

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 21 / БРОЙ 3
ДЕКЕМВРИ, 2020

VOLUME 21 / NUMBER 3
DECEMBER, 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

НАРУШЕНО ДИШАНЕ ПО ВРЕМЕ НА СЪН ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА	
<i>Д. Тасков, И. Миланов</i>	87
ОСТРИ ЦЕРЕБЕЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ	
<i>В. Божинова, А. Асенова, М. Захаринов, И. Александрова, Н. Топалов, П. Димова, Ив. Миланов</i>	92
ТРОМБОЛИЗА В УСЛОВИЯ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ	
<i>М. Дановска-Младенова</i>	98

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЕПИЛЕПСИЯ С МИОКЛОНИИ НА КЛЕПАЧИТЕ И АБСАНСИ (СИНДРОМ НА JEAVONS)	
<i>И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева, Е. Родопска, Е. Славкова, В. Томов, В. Божинова</i>	102
КОГНИТИВНО ФУНКЦИОНИРАНЕ В СРЕДНАТА ВЪЗРАСТ	
<i>К. Чомпалов, К. Бахчеванов, П. Атанасова</i>	106
СКРИНИНГ ЗА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНА ПОПУЛАЦИЯ ПАЦИЕНТИ	
<i>Д. Тасков, М. Миланова</i>	109

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СЛУЧАЙ НА 4-ГОДИШНО МОМИЧЕ С МУЛТИФАЗЕН ADEM И ПОЛОИЖТЕЛНИ ANTI-MOG АНТИТЕЛА	
<i>М. Колева, В. Божинова, М. Пенков</i>	115
ФАМИЛЕН, ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ С РАННО НАЧАЛО	
<i>М. Колева, В. Божинова, Д. Богданова, Т. Тодоров, А. Тодорова</i>	119

ГЕЛАСТИЧНИ ПРИСТЪПИ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАИ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

<i>И. Александрова, Е. Славкова, Д. Денева, Н. Топалов, В. Божинова</i>	123
---	-----

ИНФОРМАЦИИ

IN MEMORIAM	
<i>д-р Стайко Сарафов, дм</i>	128

CONTENT

REVIEWS

SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS	
<i>D. Taskov, I. Milanov</i>	87
ACUTE CEREBELLITIS IN CHILDHOOD – CLINICAL CHARACTERISTICS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT	
<i>V. Bojinova, A. Asenova, M. Zacharinov, I. Alexandrova, N. Topalov, P. Dimova, I. Milanov</i>	92
THROMBOLYSIS IN COVID-19 PANDEMIC	
<i>M. Danovska-Mladenova</i>	98

ORIGINAL PAPERS

EPILEPSY WITH EYELID MYOCLONIA AND ABSENCES (JEAVONS SYNDROME)	
<i>I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva, E. Rodopska, E. Slavkova, V. Tomov, V. Bojinova</i>	102
COGNITIVE FUNCTIONING IN MIDDLE AGE	
<i>K. Chompalov, K. Bahchevanov, P. Atanassova</i>	106
SCREENING FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN NEUROLOGICAL PATIENTS	
<i>D. Taskov, M. Milanova</i>	109

CASE REPORT

A CASE OF A 4-YEAR-OLD GIRL WITH MULTIPHASE ADEM AND POSITIVE ANTI-MOG ANTIBODIES	
<i>M. Koleva, V. Bojinova, M. Penkov</i>	115
FAMILIAL, GENETICALLY VERIFIED CASE OF EARLY-ONSET FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY	
<i>M. Koleva, V. Bojinova, D. Bogdanova, T. Todorov, A. Todorova</i>	119

GELASTIC SEIZURES – CASE PRESENTATION AND REVIEW OF THE LITERATURE

<i>I. Aleksandrova, E. Slavkova, D. Deneva, N. Topalov, V. Bojinova</i>	123
---	-----

INFORMATION

IN MEMORIAM	
<i>Stayko Sarafov, MD, PhD</i>	128

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Дирк Дреслер	ХанOVER, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Фабио Антоначи	Павиа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов Пл.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Топалов Н.	София	Topalov N.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Чернинкова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

- Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

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

- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

- Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

- 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.

- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и местоработата, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

- Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

- Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след - тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния 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), година на издаване, том, номер на книжката, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

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

- Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местонаиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" № 1, II V км
София 1113
<http://www.neurologiabg.com>

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It is published 3 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

- Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

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

- Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

- Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

- Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

- Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

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

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

- 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. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

- An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

- The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

- The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

- Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

- 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) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

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

- 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, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital "St. Naum"
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
<http://www.neurologiabg.com>

Българското Дружество по Неврология издава списание Българска Неврология три пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с главоболието и болката. Приемат се само непубликувани материали. В списанието се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Етични принципи на Българска Неврология

Българска Неврология избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Българска Неврология, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Ethical principles of Bulgarian Neurology

Bulgarian Neurology selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

See also Instructions for authors.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Bulgarian Neurology to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Българска Неврология се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламоделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламоделителя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Българска Неврология.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам.-редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Bulgarian Neurology seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Bulgarian Neurology requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

НАРУШЕНО ДИШАНЕ ПО ВРЕМЕ НА СЪН ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА <i>Д. Тасков, И. Миланов</i>	87
ОСТРИ ЦЕРЕБЕЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ <i>В. Божинова, А. Асенова, М. Захаринов, И. Александрова, Н. Топалов, П. Димова, Ив. Миланов</i>	92
ТРОМБОЛИЗА В УСЛОВИЯ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ <i>М. Дановска-Младенова</i>	98

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ЕПИЛЕПСИЯ С МИОКЛОНИИ НА КЛЕПАЧИТЕ И АБСАНСИ (СИНДРОМ НА JEAVONS) <i>И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева, Е. Родопска, Е. Славкова, В. Томов, В. Божинова</i>	102
КОГНИТИВНО ФУНКЦИОНИРАНЕ В СРЕДНАТА ВЪЗРАСТ <i>К. Чомпалов, К. Бахчеванов, П. Атанасова</i>	106
СКРИНИНГ ЗА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНА ПОПУЛАЦИЯ ПАЦИЕНТИ <i>Д. Тасков, М. Миланова</i>	111

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СЛУЧАЙ НА 4-ГОДИШНО МОМИЧЕ С МУЛТИФАЗЕН АДЕМ И ПОЛОИЖТЕЛНИ ANTI-MOG АНТИТЕЛА <i>М. Колева, В. Божинова, М. Пенков</i>	115
ФАМИЛЕН, ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ С РАННО НАЧАЛО <i>М. Колева, В. Божинова, Д. Богданова, Т. Тодоров, А. Тодорова</i>	119
ГЕЛАСТИЧНИ ПРИСТЪПИ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАИ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР <i>И. Александрова, Е. Славкова, Д. Денева, Н. Топалов, В. Божинова</i>	123

ИНФОРМАЦИИ

IN MEMORIAM <i>д-р Стайко Сарафов, дм</i>	128
--	-----

REVIEWS

SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS <i>D. Taskov, I. Milanov</i>	87
ACUTE CEREBELLITIS IN CHILDHOOD – CLINICAL CHARACTERISTICS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT <i>V. Bojinova, A. Asenova, M. Zacharinov, I. Alexandrova, N. Topalov, P. Dimova, I. Milanov</i>	92
THROMBOLYSIS IN COVID-19 PANDEMIC <i>M. Danovska-Mladenova</i>	98

ORIGINAL PAPERS

EPILEPSY WITH EYELID MYOCLONIA AND ABSENCES (JEAVONS SYNDROME) <i>I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva, E. Rodopska, E. Slavkova, V. Tomov, V. Bojinova</i>	102
COGNITIVE FUNCTIONING IN MIDDLE AGE <i>K. Chompalov, K. Bahchevanov, P. Atanassova</i>	106
SCREENING FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN NEUROLOGICAL PATIENTS <i>D. Taskov, M. Milanova</i>	111

CASE REPORT

A CASE OF A 4-YEAR-OLD GIRL WITH MULTIPHASE ADEM AND POSITIVE ANTI-MOG ANTIBODIES <i>M. Koleva, V. Bojinova, M. Penkov</i>	115
FAMILIAL, GENETICALLY VERIFIED CASE OF EARLY-ONSET FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY <i>M. Koleva, V. Bojinova, D. Bogdanova, T. Todorov, A. Todorova</i>	119
GELASTIC SEIZURES – CASE PRESENTATION AND REVIEW OF THE LITERATURE <i>I. Aleksandrova, E. Slavkova, D. Deneva, N. Topalov, V. Bojinova</i>	123

INFORMATION

IN MEMORIAM <i>Stayko Sarafov, MD, PhD</i>	128
---	-----

НАРУШЕНО ДИШАНЕ ПО ВРЕМЕ НА СЪН ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Д. Тасков¹, И. Миланов^{1,2}

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

D. Taskov¹, I. Milanov^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry

“St. Naum”, Sofia

² Medical university of Sofia

ABSTRACT

Sleep disorders in multiple sclerosis (MS) are more common than in general population. Sleep-disordered breathing, and commonest form obstructive sleep apnea (OSA) is also common, but often unrecognized comorbidity in patients with multiple sclerosis. The prevalence of obstructive sleep apnea remains unknown. Given the shared links between the two disorders, improvement in sleep by treating OSA has the potential to reduce the burden of several of the key shared consequences as fatigue, cognitive dysfunction and depression and may also reduce MS disease progression. It is important to screening and treatment OSA in these patients.

KEY WORDS: multiple sclerosis, sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea.

РЕЗЮМЕ

Нарушенията на съня са по-често срещани при пациенти с множествена склероза в сравнение с общата популация. Нарушеното дишане по време на сън и най-честата му изява – обструктивна сънна апнея (ОСА) е разпространена, но все още недостатъчно разпозната коморбидност сред пациентите с множествена склероза. Честотата ѝ остава неясна. Като се има предвид двупосочната връзка между двете заболявания, подобриенето на съня чрез лечение на ОСА има потенциала да намали тежестта на някои от ключовите споделени последици като умора, когнитивна дисфункция и депресия, както и да повлияе прогресията на множествената склероза. Това налага активното търсене и започване на лечение на ОСА при тези пациенти.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: множествена склероза, нарушено дишане по време на сън, обструктивна сънна апнея.

Нарушенията на съня при пациенти с множествена склероза (МС) се срещат по-често, отколкото в общата популация. Различни проучвания са посочили, че между 25% и 54% от пациентите с МС страдат от проблеми на съня (7). Нарушеното дишане по време на сън и неговите най-чести форми – обструктивна сънна апнея (ОСА) и централна сънна апнея (ЦСА) също са показали по-висока честота на разпространение при пациенти с МС. Повтарящите се дихателни събития по време на сън водят до фрагментация на съня и интермитентна хипоксия, които предизвикват изразена дневна сънливост, умора,

когнитивни нарушения, намалена производителност, проблеми в настроението, никтурия, риск от пътнотранспортни произшествия и като цяло влошават качеството на живот (6). Нелекуваната ОСА предизвиква различни сърдечно-съдови промени (намаляване на сърдечния дебит, увеличено натрупване на свободни радикали, увеличена симпатикова активация и ендотелна дисфункция), водещи до повишен риск от развитие на артериална хипертония, коронарна болест на сърцето, инсулт и повишава общата смъртност (33). Класическите симптоми на ОСА са силно хъркане, наблюдавани паузи в дишането по време на сън и прекомерна дневна сънливост. Тези симптоми са по-малко характерни при жени и може би с по-малка честота при пациенти с неврологични заболявания (1). Пациентите с множествена склероза и ОСА по-често съобщават за умора, отколкото за сънливост (5). ОСА е строго асоциирана с умора, която е и най-честият и инвалидизиращ симптом при болни с МС, като се среща в до 90% от пациентите. Имайки предвид някои сходни последици от двете заболявания и данни за двупосочна връзка между тях, е от изключителна важност да се установят тези пациенти с МС, при които има риск за наличие на ОСА, с цел приложение на ранно лечение, което може да подобри здравния статус и качеството им на живот.

Дихателните събития по време на сън биват апнеи и хипопнеи, като апнеите от своя страна могат да се разделят на обструктивни, централни или смесени. Обструктивната апнея е епизод на пълна обструкция (колапс) на горните дихателни пътища (ГДП), дефиниран като спадане с повече от 90% на въздушния поток при наличие на продължаващо дихателно усилие за повече от 10 секунди. Хипопнея е дихателно събитие при което се наблюдава 30% или повече намаляване във въздушния поток за повече от 10 секунди, свързано с 3% или повече спад в кислородната сатурация или свързано с пробуждане (препоръчителна дефиниция) или свързано само със спадане с 4% или повече на кислородната сатурация (допустима дефиниция) (2). Централната апнея се дефинира като спадане с 90% или повече на въздушния поток, придружено с липса на дихателно усилие за повече от 10 секунди. Смесената апнея е дихателно събитие, характеризиращо се със спадане на повече от 90% на въздушния поток, продължаващо най-малко 10 секунди, което е свързано с първоначална липса на дихателно усилие, което се възстановява в последствие, въпреки липсата на въздушен поток. Тежестта на сънната апнея се определя чрез апнея-хипопнея индекс (АХИ), който представлява сумата от всички дихателни събития за час сън (при полисомнография) или час запис (при дихателните полиграфии). Прието е, АХИ <5 да се смята за нормален, АХИ 5-14 да се отбелязва като лека сънна апнея, а АХИ от 15 до 29 и >30 респективно като средно-тежка и тежка. Обструктивна сънна апнея (ОСА) се характеризира с повтарящи се епизоди от частично (хипопнеи) или пълно (апнеи) запушване на ГДП по време на сън. Диагнозата се поставя при наличие на обструктивен АХИ >15 или АХИ >5, заедно с най-малко един от симптомите на прекомерна дневна сънливост, неосвежаващ сън, умора, безсъние, събуждане със задържане на въздух, задушаване.

ване, задъхване, наблюдавани хъркане и/или паузи на дишането по време на сън (31). Централна сънна апнея (ЦСА) включва хетерогенна група от болести при които се наблюдава повтарящо се прекъсване едновременно на въздушния поток и дишателното усилие. Диагностичните критерии изискват най-малко пет централни апнеи или хипопнеи за час сън и броя на централните събития да е повече от 50% от общия брой апнеи и хипопнеи, заедно с най-малко един от следните симптоми: прекомерна дневна сънливост, трудности в заспиването или поддържането на съня, чести пробуждания, неосвежаващ сън, хъркане или наблюдавани паузи на дишането по време на сън, събуждане с чувство за задушаване (13).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Проучванията за нарушено дишане по време на сън при пациенти с множествена склероза (МС) показват противоречиви резултати като най-голяма разлика се отчита по отношение на разпространението му – между 0 и 87% (15). Тази променливост се дължи най-вече на разлики в дизайна на проучванията, изследваната популация пациенти и методиката. Повечето проучвания не са създадени, за да измерят честотата на ОСА при МС. Множество от тях са ретроспективни или включват определена популация пациенти с МС. По отношение на методиката голяма част от проучванията са използвали пълна полисомнография (ПСГ), докато други са използвали лимитирани дишателни полиграфии или въпросници. Определянето на дишателните събития по време на сън в различните проучвания също се различават по отношение на дефиницията им. Neau et al. са изследвали 25 пациенти с ПСГ и не са установили нито един болен с ОСА (27). Друго проучване е установило, че само 8% (2 от 28) от последователни пациенти с МС покриват критериите за ОСА (35). Ferini-Strambi et al. са изследвали 25 последователни пациенти с МС от които при едва 12% е открита ОСА с АХИ >5, но <8,8 събития за час. Двама от тези пациенти са с предимно централни апнеи с налични стволени лезии, а останалите трима са били с ОСА (12). При проучване на пациенти с МС и налична умора, сравнението между пациенти с МС без умора и контролна група, не е намерена разлика в разпространението на ОСА и при нито една група не е установена ОСА (при всички АХИ е бил под 5) (8). Подобно проучване със сходни групи пациенти са провели Kaupak et al. и също не са установили нарушено дишане по време на сън под формата на ОСА или повишена резистентност в ГДП (19). Множество проучвания са показали и много по-висок процент разпространение на ОСА при пациенти с МС. Така например Trojan et al. са изследвали проспективно 33 последователни болни с МС и са установили, че 2/3 от тях (70%) имат ОСА, дефинирана чрез АХИ >15 за час (37). Друго проучване сред 38 пациенти с МС е установило, че 87% от тях имат ОСА и нарушеното дишане по време на сън и други разстройства на съня са значително свързани с нарушение на когнитивните функции.

По отношение на ЦСА сред популация пациенти с МС, различни проучвания са установили честота между 0 и 8%, като повечето от тях не са открили наличие на ЦСА сред пациенти с МС (12, 19, 39). По-висока честота на ЦСА при пациенти с МС може да се дължи на демиелинизиращи лезии, засягащи дишателния център в моста, или зоните с централни хеморецептори. Всяка увреда на тези неврони може да наруши контрола на дишането и да причини централни апнеи по време на сън (25). В подкрепа на тази теория, ретроспективно проучване на Braley et al. е установило, че при пациенти с МС и документиран стволени лезии е по-вероятно да се наблюдава по-висок

АХИ и повишен индекс на централни апнеи в сравнение с пациенти с МС без стволени лезии (6). Друго проучване проведено с респираторна полиграфия е установило, че сред 19 пациенти с МС при трима (16%) е наблюдавана ЦСА, без да е открита ОСА и само при един от тях е налична документирана стволена плака (21).

Честотата на ОСА сред пациенти с МС, базирана на въпросници, е показала по-константи стойност – между 36 и 56% (1, 11, 23, 28). Данните от тези проучвания е трудно да се интерпретират, тъй като въпросниците отразяват висок риск за наличие на ОСА, без да могат да поставят клинична диагноза. Най-употребяваните въпросници за наличие на риск за ОСА – Берлинският въпросник и STOP-Bang, са широко използвани в общата популация, но не е ясно до колко са подходящи за пациенти с МС. Една от причините да не са достатъчно точни при пациенти с МС е наличието и в двата въпросника на оценка на умора. По този начин въпросниците могат да объркат възможността за откриване на свързана със съня специфична последица в контекста на заболяването МС, при което умората е изключително чест симптом (3). Докато умората и сънливостта са две различни състояния, тази разлика може да е трудно определяема при някои пациенти с МС. В допълнение въпросниците са създадени на базата на добре известни рискови фактори за развитие на ОСА в общата популация. Не е ясно до колко тези рискови фактори играят същата ключова роля за развитието на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МС. Поради тази причина е необходимо провеждането на допълнителни проучвания при тези пациенти посредством едновременно използване на въпросници и полисомнографски и/или чрез дишателна полиграфия изследвания. Поради широкото преобладаване на умора сред пациентите с МС, свързана в някои случаи и с дневна сънливост, проучванията посредством въпросници за дневна сънливост (Epworth Sleepiness Scale) са дали противоречиви резултати. Докато някои проучвания са установили, че повишената дневна сънливост е пряко свързана с наличие на ОСА, то множеството проучвания са я причислили като част от оплакванията от умора и не я определят като предиктор за наличие на ОСА при пациенти с МС (17, 30, 39).

РИСКОВИ ФАКТОРИ

От резултатите до сега е прието, че *повишаване на възрастта* се счита за рисков фактор за възникване на ОСА при пациенти с МС, но все още не е ясно дали това повишаване води до ОСА чрез същите механизми както при общата популация или може да са включени специфични фактори при дългогодишна давност на МС (15). Няколко проучвания са установили, че пациентите с по-ниска възраст имат по-малък шанс за развитие на ОСА (1,19,27). По отношение на *пола* се знае, че ОСА се среща 2-3 пъти по-често при мъжете в общата популация (1). Тази полова разлика може да се обясни с различни фактори включващи разпределението на телесни мазнини и анатомични разлики в ГДП. Мъжете имат статистически по-широка обиколка на шията в сравнение с жените (1). Допълнителни фактори като контрол на дишането и различни хормони също играят роля за по-голямата честота на апнея при мъжете (22). Две проучвания са установили, че честотата на ОСА при мъжете с МС е 60% и 14,2%, а при жените – 33% и 11%. Това показва, че подобно на общата популация, мъжкият пол е рисков фактор за развитие на ОСА при пациенти с МС (16, 39). *Затлъстяването* се смята за друг рисков фактор за развитие на ОСА при пациенти с МС. Най-вероятно големите разлики в честотата на ОСА сред пациенти с МС се

дължат на факта, че не всички проучвания са изчислявали индекса на телесна маса (ИТМ). Резултатите от проведените до сега изследвания са показали, че високият АХИ е свързан с високи стойности на ИТМ (6, 17, 37). От друга страна при проучванията на Kallveit et al. и Kaminska et al. сред пациенти с МС средният ИТМ е бил 26 kg/m², докато честотата на ОСА е била съответно 62% и 69%. Това е прекалено широко разпространение на ОСА сред пациенти без затлъстяване. Много болни с МС и нисък индекс на телесна маса също са показали по-висока честота на ОСА, спрямо общата популация, което предполага други патофизиологични механизми за възникването ѝ в тази популация пациенти (16, 17). По отношение на *инвалидността* на болните с МС, измерена чрез Expanded Disability Status Scale (EDSS), не е намерена сигурна връзка между наличието на ОСА и оценката по EDSS. Някои проучвания са показали връзка между прогресивните форми на МС, увеличеното ниво на инвалидизация, оценено чрез EDSS и високия риск за ОСА (1, 7). При други не е установена такава корелация (19). Това противоречие най-вероятно се дължи на факта, че EDSS е добър инструмент за оценка на клиничната и функционална инвалидност, оценена чрез моторния и амбулаторен дефицит, но корелацията ѝ с броя лезии и мозъчна атрофия е слаба (15).

ДВУПОСОЧНО ВЛИЯНИЕ МЕЖДУ ОСА И МС

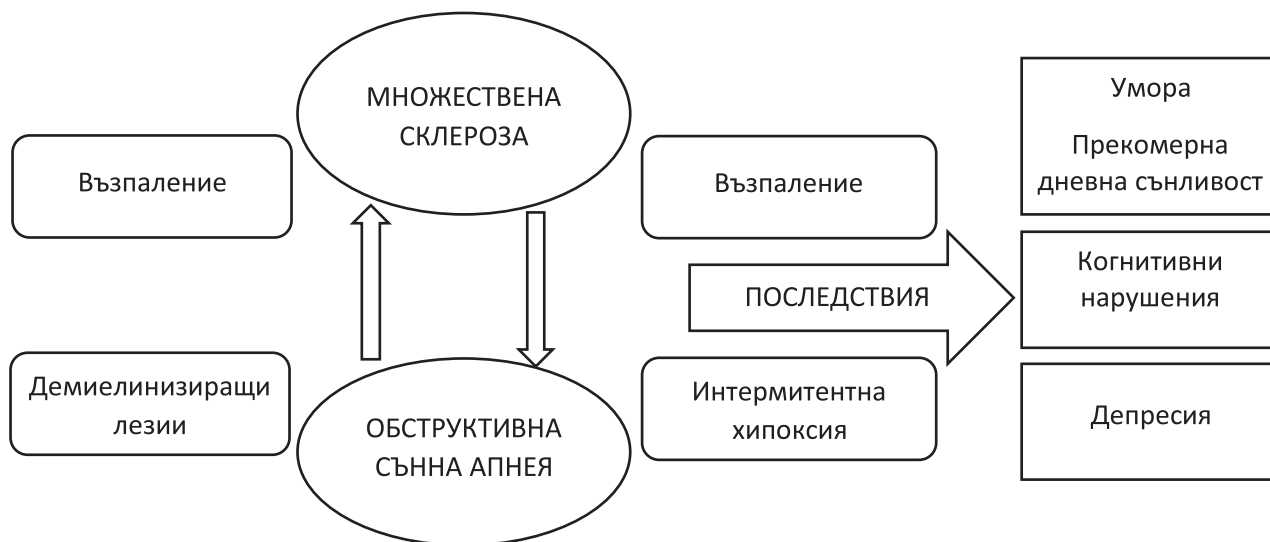
Налични са множество възможни и потенциални двустранни връзки между МС и нарушено дишане по време на сън, по-специално ОСА и ЦСА, водещи до порочен кръг между двете болести (фиг. 1).

По отношение на МС като причина за възникване на ОСА и ЦСА се приемат демиелинизиращите лезии и възпалението. Поддържане на проходимостта на ГДП по време на сън изисква повишаване на фарингеалния мускулен тонус, който е медиран предимно от еферентни двигателни сигнали от краниални нерви X и XII към небните и гениоглосусните мускули. Този процес до голяма степен се повлиява от аферентния сензорен сигнал от рецепторите за налягане в ГДП, периферни хеморецептори и дихателния център в мозъчния ствол. Процесите, които нарушават тези строго регулирани пътища на мозъчния ствол, имат потенциал да влошат нощното дишане и да предизвикат сънна апнея. Лезии в мозъчния ствол могат да повлияят дихателния център директно или да са ключов компонент при

обратната връзка към контролния център. Демиелинизиращи лезии в гръбначния мозък могат да увредят моторните неврони, контролиращи дихателните мускули. Няколко проучвания са потвърдили връзката между наличието на стволни лезии и ОСА при пациенти с МС. Едно скорошно изследване е установило, че високият АХИ корелира с натрупване на лезии в средния мозък и моста, но не и в продълговатия мозък (20).

Възпалението при МС може да играе роля за възникване на нарушено дишане по време на сън. Двете болести, МС и ОСА, влияят върху имунната система и променят цитокиновия профил на пациентите, което може да обясни тяхната коморбидност и двупосочна връзка. Пациентите с ОСА (без МС) показват повишени проинфламаторни цитокини (напр. TNF- α , IFN γ , IL-6, IL-1b) сравнени със здрави контроли със сходен ИТМ (14). IFN γ и TNF- α имат сомногенен ефект – предизвикват сънливост при приложението им при здрави контроли. Проучване е показало, че нивата на TNF- α и IL-6 намаляват при пациенти с ОСА след лечение с позитивно продължително налягане в ГДП (CPAP) (33). Множествената склероза е свързана с подобен проинфламаторен профил като пациентите с МС са с повишено ниво на TNF- α , IFN γ , IL-6, както и на други проинфламаторни цитокини – доказателства доказващи важната роля на възпалението и при двете заболявания. Противовъзпалителна терапия с entracept (антагонист на TNF- α) може да подобри тежестта на ОСА в общата популация, което води до предположението, че болест-модифициращата терапия при МС с противовъзпалителни медикаменти може също да има благоприятен ефект върху ОСА (40). Няколко проучвания са установили по-ниска честота на ОСА при пациенти с МС, приемащи имуномодулираща терапия (1, 29).

Ключова роля на ОСА като причина за МС имат хроничното възпаление и интермитентната хипоксия. Провъзпалителното състояние при ОСА може да повлияе възпалителните процеси, участващи при МС, което да доведе до прогресиране на болестта и увеличаване честота на пристъпите (15). Една от хипотезите за прогресия на плаките при пациенти с МС е състоянието на релативната хипоксия („virtual hypoxic”), представляващо намалена кислородна консумация и загуба на енергия, въпреки нормалните доставки на кръв и кислород, което води до клетъчна смърт. Това състояние се причинява от увредени митохондрии, най-вероятно вследствие на хроничен оксидативен стрес (36). Възпалението на мозъчната тъкан води до



Фиг. 1. Потенциални двупосочни връзки между множествена склероза и обструктивна сънна апнея (Hensen, 2018).

активиране на микроглията и макрофагите, в резултат на което възниква оксидативен стрес, причиняващ митохондриално увреждане. Този процес образува порочен кръг на тъканна деструкция и енергиен недостиг (24). Когато мозъчната тъкан е засегната от релативна хипоксия, допълнителната интермитентна хипоксия, дължаща се на ОСА, може да влоши невродегенерацията. В подкрепа на това проучвания са установили, че натовареността с лезии при МС се случва в зони на главния и гръбначния мозък, които са гранични по отношение на доставката на кръв от различни мозъчни артерии. Това ги прави по-малко перфузирани и повече податливи към намаляване на мозъчния кръвоток. Това предполага, че хипоксията може да играе важна роля при образуването на лезии. Прогресията на множествената склероза поради митохондриално увреждане и енергиен недостиг се смята, че има отношение към прогресивните фази на заболяването. Предполага се, че възстановяването на нарушената оксигенация може да забави прогресията на заболяването (26). Диагностицирането на ОСА и ефективното ѝ лечение, водещо до възстановяване на оксигенацията в мозъка, може да е от основна роля при забавяне на прогресията в тези фази на заболяването. Няколко проучвания са установили положителен ефект от лечение със CPAP при пациенти с МС и съпътстваща ОСА (10, 16).

УМОРА И ПРЕКОМЕРНА ДНЕВНА СЪНЛИВОСТ

Умората при пациенти с МС се приема за една от основните причини за нарушеното им качество на живот, независимо от депресията и инвалидността (3). Също така се смята за най-разпространения симптом. Етиологията на умората при МС е все още не добре проучена. Приемат се първични причини включващи проинфламаторни цитокини, ендокринно влияние, аксонна загуба и нарушен патерн на мозъчна активация (3). Умората при МС може да възникне и от акумулиране на болестния процес или свързани състояния като нарушения на съня, депресия, инвалидност и други. В контраст, прекомерната дневна сънливост може да се причини от недостатъчно сън или нарушения на съня. Понятията умора и прекомерна дневна сънливост често могат да се объркат от пациентите. Тези с прекомерна дневна сънливост, свързана с недиagnostицирани нарушения на съня, често използват думата „умора“, за да опишат симптомите си. В подкрепа на това са данни от проучване сред пациенти с ОСА (без МС) при което 57% от тях са се оплаквали от „умора“, въпреки обективни данни за прекомерна дневна сънливост (9). От друга страна, въпреки че прекомерната дневната сънливост е класически симптом на ОСА, то се увеличават доказателствата, че и умората е значима и стресова проява при пациенти с ОСА (18). Няколко проучвания са показали, че наличието на ОСА е свързано с умората при пациенти с МС. При едно от тях е установено, че 27% от пациенти с умора и МС имат ОСА, докато при само 2,5% от пациентите с МС, без оплаквания от умора, е открито нарушено дишане по време на сън (39). При друго проучване, честотата на ОСА при пациенти с МС и в контролна група е сравнително висока, съответно 58% и 47%, като наличието на тежка умора е строго свързана с тежка ОСА (17). ОСА може да допринесе за симптоми на умора и да засили инвалидността чрез промени в мозъчната перфузия, експресия на инфламаторни цитокини и мозъчна атрофия. Côté et al. са провели първото контролирано, нерандомизирано проучване и са установили значимо подобрение по отношение на умората след лечение на ОСА и други нарушения на съня (10). Veauthier et al. са идентифицирали лечението на нарушения на съня при пациенти с МС като независим предиктор за намаляване на умората (38). Тези данни показват необходимостта за рутинен

скрининг за ОСА при всички пациенти с МС с придружаваща тежка умора.

КОГНИТИВНА ДИСФУНКЦИЯ

Множество когнитивни нарушения са свързани с ОСА. Те включват скоростта на обработка на информация, внимание и работна памет, езекутивни функции, обучение и памет, бдителност и продължително внимание, визуално-пространствено обучение, двигателна производителност и конструктивни способности. ОСА обаче до голяма степен запазва глобалното когнитивно функциониране и езика (34). Установени са структурни промени в мозъка при пациенти с ОСА и придружаващи когнитивни нарушения (15). Етиологията на тези нарушения при пациенти с ОСА най-вероятно е мултифакторна с ключовото влияние на фрагментацията на съня и хипоксията. Тези фактори може да имат подобен или по-силен ефект при пациенти с МС. Нощната хипоксия при ОСА води до невроизобразяващи и невропатологични абнормности в региони на мозъчната кора и аксоните, които са сходни с тези при когнитивни проблеми сред пациенти с МС (15). Връзката между ОСА и когнитивни промени при пациенти с МС е доказана в проучване на Bralet et al., което заключава, че ефективното лечение на ОСА може да предложи нови възможности за подобряване на когнитивното функциониране при пациенти с МС и ОСА (4).

