки около клепачите;
- arcus senilis – белезникаво обезцветяване на периферната роговица.

Преди да бъде дадено заключение относно причината за развитието на проблема, измерването на нивото на общия холестерол в кръвта задължително трябва да се съпътства и с измерването на неговите субфракции. Субфракциите са LDL, HDL и VLDL. В миналото LDL и VLDL се измерваха директно рядко по финансови съображения. VLDL нивото е в пряка корелация с нивото на триглицеридите (обикновено около 45% от триглицеридите са съставено от VLDL). LDL обикновено се изчислява като резултат от групи фактори (общ холестерол минус HDL и VLDL). Този метод е наречен Friedewald calculation и формулата за изчисляване е следната:

LDL = Общ холестерол – HDL – (0.2 x триглицериди)

Съществуват и редица второстепенни причини за развитие на хиперхолестеролемия като:

- захарен диабет;

- нефротичен синдром;
- хипотиреоидизъм;
- анорексия нервоза;
- синдром на Zieve;
- фамилна обремененост;

● диета: сатурираните мазнини и холестеролът в храната водят до директно покачване на нивото на холестерола в кръвта. Сатурираните мазнини са главният виновник, но наличието на холестерол в храната също има влияние. По тази причина първата стъпка в комплекса от мерки е намаляване на консумацията на храни, богати на сатурирани мазнини и холестерол;

● телесна маса – наднорменото тегло е висок рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, а също води и до нарастване на холестерола. Намаляването на теглото корелира с намаляване нивото на LDL, общия холестерол и триглицериди, както и с покачване на HDL;

● физическа активност. Липсата на физическа активност е рисков фактор за сърдечни заболявания. Редовните физически упражнения също помагат за намаляване на LDL (“лошия”) холестерол и покачване на HDL (“добрия”) холестерол, като спомагат и за намаляване на телесното тегло;

- стресовите ситуации и недостатъчният отгъх.

За ролята на холестерола с висока плътност и този с ниска плътност, както и за съотношенията на различните фракции съществува сравнително единно мнение в средите на специалистите по съдови заболявания и липидолозите. Вероятно концентрацията на общия холестерол не оказва толкова значима патогенна роля, колкото приписваната ѝ по-рано (2). Наложил се представата, че плазмената концентрация на HDL холестерола е обратнопропорционална на риска от съдови заболявания и създаването на нови терапии за повишаването ѝ, както и подобряването на функцията на HDL представлява едно много перспективно направление (23,24).

Вреда върху здравето на населението нанасят и някои производители на хранителни продукти, особено на месни храни, като третират животните с големи количества хормони (естрогени, тестостерон и др.). Множеството диети, широко рекламирани от негодата сериозно подготвени лекари, често водят до сериозен дисбаланс в соматичното и психичното здраве на големи групи хора. Появил се и доста масова орторексия сред попросветените слоеве на населението.

Табл. 2. Референтни стойности на липидите в кръвта и оценка. (ATP III Classification – NIH from NHBLI for information on National Cholesterol Education Program (NCEP))

ПОКАЗАТЕЛ	СТОЙНОСТ (в mg/dl)	СТОЙНОСТ (в mmol/l)	Оценка
LDL холестерол	<100	2.6	Оптимально
	100 – 129	2.6 – 3.35	Близко за оптимальното
	130 – 159	3.36 – 4.15	Гранично високо
	160 – 189	4.16 – 4.91	Високо
Общ холестерол	≥ 200	≥ 5.2	Много високо
	< 200	< 5.2	Желателно
	200 – 239	5.2 – 6.21	Гранично високо
HDL холестерол	≥ 240	6.24	Високо
	< 40	1.04	Ниско
Съотношение общ холестерол/HDL	≥ 60	1.6	Високо
	Оптимально	< 5	< 5
Триглицериди	< 150	1.7	Желателно

Референтните стойности на липидите в кръвта на човека са показани в Табл. 2.

ЛЕЧЕНИЕ

ДИЕТА

Значителна част от циркулиращия в кръвта холестерол се приема от храната, поради което трябва да се направи преоценка на вида на диетата. Съществуват и редица други връзки между начина на хранене и нивата на холестерола в кръвта. От American Heart Association (AHA) има изготвен списък с препоръчителни/непрепоръчителни храни при установена хиперхолестеролемия.

Въглехидратите, особено рафинираните захари, водят до повишаване на нивото на триглицеридите в кръвта, понижаване на HDL и тенденция към увеличаване на LDL, следователно – към увеличен атерогенен потенциал.

Все по-голям брой изследователи обръщат внимание на т. нар. транс-мастни киселини (trans fatty acids), които според тях представляват основния хранителен рисков фактор. Основание за това дават резултатите от проучването Framingham Heart Study. Количеството на транс-мастните киселини може да бъде изчислено по следната формула:

Транс-мастни киселини=обща масти–(сатурирани+мононесатурирани+полинесатурирани)

По нареждане на FDA от 2007 година в САЩ е задължително върху опаковката на храните да се отбелязва съдържанието на транс-мастни киселини.

НАЧИН НА ЖИВОТ

Увеличаването на физическата активност, редуцията на телесното тегло и спирането на тютюнопушенето са задължителните мерки, които трябва да бъдат предприети преди или наред с диетата и медикаментозното лечение. Един прост начин за оценка на масата на индивида е да се изчисли индексът на телесната маса (ИТМ) който се формира като телесната маса (в kg), се раздели на височината на индивида (в метри, повдигнати на квадрат). Приема се, че ако ИТМ е над 25 единици, налице е наднормено тегло, а над 30 – затлъстяване.

ЛЕКАРСТВА

Приемането на много лекарствени средства за борба с наднорменото тегло и дислипидемиите налага провеждането на сравнителен анализ на оптималните стратегии, които трябва да бъдат предпочетени при лечението на тези състояния. Освен знанията за механизмите на действие на едно или група лекарствено средство, при лечението е необходимо мониториране на количеството и фракциите на липидите в кръвта на пациентите. И нещо, което в условията на нашата страна може да изглежда нереално, е да се правят ангиографски изследвания на състоянието на някои басейни, още преди настъпването на инцидент – това в крайна сметка се оказва икономически по-изгодно за обществото и добро за индивида. При избора на стратегия за лечение, освен задължителната преценка полза-вреда, необходима е и оценка на стойността на лечението, най-вече стойността на прилаганите лекарства.

Основните групи медикаменти, прилагани за лечение на различните типове дислипидемии, са посочени в Табл.

1. По-нататък ще се спрем и на някои лекарствени субстанции, прилагането на които дават обнадеждаващи резултати от клиничните проучвания.

СТАТИНИ

Основните лекарства за третиране на хиперхолестеролемията през последните години са статините (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, питвастатин, розувастатин и др.) – инхибитори на хидроксиметилглутарил-CoA – редуктазата в хепатоцитите. В групата на статините се включват както естествено срещани се съединения – мевастатин, ловастатин, симвастатин, така и синтетични препарати – аторвастатин, флувастатин, розувастатин, церивастатин. Много добрите резултати, които се получават при прилагането им – намаляване на тоталната концентрация на холестерола в кръвта, намаляване на концентрацията на холестерола с ниска плътност (LDL) и увеличаване на количеството на този с висока плътност (HDL), както и намаляване на плазмената концентрация на триглицеридите, поставя статините в положението на най-предпочитаните и масово прилагани средства за терапия на дислипидемиите. Използването на тези лекарства е основната терапия, използвана за намаляване на атеросклерозата и кардиоваскуларните и мозъчните инциденти. Лечението с тях намалява инцидентите у пациенти, претърпяли каротидна ендартеректомия. За разлика от тях, данните за действието на фибратите и никотиновата киселина за намаляване развитието на атеросклерозата са по-оскъдни (32). Все още остава открит въпросът за оптималното време за започването на терапията със статини, въпреки че последни изследвания показват, че започването на лечението незабавно с постъпване на пациента в болнично заведение намалява риска от рецидиви и подобрява дългосрочно неговото състояние.

Съществуват многобройни изследвания, които доказват ролята на статините за подобряване на функциите на ендотелните съдови клетки, които, както добре се знае, произвеждат азотен оксид (NO) и по този начин повлияват релаксацията на съдовата стена (3, 14). За флувастатина (14) считат, че освен липидо-понижаващото му действие, лекарството подобрява увредената ендотелна функция, вследствие на което се увеличава бионаличността на азотния оксид – главния ендогенен вазодилатиращ фактор. Обаче има съобщения, в които се отбелязва отсъствието на ефект върху ендотела, например в случаи със семейна комбинирана хиперлипидемия (26). Към положителните страни на използването на статините трябва да се прибави и сравнително малкия процент на пациенти, интолерантни към действието на статините. Твърди се за наличие на rebound effect при внезапно прекъсване на приемането на статини, което е следствие на влошаване на васкуларните функции, главно поради намаляване на продукцията на азотен оксид (8).

Като голямо тяхно предимство се изтъква плейотропния им ефект (5,8). Отбелязва се (8), че както данните от фундаменталните, така и тези от клиничните изследвания поддържат тезата, че намаляването на сърдечносъдовия риск освен от намаляването на количеството на холестерола, зависи и от намаляването на дисфункцията на ендотела, потискане на възпаалителните процеси, известно имуномодулаторно действие, стабилизация на атеросклеротичните плаки, благоприятно въздействие върху прокаогулантната активност,

антиоксидантни свойства. Върху експериментални животни с модел на мозъчен инсулт е показано, че статините увеличават мозъчния кръвоток, най-вероятно подобрявайки функцията на NO-синтазата (8).

Анализът на множество проведени изследвания показва, че колкото по-голямо е намаляването на фракцията на LDL-холестерола, толкова по-голяма е дебелината на васкуларните слоеве интима-медиа и съответно се намалява риска от инсулт. Това предполага по-рутинно използване на съвременни диагностични методи за определяне на състоянието на съдовите стени – измерване диаметъра на васкуларния лумен, интраваскуларен ултразвук.

Счита се, че основната част от плейотропния ефект на статините се дължи на предизвиканата от тях редукция на LDL-холестерола. Някои автори намират (4), че един от най-новите статини – розувастатин е по-ефективен от другите широкоизползувани статини за намаляване на равнището на тоталното количество холестерол, както и на нивата на холестерола с ниска плътност (LDL) и на триглицеридите (за последното – с изключение на аторвастатин). Авторите показват статистически, че повече пациенти, приемащи този статин, достигат желаното ниво на LDL, в сравнение с другите известни статини.

Наскоро бе създадена комбинация от симвастатин и езетимиб. Тази комбинация е разработена с 4 различни дози статин (10, 20, 40 и 80 мг) плюс фиксирана доза от 10 мг езетимиб. Резултатите от изследванията, проведени с използване на тази комбинация с търговско название Vytarin (разрешен от FDA за употреба в САЩ през юли 2004 г.) води към леко по-изразено снижаване на равнището на холестерола с ниска плътност, отколкото при лечението само с розувастатин. Използването на виторин в дози 10/20–10/80 мг понижава нивото на LDL - холестерола с 52–61%, а прилагането на розувастатин в дози 10–40 мг — с 46–57%. При това повишаването на нивото на HDL – холестерола и при двата сравнявани препарата е средно с 8%.

Резултатът от анализа на резултатите от 715 пациенти с висок риск от сърдечно-съдови заболявания показва, че Vytarin води до достигане на таргетни показатели на LDL - холестерола (под 1,75 mmol/l) при повече пациенти, отколкото розувастатин, валидно при приемане на всички изследвани дози от двата медикамента. Резултатите от това 6-седмично двойнослепо проучване в паралелни групи с 2855 пациента, бяха представени на Международния симпозиум по атеросклероза (International Symposium of Atherosclerosis — ISA) през 2006 година.

Считаме, че е много важно и трябва да се има предвид при назначаване на терапия, че повечето от широко използваните статини се метаболизират в черния дроб от изоензима цитохром P450 3A4 (CYP450 3A4), през който се метаболизират много (над 50%) от редица често използвани лекарства: калциеви антагонисти, бензодиазепини, варфарин, циклоспорин, еритромицин, дизоксин, фибрати и др., и по този начин се създават условия за някои нежелани лекарствени реакции. В това отношение флувастатинът има определени предимства пред някои други статини, защото се метаболизира чрез друга ензимна изоформа - CYP450 2C9. Съществува известен процент такива пациенти, които развиват бъбречна недостатъчност и мускулни заболявания, като миозит и много рядко, но обикновено с летален изход - рабдомиолиза.

За церивастатин има данни (15), че при провеждане на

кратковременна терапия се подобрява функцията на ендотела и бионаличността на NO при пациенти с хиперхолестеролемия.

По някои нови публикации (16), статините, освен че имат противовъзпалителни свойства, проявяват даже и противоракова активност, поради което те могат да бъдат използвани като допълнително средство към рутинно прилаганите средства, но не и като монотерапия.

Известна е и имуномодулиращата функция на статиините – анти-пролиферативното действие на статиините върху лимфоцитите и други видове клетки, промяна на функцията на Т-лимфоцитите и на антиген-носещите клетки (APCs).

Напоследък се появиха данни, според които статиините са и костни анаболни агенти и биха могли да бъдат включени в превенцията на остеопорозата (13). От резултати, получени в опити *in-vitro* и такива на животни, се изказва предположението, че увеличаването на масата на костите става чрез увеличаване на костно-морфогенния протеин-2 (BMP-2)-медирана експресия на остеообласти. Неполярно е количеството изследвания, показващи намаляването на риска от фрактури поради увеличаването на костната формация, има и публикации, според които не е намерено подобряване на състоянието на костите в резултат на използването на статиини. Нужни са по-нататъшни изследвания, за да бъде потвърдена и тази област на тяхното приложение.

За статиините може още да се каже, че това не са евтини медикаменти. На световния пазар се продават статиини за десетки милиарди долари (според Nature, 2002), като аторвастатинът и симвастатинът са между първите най-продавани лекарства в света. Констатирано е (30), че е настъпило голямо увеличение на употребата на статиини и фибрати в страните на ЕС и Норвегия за периода 1997 – 2003 год. Това несъмнено е свързано с осъзнаването от все по-голяма част от хората на потенциалните опасности за здравето при масовото затлъстяване на населението, с все по-голямата информираност, но също така и с мощната, често агресивна реклама на антидислипидемичните средства.

Особено полезни в оценката на ефекта от прилагането на статиини са метаанализите. Ефикасността и безопасността от прилагането на статиини, са оценени в мета-анализ върху 14 рандомизирани проучвания, проведени с над 90 000 пациенти (33). Лечението със средни и високи дози статиини в продължение на повече от една година води до намаляване на LDL холестерола повече от три пъти и с 19% намалява смъртността от сърдечно-съдов произход. Интересен е фактът, че през първата година не се отбелязва статистически значимо намаляване на заболяемостта от мозъчен инфаркт, докато продължителната терапия (3-5 години) води до намаляване на риска от инсулт до 25%. Продължителното прилагане на високи дози (80 мг) аторвастатин води до редуция на кардио-васкуларните инциденти с 22%, оценено по броя и продължителността на хоспитализациите (31). Малко по-различен е погледът на други автори (1), които оценяват действителните статистически значими резултати от вторичната профилактика, но предупреждават тези резултати да не се екстраполират върху нуждата от първична профилактика при хората над 70 годишна възраст.

ФИБРАТИ

Други широко прилагани съвременни средства са ня-

кои от солите на фибриновата киселина (фибрати – фенофибрат, ципрофибрат, клофибрат, безафибрат, гемфиброзил), както и ниацин (никотинова киселина).

При прилагането на фибрати се потиска синтеза на холестерол и на триглицериди. Други благоприятни ефекти на фибратите са понижаване на нивото на пикочната киселина в кръвта, както и подобряване на някои показатели на кръвосъсирването. Различните фибрати в еднаква степен повлияват нивото на VLDL и на LDL. Най-често в практиката фибрати се прилагат за намаляване на съдържанието на триглицеридите в кръвта. Масабни изследвания показват ефекта на фибратите при лечението на хипертриглицеридемията, особено при пълни пациенти с инсулинова резистентност (13). Предпочитание за снижаване нивото на холестерола обикновено се дава на статиините. Съвместното прилагане на фибрати и статиини е възможно, но предполага по-често мониториране на липидния профил на пациента, състоянието на редица биохимични процеси в организма. Желателно е да се наблюдават плазмените нива на креатинфосфокиназата, аспартатамиотрансферазата, креатинфосфокиназата. Във Франция съществува изрично предупреждение за избягване на едновременното използване на церивастатин и гемфиброзил.

Независимо от преобладаващата позитивна оценка за употребата на фибратите, изказва се и мнението, че за определяне на ролята на понижаването на нивото на триглицеридите за коронарните и мозъчни инциденти е необходимо да бъдат проведени допълнителни изследвания.

ЕЗЕТИМИБ

Бихме искали да привлечем специално вниманието върху едно сравнително ново лекарствено средство, което бързо си пробива път в практиката и се налага вече на световните пазари – езетимиб. Механизмът на действие на този препарат е съвсем различен от досега познатите – той не потиска синтеза на холестерола в хепатоцитите и не увеличава екскрецията на жлъчните киселини. Езетимиб прелятства навлизането на стерини от съдържимото на чревния канал в кръвното русло на равнището на чревните власинки (22). Това е първият в света лекарствен препарат с такъв механизъм на действие. При това той свършено не прелятства постъпването през алиментарния тракт на витамините А, D и Е. Използването на езетимиб като монотерапия е подходящо при ранни стадии на развитие на хиперхолестеролемия. В повечето случаи прилагането на това средство може да се разглежда като допълнително към употребата на статиините. Съвместната им употреба дава възможност за намаляване на количеството на статина, използван в терапията, с което се намалява риска от негово евентуално вредно влияние. Вече споменахме, че е създадена фиксирана лекарствена комбинация на статин (симвастатин) и езетимиб в една таблетка. Счита се, че такава комбинирана медикация е показана както при пациенти с първична хетерозиготна фамилна хиперлипидемия, така и при такива с хомозиготна фамилна фитостеролемия. Намерено е (19), че третирането със симвастатин увеличава количеството функционално активни ендотелни прогениторни клетки, докато езетимиб няма този ефект. Авторите считат, че под действие на статина подобряването на ендотелната функция става поне отчасти заради намаляването на оксидативния стрес, независимо от намаляването на нивото на LDL холестерола (20).

ПОЛИКОЗАНОЛИ

Сравнително отскоро значителен интерес започнаха да предизвикват поликозанолите – смес от алифатни висши спиртове, преобладаващото количество от които (60%) е октазанолът. Други козанол, съпътстващи октакозанол са 1-дотриакозанол, 1-триакозанол, 1-тетраптриакозанол, 1-тетракозанол, 1-хексакозанол, 1-хептакозанол, 1-нонакозанол. Поликозанолите, на които все още някои гледат с известно снизхождение и които у нас са в разреда на хранителните добавки, са изолирани при преработката на захарната тръстика. Ефектът им по отношение на намаляването на общата концентрация на холестерола и подобряване на структурата на различните му фракции обаче е сравним с този на статиините. Едновременно с това показват антиагрегантен ефект. Сравнени със статиините, поликозанолите показват сходен ефект на понижаване нивото на холестерола при по-малки дози. Дозата от 10 мг/ден се приема за достатъчна за получаването на добър ефект според многобройни изследвания, направени в Куба, Канада и в няколко страни от ЕС (Германия, Франция, Испания и др.). Козанолите “подобряват” композицията на плаките, както и тяхната стабилност, нещо, което може да обясни протективното им действие при развитието на атеросклерозата (28). Показан е протективния им ефект при образуването на плаки върху стените на аорта върху маймуни (21). При това едно тяхно положително качество е, че комедикацията на поликозанол с фибрати не налага повишено лекарско внимание, каквото е необходимо при едновременната употреба на фибрати и статиини. Нещо повече, поликозанолите не предизвикват нежелани лекарствени взаимодействия с други медикаментозни средства. В опити върху лабораторни животни е доказано, че поликозанолите, въведени даже в твърде високи дози, не предизвикват каквото и да е било канцерогенен или тератогенен ефект. Разбира се, интерполацията на резултатите, получени от експерименти с опитни животни, върху човек не е коректна и до натрупването на по-голям масив от данни от изследвания на пациенти и в този случай е рано да се гарантира пълна безопасност.

ОМЕГА-3-МАСТНИ КИСЕЛИНИ

Омега-3-полиненаситените мастни киселини са едно много добро помощно средство при лечението на дислипидемите (9). Те се съдържат в големи количества в мазнините на някои риби, особено на видове, обитаващи северните полярни води, както и в тези на други животински видове, като използваната в традиционната китайска кухня китайска водна костенурка. В техните мазнини се съдържат в различна пропорция алфа-линоленова, докозахексаенова, докозапентаенова, ейкозапентаенова киселини. Датски учени са сравнявали честотата на заболяванията от сърдечно-съдови болести и други съдови заболявания на хората от метрополията и на коренните жители на датската територия Гренландия – инуитите (ескимосите). Огромната разлика – стотици пъти по-малко заболявания от тези болести инуити, сравнени с европейските датчани, е била обяснена еднозначно с различията в хранителния режим на двете популации, главно с голямото количество на омега-3-мастни киселини. Това предизвиква голям интерес както в научната общност, така и у производителите. Заради безспорните положителни резултати от употребата на тези мастни киселини, както и тяхната безвредност, те се препоръчват при различните дислипидемии. При-

ложени заедно с фибрат и ниацин, те значително понижават серумното ниво на триглицеридите (12).

Производителите на храни достигат до такива хрумвания, като обогатяването на някои храни (даже сладолед!) с полиненаситени мастни киселини. Руски учени (29) докладват освен за добри резултати при третиране на хипертриглицеридемия и за доброто противовъзпалително действие на такъв сравнително евтин и достъпен продукт, какъвто е маслото от дроб на треска. Те препоръчват тресковото “рибено масло” и при опасност от преждевременно раждане, както и при пациенти с ревматоиден артрит. Считат, че то има способността да намалява продукцията на простагландини и приложението му може да позволи да бъде намалена дозата на нестероидните противовъзпалителни средства. Някои автори (9) считат, че кардиопротективното действие на омега-3-мастните киселини е комплексно и освен ефекта им за подобряване на плазмените концентрации на липидите, включва и нормализиране на кръвното налягане, функциите на съдовете, нормализиране на сърдечния ритъм, подобряване състоянието на плаките и възпалителните отговори.

БИОЛОГИЧНИ МЕТОДИ

Досега отбелязахме главните средства за борба с дислипидемите, средства с помощта на които вече са получени значителни успехи в подобряване на качеството и удължаване на продължителността на живота. Но формираните вече плаки, тяхното състояние и потенциалната опасност, която представляват те, не могат да не поставят в безпокойство и лекаря и пациента. В последните години в това направление на медицината се появиха надежди за лечение на отлаганията на плаки върху съдовите стени, основана на използването на биологични терапии.

Лечението на стените на поразените от атеросклероза съдове с аполипопротеини А е нов, перспективен подход. Един изключително многообещаващ метод за лечение на атеросклерозата е въвеждането в кръвното русло на пациента на аполипопротеин АI – Milano (A1M). A1M е един от множеството аполипопротеини, имащи различни аминокиселинни субституции в различни позиции във веригата и различни качества (10). Този аполипопротеин е открит в кръвта на жители на Северна Италия и е продукт на мутация, при която аминокиселината аргинин е заменена с цистеин на 173-та позиция в секвенцията на аполипопротеин АI. Въвеждането на A1M води до значително подобряване на състоянието на съдовата стена на пациентите, многократно превъзхождайки по ефективност действието на други аполипопротеини (17). Нещо повече, в опити върху зайци с комплекс A1M с 1-палмитоил-2-олеил фосфатидилхолин е показано значително намаляване на пораженията, които настъпват в сърцето при реперфузия (18). Въпреки, че при сърдечния мускул тези поражения са най-манифестиранни и тежи, проблемът с реперфузията може да се екстраполира и към други тъкани. Ограниченията за по-широко използване на A1M в клиниката се състоят главно в това, че ограниченото количество донорска кръв, от която се извлича A1M (афереза) прави това лечение изключително скъпо. Много перспективно би било развитието на нови биотехнологични методи (7).

Екстракорпоралната дельпидизация с афереза е друг метод, водещ до бърза регресия на атеросклерозата и мобилизация на адипозната тъкан, както показват (6) експерименти върху животни.

Предполага се, че генната терапия ще бъде използвана при лечението и на дислипидемията – експресията на протеини като аполипопротеин А-I за намаляване на равнището на HDL или на аполипопротеин Е при някои комбинирани хиперлипидемии (25).

Нобеловата награда по физиология или медицина за 2006 г. бе присъдена на Ендрю Файър и Крейг Мело (Andrew Fire and Craig Mello) за изключителното им постижение – РНК-интерференция (RNA interference – gene silencing by double-stranded RNA). Използването на RNAi в медицината едва започва, но без съмнение има голямо, трудно предвидимо по мащаба си бъдеще. С RNAi вече се провеждат твърде обещаващи предклинични изследвания за блокиране на продукцията на LDL – частици, а също и при възрастово-зависима дегенерация на макулата. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006

ЛИТЕРАТУРА

- Abramson J, Wright J. Lipid guidelines for primary prevention challenged. *Lancet*, 2007; 369: 168-169.
- Amarencu P. Effect of statins in stroke prevention. *Curr Opin Lipidol*, 2005;16(6):614-8.
- Balletshofer BM, Goebbel S, Rittig K, Enderle M, Schmolzer I, Wascher TC, Ferenc Pap A, Westemeier T, Petzinna D, Matthaei S, Haring HU. Intense cholesterol lowering therapy with a HMG-CoA reductase inhibitor does not improve nitric oxide dependent endothelial function in type-2-diabetes—a multicenter, randomised, double-blind, three-arm placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(6): 324-30.
- Bullano MF, Wertz DA, Yang GW, Kamat S, Borok GM, Gandhi S, McDonough KL, Willey VJ. Effect of rosuvastatin compared with other statins on lipid levels and national cholesterol education program goal attainment for low-density lipoprotein cholesterol in a usual care setting. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(4):469-78.
- Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20(6):541-546.
- Cham BE, Kostner KM, Shafey TM, Smith JL, Colquhoun DM. Plasma delipidation process induces rapid regression of atherosclerosis and mobilisation of adipose tissue. *J Clin Apher*. 2005; 20(3):143-53
- Davidson MH. Biologic therapies for dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6(1):69-72.
- Endres I. Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25(9): 1093-110
- Engler MM, Engler MB. Omega-3 Fatty acids: role in cardiovascular health and disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2006; 21(1): 17-24.
- Fazio S, Linton MF. Apolipoprotein AI as therapy for atherosclerosis: does the future of preventive cardiology include weekly injections of the HDL protein? *Mol Interv*. 2003; 3(8): 436-40.
- Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation* 1965;31:321-7
- Gouni-Berthold I, Krone W - Hypertriglyceridemia-why, when and how should it be treated? *Z Kardiol*. ; 2005; 94(11):731-739.
- Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2006; 58(1):3-18.
- John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998; 98(3):211-6.
- John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, Schmieder RE. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(5):1351-8.
- Katz MS. Therapy insight: Potential of statins for cancer chemoprevention and therapy. *Nat Clin Pract Oncol*; 2005; 2(2): 82-9.
- Marchesi M, Booth EA, Davis T, Bisgaier CL, Lucchesi BR. Apolipoprotein A-IMilano and 1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complex (ETC-216) protects the in vivo rabbit heart from regional ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311(3):1023-31.
- Kazi D, Farmer JA. Raising high-density lipoprotein cholesterol: innovative strategies against an old adversary. *Curr Atheroscler Rep*. 2005; 7(2):88-94.
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, Manes C, Fischer D, de Groot K, Fliser D, Fauler G, Marz W, Drexler H. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005; 111(18):2356-63.
- Meng CQ. Ezetimibe. Schering-Plough. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002; 3(3):427-32.
- Noa M, Mas R. Protective effect of policosanol on atherosclerotic plaque on aortas monkeys. *Arch Med Res*. 2005; 36(5):441.
- Patel J, Sheehan V and Gurk-Turner C. - Ezetimibe (Zetia): a new type of lipid-lowering agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003; 16(3): 354-358.
- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116(12):3090-100.
- Rader DJ. Mechanisms of disease: HDL metabolism as a target for novel therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(2):102-9.
- Rader DJ, Tietge UJ. Gene therapy for dyslipidemia: clinical prospects. *Curr Atheroscler Rep*. 1999; 1(1):58-69.
- Ter Avest E, Abbink EJ, Holewijn S, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(9): 1469-76.
- Thompson GR. Management of dyslipidaemia. *Heart* 2004; 90: 949-55.
- Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 2003; 61(11):376-83.
- Vermel AE. Clinical application of omega-3-fatty acids (cod-liver oil) *Klin Med(Mosk)*; 2005; 83(10):51-7.
- Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(5):543-51.
- Waters D. High-dose statin therapy cuts HF hospitalisations. *Circulation Jan*. 2007. Advance online e-pub, 2 February 2007.
- Wierzbicki AS. Lipid-Altering Therapies and the Progression of Atherosclerotic Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(2):155-160.
- Cholesterol Treatment Trialists' collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 patients in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366, 1267-78.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Масларов, доктор

Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение

бул. "Патриарх Евтимий" № 37

София 1000

Тел. 981 08 01

E-mail: maslarovdb@abv.bg

Оригинални статии

НЕВРОНАВИГАЦИЯТА – ВИСОКОТЕХНОЛОГИЧНО СРЕДСТВО В МИНИМАЛНО-ИНВАЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ЦНС

Я. Енчев, Р. Попов, К. Романски,
М. Маринов, В. Бусарски
Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”,
Медицински университет- София

SUMMARY

NEURONAVIGATION – HIGH-TECH MEANS IN THE
MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF THE CNS
DISEASES

*Y. Enchev, R. Popov, K. Romansky, M. Marinov,
V. Bussarsky*

*Clinic of Neurosurgery, University Hospital
“Sv. Iv. Rilsky”, Medical University- Sofia*

AIM. The purpose of the study was to analyze the effect of the neuronavigation on the parameters “skin incision”, “craniotomy”, “intraoperative anatomical orientation”, “guidance of the dissection”, “localization of the pathological formation”, “evaluation of the grade of resection”, “duration of the operative procedure” at highly varied cranial pathology and to define precisely the indications for neuronavigation in these cases.

