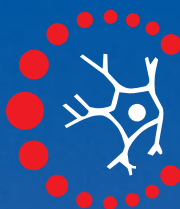


# Българска Неврология

# Bulgarian Neurology

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



ТОМ 8 / БРОЙ 3  
СЕПТЕМВРИ, 2008

VOLUME 8 / NUMBER 3  
SEPTEMBER, 2008

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

#### ХЕМИЛИЦЕВ СПАЗЪМ

*К. Костов* ..... 91

#### НЕВРОПРОТЕКТИВНИ СТРАТЕГИИ И АЛТЕРНАТИВИ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

*Д. Масларов* ..... 95

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

#### РАЗКРИВАНЕ НА СЕЛЕКТИВНИ ИНДИКАЦИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ПОЛИТЕРАПИЯ КЪМ МОНОТЕРАПИЯ С ТОПИРАМАТ: ПРОУЧВАНЕ, БАЗИРАНО НА ПРАКТИКАТА ОТ ГЕНОТИПА НА АПОЕ

*Р. Велizarова, М. Португал, П. Жентон* ..... 99

#### ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТЕНЗИВНИ СПОНТАННИ ИНТРАЦЕРЕБРАЛНИ ХЕМАТОМИ

*Т. Ефтимова, И. Иванов, А. Петков* ..... 103

#### ЕФЕКТ НА ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ЕПИЛЕПТОГЕННИЯ ФОКУС ВЪРХУ КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ НА ПАЦИЕНТИ С КРИПТОГЕННА ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

*Р. Велizarова, Л. Трайков* ..... 108

#### НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В РАННИЙ СТАДИЙ НА ПАРКИНСОНОВА ДЕМЕНЦИЯ И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

*М. Петрова, М. Райчева, Я. Желев, Ш. Мехрабиан, И. Петрова, Х. Крушков, Ч. Еленков, Л. Трайков* ..... 112

#### ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА УПОТРЕБАТА НА СИТИКОЛИНЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ

*Г. Петрова* ..... 115

### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

#### ХАРАКТЕРИСТИКА НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ В РАННИЙ СТАДИЙ НА БОЛЕСТТА НА ХЪНТИНГТОН

*М. Петрова, М. Райчева, Л. Трайков* ..... 120

## CONTENTS

### REVIEWS

#### HEMIFACIAL SPASM

*K. Kostov* ..... 91

#### NEUROPROTECTION STRATEGIES AND ALTERNATIVES IN PARKINSON'S DISEASE

*D. Maslarov* ..... 95

### ORIGINAL PAPERS

#### WITHDRAWAL TO MONOTHERAPY TO UNCOVER SELECTIVE INDICATIONS: A PRACTICE-BASED STUDY ON TOPIRAMATE

*R. Velizarova, M. Portugal, P. Genton* ..... 99

#### TREATMENT OF HYPERTENSIVE SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMATOMAS

*T. Eftimov, I. Ivanov, A. Petkov* ..... 103

#### EFFECT OF THE LOCALIZATION OF THE EPILEPTOGENIC FOCUS OVER THE COGNITIVE FUNCTIONS IN THE PATIENTS WITH CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY

*R. Velizarova, L. Traykov* ..... 108

#### NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION IN EARLY STAGE OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES

*M. Petrova, M. Raicheva, A. Jelev, Ch. Mehrabian, I. Petrova, H. Krushkov, Ch. Elenkov, L. Traykov* ..... 112

#### PHARMACOECONOMIC CHARACTERISTICS OF CITICOLINE USAGE ACUTE STROKE THERAPY

*G. Petrova* ..... 115

### CASE REPORT

#### CHARACTERIZATION OF COGNITIVE PROFILE IN EARLY STAGE OF HUNTINGTON DISEASE

*M. Petrova, M. Raycheva, L. Traykov* ..... 120

# 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-до/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

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

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

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

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

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

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

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8

МБАЛ " Царица Йоанна " - ЕАД Клиника по неврология

Проф. П. Стаменова

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

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

All authors should approve and sign the final manuscript.

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

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.

Department of Neurology University Hospital „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ	CONTENTS
ОБЗОРИ	REVIEWS
ХЕМИЛИЦЕВ СПАЗЪМ	HEMIFACIAL SPASM
<i>К. Костов</i> .....91	<i>K. Kostov</i> .....91
НЕВРОПРОТЕКТИВНИ СТРАТЕГИИ И АЛТЕРНАТИВИ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ	NEUROPROTECTION STRATEGIES AND ALTERNATIVES IN PARKINSON'S DISEASE
<i>Д. Масларов</i> .....95	<i>D. Maslarov</i> .....95
ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ	ORIGINAL PAPERS
РАЗКРИВАНЕ НА СЕЛЕКТИВНИ ИНДИКАЦИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ПОЛИТЕРАПИЯ КЪМ МОНОТЕРАПИЯ С ТОПИРАМАТ: ПРОУЧВАНЕ, БАЗИРАНО НА ПРАКТИКАТА ОТ ГЕНОТИПА НА АПОЕ	WITHDRAWAL TO MONOTHERAPY TO UNCOVER SELECTIVE INDICATIONS: A PRACTICE-BASED STUDY ON TOPIRAMATE
<i>Р. Велizarова, М. Португал, П. Жентон</i> .....99	<i>R. Velizarova, M. Portugal, P. Genton</i> .....99
ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТЕНЗИВНИ СПОНТАННИ ИНТРАЦЕРЕБРАЛНИ ХЕМАТОМИ	TREATMENT OF HYPERTENSIVE SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMATOMAS
<i>Т. Ефтимов, И. Иванов, А. Петков</i> .....103	<i>T. Eftimov, I. Ivanov, A. Petkov</i> .....103
ЕФЕКТ НА ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ЕПИЛЕПТОГЕННИЯ ФОКУС ВЪРХУ КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ НА ПАЦИЕНТИ С КРИПТОГЕННА ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ	EFFECT OF THE LOCALIZATION OF THE EPILEPTOGENIC FOCUS OVER THE COGNITIVE FUNCTIONS IN THE PATIENTS WITH CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY
<i>Р. Велizarова, Л. Трайков</i> .....108	<i>R. Velizarova, L. Traykov</i> .....108
НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В РАННИЯ СТАДИЙ НА ПАРКИНСОНОВА ДЕМЕНЦИЯ И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ	NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION IN EARLY STAGE OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES
<i>М. Петрова, М. Райчева, Я. Желев, Ш. Мехрабиан, И. Петрова, Х. Крушков, Ч. Еленков, Л. Трайков</i> .....112	<i>M. Petrova, M. Raicheva, A. Jelev, Ch. Mehrabian, I. Petrova, H. Krushkov, Ch. Elenkov, L. Traikov</i> .....112
ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА УПОТРЕБАТА НА CITICOLINE ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ	PHARMACOECONOMIC CHARACTERISTICS OF CITICOLINE USAGE ACUTE STROKE THERAPY
<i>Г. Петрова</i> .....115	<i>G. Petrova</i> .....115
ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ	CASE REPORT
ХАРАКТЕРИСТИКА НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ В РАННИЯ СТАДИЙ НА БОЛЕСТТА НА ХЪНТИНГТОН	CHARACTERIZATION OF COGNITIVE PROFILE IN EARLY STAGE OF HUNTINGTON DISEASE
<i>М. Петрова, М. Райчева, Л. Трайков</i> .....120	<i>M. Petrova, M. Raycheva, L. Traykov</i> .....120
ХЕМИЛИЦЕВ СПАЗЪМ ПРИ ВЕРТЕБРАЛНА ДОЛИХОЕКТАЗИЯ	HEMIFACIAL SPASM IN VERTEBRAL DOLICHOECTASIA
<i>К. Костов</i> .....123	<i>K. Kostov</i> .....123
GEFS+: НОВА SCN1A МУТАЦИЯ ПРИ ДВАМА БРАТЯ С РАЗЛИЧНА КЛИНИЧНА КАРТИНА	GEFS+: A NOVEL SCN1A MUTATION IN TWO AFFECTED SIBLINGS WITH DIFFERENT CLINICAL PICTURE
<i>П. Димова, И. Йорданова, В. Божинова, А. Йорданова</i> .....125	<i>P. Dimova, I. Jordanova, V. Bojinova, A. Jordanova</i> .....125
ТРОМБОЗА НА СИНУС ТРАНЗВЕРЗАЛИС СИНИСТРА ПРИ ПАЦИЕНТ С ЖЕЛЯЗОДЕФИЦИТНА АНЕМИЯ	THROMBOSIS OF LEFT TRANSVERSAL SINUS IN A PATIENT WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA
<i>В. Петрова, К. Генов, Т. Ефтимов, К. Принова, Г. Гаврилова</i> .....129	<i>V. Petrova, K. Genov, T. Eftimov, K. Prinova, G. Gavrilova,</i> .....129
ИНФОРМАЦИИ	INFORMATION
XI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ 14-16 МАЙ 2009 НДК СОФИЯ	XI NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY 14.16MAY 2009 SOFIA
.....132	.....132
СЪОБЩЕНИЕ ОТ УС НА СБДН	INFORMATION FROM BULGARIAN SOCIETY OF NEUROLOGY
.....133	.....133
НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕ 23-25 ОКТОМВРИ 2008 ПАРК ХОТЕЛ "МОСКВА" – СОФИЯ	NATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY AND PHYSIATRY 23-25 OCTOBER PARK HOTEL MOSKVA – SOFIA
<i>Информация М. Клисурски, Е. Варбек</i> .....135	<i>Information M. Klisursky, E. Vervek</i> .....135

## Обзор ХЕМИЛИЦЕВ СПАЗЪМ

К. Костов

Неврологична клиника, Медицински институт – МВР, София

### SUMMARY HEMIFACIAL SPASM

*K. Kostov*

*Clinic of Neurology, Medical Institute-Ministry of Interior,  
Sofia*

Hemifacial spasm (HFS) consists of spontaneous, clonic, repetitive, involuntary twitching of facial musculature and at times sustained tonic contractions or contracture. Primary HFS is commonly attributed to vascular loops compressing the seventh cranial nerve at its exit zone from the brainstem. The facial nerve compression is thought to lead to ephaptic transmission and to hyperactivity of the facial nucleus, resulting in the involuntary facial movements. Secondary HFS frequently follows peripheral facial palsy or may arise from facial nerve damage produced by tumors, demyelinating disorders and traumatism. It is important to distinguish HFS from other causes of facial spasms, such as psychogenic facial spasm, facial tic, facial myokymia, blepharospasm, and tardive dyskinesia. Magnetic resonance imaging and angiography studies frequently demonstrate vascular compression of the root exit zone of the facial nerve. Microvascular decompression of the ipsilateral facial nerve is the definitive treatment for HFS. Botulinum toxin injection to the facial muscles is another alternative effective treatment. Medical treatment of HFS has had limited success.

**KEY WORDS:** hemifacial spasm, clinical features, differential diagnosis, investigations, treatment.

### РЕЗЮМЕ

Хемилицевият спазъм (ХС) е състояние на спонтанни, клонични, повтарящи се, неволеви потрепвания на лицевата мускулатура, на моменти преминаващи в продължителна тонична контракция или контрактура. Първичният ХС най-често е в резултат на компресия на п. *facialis* от съдова бримка в областта на излизането му от мозъчния ствол. Компресията води до ефаптична трансмисия в тази зона и до хиперактивност в моторното ядро, което рефлектира в неволеви движения в лицевите мускули. Вторичният ХС често е резултат от преживяна парализа на Белл или може да възникне от периферно нервна увреда при тумори, демиелинизираци заболявания и травми. Важно е разграничаването на ХС от други лицеви движения като психогенни лицеви спазми, лицева миокимия, блефароспазм и дискинезия. Магнитно резонансната томография и ангиография в большинството от случаите установява съдова компресия в изходната зона на лицевия нерв. Микроваскуларната декомпресия на ипсилатералния лицев нерв е дефинитивното лечение на ХС. Алтернативно ефективно консервативно лечение е инжектирането на ботулинов токсин в засегнатите мускули. Медикаментозното лечение на ХС е с ограничен ефект.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хемилицев спазъм, клинична картина, диференциална диагноза, изследвания, лечение.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хемилицевият спазъм (ХС) е състояние на спонтан-

ни, клонични, повтарящи се, неволеви потрепвания на лицевата мускулатура, на моменти преминаващи в продължителна тонична контракция или контрактура (1, 8, 11). ХС започва най-често от инфериорната част на т. *orbicularis oculi* и постепенно се въвлечат и по-долни групи мускули инервирани от п. *facialis* (1, 11, 39). ХС както и другите неволеви лицеви движения, освен дискомфорта, водят до социална изолация и засягат качеството на живот на пациентите. Като неволево лицево движение диагнозата на ХС често се пропуска и симптомите се отдават на стрес или повишена тревожност. Разграничаването на ХС от другите неволеви лицеви движения е важно с оглед прилагане на адекватна терапия.

### ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Епидемиологичните данни в литературата за ХС са недостатъчни. В проучване обхващащо част от населението на Минесота, Auger и Whisnant (1990) установяват средна заболеваемост от 0.78 на 100000 (0.81/100000 при жените и 0.74/100000 при мъжете), като най-висока честота е наблюдавана за възрастта между 40 и 79 г. При жените е установена болестност от 14.5 на 100000, а при мъжете 7.4 на 100000 (2). Болшинството от случаите на ХС са спорадични, но са описани и фамилни случаи (9, 12, 29), което предполага, че част от пациентите могат да имат генетична предиспозиция за развитие на заболяването.

### ЕТИОЛОГИЯ

Някои автори разделят ХС на първичен (идиопатичен) и вторичен (симптоматичен). Първичният ХС най-често се свързва със съдово нервен конфликт в областта на излизане на п. *facialis* от мозъчния ствол (5). Най-често се установява компресия от бримки на предна и задна долни малкомозъчни артерии, по-рядко от дислокация, елонгация или долхоектазии на вертебралните артерии. Pierry и Cameron (1979) описват случай на ХС причинен от артерио-венозна малформация в ЗЧЯ при който лицевата мускулатура се е контрахирала синхронно с пулса на пациента и спазмите са отзвучали напълно след резекция на съдовете компресиращи лицевия нерв (32). Maqoob и сътр. (1978) описват случай при жена на средна възраст, която развива ХС като първа проява на аневризма на бифуркацията на вертебралната артерия и а. *cerebellaris post. inf.* оказваща компресия върху ипсилатералния п. *facialis* (27). Съществуват и други съобщения за редки случаи на ХС в резултат на компресия от аневризма (14, 26).

Вторичният ХС най-често е следствие на прекарана парализа на Белл, или е в резултат на екстрааксиални мас лезии като холестеатом с разпространение към понто-церебеларния ъгъл (8), невриноми на VII ЧМН във вътрешния слухов канал, менингеоми, паротидни тумори, (8, 13), невриноми на н. *статоакустикус*, или ангиоми в задна черепна ямка (13). При пациентите с ХС причинен

от тумори в ЗЧЯ се установяват обикновено и други локализиращи симптоми като минитус, загуба на слуха, нестабилност на походката и нистагъм (13). Рядко ХС може да е в резултат на стволова исхемия, понтинни тумори или плаки на демиелинизация при пациенти с МС (1, 11). Съществуват случаи на ХС причинени от контралатерални пространство заемащи процеси в ЗЧЯ, вероятно следствие на дислокация на мозъчния ствол (14).

Наблюдавана е връзка между системното артериално налягане и развитието на ХС. Oliveira и съпр. (1999) ретроспективно проучват 48 случая с ХС и установяват, че 66.7% от тях са със артериална хипертония. При 16 от пациентите чрез МРТ е установена патологична извитост на съдовете. Авторите предполагат, че хипертонията е рисков фактор за развитие на ХС, тъй като продължителните и лошо контролирани високи стойности на артериалното налягане водят до дилатация и елонгация на кръвоносните съдове, които могат да окажат компресия върху п. facialis на мястото му на излизане от мозъчния ствол (31). Подобни резултати съобщават и други автори (10, 38). В свое проучване Тап (2003) установява, че хипертонията не е рисков фактор за развитие на ХС за Азиатска популация от пациенти. Те проследяват 117 последователни пациенти с ХС и ги сравняват с контролна група от 245 пациента и не установяват сигнификантна разлика в преваленцията на артериалната хипертония в двете групи (38).

#### КЛИНИЧНА КАРТИНА

Най-често пациентите са на средна възраст и са жени. Макар и рядко ХС е описван и при деца (35). Обикновено първите оплаквания са от неволеви спазми на п. orbicularis oculi водещи до затваряне на окото и повлияващи зрението. За няколко месеца или година спазмите се разпространяват и обхващат ипсилатерално и други мускули на лицето, като съкращенията са винаги синхронни. Wang и Jankovic (1998) проучват ретроспективно 158 пациенти с ХС и сравняват техните клинични симптоми с тези на 95 пациенти с изолиран блефароспазм или краниална дистония. Установяват, че 90% от пациентите в началото имат периокуларно мускулно въвличане, влошаване на симптомите при емоционален стрес, безпокойство или определени волеви движения на лицевата мускулатура и облекчаване на симптомите при релаксация (въпреки, че при 80% от пациентите, движенията персистират по време на сън), употреба на алкохол и ипсилатерален сензитивен стимул като например докосване (40). При хроничния ХС може да е налице лека остатъчна слабост на лицевата мускулатура (11). От 158-те пациенти, 8 са имали ипсилатерална тригеминална невралгия, 9 са имали анамнеза за ипсилатерална парализа на Bell и 3 са имали родственици с подобни симптоми (40).

Едно от най-ранните проучвания на ХС е това на Elni и Woltman през 1945 г. Авторите описват 106 пациенти с ХС, диагностицирани в Mayo Clinic. Те установяват, че 9 от пациентите имат един или повече периоди на спонтанни ремисии продължаващи от седмици до години преди повторното появяване на спазмите. В това проучване 16 от пациентите имат ипсилатерална слабост на лицевата мускулатура и 14 имат нарушен слух от същата страна. Авторите изказват становището, че лезиите причиняващи спазъма са разположени в моторното ядро или в проксималната част на п. facialis (10). Те не са установили заболяването при деца. Други автори признават наличието на заболяването и в детс-

ката възраст, въпреки, че педиатричните случаи, според тези автори, рядко са идиопатични и по-често са причинени от стволови тумори или друга мозъчно-стволова патология (8, 35). В друго проучване на Mayo Clinic за времето от 1960 до 1984 г. са диагностицирани 20 случая на ХС. Преобладава засягането на жените и по-често ангажиране на дясната лицева половина. При 19 от 20 пациенти началните симптоми са от п. orbicularis oculi и липсва анамнеза за парализа на Bell (2). Montagna и съпр. (1986) изследват промените при идиопатичния и постпаралитичния ХС по време на сън. И двата типа ХС могат да персистират по време на съня, като значимо се потискат по време на дълбоките му фази. Авторите предполагат, че това частично редуциране на ХС по време на отделни фази на съня е израз на централна инхибиция на компонентите от ядрото на п. facialis отговорни за спазмите (30).

Билатералният ХС се среща рядко (10, 11, 37). В проучванията на Mayo Clinic двустранният ХС се развива за период от време вариращ от 1 до 15 години между ангажирането на едната и другата страна, като засегнатата по-рано страна е с по-изразена тежест на симптомите (10). Клинично билатералния ХС може да бъде разграничен от другите двигателни лицеви нарушения чрез неедновременно ангажиране на двете страни на лицето и асинхронният характер на спазмите появяващи се във всяка страна (37, 40). Тап и Jankovic (1999) правейки обзор на литературата установяват, че в болшинството от случаите с билатерален ХС, началото е от лявата половина на лицето и е в резултат на съдова патология. Според тези автори честотата на билатералния ХС е между 0.6 и 5% от общия брой пациенти с ХС (37).

В литературата са описвани случаи на ХС наблюдаван в няколко члена на една и съща фамилия. Miwa и съпр. (2002) правейки обзор на литературата установяват описани 13 пациенти, като 10 от тях са от 5 фамилии с ХС. Начина на унаследяване е неуточнен, като се предполага автосомно доминантно с ниска пенетрантност (29). В описаните случаи с фамилен ХС преобладава засягането на лявата страна, с начало на симптомите на средна възраст при жените и млада възраст при мъжете. В основата на фамилията ХС вероятно стои генетична предразположеност на лицевия нерв към увреда на базата на анатомични особености или на вроден нисък праг на възбудимост на невроните в ядрото на нерва (29). Friedman и съпр. (1989) описват фамилия с ХС. Електрофизиологично, членовете на тази фамилия не са имали доказателства за лицева невропатия или генерация, но са имали залпове на спонтанни с нормална характеристика и повишаваща се честота моторни потенциални, възникващи след активни движения на лицевата мускулатура (12). Duff и съпр. (1999) описват пациент с фамилен тригеминална невралгия и контралатерален ХС. При този пациент ХС се е изявил преди тригеминалната невралгия, макар че осем други членове на фамилията от 3 поколения са имали само тригеминална невралгия. Тези съобщения подкрепят предположението за вродена предразположеност към някои краниални ризопатии или свръхвъзбудимост на централно нервни структури свързани с ядрата на ЧМН (9).

#### ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНА НАХОДКА

Auger (1979) описва електрофизиологичната находка при 23 пациенти с ХС, които не са имали анамнеза за прекарана парализа на Bell, или травма на п. facialis. Той установява, че всички пациенти с ХС имат синкинезии

на мигателния рефлекс, тестван и записван от *m. orbicularis oculi* и останалите мускули инервирани от инсилатералния лицев нерв. Освен това той установява вариабилност в ранните и късни отговори от *m. orbicularis oculi* при стимулация на инсилатералния супраорбитален нерв. Ранните отговори от *m. orbicularis oculi* са съвпадали с инсилатералния R1 отговор на мигателния рефлекс с корелация на късните отговори с инсилатералния R2 отговор при болшинството от пациентите. (3). Nogowitz (1987) осъществява концентрично изследване на лицевата мускулатура при пациенти с лицева миокимия и хемилицев спазъм и установява, че пациентите с миокимия имат синхронни редуващи се залпове от 2 до 7 потенциала на моторна единица с тихи периоди от 100 до 200 msec докато пациентите с ХС имат залпове от 1 до 10 потенциала на моторни единици с честота 60-70 Hz с тихи периоди от 7 до 8 sec. С настъпването на лицевия спазъм тихият период при пациентите с ХС се понижава до 80 – 150 msec (17). Електрофизиологичните техники са използвани от различни изследователи в опит да докажат една от двете основни теории за етиологията на ХС: ефасична трансмисия между съседни фибри в зоната на компресия на нерва или промяна в прага на възбудимост на невроните от моторното ядро на нерва, вторична на периферната увреда, водеща до повишена импулсация по моторните фибри на нерва. Sanders (1989) осъществява ЕМГ на единично мускулно влакно с измерване на jitter латерално разпространяващите се отговори при двама пациенти с хемилицев спазъм и установява, че в *m. orbicularis oculi* и *m. mentalis* има нисък jitter (под 60 ÷sec). което предполага, че тези отговори са предизвикани от електрическа трансмисия между клончета на лицевия нерв, а не от допълнителни централни синаптични връзки (34).

#### ПАТОАНАТОМИЧНА НАХОДКА

Ruby и Jannetta (1975) изследвайки биопсичен материал от лицев нерв, взет по време на декомпресивна опера-

ция при 3 пациенти с хемилицев спазъм, установяват зони на „хипермиелинизация“ и миелинови овоиди в част от влакната, редуващи се с нормално миелинизирани участъци (33). Kitagami (1974) изследва биопсичен материал при 2 пациенти с ХС и установява наличие на фибри с участъци на хипертрофирани миелинови обвивки редуващи се със зони на демиелинизация и нормално миелинизирани участъци (25).

#### ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Хемилицевият спазъм трябва да се разграничава клинично от други лицеви двигателни нарушения (Табл. 1) като блефароспазм, лицева миокимия, психогенни лицеви спазми, оромандибуларна дистония, лицеви моторни Джаксънови пристъпи, краниофациален миоклонус, хемимастикаторни спазми, тетанус, лицеви тикове или тремор и лицеви синкинезии след прекарана парализа на Bell (8, 11, 39).

#### ИЗСЛЕДВАНИЯ

Магнитно резонансната томография и магнитно резонансната ангиография повишиха значително възможностите за предоперативно установяване на съдово нервния конфликт (съдов контакт или компресия в изходната зона на коренчетата на *n. facialis*) и са метод на избор особено при пациентите които са склонни на микроваскуларна декомпресия както и при пациентите с атипични симптоми за ХС като слабост, хипестезия, други симптоми от мозъчния ствол или съседни ЧМН, за изключване на други причини за ХС. В проучване обхващащо 34 пациенти с ХС и 12 контроли, МРТ и МРА установяват съдово нервнен конфликт при 88% от пациентите с ХС (36).

#### ЛЕЧЕНИЕ

Хирургична микроваскуларна декомпресия  
Микроваскуларната декомпресия на инсилатералния лицев нерв като дефинитивно лечение на ХС се при-

Табл. 1 Диференциална диагноза на ХС

	Мускулни съкращения	Характер на съкращенията	Фактори влошаващи състоянието	Локализация
<b>ХС</b>	Интермитентни клонични или тонични контракции на мускулите инервирани от лицевия нерв. Мускулите са релаксирани между контракциите.	Когато са засегнати няколко мускула едностранно спазмите са синхронни. Когато има двустранно засягане спазмите не са билатерално синхронни	Спазмите се засилват при волеви движения, стрес, възбуда умора. Персистират по време на сън.	Най-често едностранно
<b>Лицева миокимия</b>	Вълнообразни движения на лицевата мускулатура	Ритмични контракции на единични мускулни фасцикули.	Засилват се при стрес, възбуда, умора.	Обикновено засяга само клепачите
<b>Психогенни лицеви спазми</b>	Интермитентна или постоянна контракция на лицевата мускулатура	Движенията са разнообразни, неритмични, с различна честота и интензитет	Засилват се при стрес, възбуда, умора. Повлияват се от плацебо лечение.	Засягат лицето и други части на тялото
<b>Блефароспазм и синдром на Meige</b>	Дистонични движения само в <i>m. orbicularis oculi</i> . Синдром на Meige включва блефароспазм и дистонични движения на лицевата мускулатура, като често се включват и мускули не инервирани от лицевия нерв	Форма на фокална дистония. Контракциите на горните и долни лицеви мускули са обикновено асинхронни	Засилват се при стрес, възбуда, умора. Почти отзвучават по време на сън	Обикновено засягането е двустранно
<b>Тикове</b>	Бързи стереотипни движения, които надобяват нормални, координирани движения. Може да включват мускулни групи не инервирани от лицевия нерв.	Движенията са различни по интензитет и са ритмични	Възможна е волева репродукция и потискане на движенията	Обикновено са въввлечени и други мускули не инервирани от лицевия нерв
<b>Дискинезии</b>	Хореични или дистонични движения на мускули, включително и не инервирани от лицевия нерв	Движенията са нерегулярни, когато има въввлечане на горни и долни лицеви мускули контракциите са асинхронни	Засилват се при стрес, възбуда, умора.	Обикновено засягат оро-фациалната зона

\*Модификация по Тап (2002) (39)



лага повече от 30 г. През 1977 г. Jannetta и сътр. съобщават резултатите при 45 пациенти с ХС подложени на това лечение. Най-честата причина която установяват оперативно е съдово невен конфликт с а. cerebellaris post. inf. и по-рядко с а. cerebellaris ant. inf. и а. vertebralis (21). През 1980 г. Jannetta публикува резултатите от оперативното лечение на 229 пациента с ХС, като 88% са с отлично повлияване от лечението (при 12 пациента се е наложила повторна операция и само при 5 не е постигнат успех) (22). Auger и сътр. (1990) публикуват резултатите на Mayo Clinic от микроваскуларната декомпресия при 54 пациента с ХС за периода от 1975 до 1984 г. Най-чест съдово нервен конфликт е установен между лицевия нерв и а. cerebellaris ant. inf. Средното проследяване на пациентите е 4 г. като 91% от тях са имали пълно отзвучаване на симптомите след една оперативна интервенция (2). Varkeг и сътр. (1995) публикуват резултатите от хирургичното лечение на 782 пациента с ХС. При 68.2% от тях установяват компресия на нерва от а. cerebellaris post. inf. Пълно отзвучаване на симптомите на края на първата година са имали 86% от пациентите, а на края на десетата година – 79% (4). Най-честите усложнения на микроваскуларната декомпресия на лицевия нерв включват преходна или лека остатъчна лицева слабост (2, 4, 18, 21, 26), замаяност (2, 18, 26), атаксия, стволна исхемия (4), трайна зазуба на слуха ипсилатерално (2, 4, 18, 21, 22, 26). Средната честота на усложненията варира според различните автори между 3.2 и 8.9% (24)

#### ДРУГО ЛЕЧЕНИЕ

Инжектирането на ботулинов токсин в засегнатите лицеви мускули при пациенти с ХС се прилага като алтернативно лечение на декомпресивната микрохирургия. Jost и Kohl (2001) правят обзор на достъпните в литературата случаи и намират над 2000 пациента с ХС в отворената изследвания и близо 100 пациента от двойно слепи, плацебо контролирани проучвания. Установяват добро или отлично повлияване на симптомите в 76% до 100% от пациентите със средна продължителност на ефекта между 2.6 и 4 месеца. Установените странични ефекти се свеждат до преходни симптоми на сухото око (7%-18.1%), ипсилатерална птоза (2.8-23.3%), слабост на лицевата мускулатура (17.6-97%) свързана от окомото (5.5%) и диплопия (1-6%) (23). Продължителността на терапевтичния ефект не се променя с повтарящите се инжекции. Defazio и сътр. (2002) проследяват 65 пациента с ХС лекувани с инжектиране на ботулинов токсин в продължение на 10 г. и установяват че степента на повлияване и продължителността на ефекта не се променят за целия период на лечение и кумулативната годишна доза за пациент остава една и съща за целия период, като ефекта е добър или отличен при 95% от пациентите (7). Електрофизиологичните изследвания при пациентите лекувани с ботулинов токсин установяват продължаващи спонтанни залпове от потенциали на моторни единици, но с по-малки амплитуди, въпреки липсата на клинично установими спазми (15). Тази находка не е изненадваща от гледна точка на действието на ботулиновия токсин върху невромускулното предаване, без потенциален ефект върху проксималната нервна възбудимост (15).

