

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



ТОМ 8 / БРОЙ 1
МАРТ, 2008

VOLUME 8 / NUMBER 1
MARCH, 2008

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И МИОПАТИЯ ПРИ КРИТИЧНИ
СЪСТОЯНИЯ
*М. Миланова, Д. Атанасова, Н. Мурадян,
М. Радева*1

ДЕКОМПРЕСИВНА КРАНИОТОМИЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МАЛИГНЕН МОЗЪЧЕН ИНФАРКТ
*Е. Ваврек, С. Исаков, Д. Атанасова,
М. Миланова*5

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АХУРА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНА КЪМ
ТЕЖКА ФОРМА НА БОЛЕСТТА
НА АЛЦХАЙМЕР. ОТ ЕКСПЕРИМЕНТА
КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА
Ст. Янчева9

ЕПИЛЕПСИЯ И МОЗЪЧНИ КАВЕРНОМИ
*Р. Попов, Я. Енчев, К. Минкин, В. Бусарски,
К. Романски, М. Викторова*12

ДВИГАТЕЛНА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ,
КОГНИТИВНИ И ЕМОЦИОНАЛНИ
НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ
С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ
Д. Христова, З. Захариев, И. Грозев15

ASPECTS - ЗНАЧЕНИЕ НА РАННИТЕ
КТ БЕЛЕЗИ ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН
ИНСУЛТ В БАСЕЙНА
НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ
Е. Ваврек, М. Клисурски20

HIP-SPINE СИНДРОМ ПРЕДИ
И СЛЕД ЕНДОПРОТЕЗИРАНЕ
НА ТАЗОБЕДРЕНА СТАВА
*П. Атанасова, А. Атанасов, Н. Трайкова,
М. Семержиева, И. Колева*24

CONTENTS

REVIEWS

CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY
AND MYOPATHY
*M. Milanova, D. Atanasova, N. Muradyan,
M. Radeva*1

TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT STROKE
WITH DECOMPRESSIVE CRANIAL SURGERY
*E. Vavrek, S. Isakov, D. Atanasova,
M. Milanova*5

ORIGINAL PAPERS

AXURA IN THE TREATMENT
OF MODERATE TO SEVERE
ALZHEIMER'S DISEASE
St. Yancheva9

BRAIN CAVERNOMAS AND EPILEPSY
*R. Popov, Y. Enchev, K. Minkin, V. Bussarsky,
K. Romansky, M. Viktorova*12

LOCOMOTORIAL INCAPACITATION,
COGNITIVE AND EMOTIONAL
IMPAIRMENT IN PARKINSON'S
DISEASE PATIENTS.
D. Hristova, Z. Zahariev, I. Grozdev15

ASPECTS – THE ROLE OF EARLY CT SIGNS
IN PATIENTS WITH ACUTE MIDDLE
CEREBRAL ARTERY
ISCHEMIC STROKE
E. Vavrek, M. Klissurski20

HIP-SPINE SYNDROME BEFORE
AND AFTER TOTAL HIP
REPLACEMENT
*P. Atanassova, A. Atanassov, N. Traykova,
M. Semerdjieva, I. Koleva*24

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Сдружение „Българско сдружество 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
Колев О.	София
Колев П.	София
Манчев И.	Ст. Загора
Масларов Д.	София
Миланов И.	София
Миланова М.	София
Минчев Д.	Варна
Петров И.	София
Петрова Ю.	София
Райчев И.	София
Райчева М.	София
Стаменов Б.	Плевен
Титянова Е.	София
Трайков Л.	София
Търнев И.	София
Хавезова Л.	Варна
Хараланов Л.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Чернинкова С.	София
Шотекон П.	София
Янчева С.	София

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
Grigorova O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Kolev O.	Sofia
Kolev P.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Maslarov D.	Sofia
Milanov I.	Sofia
Milanova M.	Sofia
Minchev D.	Varna
Petrov I.	Sofia
Petrova U.	Sofia
Raychev I.	Sofia
Raycheva M.	Sofia
Stamenov B.	Pleven
Titianova E.	Sofia
Traykov L.	Sofia
Tarnev I.	Sofia
Havezova L.	Varna
Haralanov L.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Charninkova S.	Sofia
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ:
И. Миланов, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР:
М. Даскалов

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, книгопис. Към тези статии се изисква резюме на български и английски език общо до 40 реда, отпечатани на отделни страници.

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

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

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

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П. Стаменова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

-The manuscripts should be submitted on diskette / 3.5 inch/ using Word 6/Windows 96 or Word 7/Windows 98 with a printed copy.

The tables should be presented on separate sheets with a short heading

The illustrations /figures, diagrams, formulas/ should be ready for reproduction.

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

Journal paper : (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus). (4) volume, (5) year of publication, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Book : (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) pages. Example : Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

References to books : (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example : Binnie, C., Jeavons, J.M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret, P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

The articles are considered for publication on the understanding that the presented material has not been published or is being submitted elsewhere before appearing in BULGARIAN NEUROLOGY.

Authors should indicate that ethical approval of the study was granted and that informed consent was given.

All authors should approve and sign the final manuscript.

Manuscript with one copy (or a diskette and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.

Department of Neurology University Hospital „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И МИОПАТИЯ ПРИ КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

М. Миланова, Д. Атанасова, Н. Мурадян, М. Радева1

ДЕКОМПРЕСИВНА КРАНИОТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МАЛИГНЕН МОЗЪЧЕН ИНФАРКТ

Е. Ваврек, С. Исаков, Д. Атанасова, М. Миланова5

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АХУРА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНА КЪМ ТЕЖКА ФОРМА НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР. ОТ ЕКСПЕРИМЕНТА КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Ст. Янчева9

ЕПИЛЕПСИЯ И МОЗЪЧНИ КАВЕРНОМИ

Р. Попов, Я. Енчев, К. Минкин, В. Бусарски, К. Романски, М. Викторова12

ДВИГАТЕЛНА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ, КОГНИТИВНИ И ЕМОЦИОНАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д. Христова, З. Захариев, И. Гроздев15

ASPECTS - ЗНАЧЕНИЕ НА РАННИТЕ КТ БЕЛЕЗИ ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ В БАСЕЙНА НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ

Е. Ваврек, М. Клисурски20

HIP-SPINE СИНДРОМ ПРЕДИ И СЛЕД ЕНДОПРОТЕЗИРАНЕ НА ТАЗОБЕДРЕНА СТАВА

П. Атанасова, А. Атанасов, Н. Трайкова, М. Семерджијева, И. Колева24

РАННА ПОСТОПЕРАТИВНА ПРОФИЛАКТИКА НА ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ С ДЕПАКИНЕ CHRONO ПРИ БОЛНИ С МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Й. Панов, Р. Калпачки27

ИНФОРМАЦИИ

ОБУЧИТЕЛЕН КУРС НА ЕВРОПЕЙСКАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА И СЪВМЕСТНА НАУЧНА СРЕЩА НА ЕВРОПЕЙСКАТА И БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРООНКОЛОГИЯ

И. Велчева30

СЪОБЩЕНИЕ

СЪОБЩЕНИЕ ОТ РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ НА СПИСАНИЕ „БЪЛГАРСКА НЕВРОЛОГИЯ

.....32

CONTENTS

REVIEWS

CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY AND MYOPATHY

M. Milanova, D. Atanasova, N. Muradyan, M. Radeva1

TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT STROKE WITH DECOMPRESSIVE CRANIAL SURGERY

E. Vavrek, S. Isakov, D. Atanasova, M. Milanova5

ORIGINAL PAPERS

AXURA IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE

St. Yancheva9

BRAIN CAVERNOMAS AND EPILEPSY

R. Popov, Y. Enchev, K. Minkin, V. Bussarsky, K. Romansky, M. Viktorova12

LOCOMOTORIAL INCAPACITATION, COGNITIVE AND EMOTIONAL IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS.

D. Hristova, Z. Zahariev, I. Grozdev15

ASPECTS – THE ROLE OF EARLY CT SIGNS IN PATIENTS WITH ACUTE MIDDLE CEREBRAL ARTERY ISCHEMIC STROKE

E. Vavrek, M. Klissurski20

HIP-SPINE SYNDROME BEFORE AND AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

P. Atanassova, A. Atanassov, N. Traykova, M. Semerdjieva, I. Koleva24

EARLY POSTOPERATIVE PROPHYLACTIC ANTICONVULSANT TREATMENT WITH DEPAKINE CHRONO IN BRAIN TUMOR PATIENTS

Y. Panov, R Kalpachki27

INFORMATION

EFNS TEACHING COURSE AND JOINT EANO/BANO MEETING

I. Velcheva30

ANNOUNCEMENT

INFORMATION OF THE EDITORIAL BOARD OF

.....32

Обзор ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И МИОПАТИЯ ПРИ КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

М. Миланова, Д. Атанасова, Н. Мурадян, М. Радева
УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУА", Клиника по неврология, София

SUMMARY

CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY AND MYOPATHY

M. Milanova, D. Atanasova, N. Muradyan, M. Radeva

Critical illness polyneuropathy and myopathy, developing independently or in association, are common causes of the worsening in condition of patients in intensive care units. In most cases polyneuropathy is connected with sepsis and multiple organ failure and myopathy is usually observed in patients, treated with high doses of steroids and neuro-muscular blocking agents for severe asthma exacerbations. Commonly the both conditions are well differentiated upon their clinical presentation, provoking conditions, electrophysiologic and morphologic features

KEY WORDS: critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy, electromyography.

РЕЗЮМЕ

Полиневропатия и миопатия при критични състояния, развили се самостоятелно или в комбинация, са често причини за влошаване на състоянието на пациентите, лекувани в интензивни отделения. В повечето случаи появата на полиневропатията е свързана със сепсис и мултиорганна недостатъчност, същевременно миопатията обикновено се наблюдава при пациенти, лекувани за астматичен статус с високи дози кортикостероиди и нервно-мускулни блокери. Двете заболявания обикновено са добре разграничими по клиничната презентация, провокиращи състояния, електрофизиологична и патоморфологична находка.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: полиневропатия при критични състояния, миопатия при критични състояния, електромиография.

Развитието на слабост на дихателната мускулатура и/или на мускулите на крайниците при пациенти в критично състояние е често усложнение, регистрирано в отделенията за интензивно лечение (5). Именно те са причината за влошаване хода на основното заболяване, което клинично се разпознава със затруднено до невъзможно спиране на продължителната изкуствена белодробна вентилация. Полиневропатия и/или миопатия при критични състояния (ПКС и МКС), развили се самостоятелно или в комбинация, са най-честите причини за влошаване на състоянието на пациентите, лекувани в интензивните отделения. По-рядко в литературата са описани случаи на въвличане в клиничната картина и на лицевата мускулатура и тази на външните очни мускули (6, 7, 33).

Съвременното схващане за пациент в критично състояние е, че то представлява състояние на системна възпалителна реакция, която възниква при 20% до 50% от пациентите изискващи продължителна изкуствена апаратна вентилация (повече от една седмица) (5). Най-често такъв системен възпалителен отговор се развива при септични състояния, съпроводени с мултиорганна недостатъчност. Повечето изследователи свързват по-

явата на полиневропатията като логично усложнение на състояния, протичащи с мултиорганна недостатъчност. Развитието на миопатията е наблюдавано по-често при пациенти, лекувани за астматичен статус, изискващ изкуствена белодробна вентилация (ИБВ), високи дози интравенозни кортикостероиди и нервно-мускулни блокери (5).

Диагностицирането и различаването на двете усложнения – полиневропатия и миопатия при критични състояния е важно за клиничната практика с оглед започване на ранно лечение и подобряване на прогнозата при пациентите, лекувани в интензивни отделения. Всъщност двете заболявания в повечето случаи са добре разграничими по своята клинична презентация, провокиращи състояния, електрофизиологична и патоморфологична находка. Ето защо електромиографията и мускулната биопсия са изследванията на първи избор при диагностицирането на тези усложнения.

Целта на настоящия литературен обзор е да представи основните въпроси, които се дискутират в литературата, свързани с усложненията при пациенти в критични състояния, изискващи ИБВ:

1. Какъв е нозологичния спектър от нервно-мускулни усложнения, лекувани в интензивните отделения и причиняващи дихателна и генерализирана мускулна слабост?;
2. Дали вида на клиничната презентация и данни за предшестващо лечение с кортикостероиди и нервно-мускулни блокери могат да бъдат полезни като диагностични маркери насочващи за развитие по-скоро на миопатия, отколкото на полиневропатия?;
3. Може ли да се определят надеждни клинични и електромиографски белези, които да осигурят сигурно разграничаване на двете усложнения?;
4. Важно ли е отиференцирането на полиневропатията и миопатията при критични състояния?

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

Полиневропатията и миопатията са усложнения, които може би винаги са съпътствали септичните състояния. Преди развитието на кардиоциркулаторната реанимация и лечение с ИБВ, леталния изход при тези пациенти е възпрепятствал диагностицирането на такъв род усложнения. През 1892 година W. Osler пръв описал бързо развитие на мускулна слабост при пациенти с продължителен сепсис (20). През 1955 година F. Erbsloh регистрирал развитие на полиневропатия след състояние на аноксична кома и спиране на сърдечна дейност (10). През 1961 година H. Mertens описва няколко случая на „кома-полиневропатии“ при пациенти преживяли циркулаторен шок, свързан с остри интоксикации и тежки дисметаболични нарушения (18).

Терминът „полиневропатия при критични състояния“ е въведен за първи път от D. Zochodne, C. Bolton и съавтори през 1987 година (32). Тези авторски колективи са описали случаи с развитие на мускулна слабост и

невъзможност за спиране на лечение с ИБВ при пациенти в септично състояние. (2, 3). Чрез електромиографско и патоморфологично изследване са установили данни за предимно дистална аксонална дегенерация на сетивните и двигателни влакна на периферните нерви (2). Била предложена теория, че това усложнение се дължи на "токсичен ефект" на септичното състояние (3). По-късно същите автори доказали, че полиневропатията при критично състояние и синдромът на Guillain-Barre са две отделни нозологични единици, които се отличават както по характер на предхождащо или асоциирано заболяване, така и по електромиографските и морфологични характеристики (7). През 1991 година (29) е проведено проспективно проучване, което установява развитието на полиневропатия в 70% от пациентите със сепсис и мултиорганна недостатъчност. Според авторите възможният патогенетичен механизъм за развитие на това усложнение (ПКС) е свързан с нарушение в микроциркулацията на периферните нерви - като феномен на мултиорганно засягане при септични състояния (29).

Чрез електромиографските и патоморфологични изследвания е доказано, че при пациенти в критично състояние може да се засегне предимно напречноабраздената мускулатура (6, 31, 33). При тези случаи са установени нарушения в цитоархитектониката и некроза на мускулните влакна. Това е дало основание да се въведе термина „миопатия при критични състояния“ през 1986 година (31). В литературата съществуват редица съобщения, които свързват появата на миопатия след предшестващо лечение с кортикостероиди и нервни-мускулни блокери (рапсироний, везироний) (1, 12, 19, 28), след лечение на астматичен статус и трансплантации (15, 17, 25).

НОЗОЛОГИЧЕН СПЕКТЪР ОТ НЕРВНО-МУСКУЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ, ЛЕКУВАНИ В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

В клиничната практика има важно значение разграничаването на този вид усложнения, които предизвикват първична мускулна слабост на дихателната мускулатура и тази на крайниците (напр. синдром на Guillain-Barre и миастения гравис) от тези усложнения, които се развиват по време на продължителна ИБВ (5). Основните нервни-мускулни нарушения, свързани с развитие на вторична слабост при критично болни пациенти в интензивните отделения са полиневропатията, миопатията и в по-редки случаи – състояния на продължителен нервни-мускулен блок. Все още остава дискуссионен въпроса дали ПКС и МКС са две отделни нозологични единици, дали имат сходен патолофизиологичен механизъм или клинична презентация.

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ ПРИ КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Тъй като изследването на нервни-мускулната система при пациенти в критично състояние е затруднено, при по-голямата част от тях полиневропатията не може да бъде установена по клинични данни. Най-често при тези пациенти се открива мускулна слабост, отсъствие на движения в крайниците при болкова стимулация, при запазен отговор от лицевата мускулатура (6,7,33). При по-голяма част от описаните случаи мускулната слабост е по-изразена в краката, като дисталните отдели са по-засегнати от проксималните. Екстраокуларната мускулатура обикновено остава незасегната, а в отделни случаи е наблюдавана слабост на

лицевата мускулатура (6,7,33). Сухожилно-нагкостните рефлексни обикновено са снижени или липсващи, но в някои от случаи те могат да бъдат горни и запазени. Изследването на сетивността не може да бъде сигурно, но при контактни пациенти е установено нарушение по дистален тип в крайниците за усета на болка, температура и вибрация.

ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Изследване на проводимостта по двигателните и сетивни влакна на периферните нерви, както и изглената електромиография, са водещи методи за доказване на аксонална сетивно-моторна полиневропатия при критични състояния. Чрез електромиографията се установяват данни за намаление на амплитудите на сумарните моторни акционни потенциали (СМАП) и тези на сетивните нервни акционни потенциали (СНАП). Обикновено може да се регистрира и леко забавяне на скоростта на провеждане (СП), дисталните латенции или тези на F-вълните. Изследването на проводимостта по диафрагмалните нерви може да свърже развитието на дихателната слабост с появата на ПКС (30). Установено е, че репетитивната нервна стимулация не показва нарушение на нервни-мускулното предаване (6,7,33).

Чрез изглена ЕМГ се установяват признаци на генервация – обилни фибрилери потенциали и положителни остри вълни. Често се отвеждат миотонични разряди и странични залпове. Денервацията при ПКС се регистрира в по-късен етап от началото на заболяването, както е характерно и за други остри полиневропатии. В различна степен е намален броя на акционните потенциали и някои от тях имат характеристики на „миогенни“. Чрез стимулационна електромиография на единично мускулно влакно е доказана дисфункция на аксонните терминали, което според авторите обяснява описаната електромиографска картина (27).

ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

В проучванията проведени от Volton и съавтори (6, 33) е извършвана биопсия на проксимални и дистални моторни и сетивни нервни сегменти, както и биопсия на проксимални и дистални мускули. Установени са данни за предимно дистална аксонална дегенерация на периферните нерви. Доказана е централна хроматолиза на предноголовите клетки, както и загуба на неврони в дорзалните ганглии. Не са установени данни за възпалителен процес на периферната нервна система. Мускулната биопсия е с констелация на хронична и остра денервация и по-рядко с характер на миогенни промени.

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ПКС

В литературата съществуват диагностични критерии, предложени от Volton и съавтори (4) за диагностициране на полиневропатия при критични състояния. При използването на тези критерии е необходимо изключване на други причини за остра аксонална полиневропатия (напр. такива при тиаминен дефицит, порфирия и др):

1. Критично състояние на пациента (сепсис и мултиорганна недостатъчност, синдром на системна възпалителна реакция);
2. Затруднено или невъзможно спиране на изкуствена апаратна вентилация, (при изключени белодробни и/или сърдечни причини за това);
3. Възможна слабост в крайниците.
4. Електромиографски данни за аксонална моторна и сетивна полиневропатия.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Необходимо е изключване на голям брой заболявания като остра аксонална моторна невропатия; аксонален и демиелинизиращ тип на синдрома на Guillain-Barre – при тежки клинични форми на протичане, изискващи апаратна вентилация. Важно е да се отхвърли развитие на мускулна слабост след използване на високи дози нервно-мускулни блокери. В такива случаи репетитивната нервна стимулация може да бъде полезна за поставяне на диагнозата (24). Трябва да се изключат и състояния на миогенна увреда – миопатия при критични състояния, рабдомиолиза, дифузна (кахектична) миопатия, както и състояния на комбинирано участие на периферните нерви и мускулната тъкан. Различни мононевропатии и плексопатии могат да се появяват изолирано или заедно с ПКС и МПС като резултат на нервна компресия, тъй като периферните нерви при пациенти в критично състояние са предразположени към травматична увреда (5).

МИОПАТИЯ ПРИ КРИТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

Първичното мускулно засягане също може да бъде причина за развитие на слабост в крайниците и на дишащата мускулатура при пациенти в критично състояние. МКС може да се появи независимо или в съчетание с ПКС. Първите случаи на МКС са свързани с прилагане на високи дози кортикостероиди и нервно-мускулни блокери при пациенти с астматичен статус, а по-късно МКС е установена след чернодробни трансплантации (14) и при случаи на сепсис с мултиорганна недостатъчност (34).

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Характерни са вялите парези на крайниците и по-рядко въвличане на лицевите мускули и тези на диафрагмата. Не е установена предилекция на засягане на мускулите – еднакво са засегнати както проксималните, така и дистални мускулни групи. В литературата са описани и случаи на развитие на слабост на екстраокуларните мускули до пълна офталмоплегия (14). Сухожилно-надкостните рефлексии са снижени, но могат да бъдат и запазени. За МКС не са характерни миалгични оплаквания.

ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Електромиографията разкрива данни за намалени амплитуди на СМАП. Амплитудата на сетивните потенциали може да бъде запазена, но в някои случаи тя може да бъде снижена поради развитие на периневрални отоци. При изследване на пациенти с репетитивна нервна стимулация е установен декремент при част от пациентите (34).

При изглена ЕМГ в повечето случаи се установява денервация – фибрилерни потенциали и положителни остри вълни в дисталните и проксимални мускули на ръцете и краката. Провеждането на ЕМГ често е затруднено до невъзможно поради съпътстваща енцефалопатия или седация на пациента. Отвеждат се нискоамплитудни и с намалена продължителност акционни потенциали. Количествената ЕМГ потвърждава миогенен характер на промените в повечето от случаите.

ЛАБОРАТОРНИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Изследването на серумната креатинкиназа може да бъде полезно за целите на диференциалната диагноза. Значително повишените нива са характерни за некро-

тизиращата миопатия, докато при други типове на МКС нивата на креатинкиназата могат да бъдат само леко повишени (13).

Мускулната биопсия разкрива данни за атрофия по-често на мускулни влакна тип 2, по-рядко за влакна тип 1 или атрофия на всички типове влакна (26). Не са характерни некротични и вакуолизиращи промени в мускулните влакна. При електронна микроскопия се установява избирателна загуба на дебели (миозинови) влакна (11, 23).