ДЕПРЕСИЯ

Множество проучвания са установили висок процент на депресия при пациенти с МС с преобладаване до 50% (32). Депресията е също по-често срещана при пациенти с ОСА, в сравнение с общата популация – между 17 и 22%, а в клиничните проучвания варира между 21 и 41% (15). Поради двупосочната връзка между двете заболявания е възможно пациентите с МС, които имат нарушения на съня, вследствие на ОСА, да са с по-висок риск от развитие на депресия.

ДИАГНОСТИЦИРАНЕ

Като се има предвид широкото разпространение на нарушено дишане по време на сън при МС, всички пациенти с МС трябва да бъдат разпитани относно често срещаните симптоми на ОСА и ЦСА, включващи хъркане, наблюдавани паузи в дишането по време на сън, задъхване или задавяне при събуждане, невъзстановяващ сън, прекомерна дневна сънливост или умора, когнитивни нарушения и нощни събуждания. Дизартрията или дисфагията също могат да предполагат повишен риск за ОСА. Затлъстяването, голямата обиколка на шията, тясното орофарингеално пространство, ретрогнатия или микрогнатия са често срещани находки от прегледа, свързани с ОСА, и заедно с горните симптоми трябва да подтикнат клиницистите за насочване към сънна лаборатория. Понастоящем няма валидиран алгоритъм за диагностициране на ОСА при пациенти с МС. Въпреки това са разработени въпросници за скрининг за ОСА, използващи се при различни популации пациенти. Въпросникът STOP-Bang е скринингов инструмент, съдържащ 8 дихотомни въпроса (да/не), свързани с клиничната характеристика на сънната апнея (хъркане, умора, наблюдавани апнеи, високо кръвно налягане, ИТМ, възраст, шийна обиколка и мъжки пол). Резултат ≥ 3 се приема за повишен риск за наличие на ОСА. Берлинският въпросник (Berlin questionnaire) е въпросник от 3 категории, който определя риска от ОСА въз основа на профил от въпроси, подобни на STOP BANG, но измерен количествено, вместо дихотомно. Пациенти с положителни отговори в ≥ 2 категории се приемат за високорискови за

наличие на ОСА. За потвърждение на диагнозата ОСА е необходимо извършването на нощно полисомнографско изследване, което демонстрира наличието на обструктивни дихателни събития. Изследването в лабораторни условия е за предпочитане пред портативните домашни устройства, поради разпространението на ЦСА и други нарушения на съня при пациентите с МС, които не се диагностицират с портативни устройства.

ЛЕЧЕНИЕ

Поведението при наличие на ОСА при пациенти с МС се преценява спрямо основния тип на дихателните събития, тежестта им, съпътстващите заболявания и специфичните за множествена склероза симптоми и ограничения. Консервативният подход включва модификация на поведенчески фактори като намаляване на теглото, избягване на алкохол и седативни медикаменти. Златният стандарт за лечение на ОСА е с апарати, доставящи продължително позитивно налягане в ГДП. Въпреки че ползата от лечение с СРАР при пациенти с МС ще е сходна с тази при пациенти с ОСА без МС, то все още има малко проучванията за ефективността на лечението. Изборът за конкретен СРАР апарат трябва да се съобрази с наличния неврологичен дефицит и оплаквания, които биха могли да компрометират лечението. При някои случаи може да се използват и други подходи като орални апликатори и оперативни интервенции на ГДП, които в повечето случаи не постигат желания ефект.

В заключение нарушенията на съня са чести при пациенти с множествена склероза. Данните от литературата все още са неубедителни за честотата и общите патофизиологични механизми между множествената склероза и обструктивна сънна апнея. Въпреки това някои сходни симптоми, тежките последствия от двете заболявания и ползите от лечението на обструктивната сънна апнея налага клиницистите да бъдат бдителни за тази коморбидност.

ЛИТЕРАТУРА

- Abdel, Salam, O.A., Ghonimi, N.A.M., Ismail, M.H. Risk of obstructive sleep apnea in multiple sclerosis: Frequency, clinical and radiological correlates. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019, 28, 184-188.
- Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C.E., et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, 2017, Version 2.4.
- Braley, T.J., Chervin, R.D. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, 2010, 33, 8, 1061-1067.
- Braley, T.J., Kratz, A.L., Kaplish, N., Chervin, R.D. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep*, 2016, 39, 8, 1525-1533.
- Braley, T.J., Segal, B.M., Chervin, R.D. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin. Sleep Med.*, 2014, 10, 155-162.
- Braley, T.J., Segal, B.M., Chervin, R.D. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012, 79, 929-936.
- Čamická, Z., Kollár, B., Šiarnik, P., Křížová, L., Klobučníková, K., Turčáni, P. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2015, 11, 5, 553-557.
- Chen, J.H., Liu, X.Q., Sun, H.Y., Huang, Y. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2014, 31, 4, 375-381.
- Chervin, R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2000, 118, 2, 372-379.
- Côté, I., Trojan, D.A., Kaminska, M., Cardoso, M., Benedetti, A., Weiss, D., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Kimoff, R.J. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2013, 19, 4, 480-489.
- Dias, R.A., Hardin, K.A., Rose, H., Agius, M.A., Apperson, M.L., Brass, S.D. Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1255-1265.
- Ferini-Strambi, L., Filippi, M., Martinelli, V., et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J. Neurol. Sci.*, 1994, 125, 194-197.
- Foldvary-Schaefer, N.R., Waters, T.E. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23, 4, 1093-1116.
- Gómez-González, B., Domínguez-Salazar, E., Hurtado-Alvarado, G., et al. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2012, 1261, 97-106.
- Hensen, H.A., Krishnan, A.V., Eckert, D.J. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front. Neurol.*, 2018, 15, 8, 740.
- Kallweit, U., Baumann, C.R., Harzheim, M., Hidalgo, H., Pohlau, D., Bassetti, C.L., et al. Fatigue and sleep-disordered breathing in multiple sclerosis: a clinically relevant association? *Mult. Scler. Int.*, 2013, 2013, 286581.
- Kaminska, M., Kimoff, R.J., Benedetti, A., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Schwartzman, K., Trojan, D.A. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2012, 18, 8, 1159-1169.
- Kaminska, M., Kimoff, R.J., Schwartzman, K., Trojan, D.A. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *J. Neurol. Sci.*, 2011, 18, 1159-1169.
- Kaynak, H., Altıntaş, A., Kaynak, D., Uyanik, O., Saip, S., Ağaoğlu, J., Onder, G., Siva, A. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 12, 1333-1339.
- Levit, E., Bouley, A., Baber, U., Djonlagic, I., Sloane, J.A. Brainstem lesions are associated with sleep apnea in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.*, 2020, 6, 4, 1-6.
- Lin, C.M., Davidson, T.M., Ancoli-Israel, S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med. Rev.*, 2008, 12, 6, 481-496.
- Lin, M., Krishnan, A.V., Eckert, D.J. Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath.*, 2017, 21, 3, 691-696.
- Ma, S., Rui, X., Qi, P., Liu, G., Yang, J. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis in China. *Sleep Breath.*, 2017, 21, 1, 149-154.
- Mahad, D.H., Trapp, B.D., Lassmann, H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2015, 14, 2, 183-193.
- Martinez, Sosa, S., Smith, K.J. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clin. Sci. (Lond)*, 2017, 131, 20, 2503-2524.
- Martins, R.T., Eckert, D.J. Central sleep apnea due to other medical disorders. *Sleep Med. Clin.*, 2014, 9, 57-67.
- Neau, J.P. et al. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur. Neurol.*, 2012, 68, 1, 8-15.
- Nociti, V. et al. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J. Neurol. Sci.*, 2017, 15, 387-392.
- Pokryszko-Dragan, A., Bilińska, M., Gruszka, E., Biel, L., Kamińska, K., Konieczna, K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci.*, 2013, 34, 8, 1291-1296.
- Popp, R.F., Fierlbeck, A.K., Knüttel, H., König, N., Rupprecht, R., Weissert, R., Wetter, T.C. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med. Rev.*, 2017, 32, 95-108.
- Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014, 146, 5, 1387-1394.
- Siebert, R.J., Abernethy, D.A. Depression in multiple sclerosis: a

- review. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, 4, 469-475.
33. Somers, V.K., White, D.P., Amin, R., et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee. *Circulation*, 2008, 118, 10, 1080-1111.
 34. St Louis, E.K. Diagnosing And Treating Co-Morbid Sleep Apnea In Neurological Disorders. *Pract. Neurol.*, 2010, 9, 4, 26-30.
 35. Tachibana, N., Howard, R.S., Hirsch, N.P., Miller, D.H., Moseley, I.F., Fish, D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.*, 1994, 34.
 36. Trapp, B.D., Stys, P.K. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 3, 280-291.
 37. Trojan, D.A., Da Costa, D., Bar-Or, A., Benedetti, A., Lapierre, Y., Arnold, D.L. et al Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2008, 14, S160.
 38. Veauthier, C., Gaede, G., Radbruch, H., Gottschalk, S., Wernecke, K.D., Paul, F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2013, 115, 9, 1826-1830.
 39. Veauthier, C., Radbruch, H., Gaede, G., Pfueller, C.F., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Wernecke, K.D., Zipp, F., Paul, F., Sieb, J.P. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult. Scler.*, 2011, 17, 5, 613-622.
 40. Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Lin, H.M., Bixler, E.O., Trakada, G., Chrousos, G.P. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 9, 4409-4413.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Тасков

София, 1113, Ул. "Любен Русев" №1

МБАЛНП "Св. Наум"

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: dimtaskov@gmail.com

тел.: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Dimitar Taskov

UMHATNP "St. Naum"

1, Louben Roussev Str,

Sofia, 1113

e-mail: dimtaskov@gmail.com

tel.: +359 2 9702221

ОСТРИ ЦЕРЕБЕЛИТИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

В. Божинова¹, А. Асенова^{1,2}, М. Захаринов⁴, И. Александрова^{1,3}, Н. Топалов^{2,3}, П. Димова^{3,5}, Ив. Миланов^{2,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София;

² УМБАЛНП „Св. Наум“, София;

³ Медицински факултет, Медицински университет, София;

⁴ Клиника по неврохирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София;

⁵ УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

ACUTE CEREBELLITIS IN CHILDHOOD – CLINICAL CHARACTERISTICS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

V. Bojinova¹, A. Asenova^{1,2}, M. Zacharinov⁴, I. Alexandrova^{1,3}, N. Topalov^{2,3}, P. Dimova^{3,5}, I. Milanov^{2,3}

¹ Clinic of child neurology, University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry „St. Naum“, Sofia;

² University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry „St. Naum“, Sofia;

³ Medical University, Sofia;

⁴ Clinic of Neurosurgery, University multiprofile hospital for active treatment and emergency medicine „N. I. Pirogov“;

⁵ University multiprofile hospital for active treatment „St. Ivan Rilski“, Sofia

ABSTRACT

Cerebellitis are inflammatory disorders with acute course and childhood onset, in rare occasions they can be subacute or chronic. The acute cerebellitis are diagnosed in cases with acute onset of impaired coordination (ataxia of stance and gait, nystagmus, tremor, dysarthria and hypotonia) as well as extracerebellar features

like fever, headache and vomiting. They are caused by diverse viruses (Varicella Zoster Virus (VZV), measles, HAV, Epstein-Barr, Coxsackie and West Nile virus), bacteria (Borrelia Burgdorferi) or can have autoimmune etiology. In some of the cases cerebellitis can be a life-threatening condition, due to cerebellar edema, hydrocephaly or brainstem compression. The time diagnosis and treatment are crucial. The main differential diagnosis is the acute cerebellar ataxia, which is a benign condition characterized by ataxia of stance, gait, dizziness, nystagmus, auditory dysfunction and headache, observed in the course of different viral infections. Other non inflammatory disorders with similar clinical presentation are cerebellar hemorrhage, trauma, intoxication, tumors, migraine with aura, vitamin B12, B1 and E deficiency or benign paroxysmal vertigo. The current study is presenting the clinical, laboratory and neuroimaging peculiarities of the acute cerebellitis and acute cerebellar ataxia, as well as our own case of cerebellar mutism with pathologic paroxysmal laughter or fear, including acute hydrocephaly, necessitating decompression, as well as acute disseminated encephalitis (ADEM) with ataxia.

KEY WORDS: cerebellitis, acute cerebellar ataxia, acute disseminated encephalitis (ADEM), transient mutism, pathologic laughter

РЕЗЮМЕ

Церебелитите са енцефалити, най-често остри, и по-рядко подостри или хронични, с изява на церебеларен синдром, характерни са за детската възраст. Острите церебелити се диагностицират при остро възникнал дискоординационен синдром (атаксия с промени в походката, нистагъм, тремор, дизартрия и хипотония), както и екстрацеребеларни синдроми като фебрилитет, главоболие, повръщане. Причиняват се от вируси (Varicella Zoster Virus (VZV), морбилен, паротитен и хепатитен А, Epstein-Barr, Coxsackie и Западно-нилски вирус), рядко от бактерии (Borrelia Burgdorferi при Лаймска болест) или са с автоимунна етиопатогенеза при автоимунните енцефалити с основна изява на атаксия и стволова симптоматика. В някои случаи заболяването е животозастрашаващо поради малкомозъчен оток, хидроцефалия и притискане на мозъчния ствол. При острите церебелити е необходимо своевременно и точно диагностициране и лечение, както и разграничаване от *острата церебеларна атаксия* (ОЦА), която бързопреходна и с благоприятна прогноза. ОЦА се характеризира с нарушение на координацията на тялото и на крайниците, успоредно с наличие на нистагъм, замаяност и световъртеж, възможни са нарушения на слуха, главоболие. Характерна е за детската възраст в хода на различни вирусни инфекции, но са възможни и други невъзпалителни причини като малкомозъчен кръвоизлив, травма, интоксикация, дефицит на витамин В12, В1 и Е, малкомозъчен тумор, мигрена с мозъчностволова аура, бенигнен пароксизмален световъртеж, мозъчни тумори. Представят се литературни данни за особености на клинични, лабораторни, невроизобразяващи и електрофизиологични изследвания за остър церебелит (ОЦ) и остра церебеларна атаксия (ОЦА) и собствени случаи с остър церебелит с преходен церебеларен мутизъм и патологичен пароксизмален смях и страх, вкл. с остра вътрешна хидроцефалия, налагаща декомпресия, както и остър дисеминиран енцефалит (ОДЕМ) с основна изява на атаксия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остър церебелит, остра церебеларна атаксия, остър дисеминиран енцефалит, преходен церебеларен мутизъм, патологичен пароксизмален смях

Енцефалитите (остри, подостри или хронични) са основно с вирусна причина (ентеровируси, herpes simplex, грипни, аденовируси, varicella-zoster, морбилни вируси и др). Протичат с разнообразна огнищна неврологична симптоматика, вкл. с централни парези, церебеларен синдром, количествени и/или качествени разстройства на съзнанието, епилептични припадъци и с фебрилитет при острите случаи. Диагностицират се чрез ликворни изследвания, вирусологично или микробиологично верифициране, МРТ (магнитно резонансна томография) на главен мозък, ЕЕГ. Лечението е с антивирусни, антидемени, антиконвулсантни средства [4, 5]. При *автоимунните енцефалити* (идиоптични, постинфекциозни, паранеопластични) с монофазно, мултифазно или хронично прогресиращо протичане при автоимунно блокиране в ЦНС на волтажно-зависими йонни канали или рецептори пре- или постсинаптично от антинеуронални или антиглиални антитела са налице комбинации от неврологични и психиатрични синдроми: разстройства на съня, когнитивни нарушения, терапевтично резистентна епилепсия, мутизъм, екстрапирамидни синдроми, атаксия, кататония, промени в настроението и поведението, обсесии и компулсии [24]. Диагностицират се чрез доказване на антитела в ликвора, възможни са ликворна плеоцитоза, оли-

гокционалност и лезии в МРТ в главния и или/гръбначния мозък. Лечението е с кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини, ритуксимаб, плазмафереза [4, 5, 24].

Цел на съобщението е представяне на литературни данни за особеностите на клиничните, лабораторни, невроизобразяващи и електрофизиологични изследвания за остър церебелит (ОЦ) и остра церебеларна атаксия (ОЦА) и собствени случаи с остър церебелит с преходен церебеларен мутизъм и патологична емоция (смях, страх) вкл. с остра вътрешна хидроцефалия, налагаща оперативна декомпресия, както и остър дисеминиран енцефалит (ОДЕМ) с основна изява на атаксия.

Церебелитите са енцефалити, най-често остри, и по-рядко подостри или хронични, са с изява на церебеларен синдром. Характерни са за детската възраст и налагат своевременно и точно диагностициране и лечение, както и разграничаване при остро протичане от *острата церебеларна атаксия* (ОЦА), която е по-често срещана от ОЦ и е бързопреходна и с благоприятна прогноза [21]. ОЦА се характеризира с нарушение на координацията на тялото и на крайниците, вкл. на финните движения, успоредно с наличие на нистагъм, замаяност и световъртеж, възможни са нарушения на слуха, главоболие. Тя е честа в детската възраст в хода на различни вирусни инфекции, но са възможни и други невъзпалителни причини с изява на ОЦА – малкомозъчен кръвоизлив, травма, интоксикация, дефицит на витамин В12, В1 и Е, малкомозъчен тумор, вкл. на синдром на Lhermitte-Duclos, мигрена с мозъчностволова аура, бенигнен пароксизмален световъртеж [2, 6, 11, 21]. ОЦА се диференцира и от атаксии с подостро протичане (прионовите болести, болест на Whipple и прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия) или хронични атаксии при невродегенерации. При възрастни основните причини за ОЦА са интоксикации (алкохол, антиепилептични или хипнотични лекарства), инфекции, вкл. HIV, COVID-19, множествена склероза (МС) и други автоимунни заболявания.

Острият церебелит (ОЦ) е възпалителен процес на малкия мозък (първичен или с автоимунна патогенеза) с изява на остро възникнал дискоординационен синдром (атаксия с промени в походката, нистагъм, тремор, дизартрия и хипотония), както и екстрацеребеларни синдроми като фебрилитет, главоболие, повръщане [15, 21, 37]. Причинява се от вируси (Varicella Zoster Virus (VZV), морбилен, паротитен и хепатитен А, Epstein-Barr, Coxsackie и Западно-нилски вирус) [9, 16, 34], рядко от бактерии (Borrelia Burgdorferi при Лаймска болест) или е с автоимунна етиопатогенеза при автоимунните енцефалити с основна изява на атаксия и стволова симптоматика (остър дисеминиран енцефаломиелит, оптичен невромиелит, енцефалит на Bickerstaff, opsoclonus myoclonus syndrome, паранеопластичен енцефалит при лимфом на Hodgkin и др.) [4, 5, 7]. В някои случаи заболяването е животозастрашаващо поради малкомозъчен оток, хидроцефалия и притискане на мозъчния ствол [1, 17, 18, 20, 25]. Невроизобразяващите изследвания са задължителни при децата с клиника на ОЦ/ОЦА за доказване или изключване на остър церебелит. С КТ на главен мозък се доказват остра хидроцефалия, малкомозъчен оток, притискане на мозъчния ствол. МРТ се смята „златен стандарт“ при диагностициране на церебелитите, тъй като е по-информативна за доказване на ограничен или по-дифузен възпалителен процес, вкл. ОДЕМ и множествена склероза с разнотипни разпространени лезии в главния, малкия мозък, мозъчния ствол и гръбначния мозък [18, 19, 21]. При 20% от пациентите с клинични данни за церебелит МРТ е нормална при използване на T1, T2, FLAIR, DWI, ADC и постконтрастни T1 и T2, а 54% са с отклонения в МРТ изследването

само в T1 [21, 15, 38]. Някои автори приемат че наличието на МРТ абнормности и патология в менталния статус са основни за диагностицирането на ОЦ и отдиференциране от ОЦА [21, 15, 38].

Ретроспективното мултицентрово проучване на 124 деца със синдром на ОЦА на Lancella и съавт. [21] е демонстративно за клиничното протичане, невроизобразяващите находки и етиологичните фактори при ОЦ/ОЦА, като случаите с остър церебелит с остатъчни неврологични симптоми са само 6 (5%). При всичките 6 деца с ОЦ в МРТ има хиперинтензни T2 промени в малкомозъчните крачета и бялото малкомозъчно вещество, а само при 2 от тях – КТ данни за малкомозъчен оток. Ликворното изследване е с увеличен брой клетки при 2, ЕЕГ е

Таблица 1. Клинична характеристика и микробиологични резултати на 6-те деца с остър церебелит [21]

Случай	Възраст/пол	Етиологична диагноза	Симптоми
1	3.5 г/м	Кръвни IgG и IgM + за coxsackie virus	Атаксия, дизметрия, световъртеж, замаяност, хипотония, главоболие, поведенчески отклонения, сомнолентност
2	4 г/м	VZV (клинична диагноза)	Атаксия, дизметрия, нарушения в баланса, тремор, нистагъм, замаяност, дизартрия, хипотония, главоболие, повръщане, поведенчески отклонения, сомнолентност
3	6.5 г/м	VZV (клинична диагноза)	Атаксия, температура, повръщане, гъгот, сомнолентност
4	9г/м	-	Атаксия, дизметрия, нарушения в баланса, тремор, повръщане, хипотония
5	2.5 г/м	VZV (клинична диагноза)	Атаксия, световъртеж, тремор
6	8 г/ж	-	Атаксия, световъртеж

Таблица 2. Клинична характеристика на церебеларните и екстрацеребеларни синдроми при деца с ДЦ и ДЦА (N=124) [21]

	N	%
Церебеларни симптоми		
Атаксия ^a	114	92
Нарушения в баланса	84	68
Дизметрия	43	35
Дизартрия	34	27
Интенционен тремор	30	24
Световъртеж	22	18
Нистагъм	15	12
Диздиадохокинезия	9	7
Екстрацеребеларни симптоми		
Повръщане	52	42
Температура	42	34
Главоболие	37	30
Хипотония	21	17
Увреден ментален статус	3	2.4
Други	12	10

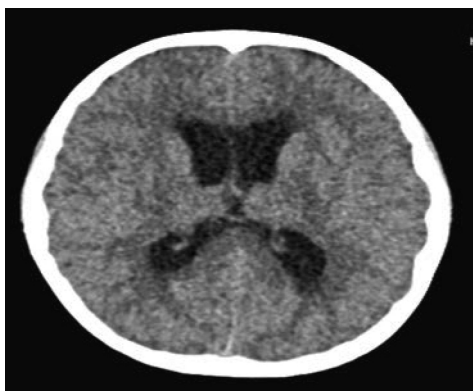
с дифузно забавяне при 3 деца. Авторите установяват че VZV е основна причина за ОЦА/ОЦ, тъй като 53% (66 деца) са с варицела преди развитието на ОЦА/ОЦ, вкл 3 от 5-те деца с ОЦ (50%) и не са били ваксинирани, а 10 ваксинирани за VZV деца са развили несвързана с VZV ОЦА /ОЦ (Таблица 1, Таблица 2). При анализ за развитието и прогнозата за ОЦА/ОЦ (Таблица 1 и 2) се установява прогресия на атаксията в първите 2 дни и възстановяване при 92%. Други чести симптоми са разстройства в баланса (68%), дизметрия (35%), дизартрична реч (27%), повръщане (42%), главоболие (30%) и температура (34%), нистагъм (12%), но не са установени промени в мускулния тонус и сухожилните рефлексии (Таблица 2). Заключение от проучването е за относително доброкачествен ход на ОЦА и ОЦ, като с остатъчни промени са само случаите с доказан остър церебелит с МРТ или КТ и установени остатъчни промени (малкомозъчна атрофия и лезии).

Поради възможност за мозъчен оток на структурите в задна черепна ямка при ОЦ основното лечение е антиедемно с дексаметазон [17], а при остра вътрешна хидроцефалия е необходимо спешно хирургично лечение [12, 18, 19, 20, 21, 25]. При нарушени връзки на церебелума са възможни и други синдроми като псевдобулбарен, епилептичен, церебеларен мутизъм, налагащи широка диференциална диагноза [14, 26, 31].

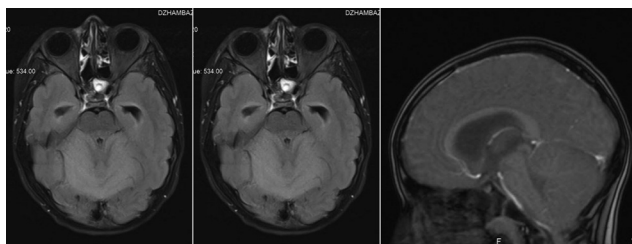
Представяме наши наблюдения с остър церебелит, илюстриращи основните клинични изяви (фебрилитет, атаксия, дисбаланс, интенционен тремор, количествени нарушения на съзнанието), синдром на повишено вътречерепно налягане с многократно повръщане, но и преходен церебеларен мутизъм, патологичен пароксизмален смях, вик или страх, които са редки, но възможни усложнения при синдрома на задна черепна ямка постоперативно след лечение на тумори на ЗЧЯ в детската възраст [14, 22, 23, 29, 30, 32, 36] и при церебелити [14, 25, 27].

Наблюдение 1. Момиче на 10 г. с остър церебелит и преходен церебеларен мутизъм с тежък едем на стволите структури. Пациентката е с нормално нервно-психическо развитие, с фебрилни гърчове на 5-годишна възраст. Заболяването започва с фебрилитет, хрема, повръщане, на следващия ден с изява на тонични пристъпи (вероятно хормеотонии), нестабилна походка, постепенно развитие на количествено нарушение на съзнанието от сомнолентност до сопор. Независимо от противоедемна терапия настъпва бързо влошаване с изява на квадрипаретичен и псевдобулбарен синдром с пирамидни рефлексни промени, обща мускулна хипотония, симптоми на интракраниална хипертензия с тенденция за вклиняване. Изследван е ликвор с PCR за грипен вирус - не се доказва; разширен панел за енцефалит – отрицателен; серум за HSV-1 и HSV-2 – IGM положителни. *Неврологичен статус в острия стадий:* Не се установяват симптоми на менинго-радикулярно дразнене. Краниални нерви – зеници широки, реагират на светлина, наличие на фарингеални рефлексии двустранно. Псевдобулбарен синдром с положителни рефлексии на Маринеску-Радовичи двустранно, налагащ храненене със сонда. Квадрипаретичен синдром с пирамидни рефлексни промени – сухожилни рефлексии – живи, двустранно еднакви, с положителни рефлексии на Бабински двустранно и положителен рефлекс на Чадок в ляво. Тежка мускулна хипотония. Реч – мутизъм, издава отделни звуци при дразнене; епизоди от внезапен израз на страх, вик. Тазови резервоари – не контролира. След 1 месец при проведено антибиотично, противовирусно, антиедемно, антиконвулсивно, ноотропно лечение, двигателна рехабилитация степенно е подобрена двигателната функция с

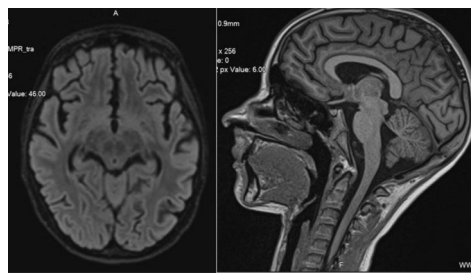
увеличаване на обема на волевите движения в крайниците, повече в долните, с подобрене на речевите функции с разбиране до изпълняване на елементарни команди, възможно общуване чрез използване на жестове, но с персистиране на церебеларен мутизъм (алалия). След 6 месеца персистира дискретен интенционен тремор и диздиадохокинезия, леко дизартрична реч. Невроизобразяващите изследвания (КТ и МРТ) в острия стадий са с данни за малкомозъчен и общомозъчен едем вкл. и на структурите на мозъчния ствол и прогресираща вътрешна хидроцефалия (Фиг. 1, 2.). По спешност е проведено неврохирургично лечение с поставен външен вентрикулен дренаж, приложени са антибиотици, антивирусни препарати, дексаметазон, ноотропил, антиконвулсанти. На 9-ия ден от поставянето на вентрикулния дренаж състоянието е стабилизирано, а контролната КТ на главен мозък е с недилатирана вентрикулна система, ЗЧЯ – нормално широки арахноидни пространства, без белези за компресия и дислокация. Осъществено експлантиране на шънта. МРТ на главен мозък 7 дни след експлантиране на шънта е без данни за огнищни промени в супра- и инфратенториалните мозъчни промени. Дискретни глиозни промени в дясно фронтално на проекционното място на екстирпирания вентрикулен шънт. Лекарствено дилатирани екс вакуо темпорални рога на страничните вентрикули (Фиг. 2г). Ликворното изследване е без патологични отклонения. ЕЕГ е с нискомплитудна, забавена за възрастта активност, без епилептиформни прояви с огнищен или генерализиран характер (Фигура 3). При 6-месечното проследяване е констатирано възстановяване на движенията на крайниците и на походката, с остатъчен лек интенционен тремор проба двустранно и дискретна диздиадохокинезия, а речта е леко забавена с елементи на дизартрия.



Фиг. 1. КТ с данни за вътрешна хидроцефалия.



Фиг 2 а, б, в. МРТ на главен мозък в обширна хиперинтензна Т2 лезия в малкия мозък и стволото притискане, вътрешна хидроцефалия в острия стадий.

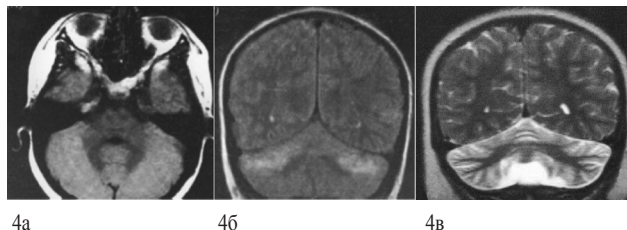


Фиг. 2г. МРТ на главен мозък 7 дни след експлантиране на вентрикулния дренаж – без данни за промени в инфратенториалните мозъчни структури. Лекарствено дилатирани екс вакуо темпорални рога на страничните вентрикули.

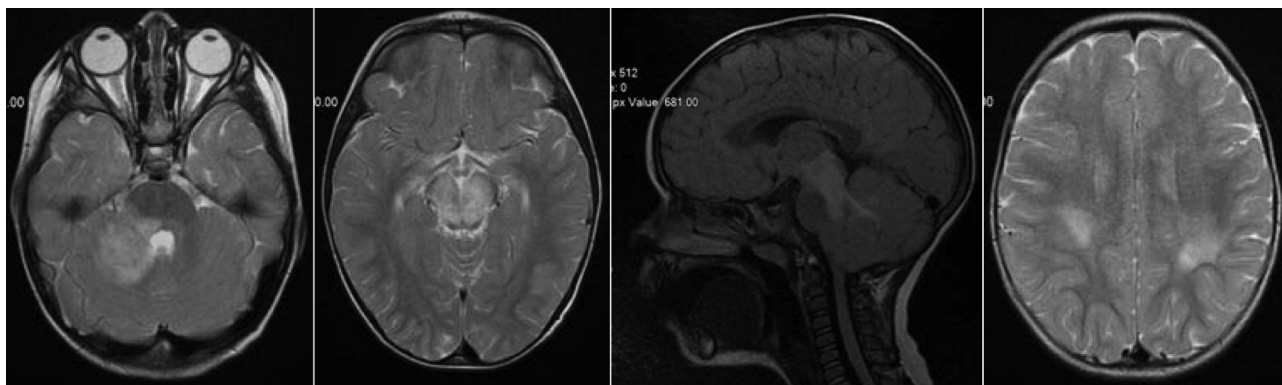


Фиг. 3. ЕЕГ: Нискомплитудна и забавена за възрастта активност, без епилептиформни прояви с огнищен или генерализиран характер.