Медикаментозното лечение на ХС е с ограничени възможности. Carbamazepine (11, 28, 35) gabapentin (6), clonazepam (11, 16, 28), baclofen и diazepam (19, 28) всичките те водят до някакво подобрение, макар, че страничните им ефекти ограничават приложението им при много

от случаите (16, 19, 28). Според Jankovic 1994 медикаментозното лечение е показано само при леки случаи на ХС (20). В ретроспективно проучване върху 119 пациента е установено, че комбинацията от инжектиране на ботулинов токсин и медикаментозно лечение има добър ефект, но болшинството от пациентите са определили инжекциите на ботулинов токсин като тяхно основно лечение (28).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорова, О., Ванева, С. Хемифациален спазъм с описание и анализ на 10 случая. Българска неврология, 2005, (5), 2:76-80.
2. Auger, R., Whisnant, J. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota 1960 to 1984. Arch. Neurol, 1990, 47, 1233.
3. Auger, R. Hemifacial spasm: clinical and electrophysiologic observations. Neurology, 1979, 29, 1261.
4. Barker, F., Jannetta, P., Bissonette, D. et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm. J. Neurosurg, 1995, 82, 201.
5. Colosimo, C., Bologna, M., Lamberti, S. A Comparative Study of Primary and Secondary Hemifacial Spasm. Arch Neurol, 2006, 63, 441-444.
6. Daniele, O., Caravaglios, G., Marchini, C. Gabapentin in the treatment of hemifacial spasm. Acta Neurol. Scand, 2001, 104, 110.
7. Defazio, G., Abbruzzese, G., Girlanda, P. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm. Arch. Neurol, 2002, 59, 418.
8. Digre, K., Corbett, J. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism and treatment. Adv. Neurol, 1988, 49, 151.
9. Duff, J., Spinner, J., Lindor, N. Familial trigeminal neuralgia and contralateral hemifacial spasm. Neurology, 1999, 53, 216.
10. Ehni, G., Woltman, H. Hemifacial spasm: review of 106 cases. Arch. Neurol. Psychiatry, 1945, 53, 205.
11. Evidente, V., Adler, C. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin. Proc, 1998, 73, 67.
12. Friedman, A., Jamrozik, Z., Bojakowski, J. Familial hemifacial spasm. Mov. Disord, 1989, 4, 213.
13. Galvez-Jimenez, N., Hanson, M., Desai, M. Unusual causes of hemifacial spasm. Semin. Neurol, 2001, 21, 75.
14. Gardner, W., Sava, G. Hemifacial spasm - a reversible pathophysiologic state. J. Neurosurg, 1962, 19, 240.
15. Geller, B., Hallett, M., Ravits, J. Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm: clinical and electrophysiologic studies. Muscle Nerve, 1989, 12, 716.
16. Herzberg, L. Management of hemifacial spasm with clonazepam. Neurology, 1985, 35, 1676.
17. Horowitz, S. Hemifacial spasm and facial myokymia: electrophysiological findings. Muscle Nerve, 1987, 10, 422.
18. Illingworth, R., Porter, D., Jakubowski, J. Hemifacial spasm: a prospective, long-term follow-up of 83 cases treated by microvascular decompression at two neurosurgical centres in the United Kingdom. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1996, 60, 72.
19. Iwakuma, T., Matsumoto, A., Nakamura, N. Hemifacial spasm: comparison of three different operative procedures in 110 patients. J. Neurosurg, 1982, 57, 753.
20. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. Curr. Opin. Neurol 7, 1994:358.
21. Jannetta, P., Abbasy, M., Maroon, J. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. J. Neurosurgery, 1977, 47, 321.
22. Jannetta, P. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. Ann. Surg, 1980, 192, 518.
23. Jost, W., Kohl, A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. J. Neurol, 2001, 248(Suppl. 1), 21.
24. Kondo, A. Follow-up results of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. Neurosurgery, 1997, 40, 46.
25. Kumagami, H. Neuropathological findings of hemifacial spasm and trigeminal neuralgia. Arch. Otolaryngol, 1974, 99, 160.
26. Loeser, J., Chen, J. Hemifacial spasm: treatment by microsurgical facial nerve decompression. Neurosurgery, 1983, 13, 141.
27. Maroon, J., Lunsford, D., Deeb, Z. Hemifacial spasm due to aneurysmal compression of the facial nerve. Arch. Neurol, 1978, 35, 545.
28. Mauriello, J., Leone, T., Dhillon, S. Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years. Clin. Neurol. Neurosurg, 1996, 98, 213.
29. Miwa, H., Mizuno, Y., Kondo, T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. J. Neurol. Sci, 2002, 193, 97.
30. Montagna, P., Imbriaco, A., Zucconi, M. Hemifacial spasm in sleep. Neurology, 1986, 36, 270.
31. Oliveira, L., Cardoso, F., Vargas, A. Hemifacial spasm and arterial hypertension. Mov. Disord, 1999, 14, 832.
32. Pierry, A., Cameron, M. Clonic hemifacial spasm from posterior fossa arteriovenous malformation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1979, 42, 670.
33. Ruby, J., Jannetta, P. Hemifacial spasm: ultrastructural changes in the facial nerve induced by neurovascular compression. Surg. Neurol, 1975, 4, 369.
34. Sanders, D. Ephaptic transmission in hemifacial spasm: a single fiber EMG study. Muscle Nerve, 1989, 12, 690.
35. Schulze-Bonhage, A., Ferbert, A. Electrophysiological recordings in bilateral hemifacial spasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998, 65, 408.
36. Tan, E., Chan, L., Lim, S., Lim, W., Tan, K. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in patients with hemifacial spasm. Ann Acad Med Singapore, 1999, 28, 169-73.
37. Tan, E., Jankovic, J. Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review. Mov. Disord 14, 1999:345.
38. Tan E, Chan L, Lum S. Is hypertension associated with hemifacial spasm. Neurology 60, 2003:343.
39. Tan N, Chan L, Tan E. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. Q.J. Med 95, 2002:493-500.
40. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve 21, 1998:1740.



Адрес за кореспонденция:  
 д-р К. Костов, дм  
 Неврологична клиника  
 Медицински институт – МВР  
 бул. “Скобелев” 79  
 София 1606  
 Тел. +359 2 9821576  
 Факс: +359 2 9531235  
 e-mail: drkostov@abv.bg

Address for correspondence:  
 K. Kostov, MD, PhD  
 Clinic of neurology  
 Medical Institute of Ministry of Interior  
 79 “Scobelev” blvd  
 Sofia 1606, Bulgaria  
 Phone: +359 2 9821576  
 Fax: +359 2 9531235  
 e-mail: drkostov@abv.bg

## Обзор НЕВРОПРОТЕКТИВНИ СТРАТЕГИИ И АЛТЕРНАТИВИ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д. Масларов

Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение

### SUMMARY NEUROPROTECTION STRATEGIES AND ALTERNATIVES IN PARKINSON'S DISEASE

*D. Maslarov*

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the classic symptoms of bradykinesia, rigidity, and rest tremor. Although symptomatic therapy can provide benefit for many years, the disorder slowly progresses, eventually resulting in significant disability. Slowing of disease progression remains a major unmet need in the treatment of PD. Multiple factors are responsible for the progression of disability in this disorder including worsening of cardinal motor features due to progressive nigral pathology, the evolution of poorly levodopa-responsible symptoms like freezing, postural instability and falls as well as motor complications of sustained treatment with levodopa. So far no treatment has been shown to significantly retard the progression of overall disability, and neuroprotective trials have been limited by design issues and narrow focus on rates of decline of motor scores or imaging markers of nigrostriatal dysfunction only. Current evidence suggests that it may soon be possible to define populations at increased risk to develop PD and thus to target the “preclinical” phase of PD for neuroprotection. The other main strategies to limit the progressive neural degeneration in PD are cell therapies and gene therapies.

**KEY WORDS:** Parkinson disease, neuroprotection, disease modification, neurotrophic drugs, cell therapies, gene therapies.

### РЕЗЮМЕ

Паркинсоновата болест (ПБ) е второто по честота невродегенеративно заболяване след болестта на Алцхаймер и е най-честото сериозно заболяване, протичащо с двигателни нарушения. Във връзка с остаряването на населението се счита, че броят на болните ще продължава да расте. Най-важните клинични изяви са брадикинезия, ригидност, тремор в покой и нарушение на постуралните рефлексии. Развитието на заболяването е свързано със селективна загуба на допаминергични неврони в

substantia nigra, с образуването на вътреклетъчни белтъчни включення – телца на Lewy и намалена продукция на допамин в striatum. С течение на времето болшинството болни, приемащи леводопа развиват двигателни усложнения, а болестта неумолимо прогресира. Съвременните достижения на познанието в областта на молекулните механизми на клетъчната смърт и патогенезата на ПБ предоставят нови възможности за разработване на невропротективно лечение. Докато невроτροφичните фактори могат да ограничат прогресията на заболяването, то трансплантирането на функциониращи клетки би могло активно да преобърне патологичния процес. Обещаваща алтернатива е генната терапия, която използва вирусен вектор за пренос на генетичен материал в хромозомите на невроните, кодиращ невротрофичен фактор, произхождащ от глиалните клетки. Въпреки липсата на абсолютно убедителни данни за лекарство с доказан невропротективен ефект при пациенти с ПБ, прилагането на регистрираните до момента медикаменти, които имат и симптоматичен ефект, дава на този етап реална перспектива.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Болест на Паркинсон, невропротекция, модификация на заболяването, невротрофични фактори, клетъчни терапии, генни терапии.

Болестта на Паркинсон (ПБ) е второто по честота невродегенеративно заболяване (след болестта на Алцхаймер) и е най-честото сериозно заболяване, протичащо с двигателни нарушения, което засяга приблизително 1% от хората над 60 годишна възраст. По света от ПБ страдат около 6.5 млн. души, а на всеки 1 от 10 души агнозата се поставя до 50 годишна възраст ([www.edra.eu.com](http://www.edra.eu.com)). Във връзка с остаряването на населението се счита, че броят на болните ще продължава да расте. ПБ се съпровожда с чести усложнения и висок леталитет, а от друга страна създава значителни социални и икономически затруднения пред болните, пред хората, които се грижат за тях и пред цялото общество.

Най-важните клинични изяви са тремор в покой, ригидност, брадикинезия и нарушение на постуралните

рефлекси (2). Развитието на заболяването е свързано със селективна загуба на допаминергични неврони в *substantia nigra*, с образуването на вътреклетъчни белтъчни включвания – телца на Lewy и намалена продукция на допамин в *striatum*. Причината в болшинството случаи остава неизяснена. В ранните стадии на заболяването контролът върху клиничните изяви се достига относително лесно с приема на леводопа и други допаминергични средства. С течение на времето болшинството болни, приемащи леводопа развиват двигателни усложнения, а болестта неумолимо прогресира с развитието на двигателни флукуации, „замръзване”, деменция и други, които не се поддават на допамин-заместителната терапия (16).

Съвременните постижения на познанието в областта на молекулните механизми на клетъчната смърт и патогенезата на спорадичната и фамилната ПБ предпоставят нови възможности за разработване на невропротективно лечение (4). С цел системна оценка на потенциални лекарствени невропротективни лекарства в САЩ преди няколко години беше сформирани *Committee to Identify Neuroprotective Agents in Parkinson's – CINAPS*. От 21 вещества, отговарящи на предварително поставените критерии (основен механизъм на действие, обнадеждаващи предклинични данни, проникване през кръвно-мозъчната бариера, съотношение поносимост и безопасност, ефективност при моделите у животни) за подходящи клинични изследвания при ПБ са отбрани 12 (25).

Основният въпрос е дали със съвременните невропротективни лекарствени средства се постига ефект върху прогресията на заболяването. Настоящият обзор се опитва да даде отговор на въпроса в научен, клиничен и практически аспект. Обзорът включва изследвания и публикации от медицинските бази данни за последните 18 години.

#### ЕТИОЛОГИЯТА И ПАТОГЕНЕЗАТА – КЛЮЧ КЪМ ЦЕЛТА НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО

Разработването на лекарствени средства, които биха могли да повлияят върху невродегенерацията и да окажат невропротективен ефект при ПБ, би променило протичането на заболяването (6). Развитието на невродегенерацията при ПБ е вероятно многофакторно както по етиология, така и по патогенетични механизми. Известно е, че при малка част от болните с фамилна форма на ПБ, заболяването се дължи на генетични фактори. Открити са мутации в 5 различни гена ( $\alpha$ -synuclein, parkin, UCH-L1, DJ-1, Nurr-1) и ПБ е свързана с още 5 хромозомни локуса (35). В противоречие на това, изследванията на близници показват, че макар генетичните фактори да играят роля в развитието на болестта в ранна възраст, то те нямат важно значение при тези болни, при които се развива спонтанна форма на ПБ, която в най-голяма степен на вероятност е свързана с външни фактори (33).

Съвременните представи насочват към хипотезата, че болшинството спорадични случаи са обусловени от сложни взаимодействия между различни генетични и външни фактори. В патогенетичната каскада от събития, довеждащи до нарушена функция и смърт на клетки при ПБ, участват няколко биохимични фактора: свободни радикали, недостатъчност на митохондриалния комплекс  $\alpha$ , ексцитотоксичност, възпаление (17), с различна степен на участие в невроналната дегенерация при различните болни. Например, нарушенията в обмяната и агрегацията на белтъците участват в невроде-

генерацията при различни етио-патогенетични форми на ПБ (10). Все повече данни свидетелстват за това, че клетъчната смърт при ПБ се развива по пътя на апоптозата, но все още не е установено какви сигнали са въввлечени в този процес (34).

В последните години лабораторните изследвания подредиха редица привлекателно изглеждащи молекулни мишени за лечебно въздействие, както и доста “кандидат-лекарства” – невропротектори при ПБ (Табл. 1).

#### НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Първите лекарства, за които се предполага ефект в посока забавяне на прогресирането на ПБ са антиоксидантите. *Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP)* е проспективно двойно слъпо плацебо-контролирано проучване оценяващо ефективността на антиоксиданта витамин Е в дневна доза 2000 МЕ и MAO-B инхибитора депренил (*selegiline*) в доза 5 mg двъ пъти дневно, като възможни невропротектори (14, 18). Благоприятно въздействие от витамин Е не е доказано, макар да се отчита възможността от неговото недостатъчно проникване в главния мозък или недостатъчна дозировка. За разлика от това, прилагането на *selegiline* съществено отсрочва необходимостта от започване на лечение с леводопа, в сравнение с плацебо. Установява се обаче, че това забавяне на прогресията на заболяването, се дължи на известно симптоматично действие на *selegiline*, което затруднява интерпретацията. За съжаление се оказва невъзможно да се определи дали отлагането на необходимостта от започване на лечение с леводопа се дължи на забавяне на невродегенерацията от *selegiline* или симптоматичните му действия прикриват продължаващата прогресия на заболяването. Опит да се избегне объркването се прави, като се прави двигателно оценяване 2 месеца след прекратяване на лечението. Болните, получавали *selegiline*, показват по-слабо изразено влошаване, в сравнение с тези, получавали плацебо. Това обаче би могло да се свърже както с възможно невропротективно действие на *selegiline*, така и с дълготрайното му симптоматично действие.

Повече от 10 години по-късно е проведено изследване на ефектите на коензим Q като възможно невропротективно средство при ПБ. Коензим Q представлява компонент от митохондриалната двигателна верига, която изработва АТФ и оказва антиоксидантен ефект. Обосновката за прилагането на коензим Q е окислителната увреда вследствие на дефект в комплекса на компакната част на *substantia nigra*. Двойно слъпо плацебо-контролирано пилотно изследване показва, че прилагането на коензим Q10 във високи дози - 1200 mg/дневно в продължение на 16 месеца, води до забавяне прогресията на двигателните нарушения (30). Поради подобрение на ежедневната активност обаче, тук отново може се подозира неочаквано симптоматично действие.

С цел отграничаване на симптоматичното действие на определени медикаменти от възможно невропротективно въздействие започва търсене на неклиничен маркер за прогресията на заболяването, който би могъл да се използва като обективен критерий при проследяване ефективните от лечението, целящо забавяне прогресията на заболяването.

Такива невровизуализиращи маркери за функционалната цялост на нигростриалната система са измерване на потреблението в стриатума на  $^{18}\text{F}$ -DOPA при позитронно-емисионна томография (FD-PET) или потреблението на  $2\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -[iodophenyl]-тропан при едно-

фотонна емисионна компютърна томография ( $\beta$ -CIT-SPECT). FD-PET оценява способността на допаминергичните неврони да декарбоксилират и да натрупват леводопа/допамин, а  $\beta$ -CIT-SPECT отразява плътността на транспортиране на допамин на ниво пресинаптични допаминергични окончания. С помощта и на двете невроизобразяващи изследвания се установява характерна картина на загуба на сигнала в задните части на ритамеп при пациенти с ПБ. Дългосрочни проучвания показват, че и двата маркера се снижават линейно в хода на прогресиране на ПБ, а кръстосаните изследвания дават корелация с брадикинезията в напредналите фази, когато компенсаторните изменения са малко вероятни (9, 11, 13, 22, 23, 31). На база на тези съображения и двата метода се прилагат за оценка на възможно невропротективно действие на допаминовите агонисти.

Допаминовите агонисти отдавна се прилагат за симптоматично лечение на ПБ. Тези медикаменти са добре поносими и ефективни, а имат и ефект на забавяне на скоростта на развитие на двигателните усложнения, в сравнение с леводопа (19, 24). В същото време привличат вниманието на изследователите, занимаващи се с невропротекцията, поради техните антиоксидантни свойства, намаляване скоростта на метаболизма на леводопа и по такъв начин намаляване образуването на свободни радикали. Освен това те намаляват ексайтотоксичността поради свръхактивация на субталамичните ядра, характерна за ПБ, а също имат анти-апоптично действие при различни клетъчни модели (27). В лабораторни условия допаминовите агонисти защитават допаминергичните и недопаминергичните неврони от различни токсини при модели на паркинсонизъм *in vitro* и *in vivo* (8, 12, 15, 26, 27).

На основа на горните находки са проведени две проспективни двойнослепи клинични проучвания за оценка на ефективността на допаминови агонисти върху скоростта на прогресията при новодиагностицирани пациенти с ПБ, като за оценка се използват невровизуализиращи изследвания. В първото проучване - CALM-PD-CIT се проследява ефекта от лечението с прамипексол или леводопа (20) с помощта на  $\beta$ -CIT-SPECT, а във второто - REAL-PET, се сравнява ефекта от прилагането на ропинирол и леводопа с помощта на FD-PET (36). И двете проучвания показват, че приемането на допаминов агонист се съпровожда от достоверно забавяне на скоростта на потребление на маркерите съответно 35% и 36% при пациентите, приемащи допаминов агонист, в сравнение с тези на лечение с леводопа. При това обаче, нито едно от тези проучвания не доказва клинично благоприятен ефект, което може да се дължи на недостатъчната продължителност за изява на това действие, при съхранени компенсаторни механизми и приемане на мощни симптоматични средства.

Друго възможно обяснение за разликата в скоростта на прогресирането на заболяването при пациенти, приемащи допаминов агонист и леводопа, е възможно токсично действие на леводопа върху невроните на компактна част на substantia nigra. До подобни изводи води и едно по-късно проучване - ELL-DOPA (5), но нито един резултат не дава основание еднозначно да се каже, че леводопа има токсичен ефект. Трябва да се отбележи също, че независимо от прилагането на различни допаминови агонисти, използването на различни маркери и различни методи за визуализация, получените резултати са сходни и при двете проучвания: REAL-PET и CALM-PD-CIT.

От изложеното по-горе става ясно, че нито клинично, нито с помощта на невроизобразяващите изследва-

ния може да се докаже определен невропротективен ефект на приложените медикаменти при пациенти с ПБ. За разрешаване на проблема са предложени няколко допълнения към дизайна на проучванията.

Първото е свързано с включване на дизайна на рандомизирано "отмиване", целта на което е проследяване на по-дълготраен ефект от прилагане на лекарственото средство или плацебо, но практически удобен дизайн е неприложим за пациенти с ПБ (17).

По-обещаващ дизайн е приложен при изследване на MAO-B инхибитора расажилин (21). В това проучване болните са разпределени в случайни групи, на които за определено време се дава или лекарството или плацебо, след което на втората група също започва да получава расажилин. Този подход намалява вероятността разликата между групите да бъдат обусловени от регулираща въздействие.

Друг подход представлява сравняването на недопаминергични симптоми, като постурална нестабилност и деменция, върху групи от пациенти, които получават изпитвания медикамент и други - плацебо. Презумпцията е, че не би трябвало да има ефект от изпитвания медикамент върху горните симптоми.

#### АКТУАЛНО СЪСТОЯНИЕ

Selegiline упражнява невропротективен ефект чрез инхибиране на MAO-B и ограничаване на оксидативния допаминов метаболизъм, вследствие на който се формират токсични свободни радикали и има антиапоптичен ефект. Selegiline предотвратява и превръщането на MPTP до активния невротоксин MPP+ и по този начин потиска развитието на MPTP-индуцирания паркинсонизъм. MAO-B има ключова роля в активирането и на различни други токсини (тетрахидроизооквинолини и бета-карболини), предизвикващи оксидативен стрес, така че потискането на активността на ензима има невропротективен ефект. Тъй като е известно, че оксидативният стрес е един от основните механизми в патогенезата на ПБ, то лечението с антиоксиданти може да предотврати образуването на свободни радикали и по този начин да упражни невропротективен ефект (1).

Rasagiline е селективен, необратим MAO-B инхибитор от второ поколение, за който има данни, че може да забавя прогресията на заболяването, като повлиява оксидативния стрес и апоптозата.

Amantadine като глутаматен антагонист има невропротективни свойства и забавя прогресията на заболяването. Поради тази причина той идва в съображение в терапията на ранната ПБ веднага след selegiline, който е с най-сигурно доказан невропротективен ефект. Тъй като двата медикамента имат различни механизми на действие, то комбинирането им приложение би могло да потенцира невропротективното им действие. Amantadine блокира глутаматните рецептори и по този начин потиска ексайтотоксичното действие на глутамата.

Допаминовите агонисти осъществяват ефекта си чрез директно стимулиране на допаминергичните рецептори в стриатума, като заобикалят терминалите на дегенериралите допаминергични неврони. Те не претърпяват оксидативен метаболизъм, не образуват свободни радикали и не предизвикват оксидативен стрес. Стимулират D-2 авторецепторите и по този начин намаляват активността на допаминергичните неврони и допаминовия търновър и освобождаване, и като резултат намаляват оксидативния стрес, свързан с метаболизма

Табл. 1. Етиологични и патогенетични фактори, ангажирани в клетъчната смърт при ПБ и възможни невропротективни стратегии (28).

Етиология	
Генетични фактори	
Фактори на околната среда	
Взаимодействие на генетичните фактори и факторите на околната среда	
Патогенеза	Антиоксиданти (vit. E, vit. C, хелатори на желязото)
Оксидативен стрес	MAO-B инхибитори (selegiline, rasagiline) Биоенергетични вещества (коензим Q10)
Митохондриална дисфункция	Антиглутаматергични вещества (напр. NMDA рецепторни антагонисти)
Ексайтотоксичност	Блокатори на калциевите канали Противовъзпалителни средства (напр. COX-2 инхибитори)
Възпаление	
Нарушения на белтъчния обмен и образуване на телца на Lewy	Белтъци на топлинния стрес
Нарушения на невроналната функция	Невротрофични фактори (напр. GDNF, Neurotrophin)
Апоптоза	Антиапоптотични средства (напр. допаминови агонисти, каспазни инхибитори и др)

на допамин. Поради тези свойства за всички допаминови агонисти се счита, че имат невропротективен ефект и практически не предизвикват дъвигателни усложнения. Директния им антиоксидантен ефект се осъществява чрез стимулиране на глутатионовата антиоксидантна система, почистване на хидроксилните, супероксидни и азотноокисните свободни радикали, генерирани от допаминовия метаболизъм, както и директен антиапоптотичен ефект. Антиапоптотичния ефект се осъществява чрез блокиране на отварянето на митохондриалните канали, което иницира апоптоза.

#### ПЕРСПЕКТИВИ

Невротрофичните фактори представляват полипептиди, които са част от групата на растежните фактори. Те играят роля в онтогенетичното развитие като контролират клетъчната пролиферация и диференциация, и участват в механизмите на устойчивост и противопоставяне към увреждащи фактори: хипоксия, исхемия, хипогликемия, травми, ексайтотоксичност и др. Идентифицирани са много невротрофични фактори, но GDNF (glial derived neurotrophic factor) е показал невропротективна активност на допаминови и други неврони в лабораторни условия (3, 32). Продължителната инфузия на GDNF на МРТР-третираните маймуни е довела до значително повлияване на моторните симптоми без дискинезии. Рандомизирано клинично проучване с интравенно прилагане на GDNF на 34 пациенти, обаче се е наложило да бъде прекратено поради сериозни странични ефекти без съществен клиничен ефект (7).

Докато невротрофичните фактори могат да ограничат прогресията на заболяването, то трансплантирането на функциониращи клетки би могло активно да преобърне патологичния процес. Клиничните проучвания с трансплантация на диференцирани допаминови неврони показват смесени резултати. При генната терапия се използват вирусни вектори, които пренасят протеини в невроните на базалните ганглии, които да възстановят функцията на увредените неврони (1). Обещаваща алтернатива е генната терапия, която използва вирусен вектор за пренос на генетичен материал в хромозомите на невроните, кодиращ невротрофичен фактор, произхождащ от глияните клетки.

В ход е клинично проучване, включващо rasagiline, антиапоптотичните вещества ТСН346 и СЕР1347, и митохондриалния фактор креатин (29).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторните изследвания предоставят огромен брой потенциални невропротективни средства, но проведените до момента клинични проучвания в известна степен отчитат и симптоматичния ефект на проучваните лекарства. Въпреки липсата на абсолютно убедителни данни за медикамент с доказан невропротективен ефект при пациентите с ранна Паркинсонова болест, пред невролозите стои въпросът как да помогнат на милионите болни от ПБ като ограничат инвалидизацията им. Въпреки липсата на абсолютно убедителни данни за лекарство с доказан невропротективен ефект при пациенти с ПБ, прилагането на регистрираните до момента медикаменти, които имат и симптоматичен ефект, дава на този етап реална перспектива.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов ИВ. Паркинсонови синдроми. ИС Стено, 2005.
2. Миланов ИВ, Янчева. Ст. (рег). Неврология, Медицина и физкултура, София, 2007.
3. Bezdard E. Neuroprotection for Parkinson's disease: a call for clinically driven experimental design. *Lancet Neurol*, 2003, 2, 393.
4. Dawson TM, Dawson VL. Neuroprotective and neurorestorative strategies for Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 2002, 5 (suppl), 1058-1061.
5. Fahn S, Parkinson Study Group. Clinical trials in movement disorders. *Mov Disord*, 2002, 17, (suppl. 5), S13-S14.
6. Goetz C, Koller WC, Poewe O. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*, 2002, 17 (suppl. 4), S1-S166.
7. Lang AE, Gill S, Patel NK et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2006, 59 (3), 459-466. Erratum in: *Ann Neurol*, 2006, 60 (6), 747.
8. Le WD, Jankovic J. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging*, 2001, 18, 389-396.
9. Marek K, Innis R, vanDyck C. [123I]-beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*, 2001, 57, 2089-2094.
10. McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl. 3), S73-S86.
11. Morrish P, Rakshi J, Bailey D, Sawl G, Brooks D. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64, 314-319.
12. Nair VD, Olanow CW, Sealton SC. Activation of phosphoinositide 3-kinase by D2 receptor prevents apoptosis in dopaminergic cell lines. *Biochem J*, 2003, 373, 25-32.
13. Nurmi E, Ruottinen H, Kaasinen V et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol*, 2000, 47, 804, 808.
14. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of signs and symptoms in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1995, 38, 771-777.
15. Olanow CW, Jenner P, Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1998, 44, 167-174.
16. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 2001, 56 (suppl. 5), S1-S88.
17. Olanow CW, ed, Schapira AH ed, Agid Y ed. Neuroprotection for Parkinson's disease: prospects and promises. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl. 3), S1-S2.
18. Parkinson's Disease Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the

- progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1993, 328, 176-183.
19. Parkinson's Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284, 1931-1938.
  20. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, 2002, 287, 1653-1661.
  21. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*, 2002, 59, 1937-1943.
  22. Pate BD, Kawanata T, Yamada T. C of striatal fluorodopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices. *Ann Neurol*, 1993, 34, 331-338.
  23. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal-CIP SPECT study. *Mov Disord*, 2002, 17, 45-53.
  24. Rascol O, Brooks D, Korczyn A, DeDeyn P, Clarke C, Lang A. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*, 2000, 342, 1484-1491.
  25. Ravina BM, Fagan SC, Hart RG et al. Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment. *Neurology*, 2003, 60, 1234-1240.
  26. Schapira AH. Neuroprotection and dopamine agonists. *Neurology*, 2002, 58, 4 (suppl. 1), S9-S18.
  27. Schapira AH, Olanow CW. Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl. 3), S149-S159.
  28. Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths and misconception. *JAMA*, 2004, 291, 3, 358-363.
  29. Schapira AH. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eu J Neurol*, 2008, 15 (suppl. 3), 5-13.
  30. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*, 2002, 59, 1541-1550.
  31. Snow BJ, Toyama I, McGeer EG et al. Human positron emission tomographic [18] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol*, 1993, 34, 324-330.
  32. Suchoversky O, Gronseth G, Perlmuter J, Reith S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66, 976-983.
  33. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM. Parkinson disease in tweens: an etiology study. *JAMA*, 1999, 281, 341-346.
  34. Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl. 3), S61-S72.
  35. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003, 53 (suppl. 3), S16-S25.
  36. Whone A, Watts R, Stoessl J et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET Study. *Ann Neurol*, 2003, 54, 1653-1661.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Масларов, доктор

Първа МБАЛ – София, Неврологично отделение

бул. "Патриарх Евтимий" № 37

София 1000

Тел. 981 08 01

e-mail: maslarovdb@abv.bg

## Оригинални статии

### РАЗКРИВАНЕ НА СЕЛЕКТИВНИ ИНДИКАЦИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ПОЛИТЕРАПИЯ КЪМ МОНОТЕРАПИЯ С ТОПИРАМАТ: ПРОУЧВАНЕ, БАЗИРАНО НА ПРАКТИКАТА

Р. Велizarова<sup>1, 2</sup>, М. Португал<sup>1</sup> и П. Жентон<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Център за лечение на епилепсията "Сан Пол", болница "Хенри Гасто", Марсилия, Франция

<sup>2</sup>УМБАЛ "Александровска" Клиника по неврология, Медицински университет, София

#### SUMMARY

#### WITHDRAWAL TO MONOTHERAPY TO UNCOVER SELECTIVE INDICATIONS:

#### A PRACTICE-BASED STUDY ON TOPIRAMATE

*R. Velizarova<sup>1, 2</sup>, M. Portugal<sup>1</sup>, Pierre Genton<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Centre Saint Paul, Marseille, France

<sup>2</sup>Aleksandrov University Hospital, Sofia, Bulgaria

**PURPOSE:** To evaluate, in a clinical and open setting, patients who received add-on TPM and reached monotherapy with clinically worthwhile results.

**METHODS:** Over a one-year period, among 114 patients on TPM, 18 had reached monotherapy (10 men, 8 women, aged 10-60 years); 14 had refractory focal epilepsy and 4 had idiopathic generalized epilepsy (IGE). At each visit, the treatment and seizure logs were studied, and routine biology and peak TPM blood level were assessed.

**RESULTS:** Eleven patients continue TPM monotherapy after 1 to 7 yrs. Seven were seizure-free: 3 patients with idiopathic generalized epilepsy, 2 patients after successful epilepsy surgery, and 2 with cryptogenic focal (frontal lobe) epilepsy. Five patients had worthwhile improvement, with seizure reduction  $\geq 75\%$  in four (3 with symptomatic focal epilepsy-parietal in one and temporal in two, and one with IGE), and  $\geq 50\%$  in one with cryptogenic frontal lobe epilepsy. TPM monotherapy was discontinued in six due to inefficacy and in one because of side effects. Age, sex and peak blood levels did not influence efficacy, side-effects and retention time.

**CONCLUSIONS:** TPM monotherapy was successfully maintained (1) in patients with idiopathic generalized epilepsy when weight loss was necessary, (2) as the last drug after

successful epilepsy surgery, (3) in various cases of symptomatic focal and (4) in cryptogenic focal epilepsy of frontal lobe origin. Retrospective demonstration of successful withdrawal to monotherapy may highlight possible promising selective indications.

**KEY WORDS:** Epilepsy, TPM monotherapy, withdrawal, retention time.

#### РЕЗИЮМЕ

**ЦЕЛ:** Да се оценят, в условията на отворено клинично проучване, резултатите от лечението при пациенти с епилепсия, преминали от допълващо лечение към монотерапия с топирамат.

**МЕТОДИ:** За период от една година, сред 114 болни на лечение с ТРМ, 18 достигнаха монотерапия (10 мъже и 8 жени на възраст 10-60 год.); като 14 от тях бяха с резистентна фокална епилепсия, а 4-с идиопатична генерализирана епилепсия (ИГЕ). При всяка визита се отчиташе броя на пристъпите, ефективността и безопасността на лечението, изследваха се рутинните кръвни показатели и пуковите серумни нива на ТРМ.