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА МКС

Предложени са от Lacomis и съавтори през 2000 година (16). Според авторите за поставяне на сигурна диагноза е необходимо изпълнение на първите пет критерия:

1. Амплитудите на СНАП са запазени над 80% от долната граница на нормата;
2. При изглена ЕМГ – регистриране на акционни потенциали с къса продължителност и ниски амплитуди, с ранно или нормално насищане на записа, с или без регистриране на фибрилерни акционни потенциали;
3. Отсъствие на декремент при репетитивна нервна стимулация
4. Мускулна патоморфологична находка за миопатия със загуба на миозин;
5. Понижени амплитуди на СМАП с по-малко от 80% от долната граница на нормата в два или повече нерва без блок в проводимостта;
6. Повишени нива на серумна креатинкиназа
7. Демонстрация на мускулна невъзбудимост

ПКС И МКС – ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

По отношение на предшестващите състояния и двете усложнения могат да се развият на фона на септично състояние и мултиорганна недостатъчност. Все пак ПКС е наблюдавана по-често при сепсис, докато МКС е свързвана по-често с лечение на астматичен статус. Двете заболявания по-трудно се диференцират по клиничната си картина, тъй като и в двата случая се установява слабост в четирите крайника, която обаче може да бъде по-изразена в дисталните отдели на крайниците при ПКС, за разлика от МКС, при която слабостта е равномерно разпределена. Отличителна черта за МКС е и по-често регистриране на слабост на екстраокуларната и лицева мускулатура.

По отношение на провокиращите лекарствени средства все още в литературата не са установени сигурни данни за това дали предшестващо лечение с кортикостероиди и нервно-мускулни блокери предразполага повече за развитие на МКС, отколкото за ПКС. Все пак досега не са описани случаи на поява на ПКС след използване на такъв вид лечение.

Не е лесно разграничаването на двете заболявания и чрез резултатите, получени от електромиографските изследвания. И при двете състояния се установяват ниски амплитуди на СМАП. При голяма част от пациентите с МКС се регистрират също и снижени амплитуди на СНАП, въпреки, че това се дължи на развитието на тъканини отоци. Практически преценката на абнормните отклонения на СНАП често пъти е силно затруднена. Не на последно място затрудненията идват и от провеждане на електромиографското изследване, което установява акционни потенциали с ниски амплитуди и намалена продължителност, както при миогенните, така и при тежките неврогенни промени. Теоретично разграничаването на двете заболявания може да се направи по патерна на насищане на записа – редуциран при невро-

генен процес и бързо насищане при миогенен процес. Утежняващ фактор за преценка на вида усложнение при критични състояния е обикновено насложената енцефалопатия, което е свързано с минимална или почти липсваща волева мускулна активност.

Рич и съавтори предлагат метод за надеждно разграничаване на двете заболявания чрез използване на директна мускулна стимулация (21,22). Според тяхната хипотеза намалението на амплитудата на СМАП при пациенти с МКС се дължи на загуба на възбудимостта на мускулната мембрана. Чрез този метод при МКС са регистрирани СМАП с понижена амплитуда или липсващи при стимулиране на нерва и мускула, докато при ПКС се получава СМАП с нормална амплитуда при стимулиране на мускула и с намалена амплитуда - при стимулиране на нерва. Тестът има голямо значение при пациенти с количествени нарушения на съзнанието - отсъствие на волева мускулна активност. Въпреки това този метод не е получил широко приложение в клиничната практика, поради технически затруднения, свързани с електродите.

Накрая трябва да се отбележи, че е възможно съчетание на ПКС и МКС. В проучване на De Jonghe и съавтори (9) са изследвани 22 пациента, при които електромиографските изследвания показват данни за аксонална сетивно-моторна полиневропатия, а при 10 от тези пациенти мускулната биопсия разкрива данни за комбинация на неврогенна атрофия с първично миогенни промени. При съчетание на ПКС и МКС обикновено мускулната слабост е най-тежко изразена. Когато са налице клинични и ЕМГ данни за предимно мускулно засягане, тогава серумните нива на креатинкиназата са повишени, но мускулната биопсия е нормална, прогнозата е по-добра, с по-бързо възстановяване на пациента. В случаите когато са налице клинични и ЕМГ данни за тежко засягане както на нервите, така и на мускулите, се регистрират високи нива на креатинкиназата, миоглобинурия и некроза на мускула. Прогнозата при тези пациенти е лоша. (8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиневропатията и миопатията при критични състояния представляват важни усложнения, които се развиват по време на продължителна ИБВ и водят до влошаване в състоянието на пациента. Двете заболявания се прекриват в значителна степен по своята клинична и електромиографска картина, често са заедно представени и тяхното ранно диагностициране и опит за разграничаване има огромно значение за крайния изход на пациенти, лекувани в интензивните отделения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barohn, R.J., Jackson, C.E., Rogers, L.W., et al. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve*, 1994, 17, 647 – 654.
2. Bolton, C., Brown, J., Sibbald, W. The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology*, 1983, 33, 186.
3. Bolton, C.F., Young, G.B. Sepsis and septic shock: central and peripheral nervous systems. In: Sibbald WJ, Sprung CL, editors. *New horizons: perspectives on sepsis and septic shock*. Fullerton: Society of Critical Care Medicine, 1986, 157 – 171.
4. Bolton, C.F. Critical illness polyneuropathy. In: Noseworthy JH, editor. *Neurological therapeutics*. London: Martin Dunitz, 2003, 2229 – 2236.
5. Bolton, C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*, 2005, 32, 140-163.

6. Bolton, C.F., Gilbert, J.J., Hahn, A.F., Sibbald, W.J. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47, 1223-1231.
7. Bolton, C.F., Lavery, D.H., Brown, J.D., et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49, 563-573.
8. Bolton, C.F., Ramsay, D.A., Rutledge, F. Acute quadriplegic myopathy (AQM), sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Neurology*, 1998, 50, 242-243.
9. De Jonghe, B., Sharshar, T., Lefaucheur, J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*, 2002, 288, 2859-2867.
10. Erbsloh, F. Polyneuropathic pathological conditions in internal medicine. *Munch Med Wochenschr*, 1955, 97, 753-756.
11. Faragher, M.W., Day, B.J., Dennett, X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve*, 1996, 19, 516 – 518.
12. Giostra, E., Magistris, M.R., Pizzolato, G., et al. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiological and histologic examination. *Chest*, 1994, 106, 210 – 220.
13. Hanson, P., Dive, A., Brucher, J.M., et al. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 1371-1380.
14. Lacomis, D., Giuliani, M.J., Van Cott, A., et al. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic and pathological aspects. *Ann Neurol*, 1996, 40, 645-654.
15. Lacomis, D., Smith, T.W., Chad, D.A. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle Nerve*, 1993, 16, 84 – 90.
16. Lacomis, D., Zochodne, D.W., Bird, S.J. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve*, 2000, 23, 1785-1788.
17. MacFarlane, I.A., Rosenthal, F.D. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet*, 1977, II, 615.
18. Mertens, H.G. Disseminated neuropathy following coma. On the differentiation of so-called toxic polyneuropathy. *Nervenarzt*. 1961, 32, 71-79.
19. Op de Coul, A.A., Lambregts, P.C., Koeman, J., et al. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg*, 1985, 87, 17 – 22.
20. Osler, W. *The principles and practice of medicine*. New York: D Appleton, 1892.
21. M., Teener, J., Raps, et al. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology*, 1996, 46, 731-73.
22. Rich, M.M., Bird, S.J., Raps, E.C., et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 665-673.
23. Sander, H.W., Golden, M., Danon, M.J. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve*, 2002, 26, 499 – 505.
24. Segredo, V., Caldwell, J.E., Matthay, et al. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*, 1992, 327, 524-528.
25. Sher, J.H., Shafiq, S.A., Schutta, H.S. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology*, 1979, 29, 100 – 106.
26. Showalter, C.J., Engel, A.G. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence of calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 316-322.
27. Swartz, J., Planck, J., Briegel, J., Straube, A. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 696-701.
28. Wijdicks, E.F., Litchy, W.J., Harrison, B.A., et al. The clinical spectrum of critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc*, 1994, 69, 955 – 959.
29. Witt, N.J., Zochodne, D.W., Bolton, C.F., et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*, 1991, 99, 176 – 184.
30. Zifko, U.A., Zipko, H.T., Bolton, C.F. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci*, 1998, 159, 186-193.
31. Zochodne, D.A., Bolton, C.F., Thompson, R.T., et al. Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve*, 1986, 9, 652.
32. Zochodne, D.W., Bolton, C.F., Lavery, D.A., et al. The effects of sepsis and muscle function: an electrophysiologic and P-31 NMR study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987, 66, 115 – 165.
33. Zochodne, D.W., Bolton, C.F., Wells, G.A., et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*, 1987, 110, 819-841.
34. Zochodne, D.W., Ramsay, D.A., Saly, V., et al. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve*, 1994, 17, 285-292.

Адрес за кореспонденция:

*Доц. Милена Миланова, дм
УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ"
Клиника по неврология
София, 1527
Ул. Бяло море 8
Тел: 02 94 32 214
e-mail: milanova_m@dir.*

Обзор ДЕКОМПРЕСИВНА КРАНИОТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МАЛИГНЕН МОЗЪЧЕН ИНФАРКТ

Е. Ваврек, С. Исаков, Д. Атанасова, М. Миланова
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУА”, Клиника по неврология

SUMMARY

TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT STROKE WITH DECOMPRESSIVE CRANIAL SURGERY

E. Vavrek, S. Isakov, D. Atanasova, M. Milanova

The decompressive (external) cerebral surgery is one of few surgical methods in neurology, proven by randomized trials. It is used in patients suffering from malignant cerebral infarct. A cerebral oedema with lateral shift develops in such patients. These patients have a bad prognosis – about 80% mortality – if they undergo a conservative treatment. The cranial decompression should be performed as early as possible. The criteria for this intervention are improving constantly. The criteria of the published clinical trials should be used in the clinical practice.

KEY WORDS: Malignant stroke, decompressive cranial surgery.

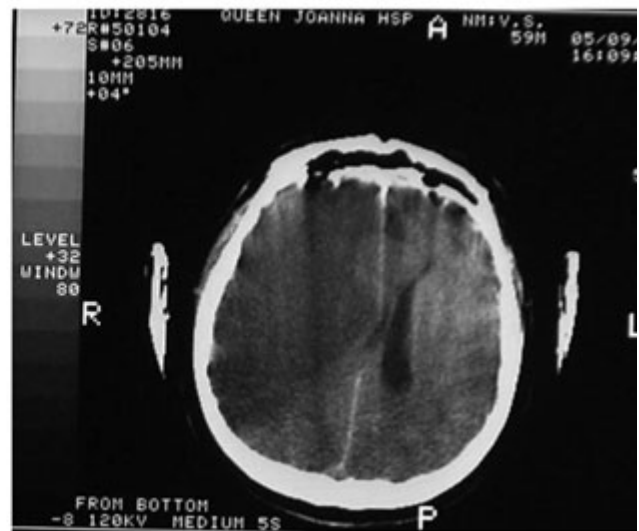
РЕЗЮМЕ

Декомпресивната (външна) мозъчна хирургия е един от малкото доказани с рандомизирани проучвания оперативен метод на лечение в неврологията. Прилага се при пациенти с малигнен мозъчен инфаркт. Това са пациенти, при които се развива изразен мозъчен оток с дислокация и които при консервативно лечение имат лоша прогноза – смъртност до 80%. Декомпресивната хирур-

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчният инсулт е едно от най-честите и значими заболявания. В последните години завършиха някои клинични проучвания установяващи нови методи на лечение. Преимуществата на оперативния подход беше доказан от обединения анализ на проучванията DESTINY, DECIMAL и HAMLET при някои пациенти с ИМИ – оперативна декомпресивна хемикраниектомия при пациенти с т.нар. малигнен инфаркт на средна мозъчна артерия.

Малигненият инфаркт на средна мозъчна артерия (МИСМА) се дефинира обикновено като обширен инфаркт на средна мозъчна артерия с видима на скениграфско изследване дислокация по средна линия (10,16,17), като някои автори добавят и клинични критерии (17). МИСМА се характеризира с развитие на значителен оток и при провеждането на консервативно лечение – лоша прогноза – 70-80% смъртност (1,2,3,4,6,7,9,15,16). Малигненият мозъчен инфаркт е с честота около 1-10% от супратенториалните исхемични инсулти (1,7,9,10). Има данни, че се развива по-често при по-млади болни, при жени и при варианти на Вилизиевия кръг (8). Патоморфологичният субстрат е оклузия на каротидната или средната мозъчна артерия (3,8). В редки случаи подобно развитие може да има и при исхемичен мозъчен инсулт в басейна на предна мозъчна артерия (20). Характе-



Фиг.1 КТ на пациент с малигнен инфаркт на първи ден в ляво и на втори ден в дясно – демаркирана зона на исхемичен инсулт с оток и дислокация

гия се състои в отстраняване на костно ламбо и се прилага възможно най-рано. Критериите за провеждането на тази хирургична намеса са в процес на постоянно подобрене, но за сега в клиничната практика е уместно да се използват критериите на завършилите клинични проучвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Малигнен мозъчен инфаркт, декомпресивна хирургия.

рен за МИСМА е изразен мозъчен оток с дислокация, който се развива обикновено от втори до пети ден след инсулта и води до повишаване на интракраниалното налягане (фиг.1). Често се стига до транстенториално херниране и смърт (2,3,6,15,16). Повишаването на интракраниалното налягане води до компресия на колатералните и другите незасегнати от инсулта съдове, като се стига до вторични исхемии и разширяване на засегнатата от инсулта зона при преживелите пациенти.

За клиничната картина са характерни тежка начална симптоматика с тежка хемипареза, до плегия, спрегнато отклонение на погледа и главата и прогресиращо до кома нарушение на съзнанието (1,10,15). В лечението на тези пациенти се добавя терапия, целяща да намали мозъчния оток. Медикаментозното лечение включва осмотична терапия – глицерол и манитол, барбитурати или друга седация, кортикостероиди, прометамин; медикаментозно контролиране на възможните хипергликемия и хипертермия. Немедикаментозните мерки включват елевация на главата на 30 °С оглед на по-добър венозен дренаж, умерена хипервентилация, хипотермия и оперативна намеса. Прогнозата при тези пациенти е лоша с класическата терапия, включваща всички изброени средства за лечение, с изключение на хирургичната намеса и хипотермията. До 80% от болните загиват, а голяма част от оцелелите са силно инвалидизирани – 5 точки по модифицираната Ранкин скала (mRS -фиг.2).

Фиг.2 модифицирана Ранкин скала – съкратен вариант

0. Няма симптоми
1. Има симптоми, но може да извършва всички обичайни дейности както преди инсульта
2. Грижи се сам за себе си
3. Изисква помощ, но ходи без подкрепа
4. Не може да ходи без помощ, не се грижи за нуждите си, но може да се оставя сам за известни периоди през деня
5. Изисква постоянно наблюдение

При провеждането на декомпресивна хирургия смъртността намалява до около 30% при относително по-късна намеса и до около 20% при ранна операция, като при ранните операции средните стойности по mRS са между 2 и 2.5 (1,2,3,4,6,7,13,15,18,19,20). Ефективността на декомпресивната хирургия беше доказана с рандомизирани клинични проучвания (1,2,3). Хипотермията е все още нов метод в процес на проучване, с добри начални резултати. Използва се предимно умерено понижаване на температурата до 33 градуса (7,18,19).

Декомпресивната хирургия е метод, при който се отстранява костно ламбо, като по този начин се преобладава ограничаване обем на черепа и не се стига до повишаване на интракраниалното налягане и неговите следствия. Декомпресията се използва рядко при други заболявания в областта на неврохирургията. Терминът вътрешна мозъчна декомпресивна хирургия се отнася за рядко срещаното отстраняване на мозъчни структури (6). Употребата на декомпресивна хирургия при МИСМА датира от 1935, когато са провеждани първите проучвания (15). В края на 90-те години Schwab и сътр. публикуват серия от 63 лекувани оперативно пациенти, от които само 17 са починали (15,26). Независимо от това до началото на настоящото хилядолетие липсваха неоспорими доказателства за ефективността на метода при пациенти с малигнен инфаркт (5). Публикувани бяха клинични случаи и относително малки серии пациенти, някои от които бяха контролирани. Развитието на метода доказа като по-ефективна ранната декомпресивна хирургия – преди значимо повишаване на интракраниалното налягане (1,15). Независимо от това има данни за ефективност, макар и по-малка, и на късната декомпресия (1,13,15,20).

С оглед на доказване и уточняване на ползотворността на декомпресивната хирургия при МИСМА бяха осъществени няколко клинични проучвания – HeaDDFIRST, HeMMI, и европейските HAMLET, DECIMAL и DES-

TINY. Резултатите от европейските проучвания бяха обединени, за да се постигне по-рано статистическа значимост, поради изразено предимство на резултатите от лечението на пациентите рандомизирани за хирургична интервенция. Абсолютното намаление на риска е 51% при дихотомизиране на $mRS \leq 4$ и ≥ 5 , 23% при дихотомизиране по $mRS \leq 3$ и ≥ 4 и 50% за смъртността. За проучването DESTINY, преживялите са 82% в групата на оперативно лекуваните спрямо 47% в групата с консервативно лечение, оценените по mRS 0 до 3 са 47% от оперираните болни спрямо 27% в контролната група и оценените по mRS 0-4 са 77% от краниотомираните пациенти срещу 33% при медикаментозно лекуваните болни (1). Подготовката на дизайна на проучването DESTINY беше предшествана от 2 големи контролирани серии (15). Това определя и самото проучване като едно от най-добре планираните и осъществени клинични проучвания, въпреки че по-големия процент преживели пациенти в групата с консервативно лечение спрямо цитираните по-ранни резултати – смъртност 53% в групата на консервативно лекуваните спрямо 80% смъртност, съобщавана от почти всички автори като смъртност на лекувани консервативно болни с малигнен инфаркт - поставя въпроса за специфичността на включващите критерии. Известно е обаче, че стриктният контрол на пациентите в рамките на клинично проучване може да доведе понякога до по-добри резултати от тези в клиничната практика.

Основният въпрос касаещ декомпресивната хирургия се отнася до подбора на подходящите за операция пациенти. Този въпрос има 2 аспекта – кои са пациентите, които биха развили малигнен инфаркт и кои пациенти имат повишен риск за оперативна интервенция. Проучването DESTINY дава критерии, които могат да се използват в ежедневната практика (фиг.3). Възраст

Фиг.3 Критерии на проучването DESTINY

ВКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

- Възраст 18-60 години
- Клинични данни за инфаркт на басейна на средна мозъчна артерия (СМА) с оценка по NIHSS >18 за лезии на недоминантната хемисфера и над 20 за лезии на доминантната хемисфера
- Намаление на съзнанието до поне 1 точка от 1а на NIHSS
- КТ – унilaterален инсулт в СМА, обхващащ поне 2/3 от територията и обхващащ поне част от базалните ядра със или без допълнително засягане на предна или задна мозъчна артерия
- Начало на симптомите >12 и <36 часа преди възможна хирургична интервенция
- Възможност за започване на лечението/операцията в рамките на 6 часа след рандомизацията
- Писмено информирано съгласие

ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

- Преморбидна mRS ≥ 2
- Преморбиден Barthel Index <95
- Оценка по Glasgow Coma Scale <6
- Двустранно фиксирани и дилатирани зеници
- Съпътстваща мозъчна лезия, която може да повлияе изхода от заболяването
- Пространствозаемаща хеморагична трансформация на инсульта
- Очаквана продължителност на живота под 3 години
- Друго сериозно заболяване, което може да повлияе изхода
- Известна коагулопатия или системно кървене
- Контраиндикации за анестезия

18 до 60 години, NIHSS над 18 за недоминантната и над 20 за доминантната хемисфера, количествено намаление на съзнанието, КТ включващ поне 2/3 от територията

Фиг.4 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) – съкратен вариант

1a. Ниво на съзнание (количествени нарушения на съзнанието)	0 – будност 1 – сомнолентност 2 – сопор 3 – кома 0 – отговаря вярно на двата въпроса
1b. Степен на съзнание (въпроси за текущия месец и възрастта на пациента)	1 – единият отговор е верен или невъзможност за комуникация поради интубация, дизартрия 2 – грешни при двата въпроса
1b. Степен на съзнание (команди затваряне на очи, стикане и отпускане на ръката)	0 – изпълнява двете команди 1 – изпълнява едната команда 2 – не изпълнява командите
2. Погледни парези при хоризонтални очни движения	0 – липсват парези 1 – частична погледна пареза 2 – пълна погледна пареза или спрегнато отклонение
3. Зрителни нарушения	0 – липсват нарушения 1 – частична хемиянопия 2 – пълна хемиянопия 3 – слепота (включително корова)
4. Лицева пареза	0 – липсва пареза 1 – дискретна пареза (асиметрия при усмихване, изгладена назолабиална гънка) 2 – пълна или почти пълна пареза за долна лицева половина 3 – пълна пареза за долна и горна лицева половина
5. Двигателна дейност за задържане на ръцете - поотделно	0 – без отпускане за 10 секунди 1 – отпусна в рамките на 10 секунди 2 – пада на леглото за по-малко от 10 сек. 3 – не преодолява гравитацията 4 – плегия 9* - ампутация, контрактура
6. Двигателна дейност за задържане на краката - поотделно	0 – без отпускане за 5 секунди 1 – отпусна в рамките на 5 секунди 2 – пада на леглото за по-малко от 5 сек. 3 – не преодолява гравитацията 4 – плегия 9* - ампутация, контрактура
7. Атаксия (при отворени)	0 – липсва атаксия 1 – атаксия за един крайник 2 – атаксия за поне 2 крайника 9* - ампутация, кома, плегия, тежка пареза
8. Сетивност	0 – норма 1 – лека до умерена загуба 2 – тежка или пълна загуба
9. Говор	0 – норма 1 – лека до умерена афазия 2 – тежка афазия, невъзможна комуникация
10. Дизартрия	3 – ням, глобална афазия 0 – норма 1 – лека до умерена дизартрия 2 – тежка дизартрия 9* - не може да се отчете
11. Неглект	0 – норма 1 – неглект за една модалност 2 – неглект за повече от една модалност
Забележка	9* не се отчита при общата сума

на СМА и поне частично базалните ядра, начало на симптомите от 12 до 36 часа преди хирургичната интервенция, оценка по Глазгоу над 5, отсъствие на двустранно фиксирани и диалатирани зеници, липса пространство

заемаща хеморагична трансформация, липса на известно нарушение в кръвосъсирването, както и неналичие контраиндикации за анестезия (1).

