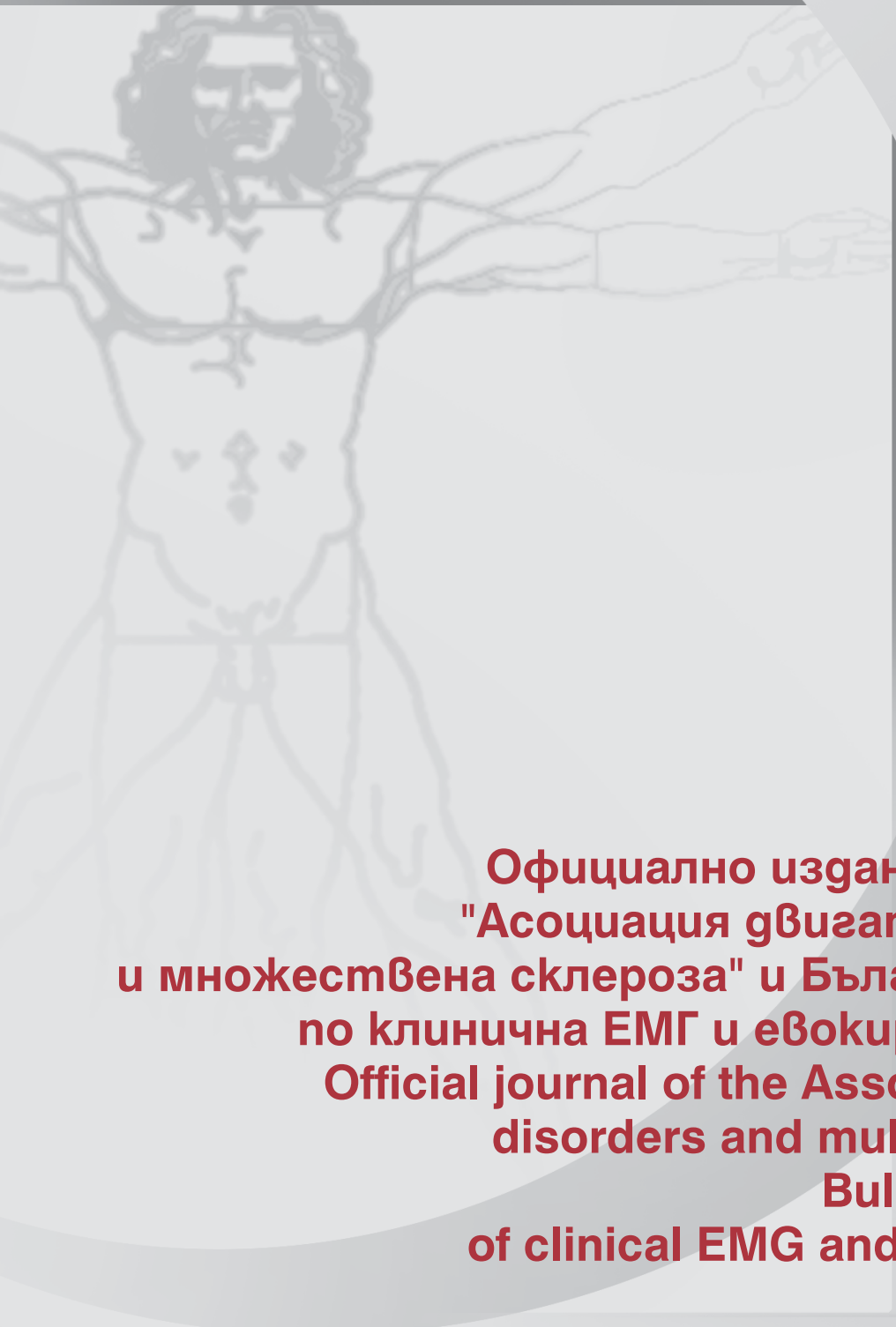


Двигателни Нарушения

България

Movement Disorders

Bulgaria



Официално издание на Сдружение
"Асоциация дъвигателни нарушения
и множествена склероза" и Българска асоциация
по клинична ЕМГ и евокирани поменциали
Official journal of the Association movement
disorders and multiple sclerosis and
Bulgarian Association
of clinical EMG and evoked potentials

**Editorial board:**

Alberto Albanese, Milan, Italy
Angelo Antonini, Padova, Italy
Carlo Colosimo, Roma, Italy
Dirk Dressler, Hannover, Germany
Giancarlo Comi, Milan, Italy
Nikolaos Grigoriadis, Thessaloniki, Greece
Vladimir Kostic, Belgrade, Serbia

Dessislava Bogdanova, Sofia
Dimitar Maslarov, Sofia
Ivailo Tournev, Sofia
Ivo Raichev, Sofia
Lachezar Traikov, Sofia
Nikolay Topalov, Sofia
Paraskeva Stamenova, Sofia
Sonia Ivanova, Sofia
Veneta Bojinova, Sofia

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Secretary:

Nevena Kamenova

Редакционна колегия:

Алберто Албанезе, Милано, Италия
Анджело Антонини, Падуа, Италия
Владимир Костич, Белград, Сърбия
Джанкарло Коми, Милано, Италия
Дирк Дреслер, Хановер, Германия
Карло Колосимо, Рим, Италия
Николаос Григориадис, Солун, Гърция

Венета Божинова, София
Десислава Богданова, София
Димитър Масларов, София
Ивайло Търнев, София

Иво Райчев, София
Лъчезар Трайков, София
Николай Топалов, София
Параскева Стаменова, София
Соня Иванова, София

Главен редактор:

Иван Миланов

Секретар:

Невена Каменова

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

Инструкции към авторите 3

Instructions for the authors.....3

Етични принципи 5

Ethical principles 5

ОБЗОРИ

REVIEWS

И. Миланов
ВТОРИЧНИ ПАРКИНСОНОВИ СИНДРОМИ
С РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ 9

I. Milanov
SECONDARY PARKINSONIAN SYNDROMES
WITH VARIOUS ETIOLOGIES 9

Н. Каменова, И. Миланов
НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ ПРИ
КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ: РОЛЯТА НА
FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA 26

N. Kamenova, I. Milanov
NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN
ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE
OF FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA 26

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ORIGINAL PAPERS

И. Ванева
МОНИТОРИРАНЕ НА АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
И ПУЛС – ПОМОЩ ПРИ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА
ДИАГНОЗА НА ЕПИЛЕПСИЯ.....34

I. Vaneva
BLOOD PRESSURE AND PULSE
MONITORING – HELP IN THE DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF EPILEPSY 34

И. Ванева
ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ –
ВЪЗРАСТОВ ДИАПАЗОН НА НАЧАЛНИТЕ
ПРОЯВИ ДО ПОСТАВЯНЕ НА ПЪРВАТА
ДИАГНОЗА.....39

I. Vaneva
JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY –
AGE RANGE FROM THE INITIAL
MANIFESTATIONS TO THE FIRST
DIAGNOSIS 39

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

CASE REPORTS

Р. Кръстева, К. Станчева, И. Миланов
КЛИНИЧНА И ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКА
ДИАГНОСТИКА НА ПЪРВИЧЕН
ОРТОСТАТИЧЕН ТРЕМОР 45

R. Krasteva, K. Stancheva, I. Milanov
CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHIC
DIAGNOSIS OF PRIMARY ORTHOSTATIC
TREMOR 45

А. Мургова, Н. Каменова, С. Иванова
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА
ПСЕВДО-АБДУЦЕНТНА ПАРЕЗА 52

A. Murgova, N. Kamenova, S. Ivanova
CLINICAL CASE OF
PSEUDO-ABDUCENS PALSY 52

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Българската Асоциация за Двигателни Нарушения издава списание „Двигателни нарушения България“, два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на двигателните нарушения (Паркинсонизъм, Дистонии, Хорея, Множествена склероза, Невро-мускулни заболявания, Заболявания на периферната нервна система и др.). Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помества актуална информация, рецензии на статии и книги. Списанието публикува и статии, изписани изцяло на английски език.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Графиките, фигурите и илюстрациите трябва да бъдат отпечатани всяка на отделен лист.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, както на английски така и на български език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методики и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методики, резултати, обсъждане и литература. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения – до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и литература. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и литература и да бъдат до 10 стандартни страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязва с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и черно-бели фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да бъдат обозначени местата за включване на таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят в SI и да се изписват на латиница.

Литература

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорните, като се отпе-

чатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – тези на латиница. Заглавията на цитираните статии да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литературата. Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в литературата е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.

Примери

Статия на кирилица

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Научна статия

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache, Goatsdby, P.J., Silbertein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992, pp.348.

Публикациите трябва да се изпращат на e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com или записани на диск на адрес:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ №1; София 1113

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

"Movement Disorders Bulgaria" is a journal, publishing original articles on various movement disorders topics (Parkinsonism, Dystonia, Chorea, Multiple Sclerosis, Neuromuscular Diseases, Peripheral Nervous System diseases, etc.) twice a year. Manuscripts are considered for publication provided they have not been published elsewhere. All articles undergo peer review. The journal publisher reviews, scientific articles, short communications, case reports, and letters to the editor. All materials must be submitted in English. Reviews should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages; for short communications and case reports – 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures, and references; and for letters to the editor – 1 page.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:**Title page should include:**

- a. Title
- b. Name(s) of the author(s).
- c. Name(s) of the institution(s) where work was carried out. If there are more than two authors from different institutions their names should have a reference superscript index.

- d. Detailed mailing address

Second page should include a brief abstract (30 lines) organized in Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, and Keywords (no more than 6) in an alphabetical order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and Legends. All data should be given in SI. All abbreviations should be explained when appearing for the first time.