**РЕЗУЛТАТИ:** Единнадесет пациенти са продължили лечението с ТРМ за период от 1 до 7 год. Седем от тях са без припадъци: 3 болни с идиопатична генерализирана епилепсия, 2 болни след успешна хирургия на епилепсията и 2 с криптогенна фокална (фронтална) епилепсия. Пет болни имат значително подобрение с редукция на припадъците  $\geq 75\%$  при четирима (3 със симптоматична фокална епилепсия-париетална при един и темпорална при двама, и един с ИГЕ), и  $\geq 50\%$  при един с криптогенна фронтална

епилепсия. Монотерапията с ТРМ беше прекратена при шест болни поради липса на ефект и при един болен поради странични прояви. Възрастта, пола и пуковите серумни концентрации не повлияват ефикасността, страничните ефекти и ретенционното време на ТРМ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Монотерапията с ТРМ беше успешно поддържана (1) при болни с идиопатична генерализирана epilepsia, където беше необходимо снижение на теглото, (2) като последен медикамент след успешно хирургично лечение, (3) при различни случаи на симптоматична фокална epilepsia и (4) при болни с криптогенна фокална epilepsia с фронтален произход. Ретроспективното представяне на успешно отнемане на единия медикамент до монотерапия с ТРМ може да разкрие нови обещаващи възможности за селективни индикации.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** epilepsia, топирамаат, монотерапия, отнемане, ретенционно време.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Топирамаат (ТРМ) показва ефикасност както при фокални, така и при генерализирани epilepsii (1). Контролираните проучвания оценяват ефекта и поносимостта към монотерапия с ТРМ предимно при новооткрити фокални epilepsii (2). Особен интерес представляват данните за влиянието на новите антиепилептични медикаменти (АЕМ) върху продължителния контрол на припадъците и степента им на задържане в дългосрочен план. В това отношение ТРМ показва по-добри резултати от останалите АЕМ (3). Ретенционното време (или степента на задържане) на даден АЕМ е важен показател, който оценява ефикасността и поносимостта му едновременно (4).

Специфичните индикации за монотерапия с ТРМ все още не са уточнени. Успешното отнемане на базисния медикамент и поддържане на монотерапията в условията на клиничната практика може да представлява една сериозна скринингова процедура за селективни индикации на новите АЕМ. Ето защо ние решихме ретроспективно да оценим данните за състоянието на пациентите, които са получавали добавъчна терапия с ТРМ, след което са достигнали и поддържат монотерапия с него.

### ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Ние събрахме медицинската документация на 114 болни с epilepsia на лечение с ТРМ, консултирани между 1 януари и 31 декември 2004 г. в Центъра за изследване и лечение на epilepsията "Saint Paul", болница "Henri Gastaut", Марсилия, Франция, и селектирахме тези, които са достигнали монотерапия с ТРМ. Новооткритите болни с начална монотерапия с ТРМ бяха изключени. Всички болни бяха диагностицирани съобразно Международната Класификация на Epilepsii и Epилептичните синдроми (5), и бяха проследявани най-малко през 6-месечни интервали. Локализацията на epileптичния фокус се основаваше на клинични, ЕЕГ и невроизобразяващи данни. На всяка визита се отбелязваше лечението, страничните прояви и броя на отразените в дневниците припадъци. Всички пациенти имаха най-малко една компютърна томография (КТ) или магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък, потвърждаващи липсата на прогресираща лезия.

Пуковите серумни нива на ТРМ бяха изследвани 3 часа след сутрешния прием. Беше разработен количествен анализ за оценка на ТРМ в човешка плазма използвайки газ-хроматография с NP детектор (GC-NPD). Импрамин беше използван като вършен стандарт. GC-NPD

беше проведена на Hewlett-Packard 5890 газ хроматограф.

Ние направихме оценка на честотата на припадъците сравнена с последния лечебен период, преди включването на ТРМ като добавъчна терапия, на ретенционното време на ТРМ и неговите корелации с типа epilepsia и вида на предшестващите АЕМ, на времето необходимо за постигане на монотерапия, на причините за включване на ТРМ, на плазмените нива, поносимостта и ефикасността на ТРМ.

### РЕЗУЛТАТИ

Осемнадесет болни, консултирани през 2004 год. са постигнали монотерапия с ТРМ. Клиничните данни са обобщени в таблица 1. От тези болни 10 са мъже и 8 жени на възраст от 10 до 60 години (средно 30.8 год.). При седем от болните монотерапията с ТРМ беше прекратена: при двама с криптогенна фокална epilepsia (КФЕ) добавихме окскарбазепин (ОХС) поради незадоволителен контрол над припадъците; други двама болни с КФЕ преминаха на лечение с вигабатрин (VGB) и левитирацетам (LEV) поради ниска ефикасност и странични прояви при един от тях; двама болни с идиопатична фокална epilepsia (ИФЕ) бяха превключени на султиам и ламотрижин (LTG) поради липса на ефект при единия и странични действия при другия; и при един пациент с идиопатична генерализирана epilepsia (ИГЕ) се наложи добавяне на ниска доза валпроат (VPA).

Единадесет болни продължиха монотерапията с ТРМ. При шест от тях беше постигната пълна свобода от припадъци: при трима болни за 7 години, при един болен за 2 години и при двама за 1.5 и 1 година съответно, с плазмени нива на ТРМ от 2.1 до 9.4 mg/l. Останалите пет болни имаха значително подобрение, с редукция на припадъците от 75% и повече при четирима (продължителността на монотерапията с ТРМ беше 7, 4, 3 и 2 години, а плазмените нива се движеха от 5.9 до 8.8 mg/l), последният пациент имаше над 50% редукция с ТРМ монотерапия за 4 години (7.0 mg/l).

ТРМ беше включен на четирима болни с ИГЕ. Трима от тях бяха постигнали пълен контрол над припадъците с VPA, но имаха неприемливо покачване на телесното тегло, а на един от болните състоянието беше усложнено със сънна апнея. Времето за постигане на монотерапия при болните без припадъци беше кратко (3, 5 и 6 месеца), докато за болния с непълнен контрол на припадъците по-дълго (12 мес.). Двама болни останаха без припадъци, а един беше с редукция над 75%. При четвъртият болен се наложи добавяне на ниска доза VPA към ТРМ поради пробив на генерализираните припадъци. Всички болни нормализираха теглото си, подобри се сънната апнея при упоменатия болен. Плазмените нива на ТРМ бяха 5.7, 6.6 и 7.2 mg/l. Ретенционното време на болните беше 13мес., 1.5, 2 и 7 години.

Двама болни постигнаха монотерапия с ТРМ след успешна хирургия на epilepsията (за хипокампадна склероза и париетална Taylor-тип кортикална дисплазия). При тях ТРМ беше запазен като последен поддържащ медикамент в хода на постхирургичното лечение, като и двамата болни бяха без припадъци. Плазмените нива на ТРМ бяха 2.1 mg/l and 9.4 mg/l. Ретенционното време на двамата беше 7 години.

Останалите пациенти бяха с медикаментозно резистентна фокална epilepsia: идиопатична при двама (темпорална и центротемпорална), симптоматична (СФЕ) при трима (2 с темпорална и един с париетална), криптогенна при седем (3 с темпорална, 3 с фронтална и

Табл. 1 Клинични данни на 18 пациенти, достигнали монотерапия с ТРМ

Тип на епилепсията	Пол	Начало на припадъците (год.)	Възраст (год.)	Предшестващи АЕМ	Доза ТРМ (mg/d)	Retention time	Плазмено ниво (ng/ml)	Редукция на припад.	Крайно лечение
<b>Идиопатична фокална</b>									
центро-темп., ляво	M	7.5 (ФГ 4)	10	VPA, CLB	200	5 мес.	8,4	<25%	STM
темпорална, дясно	F	16	20	CLB, VPA	50	9 мес.	3,5	100%	LTG
<b>Идиопатична генерализирана</b>									
ГТКП	M	19	49	PB, VPA	200	7z.	6,6	100%	TRM
ЮМЕ	M	17	31	PHT, VPA	100	1.5 z.	5,7	100%	TRM
ЮАЕ	F	17	21	VPA	200	2z.	7,2	>75%	TRM
ЮМЕ	F	17	35	VPA, CLB	100	13 мес.	ND	75%	TRM+VPA
<b>Криптогенна фокална</b>									
темпорална, дясно	M	29	58	CBZ, VGB, LSG	100	2z.	3,8	<50%	TRM+OXC
фронтло-темп., ляво	M	18	19	CLB	50	8 мес.	1,9	<50%	LEV
фронтална, ляво	M	35	60	VPA, CBZ	150	1z.	3,8	100%	TRM
фронтална, дясно	M	9	12	CBZ, VPA	100	2z.	6,1	100%	TRM
фронтална, ляво	F	3	12	ESM, CBZ, GBP	200	4z.	7	>50%	TRM
темпорална, ляво	M	15	19	CBZ, OXC	200	2 мес.	9,5	0%	VGB
темпорална, ляво	F	15	42	CBZ, VPA	200	3z.	10,2	<50%	TRM+OXC
<b>Симптоматична фокална</b>									
паритална, ляво	M	1.2	27	PB, CBZ, VGB, GBP, LTG	200	7z.	8,5	>75%	TRM
темпорална, ляво	F	21	26	OXC, VPA	200	3z.	8,8	>75%	TRM
паритална, дясно	F	1	34	CBZ, VPA, LTG, CZP, VGB, операция	200	7z.	9,4	100%	TRM
темпорална, ляво	M	16	22	VPA, CBZ	150	4z.	5,9	>75%	TRM
темпорална, дясно	F	6 (ФГ 9 мес.)	48	PB, CBZ, CLB, CZP, PRM, AZM, VGB, GBP, операция	200	7z.	2,1	100%	TRM

АЕМ, антиепилептични медикаменти; TRM, topiramate; VPA, valproate; CLB, clobazam; STM, sulfam; LTG, lamotrigine; ГТКП, генерализирана тонично-клонични припадъци; PB, phenobarbital; ФГ, фебрилни гърчове; ЮМЕ, юбенилна мюклоноукса епилепсия; PHT, phenytoin; ЮАЕ, юбенилна абсансна епилепсия; CBZ, carbamazepine; VGB, vigabatrin; LSG, losigatone; OXC, oxcarbazepine; LEV, levetiracetam; ESM, ethosuximide; GBP, gabapentine; CZP, clobazepam; PRM, primidone; AZM, acetazolamide.



един с фронто-темпорална). Отнемането на придружаващия АЕМ беше направено за период от 10 месеца при болните с КФЕ и за 4 год. 8 мес. при СФЕ. При двамата болни с ИФЕ се наложи прекратяване на монотерапията с ТРМ: единият беше превключен на султиам след 5 месечна монотерапия с ТРМ, поради липса на ефект, а другият - на LTG след 9 месечна монотерапия с ТРМ поради странични прояви. Всички пациенти със СФЕ бяха със значителното подобрение и продължиха монотерапията с ТРМ, като тяхното ретенционно време беше 7, 4 и 3 години, а плазмените им нива от 5.9 до 8.8 mg/l.

От седемте болни с КФЕ, само трима задържаха монотерапията с ТРМ (двама бяха без припадъци), с ретенционно време 1, 2 и 4 години; плазмени нива между 3.8 и 7 mg/l, в сравнение с 1.9 – 10.2 mg/l при болните, които преустановиха монотерапията с ТРМ.

Странични прояви бяха съобщени при пет болни. Двама от тях спряха ТРМ: един поради лош контрол на припадъците и оплаквания от вътрешно треперене (плазмено ниво 1.9 mg/l), а другият поради анорексия и значителна загуба на тегло (плазмено ниво-3.5 mg/l). Три други болни в началото на лечението имаха оплаквания от парестезии (плазмено ниво: 3.8 mg/l), гуария (плазмено ниво: 6.1 mg/l) и когнитивни затруднения (плазмено ниво: 5.7 mg/l). Всички бяха със 100% контрол на припадъците и продължиха терапията с ТРМ.

#### ДИСКУСИЯ

Две статии, оценяващи степенята на задържане на ТРМ в клиничната практика в рамките на една година, посочват сходни резултати (52% and 55%), които са по-високи от тези на другите често използвани нови АЕМ (LTG, gabapentin) (3, 6). Тази разлика се запазва и през следващите години (3). Сред 18 болни, постигнали монотерапия с ТРМ, 11 (61%) я поддържат с ретенционно време от 1 до 7 години (средно 3.8). Прекратяването на монотерапията с ТРМ, гължащо се на слаб контрол на припадъците или лоша поносимост, става през първите 9 месеца. Подобни данни съобщават и други автори (3).

При 3 болни с ИГЕ отнемането на ВРА беше мотивирано от рязкото покачване на телесното тегло и се извърши относително бързо (средно за 5 мес.). Известен е страничният ефект на ТРМ да понижава теглото, което най-често се наблюдава при жени и е особено отчетливо в случаите с наднормено тегло (1, 7). ТРМ се посочва като уместен медикамент на втори избор при ИГЕ (8). Той би могъл да бъде разумна алтернатива на ВРА в случаите на ексцесивно напъняване. При един от нашите болни, обаче се наложи добавяне на ВРА поради непълен контрол на припадъците.

Повечето пациенти бяха с медикаментозно резистентна фокална епилепсия: най-добрите резултати бяха наблюдавани при пациентите с криптогенна фронтална епилепсия и при всички симптоматични случаи, независимо от локализацията. Двама болни са запазили ТРМ за поддържащ медикамент след успешна хирургия на епилепсията. Този избор е съгласуван с лекуващия епилептолог, като стремеж да се запази онзи АЕМ, който предхирургично най-добре е съчетавал максимална антиепилептична активност с поносимост, което е класическа постановка в подобни случаи (9). Постоперативното приложение на новите АЕМ в клиничната практика е доста ограничено (10).

Пет болни (28%) имаха странични действия (СД), подобни на съобщените в по-ранни проучвания (1, 11, 12). Изявата на СД не корелираше с по-високи плазмени нива. Пациентите, които споделяха СД имаха плазмени нива,

близки до долната терапевтична граница, което предполага повишена индивидуална чувствителност. Повечето СД бяха леки и преходни, наблюдавани бяха в началото на лечението и само при един болен станаха причина за спиране на ТРМ. Добрата поносимост към ТРМ при нашите пациенти може да се обясни с използването на умерени дози (средно 155.5 mg/d), но и със селективния подход, регламентиран от критериите за включване само на болни достигнали монотерапия с ТРМ. По време на монотерапията с ТРМ не са наблюдавани прояви на остра или късна циоосинкретична органна токсичност.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапията с ТРМ след отнемане на придружаващите АЕМ беше успешна при трима болни с ИГЕ, които бяха превключени от ВРА и при осем болни с фокална епилепсия, но не беше задържана при други седем. Плазмените нива не корелираха с ефикасността или поносимостта, като последната явно беше проблем на индивидуална чувствителност.

В клиничната практика, болните които достигат и поддържат монотерапия с ТРМ след инициална допълваща терапия представляват добра индикация за този нов АЕМ и по-обширния опит, който е възможен в рамките на колаборативни, мултицентрови проучвания би могъл да обогати данните в това отношение. От нашия ограничен опит, заключаваме, че монотерапията с ТРМ може да бъде окуражаваща при ИГЕ, СФЕ, както и при КФЕ с фронтален произход.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Reife R, Pledger G, Wu S-C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled clinical trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):66-71.
- Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MAM, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196-202.
- Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, Sander JWAS. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1592-6.
- ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:799-803.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-63.
- Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs: a systematic review. *Epilepsia* 2001;41(suppl 2):42-51.
- Murphy K, Delanty N. Primary generalized epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:527-42.
- Maher J, McLachlan RS. Antiepileptic drug treatment following temporal lobectomy. *Neurology* 1998;51:305-7.
- Wieser HG, Hane A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res* 2003;55:211-23.
- Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000;41:977-980.
- Deckers CLP, Khoester PD, de Haan GJ, et al. Selection criteria for the clinical use of the new antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2003;17:405-21.

*Адрес за кореспонденция:*

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

*Reana VELIZAROVA, MD, at Neurological Clinic of Aleksandrov University Hospital, 1, G.Sofijski str, 1431 Sofia, Bulgaria. Tel/fax: 00359 - 2 92 30 671 E-mail: reana\_velizarova@yahoo.co.uk*

## Оригинални статии

# ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТЕНЗИВНИ СПОНТАННИ ИНТРАЦЕРЕБРАЛНИ ХЕМАТОМИ

Т. Ефтимов, И. Иванов, Ал. Петков  
Клиника по неврохирургия, ВМА София

### SUMMARY

#### TREATMENT OF HYPERTENSIVE SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMATOMAS

T. Eftimov, I. Ivanov, Al. Petkov

*Clinic of Neurosurgery, Military Medical Academy - Sofia*

Hypertensive spontaneous intracerebral haematomas (ICH) are cerebral hemorrhages with high lethality and morbidity. There are no consensus and algorithm of their treatment. The authors compare the results of conservative and neurosurgical treatment in patients with ICH.

**MATERIAL AND METHODS:** Two groups of 36 consecutive patients with ICH for 3-years period are included. All of them were hospitalized in first 36 hour after the incident and classified according to neurological status using the "grading"- system and CT data on admission. The results were assessed according to Glasgow Outcome Scale for a period of 3 months after treatment.

**RESULTS:** Good outcome (GOS=5) was not achieved. The lethality in conservative group is statistically higher then in surgical one. The neurological status and CT characteristic of haematomas are important prognostic factors.

**DISCUSSION:** Surgical treatment in patients with haematoma volume more then 30 cm<sup>3</sup> (supratentorial localization) and more then 15 cm<sup>3</sup> (infratentorial localization) leads to better results and shortened hospital stay.

**KEY WORDS:** hypertensive intracerebral haematomas, surgical treatment.

### РЕЗЮМЕ

Хипертензивните спонтанни интрацеребрални хематоми (ХСИХ) представляват хеморагични мозъчни инсулти с потенциално летален изход и висок морбидитет. За тяхното лечение няма консенсус и изработен алгоритъм. Авторите в това проучване правят сравнение между резултатите от консервативно лекувани болни и резултатите от хирургичното лечение на пациенти с ХСИХ. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Включени в проучването за период от три години са две групи от общо 36 пациенти с ХСИХ, които са били хоспитализирани през първите 36 часа от инцидента. Всички пациенти са били класифицирани по отношение на неврологичния статус и данните от КТ-изследването при хоспитализацията, съгласно възприетата "грейдинг"-система за ХСИХ. Резултатите при двете групи пациенти бяха оценени по GOS за 3 месечен период на клинично проследяване. **РЕЗУЛТАТИ:** Добър изход от лечението (GOS=5) не сме наблюдавали при нито един от пациентите от двете групи. Леталитета при консервативно третираните пациенти е статистически по-висок в сравнение с оперираните болни. Неврологичният статус и КТ-характеристиката на хематома са фактори с важно прогностично значение. **ОБСЪЖДАНЕ:** Хирургичното лечение на пациенти с обем на ХСИХ над 30 cm<sup>3</sup> (при супратенториална локализация) и над 15 cm<sup>3</sup> (при субтенториална локализация) е с по-добър краен изход и скъсен болничен престой в сравнение с консервативното им третиране.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хипертонични интрацеребрални хематоми, хирургично лечение.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хипертензивните спонтанни интрацеребрални хематоми (ХСИХ) са хеморагични мозъчни инсулти с потенциално летален изход и висок морбидитет. Те представляват приблизително 50% от всички интрацеребрални хеморагии (хематоми) (1,2,3), и около 50% от летално завършилите мозъчни инсулти (1). Хипертензивните интрацеребрални хематоми се формират няколко часа след апоплектичната атака и хеморагията спонтанно преустановява (4). Клиничните симптоми постепенно се проявяват и прогресират с увеличаването на мозъчния едем, 6 – 7 часа след инцидента (2,3,4). Възрастта на пациентите и артериалната хипертония са най-важните рискови фактори за ХСИХ (1,7,8,9). Дълбоката локализация на хематома, ангажирането на функционално важни зони в мозъка, лошият предоперативен соматичен и неврологичен статус и напредналата възраст дават основание на невролози и неврохирурзи да считат, че независимо от проведеното лечение (хирургично и/или консервативно) изходът е неблагоприятен.

ХСИХ е често срещана в практиката патология, но консенсус и изработен алгоритъм по отношение на методите за тяхното лечение все още няма. Затова и третирането на ХСИХ се определя съобразно индивидуалния опит на всеки един невролог и неврохирург. Факт е, че избора на лекарите за оперативно или консервативно лечение е главната дилема при лечението на пациентите с ХСИХ (2,4,5,10,11,12,13).

### ЦЕЛ

Цел на нашето ретроспективно проучване е да сравним резултатите от оперативното и консервативно лечение на пациенти с ХСИХ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода м. януари 2005 г. – м. декември 2007 г., в Клиниката по Неврохирургия на ВМА – София, са хоспитализирани и оперирани 15 пациенти с ХСИХ. За същият период, в клиниките по неврология и интензивна терапия са лекувани консервативно общо 34 болни. В настоящото изследване са изключени 13 пациенти (7 в "coma depasse" и 6 с обем на хематома < 30 cm<sup>3</sup>), като резултатите от консервативното лечение на останалите 21 болни са сравнени с групата на оперираните – 15, общо 36 пациенти (табл. 1). В координация с невролози и интернисти, хоспитализацията на тези пациенти сме извършвали възможно в най-кратки срокове след съдбовия инцидент.

Двадесет и шест пациенти (72.2%) с ХСИХ са били хоспитализирани в първите 24 часа от инцидента, а останалите 10 (27.8%), преведени от други болници в страната, са хоспитализирани в рамките на 24 – 36 часа. Диагнозата е била поставена на базата на клинично

Таблица 1: Разпределение на пациентите според локализацията на хематома

Локализация	Брой (%)
<b>Хипертензивни хематоми</b>	
- Путаминални	17 (47.2%)
- Таламични	8 (22.2%)
- Понтични	1 (2.8%)
- Церебеларни	7 (19.4%)
- Друга локализация	3 (8.3%)
Общо	36 (100%)

(неврологично) и невроизобразително (КТ) изследване. Дигитална субтракционна ангиография или КТ-ангиография е била приложена допълнително при 11 пациенти (30.5%) със съмнение за съдови малформации. Всички пациенти бяха проследени за 3 месечен период след лечението, а 9 от тях (25%) - за 6 месечен период, като резултатите от лечението бяха оценени по Glasgow Outcome Scale (GOS). В групата на оперираните пациенти, 5 са били жени и 10 - мъже, на възраст от 21 до 71 години (средна възраст - 57.9 г.). При 21 болни, лекувани консервативно, 5 са били жени и 16 мъже, на възраст от 53 до 74 години (средна възраст - 61.2 г.). По отношение на възраст и пол няма статистически значима разлика между двете групи пациенти.

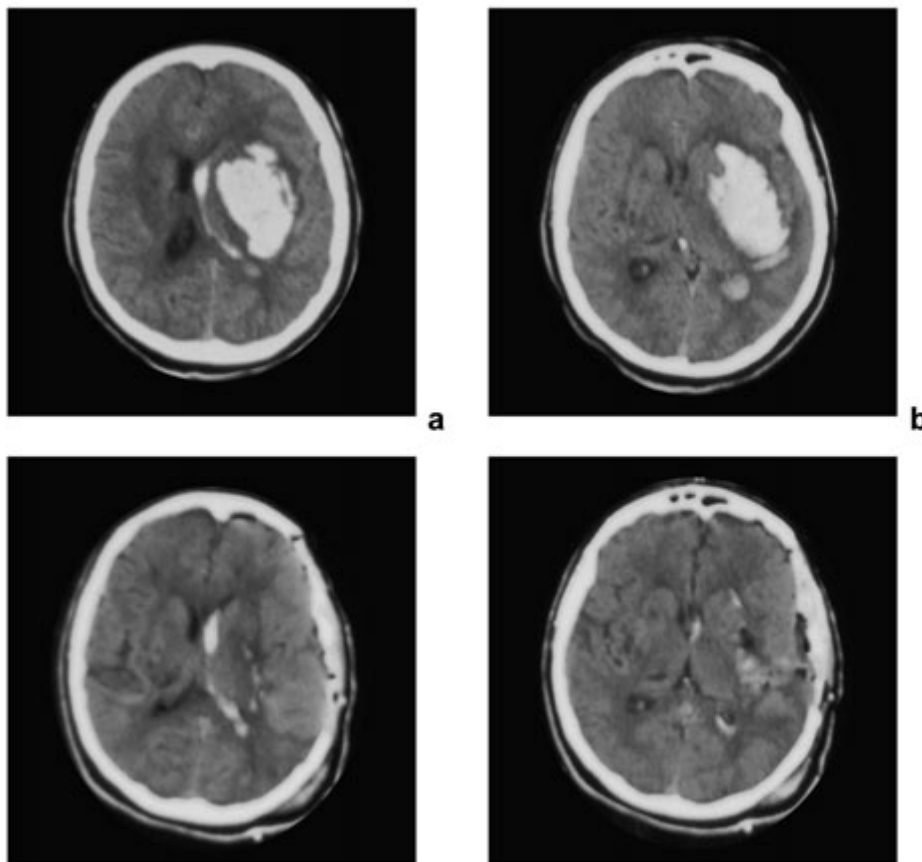
Селекцията на пациентите за оперативно или консервативно лечение се определяше на основата на клиничния статус и КТ данните. Неврологичният статус на пациентите класифицирахме по „грейдинг“-системата за хипертензивна спонтанна интрацеребрална хеморагия, предложена от Капауа и съвм. (14), на базата на кооперативно ретроспективно изследване при повече

от 7000 пациенти по повод на хипертензивна спонтанна интрацеребрална хеморагия: *степен 1* (омнубилентни) - 0 (0%); *степен 2* (сомнолентни) - 10 от 36 (27.8%); *степен 3* (болни в сонор) - 10 (27.8%); *степен 4a, 4b* (кома без или със симптоми на мозъчно вклиняване) - 16 от 36 пациенти (44.4%) и *степен 5* (coma depasse) - 0 (изключени от изследването). Компютър-томографско изследване е било проведено при всички пациенти, като са отчетени обема на хематома по аксиалните срези (АХВХСХ0,5) и диаметъра му. Всички пациенти с ХСИХ и обем на хематома  $\geq 30$  cm<sup>3</sup> (за супратенториална локализация) и над 15 cm<sup>3</sup> (за инфратенториална локализация) са обект на това изследване.

Индикациите за оперативното лечение на супратенториалните ХСИХ са били: обем на хематома над 30 cm<sup>3</sup> с остро или бавно прогресиращо влошаване в клиничната симптоматика и разпространение към задното бедро на *capsula interna*, съпроводени с дислокационен ефект. За лечението на супратенториалните ХСИХ бяха използвани основно две оперативни техники:

1. Фронтотемпорална краниотомия с микродисекция на Силвиевата фисура и кортикотомия на *insula*;

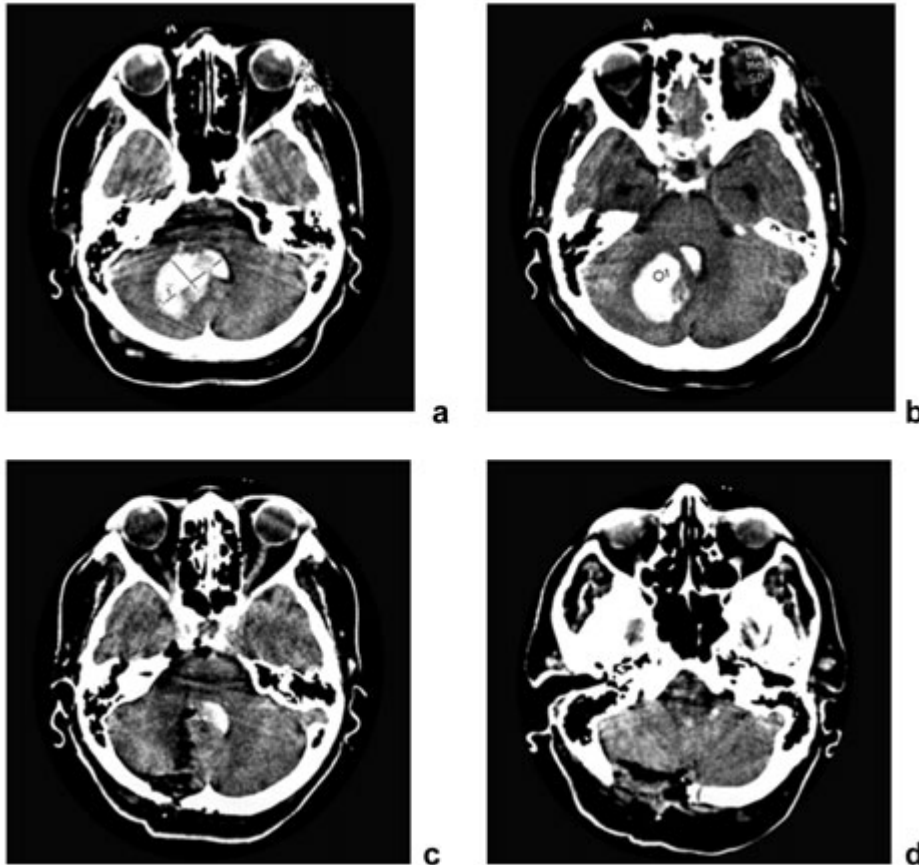
2. Фронтотемпорална краниотомия с кортикотомия (15 - 20 mm) в областта на *gurgus temporalis superior* и *insula*. Зоната на инсуларна кортикотомия определяме по най-голямата и повърхностна част на хематома, на базата на предоперативното КТ-изследване. Средно около 15-20 mm дължина е достатъчна за евакуацията на ХСИХ и хемостаза на кухнята под микроскопски контрол. На дълбочина от 0,5 до 3 cm от инсуларната повърхност се достига до хематома. На фиг. 1 представяме данните от КТ-изследване при пациент, опериран



Фигура 1: Пациент на 57 г., опериран по повод на ХСИХ. Предоперативни КТ-данни за путаминален хематом с ангажиране на страничния вентрикул и компресионно-дислокационен синдром (а,б). Контролен КТ след хирургичната евакуация на хематома (с,д)

по повод на путамнален ХСИХ.

Индикациите за оперативното лечение на церебеларните хематоми са били: прогресиращ неврологичен дефицит и количествени нарушения на съзнанието, частично компримирана амбиентна цистерна и обем на хематома над 15 cm<sup>3</sup>. За оперативното лечение на церебеларните ХСИХ сме използвали: 1. *Латерална субокипитална краниектомия* - при хемисферален тип ХСИХ и 2. *Медианна субокипитална краниектомия* - при вермисно-хемисферален тип хематом, със снемане дъгата на атласа при данни за тонзиларно вклиняване. На фиг. 2 представяме пациент, опериран по повод на церебеларен ХСИХ с латерална субокипитална краниектомия.



Фигура 2: Пациент на 65 г. с инфратенториална локализация на ХСИХ. Предоперативно КТ-изследване с данни за хемисферална локализация на хематома (а,б). Постоперативно КТ-изследване (с,д).

Всички 21 пациенти с ХСИХ, лекувани консервативно в Клиниката по Неврология и КИТ на ВМА са мониториран по отношение на виталните функции и артериалната хипертонията. Провеждано е интензивно лечение на повишеното интракраниално налягане (ИКН) и мозъчен едем. Вентрикулен дренаж беше приложен при 5 пациенти с церебеларни ХСИХ и КТ-данни за обструктивна хидроцефалия (фиг. 3). Всички пациенти с нарушено съзнание (кома) при хоспитализацията или по време на провежданото лечение са били поставени на тиопентолова седация за 72 часа.

#### РЕЗУЛТАТИ

При хоспитализацията, 12 от пациентите са били сомнолентни, с отваряне на очите при вербална команда; 10 - в сопор, с реакция на болка и останалите 14 - в кома, със запазени стволкови реакции. В рамките на първите 8 часа от кръвоизлива са били оперирани 9 болни. Ние считаме, че ранното оперативное лечение е жизнено важен

фактор за добър постоперативен резултат.