Тъй като самата най-често използвана дефиниция на малигнения инфаркт е свързана с изязата на мозъчния оток, а от друга страна декомпресията е по-ефективна ако се извърши рано, преди повишаването на интракраниалното налягане, от изключителна важност е откриването на белези, показващи че болният би развил МИСМА преди развитието на отока. Към настоящия момент са проучени няколко групи прогностични белези – анамнестични, клинични, биохимични и образни.

Към анамнестичните прогностични белези се отнася на първо място възрастта – по-застрашени са младите пациенти (8). Възраст до 60 години е и включващ критерий за проучването DESTINY (1). Вероятно този критерий ще претърпи частична преоценка, тъй като МИСМА се среща и при пациенти над 90 години (10). Повишен риск за малигнен ход на ИМИ на СМА има при жени, при липса на анамнеза за предишен инсулт, кардиоомегалия, аномалии на Вилзиевия кръг, хипертония, сърдечна недостатъчност (8,16).

Към клиничните белези може да се отнесе преди всичко тежката начална симптоматика (10,16). В DESTINY границата е поставена на 18/20 точки, като поне 1 от тях е от 1a (фиг.4), като други автори предлагат граници 22 или 20/15(1,10,24). По-висок риск има при оклузия на каротидна артерия (8). Гадене и повръщане през първите 24 часа и систолично АН ≥ 180 на 12-ти час показват по-висок риск за развитие на малигнен инфаркт (24). Развитието на симптоматиката позволява по-сигурна диагноза на МИСМА, но резултатите при късна интервенция са по-лоши (15).

Биохимичните маркери са особено перспективни. Serena и сътрудници изследват в първите 24 часа 8 субстанции, които се приемат свързани с разрушаването на кръвно-мозъчната бариера и установяват 90% чувствителност и 100% специфичност за клетъчния фибронектин (9). Прогностична значимост се установява в първите 24 часа и за серумния астроглиален протеин S100B (12). Установена корелация има между риска за малигнен инфаркт и първоначално повишения брой левкоцити.

Образните изследвания дават различна информативност в ранната фаза на инсулта. Добри данни се получават от PET, мултифазова спирална КТ, СПЕСТ – 82% чувствителност, 98% специфичност; дифузионен и перфузионен MRI (11,14,16,17). Транскраниалната цветно кодирана дуплекснография позволява оценка на изменението по срединна линия на 16-тия час (21). Независимо от многообразието и качествата на останалите образни изследвания понастоящем в практиката, както и в рандомизираните проучвания най-често се използва компютърната томография (1,10,16,22,23,24). Демаркацията на голяма исхемична зона в басейна на средна мозъчна артерия е сред най-сигурните маркери за риск от МИСМА. Някои автори поставят границата на демаркация на 50%, други на 1/3 или 2/3 от басейна на средна мозъчна артерия в засегнатата от инсулта страна, а Mori и сътрудници установяват чрез дискриминативен анализ граница от 240 cm^3 (1,6,10,24). Компресията на sella media показва чувствителност около 80% и специфичност около 75% (10,23). Дислокацията по срединната линия показва специфичност до 100%, но ниска чувствителност под 20%, когато се разглежда като ранен белег. Дислокацията понякога се измерва и се оценява според отклонението от средната линия (10,23). Със сензитивност от около 87% и специфичност от около

97% заличаването на кортико-медуларния контраст е един добър критерий, но значението му се оспорва (10,22,23). Локалният оток също се приема за добър критерий (10). Образът на плътната СМА (видима на КТ тромбоза на М1 сегмент) е свързан с повишена смъртност (10,23). Повишен риск има и при каротидна Т-оклузия, както и при засягане и на групи съдови басейни и отклонение по хоризонталата на glandula pineale над 4 мм (16). Наличието на свободно пространство в черепа (като например корова атрофия) намалява риска от развитието на малигнен инфаркт (10). С това може да се обясни частично и относително по-ниския риск при по-възрастни пациенти, както и при преживелите предишен мозъчен инсулт. В DESTINY са избрани КТ критерии за засягане на поне 2/3 от басейна на СМА, както и поне частично засягане на базалните ядра (1). Засягането на базалните ядра говори обикновено за оклузия на начален участък на голяма мозъчна артерия, тъй като хранещите ги артерии излизат от сегменти А1, А2 и М1 (25).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декомпресивната краниохирургия трябва да се осъществява при всички пациенти с висок риск за малигнен инфаркт. Тя трябва да бъде осъществявана **максимално рано, като отстраненото костно ламбо трябва да бъде достатъчно голямо**. В бъдеще предстои уточняване и подобряване на включващите и изключващите критерии, тъй като при сега доказаните комбинирани критерии от DECIMAL, HAMLET и DESTINY се пропускат МИСМА, предимно при по-възрастни пациенти и при такива с ранна КТ и липса на демаркиран инфаркт. Предстои и изясняване на отношенията тромбоза-декомпресивна краниотомия. При сега действащите критерии кандидатите за декомпресия трябва да имат 2/3 засягане на басейна на СМА, което ги изключва от кандидатите за тромбоза по правилото на едната трета. Тези критерии обаче, вероятно ще претърпят развитие в близките години.

На настоящия етап тази неврохирургична намеса е една доказана с клинични проучвания спешна интервенция в неврологията.

ЛИТЕРАТУРА

- Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). *Stroke*. 2007;38:2518.
- Jeffrey S. Decompressive Surgery After MCA Stroke Reduces Death, Improves Functional Outcome. *Lancet Neurol*. Published online February 9, 2007.
- surgical decompression for stroke
- Asil T, Utku U, Balci K. Recovery From Aphasia After Decompressive Surgery in Patients With Dominant Hemispheric Infarction. *Stroke*. 2005;36:2071
- Morley NCD, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003435. DOI:

- 10.1002/14651858.CD003435.
- Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143 (5):483-91; discussion 491-2 11482699
- Bardutzky J, Schwab S. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:3084-3094
- Jaramillo A, Gongora-Rivera F, Labreuche J, Hauw J-J, Amarenco P. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions. *NEUROLOGY* 2006;66:815-820
- Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y, Vivanco J, Moro MA, Leira R, Lizasoain I, Castillo J, Davalos A. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*. 2005; 36: 1921-1926.
- Lam W. W. M., Leung T. W. H., Chu W. C. W., Yeung D. T. K., Wong L. K. S., Poon W. S. Early computed tomography features in extensive middle cerebral artery territory infarct: prediction of survival. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 2005, vol. 76, no3, pp. 354-357
- Lee SJ, Lee KH, Na DG, et al. Multiphasic helical computed tomography predicts subsequent development of severe brain edema in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:505-509
- Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, Steinmetz H, Sitzer M. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004 Sep ;35 (9):2160-4 15297628
- Hofmeijer J, Schepers J, Veldhuis WB, Nicolay K, Kappelle LJ, Bar PR, van der Worp HB. Delayed Decompressive Surgery Increases Apparent Diffusion Coefficient and Improves Peri-Infarct Perfusion in Rats With Space-Occupying Cerebral Infarction. *Stroke*. 2004;35:1476-1481
- Dohmen C, Bosche B, Graf R, Staub F, Kracht L, Sobesky J, Neveling M, Brinker G, Heiss WD. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke*. 2003; 34: 2152-2158
- Schwab S, Hacke W. Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective. *Stroke* (2003) 34: 2304-5.
- Wijman CAC. Editorial Comment—Can We Predict Massive Space-Occupying Edema in Large Hemispheric Infarctions? *Stroke*. 2003;34:1899-1900
- Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, Weiller C, Rother J. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003; 34: 1892-1899.
- Doerfler A, Schwab S, Hoffmann TT, Engelhorn T, Forsting M. Combination of decompressive craniectomy and mild hypothermia ameliorates infarction volume after permanent focal ischemia in rats. *Stroke*. 2001; 32: 2675-2681.
- Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemispheric and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1584-1588.
- Leistner S, Boegner F, Marx P, Koennecke H-C. Transtentorial herniation after unilateral infarction of the anterior cerebral artery. *Stroke*. 2001;32:649-651
- Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke*. 2001; 32: 442-447
- Cheung RTF. Computed Tomographic Findings and Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke*. 1999;30:2759-2768
- Haring HP, Dilitz E, Pallua A, Hessenberger G, Kampfl A, Pfäusler B, Schmutzhard E. Attenuated corticomedullary contrast: an early cerebral computed tomography sign indicating malignant middle cerebral artery infarction: a case-control study. *Stroke*. 1999;30:1076-1082
- Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 287-292
- Rocky C, Saenz DO. The Disappearing Basal Ganglia Sign. *Radiology* 2005;234:242-243
- Ropper, A.H., Brown R.H. Adams and Victor's Principles of Neurology – 8th ed. McGraw-Hill Companies, Health Progression Division, New York – Toronto, 2005.

Адрес за кореспонденция:

София
Ул.Бяло море № 8
УМБАЛ "Царица Йоанна-ИСУЛ"
Клиника по неврология
Доц.М.Миланова

Оригинални статии

AXURA ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНА КЪМ ТЕЖКА ФОРМА НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР ОТ ЕКСПЕРИМЕНТА КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Ст. Янчева

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

SUMMARY

AXURA IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE

St. Yancheva

University specialized hospital for active treatment in neurology and psychiatry "St. Naum"

Axura (Memantine by Merz) represents an innovative option for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. Numerous experimental and preclinical studies and clinical trials show that Axura combines beneficial efficacy with good tolerability. The favourable pharmacoeconomical effects have a big social importance. The prolonged independency of the patients and the decreasing of carers' distress improve the quality of daily living of both.

РЕЗИЮМЕ

Ахура (Memantine на Merz) е иновативна терапевтична възможност за лечение на болни с умерена и тежка степен на БА. Прилага се успешно в клиничната практика от 20 години. Резултатите от многобройните експериментални, предклинични и клинични проучвания показват, че добрият терапевтичен резултат се съчетава с много добър профил на безопасност. Благоприятните фармакоикономически ефекти от провежданото лечение имат и голямо социално значение. По-дългото запазване на независимостта на болните и намаляването на дистреса у обгрижващите ги, водят до съществено подобряване на качеството на живот на едните и другите, което е особено важно за съвременната медицина.

Деменцията е придобит, прогресивен, множествен дефицит на когнитивни функции у болен в съзнание, при който не се наблюдава друго психично заболяване. Упадъкът на когнитивните функции е достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните.

Болезтта на Алцхаймер (БА) е най-често срещаната форма на деменция (приблизително 55% от деменциите в третата възраст). Заболяемостта от БА нараства значително с възрастта, като се удвоява за всеки 5 години след 60 годишна възраст (19, 16). Наред с експоненциалното нарастване на честотата на деменцията се увеличават и разходите за лечението и обслужването на този контингент.

Патофизиологията на БА е многофакторна. Клиничните ѝ симптоми възникват в резултат от хронични невродегенеративни процеси. В хода на болестта възниква корова атрофия със загуба на неврони и синапси, развива се глиоза. Засягат се коровите и стриаталните пътища, проектираци между стриатума, хипокампа и фронталната кора (1).

Основни маркери за БА са грануловакуоларната дегенерация, сенилните плаки, неврофибриларните сплитания и амилоидните отлагания около и в стените на артериите.

Налице са нарушения в основните невротрансмитер-

ни системи. Редуцията на холинацетилтрансферазната активност води до нарушен синтез на ацетилахолин и загуба на холинергични неврони в кората и базалното ядро на Мейнерт. Дисфункцията в глутаматергичната невротрансмитерна система също има важна роля в патологичния процес (15, 6). Други нокси като амилоидни отлагания и неврофибрили, повишени концентрации на тау-протеин, исхемия, нарушен енергиен метаболизъм, оксидативен стрес, възпаление и др., също имат отношение към патофизиологията на БА. Допуска се, че напредналата възраст и околната среда също имат значение. Крайният резултат от всички промени е клетъчна смърт.

Налице са множество доказателства, че дисфункцията на глутаматергичната невротрансмисия, в частност на N-methyl -D-aspartate (NMDA) рецепторите, които участват в процеса на обработка на информацията и формирането на дългосрочната памет, допринася както за появата на симптомите, така и за прогресията на невродегенеративната деменция. Ако равновесието рецептор-активиращ медиатор в невротрансмисията се наруши, глутамат-предизвиканата ексцитотоксичност бива медирана чрез NMDA рецептора.

Значителният прогрес в изясняване ролята на различните патофизиологични механизми за възникване на БА доведе до разработването на лекарствени средства, които в известна степен могат да ги коригират. NMDA рецепторните антагонисти могат да предотвратят патологичната свръхстимулация на NMDA рецепторите.

Memantine (1-amino-3,5-dimethyl-adamantane hydrochloride) е валтажно-зависим, с умерен афинитет некомпетитивен NMDA-рецепторен антагонист, който модулира ефектите от патологично повишените нива на глутамата, водещи до невронална дисфункция (5). Патологичното активиране на NMDA рецепторите при хронично повишените глутаматни концентрации и предизвиканият от това ексцесивен калциев инфлукс в постсинаптичните неврони, могат да бъдат предотвратени от Memantine. Чрез своя уникален механизъм на действие Memantine блокира излишния глутамат в синапса и възстановява физиологичната трансмисия на сигнала. Той осигурява и невропротективен ефект (30). Действа относително селективно в мозъка и има слаби периферни фармакологични ефекти.

В преklinични изследвания Memantine упражнява своето специфично влияние в хипокампа и енториналната кора като намалява когнитивния и функционалния дефицит. В терапевтични дози подобрява обучителните процеси и запамятаването.

Axura (Memantine на Merz) се резорбира напълно при орално приложение; има 100% бионаличност. Абсорбцията не се влияе от приема на храна. Достига максимална плазмена концентрация след 3-8 часа. При доза 10-40 mg/дн има линейна фармакокинетика. В 45% се свързва с плазмените протеини. Разпространява се бързо в мозъка, предимно в темпоралния лоб, хипоталамуса и моста

(36). Бързо преминава кръвно-мозъчната бариера и след 30 min се открива в ликвора. Елиминира се почти напълно с урината под формата на неактивни метаболити. В прилаганите терапевтични концентрации се понася добре и причинява рядко, предимно леки, нежелани лекарствени реакции.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

В модел с плъхове Ахига защитава мозъка от бета-амилоид-индуцираната апоптоза и от невротоксичността. Той отстранява бета-амилоид-индуцираните дефцити в процесите на заучаването (22, 33, 34). Изследванията на С.А. Vignes и съвм. (5) демонстрират, че Ахига подобрява когнитивните умения у плъхове и повишава синаптичната пластичност. Положителният ефект е потвърден и в по-нови изследвания (3, 20). Медикаментът осигурява защита от цитотоксични въздействия върху холинергичните неврони в *nucl. basalis magnocellularis* (аналог на *nucl. basalis Meynert* у хората), индуцирани от хронично невронално възпаление при инжектиране на антиген липополизахарид в ядрото. Дегенерацията на холинергичните неврони се предотвратява от невропротекцията на NMDA рецепторния антагонист чрез глутаматергичните пътища (38). При *in vivo* индуцирана от хинолинова киселина невродегенерация, Ахига опосредства предотвратяването на невроналното увреждане в хипокама и запазването на способността за заучаване (23, 43). Тези данни се допълват от проучвания, в които медикаментът подпомага неврогенезата в хипокампа на възрастни плъхове. Повишава се броят на пролиферативните клетки, на новите неврони и на радиални, подобни на глиа, клетки в хипокампа (24). Освен това, в модел от плъхове, запазва холинергичните нервни окончания и запазва познавателните способности. При терапевтични плазмени стойности Ахига предотвратява NMDA-индуцираните невронални лезии в *nucl. basalis magnocellularis* на плъхове. Така се съхраняват процесът на синтезиране на ацетилхолин и способността за заучаване (6, 7, 33, 34). Медикаментът също така защитава невроните от вторична митохондриална дисфункция и от свързаните с нея невродегенеративни промени (35, 29). Превенция на структурни и функционални нарушения е наблюдавана и при експериментално предизвикани хипоксия и хипогликемия (30).

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Доказано е, че без терапия влошаването на болните с БА се измерва с 3-4 точки годишно при MMSE. Те много бързо навлизат в по-тежките стадии на болестта. Лечението на всеки един болен трябва да бъде индивидуализирано и да се основава на интегрирана концепция (12). Целта на лечението (според стадия на болестта) е да подобри и стабилизира ежедневната дейност на индивида, да забави или да редуцира за по-дълго време необходимостта от обгрижването му и да намали бремето на обслужващия персонал.

След множеството експериментални изследвания ефикасността и поносимостта на Ахига са доказани и с редица клинични проучвания, проведени в съответствие с международните правила на добрата клинична практика. Прилагани са валидизирани и съобразени с по-тежкото състояние на болните тестове, които са достатъчно чувствителни, за да се оцени резултатът от лечението.

Проучването на В. Reisberg и съвм. (27) е мултицентрово, плацебо контролирано, рандомизирано, двойно

сляпо, с паралелни групи. Включени са 252 амбулаторно болни. След 1 мес. за титриране на дозата, болните получават 20 mg Ахига или плацебо в продължение на 6 мес. Завършилите успешно първата фаза са включени в 6 месечна открита фаза. В края на проучването е установено, че Ахига забавя съществено прогресията на болестта и има значително по-добър ефект от плацебо по отношение на основните клинични симптоми – глобален клиничен статус (CIBIC +), функционални умения и ежедневни дейности (ADCS-ADL 19, FAST) и познавателни способности (SIB). Разликите, които настъпват още на 1-ия месец, се задържат до края на проучването. В активната група броят на “респондерите” е 2-3 пъти по-голям, в сравнение с контролната ($p < 0.001$). Много повече са отпадналите поради нежелани реакции и липса на ефект в групата на плацебо (съответно 33% и 23%). Отчитат се (21) съществени промени и в поведението (NPI).

Ефикасността и поносимостта на Ахига са изследвани в мултицентрово, плацебо контролирано, рандомизирано, двойно сляпо, с паралелни групи проучване, в което са включени 166 институционализирани болни с тежка дегенеративна или съдова деменция (42). И в това проучване още на 4 седмици лекуваните с Ахига (10 mg/гн) имат сигнификантно по-добри резултати по отношение на зависимостта от обслужване, оценявана от лекари и сестри (CGI-C, BGP) двигателните функции, свързаните с ежедневието дейности и социалното поведение. В резултат на това 65% от лекуваните се нуждаят от по-малко обгрижване, в сравнение с тези на плацебо (40%). В подгрупата с БА, при лекуваните с Ахига, броят на “респондерите” (61%) е много по-голям (26%) от този при контролите (9).

Интерес за клиничната практика представлява проучването, при което ефикасността и поносимостта на Ахига са изследвани при болни с умерена до тежка БА, които вече са на стабилна доза Donepezil (31). Това е мултицентрово, плацебо контролирано, рандомизирано, двойно сляпо с паралелни групи проучване. Болните са получавали Donepezil в предшестващите 6 мес., като през последните 3 мес. дозата не е променяна. Рандомизираните 404 пациенти получават 20 mg/гн Ахига или плацебо за 24 седмици. През цялото време остават на същата доза Donepezil. В края на проучването отпадналите от групата на Ахига са по-малко (15%) от тези на плацебо (25%). Ахига води до статистически значимо подобрение на всички изследвани показатели, в сравнение с контролната група. Забавен е темпът на упадъка на дейностите, свързани с ежедневието (ADCS-ADL 19, BGP-care dependency). Отчита се подобрение на познавателните функции (SIB), на глобалния клиничен статус (CIBIC +) и поведението (NPI). Промените започват още на 4-та седмица и се задържат до края на проучването (28 седм.).

Съществено подобрение в поведението и функционалните способности на болните съобщават и S. Gauthier и съвм. (13, 14, 8, 2).

Ефикасността и безопасността на Ахига при амбулаторно болни са изследвани чрез мета анализ на данните от 6 плацебо-контролирани, рандомизирани, двойно слепи, мултицентрови, с паралелни групи клинични проучвания. В три от тях са включени болни с умерена към тежка и в 3 – с лека към умерена степен на БА. Медикаментът е прилаган при пациенти над 50 год. във фиксирана поддържаща доза 20 mg/гн, в продължение на 6 месеца, след 4 седмичен титриращ период (25, 4, 27, 31).

В мета-анализа за обща оценка на ефекта от Ахига

като монотерапия или в комбинация с Donepezil са включени 2311 болни. Ефикасността е оценявана в подгрупа от 1826 болни с умерена до тежка БА (MMSE<20) – 959 на лечение с Ахига и 867 – на плацебо. Доказва се статистически значимо по-добър ефект на Ахига от този на плацебо в трите основни области – общ статус (CIBIC +, $p<0.0001$), когниция (ADAS-cog/SIB, $p<0.00001$) и функции (ADCS-ADL23/19, $p=0.0007$). Тези данни са потвърдени от по-нови проучвания (41, 10). Влиянието върху някои от симптомите е дозозависимо (17). Възможно е комбинираното му приложение с Donepezil. Съобщава се, че преминаването на болните от лечение с Donepezil към Ахига се понася добре (32). Резултатите от тези проучвания довеждат до разширяване на индикациите за приложение на Ахига и при болни с умерена до тежка БА (MMSE<20).

Прогресията на болестта от умерена към тежка степен представлява тежък дистрес за близките и налага настаняването на болните в специализирани заведения. В този смисъл стабилизирането на състоянието и превенцията на влошаването са основна задача на лечението.

За целта са обработени данните от 6-те проучвания (37, 10). “Подчертано клинично влошаване” се приема при снижаване с > 4 точки на ADAS-cog или с > 5 точки на SIB, плюс влошаване на някои показатели от ADCS-ADL23/19 и CIBIC+. Двойно повече болни се влошават в групата на плацебо в сравнение с тези на Ахига (съотв. 21% и 11%, $p<0.001$). Ахига превъзхожда плацебо и по отношение на преценката на влошаването в трите основни групи симптоми (общ статус, когниция и функциониране). Медикаментът отсрочва в по-голям брой болни презизвикващите дистрес симптоми.