Figures:

All figures should be numbered and submitted on separate sheets. The first author's name and the number of the figure should be placed on the back of each figure sheet.

Pictures:

Only black and white, high contrast, high quality glossy photographic prints should be submitted. Colored illustrations will be included in the journal at extra cost.

Tables:

All tables should be numbered and submitted on separate sheets including appropriate headers and captions with a minimum explanatory text. The location of the figures, pictures, and tables should be indicated with a pencil in the text.

References:

Citations of articles in the text should be supplemented by reference numbers in brackets. The list of citations

should be organized in an alphabetical order according to the first author's last name. References may contain up to 30 titles for reviews, up to 20 for articles, and up to 10 for short communications. The journal should be abbreviated according to Index Medicus. Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic.

Examples of references:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Ferrari, M.D., Haan, J., Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goatsosby, P.J., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992, pp.348.

Please submit the manuscript to email:
nevena_kamenova@yahoo.com.

Acad. Prof. Dr. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc,
Editor-in-chief of "Movement Disorders"
University Hospital "St. Naum"
Department of Neurology,
Ljuben Russev str. 1
1113 Sofia, Bulgaria

Сдружение Асоциация Двигателни нарушения и МС издава списание Двигателни нарушения България два пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с болести с двигателни нарушения и Множествена склероза. Приемат се само непубликувани материали.

Етични принципи на Двигателни нарушения България

Двигателни нарушения България 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 Двигателни нарушения България, 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, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

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 Двигателни нарушения България 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

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Двигателни нарушения България са всички реклами да идентифицират ясно рекламодаителя 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. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Двигателни нарушения България.

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.

Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

Movement disorders Bulgaria journal 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.

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 constitute 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 interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or in-

accuracy 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 Movement disorders Bulgaria 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.

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

Movement disorders Bulgaria seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audience, 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. Movement disorders

ders Bulgaria 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.

ОБЗОР / REVIEW

ВТОРИЧНИ ПАРКИНСОНОВИ СИНДРОМИ С РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ

РЕЗЮМЕ

ВТОРИЧНИ ПАРКИНСОНОВИ СИНДРОМИ
С РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ*Иван Миланов**Медицински университет – София
Катедра по неврология
УСБАЛНП „Св. Наум“*

ABSTRACT

SECONDARY PARKINSONIAN SYNDROMES
WITH VARIOUS ETIOLOGIES*Ivan Milanov**Medical University of Sofia
Department Neurology
University hospital for treatment in Neurology and
Psychiatry „St. Naum“*

Паркинсоновият синдром освен при Паркинсонова болест, се проявява и при множество други невродегенеративни и хередодегенеративни заболявания. Освен това вторичен паркинсонов синдром може да бъде предизвикан от съдови заболявания, мозъчни тумори, травми, хидроцефалия, възпалителни и метаболитни заболявания, интоксикации, различни медикаменти.

Най-голямо значение за клиничната практика има съдовият паркинсонизъм. Това заболяване все още не е изяснено нозологично. От създаването на теорията за „атеросклеротичния паркинсонизъм“ през 1929 година до 80^{те} години имаше тенденция за преувеличаване на ролята на съдовия паркинсонизъм. Сега е известно, че съдовият паркинсонизъм може да бъде причина за около 3% от случаите с паркинсонов синдром. Той може да се приеме при наличие на широко разпространени лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество.

Летаргичният енцефалит няма практическо значение за възникването на паркинсонов синдром с възпалителна етиология в наши дни. Все още обаче се описват единични случаи на остър паркинсонов синдром възникващ при различни енцефалити. В съвременното общество добива значение паркинсоновият синдром при пациенти със СПИН, развили HIV енцефалопатия, или вследствие на възникващите опортю-

The parkinsonian syndrome is found not only in patients with Parkinson's disease, but also in various other neurodegenerative and heredodegenerative diseases. Secondary parkinsonian syndrome may be caused by vascular diseases, brain tumours, brain trauma and hydrocephalia, inflammatory or metabolite diseases, intoxications and various drugs.

The vascular parkinsonism is most important for the clinical practice. However, the nosology of this disease is not clarified yet. Since 1929 when the theory of the „atherosclerotic parkinsonism“ has been proposed, until 80th years a tendency for exaggeration the role of the vascular parkinsonism existed. Now it is well known, that vascular parkinsonism may cause about 3% of the parkinsonian syndromes. Vascular parkinsonism is accepted if wide spread lesions in the brain deep white matter are found.

The lethargic encephalitis has no practical importance for the parkinsonian syndromes with inflammatory aetiology nowadays. However single cases of acute parkinsonian syndrome during various encephalitis are still being reported. In the modern times more important is the parkinsonian syndrome in patients with AIDS and HIV encephalopathy, or after opportunistic infections.

Parkinsonian syndromes after various intoxications or drugs are becoming rarer nowadays. Anyway tumours and brain trauma are still important possible explanation for parkinsonian syndrome. Some rare heredodegenera-

нистични инфекции.

Паркинсонови синдроми вследствие на интоксикации и медикаменти, се наблюдават все по-рядко. Туморите и травмите не бива да се забравят като възможна причина за паркинсонов синдром. Някои рядко срещани хередодегенеративни заболявания също трябва да се имат в предвид в диференциалната диагноза. Синдромът на скования човек е вероятно аутоимунно заболяване, но се включва в групата на вторичните паркинсонови синдроми от диференциално-диагностични съображения.

В заключение, наличието на паркинсонов синдром все още не означава Паркинсонова болест и понякога е необходимо доста сериозно диференциално-диагностично търсене за поставяне на правилната диагноза.

Ключови думи: Паркинсонови синдроми, мозъчносъдова болест, травми, паранеопластични синдроми, хередодегенеративни заболявания

Паркинсоновият синдром (паркинсонизъм) е по-скоро клинична, отколкото етиологична общност, защото може да бъде предизвикан от различни патологични процеси, водещи до увреждане на екстрапирамидната система. Паркинсоновият синдром може да бъде предизвикан от три основни причини. На първо място той може да бъде първичен (идиопатичен) синдром при Паркинсонова болест и други невродегенеративни заболявания. В някои случаи, към основните симптоми на паркинсоновия синдром се добавят и други симптоми, формиращи така наречените Паркинсон-плюс синдроми, характерни за определени невродегенеративни заболявания. Тези заболявания включват: кортикобазална дегенерация, заболявания с преобладаваща деменция (болест на Alzheimer, болест на Pick, болест с дифузни телца на Lewy), синдромът паркинсонизъм-амиотрофична латерална склероза, множествена системна атрофия (стрионигрална дегенерация, синдром на Shy-Drager, оливопон-

tive diseases have also to be bared in mind in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. The stiff person syndrome is probably an autoimmune disease, but it was included in the group of secondary parkinsonian syndromes in order not to forget it in the differential diagnosis.

In conclusion the finding of a parkinsonian syndrome doesn't mean necessarily a Parkinson's disease. Sometimes a serious differential diagnosis is needed in order to find the correct diagnosis.

Key words: Parkinsonian syndromes, cerebrovascular disease, trauma, paraneoplastic syndromes, hereditary degenerative diseases

тоцеребеларна атрофия), прогресивна палидална атрофия и прогресивна супрануклеарна парализа. Вторичен паркинсонов синдром може да възникне при възпалителни (енцефалит, СПИН, субакутен склерозиращ паненцефалит, болест на Creutzfeldt-Jakob, гъбични инфекции), метаболитни (хипокалциемия, хронична хепатоцеребрална дегенерация) и съдови заболявания (мулти-инфарктни, болест на Binswanger), мозъчни тумори, хидроцефалия, травми, интоксикация (MPTP, въглероден окис, манган, цианид, метанол) и медикаментозно въздействие. На трето място вторичният паркинсонов синдром може да възникне при различни хередодегенеративни заболявания (10). Групата на хередодегенеративните заболявания включва: цероидна липофусциноза, болест на Gerstmann-Straussler-Scheinker, болест на Hallervorden-Spatz, болест на Huntington, х-свързана дистония-паркинсонизъм, болест на Machado-Joseph, митохондриалните цитопатии със стриарна некроза,

невроакантоцитоза, синдром на таламична деменция, болест на Wilson и някои други по-рядко срещани заболявания.

Паркинсоновият синдром се проявява с четири основни симптома: тремор в покой, брадикинезия, мускулна ригидност и нарушение на постуралните рефлексии (10). Тези четири симптома могат да бъдат изразени в различна степен както при всеки индивидуален пациент, така и в зависимост от заболяването, което причинява синдрома и фазата на развитие, в което се намира заболяването.