Наблюдение 2. Момиче на 7 1/2 г. с остър церебелит, с преходен мутизъм и патологичен пароксизмален смях и остатъчна симптоматика. Пациентката е с нормално преморбидно развитие, с изява на остър парайнфекциозен церебелит 5 дни след началото на респираторна инфекция при фебрилитет до $T^{\circ} 38,4^{\circ}C$ с многократно повръщане, главоболие, залитане до невъзможна походка, сомнолентност, затруднен до невъзможен говор, инверсия на ритмиката сън-бодърстване. Фебрилитетът продължил 16 дни. Неврологичното изследване в динамика разкрива в острия стадий тежък церебеларен синдром с изразена локомоторна и статична атаксия, интенционен тремор, пирамидни рефлексни промени с двустранно положителни рефлексни на Бабински и Чадок, мутизъм, изява на епизоди от смях без видима провокация. Постепенно епизодите на смях изчезват, подобрява се импресивната реч като изпълнява команди, започва да говори дизартрично, скандирано единични думи; степенно се подобряват атаксията и интенционният тремор при провеждано лечение с метилпреднизолон и ноотропни средства. При ликворното изследване се установява повишен белтък (0.52 g/L), при нормален брой клетки, глюкоза и ликворна електрофореза. Не са установени серологични данни за редица вируси в серум и ликвор (adenoviruses, influenza, respiratory syncytial, EpsteinBarr, herpes simplex virus). В МРТ на главния мозък се визуализират дифузни хиперинтензни лезии в малкия мозък при Т2 измерване (Фиг. 4 а, б). След 6 месеца е с остатъчна локомоторна атаксия, произнася единични думи и елементарни изречения, а МРТ е с малкомозъчна атрофия (Фиг. 4 в) [14].



Фиг. 4. МРТ на главния мозък при: а и б. в острия стадий с хиперинтензни лезии в малкия мозък при Т2 измерване; в. След 6 месеца – малкомозъчна атрофия [14].



Фиг. 5. МРТ при мултифокален ОДЕМ след ОВИ с монофазно протичане-енцефалопатия, ликвор с нормални IgG и бързо възстановяване след КС курс.

Патофизиологията на преходния церебеларен мутизъм е свързана с тежка дизартрия до анартрия и нарушени церебело-церебело-таламо- фронтални връзки, успоредно с изявата на тежка атаксия в острия стадий на церебелита [13, 14, 27], а на преходен пароксизмален патологичен смях– с нарушени церебро-церебрални връзки [22], описвани и при други процеси в задна черепна ямка като МС (10%), други дегенеративни заболявания и при стволни тумори особено в понса [30, 36], а при малкомозъчни тумори при деца са описани „малкомозъчни когнитивни афективни синдроми“ [22]. В МРТ в случаите с церебелит и патологичен смях се установява остър възпалителен процес с малкомозъчна локализация, мозъчностволова компресия и последваща малкомозъчна атрофия [14, 33], доказана и в нашите случаи. В резултат на това е налице остатъчна симптоматика, както в нашите наблюдения- дискретен церебеларен синдром с интенционен тремор, дизидиадохокинезия, лека дизартрия. ЕЕГ промените в нашите случаи изключват патологични пароксизмални емоции с темпорален произход. Наблюдение 1 демонстрира, че острите церебелити могат да бъдат живото-застрашаващо състояние поради малкомозъчен

и стволоток и притискане на стволни структури, което налага лечение с кортикостероиди [17] и спешна неврохирургична декомпресия с добър ефект [12, 18, 20, 25].

Острият дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) също протича в повечето случаи с остра церебеларна атаксия и дискоординационен синдром. ОДЕМ е първо многоогнищно по клиника засягане на ЦНС с предполагаема възпалителна демиелинизираща причина с характерни особености: енцефалопатия, която не може да се обясни с Т°; Типичната МРТ на главния мозък в острата фаза (3 месеца) при T2 измерване е с дифузни, лошо отграничени големи (> 1–2 см) лезии, предимно в бялото мозъчно вещество, рядко и в дълбокото сиво мозъчно вещество (thalamus или базални ганглии) [3, 28, 35] (Фиг. 5); редки T1-хипоинтензни лезии в бялото мозъчно вещество; Без нови клинични и МРТ лезии за 3 месеца или повече след началото; В ликвора не се установява интратекален олигоклонален Ig G синтез [28, 35]. Антитела срещу myelin oligodendrocyte glycoprotein (анти-MOG антитела) се установяват при около 38% до 56% от случаите с ОДЕМ [8, 11], което е транзиторно, бързото им намаляване е свързано с благоприятно

Таблица 3. Диференциална диагноза на ОДЕМ [35]

Възможна причина	
Клинични синдроми, атипични за ОДЕМ	
Менингеални белези и главоболие	Инфекциозен енцефалит, системни автоимунни заболявания (невросаркоидоза, SLE), васкулит на ЦНС
Инсулт-подобни епизоди	Васкулит на ЦНС, антифосфолипиден синдром, митохондриални болести (MELAS, POLG-свързани)
Рецидивиращи епилептични пристъпи	Инфекциозен или автоимунен енцефалит
Дистония или паркинсонизъм	Инфекциозен или автоимунен енцефалит
Невропсихиатрични разстройства	SLE или автоимунен енцефалит
Прогресивен ход	Генетични/ метаболитни заболявания, глиоматоза, невростаркоидоза
Анамнеза за забавено развитие или други неврологични с-ми	Генетични/ метаболитни заболявания
Рецидивиращи енцефалопатни епизоди	Генетични/ метаболитни заболявания, системни автоимунни заболявания, автоимунен енцефалит, остра некротизираща енцефалопатия
Ликворни находки, атипични ОДЕМ	
Клетки >50.10 ⁶ /l или преобладаване на неутрофили или протеин >1,0 g/L	ЦНС инфекции (HSV, EBV, ентеровируси, West Nile virus, mycoplasma), NMO, SLE
Образни находки, атипични за ОДЕМ	
Дифузни симетрични лезии	Генетични/ метаболитни заболявания; левкодистрофии, митохондриални заболявания, интоксикации (CO)
Остри исхемични лезии с рестрикция на дифузията в DWI/ADC	Инсулт, митохондриални заболявания, ЦНС инфекции, антифосфолипиден синдром, ЦНС васкулит
Мезиална темпорална локализация	Автоимунен енцефалит

ятна прогноза, а персистиране им е главно при мултифазен ОДЕМ [8]. Лечението е с кортикостероиди или интравенозен имуноглобулин. В последните години се дефинира „Anti-MOG болест /синдром“ или „Anti-MOG асоцииран енцефаломиелит“ с монофазен или рецидивиращ ход, с клиника на ОДЕМ [8], но и при заболявания от спектъра на оптичния невромиелит, двустранен или рецидивиращ оптичен неврит, транзверзален миелит и МС [11].

Наблюдение 3. Момче на 6 г. с *остър монофазен ОДЕМ след ОВИ с остър церебеларен синдром*, увреда на n.abducens в дясно, централна хемипареза, сомнолентност, ликворът е без увеличени IgG и без олигоклоналност. МРТ е с типична за ОДЕМ находка с множествени разнокалибровени Т2 лезии в дясна малкомозъчна хемисфера, мезенцефалон и двустранно парietoокипитално бяло мозъчно вещество. При лечение с кортикостероиди настъпва бързо подобрене.

Диференциалната диагноза при ОДЕМ включва широк кръг заболявания с демиелиниращи лезии (Таблица 3), вкл. „клинично изолиран синдром“ като първи пристъп на МС с мултифокално засягане на ЦНС, но без енцефалопатия и без МРТ данни за МС, с риск за МС около 38.8% [35, 40].

Заклучение: Острият церебелит е възпалително заболяване, характерно за детската възраст с изява на церебеларни и други белези, което налага диференциална диагноза с ОЦА при вирусни заболявания, с ОДЕМ или с други невъзпалителни причини (малкомозъчни и стволни тумори, интоксикации, хиповитаминоза). Нашите случаи с остър церебелит демонстрират възможностите за екстрацеребеларни изяви, вкл. церебеларен мутизъм поради нарушени церебело-фронтални връзки и патологичен пароксизмален смях или страх поради нарушени церебело-церебеларни връзки. При острите церебелити са възможни и значителен малкомозъчен оток, притискане на мозъчния ствол и бързоразвиваща се хидроцефалия, налагащи невроизобразяващи изследвания в динамика, лечение с дехидратация и спешна неврохирургична декомпресия. ОДЕМ е с множествени типични за заболяването лезии в различни мозъчни структури, вкл. в малкия мозък, обуславящи остра атаксия, често комбинирана с друга огнищна неврологична симптоматика и типична МРТ находка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асенова, А., Александрова, И., Захаринов, М., Колева, М., Денева, Д., Славкова, Е., Томов, В., Топалов, Н., Божинова, В. Церебеларен мутизъм при дете с енцефалит. XIX Национален конгрес по неврология 29.10 – 1.11.2020 г., Златни Пясъци, „Интернационал“. Програма и резюмета, с. 32-33.
2. Асенова, А., Божинова, В., Топалов, Н., Александрова, И., Колева, М., Денева, Д., Томов, В. Церебелит при 7-годишно момиче и диференциална диагноза със синдром на Lhermitte-Duclos. Българска неврология 2019, 20, 7, 39-40.
3. Божинова, В., Александрова, И. Диференциална диагноза на заболяванията на бялото мозъчно вещество в педиатричната практика – левкодистрофии, левкоенцефалопатии, възпалителни и аутоимунни демиелиниращи заболявания. Педиатрия 2020, 60, 4, 19-25.
4. Божинова, В., Иванов, И., Литвиненко, И., Пачева, И. Енцефалити и енцефалопатии в детската възраст – особености в клиничното протичане, диагностика и лечение – правила и алгоритми. Педиатрия 2019, 59, 1, 7-16.
5. Миланов, И., Божинова, В., Иванов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на остри и аутоимунни енцефалити и вирус индуцирани енцефалопатии. Българска неврология 2019, 20, Допълнение 3, 1-23.
6. Amador, N., Scheithauer, B.W., Giannini, C., Raffel, C. Acute cerebellitis presenting as tumor. Report of two cases. J Neurosurg 2007, 107, 1, Suppl, 57-61.
7. Avramova, B.E., Hristova, T., Yordanova, M., Vlahova, I., Muchinova, A., Bojinova, V., Konstantinov, D. Cerebellar Degeneration as a Rare Paraneoplastic Syndrome in a Child With Hodgkin Lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2016, 38, 6, 470-472.
8. Baumann, M., Hennes, E.M., Schanda, K., et al. Clinical characteristics and neuroradiological findings in children with multiphasic demyelinating encephalomyelitis and MOG antibodies. Eur J Paediatr Neurol. 2015, 19, Suppl 1, 21.
9. Bozzola, E., Bozzola, M., Tozzi, A.E., Calcaterra, V., Longo, D., Andrzej Krzystofiak, A., Villani, A. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. Italian Journal of Pediatrics. 2014, 40, 57.
10. De Bruecker, Y., Claus, F., Demaerel, P., et al. MRI findings in acute cerebellitis. Eur Radiol. 2004;14(8):1478-83. Kornreich L., V., Shkalim-Zemer, Y., Levinsky, W., Abadia, E., Ganelin-Cohen. Acute cerebellitis in children: a many-faceted disease. J Child Neurol, 31, 2016, 31, 991-997.
11. de Mol, C.L., Wong, Y.Y.M., van Pelt, Ed. et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Multiple Sclerosis Journal 2020, 26, 806-814.
12. de Ribaupierre, S., Meagher-Villemure, K., Villemure, J.G., et al. The role of posterior fossa decompression in acute cerebellitis. Childs Nerv Syst. 2005, 21, 11, 970-974.
13. De Smet, H.J., Baillieux, H., Catsman-Berrevoets, C., De Deyn, P.P., Marien, P., Paquier, P.F. Postoperative motor speech production in children with the syndrome of 'cerebellar' mutism and subsequent dysarthria: a critical review of the literature. Eur J Paediatr Neurol 2007, 11, 193-207.
14. Dimova, P., Bojinova, V., Milanov, I. Transient mutism and pathologic laughter in the course of cerebellitis. Pediatric Neurology, 2009, 41, 49-52.
15. Emelifeonwu, J., Shetty, J., Kaliaperumal, C. Acute cerebellitis in children: a variable clinical entity. J Child Neurol. 2018, 33, 675-684.
16. Gilden, D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. Herpes. 2004, 11, Suppl. 2, 89-94.
17. Gohlich-Ratmann, G., Wallot, M., Baethmann, M., Schaper, J., Roggendorf, M., Roll, C., et al. Acute cerebellitis with near-fatal cerebellar swelling and benign outcome under conservative treatment with high dose steroids. Eur J Paediatr Neurol. 1998, 2, 157-162.
18. Hamada, H., Kurimoto, M., Masuoka, T., Hirashima, Y., Endo, S., Harada, J. A case of surgically treated acute cerebellitis with hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2001, 17, 8, 500-502.
19. Hennes, E., Zotter, S., Dorninger, L., Hartmann, H., Häusler, M., Huppke, P., et al. Long-term outcome of children with acute cerebellitis. Neuropediatrics. 2012, 43, 5, 240-248.
20. Kamate, M., Chetal, V., Virupaxi Hattiholi, V. Fulminant cerebellitis: a fatal, clinically isolated syndrome. J Emerg Med. 2020 Oct 9.
21. Lancellata, L., Esposito, S., Villani, A. Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy. Ital J Pediatr. 2017, 43, 54-63.
22. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmähmann, J.D. Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. Brain 2000, 123, 1041-1050.
23. Mewasingh, L.D., Kadhim, H., Christophe, C., Christiaens, F.J., Dan, B. Nonsurgical cerebellar mutism (anarthria) in two children. Pediatr Neurol 2003, 28, 59-63.
24. Newman, M.P., Blum, S.R., Wong, C. W. Autoimmune encephalitis. Intern Med J. 2016, 46, 2, 148-157.
25. Noguera-Julian, A., Pérez-Dueñas, B., García-Cazorla, A., Noboa-Baquero, R., Cambra-Lasaosa, F.J., Fernández-Zurita, C. et al. Acute cerebellitis and secondary hydrocephalus. Rev Neurol, 2006, 42, 506-508.

26. Mewasingh, L.D., Kadhim, H., Christofe, C., Christiaens, F.J., Dan, B. Nonsurgical cerebellar mutism (anarthria) in two children. *Pediatric Neurology*. 2003, 28, 59-63.
27. Papavasiliou, A.S., Kotsalis, C., Trakadas, S. Transient cerebellar mutism in the course of acute cerebellitis. *Pediatr Neurol* 2004, 30, 71-74.
28. Pohl, D., Alper, G., Van Haren, K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016, 87, Suppl 2, S38-S45.
29. Pollack, I.F., Polinko, P., Albright, A.L., Towbin, R., Fitz, C. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery*. 1995, 37, 885-893.
30. Parvizi, J., Anderson, S.W., Martin, C.O., Damasio, H., Damasio, A.R. Pathologic laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001, 124, 1708-1719.
31. Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J., et al.; Children's Oncology Group. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006, 105, 6 Suppl, 444-451.
32. Riva, D. The cerebellar contribution to language and sequential functions: evidence from a child with cerebellitis. *Cortex*, 1998, 34, 2, 279-287.
33. Rossi, A., Martinetti, C., Morana, G., Severino, M., Tortora, D. Neuroimaging of Infectious and inflammatory diseases of the pediatric cerebellum and brainstem. *Neuroimag Clin N Am*, 2016, 26, 471-487.
34. Sawaishi, Y., Takada, G. Acute cerebellitis. *Cerebellum*. 2002, 1, 223-228.
35. Tardieu, M., Banwell, B., Wolinsky, J.S., Pohl, D., Lauren, B. Krupp. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology* 2016, 87, Suppl 2, S8-S11.
36. Wild, B., Rodden, F.A., Grodd, W., Ruch, W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain* 2003, 126, 2121-2138.
37. Yildirim, M., Gocmen, R., Konuskan, B. Acute cerebellitis or postinfectious cerebellar ataxia? Clinical and imaging features in acute cerebellitis. *J Child Neurol*. 2020, 35, 380-388.

Адрес за кореспонденция:

проф. В. Божинова,
УМБАЛНП „Св.Наум“ София 1113, ул. „Д-р Л.Ручев“ 1,
e-mail: vsbojinova@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. V. Bojinova, Clinic of Child Neurology,
University Hospital of Neurology and Psychiatry,
Sofia 1113, 1 Luben Rusev str.

ТРОМБОЛИЗА В УСЛОВИЯ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ

Мая Дановска-Младенова

Катедра „Неврология и неврохирургия“ Медицински Университет Плевен
Неврологична клиника „УМБАЛ Д-р Георги Странски“ Плевен

THROMBOLYSIS IN COVID-19 PANDEMIC

Maya Danovska-Mladenova

Department of Neurology and Neurosurgery Medical University Plevan
Neurology Clinic UMHAT Plevan

ABSTRACT

Patients with COVID-19 infection have a higher risk of developing stroke. In the global pandemic neurologists are confronted with new challenges in the diagnosis and treatment of acute stroke. Because of the extraordinary circumstances, substantial changes of the acute stroke workflow have been done. A high attention on stroke as an emergency condition must be paid, because of the decreased number of patients with minor strokes and TIAs seeking medical emergency care and longer onset-to-door and door-to-treatment times for major strokes. We strongly believe that the general population and family doctors should be focused not only on COVID, but on patients with stroke symptoms who should be rapidly diagnosed and should receive a proper treatment, instead of staying at home.

KEY WORDS: COVID-19, ischemic stroke, thrombolysis, treatment.

РЕЗЮМЕ

Пациентите с COVID-19 имат по-висок риск за развитие на инсулт. В условията на глобална COVID-19 пандемия невролозите са изправени пред редица предизвикателства в диагностиката и лечението на острия мозъчен инсулт. Извънредните обстоятелства налагат промяна в работния протокол при пациенти с остър инсулт с цел надеждна протекция на персонала от COVID-19 инфекция и осигуряване на непрекъснат достъп до болнично лечение. Поставя се акцент върху това, че мозъчният инсулт е спешно състояние и пациентите със симптоми за мозъчен инсулт трябва да постъпват в болница максимално бързо и да получават адекватни грижи, включително интравенозни и ендоваскуларни реперфузионни терапии, независимо от пациентския COVID-19 статус.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: COVID-19, исхемичен инсулт, лечение, тромболиза.

На 11 Март 2020 Световната Здравна Организация обяви COVID-19, причинена от SARS-CoV-2, за пандемия. Понастоящем 1/3 от световното население живее в условията на согопавирус „lockdown modus“, най-рестриктивната, невиджана до сега масова карантина, която поставя нови и безпрецедентни предизвикателства към здравните системи. COVID-19 пандемията промени личния и професионалния ни живот. Независимо от нея хората продължават да страдат от „традиционни“ болести и при определени обстоятелства имат нужда от бърз

достъп до спешна помощ и болнично лечение. От март 2020 съществува реален риск за разпространение на вирусната инфекция поради нарастващият брой заразени пациенти.

SARS-CoV-2 причинява не само вирусна пневмония, но и значими поражения на съдовата система, особено при пациенти в напреднала възраст, от мъжки пол, с диабет и наднормено тегло, които се идентифицират като специално уязвима популация с висока заболяемост и леталитет от COVID-19 (8, 9).

При COVID-19 инфекция се активират възпалителни и хиперкоагулационни механизми, включително и антифосфолипидни антитела, допринасящи за възникването на тромботични инциденти (23). COVID-19 повишава проинфламаторни молекули като интерлевкин (IL)-1 и IL-6. SARS-CoV-2 се свързва с Toll-like рецепторите и води до синтез и освобождаване на IL-1. Тази рецепторна активация отключва биохимична каскада с генериране на про-IL-1, който се отцепва от caspase-1 с последваща инфлазомна активация. Установяват се отчетливо повишени нива на D-dimer и фибрин деградационни продукти, които се асоциират с високия леталитет. Хистологични и имунохистохимични данни доказват микроваскуларно увреждане и тромбоза в съответствие с активиране на алтернативни и лектинови пътища на комплемента. SARS-CoV-2 причинява инфламаторна цитокинова буря, която също води до тромбози (7). SARS-CoV-2 се свързва с тип 2 рецептора на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE2). ACE2, който се експресира в белите дробове, сърцето и съдовете, е ключов член на ренин-ангиотензиновата система (RAS). Асоциираните с COVID-19 съдови заболявания, вероятно се дължат на дисрегулация на RAS/ACE2 системата, причинена от SARS-CoV-2 инфекция и налични съпътстващи коморбидности като хипертония. Цитокиновата буря, произтичаща от дисбаланса между активираните Т клетки и нерегулираното освобождаване на IL-6, IL-17 и други цитокини, допълнително потенцира съдовото увреждане при COVID-19 (7).

SARS-CoV-2 проявява подчертан невротропизъм. Последни проучвания предполагат аксонален транспорт на SARS-CoV-2 през крибриформената пластина в непосредствена близост с обонятелната луковича. Загубата на обоняние, чест ранен симптом на COVID-19 инфекция, допълнително благоприятства този механизъм. Приема се, че SARS-CoV-2 може да причини виремия, достигайки церебралната циркулация. Бавната микроциркулация на капилярно ниво благоприятства

взаимодействието между S glycoprotein на SARS-CoV-2 и ACE2, експресиран върху ендотелните клетки.

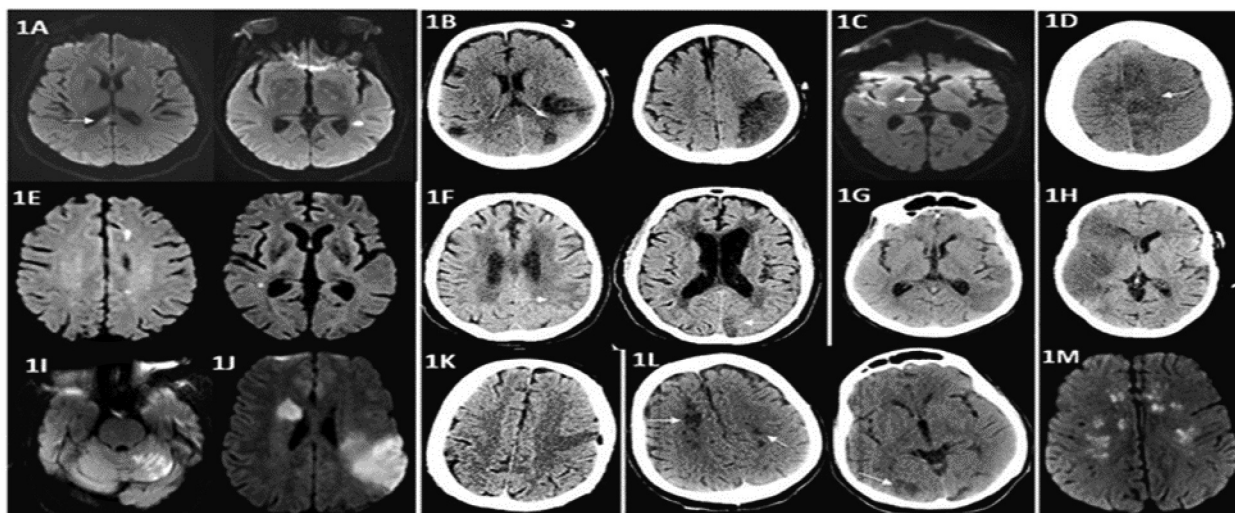
ОСТРИ ИНСУЛТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 ИНФЕКЦИЯ

Пациентите с COVID-19 имат по-висок риск за развитие на инсулт поради системния възпалителен и протромботичен статус, вероятната ендотелна дисфункция, свързана с изчерпване на ACE2, и/или медицинските коморбидности (4, 11, 14).

Мозъчен инсулт настъпва при 2.5%-5.0% от наблюдаваните пациенти с COVID-19 (15, 16, 17). Ишемичният мозъчен инсулт (5%) е по-чест от паренхимния мозъчен кръвоизлив (0.5%) или церебралната венозна тромбоза (0.5%) (15). Настъпването на инсулт се свързва с напреднала възраст, съдови рискови фактори (хипертония, диабет, предшестваща МСБ), повишен С-реактивен протеин, повишен D-dimer, и по-тежка форма на COVID-19 инфекция (1, 15, 17). Пациентите с мозъчен инсулт са с по-висока средна възраст и по-често имат чернодробно/бъбречна дисфункция (12). Времето от клиничната изява на първите симптоми на COVID-19 до развитието на инсулта е средно 10 дни.

COVID-19 инфекцията предразполага към инсулти от оклузия на голям съд, включително при млади пациенти, въпреки че са необходими доказателства от по-големи проучвания за определяне точната величина на повишения риск (5, 24, 25). Клиничните наблюдения документират, че пациенти с ишемичен инсулт или паренхимен кръвоизлив, имат по-голяма нужда от тестване за COVID-19 от пациенти с други неврологични синдроми (18). При някои пациенти се диагностицират асимптомни инсулти след инцидентно проведена магнитнорезонансна томография (МРТ) (10). Ограничени данни от COVID-19 позитивни пациенти с ишемичен инсулт или паренхимен кръвоизлив представят негативен за SARS-CoV-2 ликворен резултат (2).

Клиничната изява на инсулта е най-често с възникване на остър неврологичен дефицит, включително загуба на зрение, лицева асиметрия, двигателна слабост на крайниците, загуба на сетивност, дизартрия или афазия. Като остър инсулт, заслужаващ спешно лечение и неврологична консултация, се определя този, при който е установено, че пациентът е бил добре преди <24 h. При невроизобразяване (КАТ и МРТ) не се установяват значими различия (Фиг. 1).



Фиг. 1. КТ изображения на пациенти с ишемичен мозъчен инсулт и COVID-19 инфекция (12).

Повишеният риск от развитие на мозъчен инсулт при COVID-19 инфекция предполага нарастване броят на инсултите по време на COVID-19 пандемия, но в реалната практика се отчита намаляване на хоспитализираните пациенти с транзиторни исхемични атаки и леки инсулти, което се обяснява със съзнателно избягване на болнично лечение от пациентите и техните близки поради страх от заразяване (3).

ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ОСТЪР ИНСУЛТ

Протоколите за лечение на остър инсулт в условията на COVID-19 пандемия, включващи интравенозна тромболиза с тъканен плазминоген активатор (rt-PA) и ендоваскуларна терапия, са съобразени с AHA Guidelines от 2018 година (3, 6, 19, 20, 29).

След постъпване в Спешно отделение (СО) необходимостта от специфично лечение за остър инсулт се преценява от невролог, след което пациентът максимално бързо се насочва към Неврорадиологията за невроизобразяващо изследване и Инсултното отделение за лечение по утвърдения алгоритъм.

В работния процес задължително се вземат предвид следните специфични за COVID-19 съображения:

1) Предпочитан метод за невроизобразяване е КАТ, който предоставя възможност за по-бързо изследване и дезинфекция; необходимостта от провеждане на МРТ по спешност подлежи на дискусия;

2) За изключване на COVID-19 се провежда и КАТ на гръден кош като част от началното изследване;

3) rt-PA (Actilyse) повишава нивата на D-dimer и понижава нивата на фибриноген за поне 24 часа, поради което след приложение на rt-PA, D-dimer не трябва да бъде използван като показател за прогностична оценка на COVID-19 (21);

4) При интраартериална тромболиза на COVID-19 позитивен пациент се препоръчва интубиране с оглед изключване на пациента от дискусия с инсултния екип и минимизиране на риска от движение на пациента, агитираност, аспирация, повръщане и др. (22);

5) След приложение на rt-PA се препоръчва неврологичната оценка на пациента да се прави на 15 min през първите 2 часа, и то от един и същ невролог, с оглед намаляване на риска от разпространение на инфекцията през този период;

6) Поради хиперкоагулобилитет при повечето COVID-19 позитивни пациенти се препоръчва терапевтична антикоагула-

ция, особено ако механизмът за възникване на инсулта е неясен (23);

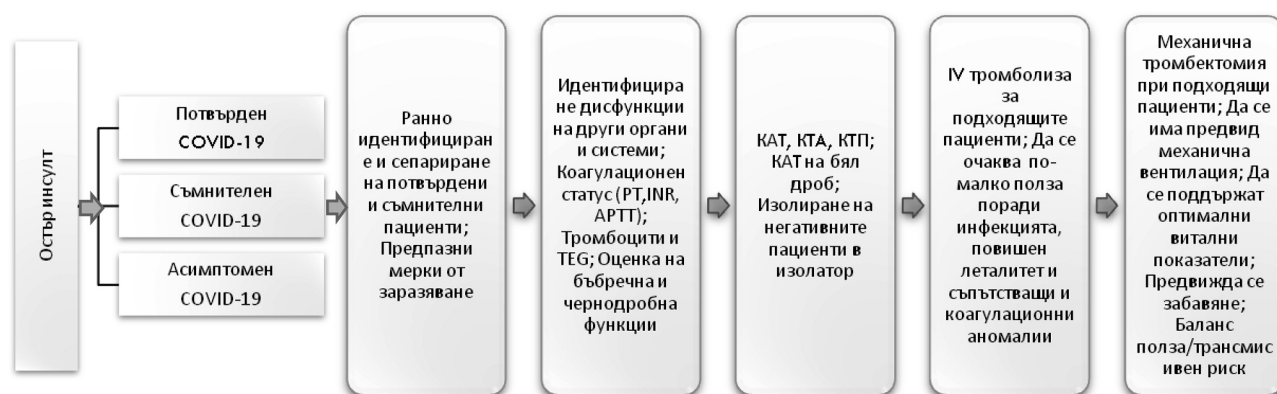
7) Пациенти с мозъчен инсулт и подозирана или потвърдена COVID-19 инфекция следват триажни протоколи в „Горещи точки“ на СО;

8) Поради високия риск от вирусна експозиция в тези „Горещи точки“ на СО пациентите и медицинските специалисти трябва да носят лични предпазни средства като респиратори, защитни очила, скафандри и ръкавици.