Специална обработка на данните за промяна в отделните симптоми (27, 8) показва, че Ахига подобрява статистически значимо функционирането на болните. Този ефект е най-изразен по отношение на провеждане на разговор, почистване на масата, прибиране на отпадъците, използване на телефон, излизане извън дома, самообслужване (изправяне, обличане, пиене, ползване на тоалетната).

Прилагането на Ахига като монотерапия или в комбинация с Donepezil (27, 13, 31) оказва по-добър ефект върху поведението на болните (NPI) и по-специално върху възбудата и агресията ($p<0.05$). Още повече, голям брой от болните са останали асимптомни по отношение на агресията, възбудимостта и нощното поведение.

Ахига запазва ефективността си и при продължително още 6 месеца лечение на 175 болни, които са включени в отворената фаза (28). Благоприятният ефект върху трите основни групи симптоми, който се изразява в забавяне на влошаването, се запазва до края на лечебния период. Нещо повече, подобен ефект се наблюдава и при болните, които са превключени от плацебо на медикамента.

Редица фармакоикономически проучвания (40, 26, 18) показват, че лечението с Ахига при болни с умерена към тежка БА е и икономически ефективно. Снижаването на финансовите разходи идва от запазване на независимостта на болните за по-дълъг период и отлагане във времето на необходимостта от настаняването им в специализирани заведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ахига (Memantin на Merz) е иновативна терапевтична възможност за лечение на болни с умерена и тежка

степен на БА. Прилага се успешно в клиничната практика от 20 години. Резултатите от многобройните експериментални, предклинични и клинични проучвания показват, че добрият терапевтичен резултат се съчетава с много добър профил на безопасност. Благоприятните фармакоикономически ефекти от провежданото лечение имат и голямо социално значение. По-дългото запазване на независимостта на болните и намаляването на дистреса у обгрижващите ги, водят до съществено подобряване на качеството на живот на едните и другите, което е особено важно за съвременната медицина. Защото “бъдещето на едно общество може да се предвиди от начина, по който се грижи за младите, а качеството на цивилизацията може да се оцени по начина, по който се грижи за възрастните” (D.P. Moynihan, Family and Nation).

ЛИТЕРАТУРА

1. Янчева, Ст., Трайков, Л. Деменции. В: Неврология (Миланов, Ив., Янчева, Ст., ред.), София, Мед. и физк., 2008, 635-645.
2. Alva, G., Farlow, M.R., Porsteinsson, A., Graham, S.M. Update of memantine safety in short-and long-term treatment of mild to severe Alzheimer's disease. Eur J Neurol, Abstracts of the 11th Congress of the EFNS, Brussels, Belgium, Aug 25-28, 2007, P1088, 51.
3. Bachurin S, Tkachenko S, Baskin I, et al. Neuroprotective and cognition-enhancing properties of MK-801 flexible analogs. Structure-activity relationships. Ann N Y Acad Sci, 2001, 939: 219-236.
4. Backhine S, Pascual-Gangnant L, Loft H. Results of a randomised, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe. Poster presented at the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Athens, Greece. September, 2005, 17-20.
5. Barnes, C.A., Danysz, W., Parsons, C.G. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal, long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. Eur J Neurosci, 1996, 8, 565-571.
6. Danysz, W., Mobius, H.J., Parsons, C.G. et al. Memantine provides neuroprotection in animal models at therapeutically relevant doses. Neurobiol Aging, 2000a, 21, S242.
7. Danysz, W., Parsons, C.G., Mobius, H.J. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – an unified hypothesis on the mechanism of action. Neurotox Res, 2000b, 2, 85-97.
8. Doody, R., Wirth, Y., Schmitt, F., Mobius, H.J. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 18, 227-232.
9. EPAR (European Public Assessment Report) AXURA, www.eudra.org/humans/epar/axura, 2002.
10. EPAR (European Public Assessment Report) AXURA, www.eudra.org/humans/epar/axura, 2006.
11. Forest Laboratories Inc., Clinical Trial Registry.
12. Fusch, I. Demenz – Praktischer Umgang mit Hirnleistungsstörungen. Urban und Vogel, Munchen, 4th ed., 2001.
13. Gauthier, S., Wirth, Y., Mobius, H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. Int J Geriatr Psychiatry, 2005, 20, 459-464.
14. Gauthier, S., Cummings, J.L., Loft, H. Specific benefits of memantine on behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease (AD). Eur J Neurol, Abstracts of the 11th Congress of the EFNS, Brussels, Belgium, Aug 25-28, 2007, P1079, 49.
15. Greenamyre JT, Young AB. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 1989, 10: 593-602.
16. Henderson AS, Jorm AF. Definition and epidemiology of dementia: a review. In: Maj M, Sartorius N (eds), Dementia. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2000, 1-33.
17. Homma, A., Kitamura, S., Yoshimura, I. Efficacy of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (Dose-finding study). Eur J Neurol, Abstracts of the 11th Congress of the EFNS, Brussels, Belgium, Aug 25-28, 2007, P1081, 49.
18. Jones, R.W., McCrone, P., Guilhaume, C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease. An analysis based on a probabilistic Markov Model from a UK perspective. Drugs Aging, 2004, 21(9):607-620.
19. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology 54, 2000, Supp 5, 4-9.
20. Lukoyanov NV, Paula-Barbosa MM. Memantine, but not dizocilpine, ameliorates cognitive deficits in adult rats withdrawn from chronic ingestion of alcohol. Neurosci Lett, 2001, 309: 45-48.
21. Merz Pharmaceuticals, Data on file.
22. Miguel-Hidalgo, J.J., Alvares, X.A., Cacabelos, R., Quack, G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). Brain Res, 2002, 958, 210-221.
23. Misztal, M., Frankiewicz, T., Parsons, C.G., Danysz, W. Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid – protection by MK-801 and memantine. Eur J Pharmacol, 1996, 296, 1-8.
24. Nacher, J., Alonso-Llosa, G., Rossell, D., McEwen, B.S. MND A receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus. Neurobiol Aging, 2003, 24, 273-284.
25. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Poster presented at the American Association for

- Geriatric Psychiatry 17th Annual Meeting, Baltimore, MD. February, 2004, 21-24.
26. Plosker, G.L., Lyseng-Williamson, K.A. Memantine: a pharmacoeconomic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(2), 193-206.
 27. Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348, 1333-1341.
 28. Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A. et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2006, 63, 49-54.
 29. Schulz, J.B., Matthews, R.T., Henshaw, D.R., Beal, M.F. Neuroprotective strategies for the treatment of lesions produced by mitochondrial toxins: implications for neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, 1996, 71, 1043-1048.
 30. Stieg, P.E., Sathi, S., Warach, S., Le, D.A., Lipton, S.A. Neuroprotection by the NMDA receptor-associated open-channel blocker memantine in a photothrombotic model of cerebral focal ischemia in neonatal rat. *Eur J Pharmacol*, 1999, 30, 375 (1-3), 115-120.
 31. Tariot, P.N., Farlow, M.R., Grossberg, G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA*, 2004, 291(3), 317-324.
 32. Waldemar, G., Koner, A., Hyvarinen, M. et al. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Poster presented at the 7th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease (AD/PD), Sorrento, Italy, March 9-13, 2005.
 33. Wenk, G.L., Danysz, W., Mobley, S.L. Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res*, 1994, 655, 7-11.
 34. Wenk, G.L., Danysz, W., Mobley, S.L. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol*, 1995, 267-270.
 35. Wenk, G.L., Danysz, W., Roice, D.D. The effects of mitochondrial failure upon holingeric toxicity in the nucleus basalis. *NeuroReport*, 1996, 7, 1453-1456.
 36. Wesemann, W., Sturm, G., Funfgeld, E.W. Distribution and metabolism of the potential anti-parkinson drug memantine in the human. *J Neural Transm Suppl*, 16, 1980, 143-148.
 37. Wilkins D, Andersen HF. Prevention of the worsening of clinical symptoms in moderate to severe Alzheimer's disease in patients treated with memantine. Poster presented at the 9th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; April, 2006, 19-22.
 38. Willard, L.B., Haus-Wegzyniak, B., Danysz, W., Wenk, G.L. The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition. *Exp Brain Res* 2000, 134, 58-65.
 39. Wimo, A., Wetterholm, A.L., Mastey, V., Winblad, B. Evaluation of healthcare resource utilisation and caregiver time in anti-dementia drug trials – a quantitative battery. In: *Health economics of dementia* (Wimo, A., Jonsson, B., Karlsson, G., Winblad, B., eds.), Chichester, UK: John Wiley, 1998, 465-499.
 40. Wimo, A., Winblad, B., Stoffler, A. et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(3), 327-340.
 41. Winblad, B., Jones, R.W., Wirth, Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Poster presented at the 9th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, April 19-22, 2006.
 42. Winblad, B., Poritis, N. Memantine in severe dementia: results of the M-BEST study (Benefit and Efficacy in Severely demented patients during Treatment with Memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14, 135-146.
 43. Zajaczkowski, W., Quack, G., Danysz, W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine – contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol*, 1996, 296, 239-246.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Стефка Янчева, дмн

София 1113

ул. "Д-р Л. Русев" № 1

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

Address for correspondence:

Prof. Dr. Stefka Yancheva, DSc

Sofia 1113

1 Dr. L. Russev, Str.

University specialized hospital for active treatment in neurology and psychiatry "St. Naum"

Оригинални статии ЕПИЛЕПСИЯ И МОЗЪЧНИ КАВЕРНОМИ

Р. Попов, Я. Енчев, К. Минкин, В. Бусарски, К. Романски, М. Вукторова
Клиника по неврохирургия, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски",
Медицински Университет – София

SUMMARY

BRAIN CAVERNOMAS AND EPILEPSY

R. Popov, Y. Enchev, K. Minkin, V. Bussarsky, K. Romansky, M. Viktorova
Clinic of Neurosurgery, University Hospital "Sv. Iv. Rilsky", Medical University – Sofia

The authors analyze group of 160 patients who had surgical treatment for histologically proven cavernous angiomas of the brain at one institution for 22 years (1986-2007). Long-term follow up was made for 6 to 226 months (mean 67 months). 121 of the patients had supratentorial and 39 infratentorial lesions. Epilepsy suffered 82 people - 51.3% of all and 67.8% of supratentorial. All of the patients were operated on using microsurgical technic supported in 8 cases with frame stereotaxy and neuronavigation in 23 cases. If malformations were in non-eloquent zone not only lesionectomy, but surrounded hemosiderin – weighted tissue was removed. There were only two lethal cases (2.4%) and 9.9% morbidity. Long-term follow up evaluation has shown gradual improvement and permanent morbidity 3.3%. Mean Karnofsky score was 90. Good results (seizure free or decreased) were achieved in 89%. The authors conclude that brain cavernomas with epilepsy could be surgically removed even in critical regions of the brain with good long-term results. Image – guided techniques are useful with high intraoperative accuracy in surgery of the cavernomas.

KEY WORDS: cavernoma, vascular malformation, epilepsy, microsurgical excision.

РЕЗИОМЕ

Авторите представят анализ на 160 пациенти оперирани за мозъчни каверноми за 22 годишен период (1986-2007). От тях 121 са имали супратенториални и 39 инфратенториални лезии. Епилептични прояви са имали 82 души – 51.3% от всички болни и 67.8% от супратенториалните. Дългосрочно проучване е проведено за срок от 6 до 226 мес. (ср. 67 мес.). Всички болни са оперирани с микрохирургична техника, рамкова стереотаксия е използвана в 8 случая и невронавигация при 23 от тях. Когато малформациите не са били разположени във функционално важни зони е извършвана не само леziонектомия, но и аспирация на околната тъкан, натоварена с хемосидерин. Смъртността възлиза на 2.4% (2 случая) за тези с епилепсия и периоперативен морбидитет 9.9%. Дългосрочното проследяване показва постепенно подобрене на дефицита при повечето случаи и трайният морбидитет възлиза на 3.3%. Средният резултат по скалата на Karnofsky за групата болни с епилепсия е 90. Добро повлияване на припадъците (прекратяване или намаляване по честота и тежест) се отчита при 89% от пациентите. Авторите заключават, че мозъчните каверноми протичащи с епилепсия могат да бъдат успешно отстранени дори когато са локализиращи във функционално важни зони. Ниският късен морбидитет, както и доброто повлияване на припадъците заедно с висок резултат по Karnofsky скалата от дългосрочното проследяване са достатъчен аргумент за висока хирургична активност към такива лезии.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: каверном, съдова малформация, епилепсия, микрохирургична ексцизия.

Средният резултат по скалата на Karnofsky за групата болни с епилепсия е 90.

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчните кавернозни съдови малформации (КСМ) представляват формации от дилатирани съдове (каверни), чиито стени са съставени от ендотелен слой без участие на медия и арвентуция, без мозъчна субстанция в съдовия конволут 2, 9. Често съдържат тромби с различна давност и степен на организация, както и отлагане на хиалин и калцификати. Повтарящите се епизоди от хеморагии и тромбози водят до отлагане на хемосидерин и други хемоглобин деградиционни продукти в съседната на кавернома мозъчна тъкан. Те са доброкачествени съдови лезии със склонност към кървене, които могат да се срещнат във всяка част на мозъка. Това обуславя изключителното разнообразие от клинични прояви, диагностични проблеми, лечебни методи, както и хирургични достъпи и техники за тяхното отстраняване. В някои сравнителни публикации честотата на каверномите се оценява между 0.4 и 0.9% от популацията, и 8-15% от всички съдови малформации (6, 11, 12), но не всички лезии са симптоматични. Епилепсията е най-честата клинична проява на болните с мозъчни каверноми и в доста висок процент тя остава медикаментозно резистентна. С развитието на диагностичните средства и най-вече магнитнорезонансната томография все повече нараства броят на диагностицираните и оперирани болни с такива лезии. Изборът на най-подходящо лечение при тези пациенти се основава на внимателен анализ на предимствата, както и рисковете от оперативното и медикаментозно лечение и резултатите от тях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

160 пациенти са оперирани в клиниката за мозъчни каверноми за 22 годишен период (1986-2007).

От тях 121 са имали супратенториални и 39 инфра-тенториални лезии.

Средната възраст е 36 години (от 1 до 70 г.), Съотношението мъже/жени е 78/82.

Епилептични прояви са имали 82 души – 51.3% от всички болни и **67.8%** от супратенториалните.

Дългосрочно проучване е проведено за срок от 6 до 226 мес. (ср. 67 мес.).

Таблица 1: Клинични прояви на болните със супратенториални КСМ

	главо- болне	хипер- тенсия	епилепсия	огнищен дефицит	САК	паренхимни хематоми
Брой	21	13	82	42	5	16
%от суп- ратент.	17.4%	10.9%	67.8%	34.8%	4.3%	13.2%
% от всички КСМ	13.1%	8.1%	51.3%	26.3%	3.1%	10%

Забележка: сборът е над 100%, тъй като част от болните са имали повече от един клиничен признак.

РЕЗУЛТАТИ

Добро повлияване на припадъците (прекратяване или намаляване по честота и тежест) се отчита при 89% от пациентите.

Смъртността възлиза на 2.4% (2 случая) за тези с епилепсия и периперативен морбидитет 9.9%. Дългосрочното проследяване показва постепенно подобрене на дефицита при повечето случаи и трайният морбидитет възлиза на 3.3%.

Таблица 2: Ранни и късни следоперативни резултати

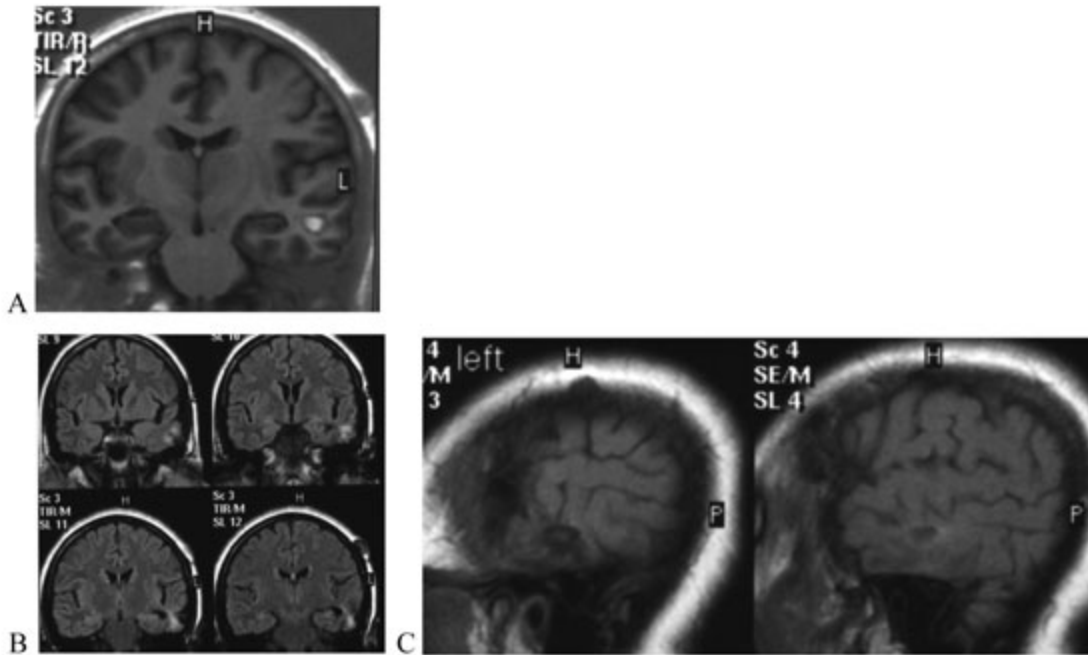
Повлияване на припадъците	Периперативен морбидитет	Трасен морбидитет	Karnofsky (ср. 67 мес.)
89%	9.9%	3.3%	90

ОБСЪЖДАНЕ

При средна честота от литературните данни 0.4% от населението (6, 11, 12), в България може да се очаква съществуване на ок. 30 000 души с каверноми на главния мозък. Симптоматично кървене при тези лезии от 0.7% до 2.63% годишно (8, 13, означава поне 200 души на година с клинично изявена симптоматика, причинена от КСМ. Между 35% и 70% от симптоматичните каверноми са асоциирани с повтарящи се припадъци, които са медикаментозно резистентни в 40% от случаите (14) и около 4% от резистентните парциални епилепсии се дължат на КСМ. Според някои автори 41-59% от симптоматичните каверноми се представят с припадъци (5). Други сравняват епилептичните прояви при пациенти с каверноми с тези с артериовенозни малформации и глиоми и намират 50-70% при каверноми, 20-40% при АВМ и 10-30% при глиомите (2). Пак според тях КСМ разположени в темпоралния дял са с по-висока честота на припадъците и най-често медикаментозно рефрактерни. По-рядка изглежда епилепсията при челно разположение (10). В една значителна серия пациенти (11) общият проспективен риск от епилепсия е изчислен на 4.8% на пациент/година, докато новопоявили се са намерени 2.4% на пациент/година.

Всички тези данни сочат клиничната значимост на този вид патология. В нашата серия давността от първият епилептичен припадък до диагностицирането на мозъчен каверном е средно 42.5 месеца. Както е известно от наличните публикации, по-дългият период с предоперативна епилепсия корелира с по-слабо следоперативно повлияване (10). От друга страна може да се спекулира около въпроса коректно ли е да се нарече епилепсия един единствен припадък? Следващият въпрос е дали е задължително съвпадение на образните и електрофизиологични данни, за да се вземе решение за интервенция? Няма общоприето мнение по тези въпроси. Добре известно е, че съществуват болни с клинично проявена епилепсия, при нормална ЕЕГ находка. Затова смятаме, че наличието на клинична симптоматика и образно доказана морфологична лезия са достатъчно основание за оперативна ексцизия, дори да няма пълно съвпадение на данните от инструменталните изследвания. Значително по-трудна става задачата при мултиплените КСМ. Тогава задължително търсим съответствие на симптоматиката и ЕЕГ данните с някоя от образните находки. Наистина съществува значителна вероятност при тези пациенти друга от кавернозните малформации да предизвика епилепсия впоследствие, но отстраняването на доминиращата от тях позволява контрол над припадъците за дълго време.

Когато обсъждаме хирургичното лечение на епилепсията, причинена от каверноми, не можем да не се спрем на въпроса за обема на ексцизията. Безспорен е извода на всички автори за ползата от лезионектомия (2, 3). Всеобщо е и мнението, че околната тъкан, натоварена с хемосидерин и реактивна глиоза също трябва да се ексцизира (4, 15). Аргумент за това е ролята на хемоглобин деградиционните продукти за повишаване на епилепто-



Фиг. 1: А - Болна на 32 г. с медикаментозно резистентна епилепсия и ежедневни големи припадъци. От МРТ личи каверном с малка хеморагия вляво темпорално. В и С – следоперативен контрол, показващ цялостна лезионектомия. Поради кратката ремисия за 8 месеца с възобновяване на ежедневните пристъпи е реоперирана и е аспирирана кората в съседство в допустими граници, след което е без нови пристъпи.

генната активност (14), доказана експериментално на плъхове. Показаният на фиг. 1 случай илюстрира необходимостта от по-широка резекция, особено при темпоралните КСМ. Реоперацията може също да доведе до добър контрол на епилепсията. Един значим фактор обаче за неповлияване на припадъците след оперативната интервенция е формирането на вторични епилептогенни огнища. Тогава лезионектомията, дори при широко премахване на съседните променени тъкани може да бъде недостатъчна. Напоследък съществуват и доказателства за комбинирана патология - КСМ с хипокампадна склероза, кортикална дисплазия или нискостепенни глиоми в близо половината от случаите, когато локализацията е темпорална (7). Те също допринасят за незадоволителното следоперативно повлияване, ако не се предприеме широка темпорална резекция.

Още един важен въпрос е необходимостта от опера-

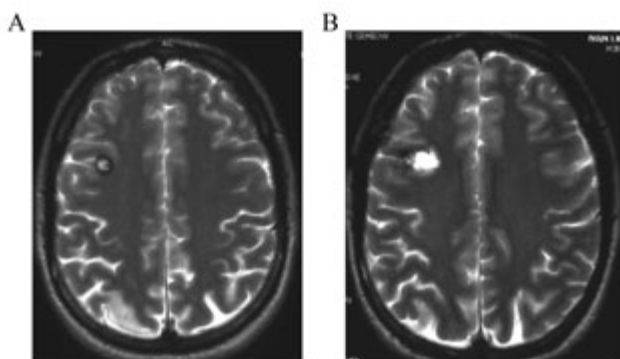
тивна ексцизия, когато има добър медикаментозен контрол на епилепсията. Съществен аргумент в полза на хирургичната активност е предпазване на пациента от хеморагии, които биха могли да предизвикат значителен неврологичен дефицит (3).