Паркинсонов синдром при увреждания на централната нервна система

Съдов паркинсонизъм

Съдовият паркинсонизъм е заболяване, което все още не е изяснено нозологично (23). През 1929 година Critchley създава теорията за „атеросклеротичния паркинсонизъм“, като различна нозологична общност от Паркинсоновата болест. Заболяването включва нарушена походка (с къси крачки) и феномени на замръзване, тремор, липсваща синкинезия на ръцете при ходене, деменция, пирамидни белези, тазово-резервоарна и емоционална инконтиненция, псевдобулбарна парализа и дизартрия (24). Симптомите са двустранно симетрични, пациентите имат анамнеза за артериална хипертония и влошаването на симптомите е стъпалообразно. Този клиничен синдром се е отдавал на множествени инфаркти в базалните ганглии. По-късно терминът е заменен с по-общото понятие „съдов паркинсонизъм“, защото няма ясна връзка между артериосклерозата и съдовите лезии, които потенциално предизвикват паркинсоновия синдром (25). Съдовите лезии включват множество мозъчни лакуни засягащи базалните ганглии, васкулопатията на бялото мозъчно вещество по типа на болестта на Binswanger и дилатацията на периваскуларните пространства. Много рядко заболява-

нето може да се причини от исхемична лезия на substantia nigra (25). Инфаркти в областта кръвоснабдявана от предната мозъчна артерия с лезии на допълнителната моторна зона също могат да предизвикат паркинсонов синдром. Лезиите могат да бъдат разположени навсякъде в областта на корово-подкоровите моторни кръгове на базалните ганглии, но не бива да засягат вътрешния pallidum, моторната кора и пирамидния път (25). Съдовият паркинсонизъм включва лезии вследствие на исхемия, хипоксия, хеморагии и ексцитотоксична увреда. Причина за съдовата увреда могат да бъдат мозъчният инфаркт (12), по-рядко кръвоизлив, както и антифосфолипидният синдром (13). По-късно, през 1981 година Critchley коригира своята теория и създава термина „съдов псевдопаркинсонизъм“ (25). Понятието псевдопаркинсонизъм означава наличие на симптоми подобни на паркинсоновите, обаче не е все още ясно дефинирано.

През 1987 година беше създадена теорията за „паркинсонизъм в долната част на тялото“ (lower body), като форма на атеросклеротичната мозъчно-съдова болест (23). Беше установено, че нарушението на походката, което прилича на старческа походка се изразява в апраксия на походката и атаксия, корелира при МРТ с нискоинтензитетни лезии в перивентрикуларното бяло мозъчно вещество. Засягането на перивентрикуларното бяло мозъчно вещество води до предимно засягане на проводните пътища свързани с долните крайници, а не с горните (24). Възможно е обаче промените в бялото мозъчно вещество при възрастни хора да нямат никаква връзка с паркинсоновия синдром, а да бъдат просто находка срещаща се често при възрастни хора (24). Походката се характеризира с изразени затруднения при тръгване и обръщане, бавни и къси стъпки с провлачване на краката и стъпване на широка основа (25). Нарушено е равновесието и постуралните рефлексии, но са запазени син-

кинезиите на ръцете при ходене. Не се установява тремор и акинезия в горните крайници, тялото не е приведено напред (25).

След дългогодишното надценяване на съдовият паркинсонизъм, днес е известно, че той е причина само за 3% от случаите с паркинсонов синдром (25). Липсата на ясни диагностични критерии поставя под съмнение реалната честота на съдовия паркинсонизъм. Все пак не може да не се приеме наличието на широко разпространени лезии в дълбокото бяло мозъчно вещество като причина за паркинсонов синдром (24). Тази подкорова атеросклеротична енцефалопатия (болест на Binswanger) се характеризира с прогресираща деменция и наличие на съдови рискови фактори. Първият симптом може да бъде атипична походка с елементи на паркинсонизъм и атаксия. Критериите за поставяне на диагнозата болест на Binswanger включват деменция, невроизобразяващи данни за двустранно разреждане на дълбокото бяло мозъчно вещество и поне две от находките: съдови рискови фактори, фокална мозъчносъдова болест, или подкорова мозъчна дизфункция (паркинсонизъм). При някои пациенти може да е налице синдром подобен на прогресивната супрануклеарна парализа. Паркинсоновите симптоми обикновено не се повлияват от леводопа.

Съгласно съвременните критерии съдовият паркинсонизъм в типичните случаи започва внезапно, в по-късна възраст, прогресира бързо и в анамнезата са налице множество рискови фактори за съдово заболяване (25). В други случаи, при пациенти с хронична мозъчна исхемия и лакунарни исхемични лезии, засягащи подкоровото бяло мозъчно вещество, началото на заболяването е постепенно. Характеризира се със симетрични симптоми (едностранни при инфаркт в областта на базалните ганглии), от които най-ранният и изявеният е засягането на походката, с брадикинезия в долните крайници, изяви феномени на замръз-

ване и малки крачки. Походката може да има едновременно елементи на паркинсонизъм и атаксия. Освен това налице е лека мускулна ригидност, много рядко тремор, псевдобулбарна пареза, пирамидни белези, деменция, емоционална инконтиненция, инконтиненция на урина и дизартрия. Заболяването прогресира стъпалообразно, след което се достига до плато без по-нататъшна прогресия и симптомите не се повлияват от леводопа. За поставяне на диагнозата е необходимо пациента да има анамнеза за хипертония, прекарани мозъчни инфаркти, липидни нарушения, антикардиолипидни антитела и системна мозъчно-съдова болест (24). Диагнозата трябва да се подкрепи с данни от невроизобразяващите методи поне за два инфаркта в базалните ганглии. МРТ трябва да показва данни за засягане на подкоровото бяло вещество на мозъка по типа на подкоровата атеросклеротична енцефалопатия (болест на Binswanger). Паркинсоновите симптоми не трябва да се подобряват от прилагане на леводопа.

Ясно е, че поставянето на диагноза „съдов паркинсонизъм“ трябва да става внимателно, тъй като това заболяване е много по-рядко срещано от Паркинсоновата болест и то само при пациенти с типична анамнеза, клинични симптоми, установени лезии чрез невроизобразяващите методи и неповлияващи се от леводопа. В някои случаи се налага отдиференциране на съдовия паркинсонизъм от прогресивната супрануклеарна парализа, множествената системна атрофия и кортикобазалната дегенерация (25).

При тези пациенти се провежда лечение на мозъчно-съдовата болест. Паркинсоновите симптоми не се повлияват от лечение с леводопа (25).

Травматичен паркинсонизъм

Възможността травмата да предизвиква паркинсонов синдром е обсъждана за първи път още от

James Parkinson през 1817 година. През XIX век е имало увлечение по травматичния паркинсонизъм, като се е смятало, че всичко, от емоционалната до физическата травма може да бъде причина за заболяването (24). През XX век вече се е смятало, че само мозъчното сътресение може да доведе до паркинсонов синдром (24). След втората световна война става ясно, че травмата много рядко може да предизвика паркинсонов синдром.

Травматичен паркинсонизъм може да се развие след остра, или хронична черепно-мозъчна травма (23). За да се приеме травматично обусловен паркинсонов синдром, остро настъпил след травма, е необходимо травмата да бъде достатъчно силна за да предизвика мозъчна контузия. Това трябва да се потвърди чрез установяване на структурни увреди на базалните ганглии или мезенцефалона посредством невроизобразяващи методи. Увреждането на мезенцефалона може да настъпи вследствие на базилярна фрактура, кръвоизлив, инфарктиране, или супра- и инфра-тенториално херниране. При камшичният удар на главата след катастрофа може също да настъпи аксонална увреда в средния мозък (24). Необходимо е времето от травмата до развитието на синдрома да бъде достатъчно кратко. Паркинсоновият ригидно-брадикинетичен синдром често е едностранен, треморът е различно изразен. По-късно синдромът обхваща и другата половина на тялото, добавят се нарушение на походката, постурална нестабилност, пирамидни белези, когнитивни нарушения и главоболіе. По-рядко паркинсоновият синдром може да наподобява прогресивна супрануклеарна парализа, или хемиатрофия-хемипаркинсонизъм (24).

Хроничната черепно-мозъчна травма предизвиква бавно развиващ се паркинсонов синдром (23). Освен това се появяват тремор, когнитивни нарушения, личностови промени, психоза, атаксия и дизартрия, поради което състоянието е известно под името

dementia pugilistica. Невроизобразяващите методи показват генерализирана мозъчна атрофия и често cavum septum pellucidum. Патоанатомично се установява загуба на неврони и поява на неврофибрилаторни кълба в substantia nigra, gyrus hippocampi и амигдалата. Предполага се, че синдрома се предизвиква от хронично травматизиране на мозъчния ствол и множествени микрохеморагии.

При част от пациентите леводопа терапията е ефективна и винаги трябва да се опита.

Паркинсонизъм при хидроцефалия

Хидроцефалия с различна етиология може да предизвика паркинсонов синдром (23).

Най-честа причина е хидроцефалията с нормално налягане. Тя се дължи на нарушена поради някаква причина абсорбция на ликвора в арахноидните вили, поради което се класифицира като подтип на екстравентрикулната обструктивна хидроцефалия. Нарушената абсорбция води до преходно повишаване на ликворното налягане, с последващо разширение на мозъчните вентрикули. Тогава интравентрикулното налягане спада, но силата действаща върху повърхността на вентрикулите нараства (закон на Pascal), което води до по-нататъшно разширение на вентрикулите, които увреждат пирамидните пътища, особено частта свързана с долните крайници. Това води до типично нарушение на походката с атаксия, а засягането на базалните ганглии и мозъчната кора водят до деменция, инконтиненция на урина от засягане на фронталния дял и развит паркинсонов синдром с тремор, брадикинезия и мускулна ригидност. Понякога могат да се появят очедвигателни нарушения, нистагъм, пирамидни белези, епилептични припадъци и нарушение на съзнанието. Заболяването прогресира бавно (24). Невроизобразяващите методи показват разширение на вентрикулната система, без съществена корова атрофия.

Някои от пациентите се повлияват от леводопа, но шънтирането си остава основно лечение. За съжаление около 30% от пациентите получават различни усложнения след шънтиране и само 20% се подобряват клинично. Лумбалната пункция с изваждане на 50 мл ликвор има прогностична стойност по отношение на добрият ефект от хирургичната интервенция, ако в следващите дни води до подобряване на симптомите, предимно на уринарните нарушения. При някои пациенти периодичните лумбални пункции остават терапевтична алтернатива.