MATERIAL AND METHODS. During the period March 2003- December 2005, in University Hospital “Sv. Iv. Rilsky”, were operated on by neuronavigation 195 patients with wide-ranging cranial pathology. The female to male ratio in the series was 89/106 (45.6% - 54.4%). The mean age of the patients was 39.07 years (from 1.2 to 71 yrs.).

The study was prospectively performed and the patients were examined, treated and followed-up in a standard way.

RESULTS. The procedures were successful in 100% in term of the most direct and atraumatic approach. The complication rate and the procedure-related mortality were 0%. Neuronavigation allowed precise localization and individually-tailored design of the skin incision and craniotomy. The neuronavigated intraoperative anatomical orientation, localization of the lesion and evaluation of the grade of resection were accounted as extremely useful and caused excellent operative results and reduced the duration of the surgery in comparison with the conventional procedures.

CONCLUSION. Neuronavigation permits precise intraoperative anatomic orientation, guiding and localization of the pathologic formation. Image guidance is useful and reliable tool for most of the cranial neurosurgical procedures. Frameless stereotaxy reduces the intraoperative risks. The effect of neuronavigation on all stages of the operative procedure, at diverse cranial pathology, is positive and ranges depending on the disease.

KEY WORDS: neuronavigation, frameless stereotaxy, image-guided neurosurgery, minimal invasive neurosurgery, CNS diseases.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ. Цел на настоящето проучване е да се проучи ефектът на краниалната невронавигация върху параметрите: „кожен разрез”, „краниотомия”, „интраоперативна анатомична ориентация”, „водене на дисекцията”, „локализация на патологичната формация”, „оценка на степеня на резекция”, „продължителност на опе-

ративната интервенция” при разнообразната краниална патология и да се уточнят индикациите за приложение на невронавигацията.

МЕТОДИ. Проведеното проучване е с проспективен характер. В контингентта пациенти са включени всички 195 болни, оперирани чрез невронавигация в периода март 2003 г. – декември 2005 г. в Клиниката по неврохирургия при УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”. Съотношението жени/мъже в серията е 89/106 (45.6% - 54.4%). Средната възраст на болните с невронавигирани интервенции е 39.07 г. (от 1.2 – до 71 г.). Болните са изследвани и проследявани по стандартизиран начин.

РЕЗУЛТАТИ. Процедурите бяха успешни на 100% от гледна точка на най-директен и атраматичен достъп. Не са наблюдавани свързани с методиката морбидитет или морталитет. Невронавигацията позволи прецизна локализация и индивидуален дизайн на кожата разрез и краниотомията. Невронавигираните интраоперативна анатомична ориентация, водене на дисекцията, локализация на формацията и оценка на степеня на резекция са отчетени като особено полезни и имат за последица редуциране на оперативната продължителност в сравнение с конвенционалната неврохирургия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интраоперативна невронавигацията осигурява прецизна ориентация, водене и локализация на патологичната формация. Невронавигацията е полезно и надеждно средство при повечето неврохирургични процедури. Безрамковата стереотаксия редуцира интраоперативните рискове. Невронавигацията има положителен ефект върху всички етапи на оперативната интервенция при разнообразната краниална патология. Значимостта на този ефект варира при различните заболявания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: невронавигация, безрамкова стереотаксия, образно ръководена неврохирургия, минимално инвазивна неврохирургия, заболявания на ЦНС.

УВОД

НЕВРОНАВИГАЦИЯТА - СКЪПА ИГРАЧКА ИЛИ ЗАДЪЛЖИТЕЛНО СРЕДСТВО В СЪВРЕМЕННАТА НЕВРОХИРУРГИЯ?

Невронавигацията е израз на интегриране на **високите технологии** в съвременната неврохирургия.

Невронавигационните системи позволяват **фузия на различни образни модалности**, като по този начин се използват едновременно специфичните им предимства. Осъществява се предоперативно очертаване на лезията и значими за достъпа анатомични структури. Възможно е **планиране и виртуално симулиране на интервенцията**. Системите за безрамкова стереотаксия позволяват интегрирането на структурни анатомични данни от една страна и функционални данни от друга. Това

осигурява реална интраоперативна протекция не само на структури, но и на функции.

Интраоперативно невронавигацията осигурява **прецизна локализация, ориентация и водене**.

Невронавигацията е **интуитивна методика**, базирана на активна обратна връзка.

Невронавигационните системи улесняват възприемането на анатомията, увеличават увереността на хирурга и **повишават безопасността на процедурата**.

Навигацията представлява **ефективна форма на интраоперативна невровакуларна протекция**.

Основният ѝ недостатък е, че се базира предимно на предоперативни образни данни. Това води до **проблема „мозъчно изместване“ (brain shift)**. Средствата за регулирането му могат да бъдат прости практически мерки. Решението на проблема се крие в интраоперативното осъвременяване на образните данни с помощта на ултразвук, КТ или МР.

Приложението на невронавигацията в съвременната неврохирургия се ограничава само и единствено от въображението на неврохирурга (2).

ЦЕЛ

Цел на настоящето проучване е да се проучи ефектът на краниалната невронавигация върху параметрите: „кожен разрез“, „краниотомия“, „интраоперативна анатомична ориентация“, „водене на дисекцията“, „локализация на патологичната формация“, „оценка на степеня на резекция“, „продължителност на оперативната интервенция“ при разнообразната краниална патология и да се уточнят индикациите за приложение на невронавигацията.

КОНТИНГЕНТ

В контингента пациенти са включени 195 болни, оперирани чрез невронавигация в периода март 2003 г. – декември 2005 г. в Клиниката по неврохирургия при УМ-БАЛ „Св. Рилски“ (Табл.1). Проучването обхваща всички невронавигирани процедури, осъществени в клиниката, за гореспоменатия период от 2 г. и 10 м. Болните са изследвани и проследявани по стандартизиран начин. Броят на болните, хоспитализирани в клиниката и показани за невронавигация в този период, е значително по-голям. Затрудненията в КТ и МР изследванията, като труден достъп и специфични изисквания, са причина за относително по-ограничения брой навигационни процедури.

Съотношението жени/мъже в серията е 89/106 (45.6% - 54.4%). Средната възраст на болните с невронавигирани интервенции е 39.07 г. (от 1.2 – до 71 г.).

МЕТОДИ

Настоящото проучване е с проспективен характер. В началния етап от въвеждане на методиката бе обсъждана възможността за провеждане на рандомизирано проучване за оценка на положителния ефект на краниалната невронавигация в сравнение с контролна група от пациенти. Отличните първоначални резултати, съответстващи на литературните обаче, както и редица логистични и морално-етични пречки бяха причина да се променят плановете ни.

НЕВРОНАВИГАЦИОННА СИСТЕМА

Използва се невронавигационната система VectorVision2 (BrainLab, Heimstetten, Germany) (Фиг. 1)

Таблица №1. Разпределение на невронавигираните случаи по локализация/вид хирургична интервенция и патология.

Диагноза	Брой случаи	195	
<i>Супратенториални хемисферални тумори</i>	Глиоми	50	84
	Метастази	28	
	Менингиоми	5	
	Хемангиобластом	1	
<i>Тумори на селарния -супраселарен регион</i>	Хипофизарни аденоми	32	33
	Краниофарингиом	1	
<i>Инфратенториални тумори</i>	Метастази	3	4
	Вестибуларен шваном	1	
<i>Пинеален тумор</i>	Пинеалоцитом	1	1
<i>Тумори на черепната основа</i>	Менингиоми	5	9
	Хордоми	2	
	Холестеатом	1	
	Грануломатоза	1	
<i>Туморна биопсия през фронтално отворстие</i>	Глиом	1	5
	ПНЕТ (PNET)	1	
	Лимфоми	3	
<i>Открита туморна биопсия</i>	Глиом	6	8
	Исхемия	1	
	Лимфом	1	
<i>Тригеминална невралгия</i>	Невровакуларен конфликт	1	1
<i>Цереброваскуларни малформации</i>	Каверноми	19	25
	Артериовенозни малформации (AVM)	5	
	Vena Magna Galeni	1	
<i>Интрацеребрални хематоми</i>		2	2
<i>Невроендоскопия</i>	Вътрешна хидроцефалия	9	21
	Арахноидни кисти	5	
	Кисти на septum pellucidum	2	
	Колоидна киста	1	
	Мезенцефален глиом	1	
	Субependимом	1	
	Каверном (хипоталамичен)	1	
	Таламична болка	1	
<i>Арахноидни кисти</i>		2	2

(1). Тя представлява интраоперативна, образно-ръководена, безрамкова, немеханична (без механични рамена), локализационна система, която се базира на пасивна рефлексия на инфрачервени лъчи. Системният софтуер позволява фузия на две различни образни методики, очертаване на обекти (лезията, входното и изходно отворстие, траекторията, значими за достъпа анатомични структури), триизмерна реконструкция, виртуално удължаване на поинтъра, математически изчисления (на размери, дълбочина, обем), регистрация по три различни начина, водене чрез „автопилот“, интраоперативно документиране и др.

Невронавигационното устройство VectorVision2 има следните компоненти: работна станция (workstation), камерна система, система от емитери на инфрачервена светлина (infrared light-emitting diodes, LEDs), Z-touch устройство (инфрачервен лазер за повърхностна анатомична регистрация), система от рефлекторни маркери, адаптори за ригидната клампа на главата и за хирургичните инструменти, поинтърно устройство, компютърен екран с висока разделителна способност и възможности на touch-screen, и кожни маркери (skin fiducials). Системата позволява интегриране с операционен микроскоп.



Фиг. 1. Невронавигационна система VectorVision2 (BrainLab, Heimstetten, Germany).

НЕВРОНАВИГАЦИОННА ПРОЦЕДУРА

Невронавигационната процедура включва следните стъпки:

1. *Поставяне на кожни маркери (skin fiducials) (не е задължително).*
2. *Предоперативно образно изследване (най-често СТ или МР).*
3. *Трансфер на образните данни до работната станция.*
4. *Предоперативен анализ и планиране на интервенцията.*
5. *Фузия на образни обеми от различни изобразителни техники.*
6. *Трансфер на обработената информация до навигационната система.*
7. *Регистрация.*
8. *Хирургично планиране.*
9. *Интраоперативна навигация.*
10. *Възможност за постоперативен анализ въз основа на интраоперативната невронавигационна документация.*

Таблица №2. Положителен ефект (%) на невронавигацията в различните етапи на оперативната интервенция и за интервенцията като цяло, при отделните групи патологии и общо за серията.

Патология	Кожен разрез	Краниотомия	Ориентация	Водене	Локализация	Оценка степен на резекция	Оперативна продължителност (редуциране)	Комплексно за цялата неврохирургична интервенция
Глиоми	52.8	52.8	71.7	96.2	73.6	100	56.6	71.96
Метастази	85.7	85.7	85.7	85.7	92.9	100	78.6	87.76
Менингиоми	60	60	100	80	100	100	80	82.86
Биопсия	75	75	100	100	100	-	100	91.67
Трансфеноидална хирургия (хипофизарни аденоми, краниофарингиом)	-	34.4	68.8	56.3	75	96.9	62.5	65.65
Тумори на черепната основа	70	70	87.5	100	100	100	100	89.64
Каверноми	94.7	94.7	94.7	100	100	100	94.7	96.97
АВМ	80	80	100	100	100	80	100	91.43
Ендоскопия	-	14	45	70	90	20	60	49.83
Други	61.5	61.5	76.9	100	100	38.4	69.2	72.50
Общо за серията	72.46	62.81	83.04	88.82	93.15	81.70	80.16	80.31

РЕЗУЛТАТИ

ЕФЕКТ НА НЕВРОНАВИГАЦИЯТА В РАЗЛИЧНИТЕ ЕТАПИ НА ОПЕРАТИВНАТА ИНТЕРВЕНЦИЯ

Ефектът на невронавигацията по отношение на отделните етапи на оперативната интервенция най-общо може да бъде класифициран като положителен („+“ - плюс ефект) или липсващ („0“ - нулев ефект). За положителен ефект върху конкретен етап се приемат случаите, при които е реализирана поне една от потенциалните възможности на невронавигацията. Оценяват се възможностите на невронавигацията по отношение на:

Кожния разрез: прецизна локализация; индивидуален дизайн; редуцирани размери в сравнение със съответния класически разрез; редуцирана кръвозагуба; по-добър козметичен ефект

Краниотомията: прецизна локализация; индивидуален дизайн; редуцирани размери в сравнение с класическата краниотомия; редуцирана кръвозагуба; редуцирана продължителност на краниотомията в сравнение с конвенционалната; по-добър козметичен ефект

Интраоперативната анатомична ориентация: ориентация за дурални синуси, мостови вени, мозъчни артерии и вени; ориентация за повърхността на мозъчната кора (дистанции, гънки, бразди и функционално важни зони); ориентация за хода на ЧМН-и; ориентация за анатомията на вентрикулната система (форма, размери, стени, интервентрикулни отвори на Монро и акведукт); ориентация в условията на патологично или постоперативно променена интракраниална анатомия

Воденето на дисекцията: оценка на дистанцията до патологичната формация; оценка на субарахноидните цистернални пространства- техните размери, ориентация и съдържание; оптимизиране позицията и размера на кортикотомията; прецизиране на дисекцията спрямо подлежащите асоциативни, проекционни и комисурални влакна; съхраняване на базалните ганглии; оценка на пътищата и ядрата на черепномозъчните нерви; дисекция по най-краткия и относително най-атравматичен спрямо мозъчносъдовите структури път; дисекция с редуцирана продължителност в условията на по-добра ориентация и повишена сигурност

Локализацията на патологичната формация: прецизна локализация на патологичната формация и или таргета при ендоскопия; бърза локализация на базата на по-

добра ориентация и по-сигурна дисекция с редуцирана продължителност; елиминирана негативна травматична експлорация на околния мозъчен паренхим; редуциран риск за интраоперативни мозъчносъдови поражения

Оценката на степента на резекция: оценка на границата патологична формация-мозъчен паренхим; оценка на обема резидуален тумор

Оперативната продължителност: редуцира продължителността на оперативната интервенция по отношение на отделните ѝ етапи и като цяло.

Осъществи се статистически анализ на получените данни за установяване на статистически значими различия при отделните групи патологии (Табл.2).

За статистическо сравнение на резултатите и определяне степента на значимост на параметрите на изследването е използван "Алтернативен анализ". "Алтернативният анализ" е разновидност на критерия " χ^2 ". Този вид анализ се използва в медицинската статистика при сравняване на показатели известни под името показатели за относителен дял (най често % величини), които директно не могат да бъдат статистически сравнявани нито с параметрични, нито с непараметрични критерии. Особеното при този вид анализ е, че не се подлагат на анализ категорични признаци, а относителни величини в %, промили и др.

Сравнението само на два показателя по относителен дял (%) използва модифициран t-критерий:

$$t_{\phi} = (\phi_1 - \phi_2) / \sqrt{(1/n_1 + 1/n_2)},$$

където ϕ е статистически показател валиден за малки извадки, определен от формулата на Fischer:

$$\phi = 2 \arcsin \sqrt{P},$$

където P е показателя за относителен дял (% стойност).

Нулевата хипотеза H_0 , която проверяваме е: Различавали се статистически значимо относителният дял на *положителния ефект* за генералната съвкупност включваща всички невронавигирани интервенции, от съответните относителни дялове характерни за отделните патологии. Приемаме степен на достоверност $p=0.05$ т. е. съществуват статистически значими различия между показателите при вероятност $P(t) \geq 0.95$, в противен случай нулевата хипотеза се отхвърля.

ОБСЪЖДАНЕ

Сравнение между надеждността на локализация на мозъчни лезии чрез традиционен класически метод и чрез невронавигация

Точността на локализация на мозъчните лезии в неврохирургията е от изключителна важност. Позиционирането на пациента, на кожния разрез, и на краниотомията се определя от позицията на лезията.

Традиционно, локализацията на краниалните лезии изисква интерпретация на клиничните и невроизобразителни находки. Лезиите се локализират по отношение на анатомични репери като *arcus zygomaticus*, *suturae cranii*, *protuberantia occipitalis externa*, *auriculus* и др. Използват се големи кожни разрези и по-широки от необходимото краниотомии с цел презастраховане и попадане на патологията в граници на хирургичния достъп.

Появата на рамковата стереотаксия, а впоследствие и на невронавигацията позволи на хирурга да бъде по-прецизен в достигането на предварително набелязания таргет и в планирането на краниотомията, както и да повиши сигурността на процедурите чрез избягване на околните нормални невровакуларни структури (4). Установено е, че прилагането на невро-

навигация води до намаляване на размера на кожния разрез (7). Голям брой проучвания верифицират точността на навигационните системи в операционната зала (5, 6, 10), но са оскъдни изследванията, които да ги съпоставят с точността на традиционния метод на локализация, базиращ се на стандартни образни изследвания и анатомични ориентири. Spivak et al. 2005 (9), в своето проспективно проучване, сравняват локализационната точност на невронавигационните устройства с тази на класическия хирургичен метод. След фиксиране на главата в ригидна клампа, водещият хирург очертава проекцията на лезията върху скалпа, използвайки стандартни КТ и МР образи и базирайки се на клиничния си опит. Навигационната система Stealth Station, след регистрация с фигуришли, се прилага за алтернативно контуриране на лезията върху подготвената за интервенция кожа. Разминаването между двесте проекции се остойнистява чрез измерване на отклоненията при всяка граница (медиална, латерална, предна, и задна). Общите медиално/латерално (МЛ) и предно/задно (ПЗ) отклонения се изчисляват. Така Spivak et al. 2005 (9) установяват, че традиционният метод за локализация на туморите е твърде неточен в повечето случаи, с девиация от около 1.3 см в двете направления. Локализацията на лезията (централна, вентрална и дорзална третина на мозъка) и размерът ѝ (<3 см в сравнение с ≥ 3 см) не са съществени. Персистираща неточност от около 1.3 см в двата плана (ПЗ и МЛ) е налице.

Редица изследователи твърдят, че невронавигираната хирургия е важна за подобряване на клиничния изход на пациентите (6,10). Теоретично, навигационните системи позволяват прецизно планиране на операцията, изразяващо се в осъществяване на по-малки и по-добре центрирани краниотомии, и в по-директен достъп към лезията. Това води до потенциално по-малка кръвозагуба, по-слабо травмиране на околните нормални тъкани от ретракцията, и по-кратка продължителност на интервенцията. Все още обаче, не съществува рандомизирано контролно проучване, което да потвърди тези предположения. Paleologos et al. 2000 (7) демонстрират в изследването си, че безрамковите стереотаксични системи редуцират нивото на усложнения в хирургията на менингиомите и по този начин са причина за скъсен болничен престой (включително и реанимационен) и редуцирани лечебни разходи.

Според нас резултатите на Spivak et al. 2005 (9), посочват ясно количествената степен на неточност, асоциирана с класическия традиционен метод на локализация. Интуитивно може да се допусне, че отклонение от набелязаната лезия от приблизително 1.5 см може да доведе до широко и неточно центрирано костно ламбо със съответните рискове. Недостатък на това проучване е малкият брой пациенти (22 случая), което намалява тежестта му. По тази причина липсата на зависимост между размера и локализацията на лезията от една страна, и степента на интраоперативна локализационна грешка от друга, не може да се приеме за абсолютно сигурна. Резултатите в това изследване се базират основно на опита на един единствен хирург. Въпреки, че теоретично това води до по-унифицирана техника на конвенционална локализация, включването на допълнителни хирурзи би подобрило валидността и представителността на резултатите. Освен това е възможно ангажираните в сериозно неврохирургично да са подсъзнателно по-прецизни в очертаването на туморните проекции върху кожа-

та, знаейки че техните действия ще бъдат незабавно оценени с помощта на потенциално по-точното невронавигационно устройство. Този проблем (стремежът на хирурзите да се изявят в най-добра светлина при пациентите включени в проучване) е присъщ на повечето хирургични студии. Именно заради това, резултатите от проучването на Spivak et al. 2005 (9), че конвенционалната локализационна техника за очертаване на мозъчни лезии има грешка около 1-1.5 cm в двата плана (МЛ и ПЗ) са толкова значими. Естествено, тази грешка може да се редуцира чрез умелата употреба на навигационни системи.

НЕВРОНАВИГИРАНА ИНТРАКРАНИАЛНА ХИРУРГИЯ

Хирургичните навигационни системи използват тримеренционни (3D) дигитайзери за да корегистратират обема на образните данни с обема от пространството в оперативната зала, включващ набеязаната хирургическа област. Дигитайзерите могат да се базират на различни технологии, като аналогови или дигитални механични рамена, ултразвукови устройства, оптични системи, изискващи линия на видимост (line-of-sight), и електромагнитни полета. Всеки от тези подходи има специфични предимства и недостатъци, които трябва да се оценяват в контекста на хирургичния modus operandi. Техническите възможности на различните навигационни системи варират, но всички позволяват да се визуализира върха на посочващото (поинтърно) устройство в няколко равнини (аксиална, коронарна, сагитална и произволно избрана), да се проследи виртуалната проекция на оста на поинтърта и да направляват към предварително определената цел, по хода на маркираната траектория. По този начин навигационните устройства осигуряват пълен набор от навигационна информация, включваща ориентация, водене, локализация (orientation, guidance, localization) и оценка на степента на резекция.

В настоящата серия от 195 невронавигирани операции, положителният ефект на невронавигацията по отношение на отделните етапи на неврохирургичната интервенция е най-изразен спрямо параметрите „Локализация“, „Водене на дисекцията“ и „Интраоперативна анатомична ориентация“ (Табл.2). Най-ограничен е „плюс“ ефектът при „Кожен разрез“ и „Краниотомия“. Нашите резултати обективизират високата клинична стойност на безрамковата стереотаксия и съответстват на тези в литературата (3, 8). Положителният ефект за неврохирургичната интервенция като цяло в настоящето проучване е 80% (Табл.2). За разлика от Sipos et al. 1996 (8), които отчитат общ благоприятен ефект от 93% при 45 пациенти, нашата серия е значително по-голяма и по-представителна като разнообразие от краниална патология. Важно е да се отбележи, че общият положителен ефект на невронавигацията е функция на параметрите „Кожен разрез“, „Краниотомия“, „Интраоперативна анатомична ориентация“, „Водене на дисекцията“, „Локализация“, „Оценка на степента на резекция“ и „Редуциране на оперативната продължителност“, които се приемат за равнопоставени. Реалната клинична стойност на всеки отделен етап/параметър обаче, при всяка конкретна патология може значително да варира. По тази причина стойността на общият положителен ефект трябва да се разглежда като условна величина.

Сравнявайки постигнатите резултати от приложението на невронавигация в нашата серия от разнообраз-

на патология, покриваща почти цялата гама на краниалната неврохирургия с литературните данни праят впечатление сходните данни за положителен ефект, съпоставими с по-големите европейски, американски и японски серии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краниалната невронавигация е високотехнологично средство на минимално-инвазивната неврохирургия със значителна клинична стойност и нарастващо приложение. Не съществуват противопоказания за приложението на невронавигацията в краниалната неврохирургия. Интраоперативно безрамковата стереотаксия осигурява прецизна ориентация, водене и локализация. Невронавигацията повишава увереността на хирурга и безопасността на интервенцията. Така тя функционира като ефективна форма на интраоперативна невровакуларна протекция.

Невронавигацията има положителен ефект върху всички етапи на оперативната интервенция при разнообразната краниална патология. Значимостта на този ефект варира при различните заболявания.

Основният проблем на невронавигацията е интраоперативната мозъчна деформация („brain shift“). Методите за редуцирането ѝ включват прости практически мерки. Дефинитивното решение на проблема е в интеграцията на невронавигацията с интраоперативни образни методи като ултразвук, КТ или МР с цел съвременно осъвременяване на образните данни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Енчев ЯП. Приложение на невронавигацията в краниалната неврохирургия (Дисертационен труд за присъждане на Образователна и научна степен „Доктор“). София (Бълг.): МУ-София; 2007.
2. Barnett, G.H. Frameless stereotaxy. In: Kaye AH, Black PML, editors: Operative neurosurgery. Sydney, Churchill Livingstone, 2000, 117-124.
3. Golfinos, J.G., Fitzpatrick, B.C., Smith, L.R., Spetzler, R.F. Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. J Neurosurg, 1995, 83, 287-292.
4. McInerney, J., Roberts, D.W. Frameless stereotaxy of the brain. Mt Sinai J Med, 2000, 67, 300-310.
5. Morioka, T., Nishio, S., Ikezaki, K., Natori, Y., Inamura, T., Muratani, H. Clinical experience of image-guided neurosurgery with frameless navigation system (StealthStation). No Shinkei Geka, 1999, 27, 33-40.
6. Muacevic, A., Uhl, E., Steiger, H.J., Reulen, H.J. Accuracy and clinical applicability of a passive marker-based frameless neuronavigation system. J Clin Neurosci, 2000, 7, 414-418.
7. Paleologos, T.S., Wadley, J.P., Kitchen, N.D., Thomas, D.G. Clinical utility and cost-effectiveness of interactive image-guided craniotomy: clinical comparison between conventional and image-guided meningioma surgery. Neurosurgery, 2000, 47, 40-47.
8. Sipos, E.P., Tebo, S.A., Zinreich, S.J., Long, D.M., Brem, H. In vivo accuracy testing and clinical experience with the ISG viewing wand. Neurosurgery, 1996, 39, 194-202.
9. Spivak, C., Pirouzmmand, F. Comparison of the reliability of brain lesion localization when using traditional and stereotactic image-guided techniques: a prospective study. J Neurosurg, 2005, 103, 424-427.
10. Wagner, W., Gaab, M.R., Schroeder, H.W., Tschiltshcke, W. Cranial neuronavigation in neurosurgery: assessment of usefulness in relation to type and site of pathology in 284 patients. Minim Invasive Neurosurg, 2000, 43, 124-131.

Автор за кореспонденция: Д-р Явор Енчев
Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“,
Медицински университет-София
Бул. „Акад. Ив. Гешев“ №15,
1431 София
E-Mail: dr.y.enchev@gmail.com
GSM: 0888 44 11 91

Оригинални статии

БОЛЕСТ НА WILSON – КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

М. Даскалов¹ и О. Григорова²

¹Клиника по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна”

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска”

SUMMARY

WILSON'S DISEASE – CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

M. Daskalov, O. Grigorova

Wilson's disease (WD) is a rare disorder of copper metabolism with autosomal recessive mode of inheritance. There are still problems concerning its clinical characteristic, diagnostic work-up and treatment.

26 patients with WD aged from 10 to 56 years, 14 men and 12 women, were included in the current study. All patients had the following examinations: complete blood count, biochemistry panel, serum ceruloplasmin and serum copper, 24-hour urine copper concentration, abdominal ultrasound, CT of the brain and consultations with ophthalmologist and gastroenterologist.

The most frequent neurological manifestations were tremor, dysarthria, disturbances of coordination, extrapyramidal and pyramidal symptoms. Abnormally low values of serum ceruloplasmin were found in 24 patients (92,3%) and elevated urinary copper excretion in 17 patients (71%).

7 patients (26,9%) had mild to moderate thrombocytopenia and 5 patients (19,2%) had leukopenia.

15 patients were treated with D-penicillamin, 6 with D-penicillamin and Zinc sulphate, two patients were treated only with Zinc sulphate and one with Trientine.

Clinical characteristics of the presented patients, results from the laboratory work up, different types of therapy and side effects were discussed.

KEY WORDS: Wilson's disease, neurological complications, therapy

РЕЗЮМЕ

Болезтта на Wilson е рядко автосомно-рецесивно заболяване, което се характеризира с разстройство на медната обмяна. Съществуват все още проблеми по отношение на неговата клинична характеристика, диагноза и лечение.

В настоящето проучване са включени 26 болни с диагноза болест на Wilson на възраст от 10 до 56 години, 14 мъже и 12 жени. При болните са проведени следните изследвания: пълна кръвна картина, серумни ензими, серумен церулоплазмин, серумна обща мед, мед в урината, ехография на коремни органи, КТ на главен мозък, консултация с офталмолог и гастроентеролог.

Най-честите неврологични прояви са тремор, дизартрия или скандиран говор, координационни нарушения, екстрапирамидни и пирамидни симптоми. При 24 болни (92,3%) се установяват абнормно ниски стойности на серумния церулоплазмин, а при 17 болни (71%) – повишена екскреция на мед в урината.

Лека до умерена тромбцитопения имат 7 болни (26,9%), а левкопения – 5 болни (19,2%).

15 болни са били на лечение с Д-пенициламин, 6 – на лечение с Д-пенициламин и цинков сулфат, двама на лечение само с цинков сулфат и един с Trientine.

Обсъжда се клиничната характеристика на предста-

вените пациенти, резултатите от проведените изследвания, видовете лечение на заболяването и страничните ефекти от него.

Болезтта на Wilson е рядко автосомно-рецесивно заболяване, което се характеризира с разстройство на метаболизма на медта – намалена екскреция на медта в жлъчката и дефектно инкорпориране на същата в церулоплазмина. В резултат на това се стига до натрупването ѝ в черния дроб, а след това и в други органи (1,11).

Епидемиологичните изследвания в Европа са изчислили болестността от 12-29 случая на 1 милион население (4,9).

Заболяването се дължи на мутации в гена АТР7В, който кодира транспортиращата медта и други катиони АТФаза (8). Известни са над 200 мутации в гена АТР7В, които са различно представени в отделните части на света (2).

Неврологичните симптоми могат да възникнат като последица на чернодробните увреждания (чернодробна цироза и фулминантно протичащ хепатит) или като следствие на директната токсичност на медта в главния мозък (22).

В зависимост от вида на наличната точкова мутация се определя клиничната форма и хода на заболяването (23).