Не бива да се пропуска и вероятността за де ново образуване или рецидив на КСМ след тяхната ексцизия. Все повече доказателства са натрупани в последно време за такива процеси (7), което налага задължителен МРТ контрол на оперираните болни дори и при отсъствие на симптоматика.

Когато разглеждаме резултатите от оперативното лечение в нашата серия трябва да отбележим приемливо ниският морбидитет и високата степен на контрол на епилепсията. Предишно проучване на тези резултати в страната показва сходни данни (1). Подобни са и резултатите от повечето значителни серии в литературата (10). Прилагането на високотехнологичните методи като невронавигация, рамкова стереотаксия и невроендоскопия правят хирургичната намеса още по-сигурна (фиг. 2). Още един важен аргумент е съхранената функционална активност на пациентите със среден резултат по Karnofsky 90, както показва дългосрочното проследяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на мозъчните каверноми с очаквана клинична изява е 2.8/100 000 население и засяга главно хора в активна възраст (3^{мо} – 5^{мо} десетилетие), което го прави заболяване с висока социална значимост. Голяма част (40%) от пристъпите при болни с КСМ са медикаментозно рефрактерни и извършването на МРТ трябва да бъде задължителна част от изследването на болните с епилепсия. Различни други мозъчни лезии могат да наподобяват образа на КСМ, или самите каверноми да бъдат преценени предварително като друго заболяване, поради което единствено хистологичната верификация се при-



Фиг.2: Пациент на 35 г. с 5 припадъци (grand mal) за 1 година въпреки антиконвулсивната терапия. А – вдясно челно премоторно личи лезия с типичен вид на каверном с хемосидеринен пръстен по периферията. В – след невронавигирана ексцизия се изобразява само постоперативен дефект. Болният е без припадъци и без терапия 1 г. след интервенцията.

ема за сигурна диагноза.

КСМ могат да бъдат достигнати и атакувани с висока степен на радикализъм дори и при разположение в дълбоки и труднодостъпни участъци на мозъка. Техническите нововъведения, в лицето на рамковата стереотаксия, невронавигацията и невроендоскопията повишават сигурността и точността и правят достъпни за хирургия дори критично разположени и смятани доскоро за недостъпни лезии, без това да води до влошаване на резултатите. Съвременните технологии позволяват по-атравматична работа и минимизиране на достъпите. Ето защо образно ръководените техники трябва да бъдат неотменна част от лечението на това заболяване.

Хирургичната ексцизия на каверномите е съпроводена с приемлив ранен и късен морбидитет, сравним със значимите публикации в литературата. Натрупаният опит и техническо оборудване са важни фактори за добрите резултати, поради което е уместно концентрирането на тези интервенции в ограничен брой високоспециализирани центрове.

Дългосрочното проследяване на оперираните болни доказва доброто им функционално състояние: средно 90 по скалата на Karnofsky. Като се вземе предвид инвалидизиращата и понякога животозастрашаваща симптоматика на тази патология, напълно оправдани са усилията за подобряване на диагностиката и увеличаване на хирургичната активност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов РВ. Хирургично лечение на каверномите на главния мозък (Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"), София, (Бълг.): МУ – София 2005.
2. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Esters ML: Mixed vascular malforma-

- tions of the brain: Clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery, 33, 1993, 179-188.
3. Awad I, Jabbour P, Cerebral cavernous malformations and epilepsy. Neurosurg Focus, 21, 2006, (1): E7.
4. Baumann ChR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, Siegel AM. Seizure Outcome after Resection of Cavernous Malformations Is Better When Surrounding Hemosiderin-stained Brain Also Is Removed. Epilepsia, 47, 2006 (3): 563-566.
5. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. J Neurosurg, 83, 1995, 237-242.
6. Del Curling OD Jr, Kelly DL Jr, Elster AD, Craven E. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg, 75, 1991, 702-708.
7. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. Acta Neurol Scand 112, 2005, 151-156.
8. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW. The natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg 83, 1995, 820-824.
9. McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain. In: Intracranial Arteriovenous Malformations (Wilson ChB, Stein BM eds.) Williams & Wilkins Baltimore, 1984, pp. 44-63.
10. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 66, 1999, 561-568.
11. Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, Javedan SJ, Sheppard JM, Hoenig-Rigamonti K, Crone NE, Breiter SN, Lee RR, Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations: A prospective study of 68 patients. Neurosurgery 44, 1999, 1166-1173.
12. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brainstem: experiences with 100 patients. J Neurosurg, 90, 1999, 50-58.
13. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg, 75, 1991, 709-714.
14. Ryvlin P, Manguiere F, Sindou M, Froment JC, Cinotti L. Interictal cerebral metabolism and epilepsy in cavernous angiomas. Brain 118, 1995, 677-687.
15. Williams A, Patrylo PR, Lee S, Spencer DD. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations and tumors. Epilepsia, 44, 2003, 1413-1419.

Адрес за кореспонденция: Д-р Румен Попов,
Клиника по неврохирургия, УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
Медицински Университет - София,
Бул. "Акад. Ив. Гешев" №15, 1431, София
e-mail: rpopov@abv.bg
GSM: 0898313439

Оригинални статии ДВИГАТЕЛНА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ, КОГНИТИВНИ И ЕМОЦИОНАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д.Христова, З.Захариев, И.Гроздев

Катедра по неврология и психиатрия при МУ – Пловдив

Клиника по неврология при Университетска болница „Св. Георги“ – Пловдив

SUMMARY

LOCOMOTORIAL INCAPACITATION, COGNITIVE AND EMOTIONAL IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS.

D. Hristova, Z. Zahariev, I. Grozdev

Department of Neurology and Psychiatry, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Clinic of Neurology – University Hospital, Plovdiv, Bulgaria

AIM: The purpose of the current study was to determine the degree of locomotorial incapacitation, the degree of cognitive and emotional impairment in Parkinson's disease patients, and to evaluate the type and significance of the relations between them.

PATIENTS AND METHODS: A total of 22 patients (485 man and 437 women) with clinically determined Parkinson's disease (PD) by the London "Brain bank" Institute criteria were evaluated. Their age varied between 46 to 96 years, mean 73.76±0.25 years.

The degree of locomotorial incapacitation was determined using the Schwab-Endland scale. The expression of the cognitive and emotional impairment was evaluated with the use of Section One - "Conduct, thinking and emotions" of the UPDRS scale. The correlation quotient R was determined, providing the strength and direction of the interconnections between the different parameters – locomotorial and cognitive impairment, locomotorial and emotional impairment and cognitive and emotional impairment.

RESULTS: From all studied patients with PD 78.21% were dependent to a different degree on other persons in their everyday locomotorial activity. From those 27.64% were heavily incapacitated - bound to a wheelchair or bed. A heavier degree of incapacitation in everyday activities was determined in women than men with PD ($\chi^2=16.207$, $p=0.063$).

The cognitive decline including intellectual changes and thinking process impairment was found in 72.99% and 65.08% of the patients respectively. Those with moderate intellectual change accounted for 8.79% of the patients while those with moderate degree of thinking impairment – 14.1%.

Emotional changes – depression was reported by 57.37% of the patients, while motivation was diminished in 53.36% of all PD patients. Depression was moderate and severe in 20% while moderately expressed motivation decline was detected in 25.06% of all patients.

We determined a moderate degree correlation between the locomotorial and cognitive impairment ($R=0.51$, $p<0.01$), locomotorial and emotional impairment ($R=0.50$, $p<0.01$), cognitive and emotional impairment ($R=0.55$, $p<0.01$).

CONCLUSIONS: Our study quantified and confirmed the fact that PD leads to a significant degree of locomotorial and emotional incapacitation, which are interconnected and determine the great socio-economic importance of this illness.

KEY WORDS: Parkinson's disease, locomotorial incapacitation, cognitive and emotional impairment, correlation quotient.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛ: Целта на проучването беше да се определи степента на двигателната инвалидизация, тежестта на когнитивните, емоционалните нарушения и да се установи характера и силата на връзка между тях при болните с ПБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Бяха изследвани 922 болни (485 мъже и 437 жени) с клинично сигурна диагноза ПБ по критериите на Лондонския институт „Мозъчна банка“, на възраст от 46 до 96 години, средна възраст 73.76 г. ± 0.25 .

Степента на двигателната инвалидизация беше определена по скалата на Schwab-Endland.

Тежестта на когнитивните и емоционалните нарушения бяха определени чрез част I „Мислене, победение и емоции“ на UPDRS скалата. С метода на корелационния анализ изчислихме корелационния коефициент (R), отразяващ силата и посоката на връзката между двигателните и когнитивните; между двигателните и емоционалните; между когнитивните и емоционални нарушения.

РЕЗУЛТАТИ: С различна степен на зависимост от чужда помощ в ежедневната двигателна активност са 78.21% от болните с ПБ. От тях тежко инвалидизирани (на инвалидна количка или приковани на легло) са 27.64%. По-тежка степен на инвалидизация в ежедневните дейности се установи при жените с ПБ в сравнение с мъжете ($\chi^2=16.207$, $p=0.063$).

Когнитивен упадък, включващ интелектуална промяна и нарушения в мисленето, намерихме съответно при 72.99% и 65.08% от изследваните болни. С умерено тежка и тежка интелектуална промяна бяха 8.79%, а със същата тежест на нарушения в мисленето – 14.1% от болните.

Емоционални нарушения – прояви на депресия съобщаваха 57.37%, а нарушения в мотивацията – 53.36% от болните. Умерено тежка и тежка депресия установихме при 20%, а умерено изразени нарушения в мотивацията при 25.06% от всички болни.

Беше установена средностепенна корелационна връзка между двигателните и когнитивните ($R=0.510$, $p<0.01$); между двигателните и емоционалните ($R=0.500$, $p<0.01$); между когнитивните и емоционалните ($R=0.550$, $p<0.01$) нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Проведено изследване количествено определя и потвърждава, че ПБ води до значителна двигателна и психична инвалидизация, свързани в порочен кръг, определящи голямата социално-икономическа значимост на това заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Паркинсонова болест, двигателна инвалидизация, когнитивно-емоционални нарушения, коефициент на корелация.

ВЪВЕДЕНИЕ

Паркинсоновата болест е хронично прогресиращо заболяване на централната нервна система. Основните клинични прояви на заболяването са двигателните нарушения. В ранните стадии на ПБ ядро на клиничната картина е относително чист асиметричен паркинсонов синдром представен от четири кардинални симптома – брадикинезия, ригидност, тремор и постурална нестабилност. Тежестта на тези симптоми определя степента на двигателната инвалидизация на болните. (1,15,16)

Прогресията на невродегенеративния процес и продължителната леводopa терапия добавят към кардиналните симптоми и качествено нов тип двигателни нарушения – двигателни флукуации, дискинезии, феномени на „замръзване“, падания. С появата им нараства степенна на двигателната инвалидизация. (4,13,14,26)

Независимо, че заболяването може да започне с брадисихия, когнитивните и емоционалните нарушения са характерни за по-напредналите стадии на ПБ. Те могат да бъдат по-инвалидизиращи и от моторните. (25)

Когнитивните нарушения при ПБ се характеризират със забавяне на мисловния процес, нарушено абстрактно мислене и трудности във възприеманията. Те нарушават не само ежедневните дейности, но и целия живот на болните, засягайки различни негови компоненти. (10) Леки когнитивни нарушения имат повече от 50% от болните с ПБ. Окачествените като деменция когнитивни нарушения, според повечето автори, се срещат при около 20% от болните. (3,8,19, 24)

Депресията и нарушенията в мотивацията са често срещани при ПБ. Те се проявяват с апатия, психомоторно забавяне, снижена инициативност, а понякога и със суицидни идеи. (2)

Установено е, че около 50% от пациентите с ПБ в определени периоди от развитието на заболяването страдат от депресия. (7) Една част от тях имат леки депресивни прояви, а други тежка депресия. Данните за честотата на умерено тежката и тежката депресия са противоречиви и според различните автори варират от 8 до 46%.

Проучванията определили връзката между ежедневната физическа активност и депресия са установили, че тя вероятно е двупосочна. (12)

При пациенти с изразена акинезия и постурална нестабилност депресията е по-изразена. (23) Самата депресия оказва влияние не само върху физическата активност и ежедневните дейности, но и върху социалната приспособимост на болните. (20) От друга страна е установено, че когато се намеси депресията когнитивните функции се нарушават в по-тежка степен. (5,21)

ЦЕЛ

Целта на проучването беше да се определи степента на двигателната инвалидизация в ежедневните дейности, тежестта на когнитивните, емоционалните нарушения и се установи характера и силата на тяхната връзка при болни с ПБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Обект на проучването бяха 922 болни с клинично сигурна диагноза ПБ по критериите на Лондонски институ-

тут „Мозъчна банка“. Изследваните лица са репрезентативна извадка (45%) от регистрираните с това заболяване на територията на Пловдивска област през периода 2002-2004 г. Извадката е сформирана по метода на случайния подбор от създадения от нас регистър на болните с ПБ в тази област, с численост на населението 715 904 души. Личностните и демографски характеристики на изследваните болни са посочени в табл.1.

Табл.1. Личностни и демографски характеристики на изследвания контингент болни с ПБ

Параметри	Размах	Средна възраст	Стандартна грешка
n=922			
Характеристики			
1. Давност на ПБ	1-17	6-68	0.09
2. Възраст	46-96	73.76	0.25
От тях	Брой	%	SP
под 65 г. възраст	82	8.89	0.94
над 65 г. възраст	840	91.11	0.94
3. Пол			
- мъже	485	52.60	1.64
- жени	437	47.40	1.64
4. Местоживее			
- град	640	69.41	1.52
- село	282	30.59	1.52
5. Образование			
- без образование	1.7	1.84	0.44
- начално	172	18.66	1.28
- основно	352	38.18	1.60
- средно	266	28.85	1.49
- висше	115	12.47	1.09

При изследването и обработката на данните бяха използвани следните евристични и статистически методи:

- Степената на двигателната инвалидизация в ежедневните дейности беше определена по скалата на Schwab-England
- Тежестта на когнитивните и емоционалните нарушения определена чрез част I „Мислене, поведение и емоции“ на UPDRS-скалата
- Методът на алтернативният анализ бе използван за изчисление и оценка на относителният дял и стандартната грешка на показателите
- Fisher's exact test използвахме за определяне на статистически значимо различие в разпределението на нарушенията на двигателната активност в ежедневието по пол

невнето по пол

- Чрез метода на корелационния анализ беше изчислен корелационния коефициент (R), определящ силата на връзката между двигателните и когнитивните; двигателните и емоционалните; когнитивните и емоционални нарушения.

Статистическата обработка за получаване на стойностите на показателите беше извършена с помощта на софтуерен пакет SPSS v.11.0. Графичният анализ беше извършен с помощта на Microsoft Excel, 2000.

РЕЗУЛТАТИ

Степената на двигателната активност в ежедневието по скалата на Schwab-England е ранжирана от 100% до 10%. На 100% съответства нормална ежедневна активност, а на 20 и 10% тежка инвалидизация. Получените резултати от изследването са представени в табл.2.

Данните показват, че:

- само 6.94% от изследваният контингент болни с ПБ са с нормална (100%) ежедневна двигателна активност;
- независими в ежедневните дейности (90% и 80%), но извършващи някои от тези дейности със забавеност и затруднение – 14.85% от болните;
- различна степен на зависимост от чужда помощ в ежедневието (от 70% до 10%) имат 78.21%;
- от всички зависими от чужда помощ с тежка или пълна инвалидност (в инвалидна количка или приковани на легло) са 27.64% от болните.

Установи се, че при жените двигателната активност в ежедневието е ограничена в по-висока степен в сравнение с мъжете и различието е статистически значимо ($\chi^2=16.207$; $p=0.063$).

Тежестта на когнитивните и емоционалните нарушения е оценена чрез част I на UPDRS-скалата в пет степени като: 0 – липсващи, 1 – леки, 2- умерени, 3 умерено тежки и 4 – тежки. Резултатите са представени в табл.3.

При изследването се установи, че:

- Когнитивни нарушения, включващи интелектуална промяна и нарушения в мисленето имат съответно 72.99% и 65.08% от болните с ПБ. От тях с умерено тежка интелектуална промяна са 8.79%, а със същата степен нарушения в мисленето – 14.1%

Табл.2. Разпределение на болните с ПБ в зависимост от ежедневната двигателна активност, оценена по скалата на Schwab-England общо и по пол (n=922)

Степен на двигателна активност в %	Мъже			Жени			Общо		
	Брой	%	Sp	Брой	%	Sp	Брой	%	Sp
Норма 100	42	8.15	1.27	25	5.57	1.13	67	6.94	0.86
90	45	9.23	1.34	30	6.78	1.24	75	1.08	0.92
80	67	13.95	1.60	58	13.56	1.68	125	13.77	1.16
70	27	5.36	1.04	16	3.39	0.89	43	4.44	0.69
60	41	8.15	1.27	32	7.26	1.28	73	7.74	0.90
50	49	10.09	1.40	47	10.90	1.53	96	10.47	1.03
40	35	7.08	1.19	42	9.69	1.46	77	8.30	0.93
30	57	11.80	1.49	58	13.56	1.68	115	12.63	1.12
20	83	17.38	1.76	62	14.53	1.73	145	16.04	1.24
Инвалид 10	43	8.80	1.31	63	14.77	1.75	106	11.60	1.08
Общо	489	100	-	433	100	-	922	100	-
			$\chi^2=16.207$, $P=0.063$						

- Емоционални нарушения, изразяващи се с депресивни прояви и нарушена мотивация съобщават съответно 57.53% и 53.36% от изследваните контингент болни. Тези с умерено тежка и тежка (продължителна или постоянна) депресия са 20%, а с изразени нарушения в мотивацията – 25.06%.

Данните от корелационния анализ за определяне характера и връзката между степента на двигателната и психична инвалидизация на болните с ПБ са посочени в табл.4.

невните рутинни дейности са 57% от изследваните от нас болни, а с тежка инвалидизация, изцяло зависимо от чужда помощ – 27.64%. Безспорно високата средна възраст (73.76 г.) на изследваните болни, както и голямата давност на заболяването им (6.68 г.) са фактори, оказващи влияние върху степента на двигателната инвалидизация. Това не изключва ролята на недостатъчни съвременни медикаментозни средства и рехабилитационни мероприятия за болните с ПБ в нашата страна.

Според някои автори по-голямо разнообразие на ежед-

Табл.3. Относителен дял и степен на нарушенията в мисленето, поведението и емоциите при болните с ПБ, измерени по част I на UPDRS-скала

Характеристики	Интелектуални промени		Нарушения в мисленето		Депресия		Мотивация	
	Бр. болни	%	Бр. болни	%	Бр. болни	%	Бр. болни	%
0 - липсват	220	23.86	285	30.91	364	39.48	392	42.52
1 - леки	428	46.42	365	39.59	280	30.37	223	24.19
2 - умерени	164	17.79	105	11.39	64	6.94	36	3.90
3 – умерено тежки	40	4.34	78	8.46	148	16.05	233	25.27
4 - тежки	41	4.45	52	5.64	37	4.01	-	-
Липсва информация	29	3.15	37	4.01	29	3.15	38	4.12
Общо	922	100	922	100	922	100	922	100

Стойностите на корелационните коефициенти показват наличие на средна степен на корелационна връзка между двигателните, когнитивните и емоционалните прояви при ПБ.

Табл.4. Сила на връзка между степента на двигателната и психична инвалидизация на болните с ПБ (корелационни коефициенти)

Корелационни показатели	Корелационни коефициенти
1. Връзка на нарушенията на ежедневната двигателна активност с когнитивните нарушения	R=0.510 p<0.01
2. 1. Връзка на нарушенията на ежедневната двигателна активност с емоционалните нарушения	R=0.500 p<0.01
3. Връзка на когнитивните и емоционалните нарушения	R=0.550 p=0.01

ОБСЪЖДАНЕ

Социалната значимост на едно хронично заболяване се определя предимно от честотата на неговото разпространение и инвалидизацията, която причинява. Още в трудовете си от 1880 г. Шарко определя описаното от Джеймс Паркинсон заболяване като социално значимо. (6) Едва след многобройните епидемиологични и клинични проучвания проведени през втората половина на XX век при установената нарастваща честотата на ПБ и значителна инвалидизация на голям брой хора в зряла и късна средна възраст в протоколите на СЗО от 1997 г. заболяването е вписано като социално значимо.

В подкрепа на социалната значимост на ПБ са и резултатите от настоящото проучване, при което установихме висок относителен дял на болните с „лимитиране“ на ежедневната двигателна активност – 78.21%. С различна степен на зависимост от чужда помощ в ежед-

невните дейности при жените, както и по-активното им участие в домакинството, са причина чрез скалата на Schwab-England да се отчетат по-тежка двигателна инвалидизация при жените с ПБ. (9)

Това показват и резултатите от нашето проучване, при което установихме статистически значимо по-тежка инвалидизация при жените в сравнение с мъжете.

Когнитивните нарушения са важна част от клиничната картина на ПБ. При изразен когнитивен дефицит се влошават ежедневните рутинни дейности като обличане, хранене, хигиена, което прави болните зависими от техните близки. Нараства и склонността им към депресивни прояви, а когато се намеси депресията умствените способности на болните се влошават още повече. (22,25)

Лека интелектуална промяна установихме при 64.20% от болните, а леки нарушения в мисленето – при 50.88%. Данните са близки до цитираните в литературата.