Ранен леталитет (GOS=1) беше установен при 5 (33.3%) от оперираните пациенти и при 8 (38%) пациенти, третирани консервативно. По отношение на късния леталитет (до 3. месец от проследяването) установихме летален изход при трима пациенти (1 опериран и 2 третирани консервативно) с оценка по GOS=2 при дехоспитализацията. Общият леталитет при оперираните пациенти достигна 40% (6 от 15 пациенти) и 47.6% (10 от 21 пациенти) в групата на консервативно третираниите. Въпреки, че леталитетът при оперираните болни е по-нисък в сравнение с групата на консервативно третираниите, той не показва тенденция към статистически

ки значима зависимост. Причините за фатален изход са били: мозъчна смърт, белодробни усложнения, сърдечно-съдова и бъбречна недостатъчност. Болничният престой при неоперираните пациенти е по-голям от този при оперираните и е статистически значим (средно 10.2 дни срещу 18.4 дни при  $p < 0.05$ ). Това е лесно обяснимо предвид продължителността на спонтанната резорбция на хематома и настъпилите вторични усложнения.

Резултатите от лечението при катамнезното клинично проследяване (до 3<sup>ми</sup> месец) бяха статистически анализирани. И в двете групи (оперирани и неоперирани пациенти) установихме обратно пропорционална зависимост между клиничния статус по време на хоспитализацията и изхода от проведеното лечение (табл. 2).

От двете групи изследвани пациенти няма такива с добър изход (GOS=5). Пет (33.3%) от хирургично третираниите болни са с минимален постоперативен дефицит, независими от чужда помощ (пациенти с церебеларни хематоми) и 4 (26.7%) са с тежка инвалидизация,

Таблица 2: Разпределение на пациентите според изхода от лечението

Неврологичен статус	Glasgow Outcome Scale				
	GOS 5 (брой)	GOS 4 (брой)	GOS 3 (брой)	GOS 2 (брой)	GOS 1 (брой)
<b>Оперирани</b>					
2 (n=2)	-	2	-	-	-
3 (n=5)	-	3	1	-	1
4a (n=3)	-	-	1	1	1
4b (n=5)	-	-	2	0	3
<b>Неоперирани</b>					
2 (n=8)	-	3	5	-	-
3 (n=5)	-	-	2	1	2
4a (n=6)	-	-	1	-	5
4b (n=2)	-	-	-	1	1

зависими от чужда помощ. В края на 3ия месец на клиничното проследяване, пациентите с тежка (GOS=3) и умерена степен (GOS=4) на инвалидизация, в групата на конзервативно третираните, бяха съответно 38.1% (8 от 21) и 14.3% (3 от 21). Сравнителните резултати по отношение на морбидитета в двете групи (оперирани и неоперирани пациенти) показват статистически значима разлика – абсолютният брой и относителният дял на болните с тежка степен инвалидизация (GOS=3) в групата на конзервативно третираните е статистически по-висок в сравнение с неоперирани (p<0.05).

Статистическата обработка на резултатите от нашето изследване по отношение на данните от КТ, неврологичния статус и изхода от лечението (GOS) показва линейна зависимост (p<0.05). В групата на хирургично лекуваните болни, 9 бяха с руптура на хематома във вентрикулната система, като 55.5% от тях завършиха летално в рамките на първия месец от оперативното лечение. Честотата на леталитета в групата на конзервативно третираните пациенти с паренхиматозно-вентрикулен кръвоизлив беше 83.3% (10 от 12).

Локализацията на интрацеребралния хематом също беше проучена по отношение на резултатите от лечението (GOS). Седемнадесет от пациентите са били с пулсатилна хематом, като 9 от тях - с руптура във вентрикулната система (7 завършили летално). С церебеларни хематоми са били 7 пациенти, като починали от тях са двама. С таламична локализация са били хематомите при 8 пациенти, като с фатален изход са завършили 6 болни с паренхиматозно-вентрикулен хеморагия. Таламичната локализация на ХСИХ в нашето изследване е с най-неблагоприятна прогноза.

Рецидивиращ кръвоизлив след хирургичната евакуация на ХСИХ диагностицирахме при 4 пациенти, като двама от тях бяха реоперирани. Независимо от проведеното лечение, изходът беше летален. Рецидивна хеморагия беше наблюдавана и при трима от конзервативно лекуваните болни. От тях също няма преживели. Всички болни са били реоперирани в рамките на първите 48 часа, като 57,5% - през първите 24 часа от хоспитализацията. Независимо, че ранното оперативное лечение, преди окончателно настъпилите промени в мозъчния паренхим, води до редуциране на морбидитета и леталитета, в нашето проучване не установихме статистически значима зависимост между времето на проведената оперативна интервенция и изхода от лечението (p>0,05).

#### ОБСЪЖДАНЕ

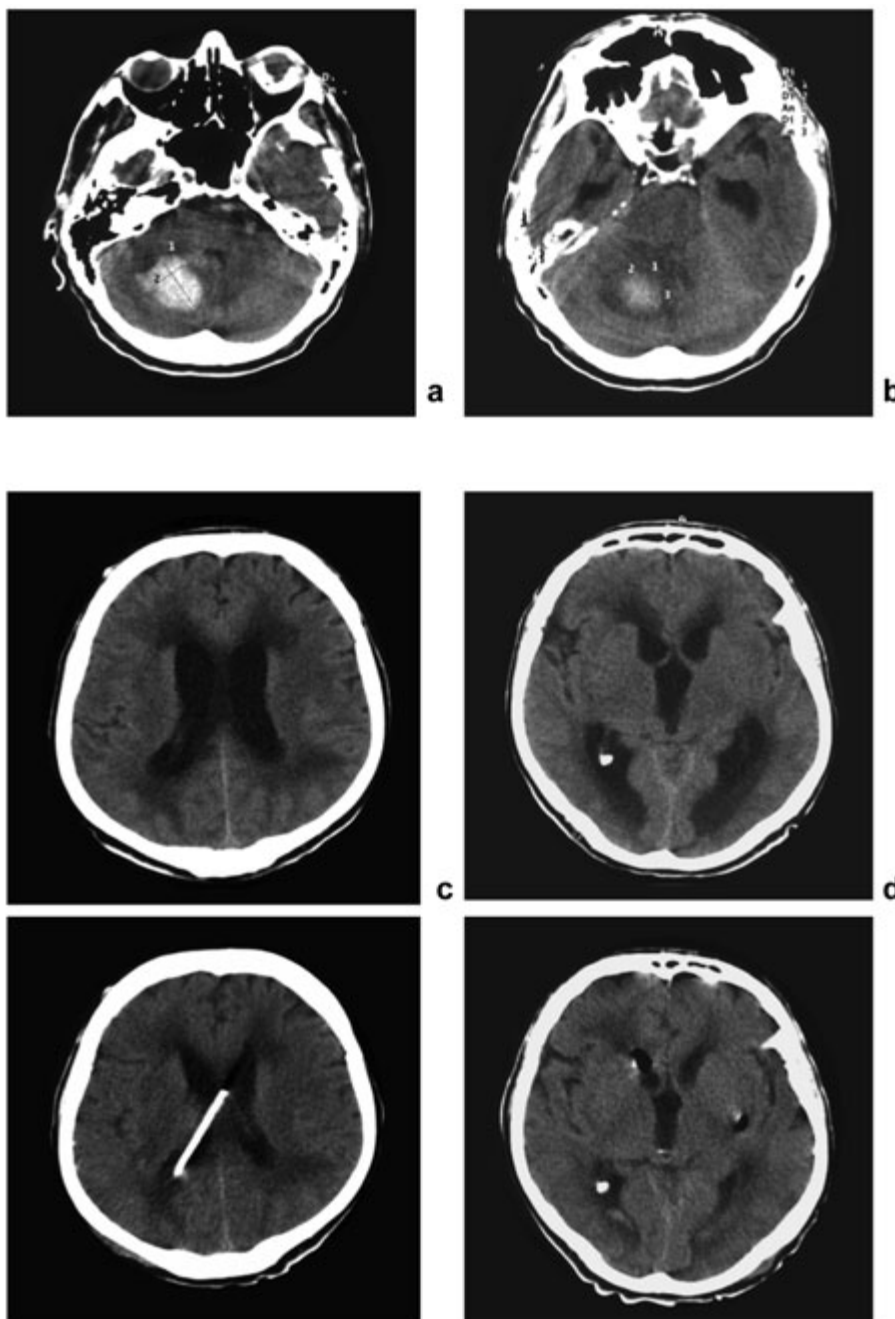
В литературата няма единно становище по отношение на лечението на хипертензивните интрацеребрални хематоми (5,11,13,15,16,17). В подкрепа на ранното опера-

тивно лечение се посочват повишеното интракраниално налягане, намаления мозъчния кръвен ток и биохимичните фактори от разпадните продукти на кръвните коагулуми, които са причини за вторични мозъчни увреждания (18,19,20). Рандомизирани проучвания на други автори показват, че няма съществена разлика в резултатите от оперативното и конзервативно лечение на пациенти с ХСИХ (13,21,22). Независимо от високия леталитет при оперираните болни (35%) в нашето изследване, данните по отношение на морбидитета показват подобри резултати в тази група в сравнение с пациентите, третираните конзервативно. В свои изследвания Kaufman (24), Broderick и съавт. (23) и Fujitsu и съавт. (25) посочват критерии за селекция на пациентите с ХСИХ и възможностите за тяхното лечение - конзервативно и/или оперативно. В нашето проучване сме документирали резултатите от сравнителния анализ на две групи пациенти (оперирани и конзервативно третиранни) с обем на хематома над 30 cm<sup>3</sup>. В представения клиничен материал няма пациенти, оценени по класификацията на Капауа и съавт. (14) в стадий 1. Съгласно становището на Kaufman (24), пациенти с обем на хематома ≥30 ml подлежат на оперативное лечение, ако са оценени като степен 2 или по-висока. Нещо повече, резултатите от проучването показват, че хирургичното лечение на пациенти в кома (степен 4a, 4b) при хоспитализацията е животоспасяващо, тъй като всички конзервативно лекувани (с аналогични критерии) са починали, поради влошаване в неврологичния статус. Функционалното състояние след оперативното лечение на тези пациенти е лошо.

КТ-характеристиката на ХСИХ е също важен фактор при вземане на решението за оперативное лечение (24). Независимо, че в литературата няма единно становище по отношение на прогностичната роля при ангажиране на вентрикулната система от паренхиматозния кръвоизлив (26,27,28), нашето изследване потвърждава че паренхиматозно-вентрикулната хеморагия е с лоша прогноза.

За оперативното лечение на ХСИХ са предложени различни оперативни техники: краниотомия с транскортикална евакуация на хематома; стереотаксична и ендоскопска аспирация (6,29,30,31,32). Стереотаксичната аспирация на хематома след поставяне на дренаж и аплициране на tPA е ефективна минимално инвазивна техника, но има недостатък при пациенти със синдром на мозъчно вклиняване и необходимост от бърза евакуация на хематома (2). Хирургичният достъп трябва да бъде минимално инвазивен и щадящ по отношение на околния мозъчен паренхим. За церебеларните ХСИХ оперативната стратегия е известна – срединна или латерална субокципитална краниотомия. За пулсатилните хематоми транссилвиев трансинсуларен достъп е подходящ, но в условията на спешност, щадящата атравматична дисекция на Силвиевата цистерна е трудна. В някои от случаите сме използвали с успех траскорттикален достъп през gurgis temporalis superio. Според нас, независимо от избраната оперативна техника, всяка от тях е проблематична по отношение на тоталната евакуация, щателната хемостаза както и възможността за рецидивен кръвоизлив. В нашето проучване 4 пациенти бяха с рецидив на ХСИХ, като двама от тях са били реоперирани, но с фатален край.

Данните от литературата по отношение на времето за оперативната интервенция са също противоречиви. Едни автори препоръчват ранно оперативное лечение (4,14,33), докато други (6,15,16) предпочитат късна ева-



Фигура 3: Консервативно третиран пациент на 70 г. с церебеларен ХСИХ (а,б) с поставяне на вентрикулен дренаж, поради развилата се хидроцефалия (с,д,е,ф) и влошаване в клиничното състояние

куация на хематома (2–7<sup>ми</sup> ден) след инцидента. Резултатите от нашето изследване не показват сигнификантна зависимост между времето на операцията и изхода от лечението, но считаме, че ранната хирургична интервенция намалява „mass“-ефекта и респективно повишеното интракраниално налягане при ХСИХ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с хипертензивни спонтанни интрацеребрални хематоми имат висок морбидитет и леталитет. При обем на хематома над 30 cm<sup>3</sup>, оперираните пациенти с трансинсуларен достъп (транскортикален или транссилвиев) са с по-добри резултати, сравнени с тези третиранни консервативно. Всички болни, с изключение на тези в „coma dépassé“ или с децеребрационна ригидност, са потенциални кандидати за оперативно лече-

ние. Хирургичното лечение на пациенти в кома е животоспасяващо. При болни в тежко предоперативно състояние резултатите от лечението са лоши.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Романски К. Спонтанни интрацеребрални хематоми. В Хирургия, том V, под редакция на проф. Ст. Баев; раздел Неврохирургия, под редакция на проф. А. Къркеселян; глава Съвременна неврохирургия, стр. 253-259.
2. Allen MB, Yaghami F, Gammal T. Spontaneous intracerebral and intracerebellar hemorrhage. In Youmans JR, eds. Neurological Surgery: volume 3, Chapter 54. Philadelphia 1996.
3. Auer L, Deinsberger W, Niederkorn K et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. J Neurosurg 1989; 70: 530 – 535.
4. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC et al. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: a prospective randomized trial. Arch Neurol 1990; 70: 530 – 535.
5. Broderick J, Adams HP, Barsan W et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1999; 30: 905 – 915.
6. Broderick J, Brott T, Tomsick T et al. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. Neurosurg 1994; 34: 882 – 887.

7. Broderick J. Intracerebral hemorrhage. In Gorelick PB, Alter M (eds). Handbook of neuroepidemiology. New York: Marcel Dekker 1994: 141 – 167.
8. Duff TA, Ayeni S, Levin AB et al. Nonsurgical management of spontaneous intracerebral hematoma. Neurosurg 1981; 9: 387 – 393.
9. Fernandes HM, Mendelow AD. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a surgical dilemma. Br J Neurosurg 1999; 13: 389 – 394.
10. Fischer CM. Clinical syndromes in cerebral thrombosis, hypertensive hemorrhage, and ruptured saccular aneurysm. Clin Neurosurg 1975; 22: 117 – 147.
11. Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y et al. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time course analysis. J Neurosurg 1990; 73: 518 – 525.
12. Gillingham FJ, Satyanarayana K. Grading and timing of operative treatment of spontaneous and intracerebral hematomas. In Pia HW, Langmaid C, Zierski J (eds). Spontaneous intracerebral hematomas. Advances in diagnosis and therapy. New York: Springer Verlag, 1980: 264 – 268.
13. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. J Neurosurg 1989; 70: 755 – 758.
14. Kanaya H, Kuroda K. Development in neurosurgical approach to hypertensive intracerebral hemorrhage. In Kaufman HH, ed. Intracerebral hematomas. New York, Raven Press, 1992: 197 – 209.
15. Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 1977; 46: 579 – 583.
16. Kanno T, Sano H, Shinomyia Y et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. J Neurosurg 1984; 61: 1091 – 1099.
17. Kase C, Mohr J, Caplan L. Intracerebral hemorrhage. In: Barnett H, Mohr J, Stein B (eds) Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management. New York: Churchill Livingstone, 1992: 561 – 616.
18. Kaufman HH. Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas. A review. Stroke 1993; 24: 101 – 106.
19. Kaya RA, Turkmenoglu, Ziyal IM et al. The effects on prognosis of surgical treatment of hypertensive putaminal hematomas through transsylvian transsylvian approach. Surg Neurol 2003; 59: 176 – 183.
20. Kendall BE, Radue EW. Computed tomography in spontaneous intracerebral hematomas. Br J Radiol 1978; 51: 563 – 573.
21. Marquardt G, Wolff R, Sager A et al. Manual stereotactic aspiration of spontaneous deep-seated intracerebral hematomas in non-comatose patients. Br J Neurosurg 2001; 15: 126 – 131.
22. Matsumoto K, Hondo H. CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. J Neurosurg 1984; 61: 440 – 448.
23. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. Lancet 1961; 2: 222 – 226.
24. Pailas JE, Alliez B. Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. Immediate and long-term results in 250 cases. J Neurosurg 1973; 39: 145 – 151.
25. Schaller C, Rohde V, Mayer B et al. Stereotactic puncture and lysis of spontaneous intracerebral hemorrhage using rTPA. Neurosurg 1995; 36: 328 – 333.
26. Sussman BJ, Barber JB, Goad H. Experimental intracerebral hematoma. Reduction of oxygen tension in brain and cerebrospinal fluid. J Neurosurg 1974; 41: 177 – 186.
27. Suzuki J, Ebina T. Sequential changes in tissue surrounding ICH. In Pia HW, Langmaid C, Zierski J (eds). Spontaneous intracerebral hematomas. Advances in diagnosis and therapy. New York: Springer Verlag, 1980: 121 – 128.
28. Suzuki J, Sato T. Grading and timing of operation in putaminal intracerebral hemorrhage. In Pia HW, Langmaid C, Zierski J (eds). Spontaneous intracerebral hematomas. Advances in diagnosis and therapy. New York: Springer Verlag, 1980: 274 – 279.
29. Takebayashi S. Ultrastructural morphometry of hypertensive medial damage in lenticulostriate and others arteries. Stroke 1985; 16: 449 – 453.
30. Tedeschi G, Bernini FP, Cerrillo A. Indications for surgical treatment of intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 1975; 43: 590 – 595.
31. Waga S, Yamamoto Y. Hypertensive putaminal hemorrhage: treatment and results. Is surgical treatment superior to conservative one Stroke 1983; 14: 480 – 485.
32. Weiberg LA. Computerized tomography in intracranial hemorrhage. Arch Neurol 1979; 36: 422 – 426.
33. Wiggins WS, Moody DM, Toole JF et al. Clinical computerized tomographic study of hypertensive intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 1978; 35: 832 – 833.

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р Тихомир Ефтимов д.м.*

*Клиника по Неврохирургия*

*Военномедицинска академия*

*Бул. „Г. Софийски“ №3*

*1303 София*

*e-mail: t\_eftimov@hotmail.com*

## Оригинални статии

# ЕФЕКТ НА ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ЕПИЛЕПТОГЕННИЯ ФОКУС ВЪРХУ КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ НА ПАЦИЕНТИ С КРИПТОГЕННА ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Велizarова, Л. Трайков

УМБАЛ “Александровска” Клиника по неврология, Медицински университет, София

### SUMMARY

#### EFFECT OF THE LOCALIZATION OF THE EPILEPTOGENIC FOCUS OVER THE COGNITIVE FUNCTIONS IN THE PATIENTS WITH CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY

*R. Velizarova, L. Traykov*

The aim of this study is to specify the effect of the topography of the focal activity to the cognitive functions of the patients with cryptogenic focal epilepsy.

We investigated 54 not treated patients with partial and secondary generalized seizures but without underlying neuropathology. The patients were divided in three groups according to the localization of the epileptic focus: 1) patients with normal EEG or with diffuse changes (n=17); 2) patients with temporal focal activity (n=24, where: 18 with right-sided focus, 5 with left focus and one with bitemporal asynchronous focal activity); 3) patients with frontal foci (n=13: 7 with left focus, 3 with right focus and 3 with bifrontal paroxysmal activity). The groups were closely matched in terms of age and education. They did not reveal any significant differences in their depressive levels. The patients belonging to the second group had significant higher MMSE values than the patients from the first group:  $p < 0.05$  (29.2+1.0 and 28.2+2.0). All subjects were assessed by means of a comprehensive neu-

ropsychological battery designed to measure reaction time, memory, attention, naming, praxis and executive functions.

Patients with frontal lobe epilepsy had significantly lower scores on the praxis tasks, compared with other two groups and worse scores regarding the long-term nonverbal memory than the patients with temporal lobe epilepsy.

We suppose that the worse performance on the patients with frontal focal activity in some cognitive tests was due to the functional changes in the frontal lobes as a result to the epileptic activity.

**KEY WORDS:** focal epilepsy, cognitive functions, epileptic focus.

### РЕЗЮМЕ

Целта на това проучване е да се определи какъв е ефекта на топографията на епилептогенния фокус върху разпределените и локализираните когнитивни функции.

Изследвани са 54 болни с парциални припадъци (със или без вторична генерализация), без данни за подлежаща невропатология и без лечение. Болните са разделени в три групи в зависимост от ЕЕГ данните: 1) болни с нормална ЕЕГ или с неспецифични дифузни промени



( $n=17$ ); 2) болни с темпорални фокални абнормности ( $n=24$ , от които: 18 с десностранни, 5 с левостранни и един с битемпорална асинхронна фокална активност); 3) болни с фронтални фокуси ( $n=13$ , от които: 7 с левостранни, 3 с десностранни и 3 с бифронтална пароксизмална активност). Не се установява статистически значима разлика между групите по отношение на демографските показатели и депресивността, но се установява значима разлика за стойностите на MMSE между 1-ва и 2-ра групи:  $p<0.05$  (съответно 28.2+2.0 и 29.2+1.0). Пациентите са оценявани с невропсихологична батерия включваща тестове за вербална и невербална памет, внимание, реч, конструктивен праксис и ексекутивни функции.

Пациентите с фронтална локализация на фокуса имат значимо по-ниски оценки на задачите от конструктивния праксис от останалите две групи и по-лошо представяне в сравнение с 2-ра група по отношение на дългосрочната невербална памет. Болните с темпорални фокуси показват статистически по-добри резултати на тестовете за внимание и ексекутивни функции спрямо другите две групи.

Регистрираното по-слабо представяне на болните с фронтални фокуси на някои от приложените когнитивни тестове най-вероятно се дължи на настъпилите в резултат на епилептиформната активност функционални промени на дезинтеграция в челните дялове.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** когнитивни функции, фокална епилепсия, епилептогенен фокус.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Типът на епилепсията оказва директен ефект главно върху устойчивите аспекти на когнитивната функция, които са свързани с акумулирането на знания за продължителни периоди от време (заучаване, семантика, интелект и др.) и само върху някои преходни когнитивни процеси, които са зависими от устойчивите (1). Пароксизмалната епилептична активност е “модифициращ фактор” по отношение когнитивния ефект на епилепсията и припадъците. Тя въздейства основно върху информационно-свободните и чувствителни на промени когнитивни процеси като: внимание, ексекутивни функции и краткосрочна памет (2, 3).

Възниква въпросът- какво е влиянието на фокалната епилептична активност върху разпределените и локализираните когнитивни функции, както и дали съществува разлика в когнитивния профил на болните с различна локализация на епилептогенния фокус?

Наличните данни за ролята на фокалната епилептична активност върху когнитивните процеси, се основават изключително много на пред- и следоперативните тестувания на пациенти с резистентни епилепсии, повечето от които с мозъчни лезии. Най-много проучвания има за влиянието на темпоралните фокуси при латералните и мезиални епилепсии. Установените при тях нарушения касаят предимно епизодичната памет, подобно на възрастовите промени, но с акселериращ характер, докато при болните с фронтална епилепсия най-често се установяват отклонения в ексекутивните функции, вниманието и работната памет, но без да може със сигурност да се определят като специфични (Helmstaedter C et al., 1998; Helmstaedter C, 2001).

Целта на това проучване е да се определи какъв е ефекта на топографията на епилептогенния фокус при пациенти без подлежаща невропатология върху когнитивните функции.

## КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Изследването е проведено при 54 болни с комплексни парциални припадъци със или без вторична генерализация, диагностицирани и амбулаторно лекувани към Неврологичната клиника на УМБАЛ “Александровска”.

При подбор на болните са използвани следните критерии за включване: прости или комплексни парциални припадъци с или без вторична генерализация; без лечение през последните 6 месеца, възраст- от 16 до 55 години, нормален неврологичен статус, нормално когнитивно функциониране, давност на епилепсията повече от 6 месеца, нормална компютърна или магнитно резонансна томография.

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

Групата болни беше разделена на три подгрупи в зависимост от ЕЕГ данните:

1) Болни с нормална ЕЕГ или с неспецифични дифузни промени ( $n=17$ );

2) Болни с темпорални фокални абнормности ( $n=24$ , от които: 18 с десностранни фокуси, 5 с левостранни фокуси и един с битемпорална асинхронна фокална активност);

3) Болни с фронтални фокуси ( $n=13$ , от които: 7 с левостранни, 3 с десностранни и 3- с бифронтална пароксизмална активност).

Между групите не се установява статистически значима разлика по отношение на демографските показатели и депресивността, но се установява значима разлика ( $p<0.05$ ) за стойностите на Mini Mental State Examination (MMSE) между 1-ва и 2-ра групи (съответно 28.2+2.0 и 29.2+1.0).

Когнитивните функции на болните с епилепсия са оценявани с батерия, съставена от субтестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Общият когнитивен капацитет е изследван с MMSE. Паметта е изследвана с: Digit Span (foreward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), за оценка съответно на краткосрочната памет; Word List Memory Test (WLMT) за оценка на дългосрочната вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне и разпознаването и Copying Figure Test (свободно отдалечено припомняне) за оценка на дългосрочната невербална памет. Нарушенията във вниманието и ексекутивните функции са изследвани с: Cancellation Test, Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B), при които са оценявани времето за изпълнение на теста; Stroop Test, при който се прави оценка на броя правилно прочетени гуми за 45 sec в третата част на теста, където имената на цветовете са написани с мастило различно от името на цвета; Verbal Fluency (буква М), при който са оценявани броят на генерираните гуми започващи с буква М; Verbal Fluency (категория- животни) оценява се брой гуми, принадлежащи към определена категория за 1 мин.; Digit Symbol Test (субтест от WAIS), при който се оценява броя на правилно нанесените символи за определено време (90 sec). Назоваване-Boston Naming Test с оценка на правилният брой отговори. Измерване на реакционно време в msec на зрителен стимул чрез компютърна програма SuperLab, продукт на Cedrus Corporation-USA.

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

## РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от изследването на различните аспекти на вниманието, екзекутивните и речеви функции при трите подгрупи болни са представени на табл. 1.

Таблица 1. Резултати от изследване на внимание, екзекутивни и речеви функции

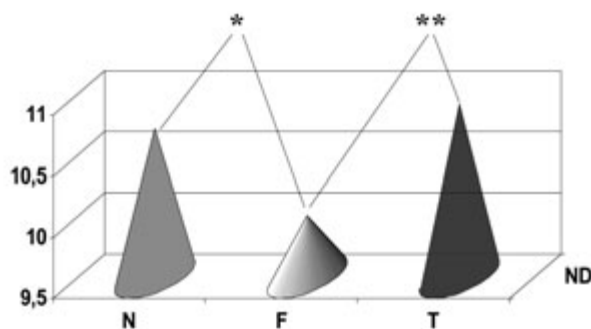
Тест	N (n=17)	T (n=24)	F (n=13)	N/T p<	T/F p<	N/F p<
<b>Внимание</b>						
Цифров обхват- обратен ред	4.8 ± 1.2	5.6 ± 1.4	4.2 ± 1.0	0.04	0.01	0.21
Cancellation E (sec)	235.4 ± 64.8	234.2 ± 57.5	229.8 ± 71.7	0.95	0.84	0.81
Cancellation O (sec)	171.3 ± 50.7	182.2 ± 49.9	176.2 ± 51.6	0.51	0.73	0.79
TMT-A (sec)	54.2 ± 35.8	46.4 ± 15.3	54.6 ± 13.6	0.31	0.32	0.96
Stroop 3 (бр.)	37.5 ± 9.2	44.2 ± 9.2	42.1 ± 11.5	0.04	0.55	0.20
Реакционно време (sec)	248.1 ± 133.4	200.4 ± 52.6	211.1 ± 40.6	0.09	0.72	0.24
<b>Екзекутивни функции</b>						
TMT-B (sec)	122.3 ± 141.1	92.1 ± 36.0	120.2 ± 48.0	0.29	0.36	0.94
Вербална флуидност-M	11.6 ± 4.3	11.7 ± 3.5	10.9 ± 4.2	0.95	0.56	0.62
DST (бр.)	45.4 ± 10.5	53.0 ± 13.1	48.3 ± 11.6	0.05	0.26	0.51
<b>Реч</b>						
BNT	14.2 ± (1.1)	14.6 ± (0.9)	14.5 ± (0.7)	0.20	0.77	0.39
Вербална флуидност - категориална	20.2 ± (7.4)	20.9 ± (6.7)	18.6 ± (5.2)	0.77	0.34	0.51

Данните са средни аритметични ± SD. p = значимост при t-test. TMT-A-Trail making test A; TMT-B- Trail making test B; DST-Digit symbol test; BNT-Boston Naming Test.

От трите изследвани подгрупи болните с темпорални фокуси показват най-добри оценки на тестовете за внимание, като статистически значимости се установяват по отношение на цифровия обхват в обратен ред спрямо другите две подгрупи и стойностите на Stroop 3, спрямо подгрупата с неспецифични промени и нормални EEG.

При изпълнението на екзекутивните и речеви функции не се установяват значими разлики между трите подгрупи болни.

Резултатите от изследване на конструктивния праксис на подгрупите болни с различна локализация на епилептогенния фокус са представени на фиг. 1.



Фиг. 1 Конструктивен праксис при болни с различна локализация на епилептогенния фокус.

При изпълнението на задачите от конструктивния праксис се оказва, че пациентите с фронтална локализация на фокусите имат най-големи затруднения.

Резултатите от изследване на краткосрочната и дългосрочната вербална и невербална памет на подгрупите болни с различна давност на епилепсията са представени на фиг.2

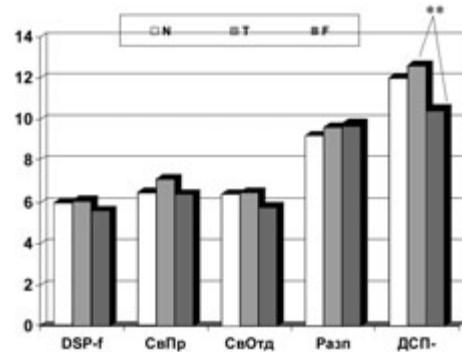
Не се установяват статистически значими разлики между трите подгрупи болни по отношение на краткосрочната и дългосрочната вербална памет, но по отношение на дългосрочната невербална памет пациентите

с фронтални фокуси показват по-лошо представяне в сравнение с подгрупата с темпорална локализация на фокуса.

## ОБСЪЖДАНЕ

Получените резултати показват, че фронталната локализация на епилептогенния фокус се отразява неблагоприятно върху насоченото селективно внимание, конструктивния праксис и дългосрочната невербална памет.

При интерпретацията на сравнителните данни между подгрупите T (с темпорални фокуси) и N (с неспецифични дифузни промени и нормални EEG) трябва да имаме предвид различията в общото когнитивно ниво. Повисоките стойности на MMSE на болните от подгрупа T в сравнение с тези на болните от подгрупа N, корелират с по-доброто им представяне на тестовете за вну-



Фиг. 2 Резултати от изследване на памет при болни с епилепсия с различна локализация на епилептогенния фокус.

мание. В този случай теорията за "когнитивния резерв" (4, 5) се оказва вярна и е възможно обяснение за отчетените разлики.

Между подгрупа F (с фронтална локализация на фокуса) от една страна и подгрупите N и T от друга, няма статистически разлики в MMSE, но намираме статистически значими разлики за някои от когнитивните тестове. В този случай считаме, че водеща е ролята на фокалната (фронтална) епилептиформна активност.

Фронталните дялове участват в широк кръг процеси включващи селекция на отговора, работна памет, само-

регулация и самоконтрол, планиране, емоции и организация на целенасоченото поведение. Префронталният кортекс с анатомичните и физиологичните си свойства се доближава до асоциативните полета, отговорни за съхраняването на дългосрочната памет (6). Grafman (1995) счита, че префронталният кортекс е специализиран за придобиване и съхранение на по-комплексни типове познание и операции, отколкото рутинното знание (7). Увредите на премоторната кора наред с идеомоторната апраксия, мелокинетична апраксия и не-флуентната афазия, водят до дефицит в двигателното звучаване, моторните умения и бимануалната координация. Премоторният кортекс е тясно свързан с другите лимбични и паралимбични структури като амигдала, хипокамп, антериорни и дорзо-латерални ядра на таламуса, темпорно-поларен кортекс, парахипокампаден гирус, инсула и цингулатен гирус, а така също и с подкорните ядра (8, 9). Това обяснява многообразието от когнитивни и поведенчески нарушения при увредата му.