Според J. Lobner и сътр. (1974) стадияте и клиничните форми на болестта на Уилсън могат да бъдат представени по следния начин:

- предклиничен стадий
- клиничен стадий

1. Ювенилна форма (с начало между 5 и 20 годишна възраст)

1.1. Хепатална или „абдоминална форма”. Предимно чернодробна симптоматика, интраваскуларна хемолиза и бъбречна недостатъчност, със злокачествено протичане и при липса на съответната терапия завършва със смърт след 2-7 години.

1.2. Хепатоцеребрална форма (хепатоленгикуларна дегенерация, псевдопаркинсонова форма). Ригидност, акинеза, дизартрия, торзионна дистония, тремор, ангажиращ постепенно проксималните части на горните крайници и като постурален тремор имитира „размахване крилата на птица”. Чернодробна цироза. Понякога се наблюдава чернодробна или хемолитична манифестация на тази форма.

2. Клинична форма при възрастни лица (начало между 15 и 40-годишна възраст).

2.1. Церебрална форма (псевдосклерозна форма). Тремор, „размахване на криле”, дизартрия, атаксия. Чернодробна цироза.

S. Zucker и J. Gollan (1996) разделят естественият ход на заболяването на четири стадия:

I- СТАДИЙ. В тази начална фаза медта се натрупва в цитозолните хепатоцелуларни свързващи места и пациентите са обикновено асимптоматични.

II- СТАДИЙ. Когато цитозолните свързващи места

се наситят, по-нататъшно натрупване на мед става в хепатоцелуларните лизозоми и се стига до отделяне на мед в системната циркулация. Тези процеси могат да доведат до хепатоцелуларна некроза и интраваскуларна хемолиза. Затова във втория стадий е възможно да се развият чернодробни и хематологични абнормалитети.

III- СТАДИЙ. Натрупването на мед продължава не само в черния дроб, но започва и в групи екстрахепатални органи: главен мозък, корнея, бърбреци.

IV СТАДИЙ. Постигнат е нормален баланс на медта като резултат на проведената хелатна терапия.

W. Oder и сътр. (1993) въз основа на клиничния и ЯМР критерии разграничават три типа на развитие на неврологичната симптоматика:

1) Предимно брадикенизия, ригидност, геменция и психоорганичен синдром. ЯМР показва разширение на III-я вентрикул.

2) Предимно атаксия и тремор. ЯМР разкрива данни за фокални лезии в таламуса.

3) Доминират дускинезиите и органичната промяна на личността. ЯМР – лезии в Putamen и Pallidum.

Понякога болестта може да се манифестира в началото само като психиатрично заболяване (16). Началната клинична картина може да наподобява шизофрения, депресия или разстройство в поведението. Могат също така да се наблюдават когнитивни нарушения и промени в личността (10).

Диагнозата се поставя въз основа на следните тестове:

1) Повишено излъчване на мед в урината

2) Понижено серумно ниво на общата мед

3) Понижено серумно ниво на церулоплазмина

4) Патологичен тест с радиоактивния изотоп на медта – ^{65}Cu

5) Повишено съдържание на мед в черния дроб

Когато първите три теста са положителни, в съчетание с типична неврологична симптоматика и пръстена на Кайзер-Флайшер, не се налага провеждане на чернодробна биопсия (17).

Изключително важно е пациентите с болестта на Wilson да се диагностицират в един ранен стадий, тъй като се касае за едно лечимо заболяване, за разлика от много други наследствени и дегенеративни заболявания, като се избегнат често допусканите в началото диагностични грешки (3,19).

Цел на настоящето проучване е клиничния анализ на началото на болестта, нейната давност при хоспитализацията на пациентите, основните неврологични синдроми, промените в някои параклинични показатели, вида на провежданото лечение, както и наблюдаваните усложнения от него.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването са включени 26 болни с уточнена диагноза болест на Wilson, лекувани в неврологична клиника на УМБАЛ „Александровска“ в периода 1988-2000 година. Те са на средна възраст 32 години (от 10 до 56 години). От тях мъже са 14, а жени – 12.

При болните са проведени следните изследвания: пълна кръвна картина (26 болни), определяне на серумното ниво на общата мед (24 болни), церулоплазмин (26 болни), определяне на количеството мед в 24-часова урина (26 болни), СГОТ (26 болни), СГПТ (24 болни), ГГТП (22 болни), АДХ – обща (17 болни), АФ (21 болни), ехография на коремни органи (26 болни), сцинтиграфия на черен дроб

(4 болни), биопсия на черен дроб (2 болни), КТ на главен мозък (11 болни), ЯМР на главен мозък (2 болни), церулоплазмин (26 болни). Всички пациенти са консултирани и изследвани от офталмолог за пръстена на Кайзер-Флайшер. Проведена е консултация и с гастроентеролог.

РЕЗУЛТАТИ

На таблица 1 са представени данните за началото и давността на заболяването. При най-много болни – 19 (73,1%), началото е от 21 до 49-годишна възраст. Най-много болни са с давност на заболяването от 5 години – 15(57,7%). Най-ранната възраст, в която заболяването се манифестира в нашия клиничен контингент е 4 години (В.Т.С. на 10 години), а най-късната възраст – 49 години (Й.С.С. на 50 години). Фамилност се установява при 6 болни (23,1%).

Основните неврологични и психични прояви са предс-

Табл. 1. Начало и давност на заболяването при 26 пациенти с болестта на Wilson

Начало на заболяването	Брой болни
до 10 год. възраст	2
от 11 до 20 год. възраст	5
от 21 год. до 49 год. възраст	19
Давност на заболяването	Брой болни
до 5 години	15
от 6 до 10 години	4
от 11 до 15 години	2
от 16 до 33 години	5

тавени на таблица 2. Най-често се наблюдават като неврологични симптоми тремор – при 18 болни (69%) и дизартричен или скандиран говор – при 10 болни (38,5%). Различните видове хиперкинези (хореоатетоза, атетоза и спазмус мобилис) се срещат при 4 болни (15,4%). Същата честота има дисфонията, а най-рядко се регистрира дисфагията – при двама болни (7,7%). От неврологичните синдроми най-чести са дискоординационният – 15 болни (57,7%) и пирамидният – 10 (38,5%). На трето място по честота е паркинсоновият синдром, който се наблюдава при 6 болни (23,1%). По-рядък е псевдобулбарният синдром – 3 болни (11,5%). Умствено изоставане се установява при двамата пациенти, с начало на заболяването преди 10 годишна възраст. Леко изразена геменция имат 4 болни (15,4%). Промени в личността и поведението се отчитат при 7 болни (26,9%). Един от

Табл. 2. Основни неврологични и психични прояви при 26 болни с болестта на Wilson

Симптом или синдром	Брой болни (%)
1. Тремор (при покой, постурален, кинетичен или интенционен)	18 (69%)
2. Дизартрия или скандиран говор	10 (38,5%)
3. Мускулна ригидност	8 (30,9%)
4. Хиперкинези хореоатетоза – 2 спазмус мобилис – 2	
атетоза -1	4 (15,4%)
5. Дисфония	5 (19,2%)
6. Дисфагия	2 (7,7%)
7. Дискоординационен синдром	15 (57,7%)
8. Паркинсонов синдром	6 (23,1%)
9. Пирамиден синдром	10 (38,5%)
10. Псевдобулбарен синдром	3 (11,5%)
11. Умствено изоставане	2 (7,7%)
12. Деменция	4 (15,4%)
13. Промени в личността и поведението	7 (26,9%)

тях е еуфоричен.

При 24 болни (92,3%) се регистрира понижаване под долната референтна граница на церулоплазмина. Серумното ниво на общата мед е понижено при 17 болни (71%), а повишена екскреция на мед в урината е измерена при 21 болни (80,8%), (табл. 3).

Абнормно повишени стойности на СГОТ се установява при 10 болни (38,5%), на СГПТ – при 10 болни (41,7%), на ГТПП – при 14 болни (63,6%), на АДХ – обща

Таблица 3. Проведени диагностични тестове при пациенти с болестта на Wilson

Биохимичен показател	Брой на изследваните болни	Брой на болните с абнормни стойности
Церулоплазмин	26	< 20 Е/л 24 (92,3%)
Серумно ниво на общата мед	24	< 12,3 $\mu\text{mol/l}$ 17 (71%)
Мед в урината	26	> 1,1 $\mu\text{mol/l}$ 21 (80,8%)

– при 5 болни (29,4%) и на АФ – при 8 болни (38,1%), (табл. 4).

Лека до умерена тромбоцитопения имат 7 болни (26,9%), левкопения (от 2 400 до 3 600) – 5 болни (19,2%), а лек анемичен синдром се регистрира при 4 болни

Таблица 4. Серумни ензими при пациенти с болестта на Wilson

Ензими	Брой на изследваните болни	Брой на болните с на повишени стойности
СГОТ	26	10 (38,5%)
СГПТ	24	10 (41,7%)
ГТПП	22	14 (63,6%)
АДХ – обща	17	5 (29,4%)
АФ	21	6 (38,1%)

(15,4%).

Пръстенът на Кайзер-Флайшер се наблюдава при 19 болни (73,1%). Клинични, ехографски и сцинтиграфски данни за хепатомегалия са налице при 11 болни (42,3%), а при 8 от тях и за спленомегалия.

От проведената КТ на главен мозък при 11 болни, при 6 от тях не се установяват патологични промени, а при останалите 5 са налице данни за леко изразени корова атрофия и вътрешна хидроцефалия.

15 болни са били на лечение само с D-Penicillamin, 6 – на лечение с D-Penicillamin и цинков препарат (цинков сулфат), двама – на лечение само с цинков препарат и един на лечение с Trientine.

Странични ефекти като тромбоцитопения, левкопения и лек анемичен синдром са отчетени само при пациентите, лекувани с D-Penicillamin.

ОБСЪЖДАНЕ

Прави впечатление, че в нашия клиничен контингент доминират пациентите с начало на заболяването след 21-годишна възраст (73,1%). Добре е известно, че хепаталната дисфункция се манифестира в по-млада възраст от неврологичната симптоматика и продължава да доминира в клиничната картина през следващите години. Тези пациенти поради това обстоятелство се хоспитализират в клиника по гастроентерология (17).

Съгласно литературните данни и ние наблюдаваме като най-чести неврологични прояви тремор (при покой, постурален, кинетичен или интенционен), дизартрия

или скандиран говор, координационни нарушения. Последните под формата на церебеларен синдром със скандиран говор, интенционен тремор, локомоторна и статична атаксия са най-често срещаният неврологичен синдром – в 57,7% от болните. Паркинсоновият синдром се наблюдава по-рядко – в 23,1% от случаите. Почесто от него установихме наличието на пирамиден синдром – общо при 10 болни (38,5%). Този факт е в противоречие с литературата, която акцентира върху рядкото засягане на централния двигателен неврон при болестта на Wilson (1).

Само в три случая доминират церебеларните прояви, а в други три – мускулната ригидност, треморът при покой и хипобрадигинезията, т.е. при повечето болни се касае за комбиниране на координационни нарушения, екстрапирамидна симптоматика, пирамидни белези и/или хиперкинези (дискинезии).

Наши резултати подкрепят становището, че когнитивните нарушения, разстройствата на личността и промените в поведението не трябва да се подценяват при болните с болестта на Wilson (1,10).

При своевременно започнато лечение на заболяването, при част от болните пръстенът на Кайзер-Флайшер може да претърпи обратно развитие, както е и възможно да се постигне значително нормализиране на биохимичните показатели на медната обмяна (25).

Високият процент от нашите болни, които са с понижени стойности на церулоплазмин, повишени стойности на общата мед в серума и увеличено отделяне на мед в урината, може да се обясни с обстоятелството, че повечето от тях са новодиагностицирани и лечението не е било в продължителен период от време. При 19 болни (73,1%) се наблюдава пръстена на Кайзер-Флайшер.

Проведената ехография и сцинтиграфия на черния гроб, чернодробна биопсия при двама пациенти и повишените серумни трасаминази насочват към цироза или активен хроничен хепатит при част от болните.

КТ на главния мозък разкрива патологични промени при болестта на Wilson в 50-75% от случаите. При някои от тях се описват корова и церебеларна атрофия, лека вътрешна хидроцефалия, области на понижена тъканна плътност в базалните ганглии и малкия мозък (12,24). Подобни са нашите резултати от проведените КТ-изследвания при 11 болни. Още по-информативно изследване е ЯМР на главния мозък, като находката корелира в значителна степен с изразеността на неврологичната симптоматика и с клиничния отговор след проведеното лечение. По този начин ЯМР се оказва удобен невроизобразяващ метод за оценка на ефективността от лечението (13).

Констатираните случаи от нашия клиничен контингент с тромбоцитопения, левкопения или лек анемичен синдром най-вероятно се дължат на провежданото дългосрочно лечение с Д-пенициламин. В хода на това животоспасяващо лечение могат да възникнат редица усложнения от него, които според различните автори варират между 20 и 50% (21). Някои от тях се дължат на имунологично индуцирана intolerантност към Д-пенициламин: имун-комплекс нефрит, системен лупус еритематозес, хемолитична анемия, Goodpasture-Syndrome. Механизмът на тромбоцитопенията и левкопенията е най-вероятно също така имунологично медиран (15).

При започване на терапията с Д-пенициламин при 50% от болните се отчита влошаване на клиничните симптоми, което при 25% от тях е необратимо (5). Поради значителния процент на странични ефекти от неговото приложение, както и поради началното влошава-

не (отчасти необратимо) при около половината болни след инициална терапия, през последните години редица автори са на мнение, че средство на първи избор при лечението на болестта на Wilson трябва да бъде Trientine (6). Той има значително по-малко странични ефекти, както и създава по-малка опасност от начално влошаване след неговото включване (6). В нашия клиничен контингент Trientine беше приложен само при един болен, при който не бяха отчетени странични ефекти. В следващите години може би същия препарат ще бъде изместен като средство на първи избор от Ammonium Tetrathiomolybdate, както показват резултатите от едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване при 48 болни с болестта на Wilson, сравняващо качествата на двата препарата (7).

При 7-те болни, при които беше използван цинков сулфат самостоятелно или в комбинация с Д-пенициламин, също така не бяха отчетени странични ефекти. Засега цинковите препарати имат следните индикации за приложение: 1) като допълващо лечение към основното с Д-пенициламин или триентин, 2) лечение на пресимптоматични болни и 3) лечение на бременни пациентки (22).

Въпреки ранната диагноза и правилно проведеното лечение със съвременни препарати, една част от болните с болестта на Wilson не се повлияват от него и показват прогресиращ ход на неврологичната симптоматика с преждевременна смърт. Причините за лошият терапевтичният отговор остават неясни (20). Това налага търсенето на нови още по-ефективни медикаменти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Болест на Wilson. Българска неврология, 3, 2003, 244-248
2. Михайлова, В., Търнев, И. Болест на Wilson – клинично-генетични аспекти. Българска неврология, 5, 2005, 135-139
3. Михайлова, В., Търнев, И., Желев, Х. и съпр. Диагностични затруднения при болестта на Wilson – най-честите начални погрешни диагнози. Българска неврология, 6, 2006, 124-127
4. Vachman, H., Lossner, J., Biesold, D. Untersuchungen zur Wilsonschen Erkrankung in der DDR. Teil I: Genetik und Epidemiologie. Z. ges. inn. Med., 34, 1979, 744-748
5. Brewer, G.J., Terry, C.A., Alsen, A.M. et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamin therapy. Arch. Neurol., 44, 1987, 42-47
6. Brewer, G.J. Practical recommendation and new therapies for Wilson's disease. Drugs, 50, 1995, 240-249
7. Brewer, G.J., Askari, F., Lorincz, M.T., et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. Arch. Neurol., 63, 2006, 521-527
8. Bull, P., Thomas, G.R., Rommens, J.M. et al. The Wilson's disease gene is putative copper transporting p-type ATPase similar to the Menkes gene. Nat. Genet., 5, 1993, 327-337
9. Chu, N.S., Haug, T.P. Geographical variations in Wilson's disease. J. Neurol. Sci., 117, 1993, 1-7
10. Denning, T.R. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. Int. J. Psychiatry Med., 21, 1991, 135-148
11. Jones, E.A., Weissenborn, K. Neurology and the liver. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 63, 1997, 279-293
12. Kendall, B.E., Pollock, S.S., Bass, N.M. et al. Wilson's disease: clinical correlation with cranial computed tomography. Neuroradiology, 22, 1981, 1-5
13. Kim, T.J., Kim, I.O., Kim, W.S. et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. Am. J. Neuroradiol., 27, 2006, 1373-78
14. Lossner, J., Eichner, B., Bachman, H. et al. Verlaufsbeobachtung und Rehabilitation im klinischen Stadium der Wilsonschen Erkrankung. Psychiat. Neurol. Med. Psychol., 26, 1974, 661-675
15. Lossner, J., Zotter, J., Kuhl, H.-J. et al. Neue therapeutische Möglichkeiten zur Kupferelimination bei der Wilsonschen Erkrankung (hepatocerebrale Degeneration). Z. Klin. Med., 40, 1985, 1879-1883
16. Matarazzo, E.B. Psychiatric features and disturbance of circadian rhythm of temperature, pulse, and blood pressure in Wilson's disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 14, 2002, 335-339
17. Merle, U., Schaefer, M., Ferenci, P. et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut, 56, 2007, 115-120
18. Oder, W., Prayer, L., Grimm, G. et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesion. Neurology, 43, 1993, 120-124
19. Prashanth, L.K., Taly, A.B., Sinha, S. et al. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 75, 2004, 907-909
20. Prashanth, L.K., Taly, A.B., Sinha, S. et al. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. Q. J. Med., 98, 2005, 557-563
21. Storch, W., Lossner, J., Ruchholtz, M. Schwerwiegende Nebenwirkungen unter D-Penicillamintherapie der Wilsonschen Erkrankung. Psychiat. Neurol. med. Psychol., 31, 1979, 531-538
22. Straube, A. Morbus Wilson. In: Brandt, Th., Dichgans, J., Diener, H.-Ch. (Hrsg.). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. W. Kohlhammer 2003, 1049-1055
23. Thomas, G.R., Forbes, J.R., Roberts, E.A. et al. The Wilson's disease gene: the spectrum of mutations and their consequences. Nat. Genet., 9, 1995, 210-217
24. Williams, F. J. B., Walshe, J.M. Wilson's disease: an analysis of the cranial computerized tomographic appearance found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. Brain, 104, 1981, 735-752
25. Zucker, S.D., Gollan, J.L. Wilson's disease and hepatic copper toxicosis. In: Zakim, D., Boyer, T.D., eds. Hepatology. A textbook of liver disease, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1996, 1405-1439

Адрес за кореспонденция

Доц. М. Даскалов, дм

Клиника по неврология

УМБАЛ "Царица Йоанна"

Ул. "Бяло море" № 8

1527 София

(02) 9432 – 210

0888 588-635

E-mail: to mklissurski@yahoo.com

Оригинални статии

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ СИНДРОМА НА ТОРАКО-ЛУМБАЛНИЯ ПРЕХОД И НЕГОВАТА РОЛЯ СРЕД ЛУМБАЛНАТА БОЛКОВА ПАТОЛОГИЯ

М. Караджова

МУ-София, Катедра по неврология

УМБАЛ "Александровска", Център по мануална терапия, рехабилитация и физикална медицина

SUMMARY

CLINICAL RESEARCH ON THORACO-LUMBAR JUNCTION SYNDROME AND ITS ROLE IN THE LOW BACK PATHOLOGY

M. Karadjova

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

Low back pain (LBP) is usually a result of a disk pathology, affecting L4-L5 and/or L5-S1. The same pain is experienced by sufferers with thoraco-lumbar junction (TLJ) syndrome, which is scarcely known and usually remains unrecognised. The referred pain is distributed in the territory of the Th11-Th12-L1 spinal nerves. The diagnosis is based mainly on clinical examination (especially manual examination of the spine), which reveals the typical signs and demonstrates the relationship between the symptoms and their thoraco-lumbar origin.

The purpose of our study is, using the clinical examination, to find the presence and the incidence of the TLJ syndrome among the LBP sufferers as well as the combination of its clinical manifestations.

To find the incidence we examined 434 patients, 300 of which we investigated thoroughly, so as to study the findings of the TLJ syndrome and to establish the co-existence of its forms.

In 358 (82.4% of all LBP sufferers) we found the TLJ syndrome signs. Disorders of somatic sensations in TLJ dermatomes existed in 16 patients (5.3%). Among the studied group of patients with TLJ syndrome (consisting of 300 patients), the syndrome was isolated in 50 patients (16.7%). In 145 patients (48.3%) it was found in a combination with LBP of lower lumbar (lumbosacral) origin. In another 114 patients (38.2%) the symptoms of the TLJ syndrome co-existed with radicular signs (pain) from the lower levels.

The TLJ syndrome is widespread (82.4% in the LBP sufferers /pathology). Most often (83.3% of the cases) it is combined with signs originating from the lower lumbar segments.

KEY WORDS: Low back pain, thoraco-lumbar junction, manual examination of the spine, pseudovisceral pain, referred pain

РЕЗЮМЕ

Лумбалната болка е обществено и икономически значим проблем и най-често се дължи на дискогенно засягане на ниските лумбо-сакрални сегменти. Подобни оплаквания предизвиква и синдромът на торако-лумбалния преход или т.н. "ниски лумбалгии от висок произход", който е твърде слабо познат. Той се характеризира с отразена (проектирана) болка в територията на разклоненията на спиналните нерви от Th11-Th12-L1 сегменти. Диагнозата е предимно клинична и се основава главно на специализираната мануална вертебродиагностика, откриваща специфичните му симптоми.

Целта на настоящата работа е чрез методи на клинична диагностика да се установи наличието и често-

тата на синдрома на торако-лумбалния преход, и съчетанието на неговите клинични форми. За установяване честотата на синдрома сред пациентите с лумбалгия се проведе комплексно клинично изследване на 434 пациента. Подробното проучване на клиничните особености на този синдром обхваща 300 от тях - 123 (41%) мъже на средна възраст 44.9 г.±1.47 и 177 (59%) жени на средна възраст 47.4 ±1.02г.

Наличието на клинична симптоматика от Th11-L2 се установи при 358 (82.4%) от пациентите с лумбална болка. В дерматомите на торако-лумбалния преход чувствителността беше нарушена при 16 болни (5.3%). При 50 болни (16.7%) синдромът на торако-лумбалния преход беше регистриран като самостоятелно съществуващ (чист). При 145 болни (48.3%) беше комбиниран с лумбалгичен синдром с произход от L4-L5 и/или L5-S1, а при 114 болни (38.2%) - с радикуларен от същите нива.

Синдромът на торако-лумбалния преход е твърде широко разпространен сред лумбалната болкова патология (82.4%). Най-често (при 83.3% от случаите) той е в съчетание със симптоматика от ниските лумбални сегменти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: болка в кръста, торако-лумбален преход, мануална диагностика, псевдо-висцерална болка, отразена болка

Лумбалгията или т.н. "болка в кръста" (low back pain) е главна причина за ограничение в активността на човека и за икономическите загуби на съвременното общество, причинени от нея, които са трудно изчислими (5, 14). Като едни от най-подвижните и същевременно най-натоварени сегменти на гръбначния стълб, ниските лумбални нива- L4-L5 и L5-S1 страдат най-често (1, 13, 3, 15). При тях обикновено болката настъпва в резултат на дискогенни увреди. Поради значително по-малката честота на дисковите хернии в по-високите лумбални сегменти (1-2% според различните автори) и особено в торако-лумбалния преход (0.5%), е налице недооценяване на този рисков по отношение както на функционалната анатомия, така и на лумбалната болкова патология "преходен" сегмент.

Първите автори, които обръщат внимание на значението на този сегмент са Judovich и Bates (6). Клиничната симптоматика, предизвикана от засягането на този сегмент (преход) е описана от Robert Maigie през 1972 г. и го назовава "Ниски лумбалгии с висок произход" или "Синдром на торако-лумбалния преход". Според него страданието на сегмента Th12-L1 се среща много по-често отколкото се предполага. Той счита, че тази сегментна лезия най-често е свързана с т.н. "минимални механични нарушения" (13) или "болезнени минимални интервертебрални дисфункции" (9,10) - ставни дисфункции или микродисторзии. Това наименование се дължи на липсата на конкретни или специфични промени в обрзните изследвания на гръбначните сегменти.

Възникването на синдрома на торако-лумбалния пре-

ход се обуславя предимно от анатомо-функционалните особености на “преходния” торако-лумбален сегмент (Th11-Th12-L1). В т.н. “преходни области” на гръбнака се наблюдава промяна в структурата на прешлените и ориентацията на техните ставни повърхности, което обуславя и различните възможности за движение спрямо сагиталната и фронталната равнини. Торако-лумбалният преход е ос на обичайните ротационни и латерофлексионни движения на тялото. Горните стави в този преходен сегмент позволяват значителен обем на ротационните движения, а долните – тотално го възпрепятстват. Това води до дисхармония във функционирането му и по-голяма концентрация на натоварването, която се засилва и от факта, че латерофлексията се ограничава от ребрата. Тази дисхармония е причината за поява на биомеханични нарушения, а оттам и болкова симптоматика по механизма на отразената или проектирана болка, дължаща се на засягане (функционално и морфологично) най-често на интервертебралните стави.

Болката, произхождаща (отразена) от структурите на вертебралния двигателен сегмент се усеща в дълбочина и няма строго сегментно разпределение (напр. по дерматомен тип), поради припокриващата се инервация от два до три сегмента от *r.dorsales* на спиналния нерв. Така определени увреди в торако-лумбалния преход създават условия за възникването на болка (болезнени проекции, сегментарна болка) в територията на трите разклонения на спиналния нерв - *r.dorsalis*, *r.ventralis* и латералното перфорантно разклонение на *r.ventralis*. В съответствие с това се проявяват и трите форми на

синдрома – лумбалгична, псевдо-висцерална и псевдо-мералгична (фиг. 1 а и б).

Клиничните форми могат да бъдат изолирани или комбинирани по различен начин. Диагнозата е предимно клинична. Специфичните симптоми се откриват основно чрез специализираната мануална диагностика – локални (вертебрални) и на разстояние (сегментарни).

Най-разпространената форма на синдрома е лумбалгията от торако-лумбален произход или т.н. “ниски лумбалгии от висок произход”. При нея лумбалгията независимо дали е остра или хронична, се усеща като дълбока болка в кожата или подкожните тъкани, напрегнатост в долната лумбална, високата глутеална и сакро-илиачната област. Тя не се различава анамнестично от т.н. “болка в кръста”, предизвикана от дисковата болест на ниските лумбо-сакрални сегменти (L4-L5 и L5 -S1) и се засилва при контралатерална латерофлексия и/или ipsilateralна ротация (9,10). Болезнената периостална точка при тази форма се намира върху задната повърхност на илиачната криста на разстояние 7-8 cm от срединната линия. Това е т.н. “задна точка на кристата” (PC – point de crest) и представлява мястото на преминаване на сетивните влакна на *r.dorsalis* на L1 върху зребена на *crista iliaca* (7).

При **псевдо-висцералната форма** на синдрома (“болка в слабините”), болките се усещат в хипогастриума - в долната част на корема и в областта на ингвиналните гънки, по-рядко в пубисната област. Твърде често те симулират гинекологични, интестинални, урологични и дори с тестикуларен произход болки. Разположени са в територията на *r.ventrales*.

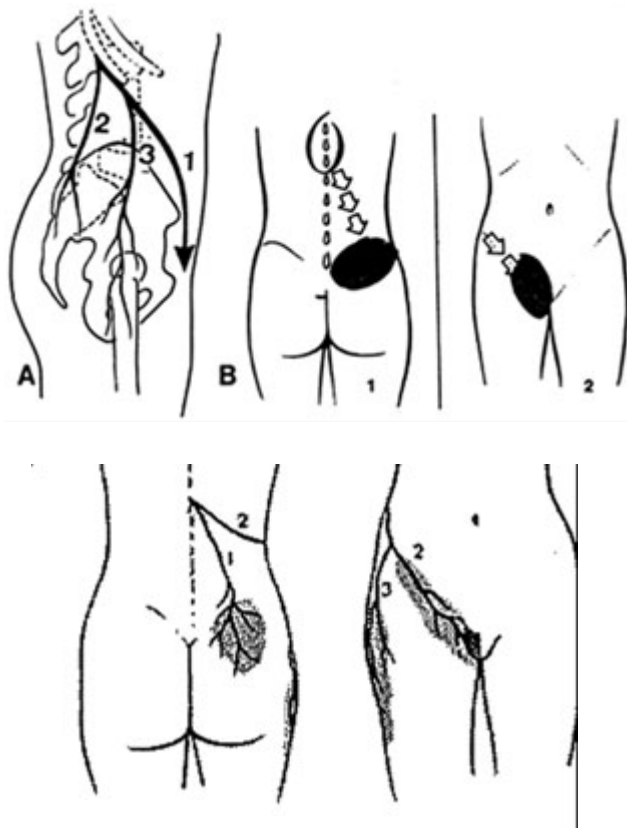
При **псевдо-мералгичната форма** болките се появяват в трохантерната област, като понякога заангажират и латералната повърхност на хълбока и горно-латералната повърхност на бедрото под формата на лента (в някои случаи влакната достигат до 5-10 cm под trochanter major). Те са резултат на иритация на латералното перфорантно разклонение на *r.ventrales* на Th12-L2 спинални нерви. Болката може да симулира периаартрит на тазобедрената става или истинската *meralgia paraesthetica*. При тази форма чувствителната или болезнена точка при натиск (точка на Вале) е т.н. “латерална точка на кристата” (PC), която се намира на 10-13 cm назад и латерално от *spina iliaca anterior superior* (фиг.1а)(10,12).

Цел на настоящото проучване е чрез методи на клинична диагностика да се установи наличието и честотата на синдрома на торако-лумбалния преход, участието му в общата лумбална болкова патология и съчетанието на неговите клинични форми.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

За да проучим наличието, честотата и участието на торако-лумбалния преход в лумбалната болкова патология проведохме комплексно клинично изследване на 434 пациенти с лумбална болка. Клинично болните бяха предимно от Неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска” и другите клиници на същата болница. За по-подробно проучване клиничните особености на формите и симптоматиката на самия синдром изследвахме 300 болни - 226 (75.3%) бяха амбулаторни и 74 клинични (24.7%). От всичките 300 изследвани пациенти 123 (41%) бяха мъже на средна възраст 44.9 г.±1.47 и 177 (59%) жени на средна възраст 47.4 ±1.02г.