Екстравентрикулната хидроцефалия, предизвикана от други причини, извън хидроцефалията с нормално налягане, като черепно-мозъчна травма, субарахноиден кръвоизлив и субдурален хематом може също да предизвика паркинсонов синдром (23). Типично е нарушението на походката с малки крачки, към което се добавят ригидност, позиционна брадикинезия (по-слабо изразена в легнало положение) и рядко тремор в покой (21). При всички случаи са налице симптоми от страна на пирамидната и малкомо-зъчната система. Заболяването започва симетрично от долните крайници

Интравентрикулната обструктивна хидроцефалия също предизвиква паркинсонов синдром (23). Тя се предизвиква от стеноза на акведукта, тумори в задна черепна ямка, черепно-мозъчна травма, енцефалити и болест на Paget. Клиничната картина не се различава от тази при екстравентрикулната хидроцефалия, предизвикана от други причини, извън хидроцефалията с нормално налягане. Състои се от комбинация от паркинсонови, пирамидни и малкомо-зъчни симптоми.

Паркинсонизъм при структурни мозъчни лезии

Мозъчните тумори са най-честа причина за паркинсонов синдром, който се представя с поне два от

основните симптоми (23). Паркинсоновият синдром се предизвиква или вследствие на директна компресия на базалните ганглии, или вследствие на дисфункция на нигростриарния, или кортико-стрио-палидо-таламо-кортикалния път (22). Туморите в стриатума предизвикващи паркинсонов синдром са редки. По-често причина за синдрома са тумори във фронталната, париеална и темпорална област, третия вентрикул, мезенцефалона и таламуса, които компресират, или засягат базалните ганглии или мезенцефалона. Глиомите и менингеомите са най-често срещаният вид тумори, по-рядко се наблюдават метастатични тумори, лимфоми и фибросаркоми. Субдуралният хематом, ако компресира базалните ганглии, или мезенцефалона също може да предизвика паркинсонов синдром, който се възстановява след евакуацията на хематома. Стриарен абсцес, мезенцефален туберкулом, съдови малформации и кисти в задна черепна ямка могат също да предизвикат паркинсонов синдром. Рядко болестта на Behcet (2), антифосфолипидния синдром (13), или мозъчен инсулт (12) могат да предизвикат паркинсонов синдром.

Паркинсонов синдром с възпалителна етиология

Различни инфекциозни заболявания могат да предизвикат паркинсонов синдром, който да се прояви по време на развитието на заболяването, или след него (15). Такива заболявания са морбили, Японски тип В енцефалит, западен конски енцефалит, кърлежов енцефалит, полиомиелит, инфекции предизвикани от цитомегаловируси, HIV, Influenza тип А, гъбични и паразитни инфекции (16).

Летаргичният енцефалит (болест на von Economo) се предизвиква от неидентифициран вирус, вероятно мутирал от групата на инфлуенца вирус (15). По същото време света е бил обхванат от пандемия на най-тежката в историята на човечеството инфлуен-

ца, известна под името „испански грип“, от която умират над 40 милиона души за една година. Много е вероятно неидентифицираният вирус предизвикал пандемията от инфлуенца (вероятно мутирал вирус) да е предизвикал и пандемията от летаргичен енцефалит. Причинителят на заболяването не е могло да бъде изолиран. Заболяването е започнало във Виена през месец януари 1917 година (има данни за случаи още през 1915 година в Румъния) и описано за първи път от von Economo през същата година. След Австрия обхваща и Франция, през следващата година се разпространява епидемично в цяла Европа, Америка и Китай, а през 1919 година добива пандемично разпространение, като обхваща Индия, Япония, Африка и Австралия. Пандемията достига своя пик през 1925 година, постепенно отзвучава до 1926 година, до 1935 година се появяват единични случаи и след 1940 година няма съобщени нови случаи на заболяване.

Заболяването е дебютирало като неспецифична вирусна инфекция с фарингеални симптоми и леко повишена температура, към които скоро се добавят патологична сомнолентност, или непрекъснат сън в продължение на няколко дни, или седмици и вътрешна и външна офталмоплегия. При лумбална пункция при 50% от пациентите се установява хиперпротеиноракия с лимфоцитна плеоцитоза. Типичните сомнолентно-офталмоплегични клинични прояви в острата фаза предполагат възпалително увреждане на мезенцефалона (16). При някои пациенти се е наблюдавала ажитираност вместо сомнолентност, както и брадикинезия, мутизъм, хорей и миоклонии. Тази остра фаза на заболяването е продължавала няколко седмици и при 30-40% от пациентите е завършвала със смъртен изход. Останалите пациенти са се възстановявали напълно, или са имали остатъчни симптоми: нарушение на цикъла сън-бодърстване, когнитивни и поведенчески нарушения (социопатно, или компулсивно пове-

дение), афазия, епилептични пристъпи, тикове, миоклонии, дистония, булимия и затлъстяване. Тези симптоми предполагат засягане и на мозъчната кора (16). След латентен период от 5 до 10 години се развиват три основни синдрома: паркинсонов, окулогирни кризи и централни дихателни нарушения. Дихателните нарушения се изразяват в дихателна аритмия, повишена дихателна честота, апнеични епизоди и миоклонии на диафрагмата, водещи до хипоксия (16). Окулогирните кризи се проявяват при 20% от пациентите и се изразяват в неволево отклонение на очните ябълки нагоре, или нагоре и латерално, по-рядко хоризонтално, или надолу и най-рядко в конвергенция. Обикновено пристъпите са от тонично отклонение на очните ябълки (рядко клонично), продължават минути до часове и изчезват по време на сън. Окулогирните кризи се проявяват едновременно с паркинсоновия синдром, или малко преди него и персистират, въпреки че с времето интензитетът им намалява (16). При някои пациенти се появяват и обръщане на главата, дистония подобна на синдрома на Meige, или дистония на крайниците. Окулогирните кризи се придружават от страх, тревожност и депресия със суицидни намерения. Окулогирните кризи вероятно се дължат на нарушено равновесие между повишената холинергична и намалената допаминергична мозъчна активност, защото се повлияват от антихолинергични медикаменти. Все още не е ясно защо латентният период от увреждането на допаминергичните клетки в substantia nigra, настъпващо по време на острата фаза, до проявата на паркинсоновите симптоми е толкова дълго и индивидуално различно. Вероятно периодът зависи от тежестта на увреда на допаминергичните неврони, възможностите на останалите незасегнати клетки за компенсационна свръхактивност и възможностите на постсинаптичните рецептори за развитие на свръхчувствителност към допамин. Пациентите прекарвали заболяването в началото на

пандемията (1916-1917 година) по рядко са развивали паркинсонов синдром, за разлика от тези прекарвали заболяването през 1920-1921 година. Паркинсоновият синдром се развива при 80% от пациентите и има някои отличителни белези, изразени в по-слабо проявен тремор, но по-изразена ригидност, ежедневни флукутации в изразеността на двигателните симптоми и липса на изразена прогресия. Обикновено няма изразена деменция. Няма връзка между изразеността на симптомите през острата фаза и изразеността на паркинсоновите симптоми (16). Дори пациенти прекарвали атипично леко острата фаза са развили паркинсонов синдром. Основни пунктове в диференциалната диагноза на пациентите прекарвали летаргичен енцефалит е наличието не само на паркинсонови, но и на очни и дихателни симптоми (16).

Патоанатомично при пациентите с постенцефалитен паркинсонизъм не се установяват специфичните за Паркинсоновата болест телца на Lewy (16). Вместо тях се установяват обаче неврофибрилаторни кълба, каквито не се установяват при Паркинсонова болест. Тези кълба се установяват не само в substantia nigra и locus ceruleus, но и в ретикуларната формация, хипокампа, nucleus basalis Meynert, неокортекса и гръбначния мозък. Изградени са от абнормни тау протеини – триплети подобни на тези при болестта на Alzheimer и различни от тау дублетите при прогресивна супрануклеарна парализа и кортикобазална дегенерация (16). Неврофибрилаторните кълба вероятно представляват краен общ път за различни типове на клетъчна увреда, защото те се установяват при множество наследствени и придобити заболявания, като болестта на Alzheimer, субакутния склерозиращ паненцефалит, комплекса паркинсонизъм – деменция от Гуам и други.

За лечение на летаргичния енцефалит се използват амфетамини, с оглед повлияване на сомнолентността (16). За лечение на паркинсоновият

синдром са използвани антихолинергични медикаменти, които са по ефективни при тези пациенти отколкото леводопа и се понасят по-добре.

През острата фаза на **различни енцефалити**, особено на Японския тип В енцефалит и западния конски енцефалит могат да се развият паркинсонови симптоми, които обикновено са преходни и непрогресиращи (15). Все още се описват случаи на паркинсонови синдроми след неясно фебрилно заболяване, или след енцефалит предизвикан от неясен причинител, но с различни клинични прояви в острата фаза, от тези описани при летаргичния енцефалит (16). Някои автори смятат, че се касае за спорадични форми на летаргичния енцефалит. Японският енцефалит се среща често ендемично в юго-източна Азия (22). Паркинсоновите симптоми се появяват 1 до 4 седмици след началото на заболяването, когато съзнанието започне да се прояснява. В България такива случаи, предизвикани от неидентифициран вирус, са описани от проф. Божинов (3). По-рядко вирусът на Epstein-Barr, herpes simplex, varicella zoster, coxsackie B, полио, морбили, западно-Нилският и Централно-Европейският кърлежов енцефалит могат да предизвикат паркинсонов синдром (22).

В някои случаи прилагането на леводопа е ефективно (16).