Препоръчително е постъпващите в СО пациенти с остър мозъчен инсулт да бъдат стратифицирани, както следва:

1) Доказано COVID-19 **позитивни** пациенти се насочват за КАТ, КТА или КТП на мобилен апарат, позициониран извън СО. Пациентите, отговарящи на условията за IV тромболиза следват установения протокол (Фиг. 3). Ако исхемичният инсулт не е причинен от оклузия на голям кръвоносен съд, пациентът се трансферира за лечение в специално звено на клиника по Инфекциозни болести, в което клиничното мониториране се осъществява от инсултния екип и интернист. Ако исхемичният инсулт е причинен от оклузия на голям кръвоносен съд, пациентът се трансферира до Ангио звеното на Неврорадиологичната клиника за ендоваскуларно лечение, като персоналът е предварително предупреден за използване на адекватни предпазни средства. В края на процедурата, в зависимост от вида на използваната анестезия (седация или обща анестезия), пациентът се премества в Инфекционно или Интензивно отделение, специализирано за интензивни грижи при COVID-19 пациенти. Във всички случаи инсултния екип е отговорен за специализираните грижи за пациентите;

2) Когато пациентът е **съмнителен** за COVID-19 инфекция поради налична треска или предшествашо фебрилно, грипоподобно състояние, се вземат проби от назофаринкс и всяка ноздра, резултатът се изчаква около 1 час. Междувременно се провеждат КАТ, КТА или КТП на мобилен апарат, позициониран извън СО. Пациентите, отговарящи на условията на IV тромболиза следват утвърдения протокол. Ако няма индикации за тромбектомия, пациентът изчаква резултатите от COVID-19 скрининга в специално обособена зона, където се мониторира от инсултния екип. При **отрицателен** COVID-19 скрининг, пациентът се превежда в Инсултното отделение. При **позитивен** COVID-19 скрининг, пациентът се трансферира до специализирано COVID-19 отделение. Ако исхемичният инсулт е причинен от оклузия на голям съд, пациентът се насочва към Ангио звеното на Неврорадиологията за ендоваскуларно лечение при изрично осигуряване на надеждни предпазни средства



Фиг. 2. Работен алгоритъм при остър инсулт в условията на COVID-19 пандемия.

за екипа. Ако COVID-19 скринингът е **негативен**, пациентът се трансферира в Инсултното отделение или до Интензивно отделение в зависимост от вида на използваната анестезия. При **позитивен** COVID-19 скрининг и процедура в условията на запазваща съзнание седация, пациентът продължава лечението си в Инфекционно отделение, мониториран от инсултен екип и интернист. Ако тромбектомията е извършена под обща анестезия, пациентът се настанява в Интензивно отделение за COVID-19 пациенти под наблюдението на инсултен екип.

3) Пациенти с **недиагностицирана** COVID-19 инфекция могат да бъдат асимптомни носители през продромалния период или неврологичният дефицит да е първата клинична изява. Броят асимптомни пациенти варира от 17,9% до 30,8% от инфектираните пациенти (12). Присъствието на някои изоларирани неврологични симптоми като обърканост (8%), главоболие (13%) и замаяност (17%) налагат оценка за мозъчен инсулт (20).

Понастоящем населението, личните лекари и ЦСМП са силно фокусирани върху COVID-19 и смятат болниците за не-сигурно място за възрастни, хипертоници, диабетици и кардиомиопатици, поради високата смъртност при тях в условията на COVID-19 инфекция. Тези пациенти имат и по-висок риск за инсулт. В сравнение със същия период на 2019 г., са наблюдавани два пъти по-малко леки инсулти и ТИА, на лице са пречки и затруднения при транспортиране на пациентите, удължаване на времето от началото на инсулта до вратата на СО и от вратата на СО до започване на лечението при реализираните инсулти (12, 13). В резултат от това, броят пациенти, които са получили интравенозна тромболиза или бриджинг терапия (комбинирана интравенозна и тромбектомия) е намален (-26% и -30% съответно), докато броят на първичните тромбектомии е увеличен с 41%, което предполага, че повечето от тези пациенти са имали тежки инсулти и/или са хоспитализирани твърде късно (12, 13, 20).

Пациентите с остър исхемичен инсулт и COVID-19 инфекция имат по-висок леталитет (38%) като клиничният изход се определя от тежестта на подлежащата инфекция (1, 24).

Препоръчително е протоколът за лечение на остър инсулт, базиран на наличната обобщена до момента информация, да бъде възприет и прилаган 24/7 от Инсултните отделения. Той предоставя възможност за надеждна протекция на персонала от COVID-19 инфекция и гарантира непрекъснат достъп до болнично лечение на пациентите с мозъчен инсулт. В несигурните времена на COVID-19 турбулентността, протоколът е полезно ръководство за всички посветени на идеята, че мозъчният инсулт е спешно състояние, дори когато симптомите му са оценени като леки.

Епидемиологичните данни за честотата на инсулт по време на COVID-19 пандемията не са окончателно публикувани, но натрупаният до момента практически клиничен опит предполага нарастване на тромбемболични инсулти при млади пациенти, намаляване на постъпилите в СО леки и тежки инсулти (6). Няма доказателства, че пациентите с инсулт са по-уязвими от COVID-19, а от друга страна неврологичните симптоми, които често съпътстват COVID-19 инфекцията, биха могли да затруднят своевременното разпознаване на инсулта (26). Причините за това са многофакторни и всеки опит да бъдат обяснени в момента е спекулативен. Единствено световно базирано епидемиологично проучване с добре обмислен дизайн би могло да хвърли светлина върху истинската честота на свързаните с COVID-19 инсулти и подлежащите причини.

Европейската Инсултна Организация (ESO) подпомага усилията за справяне с COVID-19 пандемията и лечението на

пациенти с COVID-19, но поставя акцент върху това, че пациентите със симптоми за мозъчен инсулт трябва да постъпват в болница максимално бързо и да получават своевременно адекватни грижи, включително интравенозни и ендоваскуларни реперфузионни терапии, независимо от пациентския COVID-19 статус, за да се избегнат ненужни последистващи „допълнителни поражения“ (6).

Пациентите с COVID-19 имат традиционен за инсулт рисков профил, което предполага нарастващ брой инсулти в продължаващата пандемия и изисква прилагане на необходимите адекватни превантивни мерки. Американската академия по неврология (AAN) е подготвила документ **“Telemedicine and Remote Care Implementation Guide”**, който разглежда необходимостта от повишаване осведомеността на населението за ранното разпознаване на клиничните симптоми на остър инсулт при COVID-19, най-честите форми за полагане на грижи и специфично лечение в условията на локдаун и невъзможен контакт лице в лице (27, 28).

ЛИТЕРАТУРА

- Aggarwal, G., Lippi, G., Michael Henry, B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*, 2020, 15, 4, 385-389.
- Al Saiegh, F., Ghosh, R., Leibold, A., et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91, 846-848.
- Baracchini, C., Pieroni, A., Viaro, F. et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci*, 2020, 41, 1003-1005.
- Belani, P., Schefflein, J., Kihira, S., Rigney, B., Delman, BN., Mahmoudi, K. et al. COVID-19 is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol*, 2020, 41, 8, 1361-1364.
- Beyrouiti, R., Adams, ME., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, SF., Goh, YY. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 9, 8, 889-891.
- Caso, V., Federico, A. No lockdown for neurological diseases during COVID19 pandemic infection. *Neurol Sci*, 2020, 41, 999-1001.
- Divani, A., Andalib, S., Di Napoli, M., Seletskaya, A., Mayer, SA., Torbey, M. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29, 8, 104941.
- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020, 4, 99.
- Fang, L., Karakiulakis, G., Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020, 8, 4, 21.
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*, 2020, 4, 382, 23, 2268-2270.
- Hess, D.C., Eldahshan, W., Rutkowski, E. COVID-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res*. 2020, 11, 322-325.
- Jillella, DV., Janocko, NJ., Nahab, F., Benamer, K., Greene, JG., et al. Ischemic stroke in COVID-19: An urgent need for early identification and management. *PLOS ONE*, 2020, 15, 9, 239443.
- Kansagra, AP., Goyal, MS., Hamilton, S., Albers, GW. Collateral Effect of Covid-19 on Stroke Evaluation in the United States. *N Engl J Med*. 2020, 383, 4, 400-401.
- Klok, FA., Kruij, MJHA, van der Meer, NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020, 191, 145-147.
- Li, Y., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Mao, L., et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*, 2020,

- 5, 3, 279-284.
16. Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*, 2020, 191, 9-14.
 17. Mao, L., Jin, H., Wang, M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020, 77, 6, 683-690.
 18. Oxley, T.J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C.P., Shoirah, H., Singh, I.P., et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*, 2020, 14, 382, 60.
 19. Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019, 50, 344-418.
 20. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*, 2020, 15, 5, 540-554.
 21. Skoloudik, D., Bar, M., Sanák, D., Bardon, P., Roubec, M., Langová, K. et al. D-dimers increase in acute ischemic stroke patients with the large artery occlusion, but do not depend on the time of artery recanalization. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29, 4, 477-82.
 22. Smith, M.S., Bonomo, J., Knight, W.A., Prestigiacomo, C.J., Richards, C.T., Ramser, E., et al. Endovascular Therapy for Patients with Acute Ischemic Stroke During the COVID-19 Pandemic: A Proposed Algorithm. *Stroke*, 2020, 5, 6, 1902-1909.
 23. Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*, 2020, 120, 6, 998-1000.
 24. Valderrama, E.V., Humbert, K., Lord, A., Frontera, J., Yaghi, S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke*, 2020, 5, 7, 124-127.
 25. Viguier, A., Delamarre, L., Duplantier, J., Olivot, J.M., Bonneville, F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol*, 2020, 47, 5, 393-394.
 26. Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., Raz, E., Humbert, K., et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*, 2020, 51, 7, 2002-2011.
 27. Zhao, J., Rudd, A., Liu, R. Challenges and potential solutions of stroke care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke*, 2020, 51, 1356-1357.
 28. Zhao, J., Li, H., Kung, D., Fisher, M., Shen, Y., Liu, R. Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions. *Stroke*, 2020, 51, 7, 1996-2001.
 29. Zhao, J., Li, H., Kung, D., Fisher, M., Shen, Y., Liu, R. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*, 2020, 15, 5, 540-554.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Мая Дановска

Неврологична клиника, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“

бул. „Георги Кочев“ 8а, Плевен 5800

e-mail: mdanovska@yahoo.com

моб. тел.: +359 887 381 827

Correspondence Address:

Assoc. Prof. Maya Danovska, MD, PhD

Neurology Clinic, UMHAT “Dr Georgi Stranski”

8a Georgi Kochev str., Plevan 5800

e-mail: mdanovska@yahoo.com

Mobile phone: +359 887 381 827

ЕПИЛЕПСИЯ С МИОКЛОНИИ НА КЛЕПАЧИТЕ И АБСАНСИ (СИНДРОМ НА JEAVONS)

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Д. Денева¹, М. Колева¹, Е. Родопска¹, Е. Славкова¹, В. Томов¹, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

EPILEPSY WITH EYELID MYOCLONIA AND ABSENCES (JEAVONS SYNDROME)

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, D. Deneva¹, M. Koleva¹, E. Rodopska¹,
E. Slavkova¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, MHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Jeavons syndrome is characterized by eyelid myoclonia, other generalized seizures (absences, myoclonia, generalized tonic-clonic seizures), pronounced photosensitivity and characteristic EEG findings. EEG shows typical, frequently fragmented and irregular paroxysms of polyspike/slow wave or spike/slow wave discharges

3-6 Hz that appear after eyes closure and are activated by photic stimulation and sometimes by hyperventilation.

We present the clinical picture and EEG findings in 17 children with epilepsy with eyelid myoclonia and absences. EEG showed generalized paroxysmal activity of polyspike/slow wave complexes, occurring after eyes closure (n=17) and activated by photostimulation (n=17). In 16 children these paroxysms were accompanied by eyelid myoclonia, by tonic upward eyes movement in 9 children, by head retropulsion in 5 cases and by absences in 9 cases. Two of the children were assessed with borderline intelligence, one child was with moderate mental retardation, two children - with school problems and behavioral changes, one child – only with behavioral changes and the other children were with normal intelligence and behavior. Family history for epilepsy was presented in 3 children (18%) – childhood absence epilepsy was reported in two of the mothers of the patients, in one case the

mother of the child and her sister had idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures in adolescence.

Jeavons syndrome is characterized by typical seizures and characteristic EEG findings and by a pronounced photosensitivity. Accurate and timely diagnosis and a correct differentiation from other idiopathic generalized epilepsies such as childhood absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy, and from symptomatic epilepsies, is important for the therapeutic approach and is of a prognostic significance for the clinical course, the possible therapeutic resistance, cognitive deficit and behavioral problems.

KEY WORDS: Jeavons syndrome, eyelid myoclonia, absences, photosensitivity

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Jeavons се характеризира с миоклонии на клепачите, други генерализирани пристъпи (абсанси, миоклонии, генерализирани тонично-клонични пристъпи), изразена фоточувствителност и характерна ЕЕГ находка. В ЕЕГ се регистрират типични, много често фрагментирани и ирегулярни пароксизми от множество острия/бавна вълна или острие/бавна вълна с честота 3-6 Hz, като пароксизмалната активност се изяснява след затваряне на очите, активира се при фотостимулация и понякога при хипервентилация.

В статията са представени клиничната картина и ЕЕГ находката при 17 деца с епилепсия с миоклонии на клепачите и абсанси, лекувани в Клиниката по нервни болести за деца, МБАЛНП „Св. Наум“. При пациентите със синдром на Jeavons в ЕЕГ е регистрирана генерализирана пароксизмална активност от комплекси полиспайк/бавна вълна, явяваща се след затваряне на очите ($n=17$) и активираща се при фотостимулация ($n=17$), съпроводена с клинична изява на миоклонии на клепачите ($n=16$), в съчетание с тонично движение на погледа нагоре ($n=9$) и с ретропулсия на главата ($n=5$), или с проява на абсанси ($n=9$). Две от децата в хода на наблюдение са оценени с интелект в долната граница на нормата, едно дете е с умерена умствена изостаналост, при две деца са налице училищни затруднения и поведенчески нарушения, едно дете е с поведенчески промени, останалите деца са с нормален интелект и поведение. Фамилна анамнеза за епилепсия е налице при 3 деца (18%) – детска абсансна епилепсия се съобщава при две от майките на пациентите, в един от случаите майката на детето и нейната сестра са с идиопатична генерализирана епилепсия с изява на ГТКП в юношеска възраст.

Синдромът на Jeavons се отличава с типични пристъпи и характерна ЕЕГ находка с изразена фоточувствителност. Точното и своевременно диагностициране на синдрома и различаването му от други идиопатични генерализирани епилепсии, като детска абсансна и ювенилна миоклонична епилепсия, както и от симптоматични епилепсии имат отношение към терапевтичния подход и прогностично значение за клиничния ход, възможната терапевтична резистентност и риска за развитие на когнитивен дефицит и поведенчески проблеми.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Jeavons, миоклонии на клепачите, абсанси, фоточувствителност

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Jeavons (епилепсия с миоклонии на клепачите и абсанси) е описан за пръв път от Jeavons през 1977 год., след което следват редици други публикации (1, 4, 5, 6, 7, 10, 16, 17). Характеризира се с миоклонии на клепачите, други ге-

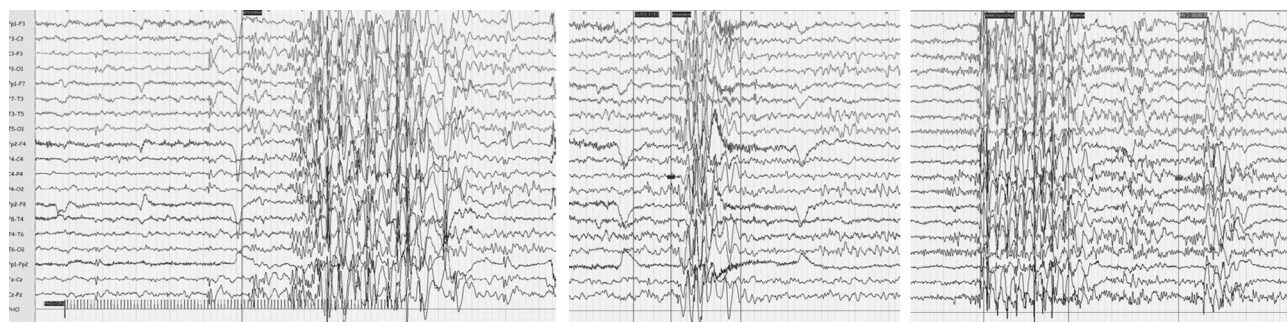
нерализирани пристъпи (абсанси, миоклонии, генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП)), изразена фоточувствителност и характерни ЕЕГ пароксизми. Възрастта на начало на пристъпите варира от 2 до 14 години, най-често от 6 до 8 години, като преобладават момчетата (7). Клиничният ход на заболяването се определя като хроничен, тъй като миоклонии на клепачите са често терапевтично резистентни и могат да персистират и при възрастните (5, 7). Нозологичното позициониране на синдрома на Jeavons все още не е точно определено. Някои автори го причисляват към групата на идиопатичните генерализирани епилепсии (4, 11, 14), но в последната класификация на Международната лига за борба с епилепсии (ILAE) той не е дефиниран като отделен синдром (9). Като отделен тип пристъпи обаче, са отделени абсансите с миоклонии на клепачите (9). Обсъжда се влиянието на генетичните фактори при синдрома на Jeavons, за което свидетелстват положителната фамилна история за епилепсии при голям процент от пациентите (33%- 65%), както и описанието на близнаци, включително и монозиготни (1, 8, 10, 11, 12, 16). При проследяване на 18 случая на синдром на Jeavons при 83% от тях е установена фамилна анамнеза за епилептични пристъпи (10). Най-голям е процентът на роднините с фебрилни гърчове, като при някои от тях фенотипът отговаря на генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс синдром (GEFS+ синдром), по-редки са случаите с детска абсансна епилепсия (ДАЕ) или с ювенилна миоклонична епилепсия (ЮМЕ) (10).

Целта на статията е представяне на клиничната картина и ЕЕГ находката при група от пациенти със синдром на Jeavons, лекувани в Клиниката по нервни болести за деца, МБАЛНП „Св. Наум“.

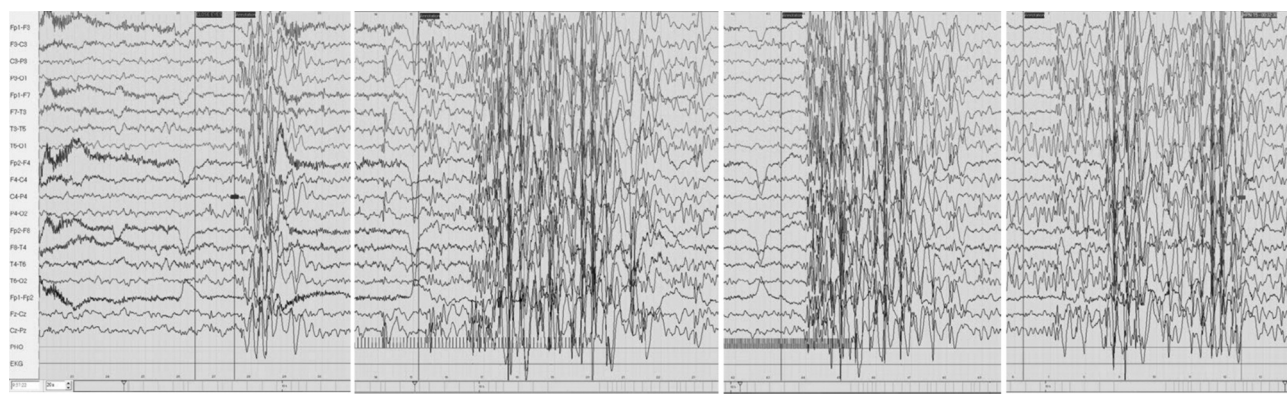
РЕЗУЛТАТИ

Обобщена е клиничната картина и семиологията на пристъпите при 17 деца със синдром на Jeavons. При 10 от тях е налице анамнеза за епизоди на примигване, съпроводени в някои от случаите и с „втрещаване“, при 3 деца са налице анамнестични данни само за епизоди на „втрещаване“, а при 4 – само епизоди на примигване, при две деца са налице и генерализирани тонично-клонични пристъпи. При 4 деца са наблюдавани миоклонии на ръцете, а при две деца – миоклонии, водещи до падане. Единадесет от пациентите са момчета (65%), а шест – са момчета (35%). Фамилна анамнеза за епилепсия е налице при 3 деца (18%) – детска абсансна епилепсия се съобщава при две от майките на пациентите, в един от случаите майката на детето и нейната сестра са с идиопатична генерализирана епилепсия с изява на ГТКП в юношеска възраст. Средната възраст на изява на първите пристъпи е 6 години и 4 месеца, като варира от 2 до 8 години. В ЕЕГ при всички деца са регистрирани многократни генерализирани пароксизми от комплекси полиспайк/бавна вълна, изясняващи се след затваряне на очите, при всички е налице изразена фоточувствителност, а активация на описаната пароксизмална активност при хипервентилация е регистрирана при 13 случая. По време на ЕЕГ записите миоклонии на клепачите са наблюдавани при почти всички пациенти ($n=16$), по-рядко те са съпроводени с тонично движение на погледа нагоре ($n=9$), с ретропулсия на главата ($n=5$) или с абсанси ($n=9$) (фиг. 1, фиг. 2). Две от децата в хода на наблюдението са оценени с интелект в долната граница на нормата, едно дете е с умерена умствена изостаналост, при две деца са налице училищни затруднения и поведенчески нарушения, едно дете е с поведенчески промени.

При всички деца е започнато лечение с валпроат (VPA), като ефектът е проследен при 15 от тях. При 3 деца е постиг-



а) б) в)
 Фиг. 1. ЕЕГ с данни за генерализирана пароксизмална активност от множествени острия/бавна вълна, изявяваща се: а) след затваряне на очите при фотостимулация 10 Hz и с клинична изява миоклонии на клепачите, ретропулсия на главата и тонично отклонение на очите нагоре; б) след затваряне на очите, без други активационни процедури, с клинична изява миоклонии на клепачите; в) по време на хипервентилация, с клинична изява миоклонии на клепачите и последващ кратък абсанс.



а) б) в) г)
 Фиг. 2. ЕЕГ с данни за генерализирана пароксизмална активност от множествени острия/бавна вълна, изявяваща се след затваряне на очите (а, б, в), с активация на промените при фотостимулация (б, в) и при хипервентилация (г) и с клинична изява миоклонии на клепачите (а, г) и миоклонии на клепачите и ретропулсия на главата (б, в).

ната ремисия на пристъпите и нормализиране на ЕЕГ, като двама от пациентите са проследени в рамките на 1 година и един – в рамките на 3 години. При две деца е отчетена ремисия на пристъпите при персистиращи промени в ЕЕГ, при 6 деца въвеждането на VPA е довело до известна редукция на пристъпите, а при 4 – не е отчетен ефект. Като медикаменти от втори ред при децата с персистиращи пристъпи (n=10) са използвани леветирацетам (LEV) или етосуксимид (ESM) в комбинация с валпроат. При 3 деца, поради персистиране на пристъпите, е въведен трети антиконвулсант. При две от децата комбинацията VPA, LEV и ESM е довела до ремисия на пристъпите.

ОБСЪЖДАНЕ

Описаните случаи илюстрират типичната клинична картина при синдром на Jeavons. При всички деца миоклонии на клепачите са първият симптом. Представяват ритмични, бързи и изразени примигвания, съпроводени често с тонично отклоняване на погледа нагоре, за разлика от леко изразените потрепвания на клепачите при типичните абсанси, при които обикновено погледът е насочен напред (1, 5, 6, 15). Могат да са съпроводени с ретракция на главата, никога не се наблюдава отклонение на погледа встрани. Характерна е изразената им фоточувствителност – наблюдават се след затваряне на очите (в осветено помещение), при въздействие на мигащи светлини, но и при хипервентилация. Миоклонии на клепачите погрешно могат да се интерпретират като тикове, което забавя диагнозата. Подобен е случаят на един от нашите пациенти, при който в рамките на 2 години миоклонии на клепачите са ин-

терпретирани като тикове до момента на изява на ГТКП. Рядко се наблюдават миоклонии, различни от тези на клепачите. Когато са на лице, те придружават миоклонии на клепачите, в повечето случаи обхващат главата и горната част на тялото (при 4 от нашите пациенти) и настъпват основно при фотостимулация (5, 6). Когато миоклонии обхващат и долните крайници, могат да доведат до падане (n=2). Генерализирани тонично-клонични пристъпи се описват само при двама от нашите пациенти, а според литературни данни могат да се наблюдават при около 50% от случаите, обикновено след сънна депривация, умора, фотостимулация или прием на алкохол (5,6). Други характерни пристъпи са абсансите, наблюдават се при почти всички пациенти със синдром на Jeavons и понякога са трудно забележими, особено когато се появяват едновременно с миоклонии на клепачите и са много кратки (1-2 s). Възможни са и абсанси, непровокирани от затваряне на очите, и при отворени очи, по време на хипервентилация и фотостимулация. При наблюдаваните от нас пациенти анамнеза за абсанси е налице при 77% от случаите, а в ЕЕГ абсанси са регистрирани при около половината от болните. В литературата са описани единични случаи с епилептичен статус от миоклонии на клепачите, както и абсансен статус при случаи с изразена фоточувствителност (5, 16, 17).

Диагнозата при синдрома на Jeavons се поставя на базата на анамнестични данни и се потвърждава с провеждане на ЕЕГ изследване, в което се наблюдават типичните пароксизми след затваряне на очите, като пароксизмалната активност се активира при фотостимулация и хипервентилация (6). При всички

наши пациенти се регистрира генерализирана пароксизмална активност от множество острия/бавна вълна или острие/бавна вълна с честота 3-6 Hz, като често пароксизмите са фрагментирани и ирегулярни, налице е изразена фоточувствителност, а активация на описаната пароксизмална активност при хипервентилация е регистрирана при 77% от случаите. Чувствителността на електро-клиничните промени от затваряне на очите обхваща периода непосредствено след затваряне на очите и продължава около 3 s (5). Тази чувствителност трябва да се различава от fixation-off чувствителността, при която се появяват окципитални или генерализирани пароксизми след затваряне на очите, но те персистират до тяхното отваряне. Рядко, освен генерализираните пароксизми, могат да се регистрират фокални фронтални или окципитални промени.

Описани са 4 форми на синдрома на Jeavons (4, 5, 6) – типична и атипична форма с начало преди 4 годишна възраст, лека и класическа форма. При типичната форма с ранно начало са налице всички характерни електро-клинични особености на синдрома (5). В над половината от случаите обаче могат да се наблюдават последващи обучителни затруднения, а понякога е налице и по-изразена терапевтична резистентност в сравнение с лека и класическата форма. При някои от децата в пубертета се наблюдава подобрение с изчезване на електро-клиничните феномени, включително потискане на фоточувствителността, като се наблюдава подобрение и в училищната успеваемост. Характерни за атипичната форма на синдрома на Jeavons са честите ГТКП, а миоклонии на клепачите, включително и други миоклонии се регистрират от кърмаческа възраст. Фоточувствителността е силно изразена, като, освен описаната генерализирана пароксизмална активност, често се наблюдават и фокални пароксизмални промени (5). Някои от децата са с умствена изостаналост. При леката форма на синдром на Jeavons миоклонии на клепачите обикновено персистират години преди диагностицирането, повод за което може да е излязата на единични ГТКП (5). В ЕЕГ генерализирана пароксизмална активност се наблюдава основно след затваряне на очите и при фотостимулация. По-често се наблюдава добър контрол на пристъпите, а с увеличаване на възрастта при пациенти с овладени пристъпи могат да се наблюдават „неепилептични миоклонии на клепачите“, които се определят от някои автори като „навик, останал след честите миоклонии на клепачите“ (2). При класическата форма на синдром на Jeavons миоклонии на клепачите често са съпроводени с отклонение на погледа и ретракция на главата (5). При всички пациенти се наблюдават абсанси в съчетание с миоклонии на клепачите, а промените при фотостимулация обикновено са изразени. При някои случаи по време на фотостимулация вместо отклонение на главата назад се наблюдава „привеждане“ на главата към светлината („привличане като към магнит“), което пациентите не могат да обяснят, но понякога споделят за приятни усещания.

Поведенчески промени и/или интелектуален дефицит при пациенти със синдром на Jeavons са описани от редица автори (3, 5, 6, 7, 12) и са наблюдавани при 1/3 от нашите пациенти. Fournier-Goodnight и съавт. проследяват 6 деца с дефицит на вниманието и граничен коефициент на интелигентност (IQ) и IQ в рамките на ниските стойности на нормата, без да е налице умствена изостаналост (7). Някои автори свързват риска за изява на когнитивни нарушения с персистирането на терапевтично резистентни пристъпи (3, 11). Carovilla и съавт. описват 18 пациенти със синдром на Jeavons с терапевтично резистентни пристъпи, включително епилептични статуси от миоклонии на клепачите, с нощни ГТКП и с интелект, вариращ от гранични стойности на нормата до умерена умствена изоста-

налост (3). Според изследване на Striano и съавт. ниски стойности на IQ и училищни затруднения са наблюдавани при 14% от случаите (5/35) за разлика от наблюденията на Carovilla и съавт., при които процентът е значително по-висок (77%), като авторите свързват тези резултати с честите пристъпи (3).

Валпроат, етосуксимид и бензодиазепини са основните медикаменти, като често е необходима комбинация от тях при резистентните случаи (5, 7, 9, 12, 13). Други медикаменти, като карбамазепин, окскарбазепин и вигабатрин, влошават пристъпите (12). Ефектът от лечението е по-добър и рискът за когнитивни нарушения е по-малък, ако диагнозата и началото на лечението са своевременни (5). Според Covanis и съавт. ефектът от монотерапия с валпроат може да се увеличи от 53% на 74%, ако лечението започне в началото на заболяването (5). Според Parissis и съавт. леветирацетам теоретично също е подходящ при пациентите, като се имат предвид установеният му анти-миоклоничен ефект при различни типове епилепсии и ефектът му върху епилептиформената активност, изявяваща се при интермитентна фотостимулация при фоточувствителните епилепсии (9). Леветирацетам обикновено се използва в комбинацирана терапия с валпроат, тъй като при монотерапия пълна ефективност се наблюдава при 17% от случаите в сравнение с постигнатия ефект при 74% от децата при монотерпия с валпроат (5). Smith и съавт. наблюдават положителен ефект след добавяне на леветирацетам към терапията при 80% от пациентите за 12 седмичен период на наблюдение (12). Наблюденията при нашите пациенти показват, че с монотерапия с валпроат рядко се постига трайна ремисия на пристъпите и нормализиране на ЕЕГ находката, обикновено се налага комбинация от медикаменти, като най-често, в зависимост от придружаващите пристъпи, се прилага комбинация от валпроат и леветирацетам или от валпроат и етосуксимид.