Използваните от нас диагностични клинични методи включват специфична анамнеза, използване на тество-



Фиг. 1. Схематично представяне разпространението на болката при синдрома на торако-лумбалния преход и трите му форми - (а): 1. Лумбалгична форма; 2. Псевдо-висцерална форма; 3. Псевдо-мералгична форма; (б) - ход на сетивните влакна в тези области : 1. *r.dorsalis*; 2. *r.ventralis*; 3. *r.cutaneous lateralis* (no R.Maigne, 1989)

ве за субективна оценка от страна на пациентите (за болката и ограничаване на ежедневната активност) и комплексно клинично изследване, включващо неврологичен и ортопедичен статус, кинезиологичен анализ и мануална сегментарна диагностика на гръбнака.

За прегледа използвахме специализирана кушетка за мануална терапия тип Sesam, производство на фирмата "Lic rehab. Sesam". Кинезиологичният анализ включваше изследване на статиката (наличие на гръбначни деформации) и динамиката на гръбнака (подвижността на лумбалния отдел – флексия, екстензия, латерофлексии). Регистрирахме степента на ограничение на движението и разстоянието от върха на пръстите до пода (разстояние пръсти-под) в сантиметри. Сегментарното изследване извършихме по метода на Maigne (13), въведен и адаптиран у нас от Мълчанова (3). Това изследване допълваше класическото неврологично изследване и беше част от мануалното сегментарно изследване за локалните симптоми на гръбнака и симптомите, проявени на разстояние в дерматомата, миотома и склеротома. Локалните симптоми изследвахме при директен натиск върху прешлените, а симптомите на разстояние включваха болезнени периостални точки (т.н. "точки на Вале"), болезнени и напрегнати мускулни влакна в миотома, както и болезнена чувствителна кожна гънка със зърниста плътна консистенция в дерматомата (установена чрез метода „претриване-рулиране” – по Maigne)(9,10,13).

РЕЗУЛТАТИ

Проведеното комплексно клинично изследване на 434 болни с лумбална болка установи при 358 от тях (82.4%)

наличието на клинична симптоматика от Th11-L2. Чрез мануалната диагностика при 59 болни (13.6%) установихме произхода на болката изцяло и единствено от торако-лумбалния преход. При останалата по-голяма част (299 болни – 68.8%) тази симптоматика беше комбинирана с такава от ниските лумбо-сакрални сегменти. (табл.1.)

Таблица 1. Разпределение на изследваните болни в брой и процент в зависимост от сегментите, от които произхожда болката

Клинично отговорен сегмент	Изследвани болни	
	Брой	%
Торако-лумбален преход (Th11-L2)	59	13.6
Комбинирано – торако-лумбален преход и ниски лумбо-сакрални сегменти (Th11-L2 + L4-S1)	299	68.8
Лумбо-сакрални сегменти (L4-S1)	76	17.6
Общо	434	100

При 300-та болни, включени в проучването на синдрома на торако-лумбалния преход проведеният неврологичен преглед установи симптом на Васерман при двама болни (0.7%), при единия от които, той беше изявен двустранно. Пателарният рефлекс липсваше при 4 болни (1.3%) – при двама в дясно, при един в ляво и при един двустранно. Същият рефлекс беше отслабен при 5 болни (1.7%), като при двама в ляво, двама в дясно и при един двустранно. В дерматомите на торако-лумбалния преход сетивността беше нарушена при 16 болни (5.3%). Хиперестезия установихме при 1 болен (0.3%) в дясно, парестезии – при двама болни също в дясно (0.7%). При двама болни (0.7%) сетивните нарушения имаха отпаден характер (един в дясно и един в ляво). Радикуларгия установихме при 11 болни (3.7%), от които в ляво 4 (1.3%), при двама (0.7%) в дясно и при 5 (1.7%) – двустранно (фиг.2а).

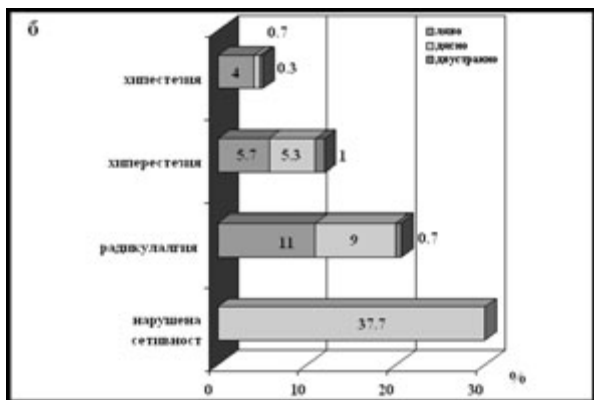
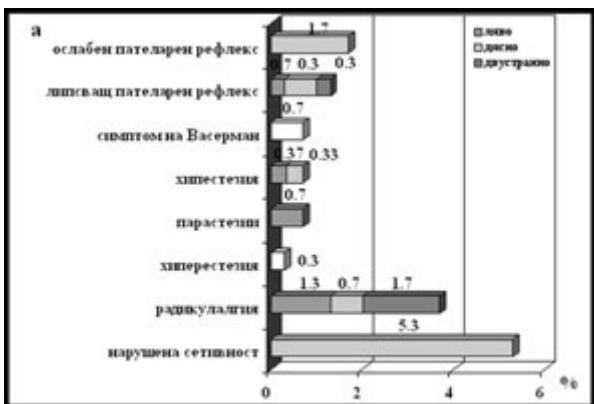
Нарушения на сетивността в дерматомите от ниските лумбо-сакрални сегменти съответстваха синдрома на торако-лумбалния преход при 113 (37.7%) от изследваните болни (фиг.2б).

При анализа на динамиката на лумбалния отдел на гръбнака установихме ограничен обем на движенията при 204 болни (68%) и тенденция към хипермобилитет при 34 болни (11.3%). Флексията беше ограничена общо при 166 болни (55.3%), екстензията при 90 (30%), като процентът на болните с ограничена флексия беше значимо по-голям (p<0.05) от този на болните с ограничена екстензия. При изследване на дясната латерофлексия установихме ограничение при 176 болни (58.7%), а на лявата – при 172 болни (57.3%).

Чувствителността или болезнеността при притискането на иритираните влакна на г.dorsalis въху ръба на crista iliaca е един от основните симптоми, характерни за лумбаличната форма на синдрома на торако-лумбалния преход. Този симптом (т.н. РС – задна точка на кристата) беше установен при 198 болни (66%) вляво и при 196 болни (65.3%) вдясно.

Подобна болезнена периостална точка за г.cutaneus lateralis, наречена "РС – латерална точка на кристата" беше намерена при 122 болни (40.7%) вляво и при 108 болни (36%) вдясно. Палпаторна болезненост върху перитрохантерните области, друг от симптомите на псевдомералгичната форма на синдрома, беше установена при 56 болни (18.1%).

Болезнеността върху os rubis, която е симптом на псевдо-висцералната форма на синдрома на торако-лумбалния преход беше установена при 56 болни (19.9%), от

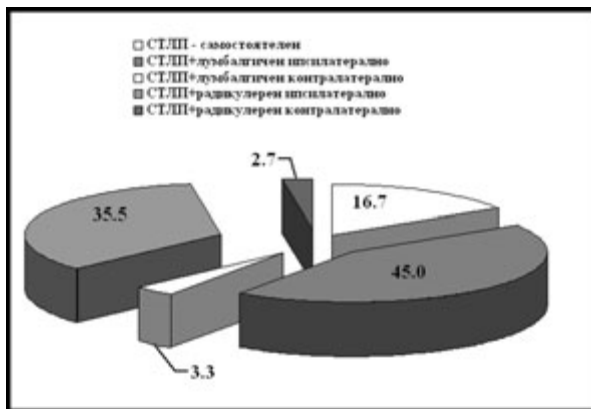


Фиг.2 Процентно разпределение на изследваните болни според неврологичните находки при: а – в дерматомите на торако-лумбалния преход и б - в дерматомите от ниските лумбо-сакрални сегменти.

които 13 (4.6%) в ляво, при 25 (8.9%) в дясно и при 18 болни (6.4%) двустранно. Друг симптом на псевдо-висцералната форма на синдрома е болезненият и контрахиран *m.iliacus*. Палпацията на *m.iliacus* выявява установи контрахиран мускулни влакна при 263 болни (89%) и в дясно при 246 болни (82%).

Кожно-целулитни промени в дерматомите, принадлежащи на торако-лумбалния преход открихме при 104 от болните (35.3%) чрез палпаторния метод “защипване-претриване” (PR) на нивото на *crista iliaca* дорзално, при което кожната гънка беше оточна, ливидна, със зърниста консистенция и болезнена от засегнатата страна.

В резултат от използваната специализираната мануална диагностика и данните от неврологичния преглед установихме при 50 болни (16.7%) съществуването на синдрома на торако-лумбалния преход в самостоятелен вид (чист). В комбинация с лумбалгичен синдром, произхождащ от L4-L5 и/или L5-S1 го открихме при 145 болни (48.3%) - при 135 (45%) ипсилатерално и при останалите 10 болни (3.3%) контралатерално. Синдромът на ниските лумбалгии от висок произход беше в комбинация с радикулерен, произхождащ от L4-L5 и/или L5-S1 общо при 114 болни (38.2%) - ипсилатерално при 105 болни (35.5%), а с радикулерен контралатерално при 9 болни (2.7%) (фиг.3.).



Фиг. 3. Процентно разпределение на болните със синдром на тораколумбалния преход (самостоятелен или в комбинация).

По отношение на изявата на различните форми на синдрома и тяхното съчетание при преобладаващата част от изследваните пациенти се наблюдава съчетанието на трите форми (53.3% от целия контингент, общо за самостоятелен или комбиниран синдром) или на лумбалгичната и псевдо-висцералната (35.6%) форми. Самостоятелните форми са най-рядко срещани – лумбалгичната при 2% от болните, псевдо-висцералната при 4.7%, а псевдо-мералгичната – при 0.3%. Като форма общо (самостоятелно и в комбинация) най-често се среща (96.3%) псевдо-висцералната (както и симптомът “болезнен и контрахиран *m.ileorsoas* е най-често срещан). Лумбалгичната форма се среща при 92.3% от контингента, а псевдо-мералгичната – при 57.6%.

ОБСЪЖДАНЕ

Установената клинична симптоматика от торако-лумбалния преход при 82.4% от всички пациенти с лумбална болка показва, че този синдром е твърде често срещан, но остава в повечето случаи недиагностициран. Болните с изолирана симптоматика от ниските лумбо-

сакрални сегменти бяха само 17.6%, останалите 68.8% имаха комбинирана симптоматика с такава от торако-лумбалния преход. При проучване през 1980 г. R. Maigne намира при 40% от изследваните пациенти симптоматика от този преход, а от лумбо-сакралните сегменти – при 34%. Комбинирана симптоматика от торакални и лумбо-сакрални синдроми той установява при 18%, но намира и при 8% от пациентите лумбална болка с извънгръбначен произход. При изследваните от нас пациенти, насочвани главно от отделенията на Неврологична клиника и нейния амбулаторен кабинет, извънгръбначният произход на болката беше уточнен предварително. Разликата в съотношението на болните относно нивото на произхода на болката се дължи вероятно на това, че при споменатото проучване на R. Maigne (1980) участват само пациенти с лумбалгичната форма на синдрома.

Данните от неврологичния статус при болните със синдром на торако-лумбалния преход показват някои особености при изследването на сегментите на торако-лумбалния преход и ниските лумбо-сакрални сегменти. Сетивните нарушения са почти десетократно по-рядко срещани в дерматомите на торако-лумбалния преход (5.3% срещу 37.7%). Радикуларгията при изследвания синдром е най-често срещаният сетивен симптом в статуса, но се намира едва при 3.7% от болните, докато съпътстващата радикуларгия от ниските сегменти се среща при 20.7% от болните. При сравняване на другите сетивни симптоми съотношенията са подобни – хиперестезията, парестезиите и хипестезията имат честоти под 1%. Отпагните двигателни нарушения също се откриват при минимален брой болни – трима (1%), при които мануалното мускулно тестване показва предимно леки нарушения (оценка 4 при двамата и оценка 3 при третия). Ние си обясняваме тези данни с по-голямата стабилност на сегмента (масивна лигаментарна система) и многократно по-рядко срещаните се дискови хернии (най-честа причина за увреда на коренчето). Нашите данни съвпадат и с твърдението на Миланов (2), според който увредата на L1 и L2 коренчета е значително по-рядка.

Клинико-топичната диагноза на болните със синдром на торако-лумбалния преход, определена с помощта на специализираната мануална диагностика открива съществуването му като самостоятелна форма при 16.7% от контингента. При преобладаващата част той е в комбинация със симптоматика от ниските лумбални сегменти, като групите само с лумбалгичен (48.3%) или с радикулерен синдром (38.2%) от ниското ниво не се различават съществено по големина. Известни са причините, поради които последните два лумбални сегмента (L4-L5 и L5-S1) са най-често засегнати от дегенеративните промени, а в следствие от това и най-често отговорни за произхода на лумбалната болка. Имайки предвид преобладаващия брой на комбинираните синдроми в нашия материал ние предполагаем, че преходните области на гръбнака (лумбо-сакрален и торако-лумбален) взаимно си влияят по биомеханичен път. В подкрепа на тази хипотеза е съчетанието на синдрома на торако-лумбалния преход предимно ипсилатерално с лумбалгичен или радикулерен синдром от ниските сегменти. Контралатералното съчетание е едва при около 3% и за двете групи (фиг.3) – 3.3% при лумбалгичните и 2.7% при радикулерните синдроми.

ИЗВОДИ

1. Нашето проучване показва, че синдромът на торако-лумбалния преход е твърде широко разпространен сред лумбалната болкова патология (82.4%).

2. Обикновено той е в съчетание със симптоматика, произхождаща от ниските лумбални сегменти (при 83.3% от случаите).

3. Самостоятелно съществуващата форма на този синдром се среща при 16.7% от пациентите с т.н. "болка в кръста".

4. Радикулерните промени (предимно сетивно-възбудни) при нашите пациенти се срещат 6-7 пъти по-рядко в сегментите на торако-лумбалния преход в сравнение с тези на ниските лумбо-сакрални нива.

5. От клиничните форми на синдрома в целия контингент преобладава съчетанието на трите форми (53.3%) или на лумбалгичната и псевдо-висцералната (35.6%) форми. Самостоятелните форми са най-рядко срещани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванев М. Дискогенни радикулити, София, Медицина и физкултура, 1974
2. Миланов И. Болки в гърба. София, 2002
3. Мъчканова, В. Вертебрални манипулации при дискогенни синдроми на ПНС в лумбалната област на гръбначния стълб., канд.гус.,София, 1987
4. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. Fifth edition, New York, Thieme, 2001: 297, 720

5. Hagen KB, Tams K, Bjerkedal T. A prospective cohort study of risk factors for disability retirement because of back pain in the general working population. Spine. 2002 Aug 15;27(16):1790-6.
6. Judovich B, Bates W, Pain syndromes, Diagnostic and treatment, 3rd ed. Philadelphia, F.A. Davis and Cie. Pub., 1940
7. Maigne JY, Lazareth JP, Guerin-Sarville H, Maigne R. The lateral cutaneous branches of the dorsal rami of the thoraco-lumbar junction. An anatomical study in 37 dissections. Surg Radiol Anat 1989; 11(4): 289-293
8. Maigne R, Origine dorso-lombaire de certaines lombalgies basses. Role des articulations interapophy saires et des branches posterieures des nerfs rachi diens. Rev. Rhum., 1974, 41. 12, 781-789
9. Maigne R. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin. A manual medicine approach. 1996, Baltimore : Williams & Wilkins: 411-7.
10. Maigne R. Diagnosis and treatment of pain of vertebral origin. New York CRS Taylor and Francis Group. Boca Raton-London, 2006: 55, 56, 95-102, 144-157, 289-298, 383-388, 440-450
11. Maigne R. Diagnostic et traitement des douleurs communes d'origine Rachidienne pp 301-108,395-404 Paris, Expansion Scientifique Francais,1989
12. Maigne R. Low back pain of thoraco-lumbar origin Arch-Phys-Med-Rehabil. 1980; 61: 389-95
13. Maigne R. Orthopedic medicine. A new Approach to Vertebral Manipulations. pp. 159-164 Illinois, Charles Thomas Publisher 1972
14. Stranjalis G, Tsamandouraki K, Sakas D. Low Back Pain in a Representative Sample of Greek Population: Analysis According to Personal and Socioeconomic Characteristics Spine. 2004 June 15; 29(12):1355-1360
15. Troke M.; Moore A.P.; Maillardet F.J.; Hough A.; Cheek E. A new, comprehensive normative database of lumbar spine ranges of motion. Clinical Rehabilitation 2001, Volume 15, Number 4, 1 August, pp. 371-379(9)

Адрес за кореспонденция

ул. "Г.Софийски"№1, София, 1432;

тел.9230-490;

e-mail: karadjova.md@abv.bg

Оригинални статии

ЕФЕКТИВНОСТ НА ТОПИРАМАТЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ

З. Захариев, Е. Витева, Т. Маркова
УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив, Клиника по неврология

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF TOPIRAMATE IN PATIENTS WITH EPILEPSY

Z. Zahariev, E. Viteva, T. Markova

AIMS: To evaluate the long-term effectiveness of Topiramate /TPM/ as mono- or add-on therapy in patients with epilepsy – refractory or not.

METHODS: A retrospective study of 229 patients of median age 33,4 years and median duration of disease 18±12,82 years for a period of 5 years. They are monitored every 6 month with respect to physical, psychic, neurological status, EEG. A dynamic evaluation of median month seizure frequency according to dosage and type of seizures, as well as side effects, is made. 44,98% of them are with partial, 55,02% - with generalized epilepsy. Median month frequency of seizures is 19,2 for partial, 15,32 for generalized and 20,83 for cases with both partial and generalized. According to applied dose of TPM 5 groups are defined: <100mg/d, 100mg/d, 125-150mg/d, 175-200mg/d and >200mg/d. In 6,99% TPM is used as monotherapy, in the rest - as add-on therapy most often with Valproate – 31,88%, Carbamazepine – 14,41.

RESULTS: General reduction of seizures by ≥50% is recorded in 79,62% of cases. The most frequent and the most effective dose is 175-200mg/d – the highest seizure reduction of ≥50% is achieved – in 87,35%. In 3,88% there is no change in seizure frequency. The clinical effect is most marked in the 6th month, followed by gradual seizure frequency reduction by the end of the 5th year, when it is most pronounced in patients with partial seizures – by 100% in all patients, com-

pared to those with generalized and combined ones – reduction by 50% in 100% and 75% respectively. Mild side effects are recorded in 2,62% of patients.

CONCLUSION: TPM has high and long-term effectiveness as monotherapy and add-on therapy in patients with idiopathic and symptomatic, partial and generalized epilepsies.

KEY WORDS: Topiramate, effectiveness, epilepsy

РЕЗИЮМЕ

ЦЕЛ: Да се оцени дългосрочната ефективност на Topiramate /TPM/ в моно- или политерапия при пациенти с епилепсия – рефрактерна или не.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Ретроспективно проучване на 229 пациенти на средна възраст 33,4 г. и средна давност на заболяването 18±12,82 г. за период от 5 години, проследявани на 6 месеца по отношение на соматичен, неврологичен, психичен статус, ЕЕГ. Оценявани са в динамика средната месечна честота на пристъпите според прилаганата доза и типа пристъпи, нежеланите странични действия. 44,98% от болните са с парциална, 55,02% - с генерализирана епилепсия. Средната месечна честота е 19,2 за парциалните, 15,32 за генерализираните, 20,83 за случаите с парциални и генерализирани. Според прилаганата доза TPM пациентите са разпределени в 5 групи: <100mg/d, 100mg/d, 125-150mg/d, 175-200 mg/d и >200mg/d. В 6,99% TPM е прилаган като монотерапия, при останалите – като добавъчна терапия най-често с Valproate – в 31,88% и Carbamazepine – в 14,41%.

РЕЗУЛТАТИ: Отчетена е обща редукция на пристъпите ≥50% при 79,62% от случаите. Най-често изпо-

лзвана и най-ефективна доза е 175-200mg/d – постигнатата е в най-висока пристъпна редуция $\geq 50\%$ - за 87,35%. При 3,88% не е регистрирана промяна в честотата на пристъпите. Клиничният ефект е най-изразен на 6-тия месец от лечението, последван от постепенна редуция на пристъпната честота до края на 5-тата година, когато този ефект е най-висок за пациентите с парциални пристъпи – 100% редуция за всички болни, в сравнение с тези с генерализирани и комбинирани – постигната редуция $\geq 50\%$ съответно при 100% и 75%. Отчетени са леки странични ефекти при 6 /2,62%/ от пациентите.

Заклучение: Торигамате е медикамент с висока и продължителна ефективност в моно- или политерапия при пациенти с идиопатични и симптоматични, парциални и генерализирани епилепсии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Торигамате, ефективност, епилепсия

ВЪВЕДЕНИЕ

При около 2/3 от пациентите с новодиагностицирана епилепсия се постига добър контрол на пристъпите с конвенционалните антиконвулсанти. При останалите се налага преминаване към политерапия, включително и с по-новите антиепилептични медикаменти /АЕМ/.

Торигамате /ТРМ/ е широкоспектърен АЕМ с множествени механизми на действие. Показан е при различни форми на епилепсия (8, 13, 16).

Провеждани са редица проучвания, при които е изследвана е ефективността на медикамента като монотерапия при новодиагностицирани епилепсии или като добавъчна терапия в съпоставка с плацебо или конвенционални АЕМ (3, 5, 6, 7, 11, 12, 14, 15). Те доказват висока му ефективност - средна редуция на пристъпната честота с 50-68% (2, 3, 4, 5) и повлияване на интензитета и продължителността на клиничните изяви (1, 14) при налични, но изразени в лека или средна степен нежелани странични действия, резултиращи в спиране на лечението при около 19% от пациентите (5). Прилаган е и при деца (16), както и при пациенти с умствено изоставане и проблеми със заучаването, при които заедно с контрола на епилептичните пристъпи се отчетва и подобрене на вижуханса и съня (1).

Целта на настоящето проучване е определяне на оптимална дозировка и оценяване на дългосрочната ефикасност и безопасност на ТРМ при парциални и генерализирани епилепсии – рефрактерни или не.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Осъществено е ретроспективно проучване на 229 пациента с рефрактерна или новооткрита епилепсия на моно- или политерапия с ТРМ. Продължителността на наблюдението е до 5 г. през интервали от 6 месеца. Болните са разпределени съобразно: пол, възраст, давност, вид на епилепсията, етиология, тип и честота на епилептичните пристъпи, предшестващо лечение с антиепилептични медикаменти, съпътстваща терапия. Проследявани са соматичен, неврологичен, психичен статус, ЕЕГ в динамика. За прецизиране на етиологията са извършвани КАТ и ЯМР. Според дозата ТРМ пациентите са разпределени в 5 групи – < 100 mg/d – 7 /3,08%/ , 100 mg/d – 27 /11,89%/ , 125-150 mg/d – 13 /5,73%/ , 175-200 mg/d – 98 /43,17%/ , > 200 mg/d – 82 /36,12%/ . Осъществена е динамична оценка на промяната в средната месечна честота на пристъпите в зависимост от типа им и

прилаганата доза ТРМ. Съобразно повлияването на тежестта и честотата на епилептичните пристъпи в края на наблюдението, пациентите се разделят в 5 групи – без промяна, редуция 25%, редуция 50%, редуция 75%, редуция 100%. За отговорили на лечението с ТРМ /респондери/ сме приели пациентите с редуция на пристъпната честота $\geq 50\%$. Отчетени са нежеланите странични ефекти. Приложени са вариационен и графичен анализ като статистически методи.

От изследваните 229 пациента 109 /47,6%/ са мъже и 120 /52,4%/ - жени. Средната възраст на участниците е 33 ± 15 /диапазон 6-67г./ . Продължителността на заболяването варира между 1 и 66 г. при средна давност $18 \pm 12,82$. За 15 болни информацията по този показател е неточна. При 10 /4,37%/ давността е между 1 и 3 години, за останалите 219 /95,63%/ - над 3 години.

Според вида епилепсия 126 /55,02%/ от пациентите са с генерализирана /съответно 39,74% - идиопатична, 12,66% - симптоматична, 2,62% - криптогенна/, а останалите 103 /44,98%/ - с парциална епилепсия /31,88% с идиопатична и 13,1% - със симптоматична/.

В зависимост от етиологията на епилепсията се разглеждат 3 основни групи – идиопатична – при 164 /71,62%/ от пациентите, симптоматична – 52 /22,7%/ , която се подразделя на травматична – 20 /8,73%/ , съдова – 4 /1,75%/ , възпалителна – 7 /3,06%/ , резултат на обменен процес – 8 /3,49%/ , перинатална асфиксия – 8 /3,49%/ , съчетание от обменен процес и ЧМТ – 1 /0,44%/ , съдова и ЧМТ – 1 /0,44%/ , мезиална глиоза – 2 /0,87%/ , перивентрикуларна нодуларна хетеротопия /ПНХ/ – 1 /0,44%/ и криптогенна – при 13 /5,68%/ .

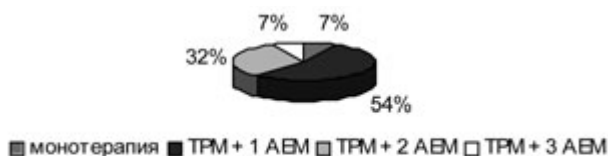
Според типа пристъпи болните се разделят на 3 групи: с парциални – 26 /11,35%/ , генерализирани – 110 /48,03%/ и комбинирани /парциални и генерализирани/ - 93 /40,62%/ .

Установени са отклонения в неврологичния статус при общо 20 /8,74%/ пациента, а в психичния – при 53 /37,59%/ по типа на когнитивни и поведенчески нарушения, ретардацио менталис.

Отчита се средна месечна честота на пристъпите преди започване на ТРМ $11 \pm 21,4$ при диапазон между 2-3 пристъпа за 24 часа и 1 годишно. По отношение на парциалните пристъпи средната месечна честота е $19 \pm 20,5$ /диапазон 2-60 месечно/, за генерализираните е $15 \pm 24,8$ /диапазон 3 дневно - 1 на 3 месеца/, за комбинираните - $21 \pm 26,6$ /диапазон 4 дневно - 1 месечно/.

Само 2-ма участника /0,87%/ не са приемали досега АЕМ, 40 /17,47%/ от пациентите са се лекували преди това само с 1 АЕМ, останалите 189 /82,53%/ са били на политерапия до 5 медикамента, класически /VPA, CBZ, CZP, PB, PHT/ и по-нови антиконвулсанти /OXCZBZ, TGB, LTG, VGB, GBP/, които са се оказали с незадоволителна ефективност, т.е. по-голяма част от пациентите са с резистентна епилепсия. Най-често прилаганите класически АЕМ са VPA + CBZ + CZP – 30,57% и VPA + CBZ – при 20,52%.

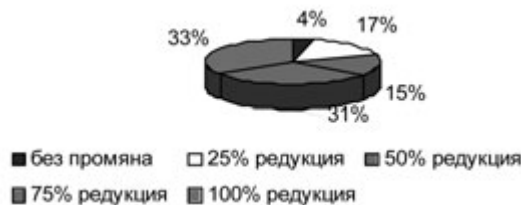
При част от болните ТРМ е включен като добавъчна терапия, а при останалите е заменил приемани до този момент АЕМ. Само при 16 /6,99%/ ТРМ е прилаган като монотерапия. В процеса на наблюдението при 22-ма /9,6%/ участника придружаващите медикаменти са редуцирани постепенно или спряни. Прилаган е най-често в комбинация с VPA – при 31,88% и с CBZ – при 14,41%. При 6,99% /пациенти с високо резистентна епилепсия/ ТРМ е в четворна комбинация от АЕМ – Фиг. 1.



Фиг. 1. Разпределение на 225 пациенти според броя приемани АЕМ.

РЕЗУЛТАТИ

В края на наблюдението, независимо от прилаганата доза и типа пристъпи при 8 /3,88%/ участника не настъпва промяна по отношение на тежестта и честотата на епилептичните пристъпи, слабо повлияни – с редукция на пристъпната честота с 25% - са 34 /16,5%/ или неотговорили на лечението с TRM са общо 42 /20,38%/ от участниците. Редукция на пристъпите с 50% се наблюдава при 30 /14,56%/, при 63 /30,58%/ се регистрира редукция равна на 75%, 71 /34,48%/ от пациентите са свободни от пристъпи в края на проучването, т.е. 164 /79,62%/ от пациентите са отговорили на лечението с TRM – Фиг. 2. Средната редукция на пристъпи-

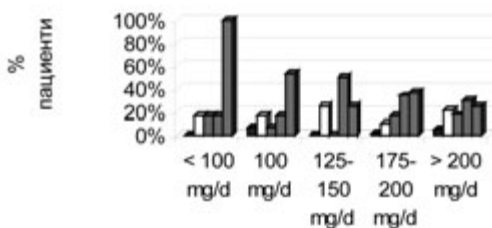


Фиг. 2. Разпределение на 206 пациенти според повлияване на епилептичните пристъпи.

те е 68,8%. За 23-ма от участниците липсва информация, понеже TRM е новозапочнат медикамент в края на проучването и няма достатъчно дълъг период на наблюдение.

ПОВЛИЯВАНЕ НА ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРИСТЪПИ СПОРЕД ПРИЛАГАНАТА ДОЗА TRM

TRM е прилаган като моно- или политерапия в доза от 50 до 400 мг. Най-често използваната доза е 175-200 mg/d, следвана от >200 mg/d. Най-ефективна дозировка е 175-200 mg/d – постига се редукция на пристъпите ≥50% при 86,25% от пациентите, при които е прилагана – Фиг. 3.