Вниманието при болните с фронтални фокуси е по-сериозно засегнато в сравнение с болните с темпорални фокуси. Този факт вероятно се дължи на настъпилите в резултат на епилептиформната активност функционални промени на дезинтеграция, при които челните дялове са особено чувствителни. (10, 11).

Нарушенията на дългосрочната невербална памет, които намираме при болните с фронтални фокуси спрямо болните с темпорална локализация на фокуса, са характерен симптом на префронталната патология (12).

Конструктивният праксис, като една от най-сложните и висши пространствени функции е с двустранно хемисферно представителство (относителна латерализация в дясната хемисфера) и спорна интрахемисферална локализация. При нашите пациенти с фронтални фокуси конструктивния праксис се оказва по-силно уязвим, в сравнение с останалите две подгрупи болни. Дълго време установяването на конструктивна апраксия е считано за индикатор на задни мозъчни поражения. Benton (1968) показва, че голям брой пациенти с поражение в десния фронтален лоб, дават патологични резултати на триизмерни конструктивни задачи, при рисуване и копиране (13). Счита се, че конструктивните нарушения при фронтални и париетални мозъчни поражения се дължат на различни патофизиологични механизми. Докато зрительно-конструктивните нарушения при парието-окипитални увреждания се свързват с дефектен анализ на пространствените отношения, то конструктивните нарушения при засягане на фронталния лоб се обясняват със загубата на способността за планиране на конструктивната дейност (14). Съществуват разлики в степента на засягане на конструктивния праксис - при предно-мозъчни поражения тя е по-лека, отколкото

при задни мозъчни увреждания (15, 16). Констатираните отклонения в конструктивния праксис при нашите болни с фронтални фокуси са леко изразени (10.0+1.3 точки при максимум 11 точки) и потвърждават цитираното по-горе становище.

Регистрираното по-слабо представяне на болните с фронтални фокуси в някои от изследваните когнитивни области най-вероятно се дължи на настъпилите в резултат на епилептиформната активност функционални промени на дезинтеграция в челните дялове, които са специализирани за придобиване и съхранение на комплексни типове познание и за планиране на конструктивната дейност.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, et al. Randomized, double-blind parallel group study comparing cognitive effects of a low dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:19-26.
2. Neisser U. *Cognitive psychology*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1967.
3. Helmstaedter C. Neuropsychological complaints, deficits, and difficulties in everyday life. In: Pfafflin M, Fraser RT, Thorbecke R, Specht U, Wolf P, editors. *Comprehensive care for people with epilepsy*. East Lyngh: John Libbey, 2001:293-306.
4. Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 1998;34:399-406.
5. Reynolds AG, Flagg PW. *Cognitive psychology*. Cambridge, MA: Winthrop, 1977.
6. Huang CW, Hsieh YJ, Tsai JJ, Pai MC. Cognitive performance in cryptogenic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(4):228-33.
7. Pai MC, Tsai JJ. Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:Suppl 1:7-10.
8. Razavi M. Somatosensory system. In: Rizzo M, Eslinger PJ eds. *Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology*. Elsevier Inc, USA, 2004:305-335.
9. Grafman J (ed): Similarities and distinction among current models of prefrontal cortical function. *Ann N Y Acad Sci* 1995, 769:337-368.
10. Porrino LJ, Crane AM, Golman-Rakic PS. Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 1981, 198:121-136.
11. Price JL. Networks within the orbital and medial prefrontal cortex. *Neurocase*, 1999;5:231-241.
12. Pribram K, Luria AR. *Psychophysiology of the frontal lobes*. N.Y. Academic Press, 1973
13. Лурья АР. Основы невропсихологии. В: Хомская ЕД, (реж.), Москва: МГУ, 1973.
14. Eslinger PJ, Chakara F. Frontal lobe and executive functions. In: Rizzo M, Eslinger PJ eds. *Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology*. Elsevier Inc, USA, 2004:435-457.
15. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 1968;6:53-60.
16. Luria A, Tsvetkova L. The programming of constructive activity in local brain injuries. *Neuropsychologia*, 1976;2:95-108.
17. Black FM, Strub RL. Constructional apraxia in patients with discrete missile wounds of the brain. *Cortex*, 1976;12:121-220.
18. Търнев И. Пространствени нарушения и хемисферни различия в перцепцията и представността на зрещелната и тактилната сензорна модалност. Канв. Дис., София, 1991.

*Адрес за кореспонденция:*

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

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

*02/92 30 671; 0887393821*

*e-mail: reana\_velizarova@yahoo.co.uk*

## Оригинални статии

# НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В РАННИЯ СТАДИЙ НА ПАРКИНСОНОВА ДЕМЕНЦИЯ И ДЕМЕНЦИЯ С ТЕЛЦА НА ЛЕВИ

М. Петрова<sup>1</sup>, М. Райчева<sup>1</sup>, Я. Желев<sup>1</sup>, Ш. Мехрабиан<sup>1</sup>, И. Петрова<sup>1</sup>,  
Х. Крушков<sup>1</sup>, Ч. Еленков<sup>2</sup>, Л. Трайков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, Медицински Университет, София  
<sup>2</sup>УМБАЛ "Александровска", Клиника по обща урология, Медицински Университет, София

### SUMMARY

#### NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION IN EARLY STAGE OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES

*M. Petrova, M. Raicheva, I. Jelev, Sh. Mehrabian,  
I. Petrova, H. Krushkov, Ch. Elenkov, L. Traikov*

Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD) are often associated the similar extrapyramidal and neuropsychological features. Cognitive profile of both diseases is typically present with predominant fronto-striatal type disturbances.

The aim of our research is to compare the neuropsychological profile of early stage of the DLB and PDD in order to find features for early differentiation of both diseases.

We investigated 15 patients with PDD and 13 with DLB. All patients underwent a comprehensive neuropsychological assessment including tests of episodic memory, language, constructional praxis, psychomotor speed, attention and executive functions. In order to allow for inclusion of mildly impaired patients, inclusion criteria were set arbitrarily to an MMSE score equal to or higher than 18/30.

Relative to PDD patients, DLB group showed significant deficits in tests for the evaluation of different aspects of attention (TMT-A and Stroop test) and executive functions, including concept-formation and inhibitory control (MCST) and also strategic searching (verbal fluency). These results correlate with several comparative neuropathological and neuroimaging studies between both diseases, which demonstrate more severe cortical degeneration in DLB than in PDD.

In conclusion, results of our study demonstrate the necessity of more complex cognitive evaluation in these patients, paying special attention to the executive processes for early differentiation of both diseases.

**KEY WORDS:** Dementia with Levy bodies, Parkinson's disease dementia, early diagnosis, differential diagnosis, neuropsychology.

### РЕЗЮМЕ

Деменцията с телца на Леви (ДТЛ) и Паркинсоновата болест с деменция (ПБ-Д) често споделят някои общи черти, като екстрапирамидни симптоми и когнитивни нарушения. Характерно за когнитивния профил на двете заболявания е преобладаването на фронтосубкортикални когнитивни нарушения.

Целта на нашето проучване е сравняване на невропсихологичния профил в ранния стадий на деменцията при ДТЛ и ПБ, с оглед откриване на белези за ранното разграничаване на двете заболявания.

Ние изследваме 15 пациенти с ПБ-Д и 13 с ДТЛ. Всички пациенти са изследвани с подробна невропсихологична батерия, включваща тестове за епизодична памет, реч, конструктивен праксис, психомоторна скорост, внима-

ние и екзекутивни функции. С оглед включването само на леко увредени болни, в проучването са подбрани само пациенти с MMSE равен или по-голям от 18/30.

В сравнение с пациентите с ПБ-Д пациентите с ДТЛ показват значително по-лоши резултати на някои от тестовете за оценка на различни аспекти на вниманието (ТМТ-А и теста на Stroop) и екзекутивните функции, включващи концептуализацията и инхибиторния контрол (MCST) и стратегическото търсене (вербална флуентност).

Тези резултати са в съответствие с резултатите от редица сравнителни невропатологични и невроизобразяващи изследвания при тези групи пациенти, показващи по-изразена дегенерация в различни корови области при ДТЛ в сравнение с ПБ-Д.

В заключение резултатите от нашето проучване насочват към необходимостта от много по-комплексно когнитивно изследване при тези болни, фокусирано върху екзекутивните процеси за ранно разграничаване на двете заболявания.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Деменция с телца на Леви, деменция при Паркинсонова болест, ранна диагноза, диференциална диагноза, невропсихология.

Деменцията с телца на Леви (ДТЛ) и Паркинсоновата болест с деменция (ПБ-Д), често споделят някои общи черти, като екстрапирамидни симптоми и когнитивни нарушения. Когнитивните нарушения при Деменцията с телца на Леви се характеризират с изразен дефицит във вниманието, екзекутивните и зрително-пространствените и конструктивните функции. Паметта при тази група пациенти е също засегната с нарушение в свободното припомняне и относително съхранено подпомогнато припомняне. Когнитивен профил, характеризиращ се с преобладаващи фронтосубкортикални когнитивни дефицити над типичните кортикални дефицити асоциирани с Алцхаймеровата болест.

Подобен модел на когнитивните нарушения се наблюдава и при Паркинсоновата болест с деменция, подсказващ възможността за сходни подлежащи невропатологични механизми при двете заболявания.

Редица сравнителни невропсихологични изследвания са провеждани при ПБ-Д и ДТЛ с оглед отдиференциране на профилите на двете заболявания. При част от тези проучвания не се отчитат значими разлики в когнитивния профил (2, 4, 7, 10, 11), докато при други се съобщават, макар и противоречиви, резултати за по-голям брой грешки в тестовете за внимание и концептуализация (1, 5, 9), както и в visual recognition тесту (9) при пациентите с ДТЛ в сравнение с тези с ПБ-Д. При тези проучвания обаче прави впечатление включването на пациенти с Паркинсонова болест и Деменция с телца на Леви с

различни нива на тежест на когнитивен дефицит.

С оглед гарантирането, че междугруповите различия в профилите се дължат на различия в подлежащата природа на заболяването, а не на разликите в глобалното ниво на деменцията, би трябвало да има съответствие в нивото на тежестта на деменцията между сравняваните групи пациенти.

Доколкото ни е известно в едно единствено проучване (1) до момента е използвано разделение на групите пациенти с ДТЛ и ПБ-Д според тежестта на дементния синдром. При това проучване, базирано само на сравнение на субскалите на Dementia rating scale (DRS) при групи пациенти с ДЛБ и ПБ-Д с лека до умерена и тежка деменция, се съобщава за значително по-ниски стойности в субскалата за концептуализация при пациентите с ДТЛ с лека до умерена деменция в сравнение със съответстващите с ПБ-Д, докато такива различия не са установени при групите пациенти с тежка деменция.

Целта на нашето проучване е сравняване на невропсихологичния профил в ранния стадий на деменцията при ДТЛ и ПБ, базирано на подробна невропсихологична батерия с оглед откриване на белези за ранното разграничаване на двете заболявания.

#### КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено в клиниката по неврология на УМБАЛ "Александровска" София при 15 болни с ПБ-Д и при 13 пациенти с ДТЛ.

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

За определянето на деменцията при пациентите с ПБ са използвани DSM-четири критериите за деменция, включващи абнормности в паметта и поне още една област на когницията, функционално влошаване във връзка с когнитивния дефицит и яснота на съзнанието. В допълнение с оглед избягване на случайното включването в тази група на пациенти с ДТЛ, всички пациенти в групата имат поне 1 година разлика между появата на екстрапирамидната симптоматика и разгръщането на дементния синдром.

Всички болни в групата с ДТЛ изпълняват настоящите критерии за вероятна ДТЛ (8).

С оглед включването само на леко увредени болни, в проучването са подбрани само пациенти с MMSE равен или по-голям от 18.

Тежестта на двигателния дефицит и при двете групи е оценявана чрез моторната подскала на Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

Когнитивните функции са изследвани с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Паметта е изследвана с: Digit Span (forward) за оценка на краткосрочна вербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Вниманието и езекутивните функции са изследвани с: Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B); Modified Card Sorting Test (MCST); Вербална флуидност (фонемна), и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT) и с Вербална флуидност (категориална). Зрително-

пространствените и конструктивните функции са изследвани с: Clock drawing test и теста за оценка на конструктивен праксис от Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) neuropsychological battery.

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1. Разликите между двете групи във възрастта, образованието, продължителността на заболяването, моторната субскала на UPDRS, резултатите от MMS, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на non paired t-test, а разпределението по пол - чрез  $\chi^2$  тест. Поради възможността възрастта, годините на образование и моторния дефицит да повлияят на изпълнението на някои от невропсихологичните тестове, връзката им с тях е изследвана чрез използването на бивариационен корелационен анализ.

При сравняване на демографските характеристики,

Таблица 1: Характеристики на включените групи

	БДТЛ (n=13)	ПБ-Д (n=15)	P<
Пол			
Мъже/Жени	8/5	10/3	0.359
Възраст	73.5 (3.4)	73.5 (5.7)	1.0
Образование	10.7 (4.7)	12.3 (3.5)	0.39
Продължителност на заболяването	2.58 (1.8)	7.6 (4.5)	0.004
UPDRS(моторна субскала)	20.7 (7.1)	24.7 (7.7)	0.28
MMSE	21.4 (2.1)	22.5 (2.2)	0.187
DRS	111.8 (10.6)	116.1 (16.4)	0.453

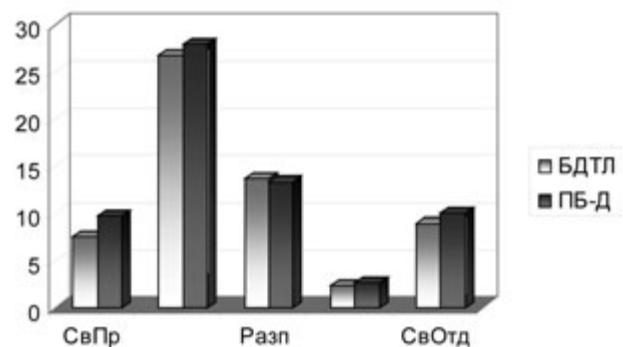
Данните са средни аритметични (SD); MMS = Mini Mental State; DRS = Dementia Rating Scale

тежестта на двигателния дефицит и общото когнитивно функциониране не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи.

#### РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от невропсихологичното изследване при двете групи болни са представени на таблици 2 и 3.

При теста за вербална епизодична памет (фигура 1)



СвПр = свободно припомняне, ОбПр= общо припомняне (свободно и улеснено), СвОтд = свободно отдалечено припомняне, ОбОтд = общо отдалечено припомняне, Раз = разпознаване

Фиг. 1 Резултати от изпълнението на FCSRT при БДТЛ и ПБ-Д

не се наблюдават значими разлики между ДТЛ и ПБ-Д, като и при двете групи се установява, че улесненото припомняне подобрява в известна степен общото припомняне. При разпознаването не се установява значима разлика между двете групи.

Табл. 2 Резултати от тестове за внимание и ексекутивни функции

Тестове	БДЛА	ПБ-Д	p <
TMT A (t)	241.6 (111.1)	164.2 (74.0)	0.05
TMT B (t)	325.9 (68.4)	348.7 (167.0)	0.74
TMT B-A	166.5 (62.4)	209.3 (176.8)	0.58
Stroop Test	7.4 (5.7)	15.7 (7.8)	0.02
Digit span (B)	3.0 (1.2)	2.4 (1.3)	0.226
Литерална фл. (M)	3.3 (2.3)	4.9 (2.4)	0.05
MCST	1.0 (0.6)	2.4 (1.1)	0.001

Данните са средни аритметични (SD). MCST = Modified Card Sorting Test

Табл. 3 Резултати от тестовете за краткосрочна памет, реч и конструктивен праксис

	БДЛА	ПБ-Д	p <
Boston Naming Test	12.8 (1.9)	12.7 (1.9)	0.86
Вербална фл. (кам.)	10.0 (4.7)	11.3 (3.1)	0.41
Digit Span (F)	4.3 (1.8)	4.5 (0.9)	0.711
Конструирване	6.17 (2.0)	6.44 (2.1)	0.77
Clock drawing test	4.64 (2.0)	5.69 (2.4)	0.26

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

По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти на вниманието и ексекутивните функции се установява статистически значима разлика при TMT-A, Stroop тест, MCST и литералната вербална флуидност (M).

По отношение на тестовете, оценяващи краткосрочната памет и речевите способности не се установяват статистически значими разлики между двете групи. Не се наблюдават значими разлики и при тестовете, които оценяват зрительно-пространствените умения и конструктивния праксис.

### ОБСЪЖДАНЕ

В това проучване ние сравняваме невропсихологичния профил на пациенти с ДТЛ и ПБ-Д, използвайки подробна невропсихологична батерия. Резултатите от пробедното невропсихологично изследване са сравними между двете групи пациенти, показващи сходен глобален модел с тенденция за по-лошо изпълнение при пациентите с ДТЛ. Тези резултати са в съответствие с редица други предишни изследвания и предполагат общ подлежащ патологичен субстрат за двете заболявания (1, 2, 11).

Въпреки относително малкия брой на пациентите, включени в това проучване, ние наблюдаваме някои значими различия в когнитивния профил между двете групи пациенти.

Пациентите с ДТЛ показват значително по-лоши резултати на някои от тестовете за оценка на различни аспекти на вниманието (TMT-A и теста на Stroop) и ексекутивните функции, включващи концептуализацията и инхибиторния контрол (MCST) и стратегическото търсене (вербална флуентност). Тези данни отчасти корелират с някои други предишни проучвания, които съобщават за значително по-ниски резултати на пациентите с ДТЛ на някои от тестовете за оценка на различни аспекти на вниманието и ексекутивните функции (1, 9). Предполага се, че по-добрите резултати на ПБ-Д пациентите на тези тестове са свързани с по-късното въвличане на фронталната кора при тях (1). Възможно обяснение на по-тежко засегнатите зрительно-перцептивни умения (TMT-A, Stroop и MCST) при ДТЛ би могло да се намери в резултатите от публикуваното през изминалата година сравнително невроизобразяващо из-

следване между ДТЛ и ПБ-Д (3). В това изследване се съобщава за по-изразена кортикална атрофия при пациентите с ДТЛ в темпоралните, париеталните и окципиталните лобове в сравнение със съответстващите по тежест на когнитивния дефицит пациенти с ПБ-Д. Имайки предвид, че задната париетална асоциативна кора конвертира разнообразна сетивна информация, то разликите в атрофията между ДТЛ и ПБ-Д в тази зона биха могли да доведат до разлики в зрительната перцепция. Друго възможно обяснение би могло да се свърже с данните за по-тежка селективна увреда на определени зони в хипокампа (специално пресубукулума) при ДТЛ в сравнение с ПБ (6). Пресубукулумът за разлика от другите хипокампални региони има реципрочни връзки с дорзоптериалната префронтална кора и се предполага, че е свързан с координацията на задачите за работна памет.

В заключение резултатите от нашето проучване насочват към необходимостта от много по-комплексно когнитивно изследване при тези болни, фокусирано върху ексекутивните и паметовите процеси за ранно разграничаване на двете заболявания.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., Larsen, J.P. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003, 74, 1215-20
- Ballard, C.G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Burn, D., Cassidy, T., Starfeldt, R., Larsen, J.P., Brown, R., Tovee, M. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002, 59, 1714-20.
- Beyer, M.K., Larsen, J.P., Aarsland, D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007, 69, 747-54
- Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., Tovee, M.J. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004, 19, 371-7
- Downes, J.J., Priestley, N.M., Doran, M., Ferran, J., Ghadiali, E., Cooper, P. Intellectual, mnemonic, and frontal functions in dementia with Lewy bodies: A comparison with early and advanced Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 1998, 11, 173-183
- Harding, A.J., Lakay, B., Halliday, G.M. Selective hippocampal neuron loss in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol*. 2002, 51, 125-8
- Horimoto, Y., Matsumoto, M., Nakazawa, H., Yuasa, H., Morishita, M., Akatsu, H., Ikari, H., Yamamoto, T., Kosaka, K. Cognitive conditions of pathologically confirmed dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Sci*. 2003, 216, 105-8.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J.E., Lippa, C., Perry, E.K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C.G., Boeve, B., Burn, D.J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C.G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L.A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R.N., Kaufer, D., Kenny, R.A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V.M., Lees, A., Litvan, I., Londo, E., Lopez, O.L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J.A., Mukaetova-Ladinska, E.B., Pasquier, F., Perry, R.H., Schulz, J.B., Trojanowski, J.Q., Yamada, M.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005, 65, 1863-72
- Mondon, K., Gochard, A., Marq, A., Armand, A., Beauchamp, D., Prunier, C., Jacobi, D., de Toffol, B., Autret, A., Camus, V., Hommet, C. Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007, 78, 738-41
- Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A., O'Brien, J.T., Burn, D.J., McKeith, I.G. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004, 63, 2091-6.
- Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J., Stern, Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2004, 19, 60-7.

*Адрес за кореспонденция:*

Д-р М. Петрова,  
УМБАЛ "Александровска",  
Клиника по неврология,  
бул. "Георги Софийски" 1, София 1431  
тел: 02/92 30 350  
e-mail: dr.mpetrova@mail.bg

## Оригинални статии

# ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА УПОТРЕБАТА НА CITICOLINE ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ

Генка Петрова

Фармацевтичен факултет на МУ, София

## SUMMARY

## PHARMACOECONOMIC CHARACTERISTIC OF CITICOLINE USAGE ACUTE STROKE THERAPY

G. Petrova

Studying the cost-effectiveness of different pharmacotherapeutic approaches in acute insult therapy is important for calculating the cost of therapy and choosing optimal therapeutic alternative.

The current analysis aims at evaluating the pharmacoeconomic characteristics of citicoline usage in acute stroke therapy in Bulgaria. The point of view of the analysis is that of health care system and period for evaluation is acute phase in hospital and ambulatory conditions.

The cost of illness and cost-effectiveness analysis are used for calculation of the total cost of therapy and comparing the citicoline with the standard therapy.

The minimum health care expenditures for one year have been calculated at 28 million BGL (14,5 Euro), and this placed the stroke in the group of diseases in patients with high social and economic burden. For the hospitalized therapy citicoline is a dominating alternative in comparison with the standard therapy due to its lower cost and higher therapeutic effectiveness according to the included observational meta analyses. The incremental cost per life spend with citicoline is 1151 BGL (588 Euro) more, than the standard therapy for three months period this is the reason to consider the citicoline as efficient therapy for Bulgarian therapeutic practice.

The neuroprotector citicoline provides higher therapeutic benefits at a lower cost in stroke in patient therapy and thus its inclusion in the hospital standards will lead to cost savings.

**KEY WORDS:** citicoline, pharmacoeconomics, health care expenditures, cost-effectiveness, stroke.

## РЕЗЮМЕ

Проучването на стойностната ефективност на фармакотерапевтичните подходи при лечение на острата фаза на инсулта има важно значение за определяне на необходимите средства за лечение на болните и подбор на оптимална алтернатива.

Настоящата разработка има за цел да определи фармакоикономическите характеристики на употребата на citicoline при лечение на остър исхемичен инсулт в България. Гледната точка на анализа е системата на здравеопазване, а периода на оценка е острата фаза на инсулта в болнични и амбулаторни условия.

Използвани са метод анализ на разходите за терапия на болните с инсулт в България и разход-ефективност при сравняване на citicoline със стандартна терапия.

Минималните разходи за едногодишно лечение на очакваните болни са 28 млн. лв., което подчертава високата социално-икономическа тежест на заболяването. В хоспитализираната терапия citicoline е доминантна алтернатива, пред стандартната терапия, поради по-ниските разходи при употребата му и по-високата терапевтична ефективност по данни от включените мета-анализи. Стотнесените разходи за един спасен живот спрямо стандартната терапия, при три месеч-

на употреба, са 1151 лв., поради което можем да считаме citicoline като рентабилна терапия за този период.

Невропротектора citicoline предпоставя по-високи терапевтични ползи при лечение на острата фаза на инсулта, при по-ниска цена на хоспитализираната терапия и включването му в стандартите за лечение в болнични условия би довел до спестяване на разходи.

Продукта е оправдан и при амбулаторна терапия през първите три месеца след прекаран инсулт, поради висока рентабилност, пресметната като инкрементално съотношение на допълнителните разходи и резултати.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** citicoline, фармакоикономика, здравни разходи, разход-ефективност, инсулт.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Епидемиологичните проучвания за честотата на мозъчно съдовата болест в България потвърждават, че тя е сред най-високите спрямо останалите европейски държави (1). Смъртността при исхемичен инсулт е трета по честота, което поставя заболяването сред водещите причини за смъртност (2). Сред преживелите първите 30 дни на инсулта, едва около половината преживяват 5 години, а една трета остават инвалидизирани, като един на всеки седем има нужда от постоянни медицински грижи (3). Хроничните увреждания на крайниците и двигателните способности, които са резистентни на терапия са често срещан проблем след преживян инсулт. Сред преживелите инсулт хемипарезите са чести, поради което адекватното им фармакологично лечение е от съществена важност за подобряване на двигателната им активност (4). Икономическите и социални последици при лечението на преживелите инсулт се определят от високата честота на инвалидизация, продължителната лекарствена терапия и необходимостта от дългосрочни здравни и институционални грижи. Положителното фармакотерапевтично повлияване на процесите на увреждане на мозъчната тъкан и постигането на обратимост на този процес могат да намалят тежестта на протичане на инсулта, а оттам и бъдещите разходи за обгрижване на болните. Проучването на стойностната ефективност на фармакотерапевтичните подходи при лечение на острата фаза на инсулта има важно значение за определяне на необходимите средства за лечение на болните.

## КЛИНИЧНА И ИКОНОМИЧЕСКА ОБОСНОВКА НА АНАЛИЗА

Фармакологичните и клинични характеристики на citicoline са изяснени детайлно в два обзорни материала за българските условия, които обобщават близо 100 научни публикации за фармакологичното действие, фармакокинетиката и клиничните ефекти на тази природно срещана се субстанция, която е активен метаболит от главния път в синтеза на фосфолипидния компонент на клетъчната мембрана phosphatidylcholine (5, 6). Пред клиничните проучвания изясняват невропротективния механизъм на действие на citicoline, който се изразява във възможнос-



тите му да повиши синтеза на phosphatidylcholine и инхибира деструктивните процеси на засегнатите клетки. Въз основа на този механизъм на действие клиничните проучвания се насочват към изясняване на ефективността при остър исхемичен инсулт, мозъчни кръвоизливи и черепно-мозъчна травма. Допълнително продукта е проучван за ефективност при лечението на сенилна деменция, алцхаймер, хронична мозъчно-съдова болест, глаукома и паркинсон. Установено е че citicoline е терапевтично ефективен при нарушения на съзнанието, след черепно мозъчни травми; исхемичен инсулт в остра фаза и последващи стадии; спонтанен интрацеребрален хематом; гръбни мозъчно-съдови нарушения, деменции и паркинсон. В преобладаващата част от проучванията citicoline е сравняван спрямо плацебо или стандартно терапевтично поведение поради факта, че не съществува друг лекарствен продукт, който да е алтернатива като механизъм на действие и терапевтични резултати при лечение на посочените заболявания. При преживелите пациенти е установено подобряване на преживяемостта, поради блокирането на клетъчните, биохимични и метаболитни процеси на увреждане на мозъчната тъкан и в резултат подобряване на качеството на живот чрез подобряване на двигателните функции. В проучването ЕССО 2000, обобщаващо резултатите при 1652 пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, авторите систематизират редица допълнителни терапевтични ползи, дължащи се на основното действие на продукта в рамките на 3 месечна терапия, като пълно неврологично възстановяване при 40%, функционално възстановяване при 26% и пълно комбинирано възстановяване при 19% (7). Намаление на усложненията се отчита при почти всички индикации, като икономическо значение имат намалението на болничния престой (8) и редуцията на пост-травматичния синдром (9). Не са отчетени различия във фармакокинетичното поведение и терапевтичния ефект при пер ос и интравенозно прилагане.

Поради естествения характер на citicoline, като метаболит, поносимостта и безопасността му са високи, а докладваните нежелани лекарствени реакции са с изключително ниска честота и се свеждат до гарстроинтестинален дискомформ (5%) и безпокойство (3,6%).

Данните от клиничните проучвания и безопасността на citicoline дават основание да бъде включен в Европейското ръководство за лечение на исхемичен инсулт, като невропротективно средство (10).

Обзорът на Cochrane library обобщава 14 клинични проучвания и потвърждава, че citicoline има положителен ефект върху паметта и поведението за краткосрочен или средносрочен период, при възрастни хора с когнитивни смущения, свързани с хронични мозъчни разстройства. (11)

За оценка на икономическите последици от лечението с citicoline важно значение имат два мета анализа, които обобщават резултатите от рандомизирани клинични проучвания. В мета анализът на Saver са обобщени 8 рандомизирани клинични проучвания при 2063 пациенти, при които намалението на абсолютния риск на дългосрочната смъртност и инвалидизация с 10% до 12% (12). Проучването на Davalos и кол. систематизира данните от четири клинични проучвания, като ги обобщава в една база данни и изчислява, че използването на citicoline увеличава нивото на възстановяване с отношение на вероятностите 1.33 спрямо плацебо. (13)

Към 2008 година има публикувано едно фармакоикономическо проучване на citicoline за испанската система на здравеопазване, в което продукта се сравнява с конвен-

ционалната терапия на острия исхемичен инсулт (14). Авторите изчисляват спестявания между 101.20 – 126.40 Евро за пациент, като лечението със стандартна терапия е по-скъпо и малко-ефективно в болнични условия, както и при амбулаторна терапия след изписване от болницата.

#### ЦЕЛ НА АНАЛИЗА

Настоящата разработка има за цел да определи фармакоикономическите характеристики на употребата на citicoline при лечение на остър исхемичен инсулт в България. Гледната точка на анализа е системата на здравеопазване, а периода на оценка е острата фаза на инсулта в болнични и амбулаторни условия.

#### МЕТОДИКА

##### АНАЛИЗ НА РАЗХОДИТЕ ЗА ТЕРАПИЯ И РАЗХОД-ЕФЕКТИВНОСТ

Разходите за лечение на болните с инсулт са изчислени въз основа на данните за очаквания брой болни, стойността на клиничните пътеки на НЗОК и едногодишната стойност за амбулаторна терапия с ноотропни и невропротективни средства.

За целите на сравнителната оценка на разходите и терапевтичните резултати по метода разход-ефективност са сравнени като алтернативи различни дозови режими на citicoline и стандартна терапия. Като стандартна терапия са подбрани използваните по клинични пътеки ноотропни средства (клинични пътеки 1-4). Изградени са три терапевтични варианта, съобразени с данните от проучванията на Gammans RE, Saver и Davalos (7, 12, 13). Измерители на терапевтичния резултат са съответно смърт или инвалидизация, според проучването на Saver и възстановяване, според Gammans RE и Davalos (Табл 1).

Към разходите, които НЗОК заплаща по клинична пътека са добавени разходите за лекарствена терапия с citicoline 1000 mg od inj за 5 дни. Според кратката характеристика на продукта приложението е 6-10 дни в рамките на острата фаза на протичане на заболяването, но някои от проучванията, представени в общата част изледват ефектите на продукта дори до 3 месечен период (7). Стойността на поддържащата амбулаторна терапия е изчислена за тримесечен период при 500 mg od per os с citicoline. Стойността на стандартната терапия е изчислена за най-често използваните лекарствени продукти при хоспитализирано и амбулаторно лечение на българския пазар, като са взети най-ниските регистранти производствени цени на разрешените за употреба търговски марки в България. (18) (Табл. 2)

Изчислени са общите разходи за лечение на болните с инсулт, разликите в разходите при отделните алтернативи, стойността на спасена година живот, средното съотношение разход-ефективност за единица терапевтичен резултат и инкременталното съотношение на допълнителните разходи и резултати.

##### АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ

Въз основа на данни за пазарният дял на citicoline за периода 2007-2008 година и цената на продукта е изчислена общата стойност на очакваните продажби за 2009 година. Данните за болестността, смъртността и трайната инвалидизация са съпоставени с данните за очакваните бюджетни разходи.