Диференциалната диагноза на синдрома на Jeavons включва други идиопатични епилептични синдроми и симптоматични епилепсии. За детската абсансна епилепсия (ДАЕ) не са характерни промени при интермитентна фотостимулация, както и излязата на пристъпи след затваряне на очите, абсансите са с продължителност над 4 s, като е възможно леко потреперване на клепачите в началната фаза на абсансите (5). Синдромът на Jeavons има повече прилики с миоклоничните, отколкото с абсансните епилептични синдроми (12, 15). Характерни за ювенилната миоклонична епилепсия (ЮМЕ) са три типа генерализирани епилептични пристъпи – миоклонични пристъпи, ГТКП и типични абсанси (15). Миоклоничните пристъпи обикновено са първата клинична изява, появяват се във второто десетилетие от живота, обикновено след събуждане, основно сутрин, като циркадното разпределение на миоклоничните е характерна и отличителна черта на синдрома. Миоклоничните обхващат горните крайници, по-рядко и долните, и в тези случаи могат да доведат до падане. Генерализирани миоклонии са изключително редки при синдрома на Jeavons, а, ако са налице миоклонии, освен тези на клепачите, те обикновено са слабо изразени и обхващат горните крайници и нямат циркадно разпределение. ЕЕГ при ЮМЕ показва генерализирана пароксизмална активност от острие/бавна вълна и множествени острия/бавна вълна с честота 4-6 Hz, като е налице фоточувствителност при 30-50% от пациентите, а промените понякога се активират и при хипервентилация, в много редки случаи – и от затваряне на очите, независимо от интермитентната фотостимулация (15). ЕЕГ при синдрома на Jeavons показва генерализирана пароксизмална активност от множествени острия/бавна вълна, която се появява след затваряне на очите, както и при интермитентна фотостимулация. Въпреки типичните разлики между двата синдрома, в някои

случаи е налице припокриване между тях. Например Yalcin и съавт. описват 4 случая на деца на възраст между 11 и 17 години с изява на миоклонии на клепачите и абсанси, на генерализирани миоклонии, водещи и до падания, и на редки ГТКП, които са с добра училищна успеваемост и много добър контрол на пристъпите при лечение с валпроат (15). В ЕЕГ се регистрира генерализирана пароксизмална активност от множествени острия/бавна вълна, която се появява след затваряне на очите, както и при интермитентна фотостимулация. Така направеното описание покрива критериите и на двата синдрома. Миоклонии на клепачите може да се наблюдават и при симптоматични и епилепсии с неизвестна етиология, но тогава решаващи за диагнозата са наличието на придружаващ двигателен дефицит, умствена изостаналост, магнитно-резонансната находка, придружаващо генетично или метаболитно заболяване (5, 11, 15). Много от пациентите само с миоклонии на клепачите дълго време могат да се лекуват за тикове, което често е причина за забавяне на диагнозата (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на Jeavons се отличава с типични пристъпи и характерна ЕЕГ находка с изразена фоточувствителност. Точното и своевременно диагностициране на синдрома и различаването му от други идиопатични генерализирани епилепсии, като детска абсансна и ювенилна миоклонична епилепсия, и от симптоматични епилепсии имат важно значение за терапевтичния подход, както и прогностично значение за клиничния ход, възможната терапевтична резистентност и за риска от развитие на когнитивен дефицит и поведенчески проблеми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adachi, M., Inoue, T., Tsuneishi, S. et al. Eyelid myoclonia with absences in monozygotic twins. *Pediatr. Int.*, 2005, 47, 3, 343-347.
2. Camfield, C., Camfield, P., Sadler, M. et al. Paroxysmal eyelid movements. A confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology*, 2004, 63, 1, 40-42.
3. Capovilla, G., Striano, P., Gambardella, A. et al. Eyelid fluttering,

- typical EEG pattern, and impaired intellectual function: a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*, 2009, 50, 6, 1536-1541.
4. Caraballo, R., Fontana, E., Darra, F. et al. A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: Type of seizure or an epileptic syndrome? *Seizure*, 2009, 18, 6, 440-445.
5. Covanis, A. Jeavons syndrome – update review. *Journal of Epileptology*, 2015, 23, 2, 113-123.
6. Covanis, A. Jeavons syndrome. In: *Atlas of Epilepsies*. Springer-Verlag, London Ltd, 2010, vol 2, 1081-1091.
7. Fournier-Goodnight, A., Gabriel, M., Perry, M. Preliminary neurocognitive outcomes in Jeavons syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 2015, Pt A, 52, 260-263.
8. Marini, C., Scheffer, I., Crossland, K. et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*, 2004, 45, 5, 467-478.
9. Parisis, D., Karakostas, I. Levetiracetam as alternative treatment in Jeavons syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 341, 1-2, 147-149.
10. Sadleir, L., Vears, D., Regan, B. et al. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*, 2012, 53, 12, 2141-2148.
11. Senol, P., Tezer, F., Saygi, S. Eyelid myoclonia seizures in adults: An alternate look at the syndrome paradox. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 45, 265-270.
12. Smith, K., Youssef, P., Wirrell, E. et al. Jeavons syndrome: clinical features and response to treatment. *Pediatr Neurol*, 2018, 86, 46-51.
13. Striano, P., Sofia, V., Capovilla, G. et al. A pilot study of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*, 2008, 49, 3, 425-430.
14. Striano, S., Striano, P., Nocerino, C. et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin*, 2002, 32, 5, 287-296.
15. Yalcin, A., Forta, H., Kılıç, E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 2006, 15, 6, 359-365.
16. Yang, T., Liu, Y., Liu, L. et al. Absences status epilepticus in monozygotic twins with Jeavons syndrome. *Epileptic Disord.*, 2008, 10, 3, 227-230.
17. Wakamoto, H., Nagao, H., Manabe, K. et al. Nonconvulsive status epilepticus in eyelid myoclonia with absences: Evidence of provocation unrelated to photosensitivity. *Neuropediatrics*, 1999, 30, 3, 149-150.

КОГНИТИВНО ФУНКЦИОНИРАНЕ В СРЕДНАТА ВЪЗРАСТ

К. Чомпалов^{1,2}, К. Бахчеванов^{1,2}, П. Атанасова^{1,2}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“, ЕАД-Пловдив

² Медицински Университет, Медицински Факултет – Пловдив

COGNITIVE FUNCTIONING IN MIDDLE AGE

K. Chompalov^{1,2}, K. Bahchevanov^{1,2}, P. Atanassova^{1,2}

¹ Clinic of Neurological Diseases, University Hospital „St. Georgi“, EAD-Plovdiv

² Medical University, Medical Faculty – Plovdiv

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to determine the influence of certain vascular risk factors (VRF) on cognitive functioning in clinically healthy middle-aged individuals and to assess the differ-

ence in cognitive test results (CANTAB) depending on the presence / absence of asymptomatic findings for cerebrovascular disease (CVD) from Doppler sonography of cerebral vessels (DS) and magnetic resonance imaging of the brain (MRI). **Contingent and Methods:** The study included 98 healthy adults between 45 and 55 years of age with normal daily functioning according to selected criteria. After neurological examination, blood tests, DS and MRI, participants were tested with the computer neuropsychological battery CANTAB. Subtests SWM, SOC and IED was used. In order to establish associations between VRF and CANTAB measures, multiple linear regression analysis was applied. **Results:** We found: 1) significant negative impact of available VRF on several meas-

ures assessing the performance in the SOC and SWM subtests, as well as on the overall result of CANTAB; 2) participants without abnormal DS findings show a better result than those with DS findings in terms of one measure from the SOC subtest; those without asymptomatic cerebral infarctions (ACI) performed better on three other measures from the SOC and SWM subtests of the group examined by MRI. **Conclusion:** In middle-aged individuals with normal daily functioning, the present study found a worse performance in a CANTAB study depending on the presence of VRF. Therefore, the subjects are at risk of developing early cognitive impairments (CI), which suggest the later development of more severe dementia. The measures reported and analyzed from the SOC and SWM subtests of CANTAB „indicate” the presence of asymptomatic findings for CVD from a study with DS and MRI of the brain. Their predictive ability underscores the importance of neuropsychological methods for screening for early cognitive impairment in middle age and the need for controlled prevention of VRF.

KEY WORDS: cognitive functioning, neuroimaging, risk factors, middle age, CANTAB

РЕЗЮМЕ

Цел: Целта на изследването е да се установи влиянието на някои съдови рискови фактори (СРФ) върху когнитивното функциониране при клинично здрави индивиди в средна възраст и да се оцени разликата в резултатите от когнитивни тестове (CANTAB) в зависимост от наличието/отсъствието на асимптомни находки за мозъчносъдова болест (МСБ) от доплерова сонография на мозъчни съдове (ДСГ) и магнитнорезонансна томография на мозъка (МРТ). **Контингент и Методи:** В проучването са включени по избрани критерии 98 здрави възрастни между 45 и 55 год. с нормално ежедневно функциониране. След неврологичен преглед, кръвни изследвания, ДСГ и МРТ, участниците бяха тествани с компютърната невропсихологична батерия CANTAB. От нея са използвани субтестовите SWM, SOC и IED. С цел установяване на асоциации между СРФ и показателите от CANTAB се приложи множествен линеен регресионен анализ. **Резултати:** Ние установихме: 1) значимо негативно влияние на наличните СРФ върху няколко показателя, оценяващи представянето в субтестовите SOC и SWM, както и върху общия резултат от CANTAB; 2) участниците без абнормни находки от ДСГ показват по-добър резултат от тези с находки от ДСГ по отношение на един показател от субтест SOC; тези без асимптомни мозъчни инфаркти (АМИ) се справят по-добре по други три показателя от субтестове SOC и SWM от групата изследвани с МРТ. **Заключение:** При индивиди на средна възраст с нормално ежедневно функциониране, настоящото проучване установи влошена успеваемост при изследване с CANTAB в зависимост от наличието на СРФ. Следователно при изследваните съществува риск от възникване на ранни когнитивни нарушения (КН), които предполагат по-късно развитие на по-тежки дементни състояния. Отчетените и анализирани показатели от субтестовите SOC и SWM на CANTAB „посочват“ наличие на асимптомни находки за МСБ от изследване с ДСГ и МРТ на главен мозък. Тяхната предиктивна способност подчертава значимостта на невропсихологичните методи за скрининг на ранното когнитивно увреждане в средна възраст и необходимостта от контролирана профилактика на СРФ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: когнитивно функциониране, невроизобразяване, рискови фактори, средна възраст, CANTAB

ВЪВЕДЕНИЕ

Познанието за това кои рискови фактори в средната възраст са причина за стареене на мозъка и за ускорено когнитивно снижение е изключително важно от гледна точка на общественото здраве. Голям брой СРФ са модифицируеми, което би трябвало да наложи тяхното активно лечение, включително промени в индивидуалния начин на живот на носителите им. Известно е, че ако към този проблем не се подходи отговорно, то влиянието на СРФ води до възникване на ранни КН (6). От своя страна ниското ниво на когнитивно функциониране в средната възраст повишава риска от когнитивно снижение в по-късна възраст (19). Доказано е, че 10-20 г. преди диагнозата деменция започват невродегенеративни процеси в главния мозък, вероятно включвайки и периода на средната възраст (22). Следователно, тази възраст може да се окаже критичната точка, в която настъпват първите патологични и патоморфологични изменения в структурите, свързани с когнитивното функциониране. Това подчертава важноста на всички изследвания, провеждани с такава цел на индивиди в този възрастов диапазон. Откриването на начални КН изисква на първо място те да се търсят при „здравни възрастни” с психометрични инструменти, които са с доказана висока чувствителност и специфичност. В сравнение с традиционните стандартни психодиагностични методи, компютърните тестове притежават такива качества и са лесно приложими, измерват скоростта и точността на отговорите на изследвания. От използваните автоматизирани системи Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) е невербален тест, който се прилага за разграничаване на възрастни без КН от такива в предклиничен стадий на деменция (23). Тестът CANTAB е културално независим и подходящ както за възрастни, така и за деца. Това улеснява използването му в различни страни без необходимостта от адаптиране към специфичния национален контекст (9).

Целта на това проучване е да се установи влиянието на някои СРФ върху когнитивното функциониране при клинично здрави индивиди в средна възраст и се оцени разликата в резултатите от CANTAB в зависимост от наличието/отсъствието на абнормни, асимптомни находки от ДСГ и МРТ.

Хипотеза: Някои от очакваните резултати от това комплексно изследване могат да се окажат значими и полезни за диференциране и профилактика на предементното състояние – леко когнитивно нарушение (ЛКН).

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Подборът на изследвания контингент се осъществи със съдействието на невролози и общопрактикуващи лекари от гр. Пловдив и Пловдивска област. Участниците, включени в проучването, са подбрани съгласно критерии, които изключват наличието на неврологични и психични заболявания. В крайните анализи са включени данните от изследването на 98 индивиди от 45 до 55 г. Декларацията за информирано съгласие е предварително разгледана и приета от Комисията по етика на МУ-Пловдив.

В проучването са използвани: подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, целеви кръвни изследвания, ДСГ и МРТ. Общият интелектуален капацитет е оценен чрез скрининговите инструменти MMSE (Mini-Mental State Examination) (10) и MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (16). Наличието на клинично значима депресия е отхвърлено посредством скала за депресия на Монтгомъри-Асбърг (MADRS) (14). Изследването на когнитивните функции се осъществи и с помощта на батерията CANTAB. От нея са използвани

субтестовите: **SWM** (Spatial working memory, пространствена работна памет) с 10 показателя, дава информация за оперативната памет и ексекутивните функции; **SOC** (Stocking of Cambridge, кули на Кеймбридж) със 16 показателя, изследва пространственото планиране и моторния контрол (включва ексекутивни задачи) и **IED** (Intra-Extra Dimensional Set Shift, промяна на поредица от форми) с 2 показателя, изследва превключваемостта на вниманието при изпълнение на ексекутивни задачи за усвояване на правила. За анализите са избрани само част от показателите, отразяващи различни аспекти на вниманието, ексекутивните функции и паметта.

С цел да се установи значима линейна комбинация между данните за наличие/отсъствие на СРФ и отделните показатели от CANTAB се приложи множествен линеен регресионен анализ. С t-тест и Man-Whitney тест на групите с и без находка от ДСГ и МРТ се извърши съпоставителен анализ спрямо резултатите от CANTAB (статистически продукт SPSS 22).

РЕЗУЛТАТИ

1. Демографски данни

От включените в проучването 98 участника (средна възраст $50,37 \pm 3,24$ г.) 38 (38,8%) са мъже, а 60 (61,2%) – жени. Според образователното си ниво те се разделят на такива със средно образование – 27 (27,6%) и с висше образование – 71 (72,4%).

2. Характеристика и честота на налични СРФ

При 71 (72,4%) от изследваните са регистрирани СРФ, разпределението на които показва: с 1 РФ са 36,7%, а с повече от 1 СРФ – 35,7%. С артериална хипертония (АХ) са 29 (30,0%) души. Всички те провеждат редовна и адекватна антихипертензивна терапия и поддържат кръвно налягане в границите на възрастовите норми (сistolно – $120,56 \pm 12,37$ mmHg; диastolно – $77,23 \pm 8,57$ mmHg). При 10 (34,48%) от изследваните е отчетена изолирана систолна (I степен) хипертония (средна стойност на кръвното налягане $145,00 \pm 5,00$ mmHg). Със захарен диабет 2 тип (ЗД2) са 10 (10,2%) души, а с дислипидемия – 28 (28,57%).

3. Резултати от проведените ДСГ и МРТ на главен мозък

Доплеровата сонография на екстракраниални и интракраниални мозъчни съдове се проведе при 66 участника. При 11 (7 мъже и 4 жени) (16,7%) от тях са документирани атеросклеротични изменения на мозъчните съдове. При 1 мъж и 1 жена е установена 50% стеноза на М1 сегмент на средната мозъчна артерия. При 5 мъже и 3 жени са намерени единични атероматозни плаки в каротидните артерии, а при 1 изследван – дискретно повишени (по хипертоничен тип) индекси на резистентност на двете вътрешни сънни артерии.

От 71 изследвани с МРТ, при 17 (23,94%) са открити АМИ, а при 4 (5,64%) – начална корова атрофия. При нито един от изследваните не се откри левкоарайоза.

Статистическа значимост на получените резултати от апаратните изследвания (ДСГ и МРТ) се установи единствено при включване в анализите на получените данни за АМИ.

4. Резултати от приложените тестове MMSE и MoCA

Табл. 1. Успеваемост (в %) от MMSE и MoCA.

	MMSE	MoCA
Общ резултат (ср.±SD)	29,11±1,61	25,55±3,21
Нормален резултат N (%)	59 (96,7%)	36 (41,9%)
Абнормен резултат N (%)	2 (3,3%)	50 (58,1%)

Средното общо когнитивно функциониране за групата според резултата от MMSE е в границите на нормата, а според MoCA – малко под граничното за норма и патология. Преобладаващият дял (~97%) от изследваните с MMSE показват нормален резултат (>24 т.), докато по-малко от половината, изследвани с MoCA са достигнали нормална успеваемост (>26 т.) (Табл. 1).

5. Влияние на наличните СРФ върху представянето с CANTAB

Табл. 2. Връзка на СРФ с показатели от CANTAB.

фактор – зависима променлива	Нестандартизирани коэффициенти		Стандарти- зираните кое- фициенти		Sig.
	B	Стандартна грешка	Beta	t	
Сistolно кръвно налягане, Дислипидемия – SOC 1	-0,035	0,017	-0,219	-2,076	0,041
	-0,973	0,430	-0,224	-2,261	0,026
ЗД2 – SWM 2	3,657	1,536	0,239	2,381	0,019
ЗД2 – SWM 1	14,347	6,295	0,231	2,279	0,025
Сistolно кръвно наля- гане – CANTAB	0,074	0,023	0,329	3,259	0,002

* Легенда: SOC 1 – брой решени задачи с минимум движения, SWM 1 – общ брой грешки, SWM 2 – стратегия, CANTAB – общ брой абнормни показатели

От проведенния анализ за показателя SOC1 (вж. Легенда на Табл. 2) предиктори за резултата са систолното кръвно налягане и наличието на дислипидемия – $F(3,94)=4,02$, $p<0,05$. Наблюдава се слаба негативна корелация което означава, че носителите на тези СРФ достигат до по-малък брой правилно решени задачи. За показателя SWM2 – предиктивна стойност има наличието на ЗД2 – $F(4,93)=2,82$, $p<0,05$. Наличието на ЗД2 е свързано с по-висок резултат по показателя SWM2, т.е. с по-лоша стратегия на изследваните със ЗД2. За SWM1 в крайния модел, с корекция по пол и възраст, сигнификантен е ЗД2 – $F(3,94)=3,04$, $p<0,05$. Наблюдава се позитивна корелационна връзка, т.е. наличието на ЗД2 обуславя повече допуснати грешки (SWM1). За CANTAB (общ брой абнормни показатели) – от всички изследвани показатели единствено стойностите на систолното кръвно налягане са в сигнификантна позитивна корелация с крайния резултат – $F(4,93)=5,62$, $p<0,05$ (с корекция на модела по пол и възраст) (Табл. 2). Следователно покачването на стойностите на систолното кръвно налягане е свързано с увеличаване на общия брой абнормни показатели от CANTAB.

6. Сравнени резултати на групите с и без находка от ДСГ и МРТ спрямо показателите от CANTAB (Табл. 3 и Табл. 4)

Анализът на данните с t-тест показва значима разлика в средните стойности на показател SOC3. Лицата с находка от ДСГ използват повече време за изготвяне на стратегия при започване изпълнението на задачата.

Анализът на данните с Man-Whitney тест показва значима разлика в средните рангове на показателите SOC5, SWM1 и SWM2 при двете групи. Следователно лицата с АМИ изпол-

Табл. 3. Сравнение на групите с и без находка от ДСГ спрямо показатели от CANTAB

Показатели от CANTAB	Наличие (+) или отсъствие (-) на находки от ДСГ	N	Mean (SD)	t	p*
IED1	(-)	55	23.13 (±11.54)	0.06	.96
	(+)	11	22.91 (±14.69)		
IED2	(-)	55	87.22 (±17.68)	-0.04	.97
	(+)	11	87.45 (±19.63)		
SOC1	(-)	55	7.96 (±2.03)	-0.19	.85
	(+)	11	8.09 (±2.02)		
SOC2	(-)	55	8115.80 (±5026.51)	-0.87	.39
	(+)	11	9655.02 (±6750.06)		
SOC3	(-)	54	8735.02 (±5549.74)	-2.07	.04*
	(+)	11	12935.57 (±8581.35)		
SOC4	(-)	54	2089.54 (±2285.84)	0.174	.86
	(+)	11	1962.56 (±1745.05)		
SOC5	(-)	53	1506.69 (±2388.49)	0.24	.81
	(+)	11	1319.58 (±2027.41)		
SWM1	(-)	55	41.02 (±20.13)	1.075	.29
	(+)	11	33.73 (±22.61)		
SWM2	(-)	55	35.84 (±4.91)	0.69	.49
	(+)	11	34.73 (±4.47)		

*p от t-тест

Легенда: IED 1 – общ брой грешки, IED 2 – общ брой опити, SOC 1 – брой задачи решени с минимум движения, SOC 2 – средно начално време за мислене (4 движения), SOC 3 – средно начално време за мислене (5 движения), SOC 4 – средно последващо време за мислене (4 движения), SOC 5 – средно последващо време за мислене (5 движения), SWM 1 – общ брой грешки, SWM 2 – стратегия

Табл. 4. Сравнение на групите с и без наличие на АМИ от МРТ спрямо показатели от CANTAB.

Показатели от CANTAB	Наличие (+) или отсъствие (-) на АМИ от МРТ	N	Mean Rank	U	p*
IED1	(-)	54	36.81	415	.55
	(+)	17	33.41		
IED2	(-)	54	35.75	445.5	.85
	(+)	17	36.79		
SOC1	(-)	54	35.63	439	.78
	(+)	17	37.18		
SOC2	(-)	54	37.94	354	.15
	(+)	17	29.82		
SOC3	(-)	53	36.79	382	.34
	(+)	17	31.47		
SOC4	(-)	53	36.34	406	.54
	(+)	17	32.88		
SOC5	(-)	54	33.81	341	.05
	(+)	17	42.94		
SWM1	(-)	54	33.28	312	.04
	(+)	17	44.65		
SWM2	(-)	54	33.22	309	.04
	(+)	17	44.82		

*p от Man-Whitney тест

Легенда: IED 1 – общ брой грешки, IED 2 – общ брой опити, SOC 1 – брой задачи решени с минимум движения, SOC 2 – средно начално време за мислене (4 движения), SOC 3 – средно начално време за мислене (5 движения), SOC 4 – средно последващо време за мислене (4 движения), SOC 5 – средно последващо време за мислене (2 движения), SWM 1 – междинни грешки за 6 кутии, SWM 2 – стратегия

зват повече време (SOC5), допускат повече грешки (SWM1) и не използват правилна стратегия при изпълнението на задачата (SWM2).

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване характеризират изборния контингент в три направления. **Първо:** Въпреки добрия образователен ценз, нормалния неврологичен и психичен статус на изследваните, средното общо интелектуално равнище се оказва под общоприетия минимум (при близо 2/3 от лицата според тест МоСА), и този резултат се запазва индивидуално при по-голямата част от тях. Този резултат съвпада с отчетената и от други автори ниска успеваемост на резултати от когнитивни тестове в средната възраст. Подлежащите механизми на този когнитивен спад най-често те свързват с дегенеративна (Болест на Алцхаймер) или съдова патология (2, 11, 12, 17). **Второ:** Носителството на СРФ-3Д2, дислипидемия и систолна АХ се асоциира с по-нисък резултат при изпълнение на задачи за внимание, екзекутивни функции и невербална памет от CANTAB, както и с глобалното когнитивно функциониране според общия показател от CANTAB. Други проучвания документират „приноса“ на АХ, 3Д2 и дислипидемията в средната възраст за появата на начални КН (7, 24); подчертават негативното им влияние върху познавателните способности, както и ролята на чувствителните психодиагностични тестове за тяхното откриване. Описаните детерминанти (СРФ) – значими за

нивото на когнитивно функциониране в средната възраст често са съпътствани от други, по-рядко отчитани, но много важни влияния. От тях с особена важност са: нивото на стрес по време на работа (3), отсъствие на двигателна активност (21), чести алиментарни грешки (15), психосоциални и поведенчески фактори (1), оралният статус на индивида (13), подпиргови депресивни симптоми (5), както и липсата в ежедневието на контакт с озеленена околна среда (8). **Трето:** Някои показатели от субтестовите SOC и SWM от CANTAB предполагат наличието на абнормни находки от ДСГ и МРТ, характерни за МСБ. Сравнителният анализ на показателите от CANTAB установи по-слабото представяне на лицата с такива находки, с което още веднъж потвърди факта, че CANTAB е особено полезен диагностичен тест за начални КН, както и доказано приложим (18) за широк кръг проучвания на невродегенеративни, психиатрични, неврохирургични и други заболявания. Въпреки това достъпната научна литература дава оскъдна информация за приложението му при индивиди на средна възраст с риск от развитие на МСБ. В наше предходно проучване, със статистически значим модел се доказва високата предиктивна стойност на показатели от субтест SWM за наличие на МСБ според „открити“ абнормни находки от ДСГ и МРТ (4). Докладването на този модел се случи след описаното от Saczynski и съавт. (2009) по-слабо представяне на по-възрастни (от нашите изследвани) индивиди по субтест SWM на CANTAB във връзка с наличие на АМИ от МРТ на главен мозък (20).

Заключение: В настоящото проучване, установените зависимости показват, че наличието на СРФ (ЗД2, дислипидемия и систолна АХ) в средна възраст при индивиди с нормално ежедневно функциониране, влошава успеваемостта им при изследване с CANTAB. Следователно при изследваните от нас „зdravi индивиди на средна възраст“ съществува риск от възникване на ранни КН, които предполагат по-късно развитие на по-тежки дементни състояния. Абнормните показатели от субтестовите SOC и SWM на CANTAB посочват наличие на „асимптомни находки за МСБ“ от изследването с ДСГ и МРТ на главен мозък. Тяхната предиктивна способност подчертава значимостта на невропсихологичните методи за скрининг на ранното когнитивно увреждане в средна възраст и необходимостта от контролирана профилактика на СРФ.

Благодарности: Нашето проучване се осъществи с моралната и финансова подкрепа на МУ-Пловдив (Вътреуниверситетски проект „Клиничен и невропсихологичен целеви скрининг за ранна диагностика на МСБ при клинично здрави лица в зряла възраст“, 2014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrigoroaei, S., Lachman, M. Cognitive functioning in midlife and old age: combined effects of psychosocial and behavioral factors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2011, 66, Suppl 1, 130-140.
2. Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 2008, 64, 5, 492-498.
3. Andel, R., Crowe, M., Kareholt, I., et al. Indicators of job strain at midlife and cognitive functioning in advanced old age. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*, 2011, 66, 3, 287-291.
4. Atanassova, P., Massaldjieva, R., Dimitrov B., et al. Early neurological and cognitive impairments in subclinical cerebrovascular disease. *Neurol India*, 2016, 64, 4, 646-655.
5. Brevik, E., Eikeland, R., Lundervold, A. Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males. *Front Psychol*, 2013, 4, 1-8.
6. Debette, S., Seshadri, S., Beiser, A., et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 2011, 77, 5, 461-468.
7. van Duinkerken, E., Ryan, C. Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiol Dis*, 2020, 134, 104608.
8. Dzhambov, A., Bahchevanov, K., Chompalov, K., Atanassova, P. A feasibility study on the association between residential greenness and neurocognitive function in middle-aged Bulgarians. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2019, 70, 3, 173-185.
9. Égerházi, A., Berecz, R., Bartók, E., Degrell, I. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*, 2007, 31, 3, 746-751.
10. Folstein, M., Folstein, S., McHugh P. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12, 3, 189-198.
11. Gottesman, R., Schneider, A., Albert, M., et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*, 2014, 71, 10, 1218-1227.
12. Grober, E., Hall, C., Lipton, R., et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008, 14, 2, 266-278.
13. Listl, S. Oral health conditions and cognitive functioning in middle and later adulthood. *BMC Oral Health*, 2014, 14, 1, 1-7.
14. Montgomery, S., Sedvall, G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1978, 57, (SUPPL. 271), 5-27.
15. Muldoon, M., Ryan, C., Sheu, L., et al. Serum Phospholipid Docosahexaenoic Acid Is Associated with Cognitive Functioning during Middle Adulthood. *J Nutr*, 2010, 140, 4, 848-853.
16. Nasreddine, Z., Phillips, N., Bédirian, V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53, 4, 695-699.
17. Riley, K., Snowdon, D., Desrosiers, M., et al. Early life linguistic ability, late life cognitive function and neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurobiol Aging*, 2005, 26, 3, 341-347.
18. Robbins, T., James, M., Owen, A., et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 1994, 5, 5, 266-281.
19. Sabia, S., Dugravot, A., Dartigues, J., et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*, 2017, 357, 1-12.
20. Saczynski, J., Sigurdsson, S., Jonsdottir, M., et al. Cerebral infarcts and cognitive performance importance of location and number of infarcts. *Stroke*, 2009, 40, 3, 677-682.
21. Singh-Manoux, A., Hillsdon, M., Brunner, E., Marmot, M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: Evidence from the whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health*, 2005, 95, 12, 2252-2258.
22. Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., et al. Toward defining the pre-clinical stages of alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7, 3, 280-292.
23. Wild, K., Howieson, D., Webbe, F., et al Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimer's Dement*, 2008, 4, 6, 428-437.
24. Yaneva-Sirakova, T., Traykov, L., Petrova, J., et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with cardiovascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13, 2925-2934.

СКРИНИНГ ЗА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ПРИ НЕВРОЛОГИЧНА ПОПУЛАЦИЯ ПАЦИЕНТИ

Д. Тасков¹, М. Миланова^{1,2}

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

SCREENING FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN NEUROLOGICAL PATIENTS

D. Taskov¹, M. Milanova^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia

² Medical university of Sofia

ABSTRACT

Objective: To determine the anthropometric and clinical characteristics of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with neurological diseases.

Methods: 72 patients with different neurological diseases (stroke, myasthenia gravis and multiple sclerosis) were included in the study. Basic anthropometric measurements were calculated. All patients completed screening scales – Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin questionnaire and STOP-Bang and were examined by respiratory polygraphy.

Results: 43% of patients were diagnosed with OSA (apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5). A high risk for the presence of OSA, assessed through the Berlin Questionnaire and STOP-Bang, was shown at 39% and 50%, respectively. A comparison between patients with and without OSA showed a significant difference in age ($p=0.000$), body mass index ($p=0.000$), neck circumference ($p=0.000$) and waist ($p=0.000$). In patients with OSA found statistically significantly more cases of hypertension ($p=0.000$) and diabetes ($p=0.000$). In men, the severity of OSA correlates with age ($r=0.378$, $p=0.028$), neck circumference ($r=0.607$, $p=0.000$) and waist ($r=0.414$, $p=0.015$). In women, the severity of OSA correlated with age ($r=0.323$, $p=0.048$), body mass index ($r=0.340$, $p=0.037$) and waist ($r=0.340$, $p=0.037$). Arterial hypertension showed a correlation with AHI in men and women, while diabetes only in women. STOP-Bang and the Berlin questionnaire showed a correlation with AHI, while such was not found when completing the ESS.

Conclusion: OSA is a common disease among patients with neurological diseases. The combination of different anthropometric measurements, screening questionnaires and performing respiratory polygraphy can differentiate patients with neurological diseases and OSA.

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се определи антропометричната и клинична характеристика на обструктивната сънна апнея (ОСА) при пациенти с неврологични заболявания.

Методи: 72 пациента с различни неврологични заболявания (исхемичен мозъчен инсулт, миастения гравис и множествена склероза) са включени в проучването. Изчислиха се основни антропометрични показатели. Всички пациенти по-

пълниха скринингови скали – Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin questionnaire (Берлински въпросник) и STOP-Bang и бяха изследвани чрез дихателна полиграфия.

Резултати: При 43% от пациентите с неврологични заболявания се установи наличието на ОСА (апнея-хипопнея индекс (АХИ) ≥ 5). Висок риск за наличие на ОСА, оценен чрез Берлинския въпросник и STOP-Bang, се показва при 39% и 50% респективно. При сравнение между пациентите с и без ОСА се установи сигнификантна разлика по отношение на възрастта ($p=0.000$), индекса на телесна маса ($p=0.000$), шийната обиколка ($p=0.000$) и талията ($p=0.000$). При пациентите с ОСА се установиха статистически значимо повече случаи на артериална хипертония ($p=0.000$) и диабет ($p=0.000$). При мъжете тежестта на ОСА корелира с възрастта ($r=0.378$, $p=0.028$), шийната обиколка ($r=0.607$, $p=0.000$) и талията ($r=0.414$, $p=0.015$). При жените тежестта на ОСА корелира с възрастта ($r=0.323$, $p=0.048$), ИТМ ($r=0.340$, $p=0.037$) и талията ($r=0.340$, $p=0.037$). Артериалната хипертония показва корелация с АХИ при мъжете и жените, докато диабета само при жените. STOP-Bang и Берлинския въпросник показаха корелация с АХИ, докато такава не бе установена при попълване на ESS.