Фиг. 3. Разпределение на 207 пациенти според повлияването на пристъпите в зависимост от дозата TRM.

ЕФЕКТ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С МОНОТЕРАПИЯ TRM

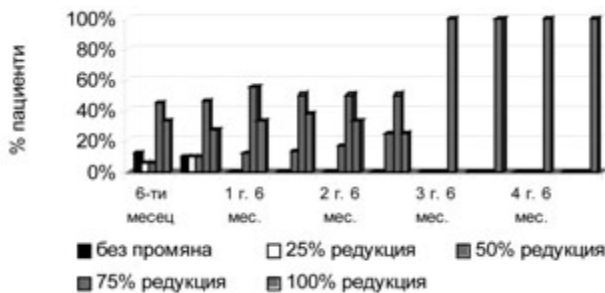
От пациентите на монотерапия с TRM 10 са с генерализирани пристъпи, 5 – с комбинирани и 1 - с комплексни парциални пристъпи. В края на наблюдението 1 пациент /6,25%/ е без промяна по отношение на пристъп-

ната честота, 1 /6,25%/ – е с 25% редукция, 1 /6,25%/ е с 50% редукция, 6 /37,5%/ – със 75% редукция и 7 /43,75%/ – със 100% редукция, т.е. – 2-ма /12,5%/ не са отговорили на лечението и 14 /87,5%/ – са отговорили. Най-добър ефект се отчита при генерализираните пристъпи – 9 /90%/ са с редукция ≥75%, а 1 /10%/ – с 25%. Единственият пациент с парциални пристъпи е със 75% редукция на пристъпите, а от участниците с комбинирани пристъпи 1 /20%/ е без промяна в клиничните прояви, 1 /20%/ – с 50% редукция на пристъпната честота, 1 /20%/ – със 75% редукция и 2-ма /40%/ – с пълно купиране на клиничните прояви. Най-често използвани дози са 200mg/d и 300 mg/d, съответно при 6 и 4 пациента, като по-ефективна е 200 мг/дн. – редукция на пристъпите ≥75% при 5 пациента /83%/.

ДИНАМИЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С TRM СПОРЕД ТИПА ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ

ПАРЦИАЛНИ ПРИСТЪПИ

Само парциални пристъпи са наблюдавани при 26 /11,35%/ от пациентите. Липсва точна информация за повлияването им при 8 от тях. Останалите 18 са проследявани за период от 6 месеца до 5 години. Нито 1 не е прекъснал лечението с TRM. Различният брой пациенти при отделните визити е свързан с различното стартиране на медикамента при различните пациенти. Отчита се много добро повлияване на честотата и тежестта на пристъпите. Не е описано утвърдяване на клиничните прояви. От 2-ма пациента без първоначално повлияване на 6-тия месец от лечението се регистрира значително подобрение на 1 година от включването на TRM за единия и на 1 г. и 6 месеца за другия. Относителният дял на участниците с редукция на пристъпите ≥50% е 83,33% на 6-тия месец, след което - 81,81% в края на първата година, достига 100% на следващата визита, като се задържа така до края на проучването. На първата визита от включването на TRM свободни от пристъпи са 33,33% от участниците, след което относителният им дял се запазва до края на третата година, в последствие при единствения пациент с наблюдаване 5 г. пристъпите са напълно купирани /Фиг.4/.

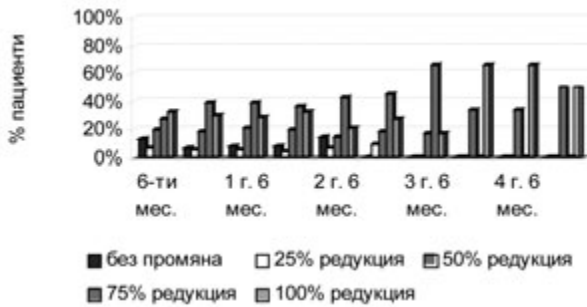


Фиг. 4. Разпределение на парциалните пристъпи в динамика.

ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ ПРИСТЪПИ

Генерализирани пристъпи се наблюдават при 110 /48,03%/ от участниците в проучването. За 27 от тях TRM е новозапочнат медикамент в края на петата година. Останалите 83 /75,45%/ са проследявани за период от 6 месеца до 5 години, като TRM не е спрял при нито един участник. Отбелязва се много добра ефективност на медикамента на 6-тия месец от лечението – само

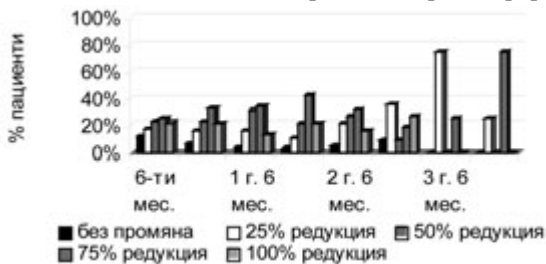
20,48% са неотговорили, от които при 13,25% липсва клиничен ефект, а 7,23% са с 25% редукция на пристъпната честота. Останалите 79,52% са с $\geq 50\%$ редукция на честотата на пристъпите, като 32,53% са свободни от пристъпи. В процеса на проучването относителният дял на отговорилите постепенно нараства до края на втората година до 88% на 2 г. от включването, след което се отчита известен спад до 78,58% и отново покачване до 90,91% в края на третата година и до 100% до края на проучването. Съответно се променя и относителният дял на неотговорилите, като след третата година не са описани неотговорили участници. Интересна е и динамиката в относителния брой на пациентите свободни от пристъпи. На 6-тия месец относителният дял е 32,53%, до края на втората година бележи известни колебания, намалява до 21,43% на 2 г. и 6 месеца и до края на петата година непрекъснато флукутира между 16,67% и 66,67% при последна стойност 50% - Фиг. 5.



Фиг. 5. Повлияване на генерализираните пристъпи в динамика.

КОМБИНИРАНИ ПРИСТЪПИ

С комбинирани пристъпи са 93 /40,62%/ от участниците в проучването. За 77 /82,8%/ е налична информация за повлияване тежестта и честотата на пристъпите в динамика. При останалите 16 ТРМ е новозапочнат медикамент. При нито 1 участник медикаментът не е спрял поради неефективност или административни причини. На 6-тия месец от проследяването е най-изразена редукцията на пристъпната честота с $\geq 50\%$ - при 71,43% от пациентите. 6 месеца по-късно относителният дял на участниците с такава пристъпна редукция нараства на 76,13%, тази тенденция продължава до края на втората година – до 85,72%, след което до края на наблюдението – след 4 години от включването - се отбелязва постепенен спад на отговорилите на лечението с ТРМ до 25% на 3 г. и 6 месеца и ново покачване до 75% в края на проучването. Съответно се променя и относителният дял на неотговорилите на лечението. На 6-тия месец той е 28,57%, от които 11,69% са без отчетен клиничен ефект и 16,88% с редукция на пристъпната честота с 25%. В процеса на наблюдение утежняване на клиничните прояви не е регистрирано. В

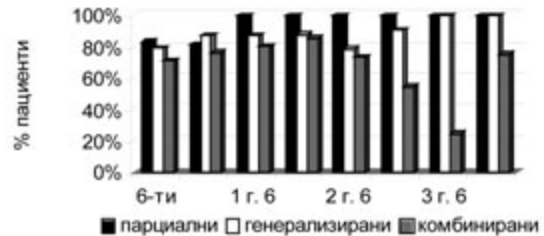


Фиг. 6. Повлияване на комбинирани пристъпи в динамика.

края на четвъртата година не е отчетен благоприятен ефект при 25% от участниците. Относителният дял на пациенти с пълно купиране на пристъпите не показва стабилност като стойности и тенденция за промяна - на 6-тия месец е 22,08%, след което спада постепенно до 13,73% на 1 г. и 6 мес., бележи флукуации до третата година и последваща липса на пациенти с пълно купиране на пристъпите – Фиг. 6.

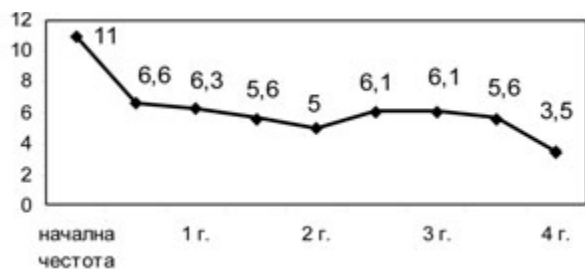
При динамично проследяване на относителния дял на респондерите, се вижда постепенно нарастване на стойността му до 91,24% на втората година от лечението, следва спад до 75% на 3 г. и 6 месеца и максимум в края на наблюдението – 91,67%.

В сравнителен план по отношение на повлияването на различните типове пристъпи в динамика, на 6-тия месец прави впечатление най-значително повлияване на парциалните пристъпи – за 83,33% от случаите. На 1 г. в по-висока степен са повлияни генерализираните пристъпи. След това всички пациенти с парциални пристъпи са отговорили на лечението, а за генерализираните този максимален ефект се постига след края на третата година от лечението. Най-бавно, в най-ниска степен и с големи колебания е повлияването при комбинирани пристъпи – Фиг. 7.



Фиг. 7. Сравнително повлияване (редукция $\geq 50\%$) на пристъпите в динамика.

Проследена е в динамика и промяната в общата средна месечна честота на пристъпите. Най-съществена редукция на пристъпната честота /с 40%/ е отчетена на 6-тия месец от лечението – средно 6,6 пристъпа месечно. За следващите визити са характерни известни колебания след първоначално стабилно спадане до края на втората година при поддържане на значително снижена средна месечна честота и най ниска стойност на в края на наблюдението – 3,5 пристъпа месечно, т.е обща редукция със 68,19% - Фигура 8.



Фиг. 8. Динамика на оцата средна месечна пристъпна честота.

При 6 /2,62%/ от наблюдаваните пациенти са отчетени нежелани странични действия - повишена сънливост – при 1, умерено изразен анемичен синдром – 1, отпадналост и забавени движения – 1, редукция на тегло – 3-ма /съответно с 16% за 6 месеца, 3,2% за 1 г. и 6 месеца, 12,5% за 2 г/. Те не са довели до спиране на медикамента.

ОБСЪЖДАНЕ

Участниците в нашето проучване са пациенти на възраст между 6 и 67 г., с по-често резистентна /99,13%/ и идиопатична /71,62%/ парциална или генерализирана епилепсия, с парциални, генерализирани или комбинирани пристъпи с висока средна месечна честота. Само при 2-ма участника /0,87%/ преди включване на ТРМ не е прилагана терапия с други АЕМ, при останалите е провеждано лечение без задоволителен ефект с 1 до 5 конвенционални и по-нови АЕМ. В процеса на наблюдение 16 от пациентите са на монотерапия с ТРМ, 122 – на политерапия с 2 АЕМ, 71 – с 3 АЕМ и 16 – с 4 АЕМ. Най-често използвана /при 98 пациента/ и най-ефективна терапевтична доза е 175-200 mg/d – 86,25/ са с редукция на пристъпната честота $\geq 50\%$.

ТРМ показва висока ефективност в моно- или политерапия при парциални и генерализирани епилепсии с пълно купирание на пристъпите при 34,48% и редукция на пристъпната честота $\geq 50\%$ при 80% от пациентите. При монотерапия се отчита редукция на пристъпната честота $\geq 50\%$ за 87,5% от болните при най-добро повлияване на генерализираните пристъпи - редукция на пристъпите $\geq 75\%$ в 90% от случаите. Двойно-сляпо паралелно проучване на монотерапия с ТРМ 100 и 1000 mg/d за пристъпи с парциално начало, провеждано от R. Sachdeo et al., доказва по-висока ефективност на дневна доза 1000 mg/d – редукция на пристъпната честота $\geq 50\%$ при 84% в сравнение с 21% при 100 mg/d и малко по-добра поносимост за по-ниската доза (12). Друго паралелно проучване на монотерапия ТРМ при новодиагностицирана епилепсия /J. Waugh и K. Goa/ не показва съществена разлика в броя пациенти продължили лечението и средното време до първия пристъп при сравняване на дози 25-50 mg/d и 200-500 mg/d. Като краен резултат 77% от участниците са свободни от пристъпи за ≥ 6 месеца и 55% - за ≥ 1 г. (15). ТРМ е препоръчан като иницираща терапия при новодиагностицирана парциална епилепсия от F. Gilliam et al. след сравнително проучване на монотерапия ТРМ с 25-50 mg/d – постигнато пълно купирание на пристъпите при 39% от участниците и 200-500 mg/d – 100% редукция на пристъпите при 65% (6). M. Privitera, M. Brodie et al. в двойно-сляпо сравнително проучване при 621 пациенти с новодиагностицирана епилепсия не откриват статистически значима разлика между ефективността на монотерапия ТРМ 100mg/d, ТРМ 200 mg/d, CBZ 600 mg/d, VPA 1250 mg/d при най-добра поносимост за ТРМ 100mg/d. Сравними са резултатите по отношение на ефективност и безопасност и при лечение с ТРМ 400mg/d и VPA 2250 mg/d (7).

За нашите пациенти е отчетена по-бърза ефективност при парциалните и най-висока крайна ефективност при парциалните и генерализираните в сравнение с комбинираните пристъпи. Редукция на честотата на пристъпите е регистрирана в най-висока степен на 6-тия месец след включването на медикамента; средната крайна редукция на пристъпната честота е 68,8%. Рандомизирано плацебо-контролирано изследване на ТРМ при първично генерализирани тонично-клонични пристъпи /V. Biton et al./ установява средна редукция на пристъпите 56,7% при намаляване на средната месечна честота с 42,1%. Редукция $\geq 50\%$ на пристъпната честота е постигната при 625 от участниците, от тях - при 35% редукцията е $\geq 75\%$, а пълно купирание на пристъпите е отчетено при 15% (3). Изследване на W. Dodson et al. показва зависимост между клиничния отговор и първоначалната пристъпна честота – много по-добър е

ефектът в групата с начална пристъпна честота < 4 пристъпа месечно в сравнение с тази с ≥ 4 пристъпа месечно (5). K. Peeters et al. провеждат сравнителен анализ по отношение ефективността на 200, 400, 600, 800 mg/d добавъчна терапия ТРМ при рефрактерна парциална епилепсия и доказват, че при средна редукция на честотата на пристъпите съответно 38%, 42%, 45%, 38% 200mg/d е не по-малко ефективна от останалите дози при по-добра поносимост. Според типа епилептични пристъпи най-добър ефект е постигнат при прости парциални пристъпи – средна редукция на пристъпната честота 55% в сравнение с вторично генерализираните тонично-клонични – 50% и комплексните парциални – 38% (9).

С цел постигане на по-добра поносимост повечето автори препоръчват бавно титриране на медикамента до постигане на оптимална доза (5, 10). В нашето проучване отбелязваме леки нежелани странични явления при 6 пациента. Един от най-често срещаните в литературата странични ефекти е редукцията на тегло. При едно от проучванията такова редукция е отчетена при 82% от участниците на третия месец от лечението с 3,9% от телесната маса и при 86% на 1 година със 7,3% (2). Като по-сериозни нежелани странични действия, довели до спиране на ТРМ, са описани: лицево оток, пруритус, обрив, диспнея, гастроентерит, замъглено зрение (2, 7). Описани са и повишено образуване на бъбречни камъни и инфекции на горни дихателни пътища (2). В литературата често се цитират и психиатрични нарушения – агресивност, тревожност, депресия, нарушения в концентрацията, съня, анорексия (4), както и тези свързани с ЦНС и периферната нервна система (2, 5) - сомнолентност, психомоторно забавяне, паметови нарушения, замайване, объркване, главоболие, езикови проблеми, парестезии. От друга страна, при проучване на Y. Wang et al. е провеждана глобална оценка на менталния статус на пациентите и е отчетено подобрене при 41-49% по отношение на вижиланс, взаимодействие със средата, ежедневни дейности, отговор на вербални задачи (14).

Като заключение, на базата на съществуващите в литературата данни и резултатите от нашето проучване, можем да обобщим, че ТРМ е добре поносим и високоефикасен медикамент при рефрактерни парциални и генерализирани, идиопатични, симптоматични и криптогенни епилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

- Baldev, K. Singh & Sheryl White-Scott, Role of Topiramate in Adults with Intractable Epilepsy, Mental Retardation and Developmental Disabilities, *Seizure* 11, 2002, 47-50.
- Ben-Menachem, E., M. Axelsen, E. Johanson, A. Stagge, U. Smith, Predictors of Weight Loss in Adults with Topiramate Treated Epilepsy, *Obesity Research*, 11, 2003, 3, 556-562.
- Biton, V., G. Montouris, F. Ritter, J. Riviello, R. Reife, P. Lim, G. Pledger, A Randomized, Placebo-Controlled Study Of Topiramate in Primary Generalized Tonic-clonic Seizures, *Neurology*, 52, 1999, 1330-1337.
- Christensen, J., F. Andreasen, J. Poulsen, M. Dam, Randomized, Concentration-Controlled Trial of Topiramate in Refractory Focal Epilepsy, *Neurology*, 61, 2003, 1210-1218.
- Dodson, E., M. Kamin, W. Olson, S. Wu, Topiramate Titration to Response: Analysis of Individualized Therapy Study (TRAITS), *Ann Pharmacother*, 37, 2003.
- Gilliam, F., F. Veloso, M. Bomhoff, S. Gazda, V. Biton, J. Ter Bruggen, W. Neto, C. Bailey, G. Pledger, S. Wu, A Dose-Comparison Trial of Topiramate as Monotherapy in Recently Diagnosed Partial Epilepsy, *Neurology*, 60, 2003, 196-202.
- Meador, K., D. Loring, J. Hulihan, M. Kamin, R. Karim, Differential Cognitive and Behavioral Effects of Topiramate and Valproate, *Neurology*, 60, 2003, 1483-1488.
- Mikaeloff, Y., A. de Saint-Martin, J. Mancini, S. Peudenier, J. Pedespan, L. Vallee, J. Motte, M. Bourgeois, A. Arzimanoglou, O. Dulac, C. Chiron, Topiramate: Efficacy and Tolerability in Children according to Epilepsy Syndromes, *Epilepsy Research*, 53, 2003, 225-232.
- Peeters, K., I. Adriaenssen, R. Wapenaar, W. Neto, G. Pledger, A Pooled Analysis of Adjunctive Topiramate in Refractory Partial Epilepsy, *Acta Neurol Scand*, 108, 2003, 9-15.

10. Placidi, F., M. Tombini, A. Romigi, L. Bianchi, F. Izzi, F. Sperli, D. Mattia, A. Cervellino, M. Mariani, Topiramate: Effect on EEG Interictal Abnormalities and Background Activity in Patients Affected by Focal Epilepsy, *Epilepsy Research*, 58, 2004, 43-52.
11. Privitera, M., M. Brodie, R. Mattson, D. Chadwick, W. Neto, S. Wang, Topiramate, Carbamazepine and Valproate Monotherapy: Double-Blind Comparison in Newly Diagnosed Epilepsy, *Acta Neurol Scand*, 107, 2003, 165-175.
12. Sachdeo, R., R. Reife, P. Lim, G. Pledger, Topiramate Monotherapy for Partial Onset Eizures, *Epilepsia*, 38, 1997, 3, 294-300.
13. Towne, A., L. Garnett, E. Waterhouse, L. Morton, R. Lorenzo, The Use of Topiramate in Refractory Status Epilepticus, *Neurology*, 60, 2003, 332-334.
14. Wang, Y., D. Zhou, B. Wang, A. Kirchner, P. Hopp, F. Kerling, E. Pauli, H. Stefan, Clinical Effects of Topiramate Against Secondarily Generalized Tonic-Clonic Seizures, *Epilepsy Research*, 49, 2002, 121-130.
15. Waugh, J., K. Goa, Topiramate as Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy, *CNS Drugs*, 17, 2003, 13, 985-992.
16. Wheless, J., W. Neto, S. Wang, Topiramate, Carbamazepine and Valproate Mono-therapy: Double-Blind Comparison in Children with Newly Diagnosed Epilepsy, *Journal of Child Neurology*, 19, 2004, 136-141.

Адрес за кореспонденция:
4002, гр. Пловдив
бул. "В. Априлов" 15А,
Медицински Университет,
Клиника по неврология,
Д-р Екатерина Витева, докторант,
Тел. 0887752235, e-mail: kiv14477@yahoo.com

Оригинални статии

АКСОНАЛНА ФОРМА НА БОЛЕСТТА НА ШАРКО-МАРИ-ТУТ С МУТАЦИИ В МИТОФУЗИНОВИЯ ГЕН – ФЕНОТИПНИ ПРОЯВИ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

В. Гергелчева¹, С. Черникова¹, А. Шмаров¹, Е. Цолова¹, А. Йорданова^{2, 3}, И. Търнев¹

¹Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска“; ²Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ „Майчин дом“; ³Фландерс институт по биотехнологии, Университет на Антверпен, Белгия.

SUMMARY

AXONAL TYPE OF CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE WITH MUTATIONS IN THE MITOFUSIN GENE – PHENOTYPE MANIFESTATIONS IN BULGARIAN PATIENTS

V. Guerguelcheva, S. Cherninkova, A. Shmarov, E. Zolova, A. Jordanova, I. Tournev

Hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) or Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most frequent hereditary disorder of the nervous system. CMT 2A is an autosomal dominant axonal form of the disorder and most often is due to mutations in the mitofusin (MFN2) gene. We present the phenotype manifestations of four Bulgarian patients with different missense mutations in MFN2 gene. Neurological, genealogical, electrophysiological and molecular genetic investigations were performed. The age at onset is most often in the first decade. Gait disorder and foot deformities are reported as initial complaints in the patients. Slowly progressive motor and sensory neuropathy is established. Electrophysiological investigations show typical axonal changes with normal or slightly reduced conduction velocities. One female patient had slight visual impairment due to slight optic atrophy. The establishment of different mutations points to genetic heterogeneity of CMT 2A in the Bulgarian population. The identification of mutations in MFN2 gene is a break through in the genetic verification of CMT type 2. Neuroophthalmological examination is recommended in all CMT patients which could be a direction to a precise molecular genetic investigation.

KEY WORDS: hereditary motor and sensory neuropathy, axonal type, mitofusin, optic atrophy

РЕЗЮМЕ

Наследствената моторно-сетивна невропатия (НМСН) или болестта на Шарко-Мари-Тут (ШМТ) е най-честото наследствено заболяване на нервната система. ШМТ 2А е автозомно-доминантна аксонална форма на болестта и най-често се дължи на мутации в ми-

тофузиновия (MFN2) ген. Представяме фенотипните прояви при четири български пациенти с различни погрешносмислени мутации в MFN2 гена. Проведени са неврологични изследвания, родословни изследвания, електрофизиологични и генетични изследвания. Възрастта на начало на оплакванията е най-често в първото десетилетие. Първоначалните оплаквания при пациентите се състоят в нарушение на походката и деформация на стъпалата. Установява се бавно прогресиращ полиневропатен синдром с двигателна и сетивна симптоматика. Електрофизиологичното изследване показва типични аксонални промени с леко забавени или нормални скорости на провеждане. При една пациентка се установиха дискретни зрителни нарушения, свързани с лека атрофия на зрителния нерв. Установените мутации говорят за генетична хетерогенност на ШМТ2А формата в българската популация. Идентифицирането на мутации в MFN2 гена представлява пробив в генетичното верифициране на ШМТ2 формите. Целесъобразно е провеждане на невроофталмологично изследване при всички пациенти с ШМТ, което може да бъде насочващо за прецизна молекулярна диагностика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: наследствена моторно-сетивна невропатия, аксонална форма, митофузин, оптична атрофия

Наследствената моторно-сетивна невропатия (НМСН) или болестта на Шарко-Мари-Тут (ШМТ) засяга близо 1/2 500 индивида и е най-честото наследствено заболяване на нервната система. Унаследява се по автозомно-доминантен (АД), автозомно-рецесивен (АР) и Х-свързан начин. ШМТ1 е най-честата форма, обозначава демиелинизираща невропатия, с ниски скорости на провеждане (СП) по двигателните влакна на изследваните нерви в горни крайници - < 38 m/s (4). ШМТ 2 е аксоналната форма, клинично наподобява ШМТ 1 и се характеризира с типичен синдром на перонеална мускулна атрофия. Най-често се унаследява по АД, но са налице и редки АР форми. Големи сравнителни проучвания между ШМТ 1 и ШМТ 2 показват някои различия при ШМТ 2

като по-късно начало на заболяването, сравнително запазени сухожилно-надкостни рефлексии (СНР) (коленни и в ръцете) и по-изразена слабост и атрофия, най-вече в дисталните части на долните крайници, малките мускули на ръцете се засягат по-рядко и по-леко от ШМТ 1 (1, 3, 4). Електрофизиологично се характеризира с нормални или леко намалени моторни и сетивни СП и намалени амплитуди на сумарните мускулни акционни потенциали (СМАП) и сетивните нервни акционни потенциали (СНАП), излената ЕМГ установява данни за денервация. СП за *n.medianus* са > 38 m/s поне при един от членовете на фамилията, СП за *n.medianus* ≤ 38 m/s при някои членове на фамилията не отхвърлят диагнозата ШМТ 2 (1). Патохистологично се установява аксонална дегенерация със загуба на големи миелинизирани аксони и признаци на регенерация с голям брой малки, тънко миелинизирани аксони (10).

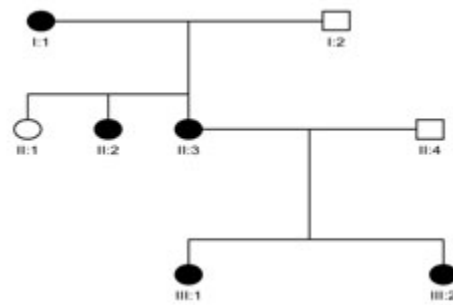
ШМТ 2 е генетично хетерогенна. Досега са идентифицирани 7 гена и 3 локуса, свързани с доминантни аксонални невропатии. При мутации в някои други гени – *Sx32*, *NEFL*, *MPZ*, *GDAP1*, *YARS* се описват както аксонални, така и демиелиниращи или междинни невропатии.

ШМТ 2А първоначално обозначава 6 фамилии с доминантна аксонална ШМТ с установена скаченост с локус 1p35-p36 (2). В последствие се появяват публикации за допълнителни фамилии, скачени с този локус. През 2001 год. Zhao и сътр., при едната от двете японски фамилии, описани от Saito и сътр. (1997) установяват загуба на функция мутация в *KIF1B* гена, намиращ се върху хромозомен район 1p36. През 2004 год. Zuchner и сътр. идентифицират погрешносмеслени мутации в *mitofusin 2 (MFN2)* гена, намиращ се 1.65 Mb центромерно от *KIF1B* гена, при фамилии с различна етническа принадлежност, включващи фамилиите, описани от Saito и сътр. (1997) - 2-рата Японска фамилия, *Pericak-Vance* и сътр. (1997), *Muglia* и сътр. (2001) и при две допълнителни руска и турска фамилии. Авторите правят заключението, че основният ген, мутации в който водят до ШМТ 2А е *MFN2* гена. *Kijima* и сътр. (2005) съобщават за *MFN2* мутации в японската популация с аксонален или неклассифициран ШМТ фенотип. *Lawson* и сътр. през 2005 год. съобщават за още 3 различни мутации при американски пациенти с ШМТ 2 фенотип. През 2006 год. *Verhoeven* и сътр. скринират 323 фамилии и изолирани пациенти с ШМТ като при 29 пробанда установяват 22 мутации, 14 от които неописани до момента. До момента са описани общо 33 различни мутации в *MFN2* гена. Честотата на *MFN2* мутации при пациенти с ШМТ2 фенотип варира между 11 и 33% в различните публикации, което прави тази форма най-честата аксонална невропатия известна до момента.

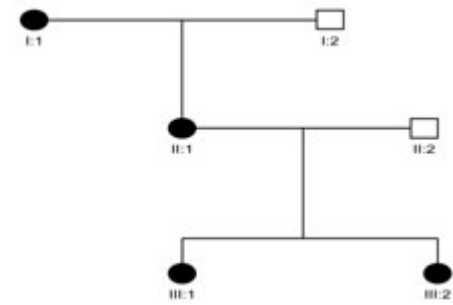
Табл. 1. Клинични данни при пациентите с *MFN2* мутации

Фамилия/ Пациент	Мутация	Възраст на изсл./пол	Възраст на начало /г./ Дкр/Гкр	Муск. сила Гкр/Дкр /MRC/	СНР Гкр/Дкр	Хипестезия Гкр/Дкр	Дист. муск. хипотр. Гкр/Дкр/ <i>Res cavus</i>	Абнормна походка
1/II:1	Ala100Gly	29/ж	10/-	5/≤3	+/-	-/+	-/+/+	+
2/III:1	Gln276Arg	28/ж	10/-	5/≤3	+/-	-/+	-/+/+	+
	Leu710Pro	25/м	6/16	>3/≤3	+/+	-/-	+/+/+	+
	Arg94Gln	11/ж	7/-	5/≤3	+/-	-/-	-/+/+	+

Възраст на изсл., възраст на изследване в г.; Гкр, горни крайници; Дкр, долни крайници; СНР – стилорадиални и ахилови; хипестезия – при наличие на хипестезия поне за една модалност; дист. муск. хипотр., дистална мускулна хипотрофия; RS, Rankin score; *, нова мутация



Фиг. 1. Фамилия 1 с Ala100Gly мутация в *MFN2* гена



Фиг. 2. Фамилия 2 с Gln276Arg мутация в *MFN2* гена

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Представяме фенотипните прояви при четири български пациенти (3 жени и 1 мъж) с различни погрешносмеслени мутации в *MFN2* гена - *Leu710Pro*, *Gln276Arg*, *Ala100Gly* и *Arg94Gln*. Родословната информация при двамата от пациентите показва АД унаследяване на заболяването (фиг. 1 и фиг. 2). Възрастта на изследване при пациентите е между 11 и 29 г. Проведени са неврологични изследвания, родословни изследвания, електроневрографски изследвания, невроофтальмологични изследвания, при една от пациентките – и аудиологично изследване и зрителни и мозъчно-стволови слухови евокирани потенциали (ЗЕП и м.с.СЕП). Генетичните изследвания са проведени в Катедрата по молекулярна генетика, Фландерс институт по биотехнологии, Университет на Антверпен, Белгия.