Чрез част I на UPDRS-скалата определихме, че с тежки интелектуални промени и тежки нарушения в мисленето, окачествени като деменция са 8.79% и 14.1% от изследваните болни. Тези резултати са по-ниски от съобщаваните от групи автори от 20% до 40% и това вероятно се дължи на използваните от тях по-подробни и специфични скали за прецизиране на когнитивните функции. (3,8,15,18,25)

Промените в настроението, жизнеността и мотивацията разстройват взаимоотношенията на пациентите с техните близки, приятели, водят до самоизолация, смущават социалната им приспособимост. Като цяло се счита, че около 50% от пациентите с ПБ страдат от депресия в някакъв момент от развитието на заболяването. (5,24)

В нашето проучване с депресия са 53%, а с нарушена мотивацията 57% от болните. В литературата данни-

те за честотата на умерено тежката и тежката депресия са противоречиви. Нашите резултати – 20% пациенти с умерено тежка и тежка депресия и 25% с изразени нарушения в мотивацията са близки до тези получени при проучване в Великобритания – 19.4% и Финландия – 24%. (11,19)

Някои автори са изучавали връзката между двигателните белези при ПБ и честотата и тежестта на депресията, но не са открили никаква съществена корелация. (5) Други приемат, че връзката е двупосочна. (24)

Ние установихме средностепенна корелационна връзка между степенна на двигателната инвалидизация и тежестта на депресивните прояви.

Стойностите на коефициента на корелация между двигателната инвалидизация и когнитивните нарушения и между когнитивните и емоционални нарушения, определени при това проучване, съответстват на тези съобщени от много автори. (3,18)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПБ нанася тежки нарушения на двигателната активност и психичното състояние на болните. В развитието на заболяването двигателната и психична инвалидизация са свързани в порочен кръг, определящ синхронната им прогресия, което сериозно влошава КЖ.

Само приложението на комплексните медикаментозни и немедикаментозни подходи, които биха подобрили двигателната активност и психичната дисфункция при болните би повлияло положително върху КЖ на болните с ПБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Паркинсонови синдроми. Издателска къща СТЕНО, Варна, 2005.
2. Тодорова, А. Качество на живот при Паркинсонова болест. Двигателни нарушения. 2006; 1:24-33.
3. Adler, C.H. Nonmotor complication in Parkinson's disease. Movement Disorders, 2005, 20, Suppl.11, S23-S29.
4. Adler, C.H. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. Neurology, 2002, 58 Suppl. 1, S51-S56.
5. Burn, David J. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Movement disorders 2002; 17:445-454.
6. Charcot, J.M. De la paralyses agitans. In: Lecons sur maladies du systeme nerveux. Paris, Delhay et Lectosnier, 1880, 1-188.
7. Doneif, G., Mirabello, E., Bell, K., et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. Arch. Neurol., 1992, 49,305-307.

8. Emre, M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? Mov. Disord., 2003, 18, Suppl.6, S63-S71.
9. Foltynie, T., Levis, S., Barker RA. Your questions answered Parkinson's disease Churchill Livingstone.2003.
10. Karlsen, K., Larsen, J., Tandberg, E., Jorgensen, K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. Movement disorders 1999; 14:237-241.
11. Kuopio, A., Martilla, R., Helenius, H., Toivonen, M., Rinne, U. The quality of life in Parkinson's disease. Movement disorders 2000; 15:216-223.
12. Liu, C.Y., Wang, S.J., Fuh, J.L., Yang, Y.Y., Lui, H.C. The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. J Neurol 1997; 244:493-498.
13. Olanow, C.W. Present and future directions in the management of motor complications in patients with advanced PD. Neurology, 2003, 61, Suppl. 3, S24-S33.
14. Onofi, J.M., Thomas, A. Acute akinesia in Parkinson's disease. Neurology, 2005, 64, 1162-1169.
15. Paulson, H.L., Stern, M.B. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 233-245.
16. Paulson, H.L., Stern, M.B. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 183-199.
17. Waters, C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias. Movement Disorders, 2005, 20, Suppl. 11, S38-S44.
18. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. Journal of Neurology, 2004, 251, 795-804.
19. Schrag, A., Jahanshani, M., Quinn, N., What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 308-312.
20. Shulman, L., Taback, R.L., Bean, J., Weiner, W. Comorbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Movement disorders 2001; 16:507-510.
21. Stern J., Marder K., Tang M-X., et al. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. Neurology, 1993; 42:1690-2.
22. Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., Robinson, R.G. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. Brain 1989; 112:1141-1153.
23. Starkstein, S.E., Petracca, G., Chmerinski, E., et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. Movement disorders 1998; 13:29-33.
24. Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Leiguarda, R. et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline and physical impairments in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:377-382.
25. Vingerhoets, G., Verleden, S., Santens, P., Miatton, M., De Reuck, J. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:793-796.
26. Waters, C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias. Movement Disorders, 2005, 20, Suppl. 11, S38-S44.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Димка Христова, доктор
Клиника по неврология, УМБАЛ „Св. Георги“
Медицински университет – Пловдив
Бул. „Васил Априлов“ № 15А
4000 Пловдив
GSM: 0886299529
E-mail: dchristova54@abv.bg*

До Редакцията на сп. "Българска Неврология"

Уважаема Редакция,

В отпечатаната в раздела "In memoriam" статия за проф. Никола Шинковенски (сп. "Българска Неврология", т.7, брой 4) са допуснати следните технически грешки:

На стр. 206, втора колона, 15 ред от долу:
написано "Обратно" - да се чете "Отпадно"

На стр. 207, втора колона, 20 ред от долу:
написано "БанКлевелен" да се чете "Ван Клевелен"

С уважение: Проф. Никола Кулимов

Оригинални статии
**ASPECTS - ЗНАЧЕНИЕ НА РАННИТЕ КТ БЕЛЕЗИ ПРИ БОЛНИ
 С ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ В БАСЕЙНА
 НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ**

Е. Ваврек, М. Клусурски

Катедра по неврология, МУ - София
 МБАЛ "Царица Йоанна" – София, Клиника по неврология

SUMMARY

ASPECTS – THE ROLE OF EARLY CT SIGNS
 IN PATIENTS WITH ACUTE MIDDLE CEREBRAL
 ARTERY ISCHEMIC STROKE

*E. Vavrek, M. Klissurski
 Clinic of Neurology, "Tzaritza Ioanna"
 University Hospital - Sofia*

ASPECTS is a new method with a proven efficacy for assessment of CT changes in the early stage of the ischemic stroke.

THE AIM of this article is to introduce the protocol of ASPECTS in Bulgaria, to examine this new CT assessment of acute stroke patients and to explore the connection between ASPECTS and some risk factors, the effect of the treatment and the disability on the first and third month.

CONTINGENT AND METHODS 20 patients, 15 men and 5 women with mean age of 67.2 ± 7.8 years, were examined. The diagnosis was based on the clinical examination and CT. The severity of the disease was graded according to NIHSS score. All the patients were treated with the usual treatment without r-tPA. The early changes in the territory of the middle cerebral artery (MCA) were retrospectively assessed. The patients were classified in two groups depending of the CT results (ASPECT below 7 and ASPECT over 6 points). The connection with the basic risk factors, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, changes in heart valves, ischemic heart disease, myocardial infarction, heart failure, smoking and some laboratory findings – serum glucose, CRP, creatinin, bilirubin, was studied.

RESULTS Cranial CT was performed in average time of 2:04 h from the onset symptoms. The mean value of the neurological deficit at the admission in the patients according to NIHSS was 11.15 ± 3.8 points. 13 patients (65%) were correctly assessed. The average ASPECT score of the assessed patients was 6.61 ± 2.06 points. A connection between ASPECTS and the risk factors was not discovered.

The average NIHSS score in the patients with ASPECTS of 6 and less points was 12.2. The patients with ASPECTS over 6 points had an average NIHSS score of 10.3. Modified Rankin scale result (mRS) on the 30 day was 3.30 ± 1.8 and on the third month 2.0 ± 1.7 in the patients with ASPECTS ≤ 6 and 1.83 ± 0.9 in the patients with ASPECTS ≥ 7 points.

CONCLUSIONS The outcome of the ischemic stroke was better in the patients, with higher ASPECT score, but the disability on the first and third month as well as the outcome depend not only on the early CT assessment. The assessment of the CT changes according to ASPECTS criteria demands a specific training and expertise of the radiologists and the neurologists in our country. This can help for a more precise prognosis and treatment strategy in the patient suffering ischemic stroke.

KEY WORDS: ASPECTS, CT, early ischemic stroke, thrombolysis.

РЕЗЮМЕ

ASPECTS е една нова методика с доказана ефективност и информативност за оценка на КТ промени в ранната фаза на исхемичния мозъчен инсулт (ИМИ).

ЦЕЛ на настоящата статия е да се апробира протоколът ASPECTS, да се проучи при колко болни правилно се определя количественият сбор от точки и от друга страна да се изследва връзката между ASPECTS показателя и някои рискови фактори, ефекта от лечението, инвалидността на 3-я месец и изхода от заболяването.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ Изследвани са клинично, параклинично и кардиологично 20 болни, 15 мъже и 5 жени, на средна възраст $67,2 \pm 7,8$ години с хемисферичен ИМИ. Диагнозата е поставена въз основа на клинични и КТ данни, като тежестта на инсулта е определена според точковия резултат от NIHSS. При всички болни е започнато стандартно лечение до 3-я час от началото на симптоматиката. Ретроспективно са оценявани ранните промени в мозъчния паренхим в територията на СМА според ASPECTS протокола при точкова скала от 0 до 10 точки, като оценителите не бяха запознати с клиничните данни на болните. Пациентите са разпределени в две групи в зависимост от КТ находка (ASPECTS под 7 т. и ASPECTS над 6 т.), като са проучена връзката с основните рискови фактори – артериална хипертония, захарен диабет, абсолютна аритмия, клапни промени, миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, тютюнопушене и някои лабораторни показатели – кръвна захар, CRP, креатинин, билирубин, трансаминизи и др.

РЕЗУЛТАТИ КТ е проведена за средно време 2:04 час от началото на симптомите. Средната оценка на неврологичния дефицит при постъпването на болните с ИМИ според NIHSS е 11.15 ± 3.8 . Правилно оценени са 13 болни (65%). Средният ASPECTS сбор на оценяваните болни е бил $6,61 \pm 2,06$. Връзка между ASPECTS сбора и рисковите фактори не беше открита.

При 13 пациенти се откриха КТ белези отговарящи на настоящия инцидент. Средният NIHSS сбор при болните с ASPECTS с 6 или по-малко точки е бил 12,2. При болните с ASPECTS над 6 т. NIHSS е бил средно 10,3. mRS на 30-я ден е бил $3,30 \pm 1,8$, а на 90-я ден е бил $2,0 \pm 1,7$ при болните с ASPECTS ≤ 6 т. mRS при тези с ASPECTS ≥ 7 т. е бил $1,83 \pm 0,9$.

ИЗВОДИ Изходът сред ИМИ е бил по-добър при болните с по-голям ASPECTS сбор, но инвалидността на 1-я и 3-я месец и изхода от заболяването не зависят само от ранната КТ оценка. Оценяването на КТ промените според ASPECTS изисква специфично обучение и експертиза от страна на рентгенолози и невролози в нашата страна, като този начин по-прецизно може да се дефинира прогнозата при подгрупите болни с ИМИ и терапевтичната стратегия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ASPECTS, остър исхемичен мозъчен инсулт, КТ, тромболитизация.

Възможността за провеждане на тромболитична терапия (ТЛ) в най-ранна фаза на исхемичния мозъчен инсулт (ИМИ) и нейната ефективност предизвикаха преразглеждане на терапевтичните и диагностични протоколи (1,3,4,11,12,15,16). Един от неблагоприятните критерии за успешна ТЛ е наличието на хиподензна исхемична зона, по-голяма от 1/3 от територията на СМА, при първоначалното КТ изследване (8,10). Оказа се, че правилото за увреда по-голяма от една трета от СМА е несигуурен клиничен белег и по-слабо дефиниран обмен показател за размера на ранната мозъчна увреда. Една нова методика с доказана ефективност и информативност, която понастоящем често се използва за оценка на КТ промените в ранната фаза на ИМИ е ASPECTS (1,3,7,9). Оценкаването на КТ промените според ASPECTS изисква специфично обучение и експертиза (1,16,17), но по този начин се дефинират по-прецизно подгрупите болни, терапевтичната стратегия и изхода от заболяването (6).

Цел на настоящата статия е да се апробира протоколът ASPECTS. От една страна да се проучи специфичността при определяне на количествения сбор от точки и от друга страна да се изследва връзката между ASPECTS показателя и някои рискови фактори, ефекта от лечението, инвалидността на 1-я и 3-я месец и изхода от заболяването при 20 болни с остър хемисферален ИМИ до 3-я час.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

В рамките на настоящото проучване са изследвани общо 20 пациенти с остър хемисферален ИМИ, 15 мъже и 5 жени, на възраст от 53 до 82 г., на средна възраст $67,2 \pm 7,8$ г., лекувани в клиниката по неврология на МБАЛ „Царица Йоанна” – София за периода 2004-2006 г.

Болните са изследвани параклинично и кардиологично, като количествената оценка на неврологичния дефицит е направена според критериите на скалата NIHSS, инвалидността според модифицираната скала на Ранкин – mRS. От изследването са изключени болните с леки симптоми (NIHSS под 6) и тези с нарушения на съзнанието, по-тежки от сомнолентност. Направена е оценка на връзката между началния ASPECTS сбор и резултата от инвалидността според mRS на 1-я и 3-я месец.

Пациентите са провеждали стандартно лечение за ИМИ прието в нашата клиника, включително с аспирин, невропротектор и контрол върху рисковите фактори. Пациентите са разпределени в две групи в зависимост от КТ находка. Първа група с ASPECTS под 7 т. и втора група с ASPECTS над 6 т. Проучена е връзката на ASPECTS с основните рискови фактори – артериална хипертония, захарен диабет, абсолютна аритмия, клапна патология, миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, митохондопатия и някои лабораторни показатели – кръвна захар, CRP, креатинин, билирубин, трансаминизи и др.

За провеждане на компютърна томография на мозъка е използван апарат Дженерал Електрик, модел МАК-640. ASPECTS разчитанията на снимките са направени ретроспективно от двамата автори, независимо от данните на клиничното изследване, макар че в последно време се препоръчва, разчитаният КТ данни да е запознат със страната на мозъчния инсулт (1, 3, 18). (Фигура 1). Оценката е извършвана според точкова скала от 0 до 10 т. При нормален, непроменен КТ образ на структурите в басейна на СМА се задават 10 т. Анализирани са два среза през долната и горна меато-орбитална линия

(МОЛ) – първата на нивото на базалните ганглии и таламуса и втората непосредствено над горната граница на базалните ядра. Съответно всяка от 10-те зони на СМА – фронтална (M1, M4), париетална (M2, M5) и темпорална област (M3, M6), нуклеус лентиформис (НЛ), нуклеус каудатус (НК), капсула интерна (КИ), инсуларната гънка /панделка (ИГ) - носи по една точка, както е представено на Фигура 1. При ИМИ се отнема по една точка за всяка от тези зони, в която се установяват ранни КТ белези за мозъчна исхемия или комбинация от белези на увреда, като локален оток, намаление на плътността (хиподензна зона), изглаждане на гънките, „мас-ефект” с компресия на вентрикули, бразди или гънки, заличаване на границата между бяло и сиво вещество и др. (1,3,4,6,7). Сбор нула се дефинира при тотален териториален инфаркт на СМА.

При пациентите допълнително е проведена и стандартна екстра- и транскраниална ДСГ с апарат Explorer CVS.

РЕЗУЛТАТИ

РИСКОВИ ФАКТОРИ

От известните рискови фактори се откриват най-често артериална хипертония (18/20), митохондопатия (6/7), аритмии (9/20), ИБС (13/20).

Изследвайки рисковите фактори за тромботичен и емболичен ИМИ, самостоятелно или групирани, не установихме връзка с тежестта на заболяването, оценката по ASPECTS и с прогнозата.

КТ ИЗСЛЕДВАНЕ

От разгледаните 20 скенеграми при 18 (85,7%) болни определехме ASPECTS сбора в съответствие с литературните данни, а при 2 не успяхме. От 18-те болни, при 13 КТ белезите кореспондират със страната на инсульта, а при 5 няма корелация със страната. Средният ASPECTS сбор при оценените 18 болни е $6,61 \pm 2,06$ (диапазон 2 - 9 т.).

При 5 болни (27,8%) не се откриха КТ данни, кореспондиращи с настоящия инцидент, като трима от тези пациенти са скенирани на 1:30-1:35 часа от началото на инцидента, а при другите двама от тях има данни за мултиинфарктна енцефалопатия.

При един болен са открити най-изразени КТ промени - ASPECTS резултат от 2 точки, поради малигнен инфаркт на СМА.

При трима болни е проведено повторно КТ изследване, като промените, въз основа на които беше направена оценката по ASPECTS кореспондираха с големината на демаркираната при второто скениране зона.

NIHSS: Средната степен на неврологичен дефицит при началото на ИМИ според скалата на оценка NIHSS е $11,15 \pm 3,8$.

Анализирайки връзката между началната симптоматика, изразена чрез оценка по NIHSS и ранните КТ промени, отразени чрез ASPECTS сбора, се открива следната връзка. При болните от първата група с по-изразени КТ промени (ASPECTS под 7) резултатът за NIHSS при постъпването в клиниката е бил от 6 до 18 т, средно 12,2. При втората група болни (ASPECTS над 6 т.) NIHSS е бил от 6 до 14 точки, средно 10,3.

mRS: Средната оценка по mRS на 30-я ден при всички болни е $3,30 \pm 1,8$. На 90-я ден болните ($n=3$) с по-изразени КТ промени (ASPECTS ≤ 7 т.) имат средна оценка по mRS $2,0 \pm 1,7$, която е по-висока от съответната сред-

на оценка **mRS** $1,83 \pm 0,9$ при тези ($n=6$) с по-малко начални КТ промени (**ASPECTS** ≥ 7 т.). Когато се използва граница за диференциране на болните според **ASPECTS** ≤ 7 т. и съответно ≥ 8 т., стойностите на **mRS** на 90-я ден са дори по-изразени - $2,2 \pm 1,3$ срещу $1,5 \pm 1,0$. От оценяването са изключени починалите пациенти. В случай, че починалите се оценят с 6 по **mRS** се получават резултати 4 към 2.43 при граница 6/7 и 3.63 към 2.4 при граница 7/8.

ДСГ изследване демонстрира значими промени в кръвотока на **СА** и **СМА** при 7 от 8 болни с (**ASPECTS** ≤ 7 т.) и само при един от десетте болни в групата с (**ASPECTS** над 6 т.)

Параклинични изследвания не показаха значими тенденции за промени. **ASAT** и **ALAT** се откриха увеличени единствено при един пациент – с данни за Т-оклузия и малигнен инфаркт, оценен по **ASPECT** с 2 точки, впоследствие починал. При същия пациент се откриват 3 рискови фактора, увеличен **CRP** и лека хипергликемия ($6,8$ ммол/л). 15 пациенти са с леко повишени начални стойности на кръвната глюкоза, като не се открива зависимост между тези стойности, тежестта на клиничната картина, точките по **ASPECT** и прогнозата. Двама са със стойности на **КЗ** над 10, като те са с тежка начална симптоматика (**NIHSS** 11 и 14) и неблагоприятно развитие (**mRS** 5 и 6), по **ASPECT** единият пациент е 5 точки, а другият не може да се оцени. При 8 пациенти открихме изходно повишаване на **CRP**, като не се откриха никакви тенденции спрямо **ASPECT**, с оглед на прогнозата в групата **mRS** 0-2 отклоненията са 3 към 8 нормални изходни резултати, а в групата **mRS** 3-6 са 5 към 5 в границите на нормата.

Починали са съответно трима болни от първата КТ група (**ASPECT** 2, 5, 6) и един от втората група (**ASPECT** 9, с карцином на панкреаса).

ДИСКУСИЯ И ИЗВОДИ

Болните със 6 или по-малко точки по скалата **ASPECTS** имат голяма мозъчна исхемична увреда. По данни от литературата този резултат е еквивалентен или по-значим от правилото за увреда на 1/3 от територията на **СМА** (6, 8). Болните с **ASPECTS** със 7 или по-малко точки имат по-малък шанс за постигане на **mRS** 0-1 или 0-1-2, в сравнение с тези над 7 т. Пациентите с 0-3 точки, при които почти цялата територия е засегната, като при нашия болен **Б.Г.М.** имат минимални

шансове за добро функционално възстановяване. Тези които имат 10 т, т.е. почти нямат ранни исхемични промени, имат отличен шанс за пълно възстановяване на 3-я месец (2,3). **ASPECTS** е много полезен клиничен индикатор, показващ при леглото на болния какъв е размерът на ранната мозъчната увреда, независимо дали пациентът е кандидат за **ТА** или не. Приложението на **tPA** е противопоказано при **ИМИ** $\geq 1/3$ от **СМА** или **ASPECTS** ≤ 7 . поради висок риск от симптоматичен интракраниален кръвоизлив (6,7). При **ASPECTS** 8 – 10 т. този риск е 6.4%, при **ASPECTS** 0 - 3, честотата на кръвоизливите достига 40% (макар и при малък брой болни според **ECASS II**, 6 часа след **ИМИ**)(5).

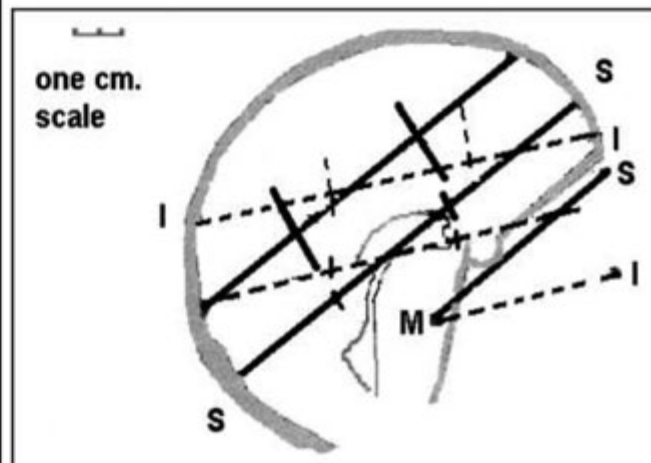
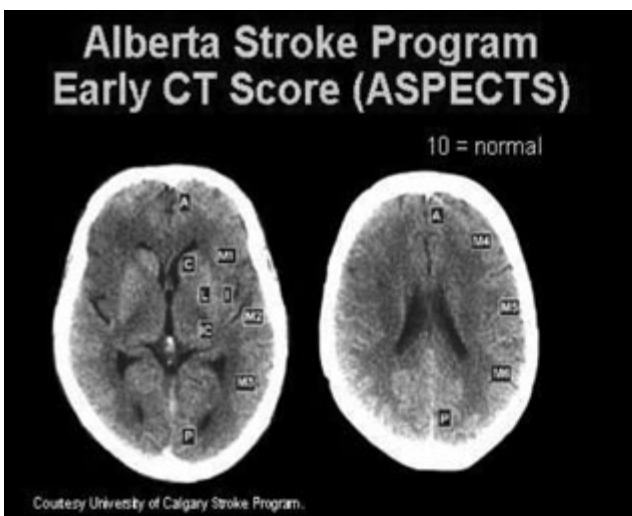
Получените от нас резултати потвърждават установената и от други автори връзка между оценката по **ASPECT**, тежестта на клиничната картина, изразена чрез **NIHSS**, и функционалното възстановяване **mRS** на 90-я ден. Подобна асоциация се установява при приета граница по **ASPECT** 7/8 точки, но при нашия контингент тя е добре изразена и при граница 6/7 точки.