Заклучение: ОСА е често срещано заболяване сред пациенти с неврологични болести. Комбинацията между различни антропометрични измервания, скринингови въпросници и извършването на дихателна полиграфия могат да диференцират пациентите с неврологични заболявания и ОСА.

ВЪВЕДЕНИЕ

Обструктивната сънна апнея (ОСА) е заболяване, свързано с повтаряща се обструкция на горните дихателни пътища (ГДП) по време на сън, вследствие на хипопнеи (намален въздушен поток) или апнеи (липса на въздушен поток). Тези дихателни събития са свързани с повтарящи се цикли на кислородна десатурация, чести пробуждания и фрагментация на съня, водещи до прекомерна дневна сънливост, нарушена концентрация, повишен риск от пътнотранспортни произшествия и други инциденти, повишен риск от сърдечносъдови заболявания, нарушено качество на живот и преждевременна смърт (15). Разпространението на ОСА в общата популация е средно 22% (9-37%) за мъжете и 17% (4-50%) за жените (7). Въпреки широкото разпространение на ОСА, проучване е установило, че 80% от пациентите не са диагностицирани и лекувани (13). Сред някои от рисковите фактори за развитие на ОСА са затлъстяването, възрастта и пола. Затлъстяването, особено висцералното затлъстяване, е прието за предиктивен фактор за развитие на ОСА, най-вероятно поради своето неблагоприятно влияние върху механиката на ГДП (3). Различни антропометрични показатели, оценяващи затлъстяването, като индекс на телесна маса (ИТМ), шийна обиколка и талията са установени от различни автори като предиктори за развитие на ОСА (4). Честотата на ОСА се увеличава с въз-

растта. Тази зависимост най-вероятно е свързана с натрупването на мастна тъкан в парафарингеалното пространство, удължаване на мекото небце и други възрастово-обособени промени в парафарингеалните структури (9). ОСА е по-разпространена сред мъжете като различни проучвания са установили, че се среща 2-3 пъти по-често, отколкото при жените. Половите хормони играят важна роля в тази разлика, тъй като е доказано, че жените в постменопаузния период, страдат по-често от ОСА, в сравнение с жени в пременопаузния период (9).

ОСА се среща по-често при пациенти с неврологични заболявания. Всяко неврологично страдание, което води до нарушен контрол на тонуса на мускулите в ГДП, може да допринесе за развитието на обструкция на дихателните пътища и появата на ОСА. Запушването на ГДП може да възникне на фарингеално ниво поради булбарна слабост или поради невъзможност на диафрагмата и междуребрните мускули да противодействат на промените в резистентността на ГДП (20). Поради своите сериозни здравни последствия се налага активно търсене, лечение и диагностициране на ОСА сред пациенти с неврологични заболявания.

Златният стандарт за диагностициране на обструктивна сънна апнея е извършването на полисомнографско изследване. Поради своята трудоемкост, липса на достатъчно специалисти и специализирани лаборатории, в които да се осъществява изследването, са разработени различни скринингови инструменти, които да подпомогнат подбора на пациенти и да определят рисковите такива за по-нататъшно диагностициране. Целта на настоящето изследване е да се определят клиничните и антропометрични особености на ОСА сред неврологична популация пациенти чрез скринингови методи.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Клиничен контингент

В проучването са включени 72 пациента с неврологични заболявания, постъпили в клиниката по интензивно лечение на нервни болести към МБАЛНП „Св. Наум“ в периода от месец май 2016 до месец септември 2018 година със съдова, невромускулна и демалинизираща патология. Оценени са основни антропометрични показатели – ИТМ, шийна обиколка и талия. Пациентите с нарушено съзнание, компроментиращо проучването, с дневна кислородна сатурация $\leq 90\%$, респираторна полиграфия със запис ≤ 4 часа или слабо качество и данни за белодробна патология бяха изключени от изследването.

Въпросници

В проучването се използваха най-широко употребяваните скринингови въпросници за оценка на риска за ОСА. Въпросникът *STOP-Bang* е инструмент, съдържащ 8 дихотомни въпроса (да/не), свързани с клиничната характеристика на сънната апнея (хъркане, умора, наблюдавани апнеи, високо кръвно налягане, ИТМ, възраст, шийна обиколка и мъжки пол). Резултат ≥ 3 се приема за повишен риск за наличие на ОСА. *Берлинският въпросник* (*Berlin questionnaire*) е въпросник от 3 категории, който определя риска от ОСА въз основа на профил от въпроси, подобни на STOP BANG, но измерен количествено, вместо дихотомно. Пациенти с положителни отговори в ≥ 2 категории се приемат за високорискови за наличие на ОСА. *Скала за оценка на дневната сънливост Епурт* (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*) е най-широко използваната скала за субективна оценка на дневната сънливост. При нея пациентът оценява по скала от 0 до 3 вероятността да заспи в осем раз-

лични ежедневни дейности. Резултати със стойност ≥ 10 се смятат за патологични.

Дихателна полиграфия

ApneaLink™ Plus (ALP) е 3-канално устройство, което измерва сърдечната честота, кислородната сатурация, въздушния поток и дихателното усилие. Апнеите се дефинират като $\geq 90\%$ спад във въздушния поток за ≥ 10 секунди. Хипопнеите се дефинират като спадане с $\geq 30\%$ на въздушния поток за ≥ 10 10 секунди, като дихателното събитие е свързано със спад в кислородната сатурация с $\geq 4\%$. Тежестта на ОСА се оценява, чрез апнея-хипопнея индекс (АХИ), който представлява броят на апнеите и хипопнеите на час сън/запис. В практиката е прието АХИ < 5 да се смята за нормален, АХИ 5-14 да се отбелязва като лека ОСА, а от 15 до 29 и ≥ 30 , респективно като средно-тежка и тежка ОСА.

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Данните са представени с помощта на описателна статистика и честотен анализ. За сравнение на категориите променливи е използван χ^2 test. Параметрични и непараметрични тестове са приложени за независимо сравнение на групите. За всички тестове се възприе ниво на значимост $p < 0.05$. За статистическата обработка се използва програмата SPSS версия 23 за Windows.

РЕЗУЛТАТИ

От 72 пациента с неврологични болести 34 (48.6%) са мъже и 38 (51.4%) са жени. Възрастовият диапазон е от 26 до 84 години. Средната възраст е 51.8 ± 14.9 . Средният индекс на телесна маса е 25.9 ± 6.3 . Шийната обиколка е в диапазона от 31 до 50 см, със средна стойност 38.8 ± 4.8 см. Талията е в диапазона от 70 до 137 см със средна стойност 95 ± 16.5 см (табл. 1).

Табл. 1. Антропометрични показателите на пациентите.

	Общо (n=72)	Мъже (n=34)	Жени (n=38)
Възраст (години)	51.8 ± 14.9	57.8 ± 15.5	46.5 ± 12.1
ИТМ (кг/м ²)	25.9 ± 6.3	27.1 ± 5.2	24.7 ± 7.1
Шийна обиколка (см)	38.8 ± 4.8	42.5 ± 3.6	35.5 ± 2.9
Талия (см)	95 ± 16.5	103 ± 13.9	87.7 ± 15.3

ИТМ=Индекс на телесна маса

От всички пациенти 33 (46%) имат артериална хипертония, 5 (7%) – дислипидемия, 8 (11%) – диабет, 10 (14%) – исхемична болест на сърцето (ИБС) и 7 (10%) са с предсърдно мъждене.

По отношение на ESS пациентите с неврологични болести са дали среден резултат от 5 ± 3.6 точки. Прекомерна дневна сънливост се установи при 10 пациента. 28 (39%) пациента са посочили висок риск за наличие на обструктивна сънна апнея чрез Берлинския въпросник. При анализ на данните от STOP-Bang пациентите са посочили среден резултат 2.8 ± 2 . Рискови пациенти, дефинирани като посочили отговор ≥ 3 , са 36 (50%).

От проведената дихателна полиграфия се установи среден АХИ 10.4 ± 15.16 и среден индекс на кислородна десатурация 4% (ИКД) 3.75 ± 3.75 (табл. 2).

Табл. 2 Показатели от дихателната полиграфия при пациентите

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение
АХИ	72	0	66.0	10.38	15.16
ИОА	72	0	33.2	3.75	7.20
ИЦА	72	0	29.2	1.17	4.25
ИСА	72	0	7	0.38	0.13
ИХ	72	0	47.1	5.46	8.86
ИКД 4%	72	0	57.4	10.25	15.32
Изходна SO ₂	72	90.0	98.0	94.43	1.73
Средна SO ₂	72	76.0	95.0	91.79	2.66
Най-ниска SO ₂	72	45.0	94.0	84.19	8.53
SO ₂ < 90%	72	0	97.0	20.67	26.55
SO ₂ < 88%	72	0	91.0	7.93	16.4
Средна СЧ	72	42	98	63.5	10.18
Минимална СЧ	72	38	83	51.03	8.14
Максимална СЧ	72	57	129	98.46	15.74

АХИ=апнея-хипопнея индекс; ИОА=индекс на обструктивна апнея; ИЦА=индекс на централна апнея; ИСА=индекс на смесена апнея; ИХ=индекс на хипопнея; ИКД=индекс на кислородна десатурация; SO₂ = кислородна сатурация; СЧ=сърдечна честота

Табл. 3. Сравнение на резултати от дихателна полиграфия при пациентите разпределени в групи в зависимост от АХИ <5 и АХИ ≥5.

Показател	АХИ < 5		АХИ ≥ 5		p-value (t)
	Ср.стойност/ дял (%)	Ст. грешка	Ср.стойност/ дял (%)	Ст. грешка	
Възраст	45.6	2.07	60.0	2.32	0.000
Пол/ мъже (%)	32%	7.4%	68%	8.5%	0.000
Височина	169.76	1.40	170.68	2.07	0.704
Тегло	66.95	2.05	85.71	4.05	0.000
ИТМ	23.18	0.6	29.38	1.3	0.000
Шийна обиколка	36.52	0.49	41.81	0.9	0.000
Талия	86.76	1.63	105.84	3.02	0.000
ESS	5.37	0.57	6.03	0.65	0.444
STOP-Bang	1.73	0.22	4.13	0.33	0.000
БВ/ висок риск	20%	6.3%	65%	8.7%	0.000
АХ	22%	6.5%	77%	7.6%	0.000
Дислипидемия	2%	2.4%	13%	6.1%	0.062
Диабет	2%	2.4%	23%	7.6%	0.004
ИБС	7%	4.1%	23%	7.6%	0.040
ПМ	5%	3.4%	16%	6.7%	0.079
Изходна SO ₂	95.02	0.24	93.64	0.30	0.001
Най-ниска SO ₂	88.02	0.60	79.13	1.85	0.000
Средна СЧ	62.98	1.72	64.19	1.64	0.619
Максимална СЧ	99.68	2.38	96.84	2.96	0.452
Минимална СЧ	50.54	1.39	51.68	1.27	0.560

ИТМ=Индекс на телесна маса; ESS= Epworth Sleepiness Scale; БВ=Берлински въпросник; АХ=артериална хипертония; ПМ= предсърдно мъждене; СЧ=сърдечна честота

От всички 72 пациенти при 31 (43%) се установи ОСА. От тях 14 са с лека ОСА, 7 са със средно-тежка ОСА и 10 са с тежка ОСА. Мъжете са много повече в групата с АХИ ≥5, в сравнение с групата с АХИ <5 (p=0.000). Пациентите с АХИ ≥5 са статистически значимо по-възрастни (p=0.000), с по-висок ИТМ (p=0.000), с по-голяма шийна обиколка (p=0.000) и талия (p=0.000). Те са дали по-висок брой точки на въпросника STOP-Bang (p=0.000). Пациентите с АХИ ≥5 са дали статистически значимо повече отговори, съответстващи на висок риск за наличие на сънна апнея, при попълване на Берлинския въпросник (p=0.000). При изследване на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи, че пациентите с ОСА страдат по-често от артериална хипертония (p=0.000), диабет (p=0.000) и исхемична болест на сърцето (p=0.040) (табл. 3).

При извършване на корелационен анализ при всички пациенти се установи, че АХИ корелира статистически значимо с възрастта (r=0.381, p=0.001), ИТМ (r=0.334, p=0.004), шийната обиколка (r=0.423, p=0.000) и талията (r=0.399, p=0.001). Установи се корелация между АХИ и придружаващи артериална хипертония и диабет, без да се наблюдава такава при придружаващи дислипидемия, ИБС и предсърдно мъждене.

При извършване на корелационен анализ се установи корелация между АХИ и STOP-Bang (r=0.467, p=0.000) и Берлинския въпросник. Не се установи корелация между АХИ и ESS.

При извършване на корелационен анализ при мъжете се установи, че АХИ корелира с възрастта (r=0.378, p=0.028), шийната обиколка (r=0.607, p=0.000) и талията (r=0.414, p=0.015). Не се установи корелация с ИТМ. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи корелация само на АХИ с наличието на артериална хипертония. При извършване на корелационен анализ на АХИ с въпросниците се установи такава със STOP-Bang (r=0.445, p=0.008) и Берлинския въпросник. Не се установи корелация между АХИ и ESS.

При извършване на същия анализ при жените се установи, че АХИ корелира с възрастта (r=0.323, p=0.048), ИТМ (r=0.340, p=0.037) и талията (r=0.340, p=0.037). Не се установи корелация с шийната обиколка. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания се установи корелация между АХИ и наличието на артериална хипертония и диабет. При извършване на корелационен анализ между АХИ и въпросниците се установи такава между АХИ и STOP-Bang (r=0.479, p=0.002) и Берлинския въпросник. Не се установи корелация между АХИ и ESS.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване установи, че 43% от пациентите с неврологични болести имат ОСА. В литературата липсват проучвания сред разнородна група пациенти с неврологични болести за разпространението на ОСА. При проучване сред пациенти след прекаран инсулт се е установила честота на ОСА от 53%, а в други такива – между 32 и 75% (5). ОСА е доказан рисков фактор за развитието на артериална хипертония и възникването на инсулт. Kalwait et al. са установили, че сред пациенти с множествена склероза, ОСА се диагностицира в 41% (12). Разпространението на ОСА сред тази популация пациенти все още е непълно изяснено, тъй като множество проучвания са установили честота между 0 и 87% (10). Различни проучвания са установили, че честотата на ОСА сред пациенти с миастения гравис е между 11 и 75% (267). Тази голяма разлика се дължи най-вероятно на разлики във включващите критерии на изследванията. Вътре-груповият анализ потвърди литературните данни, че ОСА се среща най-често при паци-

енти с исхемичен мозъчен инсулт, последвани от пациенти с миастения гравис и множествена склероза (обект на друга статия).

По отношение на рисковите фактори се установи, че възрастта корелира с наличието на ОСА като и при мъжете, и при жените, по-голямата възраст е рисков фактор за възникване на заболяването – данни съответстващи на други проучвания (8). Мъжкият пол като традиционен рисков фактор за ОСА се потвърди и в нашето проучване. Все още не са напълно ясни патофизиологичните механизми за тази полова разлика, но се предполага, че значение имат размерът на ГДП, разпределението на мазти в тялото, хормоналните различия и контролът на дишането (19). Затлъстяването, оценено чрез антропометричните показатели ИТМ, шийна обиколка и талия, е рисков фактор за развитие на ОСА и при пациенти с неврологични заболявания. ИТМ показва корелация с АХИ при жените, но не и при мъжете в нашето проучване. Подобни резултати съвпадат с литературни данни (4), но при други е установена корелация и при двата пола (3). Това показва, че при нашата популация пациенти други фактори могат да повлияят възникването на ОСА. Най-вероятно те са свързани с основното заболяване. Шийната обиколка показва корелация с АХИ при мъжете, но не и при жените, което се дължи най-вероятно на полого-различното разпределение на мастна тъкан при затлъстяване (14).

Резултатите от проучването потвърдиха връзката между ОСА и артериалната хипертония, включително и за пациенти с различни неврологични заболявания. Апнеите и хипопнеите причиняват временно покачване на артериалното налягане във връзка с кислородната десатурация, пробуждане и симпатикова активация и се предполага, че дихателните събития по време на сън водят до повишени стойности на артериалното налягане и през деня с възникване на артериална хипертония (11). Потвърди се и връзката между диабет и ОСА като други проучвания са доказали, че интермитентната хипоксия играе роля в развитието на нарушен глюкозен метаболизъм и възникването на диабет (16). Наблюдава се тенденцията пациентите с ОСА да са с повече придружаващи сърдечно-съдови заболявания, но статистическа значимост не се установи при дислипидемия, предсърдно мъждене и исхемична болест на сърцето.

Анализът на данните от въпросниците показва най-голямата разлика между пациентите с ОСА в общата популация и тези с ОСА и неврологични заболявания, а именно липсата на прекомерна дневна сънливост, оценена чрез ESS. Данните за липса на корелация между АХИ и ESS при пациенти от различни неврологични групи е установена в множество проучвания (5, 11, 12). Въпросникът STOP-Bang е използван в проучвания с пациенти, страдащи от различни неврологични заболявания. В нашето той оцени, че 50% от пациентите са с висок риск за наличие на ОСА, което е съпоставимо с данните от дихателната полиграфия, установила АХИ ≥ 5 при 43%. Корелацията на STOP-Bang с АХИ го прави добър скринингов метод в съчетание с обективно изследване на съня. Подобни резултати са установени и в други изследвания (1, 17). Берлинският въпросник, който установи, че 39% от пациентите са с висок риск за наличие на ОСА, също показва корелация с АХИ. Той също се използва като скринингов метод при различни неврологични заболявания като при някои е показал добри диагностични стойности (1), а при други – не (11). Въпреки че проучванията, при които са използвани само въпросници, са бързи и достъпни, то клиничната оценка, базирана само на тях не е достатъчна.

В заключение ОСА е по-често срещана сред неврологично болните пациенти, в сравнение с общата популация. Най-подходящите въпросници са STOB-Bang и Берлинският въпросник. По отношение на достъпността, цената, улеснената интерпретация на резултатите и точността, нашето наблюдение показва, че дихателната полиграфия е надеждно средство за оценка на ОСА. Съчетанието на анамнезата, измерването на различни антропометрични показатели, скринингови въпросници и извършването на дихателна полиграфия могат да предоставят надеждна информация за рисковите пациенти и до голяма степен да подпомогнат диагностицирането на това все по-често срещано заболяване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdel, Salam, O.A., Ghonimi, N.A.M., Ismail, M.H. Risk of obstructive sleep apnea in multiple sclerosis: Frequency, clinical and radiological correlates. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019, 28, 184-188.
2. Bonzelaar, L.B. Salapatas, A.M., Yang, J., Friedman, M. Validity of the epworth sleepiness scale as a screening tool for obstructive sleep apnea *Laryngoscope*, 2017, 127, 2, 525-531.
3. Borges, Pde, T., Filho, E.S., Araujo, T.M., et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2013, 17, 3, 321-328.
4. Borges, Pde, T., Silva, B.B., Moita, Neto, J.M., Borges, N.E., Li, L.M. Cephalometric and anthropometric data of obstructive apnea in different age groups. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2015, 81,1, 79-84.
5. Broadley, S.A., Jørgensen, L., Cheek, A., Salonikis, S., Taylor, J., Thompson, P.D., Antic, R. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J. Clin. Neurosci.*, 2007, 14, 4, 328-333.
6. Chapman, J.L. Serinel, Y., Marshall, N.S., Grunstein, R.R. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med. Clin.* 2016, 11, 3, 353-363
7. Franklin, K.A., Lindberg, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thorac. Dis.*, 2015, 7, 8, 1311-1322.
8. Gabbay, I.E., Lavie, P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 2, 453-460.
9. Garvey, J.F., Pengo, M.F., Drakatos, P., Kent, B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Thorac. Dis.*, 2015, 7, 5, 920-929.
10. Hensen, H.A., Krishnan, A.V., Eckert, D.J. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences. *Front. Neurol.*, 2018, 15, 8, 740.
11. Joo, B.E., Seok, H.Y., Yu, S.W., Kim, B.J., Park, K.W., Lee, D.H., Jung, K.Y. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke as determined using a portable sleep apnea monitoring device in Korean subjects. *Sleep Breath.*, 2011, 15, 1, 77-82.
12. Kallweit, U., Baumann, C.R., Harzheim, M., Hidalgo, H., Pöhlau, D., Bassetti, C.L., Linnebank, M., Valko, P.O. Fatigue and sleep-disordered breathing in multiple sclerosis: a clinically relevant association? *Mult. Scler. Int.*, 2013, 286581.
13. Kapur, V., Strohl, K.P., Redline, S., et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath.*, 2002, 6, 49-54.
14. Lim, Y.H., Choi, J., Kim, K.R., Shin, J., Hwang, K.G., Ryu, S., Cho, S.H. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2014, 123, 7, 517-523.
15. Qaseem, A., Dallas, P., Owens, D.K. et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.*, 2014, 161,

- 3, 210-220.
16. Reichmuth, K.J., Austin, D., Skatrud, J.B., Young, T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2005, 172, 12, 1590-1595.
 17. Severine, J.E., Thanavaro, J., Lorenz, R., et al. Screening for obstructive sleep apnea in hospitalized transient ischemic attack stroke patients using the STOP-Bang Questionnaire. *J. Nurse Pract.*, 2016, 12, 19-26.
 18. Soylu, A.C., Levent, E., Sarıman, N., Yurtlu, S., Alparslan, S., Saygi, A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1151-1158.
 19. Subramanian, S., Jayaraman, G., Majid, H., Aguilar, R., Surani, S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2012, 16, 4, 1091-1095.
 20. Yantis, M.A., Neatherlin, J. Obstructive Sleep Apnea in Neurological Patients. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2005, 37, 3, 150-155.
 21. Yeh, J.H., Lin, C.M., Chiu, H.C., Bai, C.H. Home sleep study for patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol. Scand.*, 2015, 132, 3, 191-195.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Тасков

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: dimtaskov@gmail.com

тел: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Dimitar Taskov

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str., Sofia, 1113

e-mail: dimtaskov@gmail.com

tel: +359 2 9702221

СЛУЧАЙ НА 4-ГОДИШНО МОМИЧЕ С МУЛТИФАЗЕН АДЕМ И ПОЛОЖИТЕЛНИ ANTI-MOG АНТИТЕЛА

М. Колева¹, В. Божинова¹, М. Пенков^{2,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ Отделение по Образна диагностика, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

A CASE OF A 4-YEAR-OLD GIRL WITH MULTIPHASE ADEM AND POSITIVE ANTI-MOG ANTIBODIES

M. Koleva¹, V. Bojinova^{1,2}, M. Penkov^{2,3}

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

² Medical University – Sofia

³ Department of Imaging Diagnostics, UMHAT „St. I. Rilski“

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or acute demyelinating encephalomyelitis is a rare immunomediated disease, with a common trigger viral or bacterial infection leading to extensive areas of inflammation and demyelination in the brain and / or spinal cord, with a predominant manifestation in childhood. It usually occurs as a single episode and has a favorable prognosis. In a small percentage of cases, children have a subsequent episodes and in this cases the disease should be differentiated from children's MS. Multiphase ADEM should always be considered as a risk factor for future other demyelinating disease, especially in cases of anti-MOG positive and persistent antibodies.

KEY WORDS: anti-MOG antibody; encephalitis; ADEM, epileptic seizure; MRT; multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM)

РЕЗЮМЕ

Острият дисеминиран енцефаломиеелит (ОДЕМ) или остър демиелинизиращ енцефаломиеелит е рядко имуномедирано за-

боляване, с обичаен тригер вирусна или бактериална инфекция, водеща до обширни зони на възпаление и демиелинизация в главния и/или гръбначния мозък, с основна изява в детска възраст. Обичайно протича като единствен епизод и е с благоприятна прогноза. В малък процент от случаите при деца има рецидивиращ ход и следва да бъде отдиференцирано от детска МС. Мултифазно протичащият ОДЕМ следва винаги да се има предвид като рисков фактор за бъдещо друго демиелинизиращо заболяване, особено при случаите с anti-MOG положителни и персистиращи антитела.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: anti-MOG антитела; енцефалит; ОДЕМ; епилептични припадъци; МРТ; мултифазен дисеминиран енцефаломиеелит (МДЕМ)

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият дисеминиран енцефаломиеелит /ОДЕМ; Acute disseminated encephalomyelitis – ADEM/ е имуномедирано заболяване, характеризиращо се с остро възникващи зони на демиелинизация в главния и гръбначния мозък, но е възможно и засягане на зрителните нерви. Клиничната картина е свързана с изява на мултифокална огнищна симптоматика обичайно след преболеждане остри респираторни или други вирусни инфекции и ваксинации. ОДЕМ се асоциира както с преболеждане от морбили, варицела, рубеола, така с някои банални респираторни инфекции като Epstein-Bar, cytomegalovirus, инфлуенца и мycoplasma pneumoniae и по правило има монофазен ход. (2, 3) Повечето случаи на ОДЕМ започват около 4 до 14 дни след инфекция. В някои случаи на

ОДЕМ не се идентифицира предходно събитие.

В 10-30% (5) от пациентите заболяването може да рецидивира с изява на епизод с нововъзникнала неврологична симптоматика и наличие на нови зони на демиелинизация – т.нар мултифазен дисеминиран енцефаломиелит (МДЕМ/МДЕМ). Заболяването е рядко, с честота около 1 на 125 000-250 000 лица, като засяга предимно деца под 10-годишна възраст, но случаи са описвани в широки граници от 18 до 82-годишна възраст. Съобщава се за известно превалиране на мъжкия спрямо женския пол в съотношение мъже към жени 1,3:1 и изява по-често през по-студените месеци от годината.

Патогенетичните механизми при ОДЕМ не са напълно изяснени, но се обсъжда активиране на клетъчно-медиан отговор или наличие на антитела, произведени в отговор на кръстосана реакция с миелинови аутоантигени (напр. миелинов базов протеин, миелинов олигодендрцитен протеин, протеолипиден протеин) в ЦНС, която води до демиелинизацията наблюдавана при ОДЕМ. Друг възможен механизъм е, че ОДЕМ може да възникне в резултат на повишена съдова пропускливост и конгестия в ЦНС поради възпаление и циркулиращи имунни комплекси, образували се вследствие ваксинация или инфекция. Смята се, че мононуклеарната инфилтрация на съдовата система на ЦНС води до оток на съдовете и понякога до кръвоизлив, причиняващи увреждане на околните невронални клетки (напр. демиелинизация, некроза или глиоза) и в крайна сметка разнообразието от възможни клинични прояви и прогнози, наблюдавани в лица с ОДЕМ. Възпалението и повишената съдова пропускливост, свързани с ОДЕМ, също са предложени като механизъм, чрез който се получава разграждане на кръвно-мозъчната бариера, което позволява инфилтрация в ЦНС както от антигени, така и от възпалителни клетки, участващи в съпътстващия клетъчно-медиан имунен отговор (4).

Клиничната картина на ОДЕМ може да бъде изключително многообразна. Типично е съчетанието от токсико-инфекциозен и астено-динамичен синдром с изява на фебрилитет, главоболие, отпадналост, последван от енцефалопатия с общомозъчна и огнищна неврологична симптоматика – най-често сомнолентност, епилептични припадъци, дезориентация, сопор и кома, парези, хореоатетоза и атаксия и др. В МРТ на главен мозък се намират недобре отграничени, големи (над 1-2 cm) хиперинтензни в T2 лезии в бялото вещество на главния мозък, често и в гръбначния мозък. Възможни са и лезии в базалните ганглии, таламуса и в ствола. Контрастирането на лезиите тип „отворен пръстен“ е характерна находка. Липсата на контрастиране на лезиите не изключва диагнозата. При DWI се установява рестрикция на дифузията на водните молекули по краищата на лезиите. Мозъчната МРТ е абнормна в острата фаза (до 3 месеца). Няма нови клинични и МРТ лезии за 3 месеца или повече след началото. Ликворът е с лека плеоцитоза и леко увеличен белтък, но без данни за олигоклоналност.(3)

ОДЕМ понякога трудно се разграничава от множествената склероза (МС), тъй като симптомите, характерни за двете демиелиниращи нарушения, включват загуба на зрение, слабост, изтръпване и загуба на равновесие. Както ОДЕМ, така и МС включват имунно-медиан реакции на миелин в мозъка и гръбначния мозък. Ауто-антитела, насочени срещу компонент на миелина, наречен миелинов олигодендрцитен гликопротеин (MOG), се откриват при 36-64% от децата с ОДЕМ, ето защо понякога диференциалната диагноза между ОДЕМ и първи пристъп на МС може да бъде затруднена.

Обичайно ОДЕМ протича като монофазно заболяване, докато пациентите с МС имат последващи епизоди на демиелинизация и изява на нова симптоматика. В повечето случаи

пациентите с ОДЕМ нямат нови лезии при контролни МРТ, докато за пациентите с МС е обичайно наличие на нови лезии в последващи MRI сканирания. Типични симптоми на ОДЕМ като повишена температура, главоболие и объркване, повръщане и гърчове обикновено не се наблюдават при хора с МС, въпреки че те могат да се наблюдават при педиатрична МС, особено при пациенти на възраст под 11 години. (4)

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА АДЕМ (1)

1. Първи епизод с клиника на многоогнищно засягане на ЦНС с възможна възпалителна причина;
2. Енцефалопатия, която не може да се обясни с температурата;
3. Абнормна МРТ с дифузни, недобре отграничени големи лезии в бялото мозъчно вещество (над 1-2 cm), рядко и T1 хипоинтензни лезии в сивото мозъчно вещество (базални ядра, таламус);
4. Без нови клинични или МРТ находки след 3 месеца;
5. Изключени други причини.

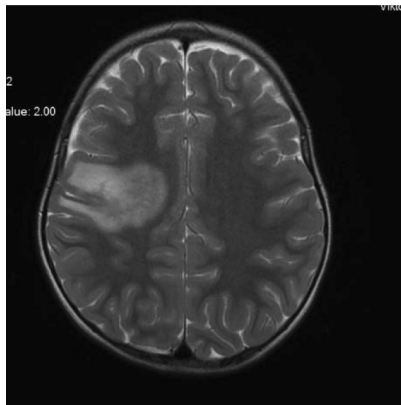
В малък процент от заболялите се отчита рецидивиращ ход на заболяването. За мултифазно протичане на ОДЕМ – МДЕМ, следва да се счита наличие на нов епизод над 3 месеца след началото на ОДЕМ с изява на различна от първия епизод огнищна неврологична симптоматика и енцефалопатия, при което в МРТ се установяват нови лезии.(3,7)

Антителата срещу миелинови олигодендрцитни гликопротеини (anti-MOG) са идентифицирани при деца с възпалителни/ демиелиниращи синдроми, класифицирани като ОДЕМ, МС, оптичен неврит, разстройства от невромиелитния оптичен спектър, клинично изолиран синдром, но по-често при деца с МДЕМ (6). Baumann и съавт. (12) съобщават за 8 деца с МДЕМ, като при всички в периода на проследяване са персистирали anti-MOG антитела. Всички ОДЕМ епизоди включват енцефалопатия, полифокална неврологична симптоматика и типична МРТ на главен мозък. Освен ОДЕМ епизоди, три деца са имали допълнителни клинични симптоми без енцефалопатия. Средната възраст на първоначалното представяне е била 3 години (диапазон: 1-7 години) и средната продължителност на проследяване 4 години (диапазон: 1-8 години). При изявата на нови неврологични признаци са отчетени и нови МРТ лезии (12). Fukushima и съавт. (10) докладват за случай на 20-годишна жена с 4 епизода на АДЕМ, съчетан с епилепсия, като при 3-тия епизод са установени и anti-MOG антитела, акоцирани с мултифазния ход на заболяването. За по-висока честота на anti-MOG (+) при деца, спрямо възрастни докладват и de Mol и съавтори (8) – 0,31/100 000 срещу 0,13/100 000, като 89% от децата с монофазно протичане са били серонегативни, а при 60% от тези с мултифазен ход са установени положителни anti-MOG антитела. Duignan и съавт. (9) в свое изследване докладват за положителни анти-MOG при 45 от 70 (64,3%) деца с остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) и при 24 от 25 (96%) деца с рецидивиращ ОДЕМ, като серопозитивни за дълъг период от време остават 35 от 43 анти-MOG положителни – 13/16 с АДЕМ и 22/27 с МДЕМ. В същата публикация се докладва за едва 13 деца с положителни анти-MOG антитела в изследвана група от 33 деца с NMOSD-neuromyelitis optica spectrum disorder /също заболяване, свързано с демиелинизация/ – т.е. около 39%. За сравнение едва около 5% от пациенти с МС в 3 предварително селектирани групи са с положителни антитела, като при тях се отчита и по-тежко протичане на заболяването – с тежко засягане на мозъчния ствол и гръбначния мозък, с висок процент на рецидив и неуспех на няколко тера-

пии, модифициращи заболяването.