Субакутния склерозиращ паненцефалит е бавно-вирусна инфекция на централната нервна система предизвикана от морбилният вирус (22). Засягат се коровото и подкорово сиво вещество, както и бялото мозъчно вещество. Обикновено при пациенти прекарвали морбили, 6 до 8 години по-късно се проявяват поведенчески промени, двигателни нарушения, понякога паркинсонови симптоми и периодични миоклонии. Олигоклоналният ликвор потвърждава диагнозата, но няма адекватно лечение и средната продължителност на живота е 18 месеца.

Паркинсонов синдром може да се прояви и при

пациенти със **СПИН**, обикновено при тези които са развили HIV енцефалопатия, пациенти приемали невролептици, или вследствие на опортюнистични инфекции (16). Неврологичните усложнения (енцефалопатия, невропатия и миелопатия) се развиват при 70% от пациентите със СПИН, а патоанатомично се установяват при 90% от тях. Пациентите със СПИН имат необичайна чувствителност към невролептици и много бързо развиват невролептичен паркинсонов синдром (16). Това предполага, че при тези пациенти е налице субклинична загуба на допаминергични неврони в стриатума. Тя се дължи на токсичността на някои от вирусните протеини (gp 120 и Tat), които потискат тирозин хидроксилазната експресия. ДНК на HIV-1 вирусът се установява в макрофагите и микроглията, както и в астроцитите и невроните на базалните ганглии. HIV инфекцията засилва апоптозата на астроцитите в базалните ганглии, активира астроцитите и нарушава функцията на астроцитно-невронната мрежа (16). Количеството на допамина в ликвора е намалено, особено при пациенти с неврологични усложнения и намалено количество на CD4 лимфоцитите. Клинично паркинсоновият синдром, изразен с брадикинезия, ригидност, нарушена походка, постурална нестабилност, хипомимия и хипофония се проявява само при около 1% от пациентите, въпреки че двигателни нарушения се установяват при 2,7%, а неврологични усложнения се установяват при около 43% от тях. По-често може да се установи субклиничен паркинсонов синдром, изразен с много леки двигателни нарушения. Двигателните нарушения се установяват средно 5 месеца след поставянето на диагнозата HIV-позитивен, но по-чести са хореичните синдроми и постуралния тремор. Много рядко паркинсоновият синдром може да се прояви в началото на HIV инфекцията (16). Сравнително рядко паркинсонов синдром може да възникне вследствие на фокални лезии на базалните ганглии от опортюнистични инфек-

ции, токсоплазмоза или туберкулоза. Паркинсонов синдром свързан с HIV инфекция се подозира предимно при по-млади пациенти, без данни за наследственост.

Паркинсоновият синдром при пациенти с HIV инфекция се повлиява слабо от леводопа (16). С въвеждането на съвременната, високо активна антиретровирусна терапия се очаква броят на пациентите с енцефалопатия да намалее. От друга страна по-дългата преживяемост на пациентите, по-дългото прилагане на антиретровирусна терапия, която може да уврежда мозъчния ендотел и бялото мозъчно вещество, могат да доведат до нарастване на броя на пациентите с HIV енцефалопатия. Невролептично индуцираният паркинсонов синдром се повлиява от clozapine. Много важно е лечението на опортюнистичните инфекции.

Менинговаскуларният сифилис засяга средния мозък, поради което рядко може да предизвика паркинсонов синдром, който се повлиява от лечение на основното заболяване (16).

Болестта на Creutzfeldt-Jacob не е точно инфекциозно заболяване, но новият вариант на заболяването е трансмисивен (16). При 56% от пациентите със спорадичната форма на заболяването се развиват екстрапирамидни симптоми, защото характерните спонгиформени промени превалят в мозъчната кора и базалните ганглии. В началото на заболяването рядко се наблюдава мускулна ригидност, но тя е много чест симптом в напредналите стадии. При пациенти с новият вариант на заболяването не е описан паркинсонов синдром (16).

При **болестта на Whipple** много рядко се наблюдава паркинсонов синдром, докато типичното двигателно нарушение е окуломастикаторна миоритмия (16).

Гъбичните и паразитни инфекции рядко могат да предизвикат паркинсонов синдром (16). Описани

са паркинсонови синдроми при криптококови менингоенцефалити и криптококова грануломатоза, аспергилоза, *mucor*, *nocardia asteroides*, невроцистицеркоза и инфекция с *mycoplasma pneumoniae* (15).

Системният **lupus erythematosus** често засяга централната нервна система и може да предизвика паркинсонов синдром с ригидност, акинезия и тремор (22). Задължително са налице и други симптоми на увреда на централната нервна система.

Паркинсонов синдром с интоксикационна етиология

Различни токсини, като MPTP, манган, въглероден окис, цианид и метанол могат да предизвикат паркинсонов синдром (19).

През 1989 година един химик от северна Калифорния незаконно синтезира и разпространява субстанцията **MPPP**, като заместител на хероина (19). Всъщност тази субстанция е тествана още през 1947 година като потенциален антипаркинсонов медикамент, но забранена, тъй като е предизвикала ригидност и смърт при опитните животни и хора. Освен това поради неправилната синтеза химикът всъщност е синтезирал смесица от MPPP и MPTP. Повечето от наркоманите използвали тази субстанция не са развили усложнения, но при някои след 2 седмици, а при други след по-дълъг период се развива бързо прогресиращ паркинсонов синдром. Последващи проучвания установяват, че MPTP е невротоксин, който селективно уврежда *substantia nigra*. Паркинсоновият синдром се повлиява от леводопа, но пациентите бързо развиват двигателни усложнения (20).

Първият токсин, за който от 1837 година е известно, че предизвиква паркинсонов синдром е **манганът** (19). Той се използва в производството на стомана, кожи и сухи батерии. Хроничната интоксикация с манган се проявява след 1-2 години работа в тази среда, с психичен синдром изразен в умора, гла-

воболие, анорексия, мускулни крампи, безсъние, импотентност, раздразнителност, емоционална нестабилност и халюцинации. След 1-3 месеца се развива прогресиращ брадикинетично-ригиден синдром без тремор, с нарушение предимно на походката и често с придружаваща дистония. Походката е характерна (петльова походка), с изпънато тяло, флектирани ръце и ходене наперено на пръсти (20). Появява се постурален тремор на ръцете, пирамидни белези, пареза на черепно-мозъчни нерви, сетивни нарушения, мускулна слабост и малкомозъчни нарушения (20). Манганът предизвиква дегенерация на допаминергичните неврони в *globus pallidus*, *nucleus caudatus* и ретикуларната част на *substantia nigra*. При MPT се установяват високосигнални T1 лезии в *globus pallidus* (20). Синдромът се повлиява слабо от лечение с леводопа.

Въглеродният окис предизвиква остра интоксикация с увреждане на централната нервна система и смърт при около 30% от хората (19). Въглеродният окис блокира свързването на кислорода с хемоглобина, поради по-високия си афинитет към местата за свързване на кислорода (20). От друга страна блокира производството на АТФ, като се свързва с цитохром оксидазата на митохондриалната верига. Това предизвиква аноксия и увреждане на тъканите с двустранна некроза на *globus pallidus*, който има висока кислородна консумация.

Пациентите, които преживеят острата интоксикация, развиват различни усложнения от острата интоксикация. След 10-15 дни пациентите излизат от комата, като някои от тях остават в състояние на акинетичен мутизъм (20). Друга част от пациентите веднага развиват паркинсонови синдром, а други се възстановяват и го развиват след светъл период от 4 до 26 седмици (22). Паркинсоновият синдром се манифестира с тремор, брадикинезия, ригидност и нарушение на походката и може да прогресира, или да не

прогресира, както и да се подобри спонтанно. Паркинсоновият синдром може да прогресира, или да остане стационарен. Може да се появят дистонии, винаги се установяват и когнитивни нарушения (22). При 50% от пациентите са налице и други неврологични симптоми, като невропатия, пирамидни белези, увреждане на черепно-мозъчни нерви, атаксия и автономни нарушения (20). По-рядко се проявяват хорея, миоклонии и синдром на Tourette.

Средство на избор веднага след острата интоксикация е хипербарната оксигенация, която предпазва от развитието на неврологичните усложнения. Повлияването на паркинсоновия синдром от леводопа е слабо.

Въглеродният дисулфид се използва в индустрията за производство на целофан, като разтворител и като дезинфектант на различни зърнени култури (20). Интоксикацията води до енцефалопатия с когнитивни нарушения, полиневропатия, засягаща и черепно-мозъчните нерви, паркинсонов синдром, дистония, хореоатетоза, малкомозъчни и пирамидни нарушения. Интоксикацията се дължи на формирането на дитиокарбаматни метаболити, които хелират металните (мед, цинк) йони. Увреждат се мозъчната и малкомозъчната кора и базалните ганглии. Паркинсоновият синдром не се повлиява от леводопа.

Острата **цианидна интоксикация** обикновено настъпва след вдишване на хидроцианиден пушек, след което за минути настъпва кома и 95% от пациентите умират (19). При тези, които излизат от комата след няколко дни се развива паркинсонов синдром с тремор, брадикинезия, ригидност и нарушение на походката. Цианидните радикали инактивират цитохром оксидазата и другите оксидативни клетъчни ензими, което предизвиква клетъчна смърт от тъканна аноксия. Уврежда се селективно globus pallidus. Паркинсоновият синдром не се повлиява от леводопа.

Интоксикацията с **метанол** най-често настъпва

при консумацията на некачествени алкохолни напитки (19). Настъпва тежка ацидоза, дегенерация на ретината, атрофия на зрителния нерв и увреждане на putamen. Пациентът изпада в кома, след което тези които преживяват острата интоксикация развиват слепота и след няколко дни – паркинсонов синдром с тремор, ригидност, брадикинезия и постурални нарушения, понякога се добавя и дистония на крайниците. Паркинсоновият синдром не се повлиява от леводопа.