Връзка с рисковите фактори или с параклиничните изследвания не се откри. Въз основа на проучените данни от нашия малък контингент се потвърждава диагностичната стойност на новата методика за ранна КТ оценка.

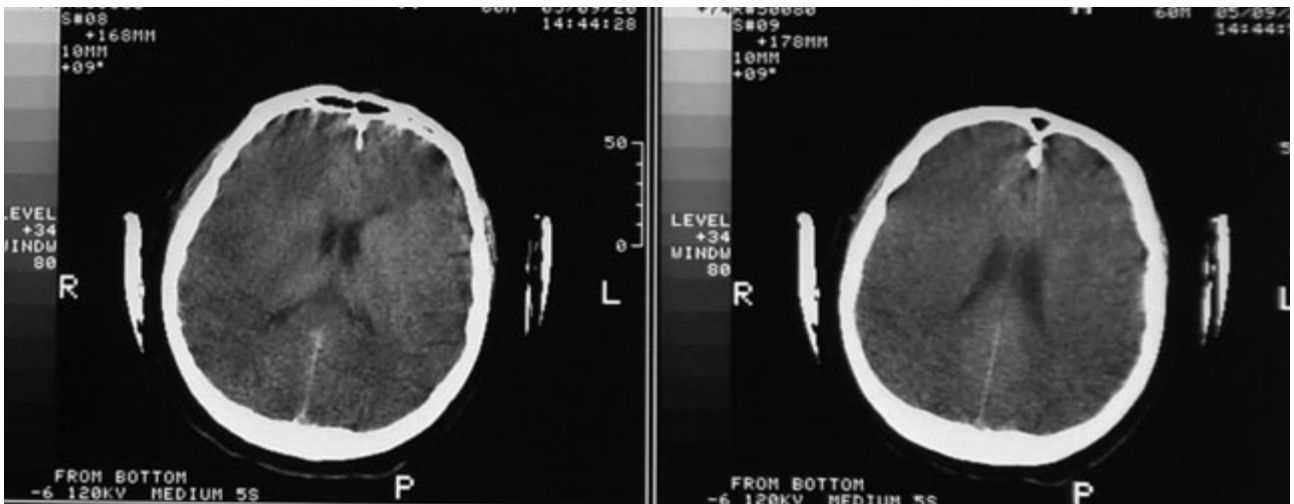
Изразените **ASPECT** промени могат да са белег на Т-оклузия, като тази информация би следвало да се използва при определяне на терапевтичния подход.

Една от вторичните цели на проучването беше подобряване на точността на прогнозата чрез комбиниране на **ASPECT** с **NIHSS** и **ДСГ** данни. Забелязва се връзка между **ДСГ** находка и ранните КТ промени. В литературата са публикувани прогностичните комбинации на данни от **NIHSS** с **ДСГ** и **NIHSS** с **ASPECTS** (3). На този етап, поради малкия брой пациенти такъв анализ не може да бъде направен.

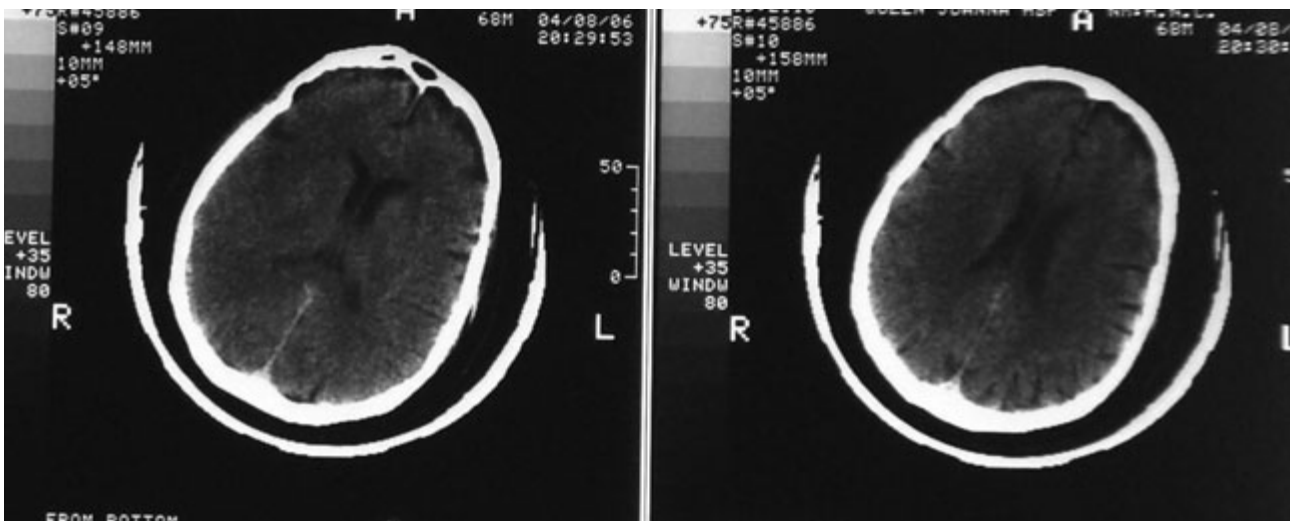
Някои практически изводи във връзка с извършването на оценката по **ASPECT** са следните. Нашият КТ апарат е от старо поколение, със слаба мощност на рентгеново излъчване, поради което считаме, че не всички ранни белези могат да бъдат избразени както на един нов спирален мултислайс скенер. Оценката на монитор позволява по-добра видимост на детайлите и по-прецизен точков резултат. Малки ротации на главата на пациента позволяват оценяване, но влошават точността на оценката. Наличието на стари исхемични инци-



Фигура 1. Двете равнини на скениране с десетте зони на исхемични промени в басейна на **СМА**, които дават по една точка в **ASPECTS** сбора. (по Pexman et al. American Journal of Neuroradiology 2001, 22:1534-1542)



Фигура 2а. Пациент ВСВ, 60 год. с ИМИ в БДСМА оценен с 2 точки по ASPECT



Фигура 2б. Пациент Х.Н.Ц, 68 год. с ИМИ в БДСМА оценен с 5 точки по ASPECT

денги и съпътстващи мозъчни заболявания силно затрудняват оценката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изходът сред ИМИ е бил по-добър при изследваните с по-голям ASPECTS сбор, но инвалидността на 1-я и 3-я месец и изхода от заболяването не зависят само от ранната КТ оценка. Оценяването на КТ промените според ASPECTS изисква специфично обучение и експертиза от страна рентгенолозите и невролозите в нашата страна, като този начин по-прецизно може да се дефинира прогнозата при подгрупите болни с ИМИ и терапевтичната стратегия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barber PA, Demchuk AM, Hill MD, Pexman W, Hudon ME, Tomanek A, Beaupre D, Frayne R, Buchan AM. A comparison of CT versus MR imaging in acute stroke using ASPECTS: will the "new" replace the "old" as the preferred imaging modality? Stroke. 2001; 32: 325. Abstract
2. Csiba L, Stroke and neurosonology, Lecture, Danube University - Krems, Oct 2006.
3. Demchuk AM, M. D. Hill, P. A. Barber, B. Silver, S. C. Patel, S. R. Levine, and for the NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke, 2005; 36: 2110 - 2115.
4. Dippel DW, Du Ry van Beest Holle M, van Kooten F, Koudstaal PJ. The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke. Neuroradiology 2000; 42: 629-633.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy

- with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian acute stroke study investigators, Lancet, 1998, Oct 17, 352 (9136): 1245-51.
6. Hill MD, A.M. Demchuk, T.A. Tomsick, Y.Y. Palesch, J.P. Broderick, and on behalf of the IMS-1 Investigators. Using the Baseline CT Scan to Select Acute Stroke Patients for IV-IA Therapy. Am J Neuroradiol 2006; 27: 1612 - 1616.
7. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Weschler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CA, Schulz G, Buchan AM, Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with prourokinase using ASPECTS. Stroke 2003; 34: 1925-1931.
8. Kalafut MA, DL Schriger, JL Saver, S. Starkman. Detection of Early CT Signs of >1/3 Middle Cerebral Artery Infarctions: Interrater Reliability and Sensitivity of CT Interpretation by Physicians Involved in Acute Stroke Care. Stroke 2000; 31: 1667 - 1671.
9. Kent DM, HP Selker, R. Ruthazer, E. Bluhmki, W. Hacke. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2006; 37: 2957 - 2962.
10. Mak H. K.F., K. K.W. Yau, P.-L. Khong, A. S.C. Ching, P.-W. Cheng, P. K.M. Au-Yeung, P. K.M. Pang, K. C.W. Wong, and B. P.L. Chan. Hypodensity of >1/3 Middle Cerebral Artery Territory Versus Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): Comparison of Two Methods of Quantitative Evaluation of Early CT Changes in Hyperacute Ischemic Stroke in the Community Setting. Stroke 2003; 34: 1194 - 1196.
11. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1534-1542.
12. Pexman JHW, M. D. Hill, A. M. Buchan, A. M. Demchuk, P. A. Barber, J. E. Simon, S. B. Coutts, D. Saur, J. Rother, and T. Kucinski. Hyperacute Stroke: Experience Essential When Reading Unenhanced CT Scans. Am J Neuroradiol 2004; 25: 516 - 518.
13. Schriger D, Kalafut M, Starkman S, et al. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physicians' accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. JAMA 1998; 279:1293-1297.
14. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. Stroke 2000; 31: 2912-2919.

15. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute hemisphere stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
16. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Sandercock PAG. Can stroke physicians and neurologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 651-653.
17. Wardlaw JM, O. Mielke. Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment--Systematic Review. *Radiology* 2005; 235: 444 - 453.
18. Shelagh B. Coutts, Michael D. Hill, Andrew M. Demchuk, Philip A. Barber, MB, J.H. Warwick Pexman, MB, FRCR Alastair M. Buchan. ASPECTS Reading Requires Training and Experience. *Stroke* 2003; 34:e179.
19. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early

CT findings before thrombolytic therapy, *Radiology*, 1997, 205, 327-333.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Клисурски, дм, гл. асистент

Клиника по неврология

МБА "Царица Йоанна" - София

Ул. "Бяло море" № 8, 1527 София

Тел: (+359 2) 9432 597 / 160

E-mail: mklissurski@yahoo.com

Оригинални статии

HIP-SPINE СИНДРОМ ПРЕДИ И СЛЕД ЕНДОПРОТЕЗИРАНЕ НА ТАЗОБЕДРЕНА СТАВА

П. А. Атанасова¹, А. Атанасов², Н. Трайкова³,
М. Семерджиева⁴, И. Колева⁵

¹Катедра по неврология, Медицински Университет, Пловдив

²Катедра по ортопедия и травматология, Медицински Университет, Пловдив

³Катедра по образна диагностика, Медицински Университет, Пловдив

⁴Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, Медицински Университет, Пловдив

⁵Катедра по физикална медицина, рехабилитация, ерготерапия и спорт, Медицински Университет, Плевен

SUMMARY

HIP-SPINE SYNDROME BEFORE AND AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

*P. Atanassova, A. Atanassov, N. Traykova, M. Semerdjieva,
I. Koleva*

OBJECTIVE: Hip osteoarthritis frequently causes low-back pain. Hip-spine syndrome is a constellation of symptoms of overlap of radiculopathy and lower extremity arthritis.

PURPOSE: To describe the clinical findings of hip-spine syndrome in 43 consecutive patients before and after total hip replacement.

RESULTS: Forty three patients were evaluated. Our study reports 6 patients without hip osteoarthritis. Hip osteoarthritis was mild in 4 patients, moderate in 33, and bilateral in 4 patients. Total hip replacement (THR) was performed in 31 patients. The mean hip pain VAS score was 7.2 before THR and 2.4 after surgery ($P > 0.001$). Both spinal and hip pain and function were significantly better following THR.

CONCLUSION: The study demonstrates the clinical benefits of THR on low back pain.

KEY WORDS: low back pain, radiculopathy, hip osteoarthritis, hip-spine syndrome, total hip replacement.

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: Коксартрозата често причинява болка в кръста. Hip-spine синдромът е съвкупност от симптоми на припокриване на признаците на радикулопатия и артрит на долен крайник.

ЦЕЛ: Клинично описание на hip-spine синдром при 43 пациенти преди и след ендопротезиране на тазобедрената става.

РЕЗУЛТАТИ: Оценени бяха 43 пациенти. Нашето проучване докладва 6 пациента без коксартроза. Коксартрозата бе лека при 4 пациента, умерено тежка при 33 и двустранна при 4 пациента. Ендопротезиране на тазобедрената става се проведе при 31 пациенти. Средната стойност на визуалната аналогова скала (VAS) преди ендопротезирането бе 7.2, а след ендопротезирането – 2.4 ($P > 0.001$). След ендопротезирането се отчете значимо подобрение на болката и функцията както в гръбнака,

така и в тазобедрената става.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Проучването представя благоприятния клиничен ефект на ендопротезирането на тазобедрената става върху болката в кръста.

„Hip-spine“ синдромът представлява констелация от „симптоми на припокриване“ между болки в кръста и артросно предизвикани болки в долния крайник (4). В мащабно проучване на Hazlett JW (5), посветено на болките в кръста е установено, че 10% от пациентите имат феморално, а не ишиалгично разпространение на кръстната болка - находка, която затруднява топичната диагноза: спинална ли е болката или се дължи на болестни промени в големите стави на долния крайник (тазобедрена, колянна)?

Коксартрозата, гонартрозата, асептичната некроза на главата на бедрената кост и периартритът на тазобедрената става могат да създадат сериозни диференциално-диагностични проблеми. В тези случаи пациентите обикновено се оплакват от болка по предната част на бедрото, в някои случаи придружена и от болки в кръста (2).

Забеляването коксартроза се представя клинично с упорита едностранна или двустранна болка (при двустранна увреда) в илиоингвиналната област, която се засилва при ходене, с ирадиация към бедрото, аддукторите и коляното; движенията в ставата се ограничават, походката става накуцваща или патешка. Когато болката се предизвиква от структурни промени по задната повърхност на тазобедрената става тя съвпада с естествения ход на п. ischiadicus и трудно се разграничава от лумборадикуларната болка или от тази на сакроилиачната става (1).

Оперативната смяна (ендопротезирането) на тазобедрената става прекратява локалната болка в областта на ставата, а провокираната болка в коляното изчезва. След правилно проведена рехабилитация в следоперативния период правилната походка се възстановява, без накуцване и „лумбо-сакралния радикулит“ се облекчава значимо (3).

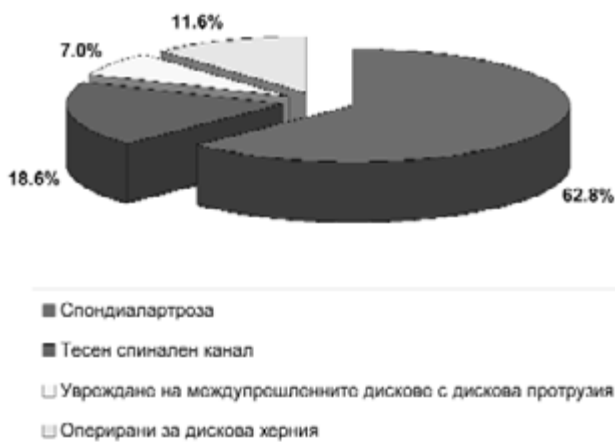
ЦЕЛ

Клинично описание на „hip-spine” синдрома при пациенти преди и след ендопротезиране на тазобедрената става.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

За период от 2 години (2004-2006 г.) в амбулаторните условия на неврологичен кабинет, от случаен подбор са селектирани 43 пациенти (16 мъже и 27 жени) на средна възраст $68 \pm 7,2$ год., според избраните критерии за включване в проучването и формиране на становище за наличие на „hip-spine” синдром:

- пациенти с дългогодишна анамнеза за болки в кръста, с уточнена неврологична диагноза и лекувани многократно за рецидивиращи лумбосакрални радикулонии с дегенеративен спинален произход (извънтравматна, възпалителна и неоплазматна етиология) (фиг. 1)



Фиг. 1. Разпределение на пациентите според уточнената неврологична диагноза

- пациенти с анамнезни данни за засилване на „старите”, вече познати болки в кръста с появата на нова, локална болка в илюингвиналната област, ирадираща по предната повърхност на бедрото до коляното.
- с данни от неврологичния статус за лумбо-сакрален(и) коренчев(и) синдром(и) и коксартроза (ограничена и болезнена флексия, абдукция, външна ротация и екстензия в тазобедрена става над 70°).

При всички пациенти се осъществи рентгенография на таз с разчитане от рентгенолог и консултативен преглед от ортопед-травматолог за приемане или изк-

лючване на придружаващо заболяване коксартроза.

След информирано съгласие, при пациентите с доказана тежкостепенна коксартроза, се проведе инвазивно лечение - ендопротезиране на тазобедрена става.

Преди и следоперативно (на 3 месеца) се отчете и сравни силата на болката в кръста и в илюингвиналната област по визуална аналогова скала (ВАС) (3).

Статистическата обработка на данните се извърши с вариационен, алтернативен и графичен анализи.

РЕЗУЛТАТИ

На табл. 1 са представени резултатите от неврологичния преглед на 43 пациенти за наличие на „припокриващи се” симптоми от лумбо-сакрален радикулит (едностранен или двустранен) и феморално разпространение на болка от илюингвинална област, които в амбулаторни условия са тествани като едностранен или двустранен (при 4 пациента) „hip-spine” синдром (табл.1).

При всички пациенти се установи висока честота на клиничните симптоми за едностранен или двустранен лумбосакрален радикулит и коксартроза едновременно ($n=47$ „hip-spine” синдроми).

При 33 (76,7%) пациенти с рентгенография на таз и консултация с ортопед-травматолог се потвърди диагнозата коксартроза в напреднал стадий, като при 4 (9,3%) от тях коксартрозата е двустранна; при 6 (13,9%) от пациентите suspectцията за съпътстваща коксартроза не се потвърди, както от рентгеновото изследване, така и от консултацията с ортопед-травматолог; при 4 (9,3%) пациенти с начална коксартроза, на този етап ендопротезиране не е показано.

В Клиниката по ортопедия и травматология на УМБАЛ „Св.Георги”- Пловдив, след информирано съгласие, при 29 (67,4%) от пациентите (12 мъже и 17 жени; средна възраст $69 \pm 4,3$ г.), се проведе двуполносно ендопротезиране на тазобедрена става, като при два от случаите са подменени двете става в интервал от 6 месеца меж- На табл. 2 са представени и сравнени резултатите от приложената ВАС при 29 от оперираните пациенти, поотделно за лумбосакрална и илюингвинална болка, предоперативно и на 3 месеца след проведеното ендопротезиране (табл.2).

Значимо по-високи са показателите на ВАС за оценената по сила илюингвинална и лумбосакралната болка преди оперативното лечение, от тези след ендопротезиране на тазобедрената става. За повечето оперирани пациенти ($n=26$; 89,6%) болката в областта на оперираната(те) тазобедрената става(и) е напълно преодолена, а болката в кръста –значимо намалела.

Табл.1. Резултати от неврологичния преглед

Симптоми на лумбосакрален радикулит	Брой находки	P±Sp %	Суспектни симптоми на коксартроза	Брой находки	P±Sp %
Радикулерна болка в кръста и парестезии	47	100	Болки в илюингвиналната област	47	100
Дерматомен тип хипестезия (L3, L4, L5 или S1)	39	83.0±5.5	Феморално разпространение на болката	42	89.4±4.5
Колянна хипорефлексия	6	12.8±4.9	Болка при екстензия на крака над 70°	36	76.6±6.2
Ахилова хипорефлексия	21	44.7±7.3	Накуцваща походка	29	61.7±7.1
Положителни разстежни симптоми за n. ischiadicus	43	91.5±4.1	Положителен тест на Patrick	37	78.7±6.0
Положителен тест на Wassermann	6	12,8±4,9	Болка в ипсилатералното коляно	21	44,7±7,3

Табл. 2. Резултати от приложената ВАС при оперираните пациенти

Симптоми	Периоди	P±Sp	u	Pu
Болки в кръста	Преди ендопротезиране	6.6 ± 1.1	3.3	<0.01
	След ендопротезиране	2.6 ± 0.4		
Болки в илю-ингвиналната област	Преди ендопротезиране	7.2 ± 0.7	5.9	<0.001
	След ендопротезиране	2.4 ± 0.4		

ОБСЪЖДАНЕ

Като правило, при пациентите с коксартроза, болки в кръста се явяват, когато движенията в тазобедрената става се ограничат и болният търси компенсация с една по-голяма подвижност в кръстната област. Походката става накуцваща и е причина за ранна дисхондроза и засилване на оплакванията. Настъпилите статични нарушения в лумбалната област на гръбначния стълб наточват неравномерно дисковете и интервертебралните става. Нарушава се баланса на паравертебралните мускули - предпоставка за остри болки в кръста при извършване на някои движения. Първоначално пациентът може да бъде насочен към невролог. Когато неврологът намери достатъчно доказателства за дългогодишна дегенеративна спинална патология при по-възрастен пациент с трудно повлияваща се болка от „лумбосакрален радикулит“ с нова по-висока локализация (L2-L3, L3-L4) и феморално разпространение, съмнението за „hip-spine“ синдром налага консултативен преглед от ортопед-травматолог. Ако се установят клинични и рентгенови данни и за коксартроза, ортопед-травматологът се счита дължен да предупреди: всеки пациент с болка в кръста трябва да бъде изследван за асиметрия в дължината на крака и за наклон на таза (1).