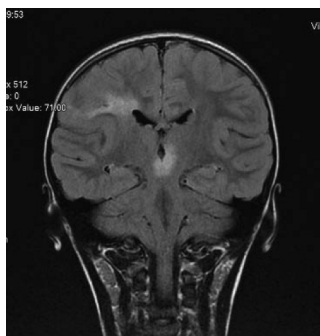
ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Момиче на 4-годишна възраст, постъпваща за пръв път в клиниката, от нормално протекла бременност и раждане, нормално ранно НПР. Преболедувала с ОВИ в началото на ноември 2019 г. с кашлица. Към 17-18.11.2019 г. забелязано „изкривяване“ ляв устен ъгъл и не затваряла добре лявото око. На 20.11.2019 г. била с над 38°C, по-отпусната, не можела да си движи лявата ръка, което прогресирало на следващия ден при установен хиперемичан орофарингс. Хоспитализирана в гр. Варна, проведена КТ на главен мозък с мнение за „ишемичен инсулт в басейна на дясна средна мозъчна артерия“. Проведена МРТ на главен мозък /Фиг. 1/ с мнение за ОДЕМ. Проведено и ликворно изследване – в норма. Лекувана с Медаксон, Манитол, Урбазон, вливания на глюкозо-солеви разтвори. Изписана с лечение с Медрол за 1 месец. Настъпило бързо обратно развитие на парезата, особено в ръката.

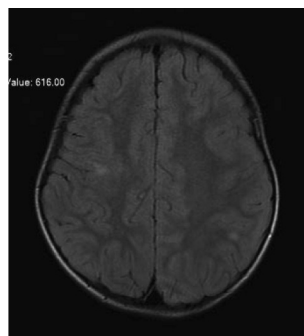


Фиг. 1.

В пълно здраве в периода след това до м.03.2020 г., когато 4 месеца след първия епизод забелязано, че извърта главата настрани като гледа в една точка, виждала „раздвоено“ и замъглено, били и спаднали клепачите, а лявото око било отклонено наляво. Била с изразена сънливост – спала над 14 часа. Хоспитализирана в Детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, установен хиперемичан орофарингс. Проведена нова МРТ на главен мозък с данни да нови дребни лезии в ляво и редукция на старата лезия вдясно фронтално /Фиг. 2, 3, 4 и 5/ и ново ликворно изследване – отново в норма. Продължила да бъде сънлива още 2-3 дни. Лекувана с Метилпреднизолон. Хоспитализирана в Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум“ от 13 до 18.05.2020 г – проведено ликворно изследване – б.о., както и ЕЕГ в норма. **Поставена диагнозата ОДЕМ с мултифазно протичане, поради наличие на 2 ен-**

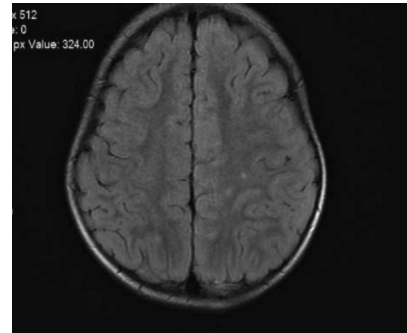


Фиг. 2.

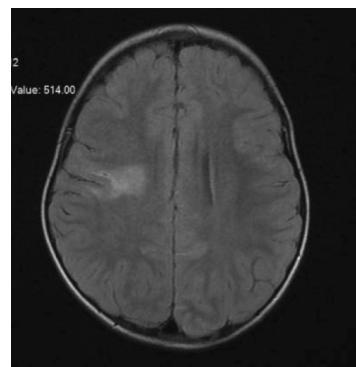


Фиг. 3.

цефалопатни епизода, липса на данни за МС и установени anti-MOG антитела в серум.

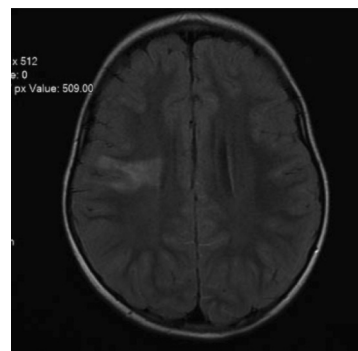


Фиг. 4

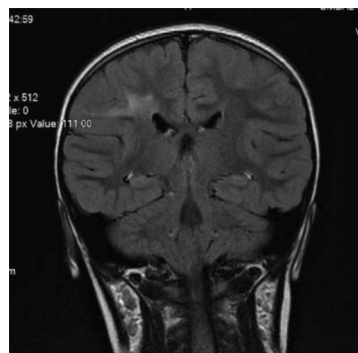


Фиг. 5

Проведена контролна МРТ на главен мозък на 20.7.2020 г. – персистира, с намален обем само първоначалната лезия вдясно паритално /Фиг. 6 и 7/.

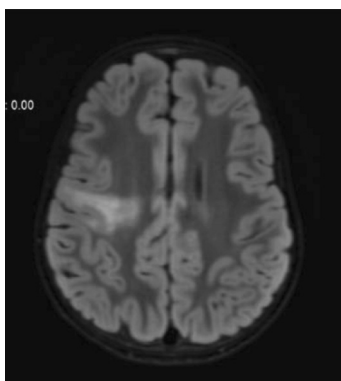


Фиг. 6.



Фиг. 7

На 15.09.2020 г. /около бмесеца по-късно/ на фона на предхождаща ОВИ е с изява на продължителен епилептичен статус за около 1 час 30 мин, латерализиран в леви крайници с начално трепкане на лявата лицева половина с пареза на лицевата мускулатура в хода на пристъпа, с последващо обхващане на левите крайници, също с паретичност в тях, по-отчетливо в ръката в хода на самия статус. Състоянието е преустановило спонтанно, без последващи оплаквания или следови парези. Хоспитализирана в детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, проведена ЕЕГ – с „леки иритационни прояви фронтално вляво, пароксизмална активност вдясно, фронтоцентрално“. Изписана с препоръка за лечение с валпроат. В хода на титрирането на лекарството е с изява на подобен пристъп, започващ с трепкане на лява лицева половина, преустановил след своевременно приложение на Диазепам и последващо и.в. Манитол и Дексаметазон. Проведена нова МРТ на главен мозък от 30.09.2020 г. /Фиг. 8/ – без динамика от предходно проведеното изследване на 21.07.2020 г.



Фиг. 8.

Неврологичен статус: Нормален при постъпване в Клиниката по детска неврология към УМБАЛНП „Св. Наум“; с вероятна лезия на п. oculomotorius при повторната хоспитализация през м.03.2020 г. в УМБАЛ „Св. Марина“, поради данни за спадане на клепачите и отведено ляво око наляво?

ОБСЪЖДАНЕ:

Представеният случай на дете на 4-годишна възраст с поне 2 епизода на поява на огнищна неврологична симптоматика в интервал по-голям от 3 месеца, предшествана от общо соматично заболяване с данни за възпалителен процес, трикратно нормално ликворно изследване и МРТ находка, с данни за нови мозъчни лезии при изява на новата симптоматика, но непокриващи критериите на MacDonald за множествена склероза ни дават основание да обсъдим мултифазно протичане на ОДЕМ. Получения положителен резултат за anti-MOG антитела е също в подкрепа на диагнозата, предвид установената по-висока честота при мултифазно протичане в детска възраст. Изявата на епилептични пристъпи е също възможен симптом, а персистирането на anti-MOG следва да се има предвид като рисков фактор за нов епизод на ОДЕМ, а също и като възможно обуславящ и други демиелинизиращи заболявания в рубриката на ADS (Acquired demyelinating disorders)

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В., Денева, Д., Асенова, А., Колева, М., Родопска, Е., Топалов, Н. Автоимунни енцефалити в детската възраст – критерии и алгоритъм за диагностика и лечение. Българска неврология. 2014, 18, 3, 194-200.
2. Георгиев, Д. 4.2 Остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ). В: Неврология. Под ред. На акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн. 609-610.
3. Миланов, И., Божинова, В., Иванов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на остри и автоимунни енцефалити и вирус индуцирани енцефалопатии 2019 г. Българска неврология. 2019, 20, 3.
4. Anilkumar, A., Foris, L., Tadi, P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. Stat Pearls Publishing, 2020.
5. Anlar, B., Basaran, C., Kose, G. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Outcome and Prognosis. Neuropediatrics 2003, 34, 4, 194-199.
6. Baumann, M., Hennes, E.M., Schanda, K. et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. Mult Scler. 2016, 22, 14, 1821-1829.
7. Benetto, L., Scolding, N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 75, 1, 22-28.
8. De Mol, C.L., Wong, Y.Y.M., van Pelt, E.D. et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Mult Scler. 2020, 26, 7, 806-814.
9. Duignan, S., Wright, S., Rossor, T., et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. Dev Med Child Neurol 2018, 60, 958-962.
10. Fukushima, N., Suzuki, M., Ogawa, R. et al. A case of anti-MOG antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis co-occurring with unilateral cerebral cortical encephalitis. Rinsho Shinkeigaku. 2017, 57, 11, 723-728.
11. Spadaro, M., Gerdes, L.A., Krumbholz M, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016, 3, 5, 257.
12. Tenembaum, S., Waters, P., Leite, M. et al. Spectrum of MOG Autoantibody-Associated Inflammatory Diseases in Pediatric Patients. Neurology. 2015, 84, 14.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева,

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“,

София 1113, ул. „Д-р Л.Русев“ 1,

e-mail: maya8410@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Maya Koleva,

Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“,

1113 Sofia, 1 „Luben Roussev“ str.,

e-mail: maya8410@abv.bg

ФАМИЛЕН, ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАН СЛУЧАЙ НА ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ С РАННО НАЧАЛО

М. Колева¹, В. Божинова^{2,4}, Д. Богданова⁴, Т. Тодоров³, А. Тодорова³

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ Генетична и медико-диагностична лаборатория „Геника“

⁴ УМБАЛНП „Св. Наум“

FAMILIAL, GENETICALLY VERIFIED CASE OF EARLY-ONSET FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Мускулна дистрофия, фациоскапулохумерална мускулна дистрофия; инфантилна ФСХД; ранно начало; D4Z4, SMCHD1 ген; DNMT3B ген.

M. Koleva¹, V. Bojinova¹, D. Bogdanova^{2,4}, T. Todorov³, A. Todorova^{2,3}

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

² Medical University – Sofia

³ Genetic Laboratory „Genica“

⁴ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Facioscapulohumeral muscular dystrophy accounts for one in 15,000-20,000 healthy people and is the third most common form of muscular dystrophy after Duchenne muscular dystrophy and myotonic muscular dystrophy. From a genetic point of view, there are 2 subtypes - FSHD 1 and FSHD 2, causing the same phenotype. The disease is usually expressed in the second or third decade of life, but a clinical picture is possible from birth to 60-70 years of age. The manifestation of clinical symptoms before the age of 10 is associated with an infantile form of the disease – infantile FSHD or FSHD with an early onset, the frequency of which is significantly lower than the form in adults. The early, infantile form of FSHD is due to a reduced number of D4Z4 repeats in a specific region of chromosome 4 and is associated with early onset of symptoms and faster and more severe evolution.

KEY WORDS: muscular dystrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, infantile FSHD, early onset FSHD, D4Z4, SMCHD1 gene; DNMT3B gene.

РЕЗЮМЕ

Фациоскапулохумералната мускулна дистрофия е третата най-често срещана форма на мускулна дистрофия след Duchenne мускулна дистрофия и миотонична мускулна дистрофия с честота 1:15 000-20 000 здрави хора. От генетична гледна точка се различават 2 подтипа – FSHD 1 и FSHD 2, причиняващи един и същи фенотип. Обичайно заболяването се експресира във втора-трета декада от живота, но е възможна клинична картина от раждането до 60-70-годишна възраст. Изявата на клинична симптоматика преди 10-годишна възраст се свързва с инфантилна форма на заболяването – инфантилна FSHD или FSHD с ранно начало, чиято честота е значително по-малка от формата при възрастни. Ранната, инфантилна форма на FSHD се дължи на намален брой D4Z4 повтори в специфичен участък на 4-та хромозома и се свързва както с ранна изява на симптомите, така и с по-бърза и неблагоприятна еволюция.

ВЪВЕДЕНИЕ

Фациоскапулохумералната мускулна дистрофия (FSHD; MIM158900) е третата по честота на разпространение форма на мускулна дистрофия след прогресивната мускулната дистрофия тип Duchenne и миотонична мускулна дистрофия (24). Според различни автори заболяването засяга около 1:8000 до 1:15 000-20 000 души. През 1884 г. за FSHD за първи път се съобщава от Landouzy и Dejerine (13), които обобщават нов модел на слабост, засягащ лицевите (facio), раменните (лопатните-scapulo) и горната част на ръката (раменните-humeral) мускули. През 1952 г. проучване на шест поколения семейство в Юта допълнително описва клиничните прояви на FSHD (14). Според диагностичните критерии, предложени от Международния фациоскапулохумерален консорциум (14, 24), FSHD обикновено се определя от характерната бавна прогресия на първоначално ограниченото разпределение на мускулната слабост (Таблица 1). Въпреки това, поради високата степен на вариабилност в клиничните прояви и наличието на усъвършенствана генетична диагностика, молекулярното тестване почти замени тези клинични диагностични критерии за FSHD (15).

Поради клиничната хетерогенност на заболяването и значимия напредък на генетичните изследвания, в днешно време тези критерии са с по-малка тежест пред генетичното верифициране на диагнозата.

ГЕНЕТИКА НА FSHD

Заболяването е с АД унаследяване, но в около 30% от случаите се касае за de novo мутация. От генетична и патофизиологична гледна точка заболяването се класифицира като два генетично различни типа FSHD, наречени FSHD тип 1 (FSHD1) и тип 2 (FSHD2).

FSHD 1 – е най-често срещаният тип (95%) от FSHD и отчита почти всички ранни случаи FSHD1 е доминиращо наследствено заболяване, причинено от генетичен дефект, локализиран в хромозомната област 4q35, където променливи делеции се появяват в матрица с повтарящ се тандем от 3.3 kb (D4Z4). **Здравите индивиди имат от 11 до повече от 100 копия (EcoRI 50–300 kb) повторения D4Z4, докато пациентите с FSHD1 имат само десет или по-малко повторения D4Z4 (<39 kb) на всяко копие на 4q35 (11, 12, 15).** Нарушаването на CpG метилирането (хипометилирането), свързано със свиване на повторения на D4Z4, води до хроматинова релаксация на 4q35 региона, което инициира производството на DUX4. При повечето пациенти с FSHD1 фрагментът EcoRI ва-

Табл. 1. Диагностични критерии за Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия (14, 24).

Включващи критерии	• Слабост на мускулите на лицето, раменната кост и раменния пояс (при фамилни случаи слабостта на лицето е налична при > 90% от засегнатите лица) • Слабост на мускулните групи на раменния пояс, по-изразена от тези на тазобедрения пояс (не е приложимо в тежко ранни случаи) • Автозомно-доминантен тип унаследяване при семейни случаи
Исключващи критерии	• Екстраокуларна или фарингеална мускулна слабост • Видни и дифузни контрактури на лакътя • Кардиомиопатия • Дистална симетрична сетивни нарушения • Дерматомиозитен обрив или признаци на алтернативна диагноза • Електромиографски доказателства за миотония или неврогенни потенциали
Допълнителни критерии	• Асиметрия на мускулна слабост • Низходяща последователност на участието • Ранна, често частична, коремна мускулна слабост (положителен знак на Бевор Brouwer) • По-късно и слабо засягане на делтовидни мускули • Типичен профил на раменете: прави ключици, наклонени напред рамене • Относително щадене на флексорите на врата • Селективна слабост на екстензорите на китката в дисталните горни крайници • По-късно и слабо засягане на мускулите на прасеца • Високочестотна загуба на слуха • Васкулопатия на ретината

рира от 15 до 38 kb. За разлика от това, пациентите с големи контракции на D4Z4 (едно до три повторения на D4Z4 с размер на EcoRI от 10-14 kb) обикновено се характеризират с ранно начало на симптоматиката, по-тежък фенотип и висока честота на системно засягане (4, 19, 21, 25). От друга страна, до 30% от случаите на FSHD1, потвърдени чрез генетично тестиране, могат да бъдат безсимптомни, особено тези с малки делеции (8-10 повторения D4Z4), които очертават най-лека край на тежестта на заболяването (17). Т.е. броят и размерът на фрагментите на D4Z4 практически е в обратно пропорционална корелация с клиничната тежест на FSHD (12, 14, 16, 20, 22).

FSHD2, представляващ по-малко от 5% от пациентите с клинично дефиниран FSHD, не е свързан с делеции на копия на D4Z4, а мутации на SMCHD1 (на хромозома 18p11) или DNMT3B гена (на хромозома 20q11) (12, 16, 21). Всеобхватното молекулярно генетично тестване на FSHD2 е сравнително сложно и досега не се извършва рутинно. Въпреки тези различни генетични механизми, обуславящи двата типа FSHD, заболяването не се различава по клиничните си характеристики.

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Заболяването се характеризира с типични прояви, но показва и значителна клинична хетерогенност по отношение както на изява на симптоми, тежест на засягане, така и възрастово начало на поява на симптоматиката. При пациентите с големи делеции и силно намален брой D4Z4 повтори клиниката обичайно е на конгенитално заболяване или с дебют в първите години от живота. Когато размерът на оставащия ДНК фрагмент е 10-13 kb, началото е между 1 и 16-годишна възраст. При средно големи делеции (16 kb размер на оставащия фрагмент) – между 8 и 22 години. При малки делеции и размер на оставащия фрагмент 35 kb началото е 15-23 години, но начални симптоми могат да се открият и към 6-7-мо десетилетие. Част от индивидите, носители на генетичния дефект, са с асимптомно или субклинично протичане (1). Заболяването протича в шест стадия, като първоначално се обхваща лицевата мускулатура – лицето става безизразно, нарушава се мимиката, затруднява се усмихването, както и плътното затваряне на клепачите. Последва десцендентно обхващане на раменния пояс с невъзможно издигане на ръцете встрани и нагоре, което значително затруднява ежедневно обслужване. Оформят се и

т.нар. криловидни лопатки – „scapulae alatae“. В хода на прогресията се установява и типичната асиметрия в засягане на мускулите на мишницата. Характерно и засягането на пекторалната мускулатура. Засягането на паравертебралната мускулатура води до значимо затруднение при изправяне от легнало положение, а нерядко се оформя и хиперлордоза. С ангажиране мускулатурата на тазовия пояс и стъпалото се отчита миопатен синдром, промяна в походката, която на моменти освен миопатна е и с елементи на степенност. Нарушава се възможността за изкачване и слизане по стълби – стадий 5, а с напредване на възрастта и до невъзможна самостоятелна, налагаща употреба на инвалиден стол – стадий 6. Пациентите с по-слабо проявени клинични симптоми и бавна прогресия на заболяването нямат значимо намаляване на преживяемостта.

FSHD В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ/РАННО НАЧАЛО

Инфантилната FSHD представлява около 10% (3 до 21%) от всички засегнати с FSHD т.е. с честота на разпространение около 1:100 000-200 000 (5, 9). В сравнение с класическата форма, FSHD при деца, наричана още инфантилна FSHD /термин, въведен първоначално от Brooke през 1977 г./ почти винаги е с тежко неврологично засягане и значими системни прояви – нарушения на слуха, съдови малформации на окото /предимно ретинални/, ЧНС засягане – епилепсия и поведенчески и интелектуални нарушения, сърдечно и/или белодробно засягане.

Инфантилната форма на заболяването може да бъде обусловена както от *de novo* мутация, така и унаследена от родител. Интересен е фактът, че нерядко засегнатият родител е с минимална клинична симптоматика и може да се представя със соматичен мозаицизъм на мутацията, водеща до FSHD.

FSHD 1 е с типично начало през второ-трето десетилетие (обикновено 15-30-годишна възраст). При изява на ранно начало на симптоматиката **преди 10-годишна възраст се касае за инфантилна форма на FSHD**. FSHD с ранно начало в детска възраст се разглежда като по-тежък, бързо прогресиращ вариант на FSHD, който зависи от генетичните фактори, най-вече от броя на повторните загуби на D4Z4. Известно е, че тежестта на протичане на заболяването се асоциира от една страна с намален брой D4Z4 повтори (по-малък брой повтори – по-тежко засягане), а от друга с възрастта на начало на симп-

томатиката – по-младата възраст се асоциира с по-тежка клиника и по-бърза прогресия (8, 22, 24). Първоначално инфантилната FSHD се е определяла като отделно заболяване с начало преди 2-годишна възраст – критерии на Brooke от 1977 г. (2). През 1994 г. Brouwer въвежда нови критерии (3), според които FSHD с ранно начало се е определя от (1) слабост на лицето преди 5-годишна възраст и (2) скапулохумерална слабост преди 10-годишна възраст. В литературата FSHD с ранно начало често се описва като тежък подтип, свързан с едно до три повторения D4Z4, тежка мускулна слабост и чести системни усложнения, включително епилепсия, слухови затруднения, аномалии на ретината (Синдром на Coats), интелектуални увреждания и сърдечни аритмии.

В най-многобройното провеждано досега проучване, обхващащо 32 деца с ранно начало на FSHD се докладват данни за предимно неврологично засягане и по-малко от очакваното системно засягане. Посочена е честота от около 1:100 000 при среден повтор D4Z4 от 5,3. Честотата на загуба на слуха, загуба на зрение, епилепсия и интелектуални увреждания е ниска и подобна на тази при възрастни с класически FSHD (9).

В публикувани резултати от метаанализ с 227 деца с ранна клинична симптоматика (10) се докладва за начало на симптоматиката на $2,8 \pm 2,8$ г., среден брой повтори D4Z4 – 4,8, над 70% de novo мутации. Неврологичната симптоматика е оценявана с Clinical Severity Score by Ricci („Ricci score“). Подобно на класическия FSHD фенотип и при ранните детски форми клиничната картина е със лицева, скапулохумерална, аксиална и перонеална мускулна слабост, а 40% от пациентите са зависими от инвалидни колички средно на около 17-годишна възраст. Скелетните деформации са налице при 70% от пациентите и включват лумбална хиперлордоза (51%), кифосколиоза (9%) rectus excavatum (2%) и множество деформации (8%). Приблизително 50% от пациентите с FSHD с ранно начало са имали системни характеристики (загуба на слуха, загуба на зрение, епилепсия, интелектуални увреждания, белодробни аномалии и сърдечни аномалии). Клиничната загуба на слуха, предимно високочестотна загуба без нужда от слухови апарати е най-честата характеристика (40%), а признаци на ретинопатия са открити при 41 от 112 тествани пациенти (37%). Епилепсията е налице при 18 пациенти (8%); 5 пациенти са имали локализирана (фокална) епилепсия, 2 пациенти са с генерализирана епилепсия и 11 пациенти са имали неклассифицирани епилептични припадъци. Под 10% са пациентите със сърдечно и белодробно засягане (10).

ДИАГНОЗА

Изразената лицева слабост, типичното за заболяването асиметрично засягане на раменната мускулатура, миопатната походка и в някои случаи наличието на фамиленост за „мускулна дистрофия“ са насочващи в посока на заболяването. Завишената креатинфосфокиназа (КФК), обичайно поне 5 пъти над нормата, ЕМГ данните за миогенна увреда са в подкрепа на диагнозата. Мускулната биопсия е неспецифична и би могла да покаже възпалителен процес. Провеждането на генетично изследване верифицира мутация в един от двата гена и дава информация за броя на D4Z4 повторите.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на момче на 16 г. Роден от нормално протекла бременност, без данни за асфиксия. Проходил „по-късно“. От ранна възраст правело впечатление, че лицето било по-безизразно, а впоследствие „не тичал бързо“. С напредване

на времето се появила слабост в раменния пояс, затруднили се ежедневните дейности. Походката се променила, появили се затруднения и при изправяне от клекнало или легнало положение. Изморявал се лесно при физическа дейност. Имал „зачервени очи“ заради „алергия“.

Фамиленост – баща, починал към 40-годишна възраст, с данни за „мускулна дистрофия“ – неуточнена, но по анамнеза със същата лицева слабост, прогресираща слабост в ръцете и нарушение на походката

Соматичен статус: изразена асиметрична хипотрофия на мускулите на мишниците /обиколка на дясната с 6 см по-малка от лявата/; scapulae alatae; умерено изразена лумбална хиперлордоза; хипотрофия на бедрената мускулатура и псевдохипертрофия на подбедриците; конюнктивални телеангиектазии.

Неврологичен статус: Краниални нерви – слабост на лицевата мускулатура при опит за максимално затваряне на очи, показване на зъби и надуване на бузи; Двигателна дейност – леко ограничен обем на пасивни движения в глезенните стави; Намалена мускулна сила в четирите крайника, по-изразено в проксималните мускулни групи с невъзможно повдигане на горни крайници от хоризонтално положение нагоре, затруднено клякане и изправяне с положителен симптом на Gowers, затруднено преминаване от легнало в седнало положение. ПЛП – невъзможно изпълнение; Атрофична мускулатура в областта на гръдния кош и корема. Сухожилни рефлекс – отслабени бицепсови рефлекс, силно отслабени стилорадиални рефлекс, отслабени коленни рефлекс, умерено живи Ахилови рефлекс, без патологичен рефлекс на Бабински. Координация – носопозаказалчна проба – в норма. Походка – по миопатен тип. Сетивност – съхранена. Тазови резервоари – контролира.

ИЗСЛЕДВАНИЯ:

Креатинфосфокиназа (КФК) – серум – 1157.69 U/L;

Иглена ЕМГ (Фиг. 1 А и В) от m. quadr fem., m. tibialis ant двустранно. В покой не се регистрира спонтанна активност. При волева активност, на фона на високоамплитудни АП, с характер на преднокоренчеви, се регистрират и АП с намалена продължителност, полифазни, с ниска амплитуда, с наситен запис при максимална мускулна контракция – с характер на миогенни.

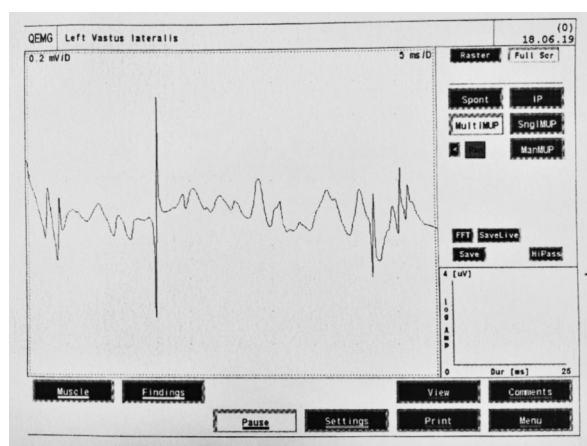
Проведено генетично изследване за ФСХД – установи се скъсяване на D4Z4-повторния участък във FSHD локуса, а именно:

Наличие на къси фрагменти за D4Z4-локуса с размери 20кб (EcoRI) и 17кб (EcoRI/BlnI) (=4 D4Z4 единици).

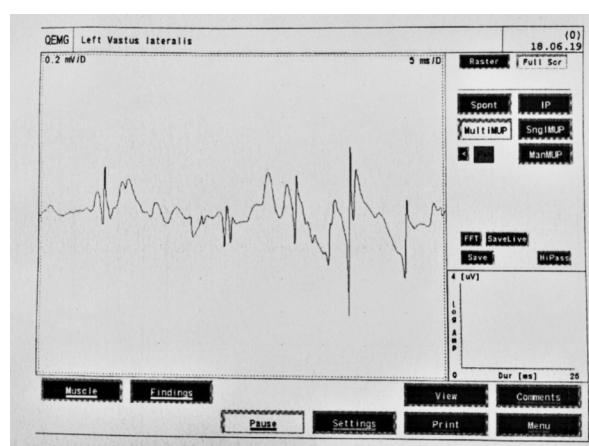
ОБСЪЖДАНЕ:

Представеният случай на FSHD с начало на симптоматиката в детска възраст отразява възможно по-тежката фенотипна изява на заболяването у деца, спрямо клиниката у възрастни с начало на симптоматиката обичайно във второ-трето десетилетие. При нашия пациент са налице няколко фактора, обуславящи по-неблагоприятен ход, а именно:

- ранна изява на клиничната симптоматика;
- силно намален брой D4Z4 повтори;
- фамиленост по бащина линия, също с тежък фенотип и летален изход на бащата на около 40 годишна възраст, респ. възможно и ефект на антиципация у нашия пациент;
- относително бърза прогресия – на 16-годишна възраст



A



B

Фиг. 1. А и В – ЕМГ на пациента с миогенна увреда.

момчето е вече в IV-V стадий, със засягане на всички основни групи скелетна мускулатура и нарушена походка.