## РЕЗУЛТАТИ

## РАЗХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИТЕ С ИНСУЛТ

Според договорения годишен обем услуги по клинични пътеки в Националния рамков договор от 2006 година общият брой на очакваните болни е 36 269 (17), разпределени по клинични пътеки № 1,2,3 и 4 както следва 32100, 11, 3600 и 558 пациенти. Общите разходи за лечение по цени на клиничните пътеки и договорен брой пациенти за 2006 година са 22694200 лв. (32100 x 620 + 11 x 1820 + 3600 x 660 + 558 x 710) Така средните разходи за един хоспитализиран болен са 625.72 лв. Тези разходи са минимално възможните, ако всички пациенти престояват в лечебните заведения договорените по клинични пътеки брой дни.

Стойността на едногодишната лекарствена терапия за пациент при амбулаторни условия варира от 67,20 до 722,40 лв., ако се прилага само по едно от най-често използваните ноотропни или невропротективни лекарства. Трябва да се отбележи, обаче че невропротективните лекарства се препоръчват при острата форма на инсулта, с цел предотвратяване на развитието на усложнения, настъпили в резултат на клетъчна смърт. По тази причина минималните разходи за едногодишна терапия на болните с инсулт са 25 131 476.80 лв. (22694200 лв. + 2437276.80), ако предположим, че всички болни престояват в лечебните заведения само определеният брой дни по клинични пътеки и в амбулаторната си терапия използват най-евтиното ноотропно средство. Амбулаторната терапия включва също така поне два прегледа при специалист и 10 прегледа при общопрактикуващ лекар, които за пациент те са със стойност 50 и 24 лв., а за всички болни са 2 683 906 лв.

Така представените видове разходи поставят мозъчно-съдовата болест сред заболяванията с висока социално-икономическа тежест, поради високата ѝ минимална стойност от 28 млн. лв., тежестта на протича-

не, високата честота на смъртност и честата инвалидизация, изискващи допълнителни разходи за рехабилитация и обгрижване, които не са разгледани при настоящия анализ.

## АНАЛИЗ РАЗХОД ЕФЕКТИВНОСТ

Ефективността на citicoline е по-висока от плацебо и при трите подбрани обзорни проучвания, като разликите са статистически значими. Две от проучванията измерват възстановяването на пациентите, а едно измерва смъртността и инвалидизацията като дългосрочен терапевтичен резултат (Табл. 1). Трите проучвания се фокусират върху тези резултати в рамките на три месечен период.

Смъртността и инвалидизацията са по-високи с 9,9 на всеки 100 пациенти на стандартна терапия. Пълно възстановяване е отчетено при всеки 5-6 на 100 пациенти на citicoline (Davalos), неврологично възстановяване при 5 повече, функционално при 6 повече, а комбинирано при 5 повече пациенти на всеки 100 лекувани с citicoline (Gammans). Средно 5,5 на 100 пациенти повече са с възстановени функции за три месечна терапия.

Като стандартна лекарствена терапия при лечение на инсулт се използват ноотропни средства, cerebrolysin и в клиничната пътека на НЗОК е включен амантидин. Стойността на средно дневната терапия при стандартното лечение по цени на производител на конкурентните продукти от Табл. 2 е 12.30 лв. (от 3.00-до 25.50 лв.), ако се избере интравенозната форма на алтернативите, докато при citicoline едnodневната интравенозна терапия е 5,32 лв. при 1000 мг дневно или 8.46 лв. при 2000мг/дн.

Стойността на пероралната терапия, която е характерна за амбулаторното лечение след преживения инсулт варира между 1,40-2,66 лв.седмично, като при citicoline използването на 500 mg е със стойност 15,04 лв. на седмица. (Табл. 2)

Табл. 1. Измерители на терапевтичния резултат в мета анализите

Проучване (дозов режим)	Пациенти (n)	Измерител на терапевтичния резултат	Citicoline (p)	Плацебо (p)	Разлика
Saver JL, Wilcerdink J. [12] (0.5 g 2 g od)	1821	смърт или инвалидизация	0.548	0.647	0.099
Davalos A., Casilio [13] (1 g od 6 седмици)	1372	пълно възстановяване	0.252	0.202	0.050
(2g od 6 седмици)			0.279	0.219	0.060
Gammans RE, Sherman DG [7] (2g od 6 седмици)	899	неврологично възстановяване за 3 месеца	0.400	0.350	0.050
		Функционално възстановяване за 3 месеца	0.260	0.200	0.060
		комбинирано възстановяване	0.190	0.140	0.050

Табл. 2. Разходи за лекарствена терапия със сравняваните алтернативи

INN	Дневна доза	Регистрирана производствена цена лв	Стойност на едноседмично лечение лв	Стойност за един месец лв
citicoline oral sol 100 mg/ml 30 ml	500 mg	12.89	15.04	60.16
citicoline inj sol 500 mg/ 4ml x 5	1000 mg	13.30	37.24	148.96
citicoline inj sol 1000 mg/4ml x 5	2000 mg	21.16	59.25	237
vinpocetin 2 ml x 10 sol inj	30 mg	12.92	27.16	108.64
vinpocetin 5 mg x 50 tabl	10 mg	5.00	1.40	67.20
piracetam amp 1g 5 ml	6 g	0,80	33.60	134,40
piracetam 800 mg tabl x 30	1600 mg	5,71	2.66	10,64
amantadine fl 200 mg 500 ml	200 mg	24.35	170.45	681.8
amantadine 100 mg x 90 tabl	200 mg	14.54	2.26	10,64
cerebrolysin powd inj 250 mg/10 ml	30 ml	24.35	178.45	713.80
Pentoxifylline solution for injection 20 mg/ml - 5 ml x 10	400 mg	7,50	21.00	84.00

Хоспитализираното лечение със citicoline на болните с инсулт е с по-висок терапевтичен резултат, при всички проучвания (Табл. 1), но с по-ниска стойност (-51,05), поради което разликата в стойността на хоспитализираната терапия между citicoline и стандартната терапия е отрицателна - Табл. 3. Следователно при хоспитализирана терапия на острата фаза на инсулт citicoline е доминантна терапия и той би следвало да се предпочита пред всички останали алтернативи. Употребата на citicoline спестява разходи за хоспитализирана терапия. Поради по-висока цена на пер ос формата амбулаторното тримесечно лечение е с по-висока цена спрямо конкурентните продукти от Табл. 2, но общата инкрементална разлика от стойността на амбулаторната и хоспитализирана терапия за тримесечен период намалява до 114.01 лв. (Табл. 3).

Табл. 3. Сравнение на разходите за лечение на един пациент с citicoline и стандартна терапия за три месеца

Вид на разхода	Citicoline	Стандартна терапия	Разлика
<b>Хоспитализирана терапия (Общо)</b>	<b>652,67</b>	<b>687,22</b>	<b>- 34,55</b>
Средни разходи по клинична пътека	625,72	625,72	
Стойността при 5 дневен престой по клинична пътека на интравенозната терапия	(5,39 x 5 дни) 26,95	(12,30 x 5 дни) 61,15	
<b>Амбулаторно лечение с лекарства пер ос (до 3 месеца)</b>	<b>(15,04 x 12 седмици) 180,48</b>	<b>(2,66 x 12 седмици) 31,92</b>	<b>148,56</b>
<b>Инкрементална разлика</b>			<b>114,01</b>

По показателите за възстановяване на пациентите при три месечно лечение, според данните от мета анализите от Таблица 1, инкременталното съотношение между допълнителните разходи и допълнителните резултати е 2280.20 (114.01/0,05), което означава, че за всеки допълнително успешно възстановен пациент с citicoline се падат още 2280.20 лв., спрямо стандартната терапия (Табл. 1, 3). По показателя смърт или инвалидизация инкременталното съотношение е 1151.62 лв. (114.01/0,099), което показва допълнителните ползи за всеки един допълнително спасен живот при лечение с citicoline.

#### АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ

За едногодишен период на стойността на продадените различни дозови форми citicoline е нараснала с близо 17% по данни на търговците на едро, като съотношението между пер ос и интравенозната форма е приблизително равно (50%) в стойност, а в натурални показатели е 54% на 46% в полза на пер ос формата. По-високите натурални продажби на пер ос формата би могло да се дължат на важното терапевтично място на тази дозова форма за поддържащо лечение на преживелите острата фаза на инсулт.

През 1999 година в България са били регистрирани 35 311 пациенти с инсулт, от които 7 175 са с летален изход (20%), а още 10% (3 531) са с тежки инвалидизации. (19). Ако на всички пациенти, които са получили инсулт за пет дневен период се предпише citicoline 1000 mg в болнични условия това би струвало 939 272,60 лв. (35 311 x 26,60 лв), на НЗОК. В приетите стандарти за лечение на острата фаза на инсулта се прилага acetylsalicylic acid или тромболитик, но според договореният обем услуги

от НЗОК, тромболитикът е договорен само за 11 болни. В този смисъл за болните, за които се налага включване и на друг невропротектор е уместно да се препоръча citicoline. Реалното бюджетно въздействие е под изчислената стойност, тъй като вероятният брой болни за които би било подходящо включването на citicoline е около 3500, а това са болните с риск от тежки инвалидизации. При тези обстоятелства бюджетните разходи биха били 93 100 лв.(3500 x 26,60).

За сравнение средствата, които консумират инвалидизираните 3500 болни ежегодно, само като инвалидни пенсии са близо 10 500 000 лв. при минимални доходи от 250 лв. Към тях би следвало да се добавят разходите за рехабилитация, допълнителни здравни грижи и лекарства за лечението на тези болни, които значително надвишават, стойността на терапията с citicoline, поради което определено може да се твърди, че употребата на citicoline би спестила средства в останалите обществени сектори.

#### ДИСКУСИЯ

Цел на фармакоикономиката е да предостави доказателства за вземане на обосновано управленческо решение, при подбор на лекарства в лекарствени списъци или определяне на техните цени и ниво на реимбурсация. Настоящият анализ разкрива, че инсулта е заболяване с висока социално-икономическа тежест за системата на здравеопазване в България, поради което всяко оптимизиране и рационализиране на лечението на болните би следвало да се оценява позитивно.

Citicoline като невропротектор няма директни конкуренти, с идентичен механизъм на действие или съпоставими терапевтични резултати. Клиничните проучвания потвърждават по-висока ефективност, поради което лекарството е включено в препоръките на европейската асоциация за лечение на инсулт в острата му фаза. Директните медицински ползи са в по-високия брой на пациентите без увреждания, които са се възстановили след прекаран инсулт и в по-ниската честота на инвалидизация при използването на citicoline. Стойността на разходите за лечение на тези директни ползи е по-ниска от стандартната прилагана терапия в България, в болнични условия, поради което citicoline би следвало да се счита като доминантна терапия за хоспитализираното лечение на болните с инсулт в България. Разликата, която обществото печели почти компенсира по-високата цена на амбулаторното лечение.

При наличието на директни икономически ползи не е необходимо да се изчислява стойността на индиректните, тъй като всяко намаление на тежестта на заболяване намалява индиректните разходи. Направените приблизителни изчисления на стойността на загубите от социалните фондове при изплащане на трайна нетрудоспособност разкриват само една малка част от индиректните разходи на обществото. По същата причина не е изчислена чувствителността на разходите, тъй като са взети най-ниските цени на търговските имена на лекарствата с едно и също INN, включени в стандартната терапия. Всяко намаление на цената на citicoline, което е нормална практика при търговете в лечебните заведения, би довело да намаление на разходите и така би увеличило спестяванията за лечение на болните с citicoline, спрямо стандартната терапия.

Изчислените инкрементални съотношения между разходите и резултатите при три месечна терапия със стойност от 2280.20 лв. за допълнително възстановен

пациент и 1151.62 лв. за допълнително спасен живот са многократно по-ниски от приетите като прагови стойности на рентабилността на лекарствата в групи европейски държави, както и от brutния национален продукт на глава от населението, който се препоръчва от експертите на СЗО като праг на рентабилност за държави, за които няма официално становище. Част от тези държави са референтни при образуването на цена на лекарствата у нас, поради което можем да считаме, че citicoline е стойностно-ефективен избор при лечение на острата фаза на инсулт не само в България, но и в останалите европейски държави, към които България реферира своята система на ценообразуване. Дори и при използването на минималните цени на лекарствата и минимално възможните разходи за терапия на болните с инсулт citicoline доминира като алтернатива при хоспитализирано лечение.

Прогнозните разходи за хоспитализирано лечение на вероятно нуждаещите се болни с инсулт годишно са около 100 хил. лв., а само разходите за издръжка на 10% инвалидизирани са 10 млн. годишно, без към това да се добавят медицинските разходи, което подкрепя становището, че citicoline е не само стойностно-ефективен за системата за здравеопазване, но и допринася за допълнителни спестявания на разходи в останалите социални сектори.

#### ИЗВОДИ

Невропротектора citicoline предоставя по-високи терапевтични ползи при лечение на острата фаза на инсулта при по-ниска цена на хоспитализираната терапия и включването му в стандартите за лечение в болнични условия при нуждаещите се около 10% от всички болни би довел до спестяване на разходи.

Продукта е оправдан и при амбулаторна терапия през първите три месеца след прекаран инсулт, поради висока рентабилност, пресметната като инкрементално съотношение на допълнителните разходи и резултати.

Употребата на citicoline би довела до допълнителни социални ползи поради възможността за намаляване на немедицинските разходи за обслужване на болните с инсулт.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Национален център по здравна информация. Статистически данни, 2005
2. НСИ. Статистически справочник здравеопазване. НСИ, София: 2006
3. Hankey GJ, Jamrozik K., Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth community stroke study 1989-1990. Stroke 2002; 33: 1034-1040
4. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D., Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements. Stroke 1992; 23: 1084-1089
5. Стаменова П., А. Трайков. Somazina (citicoline) – монография на продукта. Представителство на Ferrer Internacional SA., София 2006
6. Стаменова П., М. Миланова, Д. Атанасова, М. Радева. Невропротекция със citicoline при исхемични мозъчни инсулти и черепно мозъчни травми. Неврология 2007; 2: 63-9
7. Gammans RE, Sherman DG, ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Final results. 25th International stroke conference, New Orleans, Feb 2000
8. Catalayud MV, Catalayud PJ., Escario AB. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. J Neurol. Sci., 1991; 103: 15-18
9. Levin HS. Treatment with postconcussion symptoms with CDP-choline. J Neurol. Sci., 1991; 103: 39-42
10. The European stroke organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008. Germany version: 16.03.2008.
11. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. The Cochrane database of systematic review 2005, Issue 2. Art. No: CD000269.pub3. DOI:10.1002/14651858.CD000269.pub3
12. Saver JL, Wilcerdink J., Choline precursors in acute and subcutaneous human stroke: a meta-analysis. Stroke 2002; 33: 353
13. Davalos A., Casilio Avars-Sabin J et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002; 33: 2850-2857
14. Casado A., Secades JJ, Ibarz R. et al. Cost-effectiveness of citicoline versus conventional treatment of acute ischemic stroke. Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2008; 8: 151-157
15. Drummond M. et al. Methods for the economic evaluation of the health care programs. Oxford university press, London 1995
16. Петрова Г. Фармакоэкономика. Инфофарма, София, 2005 година.
17. НЗОК, НРД 2005 година. www.nhif.bg (Assessed May 2006)
18. МЗ. Регистрирани предели цени на дребно на разрешените за употреба лекарствени продукти. www.mh.government.bg (Assessed March 2008)
19. Хаджиев Д. Първична профилактика на исхемичните инсулти – част I. Наука Кардиология, 2002; 5: 227-233

*Автор за кореспонденция*

*Проф. Генка Петрова*

*Фармацевтичен факултет на МУ София*

*Ул. Дунав № 2*

*gpetrova@pharmfac.net*

## Описание на клиничен случай ХАРАКТЕРИСТИКА НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ В РАННИЯ СТАДИЙ НА БОЛЕСТТА НА ХЪНТИНГТОН

М. Петрова, М. Райчева, Л. Трайков

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

### SUMMARY

#### CHARACTERIZATION OF COGNITIVE PROFILE IN EARLY STAGE OF HUNTINGTON DISEASE

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

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder clinically characterized by progressive involuntary movements, psychiatric disturbances and cognitive impairment. Impaired self-awareness of cognitive, emotional, and functional abilities in HD patients is associated with global cognition, and deficits in executive functioning and memory.

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

We are presenting the case of a 54 years old man with probable HD and a rapidly progressing neurological and psychiatric deficit, and mild cognitive impairments, with the continuation of motor symptoms for about 4 years. The clinical picture encompasses extrapyramidal syndrome with choreic movements, postural instabilities, pseudobulbar and psychoorganic syndrome as well as a normal general cognitive functioning (MMSE = 30). In addition, the patient has been examined with detailed neuropsychological battery designed to measure episodic memory, language, attention and executive functions. The patient's results were compared with those of 30 age matched normal controls.

The neuropsychological evaluation revealed a mild deficiency in different aspects of executive functions (TMTA, WCST and phonemic verbal fluency) in combination with decline in free recall. The patient showed cognitive decline in scope of mild cognitive impairment with executive dysfunction.

In conclusion, description of our patients and analysis of literature demonstrates the important role of the detailed neuropsychological examination in the diagnosis of HD, even in earlier stages of disease. This ability of early diagnosis is very important in light of the new therapeutical strategies for the treatment of disease and also the association between the impaired self-awareness and the deficiency of executive functions and memory.

**KEY WORDS:** diagnosis, cognitive impairment, Huntington disease.

### РЕЗЮМЕ

Болезтта на Хънтингтон (БХ) е автосомно-доминантно невродегенеративно заболяване, клинично характеризиращо се с прогресивни неволеви движения, психиатрични и когнитивни нарушения. Нарушена себосъзнатост на пациентите с БХ по отношение на нарушенията им в поведенческия и емоционален контрол и ежедневните активности се асоциира с глобалната когниция и дефицитите в езекутивните функции и паметта.

Целта на нашето проучване е детайлно изследване на когнитивните функции при пациент с БХ за идентифициране на специфични нарушения, което да допринесе за ранното разпознаване на заболяването.

Представяме случай на вероятна болест на Хънтингтон при 54-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична и психиатрична симптоматика, и леки когнитивни нарушения, с давност на двигателните нарушения от около четири години. Клиничната картина включва екстрапирамиден синдром с хореични хиперкинези в четирите крайника, изразена постурална нестабилност, псевдобулбарен синдром, психоорганичен синдром и съхранено общо когнитивно функциониране (MMSE=30). В допълнение пациентът е изследван с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове за епизодична памет, реч, внимание и езекутивни функции. Резултатите от изследването на болния са съпоставяни с тези на група от 30 съответни по възраст клинично здрави лица.

Невропсихологичното изследване разкрива значимо нарушение при тестовите за оценка на различни аспекти на езекутивни функции (ТМТА, WCST и фонемна вербална флуидност) в съчетание с лек дефицит в свободното припомняне. При пациента се установява изразено снижение в когнитивното функциониране, в диапазона на леко когнитивно нарушение с водещ дизекзективен синдром.

В заключение, описанието на нашия пациент и анализът на литературата сочат недвусмислено голямото значение на невропсихологичното изследване в диагностичния процес на БХ, дори в началните стадии на заболяването. Като цяло способността за възможно най-ранно диагностициране на заболяването е важно в светлината на развитие на все повече нови стратегии в терапията на това заболяване и особено имайки предвид наличието на асоциация между нарушената себосъзнатост при тези пациенти и дефицитите в езекутивните функции и паметта.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диагноза, когнитивни нарушения, болест на Хънтингтон.

Болезтта на Хънтингтон (БХ) е автосомно-доминантно невродегенеративно заболяване, клинично характеризиращо се с прогресивни неволеви движения, психиатрични и когнитивни нарушения.

Повечето индивиди имат хореични хиперкинези още в началото на заболяването, които прогресират до появата на дистония и ригидност. (11, 17) Въпреки че наличието на хиперкинези подпомага поставянето на диагнозата, то е лош маркер за тежестта на заболяването. (11, 17) При част от пациентите също така е възможно да не се развие хорей или тя да е преходна, като тежестта ѝ нараства в напреднали стадии на заболяването. (11) Резултатите от редица проучвания показват

нарушена себеосъзнатост на пациентите с БХ за нарушенията им в победението, емоционалния контрол и ежедневните активности. Тези нарушения корелират с дефицита в езекутивните функции и паметта (7). Нарушенията в ежедневната дейност също са свързани предимно с когнитивните, а не с двигателните нарушения. (12)

Нарушения в някои аспекти на вниманието, езекутивните функции и паметта (16) са установени още в предклиничния стадий на БХ (10), преди изявата на двигателните нарушения. (4, 8, 14) Някои автори съобщават, че ранните паметови нарушения се дължат предимно на проблеми в извличането на кодираната информация. Други отбелязват допълнително, извън дефицита в извличането, и дефицит в подпомогнатото припомняне и разпознаването още в ранните стадии на заболяването. (13) Подчертано влияние върху когнитивните функции при тези болни оказва наличието на апатия, но не и наличието на депресия. (2)

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

#### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на вероятна болест на Хънтингтон при 54-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична и психиатрична симптоматика, и леки когнитивни нарушения. Клиничните прояви при пациента са с давност на двигателните нарушения от около четири години преди постъпването в клиниката през март 2007 г.

Първите симптоми са с давност около 20 години, когато се появяват личностови промени с агресивно поведение към близките. От 10 год. се забелязва появата на мисли от параноидния кръг за преследване и отношение. През последните 4 години преди хоспитализацията се появяват последователно редки неволеви движения в крайниците и затруднения при комплексни задачи в работата, а от последната година и известна постурална нестабилност. Психиатричните и паметовите нарушения се засилват.

От миналите заболявания внимание заслужава комозо церебри през юли 2006 г.

По отношение на фамилната анамнеза са установени данни за баща и дядо по бащина линия с подобни поведенчески и двигателни нарушения.

Направените изследвания и консултации преди хоспитализацията включват двукратни консултации с психиатър. При първата, през месец октомври 2006 г., е поставена диагноза психотична депресия и е започната терапия със Солиан и Ксанакс. През следващите 2 месеца агресивното поведение и неволевите движения са изчезнали, но се появява тежка депресивна симптоматика. При повторната консултация с психиатър през декември 2006 г. се изказва предположение, че се касае за органично шизофреноподобно състояние в рамките на Алцхаймерова болест и е започната терапия с Аурорикс и Ламиктал.

Проведеният КТ на главен мозък през юли 2006 г. не показва огнищни травматични или патологични промени в мозъчния паренхим. ЕЕГ от ноември 2006 г. е с доминираща тета активност с картографско разпределение по алфа тип и умерено изразени дифузни бавновълнови промени.

От обективното състояние соматичният статус е без особености. От неврологичния статус се установява екстрапирамиден синдром – с хореични хиперкинези в четирите крайника, изразена постурална нестабилност; псевдобулбарен синдром с положителни орални автоматизми, психоорганичен синдром и съхранено общо когнитивно функциониране (MMSE=30).

Параклиничните изследвания за кръв и урина са в границата на нормата, включително и кръвната натриева, серумното ниво на церулоплазмин и серумното и в 24 часова урина ниво на Си. Серумни изследвания за Луес са отрицателни. КТ на главен мозък с тенденция към външна хидроцефалия предимно в ляво. МРТ на главен мозък с данни за умерено проявена системна паренхимна атрофия на двете голямо-мозъчни хемисфери, като вторичната дилатация на вентрикуларната система е асоциирана с дегеративния процес.

#### НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

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

Резултати от невропсихологичните тестове при болни с БХ и здрави контроли.

Тестове	БХ	Контроли
MMS	30	28.8 (8.9)
Езекутивни функции		
Trail Making Test A	86	48.13 (15.9)
Stroop Test	34	33.9 (4.8)
Trail Making Test B	146	114.2 (33.9)
MCST (категориална)	4	6.0 (0.0)
Вербална флуидност (М)	10	12.9 (2.5)
Digit span (backward)	4	4.7 (0.8)
Памет		
Digit Span (forward)	6	5.97 (0.7)
FCSRT свободно пр.	23	28.1 (2.3)
FCSRT общо пр.	42	45.4 (1.0)
FCSRT разпознаване	16	16 (0.0)
Свободно отдалечено пр.	12	11.2 (1.8)
Общо отдалечено пр.	16	15.8 (0.5)
Реч		
Вербална флуидност (животни)	13	22.0 (3.4)
BNT	15	14.6 (0.6)

Данните са средни аритметични (SD).

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

болния са съпоставяни с тези на група от 30 съответни по възраст клинично здрави лица.

Резултатите от невропсихологичното изследване са представени в таблицата. Данните сочат съхранено об-

що когнитивно функциониране (MMSE = 30).

При паметовите тестове анализът показва занижена слабо възходяща крива на заучаване с подчертано подобрение при включване на подпомагащи стратегии при съхранено разпознаване. В допълнение се установява умерен дефицит във вземането на решение, подтискането на неподходящите отговори, превключването и флексибилността на мисловните процеси, които отразяват различни аспекти на езекутивните функции (ТМТА, WCST и фонемна вербална флуидност). В заключение се установява изразено снижение в когнитивното функциониране в диапазона на леко когнитивно нарушение с водещ дизекзекутивен синдром.

С оглед анамнестичните данни за постепенно прогресиращи хорейчни хиперкинези в съчетание с психиатрични и когнитивни нарушения, както и положителната фамилна анамнеза и при изключване от проведените изследвания на други причини, се прие, че се касае за вероятна Болест на Хънтингтон. На този етап пациентът отказва провеждането на генетично изследване.

#### ОБСЪЖДАНЕ

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

Резултатите от настоящото изследване, свързани с изразени нарушения в езекутивните функции, са в съответствие с резултатите на предишни проучвания проведени при пациенти в ранен стадий на болестта. (4, 8, 14)

В мета-анализа на Zakzanis et al. (18) се посочва, че базирайки се на изпълнението на WCST приблизително 82% от пациентите с БХ биха могли да се отдиференцират от здравите контроли.

Нарушенията в тестовите за лексикално извличане, включващи нарушенията във вербалната и фонемна флуентност, предполагат по-скоро трудности във фронталния достъп, отколкото амнестична деградиация на лексикалния запас.

Подчертаното нарушение в езекутивните функции при пациентите в ранен стадий на заболяването се свързва с фронтостриатална патология, което се потвърждава от редица структурни и функционални невроизобразяващи изследвания. (1, 15) В най-ранния стадий се предполага, че патологичният процес започва от дорзалната част на nucleus caudatus, който участва във връзките с префронталната кора, като в последствие процеса обхваща постепенно цялата фронтостриатална система. (5) Установява се също така при voxel-based морфометрично проучване (14), че при тези пациенти, при които е налице изразен дизекзекутивен синдром сигналните промени обхващат целия стриатум, докато при тези с по-слабо изразени невропсихологични нарушения са и по-слаби сигналните промени в стриатума.

Тези данни предполагат, че атрофията на стриатума е в основата на нарушените корово-подкорови връзки в ранните стадии на заболяването и играе важна роля не само в нарушения моторен контрол, но и в езекутивните дисфункции. (9) В допълнение някои автори установяват и редукция в екстрастриаталната сиба материя, обхващаща предимно дорзалната част на инсулата двустранно. (14)

В проведеното при нашия пациент невропсихологично изследване ние установяваме и леко затруднение в епизодичната памет, с нарушение в свободното припомняне, значимо подобрение при подпомагане и нормално разпознаване. Тази представа за нарушения в епизодичната памет, базирани върху дефицит в процесите на извличане, е използвана от някои изследователи за отдиференциране на невропсихологичните дефицити при БХ от тези при други заболявания като болестта на Алцхаймер и е в подкрепа на концепцията за «подкоровия туп деменция». (3, 19). Данните от нашето изследване за съхранение на конфронтационното назоваване, изследвано чрез BNT, се потвърждават и от други изследвания. (6)

В заключение, описанието на нашия пациент и анализът на литературата сочат недвусмислено голямото значение на невропсихологичното изследване в диагностичния процес на БХ, дори в началните стадии на заболяването. Като цяло, способността за възможно най-ранно диагностициране на заболяването е важно в светлината на развитието на все повече нови стратегии в терапията на това заболяване и особено имайки предвид научието на асоциация между нарушената себесъзнателност при тези пациенти и дефицитите в езекутивните функции и паметта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Audenaert, K., Brans, B., Van Laere, K., Lahorte, P., Versijpt, J., van Heeringen, K., Dierckx, R. Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using 99mTc-ECD brain SPET. *Eur J Nucl Med* 2000, 27, 1800–1808.
2. Baudic, S., Maison, P., Dolbeau, G., Boisse, M.F., Bartolomeo, P., Dalla Barba, G., Traykov, L., Bachoud-Levi, A.C. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006, 21, 316–21.
3. Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D., Cermak, L. S., Kramer, J. H. Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment*, 1991, 3, 19–26.
4. Hahn-Barma, V., Deweer, B., Durr, A., Dode, C., Feingold, J., Pillon, B., Agid, Y., Brice, A., Dubois, B. Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64, 172–7.
5. Hedreen, J.C., Folstein, S.E. Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, 54, 105–120.
6. Ho, A.K., Sahakian, B.J., Brown, R.G., Barker, R.A., Hodges, J.R., Ane, M.N., Snowden, J., Thompson, J., Esmonde, T., Gentry, R., Moore, J.W., Bodner, T. NEST-HD Consortium. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*. 2003, 61, 1702–6.
7. Hoth, K.F., Paulsen, J.S., Moser, D.J., Tranel, D., Clark, L.A., Bechara, A. Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007, 29, 365–76.
8. Jason, G.W., Suchowersky, O., Pajurkova, E.M., Graham, L., Klimek, M.L., Garber, A.T., Poirier-Heine, D. Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol* 1997, 54, 1081–8.
9. Kassubek, J., Juengling, F.D., Ecker, D., Landwehrmeyer, G.B. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 2005, 15, 846–53.
10. Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandebussche, E., Dom, R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurol Scand*. 2002, 106, 131–41.
11. Mahant, N., McCusker, E.A., Byth, K., Graham, S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003, 61, 1085–92.
12. Marder, K., Zhao, H., Myers, R.H., Cudkovic, M., Kayson, E., Kiebertz, K., Orme, C., Paulsen, J., Penney, J.B. Jr., Siemers, E., Shoulson, I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology* 2000, 54, 452–458.
13. Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., Lepage, M. Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 2006, 44, 1984–1994.
14. Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., Kassubek, J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci*. 2005, 239, 11–9.
15. Sanchez-Pernaute, R., Kunig, G., del Barrio Alba, A., de Yébenes, J.G., Vontobel, P., Leenders, K.L. Bradykinesia in early Huntington's disease. *Neurology* 2000, 54, 119–125.
16. Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M.-C., Gohier, B., Scherer, C., Bonneau, D., Dubas, F. and Le Gall, D. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology* 2007, 14, 1344–1350.
17. Young, A.B., Shoulson, I., Penney, J.B., Starosta-Rubinstein, S., Gomez, F., Travers, H., Ramos-Arroyo, M.A., Snodgrass, S.R., Bonilla, E., Moreno, H., Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional

- decline. *Neurology* 1986, 36, 244–49.
18. Zakzanis, K.K., Leach, L., Kaplan, E. Neuropsychological differential diagnosis. Lisse: Swets & Zeitlinger b.v., 1999.
19. I. Zakzanis, K. K. The subcortical dementia of Huntington's disease. The subcortical dementia of Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1998, 20, 565–578.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Петрова,  
УМБАЛ "Александровска",  
Клиника по неврология,  
бул. "Георги Софийски" 1, София 1431  
тел: 02/92 30 350

## Описание на клиничен случай ХЕМИЛИЦЕВ СПАЗЪМ ПРИ ВЕРТЕБРАЛНА ДОЛИХОЕКТАЗИЯ

К. Костов

Неврологична клиника, Медицински институт – МВР, София

### SUMMARY

#### HEMIFACIAL SPASM IN VERTEBRAL DOLICHOECTASIA

*K. Kostov*

*Clinic of Neurology, Medical Institute-Ministry of Interior,  
Sofia*

Vascular compression of the facial nerve is a well recognized cause of hemifacial spasm (HFS). Magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography (MRA) provide vascular and brain tissue diagnosis in a single non-invasive examination and should be recommended as primary neuroradiological procedure in HFS. The most common reason for compression is a vascular loop of the anterior or posterior inferior cerebellar artery. We report a rare case of HFS caused by a vertebral dolichoectasia. A 35-year-old man experienced right hemifacial spasm for 2 years. MRI showed an dolichoectasia of the right vertebral artery, the seventh cranial nerve at its exit from the caudal compressing pons. Vascular compression is confirmed by surgery. The symptoms completely resolved after microvascular decompression.