Наличието на симптоми от две места (болка в кръста и ингвинална област едновременно) дава объркваща клинична картина. В тези случаи е твърде вероятно да се касае за „hip-spine“ синдром, който за първи път описват и клинично валидизират Offierski и MacNab през 1983 г. (6). Синдромът изисква допълнителни инструментални изследвания; консултация с ортопед-травматолог и избор на приоритетно терапевтично поведение – дизайн, с който съобразихме нашето проучване. Получените резултати имат потвърдителен характер и са сходни с тези на редица други автори (3, 4). В значим относителен дял (n=31, 65,9%) се получи клинично потвърждение на диагностицираните амбулаторно „hip-spine“ синдроми (n=47). От 43 пациенти с „hip-spine“ синдром, 4-ма (9,3%) имат двустранна коксартроза; при 6 (13,9%) доказателства за коксартроза не се намират. Същите пациенти имат рентгенографски и КТ данни само за дегенеративна патология на гръбначния стълб на нива L3-L4 (при 2 пациенти) и на L4-L5 (при 4 пациента). Докато в първите 2 случая феморалното разпространение на болката е обяснимо с наличната L4 радикулопатия, то при останалите 4 случая феморалната болка може да е резултат или на дискова дегенерация с протрузия или на неапофизаален артрит със синовит. Има данни от други проучвания, че при радикулопатията на L4 коренче по-често се среща лезия на форамена на L4-L5, отколкото на L3-L4 дисково пространство (5). В тези случаи, кръстната болка с феморално разпространение, при негативен резултат за коксартроза (от рентгенографията на таза), е оправдана.

Терапевтичен успех за значимо облекчаване (до изчезване) на болката в областта на тазобедрената става след ендопротезиране (31 тазобедрени става), се отчете от 28 области (90,3 %). Болката в кръста намаля при 20 (64,5%) от оперираните пациенти, а с нормализиране на походката са 27 (87,1%). Следователно, приоритетният избор на терапевтично поведение в настоящето проучване (ендопротезиране на тазобедрената става) при решаване на интердисциплинарния проблем „hip-spine“ синдром е правilen и е заслужавал внимание, тъй като пациентите са получили своето по-добро качество на живот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже, че резултатите от настоящето проучване са доказателство за необходимостта понятието „hip-spine“ синдром да навлезе в рутинната практика на общопрактикуващи лекари, невролози и ортопед-травматолози, за означаване на присъстващата често при по-възрастните пациенти комбинация от симптоми на лумбосакрален радикулит и коксартроза едновременно. Още в амбулаторни условия, за диференциране на синдрома, се налага в неврологичния статус да не се изпускат пробите, позитивиращи болезнено увреждане на тазобедрената става; да се направи рентгенография на таза и да се проведе консултация с ортопед-травматолог. При наличие на коксартроза в напреднал стадий, приоритетният избор на инвазивно лечение – ендопротезиране на инцизираната тазобедрената става, позволява значимо облекчаване на болката и в двете области (ингвинална и лумбо-сакрална) и нормализиране на нарушената походка във висок относителен дял от пациентите, първоначално диагностицирани като „hip-spine“ синдром.

Само при незначим дял от пациенти с „hip-spine“ синдром суспекцията за коксартроза не се потвърди. В тези случаи съпътстващите груби дегенеративни промени в лумбалния гръбнак с радикулопатии на по-високо ниво (L3, L4), обуславят нестандартното (феморално, а не ишиалгично) разпространение на кръстната болка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костадинов, Д. Болки в гърба и кръста: диагноза, лечение, прогнозиране. Микропринтинг, София, 1999, 68-69
2. Миланов, И. Болки в гърба, София, 2002, 72-73
3. Ben-Galim P, Ben-Galim T, Rand, N, et al. Hip-spine syndrome: the effect of total hip replacement surgery on low back pain in severe osteoarthritis of the hip. Spine, 32, 2007, 19, 2099-2102
4. Fogel GR, Esses SI. Hip spine syndrome: management of coexisting radiculopathy and arthritis of the lower extremity. Spine, 3, 2003, 238-241
5. Hazlett JW. Low back pain with femoral neuritis. Clin Orthop Relat Res, 1975, 108, 19-26
6. Offierski CM, MacNab I. Hip-spine syndrome. Spine, 8, 1983, 3, 316-321

Адрес за кореспонденция:

Д-р Пенка А. Атанасова, д.м.

Главен асистент

Клиника по неврология

Медицински Университет

Бул. „Васил Априлов“ 15А

Пловдив 4000

Тел: 0888 837 352, 032 649 939

Факс: 032 649 939

E-mail: p_a7@abv.bg

Оригинални статии

РАННА ПОСТОПЕРАТИВНА ПРОФИЛАКТИКА НА ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ С DEPAKINE CHRONO ПРИ БОЛНИ С МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Й. Панов, Р. Калпачки¹

Клиника по неврохирургия, УБ "Царица Йоанна" София

¹Отделение по неврология, II Градска болница, София

SUMMARY

EARLY POSTOPERATIVE PROPHYLACTIC ANTICONVULSANT TREATMENT WITH DEPAKINE CHRONO IN BRAIN TUMOR PATIENTS

Y. Panov, R. Kalpatchi

The medical treatment of epilepsy in brain tumor patients has mainly been studied, and the optimal management of seizures with antiepileptic drugs is unclear. Enzyme-inducing anticonvulsants are generally not recommended because they can lead to insufficient serum levels of concomitantly administered chemotherapeutic drugs and corticosteroids. Valproic acid is an enzyme inhibitor and may be used in the neurosurgical setting in the prevention of seizures in brain tumor patients.

We analyzed the data related to 94 patients harbouring supratentorial brain tumors with the aim to assess the efficacy of depakine chrono in preventing the occurrence or the recurrence of early postoperative seizures. Meningeomas were observed in 48 patients. Glial cell tumors were observed in 46 patients. Seizures were documented in 24 patients (26%) before operation. Generalised tonic-clonic seizures were the most common. After operation persistent symptomatic seizures never occurred. We did not observe incidence of pharmacological interactions and adverse effects. Our data showed that Valproate is efficacious, and should remain the drug of first choice for patients with brain tumors.

KEY WORDS: brain tumor, seizure, valproate, depakine chrono.

РЕЗЮМЕ

Медикаментозното лечение на епилепсията при болни с мозъчни тумори не е достатъчно проучено. Няма единно становище за оптималното третиране на епилептичните пристъпи. Ензим-индуциращите антikonвулсантни не се препоръчват, тъй като намаляват серумното ниво на химиотерапевтици и кортикостероиди. Валпроевата киселина е ензимен инхибитор и би могла да бъде използвана в неврохирургичната практика. Проследени са 94 пациенти със супратенториални мозъчни тумори, при които е проведена профилактика и лечение на ранните следоперативни епилептични пристъпи с Депакин хроно, с цел да се установи доколко този медикамент е ефикасен. От тях – 48 души са с менингеоми и 46 души с хемисферални глиоми с различна степен на малигнитет. Двадесет и четири болни- 26% са имали епилептични пристъпи предоперативно. Генерализираните тонично-клонични пристъпи са най-чести. Следоперативно не са установени клинично проявени епилептични пристъпи. Не са установени нежелани фармакологични взаимодействия или странични ефекти на медикамента. Нашите данни показват, че валпроатът е ефикасен и може да бъде медикамент на избор при болни с мозъчни тумори.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: мозъчен тумор, епилептичен пристъп, валпроат, депакин хроно.

Епилептичните пристъпи често утежняват състоянието на оперирани и неоперирани болни с мозъчни тумори. Понякога епилептичните пристъпи са пръв и единствен симптом на заболяването, но могат да се проявят и в най-критичния ранен следоперативен период. Противоречиви

са становищата за профилактичната употреба на противоепилептични медикаменти следоперативно. Обръща се внимание на страничните им действия, както и на потенциалните им взаимодействия с кортикостероиди и химиотерапевтици. Докато ензим-индуциращите противоепилептични медикаменти подтискат ефекта им, ензим-инхибиращите медикаменти, като валпроата, по-скоро го потенцират.

ЦЕЛ

Да се установи ефективността на ранната постоперативна профилактика на епилептични пристъпи с Depakine chrono при болни с мозъчни тумори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Проследени са 94 болни с мозъчни тумори постъпили на лечение в неврохирургични клиники в Университетска болница- град Тур, Франция, и Университетска Александровска болница- София. От тях – 48 души са с менингеоми и 46 души с хемисферални глиоми с различна степен на малигнитет. Диагнозите са поставени с компютърна томография или ядрен магнитен резонанс. Няма разлика в предоперативната подготовка на болните в двете клиники, както и в оперативната техника, освен в по-радикалното поведение при полусни тумори в неврохирургична клиника град Тур - лобектомия. Хистологичната верификация е според хистологичната класификация на туморите на ЦНС (СЗО, 2000). Двадесет и четири болни- 26% са имали епилептични пристъпи предоперативно. При двадесет и двама са наблюдавани генерализирани или вторично генерализирани епилептични пристъпи. При двама са установени парциални епилептични пристъпи. Както предоперативно така и следоперативно всички болни са били в съзнание, на собствено дишане, преведени в клиниката от реанимация на следващия оперативен ден. В групите не са включени болни с тежко следоперативно протичане, което е налагало продължителна изкуствена белодробна вентилация. В най-критичните първи 10 дни след операцията е проведена профилактика на епилептични пристъпи с Depakine Chrono 500 mg – два пъти дневно. Допълнително е прилагано противоточно (кортикостероиди и манитол) и аналгетично лечение. Провеждана е задължителна профилактика с N2 блокер. Болните са били под непрекъснато общосоматично и неврохирургично наблюдение. Лабораторен анализ на кръвни показатели включително показатели за чернодробна и бъбречна функция са осъществени пред и следоперативно.

РЕЗУЛТАТИ

Менингеомите са отстранени макроскопски цялостно, с изключение на 5 случая с базална локализация. Глиомите са отстранени частично, с изключение на 6 случая с полусни глиоми, при които е извършена лобектомия с цялостно отстраняване на тумора - в 2 случая от тях е осъществена фронтална лобектомия, при 1 болен е направена окципитална лобектомия и при 3 болни- темпорална. Независимо

от вида на тумора, степен на злокачественост или локализация, епилептични пристъпи не са регистрирани в нито един от случаите за десет дневния период на наблюдение. Не са наблюдавани странични ефекти на медикамента.

ОБСЪЖДАНЕ

Наблюденията са осъществени в две неврохирургични клиники – една във Франция и една в България. Няма съществени различия в етапите на поставяне на диагнозата, предоперативната подготовка, оперативната техника и воденето на следоперативния период. Няма статистически значима разлика във вида и тежестта на епилептичните пристъпи според локализацията или хистологичния вид на тумора (10). Затова сме представили и нашите болни в една група, провеждаща еднакво противоепилептично лечение. Все още няма сигурни литературни данни за ефикасността, на което и да е противоепилептично средство в превенцията на постоперативната епилепсия, въпреки многобройните, както експериментални, така и клинични изследвания. Сравняват се качествата на медикаментите и техните странични действия, видове епилептични пристъпи, които повлияват. Според това може да се направи избор на първи медикамент. Болните с мозъчни тумори не правят изключение. Група от 716 пациенти (5), с генерализирана и неклассифицирана епилепсия са проследени 5 години. Получени са статистически достоверно по-добри резултати при лечение с валпроат. Според авторите този медикамент по-добре се понася от топирамаат и е по-ефикасен от ламотрижин. Така се налага като първо средство на избор при генерализирана и неклассифицирана епилепсия. По данни на двойно слъпо проучване за сравняване на ефективността на фенитоин и валпроат при болни преживели краниотомия се установява сходна ефективност на двата медикамента, но броят на прекъснатите лечения поради странични ефекти на фенитоина е бил 2,5 пъти по-голям. В групата не е имало пациенти с чернодробно заболяване в напреднал стадий. На същото становище е и (3). Валпроатът е най-подходящ като първо средство за монотерапия на епилептични пристъпи. Комплексно наблюдение извършват (2) върху 122 деца разделени в три групи – здрави, нелекувани епилептици, и епилептици лекувани с валпроат, карбамазепин, фенобарбитал, като се установява, че монотерапията с валпроат осигурява най-добър оксидативен/антиоксидативен баланс. В друго проучване (6) не е така категоричен с кой медикамент трябва да се стартира противоепилептичната монотерапия. Съобщава за близки резултати на карбамазепин и валпроат. Притеснителни факти излага (4). Този колектив съобщава за тежки усложнения при деца лекувани с карбамазепин – коронарна атеросклероза и миокарден инфаркт, хиперхолестеролемия, лява вентрикуларна хипертрофия, мозъчни инфаркти, периферно съдови нарушения. Може да се предположи, че такива странични ефекти се очакват и при възрастни болни с мозъчни тумори. Тези болни претърпяват екартиране или резекция на мозъчната кора и следоперативно са с влошена мозъчна кръвна циркулация и мозъчен оток. Не могат да се пренебрегнат описаните наблюдения. Същият колектив изследват болни лекувани с валпроат и карбамазепин и установяват, че капилярната плътност и капилярният диаметър се редуцират, а вискозитетът на плазмата и агрегацията на еритроцитите се увеличават при приложението и на двата медикамента. Разбира се влиянието на всеки медикамент е комплексно върху организма. Странични ефекти могат да се наблюдават и при по-краткотрайно приемане на медикамента, но в серията с нашите пациенти не наблюдавахме такива. Това се отнася и за болните претърпели тежки ин-

тервенции като лобектомии, за отстраняване на полусни тумори. Не сме имали случаи на венозен или артериален тромбемболитизъм, нито раздвижване на чернодробни или бъбречни показатели. Проучено е (1) влиянието на валпроата и карбамазепина върху хомоцистеиновата обмяна за пет месечен период на наблюдение. Серумното ниво на хомоцистеина нараства при двете групи, а обмяната на фолиева киселина и вит В12 се влошава в групата лекувана с карбамазепин. Друг колектив (10) не препоръчва профилактично лечение при болни с мозъчни тумори, ако не са имали епилептични пристъпи. Авторите считат за противопоказано приложението на ензим-индуциращи противоепилептични медикаменти поради взаимодействието им с химиотерапевтиците. При нужда на базата на голям клиничен опит авторите препоръчват монотерапия с валпроат, и допълнително ако пристъпите продължават – леветирацетам. Рискът от когнитивни нарушения от употреба на противоепилептични медикаменти нараства след оперативна намеса и евентуално лечение, затова авторите препоръчват внимателен подбор на медикамент, доза и продължителност на приложение. Обект на нашето изследване са първите следоперативни дни. Считаме, че избраният медикамент за противоепилептична профилактика трябва да е един, да може да бъде прилаган при нужда продължително време, без нежелани взаимодействия с други медикаменти. (7) обсъжда противоречивите резултати от различни изследвания като прави няколко извода:

1 Противоепилептична профилактика при неврохирургично болни трябва да се прилага за кратък период – 7 дни, но този срок не е достатъчен за по-късна превенция на епилептични пристъпи при мозъчни неоплазми.

2 Използването на фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал при болни провеждащи лечение може да доведе до тежки, дори фатални кожни алергични реакции. Същите медикаменти увеличават клирънса, намаляват клиничния ефект на кортикостероидите и химиотерапевтиците, тъй като те също се метаболизират от цитохром P450. При обща статистика на заболяемостта от мозъчни неоплазми в САЩ се установяват 200 000 новодиагностицирани болни (9). От тях 20 - 40 % са със епилептична симптоматика. След мултицентричен, статистически анализ и преглед на литературата, препоръчва да не се прилага профилактично лечение с антиконвулсант при болни с първични и вторични мозъчни тумори, които не са имали епилептични пристъпи, тъй като рискът от странични ефекти е по-голям. На същото становище е и (11). Авторите добавят, че неврохирургите в САЩ, въпреки направените анализи продължават да прилагат ранна следоперативна профилактика на болни с мозъчни тумори. По-различна гледна точка представя (9). Според този колектив, рискът от епилептични пристъпи е по-голям при разположение на тумора в централна зона, при ниска степен на малигнитет или множественост. При липса на клинично проявени епилептични пристъпи не е уместна профилактика, поради взаимодействията на противоепилептичните медикаменти с химиотерапевтици и кортикостероиди. В другите случаи е по-добре да се използва медикамент, чийто метаболизъм не е свързан с цитохром P450 ензимен комплекс. Ние считаме, че ранната постоперативна профилактика с противоепилептични медикаменти при болни оперирани за мозъчни тумори е задължителна – независимо от вида на тумора, наличието или не на предоперативни епилептични пристъпи. Предложения период от 7 дни за профилактика в следоперативния период е прекалено кратък. В рамките на 10-15 дни все още е налице перифокален оток, продължава резорбцията на кръвта в оперативното поле, както и от субарахноидното пространство. Активира се макрофагналната

система за отстраняване на некротични и апоптотични клетки. Този процес продължава с месеци. Точно в този период част от болните провеждат лечебно лечение, което също травмира мозъка. Не би било удачно ранното профилактично лечение да се спира на седмия ден, а в по-късен етап при регистриран епилептичен пристъп да се започва отново. В нашата серия не са наблюдавани клинично проявени епилептични пристъпи и сред болните, които предоперативно са имали такива. Данните от литературата, както и нашите наблюдения, ни дават основание да приемем, че избраният медикамент в тази доза е подходящ и достатъчен да ги купира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранната постоперативната профилактика с Деракіне хроно на епилептични пристъпи при болни с мозъчни тумори е надеждна и без нежелани ефекти на медикамента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, Voudris K, Katsarou E, Mastroyianni S, Garoufi A. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006 Oct;71(2-3):229-32.
2. Aycicek A, Iscan A. The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. *Eur Neurol.* 2007;57(2):65-9.
3. Ben-Menachem E, Schmitz B, Tomson T, Vajda F. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in adults. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;184:14-27.

4. Gerstner T, Woelfing C, Witsch M, Longin E, Bell N, König S. Capillary microscopy and hemorheology in children during antiepileptic monotherapy with carbamazepine and valproate. *Seizure.* 2006 Dec;15(8):606-9.
5. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
6. Marson AG, Williamson PR, Taylor S, Maguire M, Chadwick DW. Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy for early epilepsy and single seizures. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1872-5.
7. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S14-8.
8. Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol.* 2006 Jun;33(3):333-41.
9. Stevens GH. Antiepileptic therapy in patients with central nervous system malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006 Jul;6(4):311-8.
10. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):421-30.
11. Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 2006 Dec;80(3):313-32.

Адрес за кореспонденция

*Д-р Йордан Панов ДМ
Клиника по неврохирургия
МБАЛ „Царица Йоанна”
Ул. Бяло море № 8
1504 София*

Информации

ОБУЧИТЕЛЕН КУРС НА ЕВРОПЕЙСКАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА И СЪВМЕСТНА НАУЧНА СРЕЩА НА ЕВРОПЕЙСКАТА И БЪЛГАРСКАТА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРООНКОЛОГИЯ

И. Велчева

От 18 до 20 октомври 2007г. в София се проведе вторият Регионален обучителен курс на Европейската федерация на неврологичните дружества (ЕФНД), организиран съвместно с Българското дружество по неврология, Европейската (ЕАНО) и Българската (БАНО) асоциация по невроонкология. Курсът беше организиран с финансовата подкрепа на двете европейски научни институции и на фармацевтичните компании. В него взеха участие 129 невролози, неврохирурзи и общопрактикуващи лекари от цялата страна. Лектори на курса бяха номинираните от ЕФНД водещи европейски невролози: проф. А. Федерико, проф. Й. Кеселринг, проф. Д. Брасат, проф. М. Билярд, проф. С. Невсималова, проф. К. Басети, проф. В. Гризод, проф. Р. Софиети, проф. Р. Грант, проф. М. Велер. От българска страна участваха проф. Ив. Миланов, проф. В. Бусарски, проф. Т. Хаджиева, доц. Н. Делева, доц. М. Миланова, г-р А. Капрелян.

Програмата на първия ден започна с лекция на проф. Федерико за генетичните левкоенцефалопатии, последвана от проф. Миланов, който представи съвременните аспекти на клиничните синдроми при множествена склероза. Проф. Кеселринг запозна слушателите с проблемите на неврореабилитацията при това заболяване, а проф. Д. Брасат – с медикаментозното лечение. Следобедните семинари включваха представяне на клинични случаи и допълнителни обсъждания на представените теми.

Темата на втория ден - разстройства на съня беше представена от проф. Билярд, проф. Невсималова, проф. Басети и доц. Миланова, които запознаха участниците в курса с нарколепсията, сънната апнея, синдрома на

неспокойните крака и разстройствата на съня в детска възраст. Лекциите и следобедните семинари бяха богато илюстрирани с видеопрезентации.

Програмата на третия ден беше организирана от ЕАНО и БАНО. Лекциите на проф. Гризод, проф. Софиети, проф. Грант, проф. Велер бяха посветени на мозъчните метастази и тяхното лечение, както и на стандартите в лечението на злокачествените глиомы. За широкото представяне на проблемите на невроонкологията допринесоха и българските лектори: проф. Хаджиева и проф. Бусарски с лекции върху радиотерапията при мозъчни метастази и глиомы и съответно върху хирургичното лечение на глиомите и доц. Делева и г-р Капрелян - с представяне на клинични случаи. Интересната програма завърши с кръгла маса на тема, съвременното състояние на невроонкологията в България, неговото бъдеще, стратегия и развитието.

Официалният език на курса беше английски. За участниците беше осигурен симултанен превод и книжка с тезисите на лекциите. За тях беше организиран и изпит с тест и тези, които покриха изискванията на теста, получиха сертификата за участие и успешно положен изпит на ЕФНД.

Голяма част от участниците присъстваха за първи път на обучителен курс на ЕФНД. Те изразиха задоволството си от избора на темите, добре подготвените лекции с чудесни илюстрации и интересните дискусии. Оценката им беше за много полезен и добре организиран курс, който е помогнал за обогатяване на знанията им и на клиничната им практика. Всички те препоръчаха редовно организиране на подобни прояви в България.