Паркинсонов синдром индуциран от медицименти

Най-често паркинсонов синдром се предизвиква от употребата на медикаменти, които **блокират допаминовите рецептори** (невролептици), изчерпват синаптическите резерви на допамина (reserpine), или както МРТР селективно увреждат допаминергичните нигростриарни пътища (7). Всички известни невролептици могат да предизвикат паркинсонов синдром, но някои от тях като clozapine – по-рядко. Около 40% от пациентите развиват паркинсонов синдром, като възрастните хора и жените са по-предразположени. Паркинсоновият синдром се характеризира с остро, или подостро начало 1-3 месеца след започване на невролептичното лечение, като симптомите се появяват двустранно симетрично (8). Обикновено първият и понякога единствен симптом е симетричната брадикинезия, към която по-късно може да се добави и мускулна ригидност. В някои случаи е налице тремор в покой и постурален тремор (7). Няколко седмици или месеца след прекъсване или редуциране на невролептичното лечение паркинсоновият синдром бавно изчезва.

Причината за паркинсоновият синдром не е напълно изяснена. Невролептиците изчерпват стриарния допамин, но няма корелация между прилаганата доза и клиничната поява на паркинсоновия синдром (8). Предполага се известно генетично предразположение.

За лечение на паркинсоновия синдром обикновено се използват антихолинергични медикаменти, които са по-ефективни, отколкото при пациенти с Паркинсонова болест (7). Могат да се прилагат и всички други антипаркинсонови медикаменти, но леводопа може да провокира появата на халюцинации.

Reserpine е антихипертензивен медикамент, вече с ограничено клинично приложение, който изчерпва мозъчния допамин, като взаимодейства с пресинаптичните механизми на везикулно складиране на допамина (7). Reserpine все още се използва за лечение на късната дискинезия, а неговият синтетичен аналог tetrabenazine – за лечение на дистонии. Всеки от двата медикамента може да предизвика паркинсонов синдром (8).

Блокерите на калциевите канали flunarizine, cinnarizine и по-рядко nimodipine, могат да предизвикат паркинсонов синдром, особено при възрастни хора (7). Синдромът може да персистира дълго след преустановяване на лечението. Предполага се, че се предизвиква от пре- и пост-синаптичните антидопаминергични ефекти на медикаментите.

Някои **други медикаменти** като amiodarone, pyridostigmine и fluoxetine много рядко могат също да предизвикат паркинсонов синдром (7).

Паркинсонизъм при калцификация на базалните ганглии и нарушение на калциевия метаболизъм

Калцификацията на базалните ганглии е описана при множество различни заболявания, от които най-често при фамилната калцификация (болест на Fahr) и хипопаратиреоидизъм (23). При СТ изследване по друг повод, случайно се установява, че 0,7% от изследваните имат калцификация на базалните ганглии, от тях 7% имат клинични симптоми от страна на базалните ганглии и още по-малко имат паркинсонов синдром. Ясно е, че калцификацията на базалните

ганглии не е достатъчна причина за развитие на паркинсонов синдром. Калцификацията на базалните ганглии се наблюдава най-често при хипопаратиреоидизъм. Установява се при 70% от пациентите с идиопатичен хипопаратиреоидизъм и при всички пациенти с псевдохипопаратиреоидизъм. Тези пациенти сравнително рядко развиват клинични белези на паркинсонизъм, но той може да бъде установен при 25% от тях, заедно с други белези на увреждане на централната нервна система. Вторичният хипопаратиреоидизъм по-рядко е свързан с калцификация на базалните ганглии, вероятно защото се предприема лечение преди тя да се развие. В повечето случаи паркинсоновите симптоми се подобряват с лечението на хипокалциемията, докато леводопа терапията не е ефективна. При пациентите с различни типове хипопаратиреоидизъм преобладават тетанията, хорейта, епилептичните припадъци и психичните нарушения, пред паркинсоновите симптоми.

Паркинсонизъм при невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром е рядко състояние, свързано с остър допаминов дефицит, предизвикан от спиране на лечението с допаминергични медикаменти при пациенти с Паркинсонова болест и от лечение с централно действащи допаминови блокери (23). Възниква при 1 на 1000 пациенти лекувани с невролептици, независимо от вида на невролептика, по-често при мъже, при дехидратирани пациенти, при прегряване и при пациенти с органични мозъчни увреждания. По-често се появява при пациенти на комбинирана терапия с различни невролептици, депо-форми на невролептици, или невролептик и литий. Основните симптоми са хиперрефлексия и паркинсонови симптоми, най-често тежка мускулна ригидност, поради което се нарича още синдром на паркинсонизъм-хиперпирексия (24). Другите клинични

симптоми са тремор, акинезия, автономни нарушения (инконтиненция, тахикардия, колебания на кръвното налягане), нарушено съзнание. Синдромът започва внезапно с ригидност и автономни нарушения, последвани след няколко часа от повишена температура. При 50% от пациентите се повишава креатинина (24). Състоянието преминава за 1-2 седмици, но могат да се развият различни усложнения: аспирационна пневмония, миокарден инфаркт, рабдомиолиза и последваща бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализно лечение.

Необходимо е да се отдиференцира от леталната кататония, инфекции на централната нервна система, серотонинов синдром, синдроми на зависимост при спиране на приема на алкохол, или бензодиазепини, малигнена хипертермия след прилагане на инхалационни анестетици и топлинен удар.

Лечението включва при възможност спиране, или редуциране на невролептиците, хидратация, понижаване на телесната температура, при нужда хемодиализа. Препоръчва се комбинацията от bromocriptine 30 мг дневно и dantrolene sodium 3 мг/кг дневно. Предполага се, че прилагането на леводопа е ефективно. След излизане от състоянието приемът на невролептици може да се възобнови не по-рано от две седмици, само при абсолютна необходимост от такова лечение и при внимателно проследяване на пациента.

Паркинсонизъм при други заболявания

Синдром на

хемиатрофия-хемипаркинсонизъм

Заболяването се среща рядко, няма данни за неговата болестност и заболяемост. Досега са описани само 40 пациенти в света (18).

Предполага се, че причина за заболяването са лезии на gyrus postcentralis и подкорови лезии, настъпили при перинатална увреда (асфиксия или друга причина), или по-късно, до 3-годишна възраст (17).

Тези мозъчни увреждания предизвикват мозъчна хемиатрофия и по-късно се проявяват симптомите на заболяването на контралатералната страна.

Заболяването се характеризира с начало в ранна възраст и бавно прогресиращ ход.

Клиничните прояви се състоят в по-малки и по-къси крайници едностранно, като хемиатрофията може да засегне лицето, ръката и крака, или само ръката, дори само палеца. Неврологичните симптоми могат да дебютират с дистония или тремор на атрофичните крайници. По-късно се появяват други паркинсонови симптоми и пирамидни белези, предимно на атрофичната страна (18).

Невроизобразяващите изследвания показват хемиатрофия на мозъка, контралатерално на засегнатите крайници (17).

Паркинсоновият синдром прогресира, но се повлиява добре от леводопа, антихолинергични медикаменти и amantadine.

Палидолуйзонигрална дегенерация

Представява бавно прогресиращо дегенеративно заболяване със спорадична, или фамилна (автосомно-рецесивна) поява (17). Има данни, че заболяването може да се включи в групата на таупатии, защото е установена мутация на тау гена (18). Може да протече в няколко форми: като палидална, палидолуйзиева, палидонигрална, или палидолуйзонигрална атрофия.

Етиологията и епидемиологията на заболяването не са ясни (18).

Патоморфологично се установява невронална загуба и глиоза в globus pallidus и nucleus subthalamicus (18).

Заболяването започва незабележимо между 5- и 40-годишна възраст при фамилните и между 30- и 60-годишна възраст при спорадичните случаи и прогресира бавно. При палидарната дегенерация първите

симптоми са хореоатетоза и аксиална дистония, последвани от ригидност. С нарастване на ригидността хиперкинезите изчезват и пациентите се инвалидизират тежко. При палидолуизиевата форма допълнително се появяват тортиколис, тремор на главата и бализъм. При палидолуизонигралната дегенерация основните симптоми са брадикинезия и ригидност. Рядко могат да се добавят когнитивни нарушения, вертикална погледна пареза, или хемидистония (18).

Два сходни и редки бавно прогресиращи синдрома – палидопирамидната болест и синдрома на Kufor-Rakeb биха могли да се причислят също към тази група заболявания (18). Унаследяването е аутозомно-рецесивно, локусът за синдрома на Kufor-Rakeb е локализиран в хромозома 1p36. Клинично протичат с паркинсонов синдром проявяващ се около между 20- и 30-годишна възраст и пирамидни белези, към които при синдрома на Kufor-Rakeb се добавят супрануклеарна погледна пареза и деменция.

Диференциалната диагноза с ювенилната Паркинсонова болест и паркинсонизъм-плюс синдромите е трудна преживе (18).

Заболяването не се повлиява съществено от лечение с леводопа.

Синдром на Rett

Описан е от Rett през 1966 година и представлява прогресивно невродегенеративно заболяване, което засяга само жени (17). Болестността е 0,44 на 10 000 души население. Заболяването се предава по X-свързан доминантен път, като мъжете умират. Локусът на заболяването е в Xq28. Мутациите на генът кодиращ протеинът MeCP2 се приема за причина на заболяването. Патоморфологично се установява дифузна мозъчна атрофия и повишени количества липофусцин (18).