РЕЗУЛТАТИ

АНАМНЕЗА И НЕВРОЛОГИЧЕН СТАТУС

Първоначалните оплаквания при пациентите се състоят в нарушение на походката и деформация на стъпалата. Възрастта на начало на оплакванията е най-често в първото десетилетие (табл. 1). Пациентката 2/III:1

се оплаква и от парестезии в долни крайници. Ходът на заболяването се определяше като бавно прогресиращ. Дистална мускулна слабост в долни крайници в умерена и тежка степен е налице при всички пациенти, а в горни крайници, в лека степен – при пациента с най-ранна възраст на начало. Сухожилно-надкостните рефлекс са липсващи или снижени при всички пациенти. Ахиловите рефлекс са липсващи при всички. Дистална хипестезия в долни крайници се установява при пациентката 1/II:1 за вибрационен усет и при пациентката 2/III:1 за допир и вибрационен усет. Дистална мускулна хипотрофия в долни крайници и *pes cavus* имат всички пациенти, хипотрофия за малките мускули на ръцете и слабост в същите – при пациента с най-ранно начало. Походката е абнормна, степенна при всички. При най-младата пациентка и при пациентката 1/II:1 се установява асиметрия на промените. При пациентката на 11 г. е налице по-изразена хипотрофия и слабост за ляв крак, както и по-изразен деформитет за ляво стъпало. Проведените двустранно ЕНГ и ЕМГ не установяват асиметрия, рентгенографията на лумбални прищели не дава отклонения. При пациентката 1/II:1 се установяват по-изразени хипотрофия и *pes cavus* за ляв крак.

изследване, пациентките 1/II:1 и 2/III:1 показват съответно наличие и отсъствие на СМАП за n.fibularis; при пациентката 2/III:1 не се получават и СНАП.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЗРИТЕЛНИТЕ И СЛУХОВИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТКАТА С GLN276ARG МУТАЦИЯ В MFN2 ГЕНА

При пациентката 2/III:1 невроофтальмологичното изследване, показва: намален визус двустранно VOD=0.9 не коригира, VOS=0.8-0.9 не коригира. Компютърна периметрия: 1/ програма 11 – QMP 120/60 (зрително поле до 60 градуса) – двустранно в граници на нормата; 2/ програма 9 – Threshold grid 76/30 (зрително поле до 30 градуса) – дясно око в граници на нормата; ляво око – дискретен непълен долен аркуатен дефект (фиг. 3). Преден очен сегмент – в граници на нормата. Зеници Д=Л, съхранени зенични реакции на светлина и близък отговор. Не се установява аферентен зеничен дефект. Цветно зрение, изследвано с изохроматични таблици на Ishihara, двустранно в граници на нормата. ВОН – двустранно в норма. Очни гънки: Папили с ясни очертания, с манифестна двустранна темпорална бледоватост, повече в ляво око (фиг. 4). Съдове - с нормален ход

Табл. 2. Електрофизиологични данни при пациентите с MFN2 мутации

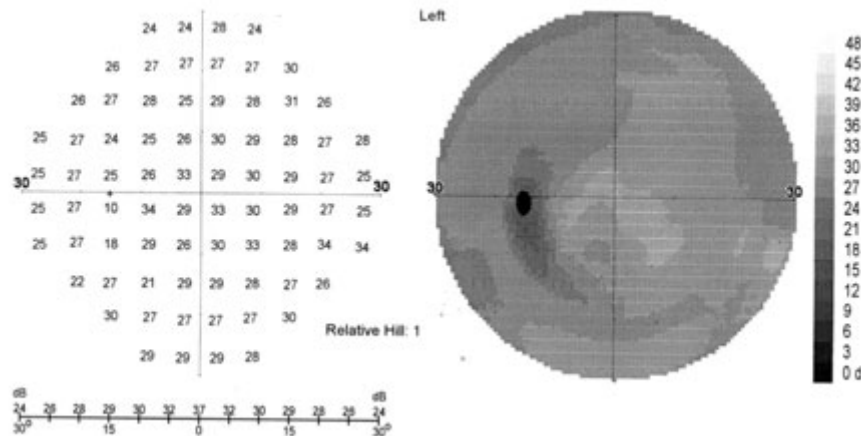
Пациент/ възраст	N. peroneus		N. tibialis		N. medianus		N. ulnaris	
	моторни ДАВ / СП		моторни ДАВ / СП		моторни ДАВ / СП		моторни ДАВ / СП	
	А	А	А	А	ДЛ	ДЛ	ДЛ	ДЛ
1/III:1 /29	14.8 / 22	НИ	5.3 / 48.4	2.5	3.9 / 50	4.9		
	3		5	3.3	7.9	12		
2/III:1 /28	НП	НП	4.8 / 45.6	НП	3.3 / 51.4	НП		
			7.5		8.5			
/29	НП	НП	4.4 / 49.8	2.9	4 / 42.9	2.8		
			2.5	19	2.7	17		
/11	4.2 / 30.8	6 / 32.7	3.4 / 45.1	4.2	3.8 / 55.5	4.04		
	1.5	11.7	14.2	7.1	10	3.7		

СП, скорост на провеждане в m/s; ДАВ, дистално латентно време в ms; А, амплитуда на СМАП в mV и на СНАП в μV; НП, не се получава СМАП или СНАП; НИ, неизследван; патологични стойности в полчерно

ЕЛЕКТРОНЕВРОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ

ЕНГ е проведена при всички пациенти (табл. 2). Установяват се данни за аксонална моторно-сетивна полиневропатия с леко снижени СП. ДАВ при повечето от пациентите са в норма. СНАП се получават при всички пациенти, най-често със снижени амплитуди. При една и съща давност на заболяването – 18-19 г. и възраст на

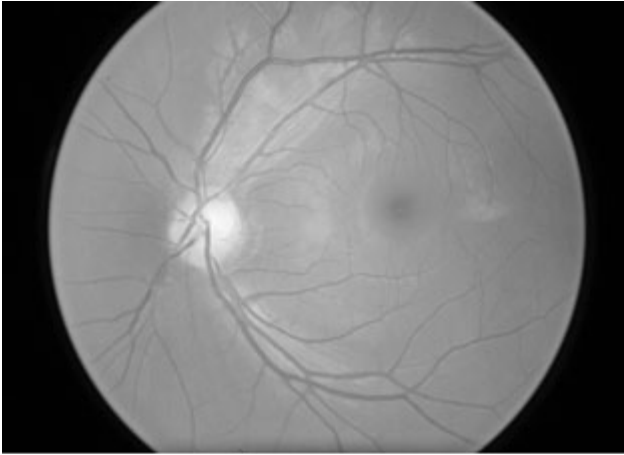
и лумен. Ретини – в норма. Макули – с ясен фовеоларен рефлекс. ЗЕП - двустранно смутена зрителна аферентация при монокуларна стимулация, по-изразено при фовеална стимулация на ляво око. Аудиограма - в норма. М.с.СЕП – дискретни смущения в организацията на аферентния поток на високо стълово ниво с превес в ляво при нормално проводно време.



Фиг. 3. Компютърна периметрия: ляво око - дискретен непълен долен аркуатен дефект

ОБСЪЖДАНЕ

Представената група пациенти с мутации в MFN2 гена проявява типичен аксонален ШМТ 2 фенотип. За клинично разграничение от ШМТ 1 мозаг да послужат



Фиг. 4. Очно дъно в ляво око – темпорално побледняване

по-леко засягане на горни крайници, по-запазените сухожилно-надкостни рефлексивни в горните крайници, по-леките сетивни нарушения. Възрастта на начало на заболяването е в първо десетилетие при всички пациенти. Електрофизиологичното изследване показва типични аксонални промени с леко забавени или нормални СП. Интерес представлява наличието на клинична асиметрия при двамата от нашите пациенти.

Фенотипните прояви на пациентите и фамилиите, включени в проучването на Zischner и сътр. (2004), Zischner и сътр. (2006), Verhoeven и сътр. (2006) показват наличието на доминантна чисто аксонална невропатия. Възрастта на начало на заболяването варира широко между 1 и 52 г., като в зависимост от възрастта на начало и тежестта на клиничната картина се разграничават две подгрупи. Болшинството от пациентите са в първата подгрупа, с по-ранно начало (пог 10 год. възраст) и по-тежка клинична картина; по-малка част от пациентите са с по-късна възраст на начало и по-леко протичане. СП са с малки изключения над 38 m/s. При една от фамилиите с европейски произход, мускулната слабост е еднакво тежко изразена в долни и горни крайници. Дисталните сетивни нарушения са честа проява. Проксималната мускулна сила обикновено е запазена. При някои фамилии се установяват допълнителни прояви като тремор, атаксия и сколиоза, мигрена, пирамидни белези.

При пациентката с Gln276Arg мутацията се установиха дискретни зрителни нарушения, свързани с лека атрофия на зрителния нерв. Липсата на субективни зрителни оплаквания обясняваме с лекостепенното засягане на зрителните нерви и субакутния ход на зрителните нарушения. Мутацията Gln276Arg е една от шестте описани до момента и свързани с ШМТ2А с оптична атрофия - НМСН тип VI по класификацията на Dusk P. и сътр. от 1993 г. (13). Повечето от пациентите са с тежка аксонална невропатия с ранно начало, с тежко засягане и на горни крайници, наличие на контрактури и сколиоза, с подостро намаление на зрителната острота в по-късна възраст, при някои от пациентите – с обратно развитие. Средната възраст на начало на невропатията е 2.1 ± 3.2 год. При нашата пациентка с Gln276Arg

мутацията възрастта на начало на невропатията е 10 год., на 28 год. Възраст не се установява клинично засягане на горни крайници, т.е. представя най-лекият фенотип на аксонална ШМТ и оптична атрофия и подкрепя вариабилната пенетрантност на MFN2 мутациите по отношение функцията на периферните и зрителните нерви. В сравнение с останалите ни пациенти с MFN2 мутации са налице по-изразени сетивни нарушения с оплаквания от парестезии, хипестезия за допир и вибрационен усет и липса на СНАП от ЕНГ изследването.

При пациентите се установиха различни погрешнономислени мутации в MFN2 гена (Leu710Pro, Gln276Arg, Ala100Gly и Arg94Gln), което показва генетична хетерогенност на ШМТ2А формата в българската популация. Мутацията Arg94Gln се установи в de novo състояние при нашата пациентка като честотата на de novo мутациите в проучването на Verhoeven и сътр. е 34%. Аминокиселинни замени в кодон 94 се съобщаваха при пациенти с различна етническа принадлежност, което го прави “гореща точка” за мутации.

Идентифицирането на мутации в MFN2 гена представлява пробив в генетичното верифициране на ШМТ2 формите. Целесъобразно е провеждане на невроофтальмологично изследване при всички пациенти с ШМТ, което може да бъде насочващо за прецизна молекулярна диагностика.

ГЕНЕТИКА И БИОЛОГИЯ НА MFN2 ГЕНА

Размерът и организацията на митохондриите се различават в зависимост от вида клетки, физиологичните условия и патологичните състояния. Митофузините като MFN2 медираат сливането на митохондриите и по този начин допринасят за динамичния баланс между сливане и разделяне на митохондриите, което определя тяхната морфология. MFN2 протезинът (ОММ 608507) се състои от 757 аминокиселини и свързва ГТФ-азен домен в N-края и трансмембранен домен близо до C-края. MFN2 се експресира повсеместно, иРНК транскрипти са идентифицирани в гръбначния мозък и периферните нерви (14). MFN2 се локализира във външната митохондриална мембрана и регулира митохондриалната мрежеста структура чрез сливане на митохондриите. Ефикасната митохондриална мрежа е необходима за фундаментални клетъчни функции като запазване на равновесното състояние на митохондриалните генни продукти за справяне с придобити соматични мутации на митохондриалната ДНК и установяването на единен мембранен потенциал на двойната митохондриална мембрана за равномерно разпределение на енергията в клетката. MFN2 вероятно играе роля и в регулацията на апоптозата. Подвижността и транспорта на митохондриите са ключови елементи от функционалното здраве на невроналните аксони, особено в периферните нерви. Установяването на мутации в MFN2 гена, водещи до ШМТ2, разкрива нов механизъм при аксоналните невропатии. Неизяснен остава все още механизма на засягане на зрителните нерви при MFN2 мутации. Локализацията на мутациите не дава допълнителна яснота (13). Усилията са насочени към изследване на функционалното припокриване между MFN2 и други гени, водещи до оптична атрофия. MFN2, като динамин-подобна ГТФ-аза, принадлежи към същото протеиново семейство, както и OPA1 (АД оптична атрофия 1). И двата фактора допринасят за медирането на сливането на двойните митохондриални мембрани. При Леберовата наследствена оптична атрофия често се установяват мутации в комп-

лекси I и III на митохондриалното окислително фосфорилиране. Въпреки натрупването на нови знания за функционирането на митохондриите, неизяснена остава все още специфичната митохондриална функция, водеща до оптична атрофия.

ЛИТЕРАТУРА

- 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26-28 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1998;8:426-31.
- Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP, Stajich JM, Gaskell PC, Roses AD, Pericak-Vance MA, et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics.* 1993;17:370-5.
- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol.* 1968;18:603-18.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain.* 1980;103:259-280.
- Kijima K, Numakura C, Izumino H, Umetsu K, Nezu A, Shiiki T, Ogawa M, Ishizaki Y, Kitamura T, Shozawa Y, Hayasaka K. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Hum Genet.* 2005;116:23-7 (abstract).
- Lawson VH, Graham BV, Flanigan KM. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology.* 2005;65(2):197-204.
- Muglia, M.; Zappia, M.; Timmerman, V.; Valentino, P.; Gabriele, A. L.; Conforti, F. L.; De Jonghe, P.; Ragno, M.; Mazzei, R.; Sabatelli, M.; Nicoletti, G.; Patitucci, A. M.; Oliveri, R. L.; Bono, F.; Gambardella, A.; Quattrone, A. Clinical and genetic study of a large Charcot-Marie-Tooth type 2A family from southern Italy. *Neurology* 2001;56:100-103.
- Pericak-Vance MA, Speer MC, Lennon F, West SG, Menold MM, Stajich JM, Wolpert CM, Slotterbeck BD, Saito M, Tim RW, Rozear MP, Middleton LT, Tsuji S, Vance JM. Confirmation of a second locus for CMT2 and evidence for additional genetic heterogeneity. *Neurogenetics.* 1997;1:89-93.
- Saito, M.; Hayashi, Y.; Suzuki, T.; Tanaka, H.; Hozumi, I.; Tsuji, S. Linkage mapping of the gene for Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p (CMT2A) and the clinical features of CMT2A. *Neurology* 1997;49:1630-1635.
- Thomas PK, King RH, Small JR, Robertson AM. The pathology of charcot-marie-tooth disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1996;22:269-84.
- Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S, Schroder JM, Weis J, Ceuterick C, Jordanova A, Nelis E, De Vriendt E, Van Hul M, Seeman P, Mazanec R, Saifi GM, Szigeti K, Mancias P, Butler IJ, Kochanski A, Rymiewicz B, De Bleecker J, Van den Bergh P, Verellen C, Van Coster R, Goemans N, Auer-Grumbach M, Robberecht W, Milic Rasic V, Nevo Y, Tournev I, Guergueltcheva V, Roelens F, Vieregge P, Vinci P, Moreno MT, Christen HJ, Shy ME, Lupski JR, Vance JM, De Jonghe P, Timmerman V. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain.* 2006 Aug;129(Pt 8):2093-102.
- Zhao, C, T.; Takei, Y.; Saito, M.; Tsuji, S.; Hayashi, Y.; Hirokawa, N. Charcot-Marie-Tooth disease type 2: Takita, J.; Tanaka, Y.; Setou, M.; Nakagawa, T.; Takeda, S.; Yang, H. W.; Terada, S.; Nakata 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B-beta. *Cell* 2001;105:587-597.
- Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, Hamilton SR, Van Stavern G, Krajewski KM, Stajich J, Tournev I, Verhoeven K, Langerhorst CT, de Visser M, Baas F, Bird T, Timmerman V, Shy M, Vance JM. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol.* 2006;59(2):276-81.
- Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, Zappia M, Nelis E, Patitucci A, Senderek J, Parman Y, Evgrafov O, Jonghe PD, Takahashi Y, Tsuji S, Pericak-Vance MA, Quattrone A, Battaloglu E, Polyakov AV, Timmerman V, Schroder JM, Vance JM. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet.* 2004;36:449-51.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Велина Гергелчева, дм

Клиника по неврология

Университетска болница "Александровска"

Бул. "Св. Г. Софийски" №1, София 1431

Тел. (02) 9230 209

E-mail: vguerbliz@abv.bg

Оригинални статии

ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ И ЛИПИДНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ ПРИ БОЛНИ С ТРАНЗИТОРНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ И ХРОНИЧНИ МОЗЪЧНИ ИНФАРКТИ

И. Велчева, Г. Николова, С. Янчева

МУ София, УСБАЛ по неврология и психиатрия „Св. Наум“

SUMMARY

CORRELATIONS OF THE HEMORHEOLOGICAL AND LIPID VARIABLES WITH THE COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS AND CHRONIC CEREBRAL INFARCTIONS

I. Velcheva, G. Nikolova, S. Yancheva

The aim of the study was to follow the relationship of the hemorheological and the lipid variables with the cognitive functions in patients with ischemic cerebrovascular disease (CVD).

The patient material comprised 117 patients with CVD (51 women, 66 men at mean age of 56,8±8,8 years), distributed in two main groups: 44 with transient ischemic attacks (TIAs) and 73 with chronic cerebral infarctions (CCI), 48 of them being unilateral (UCI) and 25 bilateral (BCI). Additional relative distribution was made according to the mean arterial blood pressure (MABP) values or to the presence of pathological asymmetries of the hemispheric cerebral blood flow (CBF).

The main hemorheological: hematocrit (Ht), fibrinogen (Fib), plasma viscosity (PV) and lipid variables: cholesterol (Chol), triglycerides (Tg) were examined. The cognitive func-

tions were assessed with a psychological test battery for evaluation of the general cognitive state, the nonverbal intellect, the episodic memory, the selective attention and the executive functions.

The hemorheological investigation reveals predominant increase of PV, while the values of the lipid variables do not differ significantly from the controls. The results of all neuropsychological tests show significant impairment in the patients with CCI in comparison to TIAs.

Fibrinogen correlates best with the psychological parameters. The increase of this hemorheological variable is associated with disturbance of the nonverbal intellect and the general cognitive capacity in the patients with CCI and BCI. In the same patients' groups significant correlations of Tg with the nonverbal intellect and the executive functions is observed.

The MABP values and the hemispheric CBF asymmetries influence the relationship between the hemorheological parameters and the cognitive functions. In the presence of lower MABP or lack of pathological asymmetries the correlations of Fib and PV with the psychological scores predominate.

The results of our study reveal distinct association among the blood rheological properties, the serum lipids and the cog-

nitive functions in the patients with ischemic CVD, which is probably based not only on vascular but also on other nonvascular mechanisms.

KEY WORDS: cerebrovascular disease, cognitive functions, hemorheological variables, serum lipids

РЕЗЮМЕ

Целта на изследването е да се потърси връзка между промените в хемореологичните и липидните показатели и нарушението в когнитивните функции при болните с исхемична мозъчносъдова болест (МСБ).

Изследването е проведено при 117 болни с МСБ (51 жени, 66 мъже на средна възраст $56,82 \pm 8,8$ години), разпределени в две основни групи: 44 с транзиторни исхемични атаки (ТИА) и 73 с хронични мозъчни инфаркти (ХМИ), които при 48 болни са едностранни (ЕМИ), а при 25 – двустранни (ДМИ). Направено е и друго условно разделяне в зависимост от стойностите на средното артериално налягане (САН) и от наличието или отсъствието на патологични асиметрии на хемисферния мозъчен кръвен ток (МКТ).

Определяни са основни хемореологични: хематокрит (Хт), фибриноген (Фиб), плазмен вискозитет (ПВ) и липидни показатели: холестерол (Хол), триглицериди (Тг). Когнитивните функции са изследвани с набор от невропсихологични тестове за оценка на общото когнитивно състояние, невербалния интелект, епизодичната памет, селективното внимание и екзекутивните функции.

Хемореологичното изследване показва значимо повишение на изследваните показатели, най-силно проявено за ПВ, а стойностите на серумните липиди са без значими разлики при болните с МСБ в сравнение с контролите. При всички невропсихологични тестове са налице значимо влошени резултати при болните с ХМИ спрямо ТИА.

Най-високи зависимости с резултатите от психологичните тестове има Фиб, който корелира значимо с нивото на невербалния интелект и с общото когнитивно състояние при болните с ХМИ и ДМИ. При същия контингент болни се наблюдават значими корелации на Тг с нивото на невербалния интелект и с екзекутивните функции.

Стойностите на САН и асиметриите на хемисферния МКТ се отразяват на взаимоотношенията между хемореологичните показатели и резултатите от психологичните тестове. Преобладават корелациите на Фиб и ПВ при болните с по-ниски стойности на САН и с отсъствие на асиметрии на МКТ.

Резултатите от нашето проучване показват несъмнена връзка между реологичните свойства на кръвта, концентрацията на серумните липиди и когнитивните функции при болните с исхемична МСБ, в основата на която се обсъждат не само съдови, а и други несъдови механизми.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: когнитивни функции, мозъчносъдова болест, серумни липиди, хемореологични фактори.

Проучванията на M.Walzl (18) при болни със съдова деменция са показали, че приложението на индуцирана с хепарин екстракорпорална преципитация на липопротеините с ниска плътност и фибриногена (HELP) е довело както до снижение на стойностите на абнормно повишените хемореологични и липидни показатели, така и до подобрене на общото когнитивно състояние, оценявано с Mini Mental State Examination (MMSE) скала. По-

добно паралелно подобрене на кръвния вискозитет и вниманието е установено след хемодиализация (20). Тези наблюдения подсказват възможна зависимост между показателите на кръвния вискозитет и когнитивните функции.

Данните от проспективни популационни проучвания през последните години насочват към търсене на връзка между реологичните свойства на кръвта и състоянието на когнитивните способности. Проследяването на кохортата от 2154 мъже на възраст 55-69 години е показало значима зависимост между плазменния вискозитет и резултатите от когнитивните тестове (6). В същото проучване е намерена U-видна връзка на хематокрита с когнитивните функции, като тяхната оптимална оценка е при стойност на хематокрита от 0,46. В друго проспективно проучване, the Edinburgh Artery Study, се откроява ролята на фибриногена, чиито стойности предсказват нарушение на невербалния интелект; тези взаимоотношения са независими от наличието на мозъчносъдово или периферносъдово заболяване (11).

За разлика от хемореологичните фактори, серумните липиди са показали противоречиви ефекти върху когнитивните функции. Наблюдавани са както неблагоприятно влияние на повишените липопротеини с ниска плътност и общия холестерол върху глобалния когнитивен капацитет (21), така и отсъствие на зависимост между липидите и когнитивните функции (13) или нарушение на вниманието и на екзекутивните функции при ниски стойности на общия холестерол (5). Като обобщават резултатите от 21-годишно проследяване на 1449 лица в напреднала възраст, A. Salomon et al. (16) посочват бидирекционална връзка между холестерола и когнитивното състояние. Високите стойности на серумния холестерол в средна възраст са рисков фактор за последващо развитие на деменция, а снижаването му с напредване на възрастта отразява различни протичащи болестни процеси и представлява рисков маркер за поява на късни когнитивни нарушения.

Резултатите от посочените проучвания показват, че въпросът за механизмите на взаимодействие на хемореологичните и липидните промени с интелектуалните способности остава недостатъчно изяснен.

Целта на настоящото изследване е да се потърси връзка между промените в хемореологичните и липидните показатели и нарушението в когнитивните функции при болните с исхемична мозъчносъдова болест.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследвани са 117 болни (51 жени, 66 мъже на средна възраст $56,82 \pm 8,8$ години) с исхемична мозъчносъдова болест. Четиридесет и четири от болните (23 жени, 21 мъже, средна възраст $56,93 \pm 6,9$ години) са с транзиторни исхемични атаки (ТИА), а 73 (28 жени, 45 мъже, средна възраст $56,7 \pm 10,7$ години) – с хронични мозъчни инфаркти (ХМИ). Диагнозата е поставена въз основа на анамнеза за прекаран съдов инцидент с преходни (при ТИА) и остатъчни (при ХМИ) огнищни неврологични симптоми. С проведените компютърна и/или магнитнорезонансна томография на главния мозък се визуализират исхемични зони в мозъчния паренхим. Състоянието на мозъчната хемодинамика е оценявано с екстра- и транскраниална доплерова сонография на магистралните и базалните мозъчни артерии и със SPECT с инхалиране на ^{133}Xe . Регионарният мозъчен кръвен ток е измерван в 6 мозъчни области на ниво OM+5; изчислявани са средният хемисферен кръвен ток и коефициентите

на асиметрия ляво/дясно. Въз основа на данните от клиничното изследване и компютърната томография на мозъка са обособени допълнително подгрупи от 48 болни с едностранни (/ЕМИ), предимно в лява голямомозъчна хемисфера, и 25 болни с двустранни (ДМИ) мозъчни инфаркти.

Хемореологичното изследване включва определяне на хематокрита (Хт) по центрофужен метод, на хемоглобина (Хем) в г/л по цианхемоглобинов метод, на плазменния вискозитет (ПВ) в mPa.s с капиларен вискозиметър тип Ubelohde и на фибриногена (Фиб) в г/л с коагулационен метод на Clauss. Успоредно с хемореологичните са изследвани и някои показатели на липидната обмяна: холестерол (Хол) по ензимен колориметричен метод и триглицериди (Тг) по ензимен UV метод с тестове на Boehringer.

В деня на хемореологичното се проведе и изследване на когнитивните функции с набор от невропсихологични тестове. Общото когнитивно състояние е оценявано посредством скрининговата MMSE скала (0-30 точки; норма 28-30) (7), а нивото на невербалния интелект – със Standart Progressive Matrices (SPM) (Intellectual Quotient - IQ; норма 90-110) (12). Епизодичната памет е изследвана с Word List Memory Test (WLMT) (Заучаване на списък от 10 думи). За оценка на селективното внимание е прилаган Digit Symbol Test (субтест от Wechsler Adult Intelligence Scale) (време за изпълнение в sec), а екзекутивните функции са оценявани с лабиринти на Porteus (LP) (време за изпълнение в sec).

В началото на изследването е измервано артериалното налягане и по формулата на Wiggers е изчислявано средното артериално налягане (САН).

Резултатите от изследваните хемореологични и липидни показатели са сравнени с контролна група от 80 клинично здрави лица (55 жени, 25 мъже, средна възраст 50,6±8,4год.), а от психологичните тестове – с контролна група от 60 лица (30 жени, 30 мъже, средна възраст 57,2±9,5год.) (3).

Данните от проучването са обработени с вариационен (Student t-test) и корелационен анализи. Прието е ниво на значимост p 0.05.

РЕЗУЛТАТИ

Хемореологичното изследване показва значимо повишение на хемоглобина, фибриногена и плазменния вискозитет при болните с ТИА и ХМИ в сравнение с контролите. Повишението е най-силно проявено за стойностите на плазменния вискозитет, а най-слабо – за хемоглобина. Хематокритът е значимо повишен само в групите с ХМИ и ЕМИ (табл.1).

За разлика от хемореологичните, липидните показва-

Табл.1. Средни стойности и стандартни отклонения на хемореологичните показатели при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Вид МСБ	Брой болни	Хематокрит	Хемоглобин g/l	Фибриноген g/l	Плазмен вискозитет mPa.s
ТИА	44	0,45±0,04	144,07±18,3*	2,96±0,55**	1,39±0,11***
ХМИ	73	0,46±0,05*	145,22±18,3*	3,07±0,57***	1,39±0,10***
ЕМИ	48	0,47±0,05**	144,25±18,3*	3,12±0,61***	1,39±0,08***
ДМИ	25	0,45±0,04	147,80±14,3*	2,98±0,50*	1,40±0,13***
Контроли	80	0,45±0,03	136,13±16,4	2,71±0,50	1,32±0,07

*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

тели не показват значими разлики при болните с МСБ в сравнение с контролите, както и между отделните групи болни (табл.2).

В сравнение с контролната група резултатите от

Табл.2. Средни стойности и стандартни отклонения на основните липидни показатели при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Вид МСБ	Брой болни	Холестерол Mmol/l	Триглицериди Mmol/l
ТИА	44	5,78±1,16	1,35±0,94
ХМИ	73	5,98±1,21	1,49±0,81
ЕМИ	48	6,02±1,29	1,51±0,86
ДМИ	25	5,81±1,04	1,45±0,76
Контроли	80	5,98±1,18	1,26±0,86

тестовите за оценка на епизодичната памет, селективното разпределено внимание и екзекутивните функции показват значими нарушения при всички групи изследвани болни. Значимо влошени са тези резултати при болните с ХМИ спрямо ТИА.

Невропсихологичното изследване установява гранични между норма и патология стойности на общия когнитивен капацитет, оценяван със скрининговата скала MMSE при болните с ТИА. Резултатът от тази скала при болните с ХМИ свидетелства за по-изразен, оценяван като лека степен, когнитивен дефицит. Налице е тенденция за по-силно проявено нарушение в общото когнитивно състояние при болните с двустранни мозъчни инфаркти в сравнение с едностранните. Невербалният интелект, изследван със SPM, е в норма при всички групи изследвани болни с исхемична МСБ, като отново са налице значимо по-ниски резултати в интелектуалния коефициент при пациентите с ХМИ спрямо ТИА(табл.3).

Проучването на зависимостите между хемореологичните показатели и резултатите от невропсихологичните тестове показва преобладаващи корелации на фибриногена. Повишението на този хемореологичен показател корелира значимо с оценката на селективното внимание в групата с ТИА, с нивото на невербалния интелект при болните с ХМИ и ДМИ и с общото когнитивно състояние при болните с ДМИ. Намерена е и значима зависимост на плазменния вискозитет при болните с ДМИ, чиито високи стойности корелират положително с времето за изпълнение при лабиринтите на Porteus (табл.4).