Към настоящия момент липсва етиологично лечение, а пациентите следва да провеждат двигателна рехабилитация, както и редовно проследяване на зрение и слух, сърдечна и белодробна функция. В диференциално диагностичен план могат да се обсъждат пояс-крайник мускулни дистрофии, прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne /Becker, спинална мускулна атрофия тип Kugelberg-Welander. Генетичното изследване е от изключителна важност и е с диагностична стойност при над 95% от случаите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българско Дружество по Неврология.
2. Brooke, M.H. Clinical examination of patients with neuromuscular disease. *Adv Neurol* 1977, 17, 25-39.
3. Brouwer, O.F., Padberg, G.W., Wijmenga, C., Frants, R.R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol* 1994, 51, 387-394.
4. Chen, T.H., Lai, Y.H., Lee, P.L., Hsu, J.H., Goto, K., Hayashi, Y.K., Nishino, I., Lin, C.W., Shih, H.H., Huang, C.C., et al. Infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy revisited: Expansion of clinical phenotypes in patients with a very short ecori fragment. *Neuromuscul. Disord.* 2013, 23, 298-305.
5. Chen, T.H., Wu, Y.Z., Tseng, Y.H. Early-Onset Infantile Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: A Timely Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct, 21, 20, 7783.
6. Daxinger, L., Tapscott, S.J., van der Maarel, S.M. Genetic and epigenetic contributors to fshd. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2015, 33, 56-61.
7. Ferreboeuf, M., Mariot, V., Bessieres, B. et al. Dux4 and dux4 downstream target genes are expressed in fetal fshd muscles. *Hum. Mol. Genet.* 2014, 23, 171-181.
8. Goselink, R.J.M., Mul, K., van Kernebeek, C.R., et al. Early onset as a marker for disease severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 2019, 92, 378-385.
9. Goselink, R.J.M., Schreuder, T.H.A., van Alfen, N., et al. Facioscapulohumeral Dystrophy in Childhood: A Nationwide Natural History Study. *Ann Neurol.* 2018, 11, 84, 5, 627-637.
10. Goselink, R.J.M., Voermans, N.C., Okkersen, K., et al. Early onset facioscapulohumeral dystrophy - a systematic review using individual patient data. *Neuromuscul Disord* 2017 Dec, 27, 12, 1077-1083.
11. Hamel, J., Tawil, R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics.* 2018, 15, 863-871.
12. Himeda, C.L., Jones, P.L. The Genetics and Epigenetics of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2019, 20, 265-291.
13. Lek, A., Rahimov, F., Jones, P.L., Kunkel, L.M. Emerging preclinical animal models for FSHD. *Trends Mol. Med.* 2015, 21, 295-306.
14. Liew, W.K.M., van der Maare, I.S.M., Tawil, R. Chapter 32 – Facioscapulohumeral Dystrophy. In: *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence.* 2nd ed. Academic Press; San Diego, CA, USA, 2015, 620-630.
15. Lim, K.R.Q., Nguyen, Q., Yokota, T. DUX4 Signalling in the Pathogenesis of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 729-735.
16. Magdinier, F., Upadhyaya, M. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Genetics. eLS John Wiley & Sons, Ltd.; Hoboken, NJ, USA, 2018, 1.
17. Mah, J.K., Chen, Y.W. A pediatric review of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J. Pediatr. Neurol.* 2018, 16, 222-231.
18. Mul, K., Lassche, S., Voermans, N.C., Padberg, G.W., Horlings, C.G., van Engelen, B.G. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pr. Neurol.* 2016, 16, 201-207.
19. Nikolic, A., Ricci, G., Sera, F., Bucci, E., et al. Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1–3 d4z4 reduced alleles: Experience of the fshd italian national registry. *BMJ Open.* 2016, 6, 007798.
20. Ruggieri, L., Mele, F., Manganello, F., et al. Phenotypic variability among patients with d4z4 reduced allele facioscapulohumeral muscular dystrophy. *JAMA Netw. Open.* 2020, 3, 204040.
21. Statland J.M. Chapter 30 – Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Rosenberg, R.N., Pascual, J.M., editors. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease.* 6th ed. Academic Press; San Diego, CA, USA, 2020, 511-523.
22. Steel, D., Main, M., Manzur, A., Muntoni, F., Munot, P. Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019, 61, 964-971.
23. Tawil, R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004, 4, 51-54.
24. Tawil, R., Kissel, J.T., Heatwole, C., Pandya, S., Gronseth, G., Benatar, M. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American As-

sociation of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Neurology. 2015, 85, 357-364.

25. Trevisan, C.P., Pastorello, E., Tomelleri, G., Vercelli, L., Bruno, C., Scapolan, S., Siciliano, G., Comacchio, F. Facioscapulo-humeral muscular dystrophy: Hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions. Eur. J. Neurol. 2008, 15, 1353-1358.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева,

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“,

София 1113, ул. „Д-р Л.Русев“ 1,

e-mail: maya8410@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Maya Koleva,

Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“,

1113 Sofia, 1 „Luben Roussev“ str.,

e-mail: maya8410@abv.bg

ГЕЛАСТИЧНИ ПРИСТЪПИ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАИ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

И. Александрова^{1,2}, Е. Славкова¹, Д. Денева¹, Н. Топалов^{2,3}, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ-София

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“

GELASTIC SEIZURES – CASE PRESENTATION AND REVIEW OF THE LITERATURE

I. Aleksandrova^{1,2}, E. Slavkova¹, D. Deneva¹, N. Topalov^{2,3}, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, MHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

³ Imaging Diagnostics Department, MHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Gelastic seizures are a rare type of seizures in which laughter is the main ictal manifestation. They are mostly seen in patients with hypothalamic hamartomas and in some of those cases they are combined with premature puberty.

We present two cases of patients with gelastic seizures – with hypothalamic hamartoma and with pilocytic astrocytoma. The first case is of an 8-year-old boy diagnosed with central precocious puberty at the age of 3, when magnetic resonance imaging (MRI) showed hypothalamic hamartoma. From the age of 7 years the child has been experiencing epileptic seizures with the characteristic of gelastic – he smiles, laughs, with loss of consciousness for a few seconds, during which he becomes pale and performs stereotyped movements with his head. The patient also reports 3 secondary generalized tonic-clonic seizures. In another patient – 5-year-old girl, seizures with ictal laughter and tonic deviation of the mouth to the left were described. EEG showed epileptiform and slow-wave changes in the right centro-parietal region. A cystic formation in the right frontal lobe with a mass effect on the surrounding structures was found on computed tomography.

In the presence of gelastic seizures MRI should be performed to look for hypothalamic hamartoma. Less commonly such seizures have been reported in symptomatic frontal and temporal lobe epilepsy, as well as in cryptogenic cases.

KEY WORDS: gelastic seizures, hypothalamic hamartoma, symptomatic epilepsy.

РЕЗЮМЕ

Геластичните пристъпи са рядък вид епилептични пристъпи, при които смехът е основната иктална проява. Типични са при хипоталамични хамартоми като в тези случаи често се съчетават с преждевременен пубертет.

В статията са разгледани два клинични случая на изява на геластични пристъпи – при пациент с хипоталамичен хамартом и при пациент с фронтално-дялов астроцитом.

Представен е случай на момче на 8-годишна възраст, при което, по повод на преждевременен пубертет на 3-годишна възраст, е проведена магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък с визуализиран хипоталамичен хамартом. От 7-годишна възраст при детето се изявяват епилептични пристъпи с характеристиката на геластични – момчето се усмихва, смее се, неконтakтно е за няколко секунди, при което става по-бледо и извършва стереотипни движения с главата. Налице са и 3 вторично генерализирани тонично-клонични пристъпа. Вторият случай е на момиче на 5-годишна възраст, при което се изявяват пристъпи, протичащи с иктален смях и тонично отклонение на устния ъгъл наляво при ЕЕГ данни за епилептиформени и бавновълнови промени в десните центрo-париетални отвеждания. В компютърната томография се визуализира кистозна формация вдясно фронтално с мас ефект спрямо околните структури.

Наличието на геластични пристъпи налага провеждане на МРТ за търсене на хипоталамичен хамартом. По-рядко такива пристъпи се описват при симптоматични фронтални и темпорално-дялови епилепсии, както и епилепсии с неизвестна етиология.

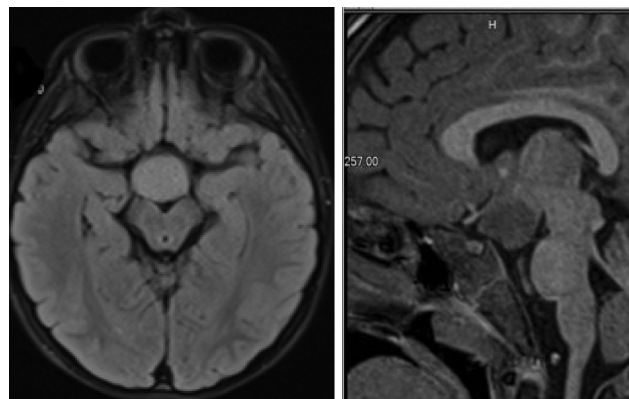
КЛЮЧОВИ ДУМИ: геластични пристъпи, хипоталамичен хамартом, симптоматична епилепсия.

ВЪВЕДЕНИЕ

Геластичните пристъпи (ГП) са рядък вид епилептични пристъпи, при които смехът е основната иктална проява (21).

Най-често се регистрират при пациенти с хипоталамични хамартоми, по-рядко се описват при фронтална и темпорално-дялова епилепсия, както и при епилепсии с неизвестна етиология. Характерно за хипоталамичните хамартоми (ХХ) е, че те сами генерират епилептичните пристъпи, което е свързано с тяхната анатомо-функционална организация (19). Дебютът на геластичните пристъпи обикновено е в кърмаческа възраст, а по-късно могат да се изявят генерализирани тонично-клонични (ГТКП) и фокални пристъпи със семиология, най-често от темпоралния и фронталния дял (2, 15, 21). Клиничната изява при пациентите с геластични пристъпи и хипоталамични хамартоми (ГП-ХХ синдром) варира от фокална епилепсия при пациенти с нормален интелект до тежка епилептична енцефалопатия с клиника на синдрома на Lennox-Gastaut, с тежък когнитивен дефицит и поведенчески промени (2). Описани са и случаи с начало на ГП в по-късна възраст, както и много леко протичане на пристъпите, които се описват от пациентите като „вътрешно желание за смях“ (22).

там поради персистиране на геластичните пристъпи. На фона на двойна антиепилептична терапия не се отчитат нови ГТКП, но персистират геластични пристъпи.



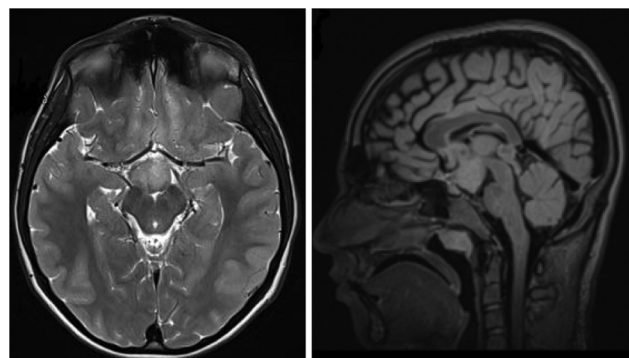
Фиг. 1. МРТ на 3-годишна възраст – формация в областта на хипоталамуса, вероятно хипоталамичен хамартом.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Представени са два клинични случая на изява на геластични пристъпи – при пациент с хипоталамичен хамартом и при пациент с фронтален пилоцитен астроцитом.

Клиничен случай 1

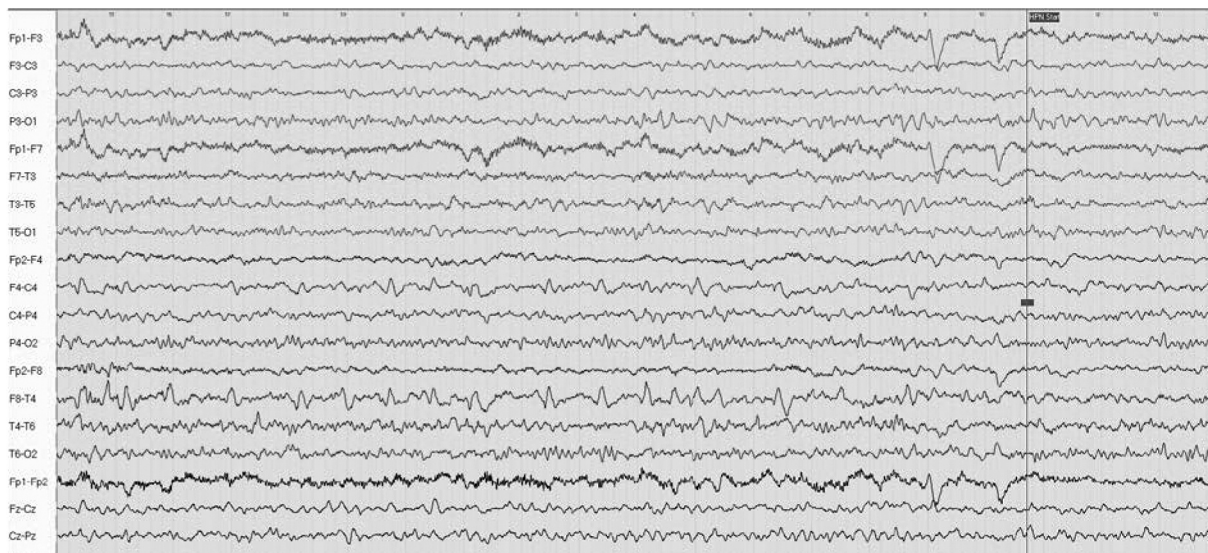
Пациентът е момче на 8 години, което е родено от нормално протекли бременност и раждане, и е с последващо нормално невро-психично развитие. На 3-годишна възраст момчето е диагностицирано с преждевременен централен пубертет, проведена е магнитно-резонансна томография (МРТ), в която се визуализира хипоталамичен хамартом (Фиг. 1). На 8-годишна възраст е проведена повторна МРТ, която не показва динамика в наводката (Фиг. 2). От 7-годишна възраст започват епилептични пристъпи с характеристиката на геластични – момчето се усмихва, смее се, неконтakтно е за няколко секунди, при което става по-бледо и извършва стереотипни движения с главата. В рамките на 1 година се изявяват 3 генерализирани тонично-клонични пристъпа. Родителите отчитат и поведенчески промени – момчето става по-нервно, раздразнително и избухливо. По време на хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ е проведена ЕЕГ, която е без патологични отклонения. Започната е терапия с валпроат, впоследствие е добавен леветираце-



Фиг. 2. МРТ на 8-годишна възраст – без динамика в обема на формацията.

Клиничен случай 2

Пациентът е момиче на 5 години, което е родено от нормално протекли бременност и раждане, и е с нормално невро-психично развитие. Момичето е хоспитализирано в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ по повод на пристъпи, протичащи с иктален смях и тонично отклонение



Фиг. 3. ЕЕГ – епилептиформни и бавновълнови промени в десните центрo-темпорални отвеждания.

на устния ъгъл наляво. Проведена е ЕЕГ, която показва епилептиформни и бавновълнови промени в десните центро-темпорални отвеждания (Фиг. 3) и компютърна томография (КТ), в която се визуализира кистозна формация вдясно фронтално с мас ефект спрямо околните структури (Фиг. 4). Проведено е оперативно лечение, а хистологично е доказан пилоцитен астроцитом.



Фиг. 4. КТ – формация вдясно фронтално с мас ефект спрямо околните структури.

ОБСЪЖДАНЕ

Описаните два случая илюстрират едни от най-честите причини за геластични пристъпи – наличие на хипоталамичен хамартом и изява на ГП в рамките на симптоматична фронтално-дялова епилепсия.

Геластичните пристъпи са кратки и стереотипни, като при пациентите с хипоталамични хамартоми могат да бъдат първата клинична изява (15, 16). Смехът е механичен (липсва вътрешно чувство на радост), не се наблюдава нарушение на съзнанието, чести са автономните симптоми (зачервяване, разширение на зеницата, кардио-васкуларни симптоми) (21). В ЕЕГ могат да се регистрират няколко интериктални находки – забавена основна активност, интериктални фокални или мултифокални промени (основно фронтални или темпорални) или генерализирана пароксизмална активност, както и нормална находка (7, 13, 20).

Първият случай показва относително класическо протичане на синдрома ГП-ХХ – първоначална изява на терапевтично резистентни ГП, впоследствие на ГТКП, наличие на централен преждевременен пубертет и поведенчески нарушения (нервност, агресивност, дефицит на вниманието) при нормален интелект. Около 40% от пациентите с ХХ и с неврологична симптоматика имат преждевременен пубертет, докато пациентите, първоначално диагностицирани с ендокринологична патология, обикновено са с по-леко засягане на нервната система, с нормален интелект и без епилепсия, което до голяма степен зависи и от типа и разположението на ХХ (21). Деца с ГП-ХХ са с нормален интелект преди изявата на епилептичните пристъпи, но при прогресия на заболяването често се отчитат поведенчески проблеми (дефицит на вниманието, хиперактивност, нервност, агресивност), възможни са когнитивен дефицит и психиатрична симптоматика (депресивни епизоди, тревожно разстройство, по-рядко психотични епизоди), което в голяма степен зависи от продължителността на заболяването, тежестта на епилептичния синдром и наличието на ЕЕГ промени (6, 21). Пациентите с по-късно начало на епилептичните пристъпи обикновено са с по-добра прогно-

за – често без значими поведенчески проблеми и с нормален интелект. Рискът за възникване на друг тип пристъпи е свързан с продължителността на епилепсията, но не и с възрастта на начало на епилепсията, обема на формацията и близостта ѝ до мамиларните телца (2). Пациентите с когнитивен дефицит, поведенчески проблеми и преждевременен пубертет са по-често с по-големи лезии, обхващащи задния и преден хипоталамус (2). Интрахипоталамичните лезии са свързани предимно с изявата на ГП, когнитивен дефицит и психиатрична симптоматика, а парахипоталамичните лезии – с преждевременен пубертет, което е свързано често с по-големите им размери и притискане на хипофизата (1).

Berkovic и съавт. описват клиничния ход при пациентите с ГП-ХХ синдром, който включва епилепсия с ранно начало, когнитивен регрес, поведенчески проблеми, централен преждевременен пубертет в около 40% от случаите (2). Посочва се широк спектър от клинична изява (2, 3, 21): 1) ранно начало на епилептичен синдром при деца с нормално невро-психично развитие до този момент и с тежко протичане, с развитие на терапевтично резистентни генерализирани пристъпи, когнитивен дефицит, поведенчески промени, аутистично поведение (клиничен ход, наподобяващ синдром на Lennox-Gastaut), с или без преждевременен пубертет; 2) първоначална изява на геластични пристъпи, а впоследствие – на други терапевтично-резистентни фокални пристъпи, развитие на когнитивен дефицит и поведенчески промени; 3) дебют на ГП в по-късна детска възраст, включително в юношеството, с последващо развитие на резистентни фокални пристъпи. Описват се и значително по-леки случаи на пациенти с по-късно начало на епилептичните пристъпи, които са редки и добре повлияващи се от антиепилептични медикаменти, като обикновено в тези случаи прогноза е по-добра – децата са без значими поведенчески проблеми и с нормален интелект (15, 18, 19, 21). При описания от нас клиничен случай на момче с ХХ началото на пристъпите е относително късно (на 3-годишна възраст), като, въпреки че ГП показват терапевтична резистентност, с антиепилептичната терапия на този етап са овладени генерализираните тонично-клонични пристъпи, детето е с нормален интелект, но с поведенчески особености.

Често ГП при ХХ се отличават с терапевтична резистентност, приложението на кортикостероиди, вагус нерв стимулация и кетогенна диета също в редица случаи няма ефект (10, 20). Хирургичното третиране на ХХ при възрастни пациенти води до ремисия на пристъпите при около 1/3 от случаите. (17). При сравняване обаче с по-добрите резултати например при хирургичното лечение на темпорално-дялови епилепсии, резултат на хипокампадна склероза, се повдига въпросът за наличието на придружаващи екстрахипоталамични лезии, а при липса на такива – на функционални екстрахипоталамични промени в резултат на процеса на „вторична епилептогенеза“ (10, 17, 19, 20, 21). Определени са няколко фази в процеса на вторична епилептогенеза (17). В първата фаза епилептиформните разряди, регистрирани във „вторичните зони“, се генерират от „първичната зона“ – хипоталамичния хамартом. При втория стадий епилептиформни разряди се регистрират във вторичните зони и продължават да персистират и след премахване на първичната лезия, но с течение на времето постепенно затихват. През третата фаза тези разряди персистират и след премахване на първичната лезия и не затихват. Неврофизиологични и функционални невроизобразяващи изследвания показват, че ХХ сами генерират геластичните пристъпи, които се определят от авторите като „истински диенцефални пристъпи“ (2, 3, 9, 20). Например в РЕТ е описан хипермета-

болизъм в ХХ по време на ГП, а по време на SPECT – хиперперфузия на ХХ с обхващане и на таламуса в някои случаи (3, 20). Други SPECT показват, че генерирането на ГП е от граничната зона между ХХ и нормалния хипоталамус, а пропагацията включва хипоталамуса, nucleus mediodorsalis thalami, ипсилатералния путамен и понтинния сегмент (2, 9, 20). Nucleus mediodorsalis thalami има връзки с орбиталната и префронталната кора, предната част на gyrus cinguli и париеталния кортекс, които са свързани с вторичната епилептогенеза и когнитивните нарушения при пациентите (2, 20). Именно връзките на хипоталамуса с фронталния дял, таламуса и лимбичния кръг стоят в основата на вторичната епилептогенеза, водеща до възникването на резистентни фокални и генерализирани пристъпи (3, 10, 21). Поради това, въпреки че с напредване на възрастта се наблюдава тенденция за намаляване и ремисия на геластичните пристъпи, в около 75% от пациентите се изявяват друг вид пристъпи – най-често с фронтална или темпорална семиология, както и генерализирани – например тонични и атонични пристъпи (7, 15, 21).

Синдромът ГП-ХХ се определя като „потенциално обратима епилептична енцефалопатия” поради възможността за спиране на еволюцията и дори частично подобрение при хирургично пълно отстраняване на формацията, но резултатите зависят от продължителността и тежестта на клиничната презентация, което е пряко свързано с промените в екстрахипоталамичните структури (7, 21). Във връзка с измененията, които настъпват при дълга еволюция в резултат на вторичната епилептогенеза, се препоръчва своевременно хирургична интервенция за предотвратяване на развитието на поведенчески проблеми, когнитивен дефицит и еволюция към епилептична енцефалопатия (21).

Геластични пристъпи се описват при фронтални и темпорално-дялови, както и при криптогенни епилепсии (4, 8, 12, 20, 23, 25, 26). Счита се, че при генериране на смеха участват няколко структури – фронталният и темпоралният неокортекс, зрителните, мирисните и слуховите асоциативни зони, лимбичната система с gyrus cinguli и мозъчният ствол (4). Фронталният дял е свързан с моторния аспект на смеха, като формира верига, включваща предната част на gyrus cinguli, префронталната кора, оперкуларната зона, с проекция през моторната кора към вентралната част на ствола (11). Докато при ХХ геластичните пристъпи „са неестествени”, несвързани с усещане за радост, при темпорални ГП смехът може да бъде както „принудителен, немотивиран”, така и „естествен”, свързан с приятно усещане и често с нарушение на съзнанието (20). В случаи на криптогенни епилепсии с ГП пристъпите могат да се генерират от двата фронтални дяла и след това да се разпространят към съседните фронто-темпорални зони или могат да водят началото си от темпоралните дялове (4). Chai и съавт. обобщават клиничната картина при пациент с криптогенна геластична епилепсия с начало на пристъпите от десния темпорален дял (4). Описват се случаи на ГП при орбито-фронтални и префронтални тумори, дисплазии, тумори в областта на gyrus cinguli, невроцистицеркоза (8, 12, 23, 26). В представения от нас втори случай е налице голяма туморна формация във фронталния дял, а единствената клинична изява са геластичните пристъпи. Геластични пристъпи при структурни лезии във фронталния и темпорален дял са описани от редица автори. Oehl и съавт. наблюдават пациент с ГП с първоначално вътрешно усещане за „радост”, последвано от смях, с начало на пристъпите от долния темпорален дял (14). Dericioglu и съавт. описват пациент с темпорална дисплазия, с изява на кратки епизоди на смях със загуба на съзнание и постиктална амнезия

(5). Kovacs и съавт. обобщават резултатите при 19 пациенти с ГП, 1/3 от които са с ХХ, 1/3 – с темпорално-дялова епилепсия и 1/3 – с фронтално и париетално-дялова епилепсия или са с неизяснена причина (11). Unnwongse и съавт. описват случай с ГП в резултат на трансмантелна кортикална дисплазия, простираща се от десния латерален вентрикул към gyrus frontalis superior (24).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличието на геластични пристъпи налага провеждане на МРТ за търсене на хипоталамичен хамартом. По-рядко такива пристъпи се описват при симптоматични фронтални и темпорално-дялови епилепсии, както и при случаи с неизвестна етиология. Геластичните пристъпи са често терапевтично резистентни, а при прогресия на заболяването се прибавят и друг тип фокални и генерализирани пристъпи, възможни са когнитивен регрес и поведенчески нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arita, K., Ikawa, F., Kurisu, K. et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg*, 1999, 91, 2, 212-220.
2. Bercovic, S., Arzimanoglou, A., Kuzniecky, R. et al. Hypothalamic Hamartoma and Seizures: A Treatable Epileptic Encephalopathy. *Epilepsia*, 2003, 44, 7, 969-973.
3. Castro, L., Ferreira, L., Teles, L. et al. Epilepsy syndromes related with hypothalamic hamartoma. *Seizure*, 2007, 16, 1, 50-58.
4. Chai, Y., Adamolekun, B. Cryptogenic Gelastic Epilepsy Originating from the Right Temporal Lobe. *Med Princ Pract*, 2010, 19, 2, 153-158.
5. Dericioglu, N., Cataltepe, O., Tezel, G. et al. Gelastic seizure, due to right temporal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 2005, 7, 2, 137-141.
6. Errichiello, L., Striano, P., Galletta, D., Striano, S. Psychiatric features in gelastic epilepsy and hypothalamic hamartoma: long-term psychodiagnostic observations. *Neurol Sci*, 2014, 35, 469-471.
7. Harvey, A., Freeman, J. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol*, 2007, 14, 2, 60-64.
8. Joswig, H., Rejas-Pinelo, P., Suller, A. et al. Surgical treatment of extra-hypothalamic epilepsies presenting with gelastic seizures. *Epileptic Disord*, 2019, 21, 3, 307-317.
9. Kameyama, S., Masuda, H., Murakami, H. Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartoma: an ictal SPECT study. *Epilepsia*, 2010, 51, 11, 2270-2279.
10. Kerrigan, J., Ng, Y., Chung, S., Reigate, H. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol*, 2005, 12, 2, 119-131.
11. Kovacs, S., Diehl, B., Wehner, T. et al. Gelastic seizures: Incidence, clinical and EEG features in adult patients undergoing video-EEG telemetry. *Epilepsia*, 2015, 56, 1, e1-e5.
12. Mohamed, I., Otsubo, H., Shroff, M. et al. Magnetoencephalography and diffusion tensor imaging in gelastic seizures secondary to a cingulate gyrus lesion. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2007, 109, 2, 182-187.
13. Mullatti, N., Selway, R., Nashef, L. et al. The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 2003, 44, 10, 1313-1319.
14. Oehl, B., Biethahn, S., Schulze-Bonhage, A. Mirthful gelastic seizures with ictal involvement of temporobasal regions. *Epileptic Disord*, 2009, 11, 1, 82-86.
15. Oehl, B., Brandt, A., Fauser, S. et al. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 2010, 51, 10, 2116-2123.
16. Parvizi, J., Le, S., Foster, B. et al. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in

- 100 patients. *Brain*, 2011, 134, Pt10, 2960-2968.
17. Scholly, J., Valenti, M., Staack, A. et al. Hypothalamic hamartoma: Is the epileptogenic zone always hypothalamic? Arguments for independent (third stage) secondary epileptogenesis. *Epilepsia*, 2013, 54, Suppl. 9, 123-128.
18. Striano, S., Striano, P., Cirillo, S. et al. Small hypothalamic hamartomas and gelastic seizures. *Epileptic Disord*, 2002, 4, 6, 129-133.
19. Striano, S., Striano, P., Coppola, A., Romanelli, P. The syndrome of gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: Severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia*, 2009, 50, Suppl. 5, 62-65.
20. Striano, S., Santulli, L., Ianniciello, M., et al. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: Facts, hypotheses and perspectives. *Epilepsy & Behavior*, 2012, 24, 1, 7-13.
21. Striano, S., Striano, P. Clinical features and evolution of the gelastic seizures hypothalamic hamartoma syndrome. *Epilepsia*, 2017, 58, Suppl. 2, 12-15.
22. Sturm, J., Andermann, F., Berkovic, S. Pressure to laugh: an unusual epileptic syndrome associated with small hypothalamic hamartoma. *Neurology*, 2000, 54, 4, 971-973.
23. Tran, T., Truong, V., Wilk, M. et al. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav*, 2014, 35, 34-41.
24. Unnwongse, K., Wehner, T., Bingaman, W. et al. Gelastic seizures and the anteromesial frontal lobe: A case report and review of intracranial EEG recording and electrocortical stimulation case studies. *Epilepsia*, 2010, 51, 10, 2195-2198.
25. Valentin, A., Lazaro, M., Mullatti, N. et al. Cingulate epileptogenesis in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 2011, 52, 5, e35-39.
26. Zhou, Y., Zhu, L., Jin, B. et al. Gelastic seizures caused by subtle focal cortical dysplasia in the inferior frontal gyrus: three case reports. *J Neurol Sci*, 2017, 376, 140-142.

In memoriam



Почина нашия скъп и многоуважаван колега,

д-р Стайко Сарафов

Преждевременната кончина на д-р Сарафов е огромна загуба за неврологичната гилдия. В нашата памет той оставя светлия спомен за един изключително всеотдаен лекар, напълно отдаден на своята работа и на своите пациенти, високо уважаван от колегите си за неговия професионализъм, скромност и честност, любим лекар на своите пациенти.

Д-р Стайко Иванов Сарафов е роден на 12.09.1961 г. в гр. София. Завършва медицина през март 1988 г. Работи шест месеца като общо практикуващ лекар в гр. Златна Панега. От 1 октомври 1988 г. е асистент в Клиниката по нервни болести при УМБАЛ „Александровска“. Придобива специалност по нервни болести през 1992 г. и лиценз по клинична електромиография през 2009 г. През 2004 г. защитава дисертация на тема: „Клинични, лабораторни, инструментални и терапевтични проучвания при амиотрофична латерална склероза“ с научен ръководител проф. Елена Цветанова, дмн. От тогава неизменно участва във всички международни научни форуми по латерална амиотрофична склероза. Като признание за неговата дейност, Клиниката по нервни болести при УМБАЛ „Александровска“ е включена в Европейската мрежа за ЛАС – ENCALs.

От 2008 г. провежда интензивни клинично-генетични и епидемиологични проучвания на фамилната транстиретинова амилоидна полиневропатия. Във връзка с провеждането на тези изследвания преминава през обучение в Клиниката Мауо, САЩ. Научната му дейност е високо оценена като той получава три първи награди на XII Национален конгрес по неврология, май 2011 г., Самоков, на XV Национален конгрес по неврология, юни 2016 г. и на XIX Национален конгрес по неврология, както и две на международни награди – първо място на постер на екипа на Първия европейски конгрес по TTR-FAP, Париж, 2015 г. и също на Втория конгрес по ATTR, Берлин, 2019 г. Многократно е канен като лектор и има изнесени орални презентации по дисертационната тема на международно равнище: Порто, Рио де Жанейро, Париж, Берлин, Виена, Москва, Скопие и др. Участва в написването на Европейския консенсус за проследяване на асимптомните носители на мутации, причиняващи фамилна транстиретинова амилоидоза и Националния консенсус за диагностика, лечение и проследяване на фамилна транстиретинова амилоидоза.

Лектор и организатор е на две Международни школи за специалисти от Централна и Източна Европа по фамилна транстиретинова фамилна амилоидоза, в които участват лекари от Израел, Русия, Унгария, Полша, Румъния, Словения, Хърватска, Сърбия и Македония.

През 2019 г. защитава дисертационен труд на тема: „Клинико-генетични и епидемиологични проучвания при транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия и при фамилната и наследствената латерална амиотрофична склероза“ и придобива научната степен „Доктор на медицинските науки“.

Д-р Сарафов разработва и въвежда селективна скринингова програма за изследване на носителство в засегнатите от транстиретинова фамилна амилоидоза семейства и програма за проследяване на асимптомните носители, които имат огромно практическо значение за ранната диагностика и ранното започване на лечението. Д-р Сарафов изгради висок научен авторитет в българската и европейската научна общност.

Поклон пред паметта на д-р Стайко Сарафов!