Заболяването започва между 6- и 18-месечна възраст със спиране на растежа на главичката, загуба

на целенасочените движения на ръцете, стереотипни движения на ръцете, умствено изоставане, епилептични припадъци и апраксия на походката. По-късно се развиват атаксия, дистония, паркинсонов синдром, миоклонии, хореоатетоза, бруксизъм, аутизъм спастичност, дихателни нарушения, окулогирни кризи, ритъмни и проводни нарушения на сърцето и нарушения на съня (18). С напредването на заболяването паркинсоновият синдром се засилва и доминира над хиперкинезите.

Невроизобразяващите изследвания показват обща хипоплазия на главния и малкия мозък.

Паркинсоновият синдром не се повлиява от леводопа.

Синдром на скования човек

Този рядък и необичаен синдром е описан през 1956 година от Moersch и Woltman (14). От тогава до сега са описани повече от 100 пациента в цял свят (4).

Предполага се, че заболяването е с аутоимунен механизъм, защото са установени антитела срещу декарбоксилазата на глутаматната киселина (26). Този ензим е свързан със синтезата на гама-аминомаслената киселина (ГАМК). Освен в ГАМК-ергичните нервни терминали, ензимът е концентриран в панкреатичните бета клетки. Установена е кръстосана имунореактивност на антителата към ГАМК-ергичните неврони и панкреатичните бета клетки. Декарбоксилазата на глутаматната киселина е автоантигенът отговорен за имунната реакция насочена срещу мозъка и панкреаса (4). Неизвестен увреждащ стимул тригерира каскада от събития водещи до излагане на интрацелуларната декарбоксилаза на глутаматната киселина на действието на имунната система, която продуцира аутоантитела срещу ензима и ГАМК-съдържащите неврони. Това предизвиква селективна увреда на ГАМК-ергичната супрасегментна трансмисия. Заболяването е свързано с нарушение на супрасег-

ментния контрол над гръбначно-мозъчните потискащи интерневрони, свързани с пресинаптичната IA инхибиция (11). Нарушен е балансът между десцендиращата катехоламинична възбудна система и ГАМК-ергичната потискаща система, за сметка на свръхактивност на възбудната система, поради увреждане на ГАМК-ергичната потискаща система. Това води до повишена мотоневронна активност и много засилен рефлексен отговор към екстероцептивни стимули. Засилен е и startle рефлексът. Не се установяват патологични промени, което показва, че заболяването е свързано само с функционално нарушение (5).

Заболяването е спорадично, засяга и двата пола, малко по-често мъжете (4). Възможно е да има някакво генетично предразположение, защото специфични HLA (B44) хаплотипове са свързани със заболяването.

Началото на заболяването е между 30- и 60-годишна възраст, но по-рядко може да започне както на 7, така и 70-годишна възраст (4). Симптомите се развиват бавно и неусетно. В началото се появяват периодични болки и стягане симетрично в аксиалните мускули (шията, параспиналните и абдоминалните). След няколко седмици, или месеци ригидността, стягането и сковаността в мускулите стават постоянни. По-късно се засягат проксималните мускулни групи симетрично, без да се засягат дисталните и краниални мускули. Сковаността в резултат на засягане на мускулите антагонисти ограничава волевите движения. Засягат се по-тежко аксиалните мускули, пациентите ходят бавно и трудно и не могат да се наведат. Позата се променя с типична лумбална хиперлордоза, която води до образуване на кожна гънка в тази област и персистира в легнало по гръб положение. Шията е в екстензия, движенията на гърба и бедрата са ограничени. Всеки опит за движение предизвиква продължителен и болезнен мускулен спазъм, придружен от

постурална нестабилност и чести падания (5). Тази типична поза и постурална нестабилност са довели до определенията „дървен човек“, „скован като дъска“ и „тенекиен войник“ Сковаността и ригидността флукутират в рамките на деня и различните дни и изчезват по време на сън. Ежедневната активност на пациента е сериозно нарушена, поради трудно обличане, хранене и шофиране. Мускулите при палпация са твърди като камък, походката на пациентите е бавна и внимателна, често има сухожилна хиперрефлексия. В допълнение на тези симптоми се получават преходни, внезапни и тежки и болезнени спазми на засегнатите мускули, провокирани от различни тригерни фактори. Внезапен шум, докосване, побутване, движение, пасивно разтягане на мускул, емоции, стрес или преумора провокират мускулните спазми. Спазмите продължават няколко минути и изчезват постепенно, ако тригерният фактор е отстранен. В някои случаи спазмите могат да възникват в бърза последователност (буря от спазми) и да наподобяват тетанус (5). По време на тези кризи се повишава кръвното налягане, получава се тахикардия, изпотяване и неспокойство (5). По време на спазъма пациента може да падне, изпитва силна болка, придружена от повишаване на кръвното налягане, изпотяване, тахикардия и неposedливост. Спазмите могат да бъдат толкова силни, че да предизвикат фрактура на кост. Често спазмите имат стереотипен двигателен патерн, изразен в краткотраен опистотонус, абдукция на краката и плантарна флексия на стъпалата. Извън спазмите в мускулите остава тъпа болка и чувство на умора. Преди спазъма пациентите имат усещане за болки и стягане в мускулите, подобно на аура. При около 10% от пациентите се появяват пирамидни, когнитивни и автономни нарушения, епилептични припадъци, нощни миоклонии, или ретикуларни рефлексни миоклонии и тогава заболяването се определя като синдром на скования човек-плюс (5). Много често се проявява страх от от-

крити пространства (5). Описани са и фокални форми на заболяването под наименованието „синдром на скования крайник“ (1).

Заболяването бавно прогресира, като смъртта настъпва от често срещаните придружаващи заболявания, най-вече инсулинозависим диабет, който се среща при 75% от пациентите. Около 20% от пациентите имат данни за едно, или повече органно специфично автоимунно заболяване, като пернициозна анемия, витилиго, миастения, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм или тиреоидит на Hashimoto.

За поставяне на диагнозата се използват критериите на Gordon (6), които изискват наличие на продроми, прогресия, болезнени спазми, изчезване на симптомите по време на сън, нормален неврологичен статус и запазен интелект. Напоследък към тези критерии се добавя и типичната електромиографска находка, наличие на антитела и придружаващо автоимунно ендокринно заболяване (9).

Лабораторните изследвания показват при някои пациенти олигоклонални IgG фракции в серума и ликвора. Типично е наличието на антитела срещу декарбоксилазата на глутаматната киселина.

Електромиографското изследване показва прекъсната мускулна активност в покой, предимно в параспиналните и проксимални мускулни групи на крайниците, едновременно в агонистите и антагонистите (4).

В диференциално-диагностично отношение на първо място трябва да се има предвид прогресивният енцефаломиелит с ригидност, който представлява паранеопластичен синдром при малигнени заболявания. При него се установяват допълнително симптоми на стволова и гръбначно мозъчна увреда. Трябва да се отдиференцират също паркинсонови синдроми с различна етиология, спинални тумори, амиотрофична латерална склероза, миелопатии, тетанус, стрихнинова интоксикация, миокимии, миотонии и някои мио-

патии (4).

Лечението е предимно с бензодиазепини. Използва се diazepam 10-100 mg дневно, който подобрява симптомите, но дозирането е ограничено от седираният му ефект (4). Clonazepam в доза 4-6 mg дневно, както и Baclofen (ГАМК-В рецепторен агонист) до 100 mg дневно също са ефективни. Смята се, че най-добра е комбинацията от baclofen и diazepam в по-ниски дози. Валпроатите също засилват ГАМК-ергичната трансмисия и могат да имат ефект. Gabapentin, Tiagabine и Vigabatrin също засилват ГАМК-ергичната активност и клинично са ефективни (5). Изпробвани са и много други медикаменти, като tizanidine, carbamazepine, dantrolene sodium, phenytoin, phenobarbital, cyclobenzaprine, mephenesin, biperiden и леводопа с неясен ефект (5). Плазмаферезата е обещаваща патогенетично насочена стратегия, но нейната ефективност не е достатъчно проучена. Прилагането на кортикостероиди 60 mg дневно има преходен ефект, интравенозното приложение на имуноглобулин би могло да бъде ефективно.

Литература

1. Bartsch, T., Herzog, J., Baron, R., Deuschl, G. The stiff limb syndrome – a new case and a literature review. *J. Neurol.*, 2003, 250, 488-490.
2. Bogdanova, D., Milanov, I., Georgiev, D. Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behcet's disease. A case report. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1998, 25, 82-85.
3. Bojinov, S. Encephalitis with acute parkinsonism syndrome and bilateral inflammatory necrosis of substantia nigra. *J. Neurol. Sci.*, 1971, 12, 383.
4. Gershanik, O.S. Stiff-person syndrome. In: *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 639-648.
5. Gershanik, O.S. Stiff-person syndrome. In: *Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice*. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 799-812.
6. Gordon, E.E., Januszko, D.M., Kaufman, L. A critical survey of stiff-man syndrome. *Am. J. Med.*, 1967, 42, 582-599.