Плазмените липиди от своя страна корелират значимо в лицето на триглицеридите с нивото на невербалния интелект при болните с ХМИ и ЕМИ. В групата с ДМИ се наблюдават значими отрицателни корелации на холестерола с броя на заучените думи от WLMT и на триглицеридите с времето за изпълнение при лабиринтите на Porteus (табл.5).

Стойностите на САН се отразяват на взаимоотношенията между хемореологичните показатели и резултатите от психологичните тестове, като в подгрупата със САН<100 хематокритът корелира значимо с оценката на общото когнитивно състояние при ТИА, а фибриногена с оценката на екзекутивните функции. В

Табл.3. Резултати от невропсихологичните тестове при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Вид МСБ	n	WLMT Среден брой гуми	DST Сумарно време sec	LP Сумарно време sec	SPM IQ	MMSE
ТИА	44	*** ### 6,82±0,97	*** ### 198,86±50,48	*** ### 122,47±40,10	### 102,81±12,26	### 25,84±3,83
ХМИ	73	*** 5,82±1,05	*** 249,22±60,49	*** 146,90±49,68	94,19±13,42	21,46±5,56
ЕМИ	48	*** 5,95±1,10	*** 247,31±51,17	*** 142,54±51,65	95,71±13,15	22,16±4,95
ДМИ	25	*** 5,58±0,88	*** 253,12±65,03	*** 155,28±44,56	91,28±13,45	19,96±6,33
Контроли	60	8,13±1,42	126,30±21,23	74,20±11,40		

*** p<0,001 болни спрямо контроли
p<0,001 ТИА спрямо ХМИ

Табл.4. Значими зависимости между хемореологичните показатели и резултатите от невропсихологичните тестове при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Вид МСБ	Показател	r
ТИА	Фиб - DST	+0,38*
ХМИ	Фиб - IQ	- 0,29**
ДМИ	Фиб - MMSE	- 0,55**
	Фиб - IQ	- 0,66***
	ПВ - LP	+ 0,67***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

същата подгрупа повишението на ПВ е свързано с удължаване на времето на изпълнение при лабиринтите на Porteus. В подгрупата със САН≥100 се наблюдават корелации на два хемореологични показателя – хематокрит и хемоглобин с оценките на епизодичната памет и на невербалния интелект само при болните с ТИА (табл.6).

Асиметриите на хемисферния мозъчен кръвен ток също повлияват взаимоотношенията на хемореологичните с невропсихологичните показатели. Преобладават корелациите на плазменния вискозитет. Те са основно с оценките на епизодичната памет и на селективното внимание, като при асиметрии < 10% се наблюдават предимно в групата с ЕМИ, а при асиметрии > 10% -

Табл.5. Значими зависимости между липидните показатели и резултатите от невропсихологичните тестове при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Вид МСБ	Показател	r
ХМИ	T ₂ - IQ	- 0,28**
ЕМИ	T ₂ - IQ	- 0,35**
ДМИ	Хол - WLMT	-0,71**
	T ₂ - LP	+0,50*

* p<0,05; ** p<0,01

Табл.6. Значими зависимости между хемореологичните показатели и резултатите от невропсихологичните тестове в зависимост от стойностите на САН при болните с исхемична МСБ и при контролите.

САН	Показател	ТИА		ЕМИ	
		n	r	n	r
САН<100	X _m - MMSE	15	-0,56*	18	-
	Фиб - LP		+0,69**		-
	ПВ - LP		-		+0,61**
САН≥100	X _m - WLMT	29	-0,40**	30	-
	Хем - IQ		-0,43**		-

* p<0,05; ** p<0,01

предимно при болните с ТИА (табл.7).

Табл.7. Значими зависимости между хемореологичните показатели и резултатите от невропсихологичните тестове в зависимост от наличието на патологични асиметрии на хемисферния мозъчен кръвен ток (ХКТ) при болните с исхемична МСБ и при контролите.

Асиметрии на ХКТ	Показател	ТИА		ЕМИ	
		n	r	n	r
< 10%	Фиб - DST	3	+0,38*	18	-
	Фиб - WLMT		-		-0,56**
	ПВ - IQ		-		-0,56**
	Хем - WLMT		-		-0,61**
> 10%	ПВ - DST	10	+0,80**	30	+0,42**
	ПВ - WLMT		-0,70**		-

* p<0,05; ** p<0,01

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване показват, че при болните с исхемична МСБ се установяват промени както в реологичните свойства на кръвта и в серумните липиди, така и в когнитивните функции. Промените са по-силно изразени в групата с ХМИ, като за хемореологичните и липидните показатели те са предимно при болните с ЕМИ, а за резултатите от когнитивните тестове – при болните с ДМИ. Значимости зависимости между хемореологичните и психологичните показатели преобладават в групата с ДМИ.

Най-високи корелации с резултатите от психологичните тестове показват фибриногенът и плазменният вискозитет. Тези зависимости са в съгласие с проучвания през последните години, които са потвърдили значението на фибриногена като рисков фактор за развитието на когнитивни нарушения и деменция (9, 10, 11, 15). Механизмите чрез които фибриногенът повлиява когнитивните функции се търсят във въздействието му върху мозъчния кръвен ток. Той е основен детерминант на плазменния вискозитет, маркер на възпалителния процес при атеросклероза и важен фактор на коагулаторната каскада (10). Подобна на нашите резултати е и намерената от Elwood et al. (6) значима отрицателна зависимост между стойностите на плазменния вискозитет и когнитивните функции. Очевидно фибриногенът и плазменният вискозитет осъществяват ефекта си върху когнитивното състояние посредством нарушаване на мозъчната микроциркулация (4). Трябва да отбележим обаче, че при същия контингент болни с исхемична МСБ наши сравнителни проучвания на хемореологичните с невросонографните параметри и с регионарния мозъчен кръвен ток разкриват предимство на влиянието на хематокрита върху показателите на кръвния ток

(1, 2, 17).

Подобно на хемореологичните, липидните показатели корелират значимо с резултатите от психологичните тестове в групата с ХМИ. В тази група не сме установили зависимости на холестерола и триглицеридите с невросонографните показатели от магистралните мозъчни артерии и със стойностите на регионарния мозъчен кръвен ток (1). Тези данни подсказват комплексно въздействие на хиперлипидемията върху мозъчната хемодинамика и върху когнитивните функции, което най-вероятно се осъществява посредством участието им в промените на кръвния вискозитет, на метаболизма на невронните мембрани и в атерогенезата (14).

Резултатите от нашето проучване показват значими зависимости между хемореологичните и психологичните показатели при болните с ТИА с по-ниски стойности на артериалното налягане. Като се вземат предвид наблюденията, че при артериална хипотония и запазена мозъчна авторегулация повишението на кръвния вискозитет предизвиква по-отчетливи промени на кръвния ток (8), можем да предположим за важната роля на артериалното налягане във взаимоотношенията между реологичните свойства на кръвта и когнитивните функции. Обобщавайки резултатите от лонгитудинални кохортни проучвания върху връзката на артериалното налягане с развитието на когнитивни нарушения и деменция, H. Willem et al. (19) отбелязват, че в периода непосредствено преди появата на тези нарушения отрицателната връзка между артериалното налягане и резултатите от когнитивните тестове се заличава, а артериалното налягане се понижава.

При болните с исхемична МСБ, основно с ХМИ, при които отсъстват патологични асиметрии на кръвния ток в двете голямомозъчни хемисфери, хемореологичните показатели оказват влияние предимно върху разстройствата на паметта и вниманието; преобладават ефектите на фибриногена и плазмения вискозитет. При същите болни изследването на зависимостите между хемореологичните параметри и мозъчния кръвен ток показва доминиращо влияние на хематокрита върху регионарния кръвен ток във фронталните, фронтотемпоралните и темпоралните области (2).

Несъмнено съществува връзка между реологичните свойства на кръвта, концентрацията на серумните липиди и когнитивните функции при болните с исхемична МСБ. Можем да предположим, че когнитивните нарушения при нашите болни най-вероятно се обуславят от снижение на мозъчния кръвен ток при повишение на кръвния вискозитет. Установеното от нас преобладаващо влияние на фибриногена и плазмения вискозитет върху резултатите от психологичните тестове и на хематокрита върху показателите на мозъчния кръвен

ток подсказват участието и на други, несъдови механизми в повлияването на когнитивните функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева, И., Янчева, С., Тутянова, Е. Влияние на хемореологичните показатели и средното артериално налягане върху мозъчния кръвен ток при болни с транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти. *Българска неврология*, 2, 2002, 2, 49 – 53.
2. Велчева, И., Янчева, С., Тутянова, Е., Петруняшев, В. Зависимости между хемореологичните показатели и асиметриите на мозъчния кръвен ток при болни с асимптомна мозъчносъдова болест, транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти. *Българска неврология*, 2, 2002, 4, 141 – 145.
3. Николова, Г. Психологични проучвания при преходни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Докл. дисерт., София, 1992.
4. Ajmani, R.S., Rifkind, J.M. Hemorheological changes during human aging. *Gerontology*, 44, 1998, 2, 111-120.
5. Elias, P., Elias, M., D'Agostino, R., Sullivan, L., Wolf, P. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*, 2005, 67, 24-30.
6. Elwood, P. C., Pickering, J., Gallacher, J. E. Cognitive function and blood rheology: results from the Caerphilly cohort of older men. *Age Ageing*, 30, 2001, 2, 135-139.
7. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. „Mini-Mental State“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric research*, 1975, 12, 189-198.
8. Muizelaar, J. P., Wei, E. P., Kontos, H. A., Becker, D. P. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke*, 17, 1986, 1, 44-48.
9. Moroney, J., Tang, M., Berglund, L., Small, S., Merchant, C., Bell, K., Stern, Y., Mayeux, R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA*, 282, 1999, 3, 254-260.
10. van Oijen, M., Witteman, J., Hofman, A., Koudstaal, P., Breteler, M. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Stroke*, 2005, 36, 2637.
11. Rafnsson, S. B., Deary, I. J., Smith, F. B., Whiteman, M. C., Rumley, A., Lowe, G. D., Fowkes, F. G. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*, 55, 2007, 5, 700-707.
12. Raven, J. Guide to the Standard Progressive Matrices. London, New York, Psychological Corporation, 1960.
13. Reitz, C., Luchsinger, J., Tang, M.-X., Manly, J., Mayeux, R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology*, 2005, 64, 1378-1383.
14. Roger, R., Meyer, J., McClintic, K., Mortel, K. Reducing hypertriglyceridemia in elderly patients with cerebrovascular disease stabilizes or improves cognition and cerebral perfusion. *Angiology*, 40, 1989, 4, 260-269.
15. Roman, G.C. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20, Suppl 2, 91-100.
16. Solomon, A., Kareholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition. *Neurology*, 2007, 68, 751-756.
17. Velcheva, I., Titianova, E., Antonova, N. Evaluation of the hemorheological and neurosonographic relationship in patients with cerebrovascular diseases. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 30, 2004, 373- 380.
18. Walz, M. A promising approach to the treatment of multi-infarct dementia. *Neurobiol Aging*, 21, 2000, 2, 283-287.
19. Willem, H., Forette, F., Seux, M.-L., Wang, Ji-G., Staessen, J. Blood pressure, cognitive functions and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 152-156.
20. Willison, J., Thomas, D., du Boulay, G., Marshall, J., Paul, E., Pearson, T., Russell, R., Symon, L., Wetherley-Mein, G. Effect of high haematocrit on alertness. *Lancet*, 1980, 1, 846-848.
21. Yaffe, K., Barrett-Connor, E., Lin, F., Grady, D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive functions in older women. *Arch Neurol*, 59, 2002, 3, 378-384.

Оригинални статии

ИЗМЕРВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА ПАРКИНСОНОВАТА БОЛЕСТ ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ – БЪЛГАРСКИ ПРЕВОД И ВАЛИДИЗАЦИЯ НА PDQL

А. Тодорова¹, К. Стамболиева²

¹Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия “Св. Наум”-
III Неврологична Клиника- София

²БАН, Институт по невробиология – София

SUMMARY

MEASURING THE IMPACT OF PARKINSON'S DISEASE ON QUALITY OF LIFE – BULGARIAN TRANSLATION AND VALIDATION OF PDQL

A. Todorova, K. Stambolieva

OBJECTIVES: To investigate the validity and reliability of the Bulgarian version of Parkinson's disease Quality of Life Questionnaire (PDQL-Bg) – a specific instrument for assessment of quality of life, in a sample of patients with Parkinson's disease, using standard measures for determining the disease severity and cognitive function.

Methods: A group of 40 patients with Parkinson's disease completed the Bulgarian version of PDQL, named as PDQL-Bg. The disease severity was measured by Hoehn & Yahr scale, the patients' daily activities – by Schwab & England scale, and cognition – with MMSE. UPDRS – part III was used for evaluating patients' motor function. All of the patients were retested a week later for assessing PDQL-Bg test-retest reliability.

RESULTS: The internal consistency of PDQL-Bg, measured by Cronbach's α , had values greater than the standard 0.7, Cronbach's $\alpha = 0.948$. The inter-item correlations coefficients ranged from 0.119 to 0.861 and 97% of all correlations met the minimal acceptable criteria (0.40). Pearson's correlation coefficient between the test and the retest was $r=0.895$, $p<0.0001$, which shows a good test-retest reliability. The disease severity, assessed with Hoehn & Yahr scale, had a substantial statistical effect on the quality of life, determined by PDQL-Bg ($H(1, n=40)=9.198864$, $p=0.0024$). Spearman correlation coefficients between the overall assessment of PDQL-Bg and PDQ-39Bg showed high level of correlation $rs=(-0.45;-0.63)$, $p<0.001$.

CONCLUSION: PDQL-Bg is a reliable and consistent test for assessing quality of life of patients with Parkinson's disease. It differentiates well the patients, according to disease severity. PDQL-Bg measures what it supposes to measure and does this as well as PDQ-39Bg. The translation and validation of PDQL in Bulgarian presents the Parkinson's disease experts one more opportunity for obtaining a systematic measure of the quality of life of their patients.

KEY WORDS: Parkinson's disease, PDQL, reliability, validity, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Да се изследва валидността и надеждността на българската версия на Въпросника за Паркинсонова болест (PDQL) – специфичен инструмент за оценка качеството на живот, сред набор от пациенти с Паркинсонова болест, като бяха използвани стандартизирани методи за оценка тежестта на болестта и когнитивната функция.

МЕТОДИ: Група от 40 пациенти с Паркинсонова болест попълниха българския превод на PDQL, наречен

PDQL-Bg. Тежестта на болестта бе оценена с Hoehn & Yahr скалата, всекидневните дейности на пациентите със скалата на Schwab & England, а MMSE бе използвана за установяване на когнитивния им статус. За обективна оценка на състоянието им бе приложена UPDRS скалата – част III. Седмица по-късно всички пациенти попълниха отново PDQL-Bg, за да се оцени неговата надеждност.

РЕЗУЛТАТИ: Вътрешната устойчивост на PDQL-Bg, оценена с коефициента Алфа на Кронбах, има стойности по-големи от стандартните 0.7, Cronbach's $\alpha = 0.948$. Стойностите на коефициентите за вътре-групова корелация варират от 0.119 до 0.861 и 97% от всички корелации удовлетворяват критерия за минимална допустима граница (0.40). Корелационният индекс на Пирсън между двете последователни провеждания на теста е $r=0.895$ при $p<0.0001$. Надеждността на повторното попълване е съществена. Установи се статистически значим ефект на фактора стадий на заболяването, оценен по скалата на Hoehn & Yahr, върху общата оценка на качеството на живот, определено с PDQL-Bg, $H(1, n=40)=9.198864$, $p=0.0024$. Корелационните коефициенти на Спирман между общата оценка на PDQL-Bg и PDQ-39Bg показват висока степен на корелация $rs=(-0.45;-0.63)$, $p<0.001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: PDQL-Bg е надежден и устойчив тест за оценка качеството на живот на пациентите с Паркинсонова болест. Той добре разграничава групи от паркинсонови пациенти с различна тежест на заболяването. PDQL-Bg оценява това, за което е предназначен, при това толкова добре, колкото и PDQ-39Bg. Преводът и валидирането му на български език предоставя на специалистите, занимаващи се с Паркинсонова болест, още една възможност за получаване на систематизирана оценка на качеството на живот на техните пациенти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: валидност, качество на живот, надеждност, Паркинсонова болест, PDQL.

Паркинсоновата болест е хронично дегенеративно заболяване, което оказва предимно негативно влияние върху качеството на живот на пациентите. Качеството на живот от своя страна се основава на благополучието в живота на хората. Това благополучие изисква емоционално, физическо, социално и духовно здраве. Диагнозата “Паркинсонова болест” е променящо живота събитие, което “заплашва” всички аспекти на качеството на живот (2). Оценкаването му при пациенти с Паркинсонова болест е крачка напред.

Разработването на стандартизирани въпросници за оценка качеството на живот разширява разбирането за влиянието на болестта върху живота на болните и спомага за по-оптимизираното ѝ лечение. Известни са три специфични за Паркинсоновата болест въпросници, които се използват за оценка на качеството на живот на

пациентите. Техните психометрични свойства и тяхната всеобхватност трябва да се вземат под внимание при избора на конкретен инструмент за дадено изследване (4). "Валидността" е свойство, което показва, че въпросника оценява това за което е предназначен. "Структурната валидност" е най-важното средство за валидизация на въпросниците за качество на живот. Той отразява логичната връзка, която трябва да съществува между резултатите на пациентите в различни етапи на болестта (дискриминативна валидност), и степента на корелация между резултатите от новия въпросник и вече съществуващ и валидизиран инструмент засягащ подобни аспекти (конвергентна валидност) (9). "Надеждността" на даден въпросник според психометричната теория на Nunnally (13), "засяга степента, до която резултатите от въпросника могат да бъдат повторени – от един и същ индивид, при отговор на различни въпроси, засягащи даден аспект на качеството на живот, или от различни хора при използване на един и същи въпрос за даден аспект". Тя бива два вида: вътрешна съгласуваност – оценява степента, до която въпросите в скалата корелират и дава представа за размера на случайната грешка, която може да се дължи на побора на въпросите. Изчислява се като коефициент α на Кронбах. И надеждност на повторното оценяване – отнася се до това, дали въпросникът дава същия резултат, когато е приложен в два различни случая през кратък период от време. Оценяването на тези психометрични свойства на въпросника - валидност и надеждност - е съществено за получаване на реална представа за неговата полезност и точност при прилагането му в практиката (8).

PDQL е може би втория по употреба въпросник за качеството на живот при Паркинсонова болест. Създаден е от De Voer и сътр. през 1996 г. (6). Състои се от 37 въпроса, комбинирани в четири субскали: паркинсонови симптоми (14 въпроса), системни симптоми (7 въпроса), социална сфера (7 въпроса) и емоции (9 въпроса). Той е лесен за попълване от пациентите и отразява добре тяхната субективна оценка за качеството им на живот (12).

Целта на настоящото проучване е превод на PDQL на български език и изследване на неговата валидност и надеждност при приложението му в българската популация.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проучването се проведе в III-та неврологична клиника на УСБААНП "Св.Наум" – гр. София. В него взеха участие 40 пациенти с идиопатична Паркинсонова болест, без деменция (MMSE < 24), на които предварително бе взето писменото съгласие за участие в проучването.

Според стандартизираните изисквания за превод и валидизация на въпросници и скали, английската версия на PDQL бе преведена на български език от здравен специалист с добро познание на английски език и с опит в оценката на качеството на живот. След това българската версия бе преведена обратно на английски език от специалист с английска филология с отлично познание на двата езика без достъп до английската версия на текста. Двата превода бяха сравнени и не се установиха различия между тях. В резултат на това българската версия, наречена PDQL-Bg, бе приета и от двамата преводачи.

Въпросникът PDQL-Bg се състои от 37 въпроса, групирани в четири подскали, които характеризират опре-

делени аспекти от живота на пациентите. Пациентът отговаря на всеки въпрос, като избира измежду пет възможни отговора - от 1 – през цялото време до 5 – никога (1 – през цялото време; 2 – през по-голямата част от времето; 3 – през част от времето; 4 – през малка част от времето; 5 – никога). Крайният резултат се изчислява като сбор от отговорите на всички въпроси. Той варира от 37-185 като по-високите стойности показват по-добро качество на живот (5).

Пациентите попълниха PDQL-Bg в амбулаторни условия, спазвайки инструкциите за попълване. Някои от тях отбелязаха, че са използвали помощта на близък придружител за да отговорят на въпросите. След една седмица същите пациенти, при същите условия попълниха повторно въпросника за оценка на неговата надеждност. Пациентите попълниха и валидизирания въпросник PDQ-39Bg (1,14) с цел да се оцени конвергентната валидност на PDQL-Bg.

Всички пациенти бяха клинично изследвани с Унифицираната скала за оценка на Паркинсоновата болест (UPDRS) - част II и III (7), техните всекидневни дейности бяха оценени със скалата на Schwab & England (15), а стадия на болестта им с Модифицираната скала на Hoehn and Yahr (10).

Използвана бе дескриптивна статистика за анализирани на данните. За оценка на надеждността и в частност на вътрешната съгласуваност между отделните въпроси беше изчислен коефициента Алфа на Кронбах (Cronbach's Alpha) (3). Приема се за надежден резултат когато коефициента Алфа на Кронбах > 0.7 (13). Колкото Алфа на Кронбах е по-близо до 1, толкова надеждността е по-висока. Коефициентът на Пирсън бе използван за определяне надеждността на повторното изследване. Оценена бе дискриминативната валидност като се съпоставиха данните от PDQL-Bg на болните в различните етапи на болестта чрез едnofакторен непараметричен вариационен анализ Kruskal-Wallis ANOVA. Изследвана бе и конвергентната валидност чрез корелации на данните от PDQL-Bg и PDQ-39Bg с коефициент на Спирман. За анализ на данните бе използвана софтуерната програма Statistica 6.0. for Windows.

РЕЗУЛТАТИ

Общо 40 пациента взеха участие в изследването и попълниха два пъти въпросника PDQL-Bg. Техните демографски характеристики и специфичните за болестта детайли са представени на таблица 1. Шестдесет и пет процента от пациентите са мъже, 35% - жени, със средна възраст 65.6 г. 58% от тях са с ранна Паркинсонова болест, оценени чрез скалата на Hoehn & Yahr (H&Y – стадий I и II), а 42% - с късна Паркинсонова болест (H&Y – стадий III и IV).

Средната оценка, стандартното отклонение и вътре-груповата корелация между въпросите, изчислена с корелационния коефициент на Спирман, са представени на таблица 2. Стойностите на корелационните коефициенти варират от 0.119 до 0.861 и 97% от всички корелации удовлетворяват критерия за минимална допустима граница на конвергентната валидност (0.40). С най-малка корелация са въпросите 25, 28 и 33.

Вътрешната устойчивост на PDQL-Bg, оценена с коефициента Алфа на Кронбах, има стойности по-големи от стандартните 0.7 (13), Cronbach's α = 0.948. Вариационността на отговорите на въпросите от PDQL-Bg бе оценена чрез изчисляване на статистическата достоверност на корелационния индекс на Пирсън между две-

те последователни провеждания на теста. Бе установена статистически значима ($p < 0.001$) корелация в отговорите, като корелацията на общата оценка на PDQL-Vg теста бе $r = 0.895$ при $p < 0.0001$. Най-слаба корелация в оценките на отговорите между теста и повторното му попълване бе отчетена за въпроси: 4 ($r = 0.37$); 5 ($r = 0.47$); 28 ($r = 0.41$); 30 ($r = 0.47$); 34 ($r = 0.46$), а най-силна корелация - 1 ($r = 0.74$); 6 ($r = 0.76$); 8 ($r = 0.82$); 11 ($r = 0.73$); 19 ($r = 0.72$); 20 ($r = 0.83$); 23 ($r = 0.79$); 24 ($r = 0.8$); 25 ($r = 0.78$); 29 ($r = 0.83$) и 35 ($r = 0.74$).

Чрез използване на еднофакторен, непараметричен, вариационен анализ Kruskal-Wallis ANOVA с две подгупи (I и II) се установи статистически значим ефект на фактора стадий на заболяването, оценен по скалата на Hoehn & Yahr, върху общата оценка на качеството на живот, определено с PDQL-Vg, $H(1, n=40) = 9.198864$, $p = 0.0024$.

Корелационните коефициенти на Спирман между общата оценка на PDQL-Vg и PDQ-39Vg показват висока степен на корелация $r_s = (-0.45; -0.63)$, $p < 0.001$. (Табл. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Въпреки многобройните инструменти за оценка на качеството на живот на пациентите по света, в България все още те не се използват масово. Преди превода и валидизацията на PDQL, PDQ-39Vg бе единственият валидизиран, специфичен за Паркинсоновата болест инструмент, на разположение на българските лекари и пациенти. Предимствата на тези два специфични за болестта инструменти е, че те се фокусират върху най-инвалидиращите симптоми, споделяни от пациентите. И именно затова те трябва да могат да разграничават, да оценяват и да прогнозираят качеството на живот на паркинсоновите пациенти.

Резултатите получени от настоящето изследване показват, че така преведеният български вариант на PDQL добре дефинира въпросите включени във въпросника. Коефициентът Алфа на Кронбах, който определя вътрешната надеждност е 0.94, което е много над обичайната стойност за добра надеждност, определена в психометричната теория на Nunnally – 0.7 (13). Въпросите вътре във въпросника корелират много добре един с друг. Около 96% имат корелационни коефициенти над минималната граница за вътре-групова корелация 0.40. Само въпроси 25, 28, 33 имат по-малка корелация. Според нас тя може би се дължи на неудобството на пациентите да отговарят на такъв тип “интимни” въпроси (Табл.2). Надеждността на повторното попълване е също много голяма. Коефициентът на Пирсън е $r = 0.895$ при $p < 0.0001$. Това определя PDQL-Vg като надежден и устойчив тест за оценка качеството на живот на пациентите с Паркинсонова болест.

Нашите резултати показват, че PDQL-Vg има добра дикриминативна валидност. Той добре дефинира групи от паркинсонови пациенти с различна тежест на заболяването. Болните с ранна Паркинсонова болест се разграничават от тези в късен стадий на болестта (табл.3). Качеството на живот на болните в това изследване, измерено с PDQL-Vg, е в голяма степен свързано с тежестта на заболяването. Пациентите с ранна Паркинсонова болест имат много по-добро качество на живот в сравнение с тези в напреднал стадий.

Стана ясно, че PDQL-Vg има и добра конвергентна валидност. Резултатите, получени от PDQL-Vg и PDQ-39Vg корелират значително по между си. Това показва, че PDQL-Vg оценява това, за което е предназна-

чен, а именно качеството на живот на пациентите с Паркинсонова болест, при това толкова добре, колкото и PDQ-39Vg.

В заключение, PDQL-Vg е важен инструмент, който отразява влиянието на Паркинсоновата болест върху качеството му на живот от гледна точка на пациента. Преводът и валидизирането му на български език предоставя на специалистите, занимаващи се с Паркинсонова болест, още една възможност за получаване на систематизирана оценка на качеството на живот на техните пациенти.

Табл. 1. Средни стойности и обхват на демографските характеристики на изследваните пациенти (n=40, 35% жени).

	Средна стойност	SD	Обхват	Брой (%)
Възраст (год.)	65.6	10.46	48 - 88	40 (100)
Давност на болестта (год.)	8.48	2.94	5 - 17	40 (100)
Стадий на болестта (H&Y)				
I и II				23 (58)
III и IV				17 (42)
Schwab&England (%)	74.6	12.83	40 - 95	40 (100)

SD – стандартно отклонение; H&Y – скала на Hoehn & Yahr; Schwab&England – скала на Schwab & England за оценка на всекидневните дейности

Табл. 3. Корелационна връзка между PDQL-Vg и PDQ-39Vg в различните стадии на Паркинсоновата болест.

	PDQL-Vg Средна стойност	SD	PDQ-39Vg Средна стойност	SD	r_s	p
Ранна ПБ (H&Y - I и II)	138.43	16.82	31.72	17.7	-0.63	0.0001
Късна ПБ (H&Y - III и IV)	127.33	23.24	43.33	11.84	-0.45	0.01

SD – стандартно отклонение; r_s – коефициент на Спирман за корелация между PDQL-Vg и PDQ-39Vg; H&Y – скала на Hoehn & Yahr.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тодорова, А., Миланов, И., Стамболиева, К. Качество на живот при пациенти с Паркинсонова болест – български превод и валидизация на PDQ-39. Двигателни Нарушения 2005; 2: 38-42.
2. Carter, J.H. Quality of life in family caregivers of Parkinson's disease patients. In: Martinez-Martin, P. and Koller, W. (eds), Quality of life in Parkinson's disease. MASSON, S.A. 1999; pp.137-159.
3. Cronbach, L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika 1951; 16: 297-334.
4. Damiano, A.M., Snyder, C., Strausser, B., William, M.K. A review of health-related-quality-of-life concepts and measures for Parkinson's disease. Qual Life Res 1999; 8: 235-243.
5. De Boer, A., Sprangers, M., Speelman, J.D., De Haes, J.C. Predictors of health care use in patients with Parkinson's disease: a longitudinal study. Movement disorders 1999; 14: 772-779.
6. De Boer, A., Wijk, W., Speelman, J.D., De Haes, J.C. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 70-74.
7. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al., (eds), Recent developments in Parkinson's disease, II. Florham Park: MacMillan Healthcare Information, 1987; pp. 293-304.
8. Hays, R.D., Anderson, R., Revicki, D. Psychometric consideration in evaluating health-related quality of life measures. Qual Life Res 1993; 2: 441-449.
9. Hobson, P., Holden, A., Meara, J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's disease quality of life questionnaire. Age and Aging 1999; 28: 341-346.
10. Hoehn, M.M., Yahr, M., Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17: 427-442.

Табл. 2. Средна оценка, стандартно отклонение, вътре-групова корелация между въпросите в българската версия на PDQL.