**KEY WORDS:** hemifacial spasm; magnetic resonance imaging; dolichoectasia.

### РЕЗЮМЕ

Съдовата компресия на лицевия нерв в областта на понтоцеребеларния ъгъл е най-честата причина за хемилицев спазъм (ХС). Магнитно резонансната томография (МРТ) и магнитно резонансната ангиография (МРА) като неинвазивни методи, могат да установят съдово нервния конфликт в болшинството от случаите и се препоръчват като метод на избор при пациенти с ХС. Най-често съдовата компресия е от бримки на предна долна или задна долна церебеларни артерии. Описваме рядък случай на ХС причинен от долихоектазия на дясна вертебрална артерия. Мъж на 35 г. със спазми на дясна лицева мускулатура с давност от 2 г. МРТ и МРА показват елонгирана и уголемена вариантна дясна вертебрална артерия, компресираща десния лицев нерв в областта на излизането му от каудалния понс. Компресията е потвърдена оперативно. След микроваскуларна декомпресия се установи пълно отзвучаване на симптомите.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хемилицев спазъм, магнитно резонансна томография, долихоектазия.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хемилицевият спазъм (ХС) е състояние характеризиращо се със спонтанни, клонични, повтарящи се, неволеви потрепвания на лицевата мускулатура, на моменти преминаващи в продължителна тонична контракция или контрактура (4, 5). В началото най-често се ангажира *m. orbicularis oculi*, а по-късно се включват и други мускули инервирани от инсилатералният лицев нерв (5, 8). Заболяването има хронично прогресивен ход. Етиологично ХС в болшинството от случаите се свързва със съдово нервнен конфликт в областта на излизане на лицевия нерв от мозъчния ствол (4, 5, 8). Най-често съдовата компресия е от бримки на предна или задна долна церебеларни артерии и по-рядко от вертебралните артерии (4, 5, 8, 9). Магнитно резонансната томография (МРТ) и магнитно резонансната ангиография (МРА) като неинвазивни методи, могат да установят съдово нервния конфликт в болшинството от случаите и се препоръчват като метод на избор при пациенти с ХС. Показваме рядък случай на ХС причинен от долихоектазия на вертебрална артерия.

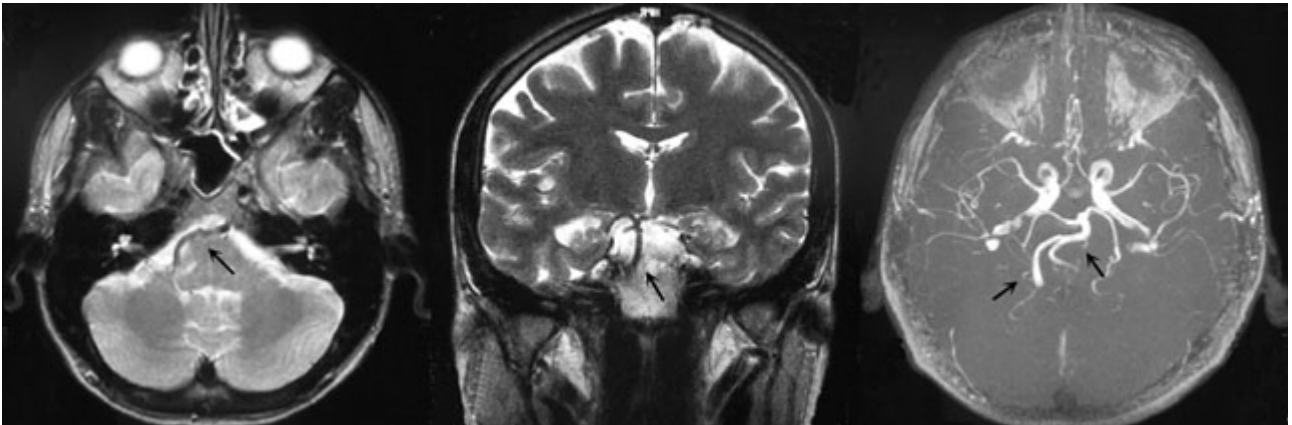
### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Мъж на 35 г. Й.П.Б., ИЗ № 1913/10.03.08, приет в Неврологична клиника на Медицински институт – МВР с оплаквания от почти постоянни спазми на *m. orbicularis oculi dextra*, на моменти разпространяващи се в мускулатурата на цялата дясна лицева половина. По няколко пъти на ден спазмите преминават в тонична контрактура за 10-15 сек. Спазмите се засилват при физическо и психоемоционално натоварване. Продължават с по-слаба интензивност и по време на сън. Подобни оплаквания има от 2 г. като първоначално са започнали от долната част на десният очен орбикуларен мускул. Липсва анамнеза за артериална хипертония. Физикално не се установяват абнормности. Електромиографски (Фиг.1) в покой се регистрират спонтанни, неритмични залпове от акционни потенциали с различна продължителност на интервалите между тях. МРТ и МРА (Фиг. 2) установяват данни за вариантни вертебрални артерии с латерален ход и долихоектазия за дясната, която е допирна до десния лицев нерв в мястото му на излизане от каудалния понс. Двете вертебрални артерии формират базиларната артерия в областта на десния понтоцеребеларна





Фиг. 1. ЕМГ при пациента. В покой се регистрират спонтанни, неритмични залпове от акционни потенциали с различна продължителност на интервалите между тях



Фиг. 2. МРТ и МРА при пациента. Вижда се латерален ход на дясната вертебрална артерия, която е елонгирана и превалява значително над лявата (dolichoectasia). Двете вертебрални артерии формират артерия базиларис в областта на десния понто-церебеларен ъгъл, където са налице данни за съдова компресия на десния лицева нерв от дясната вертебрална артерия.

рен ъгъл и последната има латерален ход.

При пациента не бе постигнат ефект от консервативното лечение. Осъществена бе микроваскуларна декомпресия с подлагане на мастна тъкан, мускул и фибриново лепило. Следоперативно се установи пълно отзвучаване на симптомите и излява като страничен ефект на преходен тинитус в дясното ухо.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Магнитно резонансната томография и магнитно резонансната ангиография повишиха значително възможностите за предоперативно установяване на съдово нервния конфликт (съдов контакт или компресия в изходната зона на коренчетата на n. facialis) при пациентите с ХС. Изследването е метод на избор особено при пациентите, които са склонни на микроваскуларна декомпресия както и при пациентите с атипични симптоми като слабост на лицевата мускулатура, лицева хипестезия или симптоми от мозъчния ствол и съседни ЧМН, за изключване на други причини за ХС, като тумори артериовенозни малформации и аневризми (4, 5, 8, 9). Долхоектазията на вертебралните артерии е сравнително рядка причина за ХС. В литературата съществуват само няколко описани случая (1, 2, 3, 6, 7, 9). Представеният от нас случай е показателен за възможностите на магнитнорезонансните техники за верифициране на съдово нервния конфликт, както и за възможностите на микроваскуларната декомпресия за дефинитивно лечение на заболяването.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Baquero, M., Yaya-Huaman, R. Vertebrobasilar dolichoectasia. Rev. Neurol., 1998, 26, 143-8.
2. Blandino, A., Vita, G., Salvi, L., Chirico, G., Longo, M., Pandolfo, I. Hemifacial spasm due to vertebrobasilar dolichoectasia. The magnetic resonance aspects in 2 cases. Radiol. Med., 1992, 83, 119-21.
3. Deleu, D., Mesraoa, B. Hemifacial spasm resulting from vertebral artery dolichoectasia. Saudi Med. J., 2005, 26, 1640-2.
4. Digre, K., Corbett, J. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism and treatment. Adv. Neurol., 1988, 49, 151.
5. Evidente, V., Adler, C. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin. Proc., 1998, 73, 67.
6. Montaner, J., Alvarez-Sabin, J., Rovira, A., Molina, C., Grive, E., Codina, A. Vertebrobasilar abnormalities in patients with hemifacial spasm: MR-angiography findings. Rev. Neurol., 1999, 29, 700-3.
7. Rahman, E., Trobe, J., Gebarski, S. Hemifacial spasm caused by vertebral artery dolichoectasia. Am. J. Ophthalmol., 2002, 133, 854-6.
8. Tan, E., Chan, L. Clinico-radiologic correlation in unilateral and bilateral hemifacial spasm. J. Neurol. Sci., 2004, 222, 59-64.
9. Titlic, M., Cindro, V., Doric, M., Buca, A., Jukic, I., Tonkic, A. Hemifacial spasm in vertebrobasilar dolichoectasia. Acta Neurol. Belg., 2006, 106, 23-25.

Адрес за кореспонденция:

д-р К. Костов, дм  
Неврологична клиника  
Медицински институт – МВР  
бул. "Скобелев" 79  
София 1606  
Тел. +359 2 9821576  
Fax: +359 2 9531235  
e-mail: drkostov@abv.bg

Address for correspondence:

K. Kostov, MD, PhD  
Clinic of neurology  
Medical Institute of Ministry of Interior  
79 "Schobelev" blvd  
Sofia 1606, Bulgaria  
Phone: +359 2 9821576  
Fax: +359 2 9531235  
e-mail: drkostov@abv.bg

## Описание на клиничен случай GEFS+: НОВА SCN1A МУТАЦИЯ ПРИ ДВАМА БРАТЯ С РАЗЛИЧНА КЛИНИЧНА КАРТИНА

П. Димова<sup>1</sup>, И. Йорданова<sup>2,3</sup>, В. Божинова<sup>1</sup>, А. Йорданова<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Национална генетична лаборатория, <sup>3</sup>Център по молекулярна генетика, София

### SUMMARY

GEFS+: A NOVEL SCN1A MUTATION IN TWO  
AFFECTED SIBLINGS WITH DIFFERENT CLINICAL  
PICTURE

P. Dimova<sup>1</sup>, I. Jordanova<sup>2,3</sup>, V. Bojinova<sup>1</sup>, A. Jordanova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Child Neurology, St. Naum University  
Hospital of Neurology and Psychiatry, Sofia

<sup>2</sup>National Genetic Laboratory,

<sup>3</sup>Molecular Medicine Center, Sofia Medical University, Sofia

Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) is a rare idiopathic generalized epileptic syndrome with heterogeneous phenotype. Most common phenotypes are classical febrile seizures (FS) and FS+, and rare forms are myoclonic-astatic epilepsy (MAE) and syndrome of Dravet (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI). We present two brothers, aged 11 and 4 years, diagnosed as having SMEI and MAE, respectively. The clinical course and electroencephalographic (EEG) findings are typical for each epilepsy type carrying different prognosis. The father experienced one probably simple FS in infancy and two generalized tonic-clonic seizures (GTCS) after head traumas in adulthood, but had abnormal EEGs with generalized spike-wave and poly-spikes-wave paroxysms. He died as a consequence of severe sport accident before genetic testing could be performed. The genetic analysis of both siblings identified a point mutation (c.3925 C>T) in exon 20 of the SCN1A gene, that was absent in the mother. This is an unreported missense mutation and might lead to truncated protein, which is a common finding in SMEI. The two available affected members of the family present GEFS+ phenotypes with completely opposite severity. The first child has SMEI, which is among the severest childhood epileptic encephalopathies. The second child is now seizure free for two years and falls in the category MAE with benign course. We assume that this mutation is inherited from the father, who had a very mild clinical picture with FS and occasional GTCS only. These cases illustrate the broad intra-familial variability of the SCN1A gene mutations, which represents a challenge in the clinical practice.

KEY WORDS: Dravet syndrome, EEG, epilepsy, GEFS+, mutation, myoclonic-astatic.

### РЕЗЮМЕ

Генерализираната епилепсия с фебрилни пристъпи плюс (GEFS+) е рядък идиопатичен генерализиран епилептичен синдром с хетерогенен фенотип. Най-честите фенотипове са класически фебрилни гърчове (FS) и FS+, а рядки форми са миоклонично-астатичната епилепсия (MAE) и синдромът на Dravet (тежка миоклонична епилепсия в ранна детска възраст, SMEI). Представяме двама братя на възраст 11 и 5 години, с диагноза, съответно, SMEI и MAE. Клиничният ход и електроенцефалографската (ЕЕГ) находка са типични за всеки от двата вида епилепсия, характеризирани се с различна прогноза. Бащата на

децата е имал вероятно прост FS в детството и два генерализирани тонично-клонични пристъпа (ГТКП) след черепно-мозъчни травми в зряла възраст, но е бил с абнормни ЕЕГ-изследвания с генерализирани пароксизми острие-бавна вълна и полиспайк-бавна вълна. Той е починал при тежък спортен инцидент преди извършването на генетичното изследване. Генетичният анализ на двете деца е установил точкова мутация (с.3925 C>T) в екзон 20 на SCN1A гена, която не е открита при майката. Това е нова, неописана досега в литературата *missense*-мутация, която води до увреден протеин – честа находка при SMEI. Двамата налични за изследване засегнати членове на семейството са с фенотип на GEFS+ с напълно противоположна тежест. Първото дете има SMEI, която е сред най-тежките детски епилептични енцефалопатии. Второто дете е без пристъпи над 2 години и спада към MAE с доброкачествено развитие. Приемаме, че тази мутация е унаследена от бащата, който е имал твърде лека клинична картина с FS и изолирани ГТКП. Тези случаи илюстрират широката интрафамилна вариабилност на мутациите в SCN1A гена, която представлява предизвикателство в клиничната практика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: GEFS+, ЕЕГ, епилепсия, миоклонично-астатична, мутация, синдром на Dravet.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Генерализираната епилепсия с фебрилни гърчове плюс (Generalized Epilepsy with Febrile Seizure plus, GEFS+) е рядък идиопатичен епилептичен синдром, при който в последното десетилетие генетичната наука постигна съществен прогрес. Този синдром се характеризира с фенотипно разнообразие, поради изаята на различни епилептични форми в засегнатите семейства. Най-честите фенотипове са класическите, прости фебрилни гърчове (FS) и FS след 6-годишна възраст (FS+), а рядки форми са FS с последващи абсанси, миоклонични или атонични пристъпи, темпорални пристъпи, миоклонично-астатична епилепсия (MAE) и синдром на Dravet (тежка детска миоклонична епилепсия, SMEI) (1,2,11).

SMEI (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy) е рядка епилептична енцефалопатия (честота: 1/20 000 – 1/40 000), по-често наблюдавана при момчета (съотношение мъже:жени – 2:1) (3). Болестта започва през първата година от живота с FS, често с голяма продължителност или латерализация („усложнени“ FS). Прибавят се афебрилни генерализирани-тонично клонични или клонични пристъпи (ГТКП, ГКП) със склонност към епилептичен статус. Във възрастта 2-3 години се наблюдават и миоклонични пристъпи и абсанси с висока честота, до неконвулсивен епилептичен статус със ступор, пръснати миоклонии и бърз когнитивен упадък (3). ГТКП, ГКП или “псевдо-генерализирани” ТКП са много чести през тази фаза на болестта. По-късно могат да се прибавят и комплексни фокални пристъпи. След 5-годишна възраст се установява изразен умерен до тежък когнитивен де-

фицит. Описвани са и „гранични“ клинични картини (1,3,4,5). При приблизително 70% от пациентите се открива мутация в SCN1A гена, кодиращ алфа-субединицата тип 1 на натриевия канал, която може да бъде безсмислена (*non-sense*), променяща рамката на четене (*frameshift*) или погрешносмислена (*missense*) тип мутация (1,2,3,7,9,12,13). Установено е, че те водят до скъсен (“truncation”) и неефективен протеин (“loss-of-function”). Интересно е, че 95% от мутациите, описани досега, са *de novo* SCN1A мутации (настъпващи по време на мейозата) (1,12,13). Наскоро е установено, че за SCN1A мутациите е характерен и мозаицизъм, допринасящ за фенотипната вариабилност в рамките на GEFS+ (9).

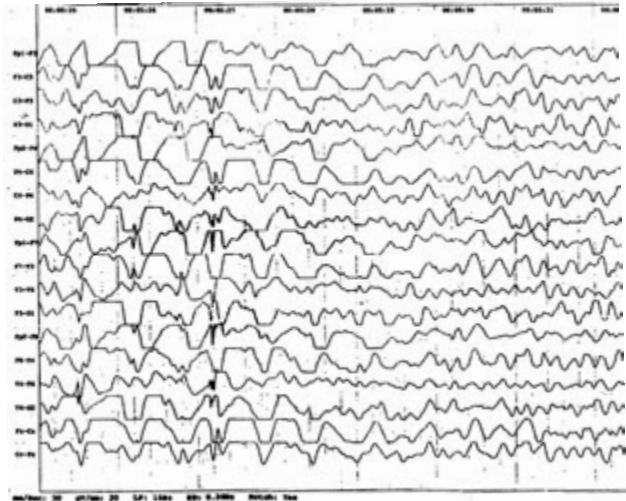
MAE е описана от Herman Doose през 70-те години на миналия век като “центренцефален миоклонично-астатичен птти-мал” с предполагаема генетична предиспозиция (6). MAE също е рядък епилептичен синдром, съставляващ около 1-2% от детските епилепсии. Приблизително 85% от засегнатите деца са с нормално развитие преди епилепсията, чийто пик на изява е във възрастта между 2 и 5 години (6). Както при SMEI, по-често се засягат момчета (74%). Обикновено първият пристъп е ГТКП (или ГКП), често продължителен и рецидивиращ. След това се изявяват многобройни за деня “малки пристъпи”, като сред тях най-типични за този тип епилепсия са миоклонично-астатичните пристъпи (6). Епилептичен статус е чест. Наблюдава се при над от 1/3 от пациентите и е под формата на атипични абсанси, миоклонии, астазия и ступор. Ходът на болестта може да бъде доброкачествен: с овладяване на пристъпите 2-3 години след началото; или злокачествен, наподобяващ на миоклоничния вариант на синдрома Lennox-Gastaut [LGS] (6). Тази форма на MAE обикновено се наблюдава след дълги и/или често епилептични статуси и се характеризира с появата на тонични пристъпи по време на сън и терапевтична резистентност. В такива случаи се изявява когнитивен регрес, манифестиращ се специфично с апраксия и дизартрия, поради участието на Роландовата област в генерирането на миоклонуса (6). SCN1A мутации са установени при MAE само в рамките на GEFS+ семейства, а не при спорадични случаи (1,4,10). Тези мутации обикновено са *missense* мутации.

Представяме семейство с GEFS+, като при двамата братя с диагнози, съответно, SMEI и MAE е установена нова, неописана в литературата точкова мутация (с.3925 C>T) в екзон 20 на SCN1A гена.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

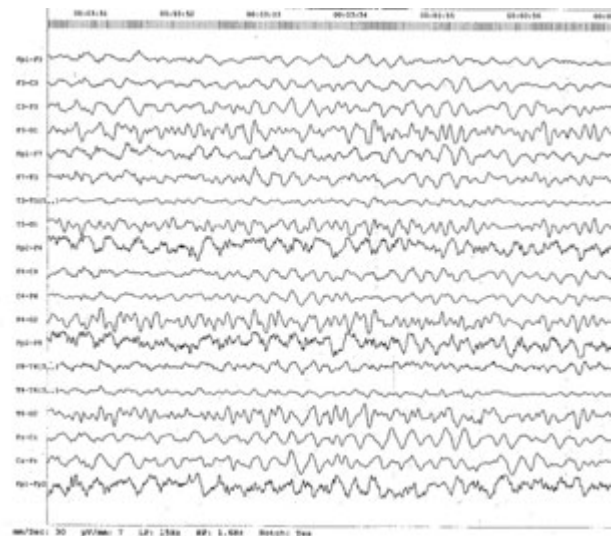
### СЛУЧАЙ 1: МОМЧЕ, 11 ГОДИНИ.

Пациентът е роден от първа бременност, чрез спешно цезарово сечение, в асфиксия. Ранното постнатално развитие е било нормално. След ДТК имунизация на възраст 5 месеца е наблюдаван дълъг FS, последван от три FS след един месец при инфекция и фебрилен епилептичен статус от ГКП с латерализация на 10 месеца. Започнато е лечение с Phenobarbital. До 12-месечна възраст психомоторното развитие на детето е било нормално. Между 1 и 2 1/2 - годишна възраст са наблюдавани многобройни фебрилни и афебрилни ГТКП или ГКП с променлива латерализация, без ефект от лечението с valproate (VPA) и clobazepam (CZP). На 3-годишна възраст се добавят миоклонични, атонични пристъпи и атипични абсанси до състояния на епилептичен статус, и на тази възраст е отчетен драматичен регрес в невropsихологичното състояние с атаксия, дисфазия, ехолалия и чес-

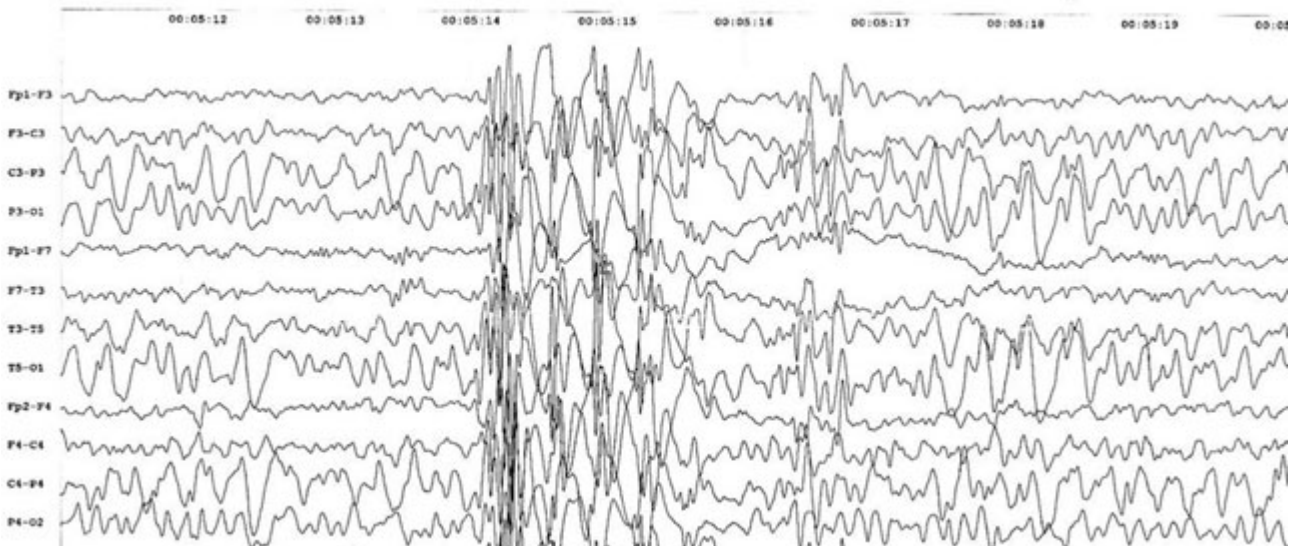


Фигура 1: Забавена активност в EEG с ирегуларни SW пароксизми на 4 г. възраст

ти ступорозни състояния. По време на лечение с lamotrigine (LTG) е наблюдавано изразено влошаване с много често пристъпи. С лечение VPA и CZP на възраст 4 години основният вид пристъпи са били ежедневни ГТКП, до 10 по време на сън. Поставена е диагнозата LGS и е препоръчано кортикостероидно лечение. Мозъчна компютърна томография (СТ) и магнитно-резонансно изображение (MRI) са били с нормална находка. Електроенцефалографските изследвания (EEG) винаги са отчитали забавена основна активност и генерализирани пароксизми острие-бавна вълна и полиспайк-бавна вълна (SW, PSW) (Фигура 1). За пръв път детето е хоспитализирано в нашата клиника, където е поставена диагнозата SMEI и clobazam (CLB) е заменил CZP с частичен ефект (предимно върху „малките” пристъпи). Phenytoin е бил без ефект; отчетена е втора азравация на състоянието от LTG и topiramate (TPM) е добавен към VPA и CLB. С тази комбинация е отчетена частична редукция на пристъпите (около 50%). По това време са наблюдавани и комплексни фокални пристъпи с темпорален характер. Поради персистиращи ГТКП в серии CLB бе заменен с калиев бромид (KBr) и с тройната комбинация VPA, TPM и KBr е постигнат неочакван безпристъпен период



Фигура 2: EEG на 9 г.: забавена основна активност от патологичен мета-ритъм



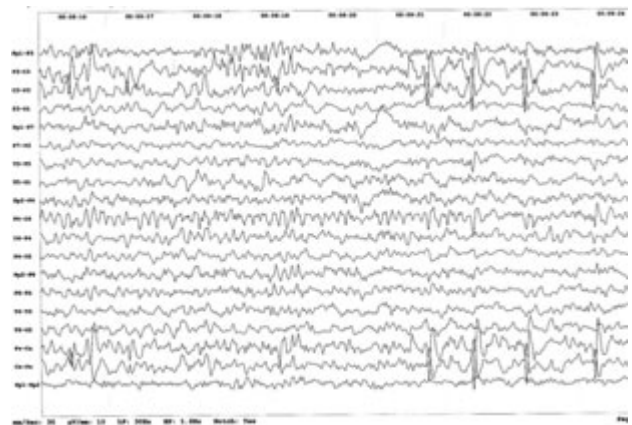
Фигура 3: Генерализиран (P)SW пароксизъм

от над 1 1/2 година. ЕЕГ пароксизмалната активност е заменена с бавна, патологична ритмика (Фигура 2). Установен е IQ 50%. След този период ГТКП се възобновяват с честота 1-6/месечно и КВг е заменен с levetiracetam с временен ефект. На възраст 10 години е наблюдаван миоклоничен статус с продължителност 4 дни при опит за увеличаване дозата на ТРМ, купиран с венозно приложение на стероиди и въвеждане на перорален СЗР. На 11 г. продължава да получава от 1 до 6 ГТКП или ГКП/ месечно по време на сън или при провокация от болка или уплаха. IQ е около 40% и е налице изразена атаксия.

#### СЛУЧАЙ 2: МОМЧЕ, 5 ГОДИНИ

Родителите решиха да имат второ дете поради ганни за наследственост при SMEI само с *de novo SCN1A* мутации, описани до тогава. Фамилната анамнеза разкри един вероятен прост FS в ранно детство и два ГТКП при черепно-мозъчни травми на бащата в зряла възраст. Неговата ЕЕГ демонстрира кратки субклинични генерализирани SW пароксизми. Обсъдена бе нуждата от генетично изследване, невъзможно по това време, и семейството прие риска, отчетен като минимален за второ дете със същото заболяване въз основа на наличната информация. Бащата почина при тежък спортен инцидент. Детето е родено след нормална бременност и неусложнено раждане с планово секцио. Ранното психомоторно развитие е в норма. На възраст 3 години е наблюдаван кратък прост FS. Не е започнато лечение. След 3 месеца детето получава афебрилен ГТКП и последващи многобройни за деня миоклонични дрон-атаки и миоклонично-астатични пристъпи. ЕЕГ е с кратки и редки генерализирани (P)SW пароксизми (Фигура 3), като потвърждава диагнозата МАЕ. Лечението с VPA доведе до близо 90% редуция на пристъпите, а при добавяне на ниски дози СЗР детето е без пристъпи над 3 години. СТ и IQ са в норма. Следващите ЕЕГ са в норма, с изключение на роландови острия без патологично значение.

Проведено бе генетично изследване на майката и двете деца, тъй като липсва материал от бащата за изолране и изследване на ДНК. Установи се точкова мутация (с.3925 C>T) в екзон 20 на *SCN1A* гена само при двамата братя. Мутацията е нова, несъобщавана досега в литературата *missense* мутация, каквито са най-честите му-

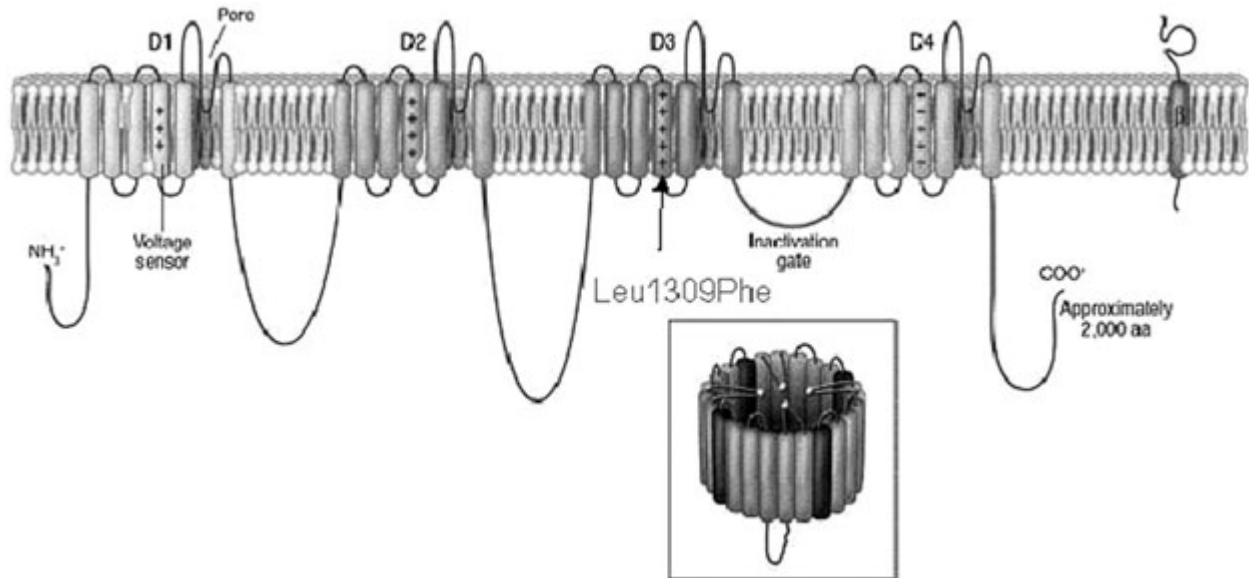


Фигура 4: Нормална ЕЕГ, левостранно роландово огнище

тации при GEFS+ и най-вероятно води до скъсен (*truncated*) протеин или до протеин с променена нормална функция. Според нашите познания за локализацията на *SCN1A* мутацията в каналния протеин, установената от нас замяна с.3925 C>T (Leu1309Phe) най-вероятно е в S4-сегмента на DIIIS4 домена на алфа-субединицата (m.e. DIIIS4)

#### ОБСЪЖДАНЕ

Диагнозата на представеното семейство е GEFS+ , потвърдена от положителния резултат за *SCN1A* мутация. Мутацията вероятно е унаследена от бащата, който е имал много лека клинична картина само с изолирани ГТКП. За съжаление, това не може да бъде доказано. Локализацията на установената мутация в DIIIS4 домена определя нейния функционален ефект. Докато S5-S6 сегментите образуват пората на канала, то S4 контролира нормалната функция на канала (1). Транс-мембраните S4-сегменти спадат към най-консервативните части на протеина, които са от критично значение за функцията. Поради това, всяка мутация в тези сегменти предполага нарушена функция, и то с възможен по-тежък фенотип в сравнение с мутации в големите цитоплазмени участъци, свързващи отделните домени на протеина. *Nonsense* и *frameshift* мутацията на *SCN1A* водят до ранно завършване на транслацията, като така водят до *C-truncated* протеин и до загуба на



Фигура 5: Локализация на мутацията Leu1309Phe в SCN1A протеина (адаптирана по Meisler and Kearney, 2005)

функция и функционална хаплоинсуфициентност (50% от функционалните канали), както е при SMEI (2). Клиничното значение на *missense* мутациите по-трудно може да бъде предсказано. От функционални експерименти е известно, че мутации в S4-волтажния сензор могат да доведат до непрекъснат натриев поток към вътрешността на клетката, което представлява „усилена“ функция на канала, водеща до свръхвъзбудимост и епилепсия (8). Безспорно, локализацията на *missense* мутациите е от голямо значение (1,2). Такива мутации в S5-S6 поробразуващата част на канала обикновено водят до SMEI (1). *Missense* мутациите в S4-волтажния сензор са по-редки, като в 3/4 от случаите те водят до GEFS+ (1). Явно е, че само експериментални анализи на точния функционален ефект биха могли да обяснят наличните генотип/фенотип различия, отчитайки и влиянието на други фактори: други гени, фактори от околната среда, еволюция на епилепсията (например *kindling* феномени).

Представените от нас случаи илюстрират широката интрафамилна вариабилност на *SCN1A* мутациите. Дватама засегнати членове на семейството са с фенотипове на GEFS+, които имат напълно противоположна тежест. Първото дете страда от SMEI, която спада към най-тежките детски епилептични енцефалопatii. При второто дете е налице МАЕ с доброкачествен ход. Подобна изява на два различни GEFS+ фенотипа в едно поколение е рядкост. Описвани са случаи на унаследяване на *SCN1A* мутация от баща с FS, но при sibлинги с идентична клинична картина на SMEI (7,9), като в едното семейство е установен мозаицизъм при родителя, водещ само до лекия фенотип - на FS (9). Поради това считаме, че представеното семейство с три различни епилептични фенотипа в две поколения е рядко наблюдение върху ефекта на *SCN1A* мутация. То потвърждава фенотипната вариабилност на *SCN1A* мутациите, които представляват предизвикателство в клиничната практика. Както е посочвано в основни публикации върху молекулните основи на GEFS+, различна генетична основа и/или други фактори могат критично да повлияват клиничната картина на пациенти с *SCN1A* мутации, което обуславя хетерогенността, характерна за това епилептично заболяване (1,4,7,10). Нашите случаи потвърждават и значението на генетичните изследвания при идиопатични генерализира-

ни епилепсии, дори при редки форми като GEFS+. Генетичното изследване за *SCN1A* като клинично най-важен засага епилептичен ген вече е възможно в България и разширява възможностите за точна диагноза и генетична консултация на засегнати семейства.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ceulemans, B.P.G.M., Claes, L.R.F., Lagae, L.G. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 236-243.
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., De Jonghe, P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332.
- Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. Eastleigh: John Libbey, 2002: сmp.81-103.
- Ebach, K., Joos, H., Doose, H., et al. SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 2005; 36: 210-213.
- Fujiwara, T., Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., et al. Mutations of sodium channel  $\alpha$  subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531-546.
- Guerrini, R., Parmeggiani, L., Kaminska, A., Dulac, O. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. Eastleigh: John Libbey, 2002: сmp.105-112.
- Kimura, K., Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. *Brain Dev* 2005; 27: 424-430.
- Lossin, C., Wang, D.W., Rhodes, T.H., Vanoye, C.G., George, A.L. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002;34:877-84.
- Marini, C., Mei, D., Cross, J.H., Guerrini, R. Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006; 47: 1737-1740.
- Mulley, J.C., Scheffer, I.E., Petrou, S., et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Human Mutation* 2005; 25:535-542.
- Scheffer, I., Berkovic, S. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
- Singh, R., Andermann, E., Whitehouse, W.P.A., et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: Extended spectrum of GEFS+ *Epilepsia* 2001; 42: 837-844.
- Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Fukushima, K., et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-1124.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петя Ст. Димова, дм

Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св. Наум"

Ул. "Д-р А. Русев" №1, 1113 София;

E-mail: pdimova@cablebg.net

## Описание на клиничен случай ТРОМБОЗА НА СИНУС ТРАНЗВЕРЗАЛИС СИНИСТРА ПРИ ПАЦИЕНТ С ЖЕЛЯЗОДЕФИЦИТНА АНЕМИЯ

В. Петрова, К. Генов, Т. Ефтимов, К. Принова, Г. Гаврилова  
Клиника по Неврология, ВМА, София

### SUMMARY

#### THROMBOSIS OF LEFT TRANSVERSAL SINUS IN A PATIENT WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA

*V. Petrova, K. Genov, T. Eftimov, K. Prinova, G. Gavrilo  
Department of Neurology, MMA, Sofia*

We present a case of left transversal sinus thrombosis in a 65-year old patient with secondary iron-deficiency anemia. Iron-deficiency anemia was considered as a triggering risk factor for development of thrombosis. The authors present a short review of the probable pathological mechanism of thrombogenesis and the therapeutic possibilities.

**KEY WORDS:** Thrombosis, cerebral veins, sinus, iron-deficiency, anemia.

### РЕЗЮМЕ

Представя се случай на тромбоза на ляв транзверзален синус при пациент на 65 години. При пациента се установи вторична желязодефицитна анемия като рисков фактор, довел до активиране на тромботичен процес. Направен е кратък обзор на литературните данни за вероятния механизъм на патологична тромбоза и на терапевтичните възможности.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Тромбоза, церебрални вени, синус, анемия, желязодефицитна.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Тромбозата на церебрални вени и синуси е рядко диагностицирано състояние поради неспецифичната клинична картина. Състоянието се манифестира с хеморагичен инфаркт в области, несъответстващи на анатомичните зони на кръвоснабдяване на мозъчните артерии, при оклузия на венозен синус и/или кортикална вена. Като възможни предразполагащи фактори и механизми за развитие на тромбоза се цитират състояния на хиперкоагулацията при дехидратация или локално снижен кръвен ток в съответен дурален синус, компресия на вена при инвазия на тумор или инфекциозен процес по съседство, състояния с възможна неблагоприятна динамика във факторите и компонентите на системата на кръвосъсирване като бременност и периода след раждането. При над 25% от пациентите рисков фактор не може да бъде установен.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Мъж на 65 години постъпи в клиниката по повод остро настъпили оплаквания от тилно главоболие, по-изразено вляво, обърканост, нарушения в говора със затруненост на предмета и имена на хора. По данни на близките през предшестващите 1-2 дни е измерена телесна температура до 37.2 °C.

Пациентът представи анамнеза за кървящи хемороиди и анемичен синдром.

Неврологичен статус при постъпването - пациентът е дезориентиран с оплаквания от силно главоболие.

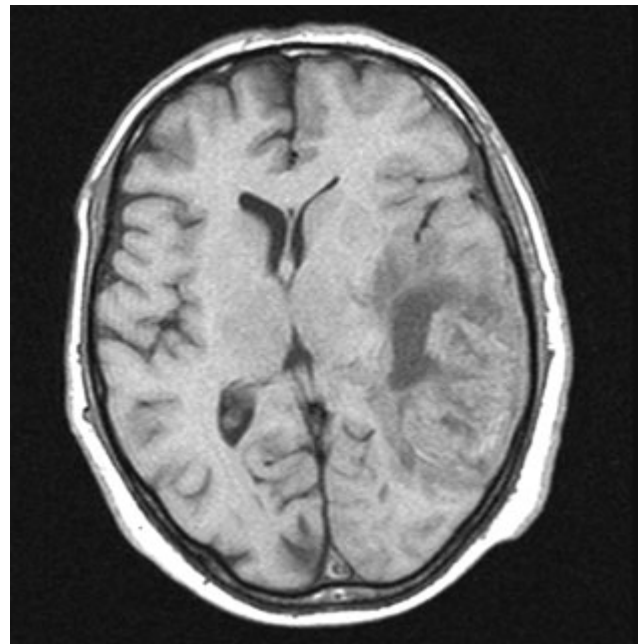
Симптоми на менингоградикулерно гразнене липсват. Набелязва се синдром на латентна горна монопареза в дясно. Намек за Бабински в дясно. Доминира синдром на амнестична афазия.

Компютър томографско (КТ) изследване на главен мозък, проведено по спешност, визуализира находка като при исхемичен инсулт в басейна на лява средна мозъчна артерия с белези на хиперперфузия.

От параклиничните изследвания при постъпването се установи анемичен синдром - Hb 94- 97; Htc- 0.33- 0.31; CUE 23- 36; Fe 2.5- 7.3; Останалите параклинични показатели бяха в границите на нормата. Проведе се консултация с хематолог и се постави диагноза : Вторична желязодефицитна анемия.

В следващите дни състоянието на пациента се влоши със задълбочаване на неврологичната симптоматика, с два водещи синдрома в клиничната картина- синдром на десностранна централна хемипареза, по-изразена за ръката; синдром на амнестична афазия. Назначи се повторно КТ изследване с контрастна материя.

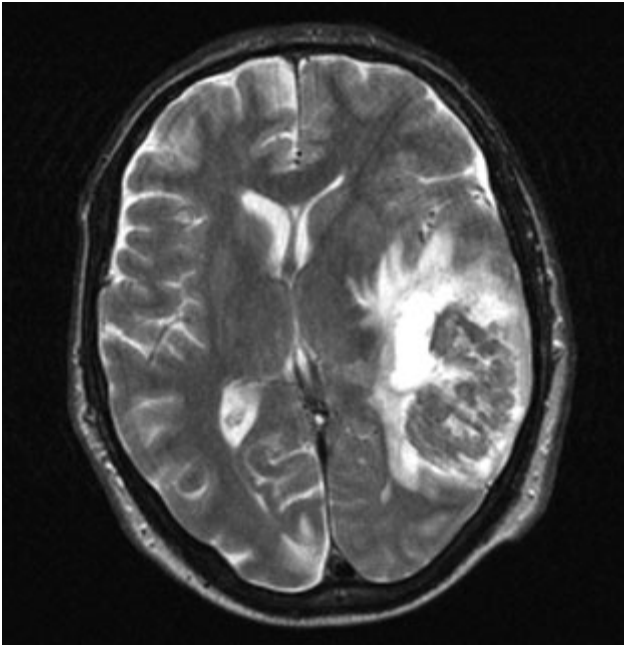
Проследени в динамика КТ изследванията на главен мозък демонстрират:



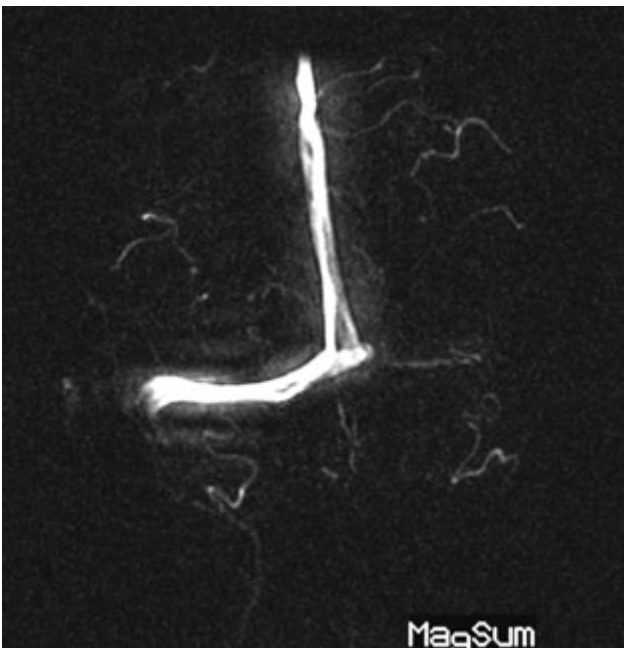
Фиг. 1 -КТ находка като при исхемичен инсулт в БАСМА с белези на хиперперфузия.

● КТ с к.м. : На фона на едем в голяма мозъчна хемисфера в ляво париетотемпорално се видя обширен участък с кръвно-еквивалентна плътност, ограничен посредством перифокална хиподенсна зона. Компресия на задния рог на левия латерален вентрикул. Лекостепенна контралатерална дислокация на вентрикулната система. Закл.: КТ находка както при хеморагия в инфарцирал участък на АСМА.





Фиг. 2 КТ данни за хеморагично инфарктиране.



Фиг. 3 ЯМР- ангиография- липса на сигнал от ляв транзверзален синус.

● МРТ- В ляво темпорално данни за интрацеребрален хематом с размери 9.5/ 4 см, в който се вижда кръв с различна давност / белег за развитие на етапи/. Изразен перифокален едем на лява голямомозъчна хемисфера. Компресия и дислокация на вентрикулната система в дясно. МРТ белези за тромбоза на левия транзверзален синус.

● Ангиография- селективна панангиография- не се установи наличие на аневризма или съдова малформация интракраниално. Начално аневризмално разширение на бифуркацията на артерия базиларис.

Въз основа на проведените изследвания и консултации се прие, че се касае за исхемичен мозъчен инсулт с хеморагично пропипване и тромбоза на левия транзверзален синус.

При пациента се проведе лечение с ноотропни, съдоукрепващи, калциеви антагонисти, антиагреганти, про-

тивоедемни препарати /хуман албумин и дексаметазон/, желязни препарати, хипотензивни, диуретици, симптоматични и ЛФК. Пациентът се дехоспитализира с персистираща десностранна хемипареза- лека степен, и частична афазия.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Директна травма, спинална пункция или оперативна интервенция, ангиография, късна бременност или ранен пуерперийум, прием на орални контрацептиви, дехидратация, инфекция са сред най-честите състояния, които може да се усложнят с развитие на тромбоза на мозъчни вени или синуси (1, 23). С най-голяма честота се установява тромбоза на горен сагитален синус и на транзверзален синус. Ангажиране на множество церебрални синуси по статистически данни е наблюдавано в над 70% от случаите (16, 25)

Различни вродени или придобити заболявания на кръвта и системата на кръвосъсирване също могат да активират процеса. Такива са полицитемия вера, сърповидноклетъчна анемия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и др. G. Sebigе и сътрудници публикуват резултатите от проучване на рисковите фактори, клиничната картина, диагностиката и изхода от тромбоза на мозъчни вени и синуси при 42 деца на възраст от 3 седмици до 13 години. При 21 от децата е наблюдавана анемия с различна генеза- желязодефицитна, хемолитична, сърповидноклетъчна (4, 18, 24). Хематологични състояния свързани с риск от активиране процесите на кръвосъсирване и тромбогенезата, в частност анемия, са сравнително редки отключващи фактори. Приема се, че анемията провокира промени в коагулацията посредством механизма на ендотелна лезия на фона на ускорен кръвен ток, с който се компенсират нуждите на тъканите от кислороден подвоз (турбулентност, хемодинамичен стрес), а така също поради възможното развитие на реактивна тромбоцитоза. (6, 13, 14, 16). Желязодефицитната анемия е проучвана като фактор с роля за активиране системата на кръвосъсирване. Прегледът на литературните данни представя четири случая на едновременно наличие на желязодефицитна анемия и тромбоза на синус при пациенти с тромбоцитоза, а така също и при пациенти с нормален брой тромбоцити. Приема се, че в първите два случая с установена тромбоцитоза, тя е причината за развитие на тромбоза. В останалите два случая се допускат други реологични нарушения като последици от относителната анемия, и по-точно хиперкоагулационно състояние при хронична кръвозагуба.. Отчетена е ролята и на отрицателното налягане във венозната синусова система. При нито един от проследените пациенти не са установени промени в хемостазните показатели (6, 22).

Представя се случай на тромбоза на транзверзален синус при мъж на 65 год. Въз основа на проведените параклинични и инструментални изследвания при пациента се отхвърли наличие на инфекциозен възпалителен процес- локален, в съседство или системен. Липсва анамнеза за травма или оперативна интервенция, данни за употреба на вещества като кокаин, екстази. Установената при пациента желязодефицитна анемия, следствие от наличието на кървящи хемороиди е единствената съществена предпоставка, която може да доведе до съточни на хиперкоагулация и до тромбоза на мозъчен синус.

При тромбоза на мозъчни вени и синуси се очертават два механизма на увреждане на мозъчната тъкан- локал-

но проявен ефект, следствие от венозната обструкция и стаза, и дифузно проявен ефект като резултат от тромбоза на големи мозъчни синуси с последващо развитие на интракраниална хипертензия. В голяма част от пациентите се наблюдават едновременно и двата процеса. Оклузията на церебрална вена води до развитие на венозен инфаркт и локален оток. Патоморфологичните изследвания демонстрират разширени оточни вени, оток, исхемично невронално увреждане, петехиални хеморагии. Последните може да конфлуират с оформяне на интрацеребрален хематом. Процесът на оклузия се последва от опит за колатерализация и реканализация. Картина, която при хронологично проследяване на нашия пациент се демонстрира от КТ и МРТ изследванията. (2, 5, 11, 23,26).

Терапевтичните възможности включват прилагане на нефракциониран хепарин, нискомолекулярни хепарини, орални антикоагуланти, локална тромболиза посредством селективна катетеризация на синус, комбинация от тромболиза и антикоагуланти. Някои автори препоръчват прилагане на антикоагуланти при пациенти, които нямат радиографски данни за хеморагия. Повечето клиницисти обаче, предпочитат по-агресивно поведение в острия период и прилагане на антикоагуланти при всички пациенти. Симптоматичната терапия цели повлияване на метаболитните нарушения, мозъчния оток и повишеното интракраниално налягане. Овластяване на мозъчния оток се постига със стероиди, осмотичноактивни вещества като манитол, глицерол, ацетазоламид. Може да се приложат шънт, хирургична декompresия, дори медикаментозно индуцирана кома. Изборът на терапевтичен подход се определя от конкретната клинична ситуация. Някои автори препоръчват рутинно прилагане на антиконвулсанти, докато други предлагат употребата им единствено при развитие на симптоматична епилепсия (3, 15, 19, 23).

Терапевтичното поведение при представения пациент наложи да се вземат предвид КТ и МРТ данните за наличие на тромбоза и интрацеребрален хематом, при разгърнат мозъчен оток. Потърси се баланс между антиемемната терапия, профилактиката на мозъчния съдов спазъм и третирането на тромбоза с ограничаване на неговото нарастване.

Желязодефицитната анемия е често срещано следствие от редица хронични соматични заболявания. Развитие на тромбоза на мозъчен синус с тежки неврологични последици, включително фатални обаче е необичайно усложнение (22). Въпреки това рискът от развитието и трябва да бъде на вниманието на клинициста. Тромбозата на дурални вени и синуси остава диагностично предизвикателство предвид неспецифичната клинична картина. Подобрените възможности за точна и рано поставена диагноза посредством образни изследвания и адекватно проведеното лечение осигуряват добър клиничен изход при голяма част от пациентите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Божидарова, В., и сътрудници, Антифосфолипиден синдром при деца с мозъчни инсулти; Българска неврология, 5, 2005, 3, 156- 162;
2. Класурски, М., и сътрудници, Тромбоза на синус сагиталис супериор: има ли ранен специфичен КТ белег; Българска неврология, 3, 2003, 1, 51- 54;
3. Стайков, И., и сътрудници, Интравенозна тромболитична терапия при остри исхемични инсулти; Българска неврология, 4, 2004, 1, 4- 6;
4. Цанкова, Ц., Артериални и венозни тромботични инциденти при хомозигот за фактор V Leiden, Българска неврология, 5, 2005, 5, 327- 329;
5. Цанкова, Ц., и сътрудници, Клинична характеристика и изход при 23 бани с патология на венозния мозъчно кръвообръщение, Българска неврология, 6, 2004, 1, 21- 25;
6. Akins et al, Carotid artery thrombosis associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis; Stroke, 27 (5) 1002;
7. Bousser, M. Cerebral venous thrombosis-Nothing, heparin or local thrombolysis@, Stroke, 1999; 30: 481- 483;
8. Carhuapoma, J., R., Mitsias, P., Levine, S. Cerebral Venous Thrombosis and Anticardiolipin Antibodies, Stroke, 1997; 28: 2363- 2369;
9. Deschiens, M. A., Conard, J., Horellou, M., H., et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis, Stroke, 1996; 27: 1724- 30;
10. Enevoldson, T.P., Russell, R. W. Cerebral Venous Thrombosis: New causes for an old syndrome QJ Med, 1990; 77: 1255- 75;
11. Fishman, R. A. Cerebral veins and sinuses, Merritt's textbook of Neurology, 9th ed. /L.P. Rowland, ed./Baltimore/ Tokyo, Williams& Wilkins, 1995, 285- 290;
12. Ludemann, P., Nabavi, D., Junker, R., Wolff, E., Papke, K., Buchner, H., Assmann, G. and Ringelstein, E. B. Factor V Leiden Mutation Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis: A Case-Control Study of 55 Patients, Stroke, 1998; 29: 2507- 2510;
13. Makin, A., J., Chung, N., A., Y., Silvermann, S., H. :fss, :, S. and Lip, G., Y., H Indices of thrombogenesis, endothelial damage and platelet function following percutaneous peripheral artery angiography and angioplasty for peripheral vascular disease; J Pathophysiol Haemost Thromb; 2003; 33: 102- 108;
14. McElveen, A., W., Cerebral venous thrombosis, WebMD; www.emedicine.com;
15. Nagaraha, D. and Sarma, GR. Treatment of cerebral sinus/ venous thrombosis; Neurology India, 2002; Vol. 50; Issue 2; p 114-6;
16. Novak, Z., Coldwell, D., M. and Brega, K., E Selective infusion of urokinase and thrombectomy in the treatment of acute cerebral sinus thrombosis; Am J Neuroradiol, 21& 143- 145, January 2000;
17. Prasad, S. Lui, Gr., T., Abend, N., S. and Ichord, R., N. Images in paediatrics: Sinovenous thrombosis due to mastoiditis, Arch. Dis. Child. 2007; 92; 749-;
18. Rocca, L., FitzGerald, G., A. Simply Read: Erythrocytes Modulate Platelet Function; Should We Rethink the Way We Give Aspirin; Circulation. 1997;95:11-13;
19. Rottger, C., Madlener, K., Heil, M., Gerriets, T., Walbere, M and Wessels, T. Is heparin treatment the optimal management for cerebral venous thrombosis@ Effect of abciximab, recombinant tissue plasminogen activator and enoxaparin in experimentally induced superior sagittal sinus thrombosis, Stroke, 1991, 22; 414-;
20. Schell, C., and Rathe, R., J. Superior Sagittal Sinus Thrombosis, Still a killer, West J Med 1988 Sep; 149: 304- 307;
21. S. F. T. M de Bruijn, Stam, J. Randomized, Placebo controlled Trial of Anticoagulant Treatment With Low-Molecular- Weight heparin for cerebral Sinus Thrombosis, Stroke, 1999; 30: 484- 488;
22. Stehle, G., Buss, J. and Heene, DL; Noninfectious thrombosis of the superior sagittal sinus in a patient with iron deficiency anemia; Stroke, 1991, 22; 414-;
23. Patel, MR, Brain, venous sinus thrombosis; WebMD, www.emedicine.com;
24. Sebire et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children risk factors, presentation, diagnosis and outcome; 128 (3) 477;
25. Stam, J., Thrombosis of the cerebral veins and sinuses; N Engl J Med, 2005; 352: 1791-8;
26. Usman, U. and Wasay, Mechanism of neuronal injury in cerebral venous thrombosis; J Pak Med Assoc, Nov, 2006, Vol. 56, No. 11; p 509- 512;

*Адрес за кореспонденция:*

*Д-р Красимир Генов*

*Клиника по Неврология, ВМА*

*Г. Софийски 3*

*София*

*kr\_genov@abv.bg*

*тел: 92 25 914на вниманието на клинициста*



## Информации



**СДРУЖЕНИЕ “БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ”  
организира**

**XI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС  
ПО НЕВРОЛОГИЯ  
с международно участие 14 – 16 май 2009г. НДК**

ОСНОВНИ ТЕМИ:

**СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ В НЕВРОЛОГИЯТА  
БОЛКА**

СЪВМЕСТНО С:

- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И НЕВРОРЕГЕНЕРАЦИЯ
- БД ПО НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕ
  - БД ПО НЕВРОПАТИЧНА И ХРОНИЧНА БОЛКА
  - БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО ЕПИЛЕПСИЯ
    - БД ПО ГЛАВОБОЛИЕ
    - БД ”ДЕМЕНЦИИ“
  - БД ПО ЕЕГ, ЕМГ И КЛИНИЧНА НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ
    - АСОЦИАЦИЯ ”ДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ“
    - АСОЦИАЦИЯ ПО МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
  - ФОНДАЦИЯ “ПРЕДПАЗВАНЕ ОТ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ“
- БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО НЕВРОСОНОГРАФИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА
- СДРУЖЕНИЕ „НЕВРОЛОГИЯ – ПРОФ. Д-Р САШО БОЖИНОВ“

**ПЪРВОТО СЪОБЩЕНИЕ СЪДЪРЖАЩО ИНФОРМАЦИЯ ЗА:**

- СРОКОВЕ ЗА РЕГИСТРАЦИЯ
- РЕГИСТРАЦИОННИ ТАКСИ
- СРОКОВЕ ЗА ИЗПРАЩАНЕ НА НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ
- ХОТЕЛСКО НАСТАНЯВАНЕ ЗА ПРЕДСТОЯЩИЯ КОНГРЕС
  - ЩЕ БЪДЕ ИЗПРАТЕНО ПО РЕГУЛЯРНА ПОЩА

**ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНГРЕСА МОЖЕТЕ ДА НАМЕРИТЕ И НА:**

[www.nevrologiabg.com](http://www.nevrologiabg.com)

**ОФИЦИАЛЕН АГЕНТ:**

КОМПАНИЯ ЗА МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ ООД

Тел. 02/892 08 08; 892 08 09; 0887 77 11 07; Факс. 02/892 08 00; E-mail: [neurology@cic.bg](mailto:neurology@cic.bg); [www.cic.bg](http://www.cic.bg)

Информации



**УПРАВИТЕЛНИЯТ СЪВЕТ  
НА СДРУЖЕНИЕ  
„БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО  
НЕВРОЛОГИЯ”**

**НАГРАЖДАВА**

**СДРУЖЕНИЕ  
„ДРУЖЕСТВО НА НЕВРОЛОЗИТЕ  
ОТ ШУМЕНСКА ОБЛАСТ”**

**С ПРЕМИЯ ОТ 1000 ЛЕВА**

**ВЪВ ВРЪЗКА С АКТИВНАТА РАБОТА НА  
ДРУЖЕСТВОТО И ПРОВЕДЕНИ ПЕТ ПОРЕДНИ  
ГОДИШНИ СРЕЩИ „ШУМЕН И ПРИЯТЕЛИ”.**

## Информации

От 23 до 25 октомври 2008 г. в Парк хотел "Москва", София

**НАУЧНОТО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ  
И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕТО  
ЩЕ СЕ ПРОВЕДЕ**

**НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ,  
ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕ С  
МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ**

● С ОСНОВНИ ТЕМИ:

1. Съвременна диагностика и лечение на детските неврологични заболявания:
  - Епилепсията в детска възраст
  - Нервно-мускулни заболявания
  - Мозъчно-съдови заболявания
  - Възпалителни и аутоимунни заболявания
 Комплексно лечение на церебралната парализа и родовотравматичните увреждания на брахиалния плексус.
2. Модерните диагностични и терапевтични подходи в детската психиатрична практика
3. Диагностиката и превенцията на проблемите в развитието в рамките на детско-юношеската възраст.

Краен срок за представяне на резюмета: 25. 09. 2008 г. в размер на 30 стандартни машинописни реда.

*Такса за правоучастие - 50 лв.*

*Хотелските разходи ще се покриват от организационния комитет на конференцията.*

*Регистрация за участие и желанието си за ползване на хотел на адрес:*

*Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св. Наум", ул. "Д-р Л. Русев" № 1, 1113 гр. София;  
доц. В. Божинова или д-р П. Димова*

*E- mail: vsbojinova@abv.bg*

*E- mail: pdimova@cablebg.net*

**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО КЛИНИЧНА НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ СЪВМЕСТНО  
С НАУЧНОТО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА  
ДЕТСКОТО РАЗВИТИЕТО И БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ ПО ЕПИЛЕПСИЯ  
НА 25 И 26. 10. 2008 г. В ПАРК ХОТЕЛ "МОСКВА", СОФИЯ ОРГАНИЗИРАТ КУРС  
"ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ" С ЛЕКТОРИ Д-Р ПИЕР ЖЕНТОН,  
Д-Р АРИЕЛ КРЕСПЕЛ И Д-Р ФИЛИП ЖЕЛИС, ФРАНЦИЯ**

*Такса за правоучастие - 50 лв.*

*Хотелските разходи ще се покриват от организационния комитет на курса  
Регистрация за участие и желание за ползване на хотел на адрес: Детска неврологична  
клиника, УСБАЛНП "Св. Наум", ул. "Д-р Л. Русев" № 1, 1113 гр. София;  
доц. В. Божинова или д-р П. Димова*

*E- mail: vsbojinova@abv.bg*

*E- mail: pdimova@cablebg.net*

## Информации и рецензии

Уважаеми колеги, от 3 до 5 април 2008 г. във Варшава се проведе вторият международен Конгрес на Централното и Източно Европейско дружество за мозъчносъдови болести - Central and Eastern European Stroke Society (CEESS). Форумът беше организиран в пряко сътрудничество с втората Категория по неврология към Института по неврология и психиатрия на Варшава и Съвета по мозъчносъдови болести на Неврологичния комитет към Полската Академия на науките, под ръководството на организационен комитет с председател проф. Анна Кзлонковска. Организацията беше учредена през 1996 г. по инициатива на професор Золтан Наги от Будапеща и водещи учени и изследователи от региона на CEESS, с цел уеднаквяване и разпространяване на стандартите и знанията за съвременното третиране и превенция на мозъчния инсулт и подпомагане на изследванията при съдовите заболявания на мозъка. Присъстваха около 300 участници от над 20 европейски страни, както и от Русия, Беларусия, Украйна, Хърватска, Сърбия, Македония и др.

Богатата и разнообразна програма включваше следните тематики: бъдещето на клинични проучвания при МСБ, лечение и поведение при остър мозъчен инсулт, епидемиология и генетика на МСБ, превенция и вторична профилактика, стентирание и КЕА, въпроси на епилепсията, деменицията и депресията след мозъчен инсулт, новости в невrorехабилитацията, невропротекцията, невропластичността и транскраниалната магнитна стимулация и пр.

Някои от поканените лектори са световно известни специалисти от Финландия, Швеция, Дания, Великобритания, Шотландия, Германия, САЩ, Румъния, Израел като проф. М. Касте, проф. Н. Валгрен, проф. Г. Бойзен, проф. М. Денис, проф. Д. Ханлей, проф. Х. Шарма, проф. Муресану, проф. В. Демарин, проф. З. Наги, проф. К. Амос и др.

Особено интересни бяха докладите за провеждане на тромболиза (ТЛ) при остър исхемичен мозъчен инсулт. Представени бяха Полският Регистър за ТЛ (над 900 случая за 7 години), унгарският опит за ТЛ (с около 320 случая), както и Паневропейската Перс-

пектива и Регистър за безопасно приложение на ТЛ, в който понастоящем липсват данни за българския опит при това лечение. Докладът на един американски изследовател представи нови и нетрадиционни приложения на Actilyse® при лечение на интравентрикуларни и интрацеребрални кръвоизливи. Заслужаваше внимание и активността на международния Консорциум за генетични изследвания при МСБ. Показани бяха впечатляващите резултати на немски невролози и физиотерапевти в областта на компютъризирани и роботизирани устройства за невrorехабилитация след мозъчен инсулт. Симпозиумът по невропротекция на румънските колеги запозна участниците с най-новите изследователски концепции в областта на термичния стрес, невропластичността и профичния потенциал на нервната система

Проведен беше практически семинар с акцент върху изследването на окуломоторната и вестибуларна системи, а няколко практически ориентирани лекции бяха свързани с въпросите на гълтането и сондовото хранене на болни с мозъчен инсулт, оптимизиране и контрола върху температурата и артериалното налягане по време на острата фаза на инсульта, профилактиката на венозния тромбоемболизъм.

Двадесет и пет участници от различни страни представиха пред международна комисия своите разнообразни тематики на постерната сесия.

Организационният комитет проведе Общо събрание на CEESS, на което бяха избрани нов председател (проф. Демарин) и нови членове. Представени бяха идеи за бъдещото развитие и дейност на организацията, като част от WSO.

За повече информация или при желание за членство и участие в бъдещи форуми по егидата на CEESS, може да получите информация на e-адрес: [mkklissurski@yahoo.com](mailto:mkklissurski@yahoo.com)

Д-р М. Клисурски, гм

Д-р Е. Варвек