Въпроси:	Средна оценка	Стандартно отклонение	Вътре-групова корелация (rs)
КОЛКО ЧЕСТО ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ТРИ МЕСЕЦА:			
1. сте се чувствали сковани?	3.3214	1.09048	0.488
2. сте се чувствали неразположени?	3.2143	0.73822	0.538
3. сте били неспособни да се занимавате с хобито си?	3.1786	1.09048	0.711
4. сте били напрежнати?	3.1071	0.87514	0.648
5. сте се чувствали несигурни в себе си поради физическата Ви ограниченост?	3.0000	0.90267	0.529
6. са треперили ръцете Ви?	3.7143	0.9759	0.424
7. сте се чувствали изтощени, без енергия?	3.3929	1.03062	0.440
8. сте имали трудности при спортване или при изпълняване на обичайните дейности през свободното Ви време?	2.7500	1.00462	0.722
9. сте били тремави?	3.1429	1.11270	0.688
10. сте изпадали в неудобно положение заради болестта си?	3.3571	1.09593	0.752
11. Ви е било трудно да не си влачите краката?	3.2857	1.08379	0.700
12. е трябвало да отлагате ангажименти заради болестта Ви?	3.4643	1.31887	0.641
13. сте се чувствали напълно изтощени?	3.8571	0.97046	0.505
14. Ви е било трудно да се обръщате при ходене?	3.4286	0.92009	0.586
15. сте се страхували от напредването на болестта?	2.9643	1.31887	0.596
16. Ви е било трудно да пишете?	3.2857	1.01314	0.466
17. сте чувствали, че болестта Ви пречи да ходите на почивка?	2.2857	1.30120	0.653
18. сте се чувствали несигурни в себе си в присъствието на други хора?	3.1786	1.12393	0.760
19. Ви е било трудно да спите пълноценно през нощта?	3.0000	1.15470	0.714
20. сте имали периоди на включване и изключване?	3.5357	1.45251	0.639
21. Ви е било трудно да възприемете болестта си?	3.1429	1.40671	0.629
22. Ви е било трудно да говорите	3.5000	0.88192	0.435
23. Ви е било трудно да се подписвате на публични места?	3.3571	1.25357	0.703
24. Ви е било трудно да вървите?	3.2500	1.00462	0.721
25. сте имали обилно слюноотделяне?	3.1786	1.12393	0.119
26. сте се чувствали депресирани или обезкуражени?	3.2143	1.19744	0.579
27. Ви е било трудно да седите неподвижно за дълъг период от време?	3.2857	1.01314	0.683
28. сте се изпускали по малка нужда и/или сте имали нужда да уринирате често?	4.3214	0.94491	0.225
29. сте имали трудности при използване на превозни средства (кола, автобус, влак)?	3.5000	1.20185	0.788
30. сте имали внезапни неволеви движения?	4.0357	1.10494	0.394
31. Ви е било трудно да се концентрирате?	3.6786	0.98333	0.472
32. Ви е било трудно да станете от стол?	3.4643	1.03574	0.861
33. сте имали запек?	3.1429	1.11270	-0.101
34. сте имали трудности с паметта?	3.7500	1.00462	0.284
35. сте имали трудности с обръщането в леглото?	3.2143	1.22798	0.844
36. болестта е възпрепятствала сексуалния Ви живот?	2.3214	1.51666	0.669
37. сте се чувствали притеснени от евентуална операция свързана с болестта ви и възможните последици?	3.1429	1.69344	0.410
Общо:	121.9644	41.28182	

rs – корелационен коефициент на Спирман

- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.
- Marinus J, Ramaker C, Van Hilten J, Stiggelbout A. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 241-248.
- Nunnally, J.C. Psychometric theory. Third ed. New York: Basic Books; 1994, p.265
- Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998; 245: S10-S14.
- Schwab, R.S., England, A.C. Projection technique in evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham, F.J., Donaldson, M.C. (eds). Third Symposium of Parkinson's disease. Edinburgh: Livingstone 1969; 152-157.
- Serrano-Duenas, M., Martinez-Martin, P., Vaca-Baquero, V. Validation and cross-cultural adjustment of PDQL-questionnaire, Spanish version (Ecuador) (PDQL-EV). *Parkin Relat Dis* 2004; 10: 433-437.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Антония Тодорова

Университетска специализирана болница за активно лечение

по неврология и психиатрия "Св. Наум"

ул. "Любен Русев" 1

София 1113

Тел. (+359 2) 9702204

Факс (+359 2) 9719629

e-mail: an.todorova@gmail.com

СЪОБЩЕНИЕ

Уважаеми колеги,
Управителния съвет
на Сдружение „Българско Дружество по неврология“
уведомява своите редовни членове,
че въвежда членските карти , които са безплатни.
Същите можете да ги получите при Председателя на
Управителния съвет – проф. Параскева Стаменова –
МБАЛ „Царица Йоанна” гр. София ул. Бяло море № 8 ,
Клиника по неврология , 4 етаж при платен членски
внос за 2007 г.

За повече информация - тел 02 9432 516
г-жа Петя Несторова – технически секретар на
Сдружението .

СЪОБЩЕНИЕ

Редакционната колегия на списание „ Българска неврология „ запознава своите читатели с писмо на
проф. Ивайло Търнев :

„Уважаеми Главни редактори ,

*С настоящето писмо Ви уведомявам, че не се смятам за съавтор на статията „ТРАНЗИТОРНА
ГЛОБАЛНА АМНЕЗИЯ „ с първи автор доц. Юлия Петрова в сп. ”Българска неврология ,2007 г. , тъй като
не съм бил предварително запознат, а след като се запознах, не съм съгласен с текста на статията*

*С уважение : Проф. Ивайло Търнев, дмн
/ Подпис / „*

03.09.2007

СДРУЖЕНИЕ
“БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ”
И
БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ
ПО НЕВРООНКОЛОГИЯ

организирант съвместно с:

Европейска Федерация на Неврологичните Дружества (EFNS)
Европейска Асоциация по Невроонкология (EANO)

ОБУЧИТЕЛЕН КУРС
с международно участие

18 – 20 Октомври 2007, София Хотел Принцес

ОСНОВНИ ТЕМИ

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ
НЕВРООНКОЛОГИЯ

За регистрация и повече информация , можете да се обърнете към



Компания за международни конгреси ООД

София 1606, ул. Ами Буе №8

Тел: 953 41 47; 954 55 47; 851 16 98, Факс: 953 41 81

mail: cic@cic-pco.com; URL: www.cic-pco.com

IN MEMORIAM

ПРОФ. НИКОЛА ШИПКОВЕНСКИ (19 ДЕКЕМВРИ 2006 – 8 АПРИЛ 1976 Г.)

През изтеклата 2006 г. се навършиха 100 години от рождението и 30 години от кончината на проф. Николаев Шипковенски. Да си припомним за живота и творчеството на именития наш невролог и психиатър:

Проф. Никола Спасов Шипковенски е роден на 19 декември 1906 г. в гр. Троян. Бащата Спас Шипковенски е учител и ревностен просветител. Синът Никола израства с възрожденската традиция: обич към знанието и пламенно родолюбие. Култивираните от самия него преклонение пред величието на природата и могъществото на човешкия дух ще се възградят като основни начала за професионалната и общокултурна дейност на Никола Шипковенски през целия му жизнен път. Основно образование получава в родния си град. Гимназия завършва в Плевен през 1925 г. Отличник и първенец е на випуска.

Професионалният избор на Никола Шипковенски не е бил труден – посвещава се на най-ценното у човека – неговото здраве, в по-късна перспектива – на психичното здраве и неговите болестни отклонения. Завършва Софийския медицински факултет през 1933 г. За отличен успех е награждаван през втората, третата и шестата година от следването си. Първоначално работи като участъков лекар в с. Орешак, Троянско, а след това до м.август 1937 г. е общински градски лекар в Троян.

Както отбелязва проф. Ив.Темков: „Голямо щастие за неговото развитие като специалист и бъдещ учен и преподавател е командироването му на специализация за 14 месеца в Мюнхен, където работи в клиниката на именития психиатър Освалд Бумке“. Както по време на самата специализация, така и след нея, Никола Шипковенски не само оправдава, но и надхвърля с творчеството си възвръщаемостта от вложената чрез стипендията „известията“. В Мюнхен Н.Шипковенски отпечатва на немски език съобщението „Повреди на нервната система при серумната болест“, и монографията „Шизофрения и убийство“ / 1938/. „Шизофрения и убийство“, е включена в поредица от монографии, създадени по инициатива и под ръководството на проф. Бумке и издадени от „Шпрингер“. В монографията си Н. Шипковенски прави оригинален анализ и класификация на убийствата от шизофренно болни и аргументирана критика на фройдизма.

След завършването си в България Н.Шипковенски постъпва в Университетската невро-психиатрична клиника / 15.05.1938 / първоначално като доброволен лекар, доброволен асистент и след това – редовен асистент до 24.12.1942 г.

Поради възникнал конфликт по повод оспорена от него

работна диагноза на ръководителя на Катедрата доцент Ангел Пенчев е принуден да напусне клиниката. С подкрепата на проф. Ив.Москов, директор на Института по съдебна медицина при Медицински факултет постъпва в ръководения от него институт. Тук работи като доброволен, а след това и като редовен асистент до 17.01.1945 г.

Това събитие разкрива творческата съдба на Н.Шипковенски. Барьерите, които му се изпращат преодолява с присъщата си енергия и борбеност. В Института по съдебна медицина усвоява висока квалификация и като съдебен лекар. След време ще се извиси като водещ учен по въпросите на съдебната психиатрия.

През 1944 г. настъпват съществени промени в кадровия състав на университетските клиники: на 10 януари англо-американските въздушни сили бомбардират София. Поразена е и Александровска болница. От невро-психиатричната клиника заиват: доцент Христо Петров и асистентите: г-р Весела Василева, г-р Иван Иванов, г-р Асен Карадимов и специализираният лекар г-р Димитър Попов. След 9 Септември е уволнен ръководителя на клиниката доц. Ангел Пенчев

Тези промени в екипа на клиниката са били предпоставка и за връщането на Н.Шипковенски в Невро-психиатричната клиника. Тук той остава до края на трудовата си дейност. Изминава академичните степени: редовен асистент / 1945-1946/, главен асистент / 1946-1947/, редовен доцент / 1947-1954/, професор / 1954 – до пенсионирането си през 1971 г., консултант към Психиатрична клиника до края на живота си / 8 април 1976 г. / .

Още от първите стъпки на лекарската си дейност проф. Н.Шипковенски се откроява с високо чувство на отговорност към болния човек. Прегледите започват винаги с фамилна анамнеза. Проследява детството, развитието и формирането на личността, факторите на средата / биологична и социална /, междуличностните отношения, до проблемите на самата личност. При всеки болен разкрива скривените му преживявания, свързани с болестта. По този път достига до възможността чрез разясненията, чрез словото си да помогне на пациента да надделее болестните си преживявания. Изгради върху собствения си опит концепцията за „Освобождаващата психотерапия“.

Лекциите на проф. Шипковенски са несравними, изцяло пропити от индивидуалния му облик на клиницист, изследовател и мислител. Преди всичко са подготвени с присъща за него отговорност. Прецизността както в изнасянето на материята, така и в ползването в нея време се отнася не само за лекциите у нас и в чужбина, но и за научните му

доклади. Разказано ни е от проф. Янко Янков : На конгрес на немските психиатри в Мюнхен проф. Шипковенски изнася доклада си на немски език без никакви бележки в строго определеното му време. Председателят към високата оценка за съдържанието на доклада добавя : „Трябваше един чужденец да ни даде пример за това как трябва да се докладва на такъв висок форум”.

Отношението на проф. Шипковенски към същността и съдържанието на лекциите е изразено от самия него : „Клинична психиатрия „ и „Основи на психопатологията” не са учебници. Те се изграждат наистина върху моите лекции по психиатрия, но вече по своя размер излизат извън рамките на обикновено учебно помагало. Впрочем и лекцията не е само преподавателска, а и изследователска дейност. Тя не може да се изчерпва с налагане на общоприети истини, каквито съдържат учебниците, а трябва да разгръща собствено отношение на преподавателя към разглежданите проблеми.”

Запометени от студентите за дълги години остават клиничните анализи на проф. Шипковенски с примерите от художествената литература. В лекция върху старческите психози той изтъква, че клиничните им прояви са художествено пресъздадени от Шекспир в образа на крал Лир по едноименната му пиеса. Видният юрист Асен Николов си спомня : „Лекциите на проф. Шипковенски по съдебна психиатрия предизвикваха необикновен интерес. Към великолепното представяне на лекционния материал неотразимо впечатление ни оставяха примерите от художествената литература и съжденията на лектора за човешката психика у здравите и промените ѝ при душевно болните.

Критиката на учението на Фройд проф. Шипковенски започва с необоснованото название на ключовото понятие в психоанализата – „Едипов комплекс””. То е взето от древногръцката легенда, пресъздадена от Софокъл в трагедията „Едип цар”. Проф. Шипковенски разкрива несъответствието : от една страна – у Фройд едиповият комплекс съществува като скрито желание „..... да се убие бащата и да се вземе майката за жена”. От друга – в трагедията на Софокъл Едип не е имал никакво желание нито да убие баща си, нито да притежава майка си. По обреченост на съдбата той, без да знае убива собствен си баща, оженва се за майка си, има от нея двама сима и две дъщери. И когато става известна истината, Едип не може да понесе двойното престъпление и се самоубива – избяжда очите си. Майка му се самоубива. Проф. Шипковенски се противопоставя категорично на Фройд, че тази трагична и неповторима ситуация може да се използва като закономерна основа за разбиране дълбоките душевни механизми и в творчеството, и в престъпление. Обобщението му е : „ Основната грешка на психоанализата е опита да се изведат социалните явления от биологичните закономерности”. Ако само това твърдение се е имало предвид, то би направило неуместни редица критики срещу професора за за „биопсихизъм”.

В дългогодишната си педагогическа и преподавателска дейност проф. Шипковенски е чел системни лекционни курсове по :

-Неврология за студенти медици от 1946 г. в продължение на десетина години. Лекциите му бяха отразени в схематична, съкратена форма на циклостил. В помощ на студентите послужи и издадения от Н.Шипковенски, К.Гълъбов и Ив.Райчев 4Медицинска терминология и клиничен речник” / 1950 г./. В него между множеството определения от областта на неврологията, за първи път у нас са представени съвременните познания за енцефалитите в 33 страници. За съжаление, издаден бе само първият том, а планираните още два не излязоха от печат.

-Психиатрия за студенти –медици в продължение на десетилетия. Отражение на лекционните курсове са издадените от него учебни пособия : „Основи на психопатологията” / 1954/, „Клинична психиатрия „I част / 1956/, „Клинична психиатрия „ – II част / 1962/.

- Съдебна психиатрия за юристи. Курсът, въведен от него през 1948 г. продължи до пенсионирането му през 1971 г. проведе и свободен курс по Съдебна психиатрия за студенти –медици. Лекциите по съдебна психиатрия са послужили като ядро в монографията „Основни проблеми на съдебната психиатрия „ / 1973 / .

- Нервни болести и психиатрия пред студенти-стоматолози / 1959-1962 / .

- Лекции и научни доклади в така наречените от него „Лекционни пътувания в чужбина „ – 75 лекции в 15 страни. Лекциите са изнасяни в университетските клиники на различни градове в Германия, Франция, Англия, Холандия, Канада, САЩ, Унгария, Полша , Югославия и др.

Проф. Шипковенски изисква от студентите усвояване на повече знания. Насочва ги към по-висши цели, към поведение с повече самоувереност и достойнство – добродетели, за които сам бе образец. Години наред ръководеше кръжочка по психиатрия на студентите медици. Мнозина от тях се изградиха като водещи психиатри у нас, а някои – като уважавани специалисти и в чужбина.

Труговете на проф. Шипковенски са посветени на общата, клинична, социална и съдебна психиатрия; на психотерапията, психохигиената и психопрофилактиката; на неврологията; на борбата с алкохолизма; на въпроси от историята на психиатрията ; на научната психиатрия и неврологична терминология и др.

Неговите сътрудници и съавтори са се удивлявали и на следното : Понякога от пригодно оскъден материал проф.Шипковенски е могъл да вникне в детайли, да разкрие данни, от които благодарение на интелектуалния си потенциал, да извлече основания за изводи и нови виждания. Ако си послужим с технически определения – той бе генератор на идеи – система за интелектуална продукция с висок потенциал на полезно действие.

В областта на неврологията в периода, когато той води лекционния курс по неврология за студенти-медици, се появила редица изследвания, от които упоменаваме:

„Към въпроса за нелуетичното засягане на зеничните и сухожилни рефлексни / с принос на собствен случай от Едиев синдром и псевдотабес”/Н.Шипковенски, К.Заимов, М.Абджиев/. Обособява се хипотезата, че синдромът на Еди е израз на увреждане на няколко рефлексни дъги – че се касае за полиневроноза. Литературните данни за функцията и структурата на зеничните рефлексни; за морфологичните и функционални особености на синдрома на Еди; анализът на публикуваните и собствени наблюдения; собствената концепция за този синдром – придават на труда монографичен облик. Обратен е впечатлението от позоваването на Леонардо Да Винчи за биологичното значение на зеничната реакция на светлина.

„Рефлексна епилепсия“ / С принос на собствен случай /” Н.Шипковенски, Н.Тенева / и „Рефлексна епилепсия при Osteoarthritis tuberculosa cubiti dextri „ / Н.Шипковенски, Ив.Георгиев, В.Милев/. С представените наблюдения и техния анализ авторите потвърждават съществуването на рефлексна епилепсия. Те подчертават, че това понятие следва да бъде ограничено само върху заболявания, при които епилептиформни припадъци се обуславят по рефлексен механизъм от извънмозъчни органични процеси и изчезват след отстраняване на съответното огнище.

„Към въпроса за етиопатогенезата на мигрената/ Н.Шипковенски, Ив.Георгиев/. Авторите изтъкват, че нас-

ледствената предразположение не е безусловно необходима; подчертават значението на фактора „организъм-среда“; преобладаването на женския пол свързват с по-голямата лабилност у жените; оспорват твърдението, че увреждането на черния дроб е от съществено значение за произхода на на страданието.

„Клинико-терапевтични приноси към патофизиологията на потната секреция“ / Н.Шипковенски, Ф.Филипов, К.Займов/. Представени са 4 случая с наранявания на различни равнища от симпатиковата нервна система. Авторите използват наблюденията и като експериментален модел – при точно локализирана увреда на симпатиковата нервна система от една страна, и от друга – при проследените динамични промени в потната секреция от самата увреда и от лечебните въздействия, те се домогват до изводи върху нормалните и болестно променени функции на вегетативната нервна система. Те изтъкват, че ... вътрешната противоречивост не само в съотношението между функциите на симпатикуса и парасимпатикуса, но вътре във всяка една от тях, прави тъй проблематичен опита да се обособят схематично симпатикови и парасимпатикови дистонии“. Трудът с прецизното си оформяне и специално с възгледите и приносите към нерешените проблеми, има облика на малка студия с монографичен характер.

Основно направление в творчеството на проф.Шипковенски са проблемите на съдебната психиатрия. Неговите теоритични и практическото приноси, признати и в чужбина, цялостната му дейност в тази област го изтъкват като създател на модерната българска съдебна психиатрия. Схващанията му върху състоянието и насоките за развитие на съдебната психиатрия са обобщени в докторската му дисертация „Проблематика на шизофренните и циклофрени умъртвявания“ / София 1968/ и в монографията „Основни проблеми на съдебната психиатрия / 1973/. Принос на проф.Шипковенски е призоваването му съдебната психиатрия от клинично-експертна дисциплина, да се насочи и развива и в психохигиенно и психопрофилактично направление – за защита на човека и обществото от психопатологичната престъпност. Неговият призив за създаване на ново направление, определено от него като „хомоцидология „, като наука за „... индивидуалните и колективните унищожавания на човека от човека“, среща пълно одобрение и подкрепа от 50 учени от Европа, Азия и Африка на Петия Международен конгрес по социална психиатрия в Атина през 1974 г.

За извисяването на проф.Шипковенски като учен изследовател в европейски и световен мащаб в най-голяма степен допринасят проучванията му върху ятрогенитета. По неговото описание „ятрогенитя“ е слово, образувано от гръцката дума „ятрос“ / лечение/ и генезис / произход /. Понятието обхваща вредите, при които лекари, или дори лица без медицинско образование, предизвикват разстройство на душевността по психичен път у болни и дори здрави. Разглежда „Лекарят като причинител на болест, недъгавост или смърт“. Предупреждава го да се предпазва от всякаква ятрогенитя. Обръща внимание и за други ли.а, напр. някои учители, които с неправилното си поведение могат да предизвикат болестни реакции у учениците.

От проучванията върху ятрогенитета проф.Шипковенски се убеждава, че разработената от него „Освобождаваща психотерапия“ е най-доброто средство за оздравяване на болестните реакции на личността. Той разкрива нейните източници още в първобитните племена, прилагали внушения чрез заклинания и обреди, при някои и с музикални съпроводи / песни, свирни /.

Древните траки чрез вакханалиите на Дионисий, от които произхожда театърът с неговото катарзисно

действие, музико- и поези-терапията на Орфей, преди Хипократ и неговата школа, са пропразвили „... съществени пътеки към магистралите на научната медицина“. Като предходник на „Освобождаващата психотерапия“ проф. Шипковенски приема тракийския цар-бог Залмокус. Залмокус и неговата школа никога не давали лекарства, без да ги съчетаят с лечебни слова. Според Сократ тези слова не са били само внушение, а добри беседи, от които душата се озарява с мъдрост, а тя придобила мъдрост, могла да излекува тялото. Според проф. Шипковенски „Тъй като нашият народ е не само териториален наследник и кръвен роднина на траките, а и техен духовен приемник, ние сме длъжни да развиваме кълновете на техните приноси в медицината“. Основните принципи на освобождаващата психотерапия, формулирани от проф. Шипковенски са :

Свобода от болестната обстановка – чрез физическо излизане от патогенната ситуация, или чрез духовно извисяване над нейната болестотворност.

Свобода от психопатологичната гоминанта / подгискащото преживяване, което владее душевността/.

Болните да насочват своята дейност към действителните стойности на съществуването : към призванието, към културата и природата, към семейната общност и приятелския кръг, към обичайно занимание / хоби/. Проф. Шипковенски бе прогласил мотото за укрепване на психичното здраве : „Шекспир, Бетовен, Планината“.

Лекуващото мълчание. Да не се разговаря за собствена и чужда болест, да спрат непрекъснатите оплаквания , които отправят атмосферата и за болния и за околните. Сам той понесе с мълчаливо достойнство тежкото заболяване, което причини и смъртта му.

Своите проучвания върху ятрогенитета и освобождаващата психотерапия проф.Шипковенски обобщил в монографията си „Ятрогенитя или освобождаващата психотерапия – кръстопът за всеки лекар“. Първото ѝ издание е на немски език в Лайпциг / 1963 г. /. Второто е в японски превод от издателство Бонколо / Токио 1974/, Третото е на английски език от издателство Wayne State Univ. Press /Детроит, 1977/, Четвъртото издание е на немски език от издателство „Швабе / Базел 1977/.

От поредицата положителни рецензии и международни списания ще упоменем тези от професорите : Шварц / ГДР/, Хорани /Унгария/, Янота /Чехия/, Канер / САЩ/, Биндер /Швейцария/, Барлок /Франция /, Вуйк /ГФР/, Еленбергер /Канада/, Куровава /Япония/ и др.

В редакционна статия на „Acta paedopsychiatrica“ , орган на Международния съюз на детските психиатри, главният редактор БанКревелен препоръчва : „Изучаването на забележителната монография на Шипковенски да бъде въведено задължително за студентите по медицина и целия свят „.

У нас все още монографията не е издадена на български език. Не е издадена и отпечатаната в Германия от проф. Шипковенски монографията в два тома „Развитие, реакция и процес“. В нея той застъпва спващането си, че ендогенните болести имат психогенни съответствия.

Проф. Шипковенски се извява и като ерудиран езиковед. За него „Езикът окриля творчеството във всички области на културата и запазва за вечността нейните постижения“. За нашия език изтъква „...“ като насъмнена черта на неговото съзряване склонността към краткост на израза“. Предлага прилагателните „меланхолически“, „меланхоличен“, да се заменят с „Меланхолен“; „манически, „манички“ – с „маниен“. Настоява за употребата на кратки прилагателни : „Патогенезен“, „Катамнезен“, „филогенезен“, „травмен“, „Емоционален „, и др. Предлага замяна на отглаголните съществителни със съществителни : „Съпоставка“ вместо „Съпоставяне“; „Преправка“ вместо „Препра-

щане". За съществителните предлага : „заболяемост” вместо „заболеваемост”; „безредност” вместо „безредие” „непосреден” вместо „непосредствен”; „неврологичен статут” вместо „неврологичен статус” и др.

При превода на чуждите думи : liquor cerebrosppinalis- да се назовава „мозъчна течност”; интелектуално-мнестична „дейност да се замени с „умствено-паметова”. Утвърден в нашата психиатрична литература е терминът „налудност”, въведен от проф. Шипковенски .

Проф.Шипковенски обръща внимание и на определенията „Сърдечен е човек, който се отличава с топлота в отношенията си към околните, но заболяванията на сърцето са „сърцеви”, а не сърдечни”. Разграничава понятията „обич-любов” : „... свързката между мъж и жена може да се разгърне едновременно в трите си измерения : половост, любов, обич.... Обич изразява тъкмо най-възвишената свързаност с други същества към социални идеали, в които няма и следа от каквато и да било половост...”Подобно слово липсва в руски, английски, френски, немски, италиански, испански и други езици. За да се изрази у тях „обич”, към „любов”прибавят прилагателно, определение, с което да отграничат половосвързаната „любов” от понятието за възвишени и благодарни отношения в българския език „обич”.

В дискусиата за идеологическото преустройство на неврологията и психиатрията у нас / 13.Хà и 4 Хàà 1958/ основен прицел е творчеството на проф. Н.Шипковенски. Основният доклад в дискусиата е от проф. Г.Настев, невролог. Той е публикуван в обработена и разширена форма като монография през 1961 г. под заглавието „За метаморфозите на биопсихологията в психиатрията”.

Според Г.Настев проф. Шипковенски стои изцяло на позициите на биопсихологията. В джвтомното ръководство по психиатрия той само е заменил термините от биопсихологията. Разглежданите от него „биопсихични механизми” преди, сега са „безусловни рефлексии”; „инстинктът за щастие” – „рефлекс на целта” . Г Настев твърди , че у Шипковенски липсвало научно определение на психологичното понятие „личност”, а се застъпвало гледището, че душевния живот е „биологически вкоренен” у човека, че личността е свързана с „обществената и космическа цялост”.

Отговорът, респективно своята защита, проф. Шипковенски е отразил сбнто и обобщено още в „Клинична психиатрия” : „Науката може да се развива единствено в условията на действителна свобода. Нашите търсения са път към истината, но той преминава неизбежно през заблуди и грешки. Ето защо никои не трябва да си въобразява, че той има право да раздава „истини от последна инстанция”. Далеч съм и аз от мисълта, че моите схващания представляват завършено разрешение на психиатричните проблеми. И тук бих искал да следвам Ив.П.Павлов, който решително отрича и чувства силно неразположение към всяка теория, претендираща за пълно обхващане на всичко това, което съставя нашия обективен свят / в случая предмета на психиатрията – б.а/, но не може да се откаже от неговия анализ, от простото разбиране на отделни точки от него”.

Достойната и аргументирана защита на проф. Шипковенски не е в състояние да предотврати известни санкции

срещу него. Това го изискваше тежачата общественно-политическа система. На проф. Шипковенски временно не му даваха лекционни часове. Последица се оказа и невъзможността да получи ръководството на катедра, дори на клиника.

Най-голяма санкция за проф. Шипковенски е дълбоката обида и озорчението, които му се нанасят. Понася ги с присъщата си устойчивост и мъжество. Прилага и спрямо себе си принципите на „Освобождаващата психотерапия” – отблъскване на патогенните фактори и възвисяване на духа. Отдава се изцяло в пламъка на творческа, изследователска дейност. Тя му донася и в най-голяма степен международно признание. То спомага и за смекчаване и преодоляване на санкциите. След като от различни университети в развитите страни започва поток от покани да изнася лекции и трудовете му са отпечатани там, и у нас му е възстановено правото да чете лекционни курсове.

Определяща е заслугата на ръководителя на Катедрата по психиатрия академик Г.Узунов, който насочи, насърчи и оказа безрезервната си подкрепа на проф. Н.Шипковенски за написването и защитата на докторската му дисертация на тема : „Проблематика на шизофренните и циклофренни умъртвявания” / София 1968 / . На защитата присъства многолюдна публика. Рецензентите – професорите Г.Узунов, Ив. Темков, Т.Ташев и редицата изказали се, дават много висока оценка за качествата на дисертационния труд и личността на неговия автор. Защитата е истинско тържество на признанието към цялостната дейност на проф. Н.Шипковенски.

Международната известност на проф. Шипковенски се обуславя от отклик на научните му трудове. Тя му разкрива и пътя за множество покани за лекции в различни университети градове. Ведно с тази дейност признанието за творчеството му е последвано и с удостоияването му за член на редица национални и международни научни организации, общо 25 на брой. Той бе представен в световноизвестния сборник „Two thousand Men of Achievement” трето издание, 1971 / стр. 762/.

Проф. Никола Шипковенски е крупен учен-изследовател в областта на психиатрията и неврологията и техните социални аспекти. И дълбокоуважаван и обичан, и отричан, или просто недооценяван. С течение на времето, което очертава контурите на историческата оценка и присъда, неговото творчество, дарованието му, личностовите качества – безмерна обич към анализ и творчество, непреклонна воля и защита на собствените убеждения, все повече го извисяват като учител на психиатрите и невролозите не само у нас. В изминалите десетилетия продължава да нараства авторитетът на цялостната му личност и основанията за значимото място, което той заема в българската култура.

Автори:

Проф. Никола Ив.Климов,

гмн Д-р Богдана Г.Василева, кмн