7. Hubble, J.P. Drug-induced parkinsonism. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 327-330.
8. Hubble, J.P. Drug-induced parkinsonism. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 395-402.
9. Lorish, T.R., Thorsteinsson, G., Howard, F.M. Stiff-man syndrome updated. Mayo Clin. Proc., 1989, 64, 629-636.
10. Marsden, C.D., Olanow, W.C. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality. Ann. Neurol., 1998, 44, Suppl. 1, S189-S196.
11. Meinck, H.M., Conrad, B. Neuropharmacological investigations in the stiff-man syndrome. J. Neurol., 1986, 233, 340-347.
12. Milanov, Iv., Bogdanova, D., Georgiev, D. Contralateral hemiparkinsonism and atypical tremor after stroke (a case report). Parkinsonism and Related Disorders, 1998, 4, 143-145.
13. Milanov, I., Rashkov, R., Baleva, M., Georgiev, D. Antiphospholipid syndrome and parkinsonism. Clinical and Experimental Rheumatology, 1998, 16, 5, 623-624.
14. Moersch, F.P., Woltman, H.W. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome): Report of a case and some observations in 13 other. Mayo Clin. Proc., 1956, 31, 421-427.
15. Nisipeanu, P., Paleacu, D., Korczyn, D. Infectious and postinfectious parkinsonism. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 307-313.
16. Nisipeanu, P., Paleacu, D., Korczyn, A.D. Infectious and postinfectious parkinsonism. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 373-382.
17. Oertel, W.H., Moller, J.C. Other degenerative syndromes that cause parkinsonism. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 331-344.
18. Oertel, W.H., Moller, J.C. Rare degenerative syndromes associated with parkinsonism. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 404-419.
19. Pahwa, R. Toxin-induced parkinsonian syndromes. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 315-323.
20. Pahwa, R. Toxin-induced parkinsonian syndromes. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 383-393.
21. Paulson, H.L., Stern, M.B. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 233-245.
22. Paviour, D.C., Surtees, A.H., Lees, A.J. Diagnostic considerations in juvenile Parkinsonism. Movement Disorders, 2004, 19, 2, 123-135.
23. Sage, J.I. Other central nervous system conditions that may cause or mimic parkinsonism. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 1997, 345-350.
24. Sage, J.I. Other central nervous system conditions. In: Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice. Eds.: Watts, R.L., Koller, W.C., McGraw-Hill, New York, 2004, 421-427.
25. Sibon, I., Fenelon, G., Quinn, N.P., Tison, F. Vascular parkinsonism. J. Neurology, 2004, 251, 513-524.
26. Solimena, M., Foli, F., Denis-Donini, S., et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1012-1020.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Иван Миланов, д.м.н

Университетска специализирана болница

за активно лечение по неврология и психиатрия

„Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1

София 1113

Address for correspondence:

Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc

University hospital for treatment in Neurology and

Psychiatry „St. Naum“

1, Louben Roussev, str.

Sofia 1113

ОБЗОР / REVIEW

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ ПРИ КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ: РОЛЯТА НА FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA

РЕЗЮМЕ

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ ПРИ КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ: РОЛЯТА НА FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA*Н. Каменова^{1,2}, И. Миланов^{1,2}**¹ Медицински университет – София,
Катедра по неврология**² Университетска многопрофилна болница за
активно лечение по неврология и психиатрия
„Св. Наум”*

ABSTRACT

NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE OF FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA*N. Kamenova^{1,2}, I. Milanov^{1,2}**¹ Medical University of Sofia,
Department Neurology**² University hospital for treatment in
Neurology and Psychiatry
„St. Naum”*

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване, което основно засяга допаминергичните неврони в мозъка, водейки до сложен набор от моторни и немоторни симптоми. С напредването на заболяването симптоми прогресират и водят до сериозна инвалидизация. Причина за това е комбинацията от прогресивна нигростриатална допаминергична дегенерация, неефективната абсорбция на пероралните levodopa медикаменти и краткия полуживот на тези лекарства в условията на стеснен терапевтичен прозорец. В късния стадии на болестта непрекъснатата допаминергична стимулация се превръща в ключова терапевтична цел. Наскоро към вече добре познатият арсенал от методи за лечение на късна ПБ се добави „нова звезда” – разтвор за подкожно приложение на пролекарствата foslevodopa и foscarnidopa.

Устройство-асистираната терапия с foslevodopa/foscarnidopa (LDp/CDp) е индивидуализирана непрекъсната подкожна терапия за пациенти с късна Паркинсонова болест, които имат добър отговор към levodopa, но чиито двигателни флуктуации не са адекватно контролирани с оптимални дози на перорални медикаменти. В сравнение с други добре познати те-

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder that primarily affects dopaminergic neurons in the brain, leading to a complex set of motor and non-motor symptoms. As the disease advances, symptoms progress and result in significant disability. This is due to a combination of progressive nigrostriatal dopaminergic degeneration, ineffective absorption of oral levodopa medications, and the short half-life of these drugs within a narrow therapeutic window. In the advanced stages of the disease, continuous dopaminergic stimulation becomes a key therapeutic goal. Recently, a “new star” has been added to the already well-known arsenal of treatment methods for advanced PD – a subcutaneous solution of the prodrugs foslevodopa and foscarnidopa.

Device-assisted therapy with foslevodopa/foscarnidopa is an individualized continuous subcutaneous therapy for patients with advanced Parkinson's disease who respond well to levodopa but whose motor fluctuations are not adequately controlled with optimal doses of oral medications. Compared to other well-known therapies for advanced PD, continuous subcutaneous infusion of LDp/CDp offers a less invasive alternative, making it a more suitable option for certain patient populations.

рапии за късна Паркинсонова болест, непрекъснатата подкожна инфузия на LDp/CDp предлага по-малко инвазивна алтернатива, което я прави по-подходяща опция за определени популации от пациенти.

Статията цели да обобщи наличните до момента литературни данни за ефективността на метода, профила му на безопасност и поносимост. Дава практически насоки за менажиране на най-често срещаните нежелани лекарствени събития и правилния подбор на подходящи пациенти. Необходими са по-обширни и дългосрочни сравнителни проучвания, за да се установят предимствата и недостатъците на метода спрямо вече добре познатите терапии за късна Паркинсонова болест, да се изгради оптимален пациентски профил и да се проследят дългосрочните му ползи и рискове.

Ключови думи: късна Паркинсонова болест, лечение, подкожна инфузия, foslevodopa/foscarbidopa

Въведение

Паркинсоновата болест (ПБ) е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване, което основно засяга допаминергичните неврони в мозъка, водейки до сложен набор от моторни и немоторни симптоми (1, 2). С нарастващата си честота, особено сред застаряващото население, Паркинсоновата болест представлява второто по честота невродегенеративно заболяване в света (5, 1). Засяга 0.15% от цялото население, като болестността нараства с възрастта (2). „Златният“ стандарт в лечението на идиопатичната ПБ си остава levodopa, която ефективно повлиява двигателните и недвигателните симптоми, особено в ранните стадии на заболяването (20, 9).

С напредването на заболяването симптоми прогресират и водят до сериозна инвалидизация. Причина за това е комбинацията от прогресивна нигростриатална допаминергична дегенерация, неефективната абсорбция на пероралните levodopa медикаменти и краткия полуживот на тези лекарства в

This article aims to summarize the available published data on the effectiveness, safety profile, and tolerability of this method. It provides practical guidance on managing the most common adverse events and selecting eligible patients. More extensive and long-term comparative studies are needed to establish the advantages and disadvantages of this method compared to well-established therapies for advanced PD, to define an optimal patient profile, and to assess its long-term benefits and risks.

Key words: advanced Parkinson's disease, foslevodopa/foscarbidopa, subcutaneous infusion, treatment

условията на стеснен терапевтичен прозорец (8). Пациентите започват да се нуждаят от все по-сложни перорални лекарствени схеми, които от своя страна водят до по-висок риск от нежелани лекарствени реакции и значително намаляват качество на живот. Когато се достигне стадия на късна Паркинсонова болест се наблюдават усложненията от дългосрочната levodopa терапия – двигателни флуктуации, дискинезии и невропсихиатрични нарушения в комбинация с предизвиканите от прогресията на заболяването постурални нарушения с чести падания, деменция и дизавтономии (1). В този стадий на болестта непрекъснатата допаминергична стимулация се превръща в ключова терапевтична цел (7). Доскоро методите за постигането ѝ включваха дълбока мозъчна стимулация, непрекъсната подкожна инфузия на apomorphine и непрекъсната инфузия на levodopa интестинален гел (1). Всеки от тези подходи има своите уникални предимства и ограничения, което подчертава необходимостта от по-гъвкави и удобни за пациентите тера-

певтични решения.

Първата одобрена за употреба в клиничната практика подкожна форма на levodopa.

Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) е инфузионен разтвор на пролекарства, прилаган като 24-часова непрекъсната подкожна инфузия за лечение на двигателни флуктуации при хора с късна Паркинсонова болест (23). След подкожно приложение, foslevodopa и foscarbidopa бързо се хидролизират от алкални фосфатази до активните си форми levodopa и carbidopa (5). Във фаза 1 клинично проучване с здрави доброволци levodopa и carbidopa са регистрирани в плазмата 30 минути след началото на инфузията на foslevodopa/foscarbidopa (22).

Регистрационно проучване (NCT04380142) с foslevodopa/foscarbidopa е 12-седмично рандомизирано, двойно сляпо, двойно-плацебо, активно-контролирано клинично изпитване, в което са включени 174 пациенти. Резултатите от него показват, че LDp/CDp води до увеличение на продължителността на ON-периодите без притеснителни дискинезии с 1.75 часа ($p = 0.0083$) и намаление на продължителността на OFF-периодите с -1.79 часа ($p = 0.0054$) (23). Aldred и сътр. докладват за 52-седмично открито международно фаза 3 регистрационно проучване (NCT03781167), което оценява безопасността, поносимостта и дългосрочната ефективност на 24-часовата непрекъсната подкожна инфузия на foslevodopa/foscarbidopa при късна болест на Паркинсон (3). От 244 участници, 137 завършват лечението и на 52-та седмица ON-периодите без притеснителни дискинезии и OFF-периодите остават значително подобрени спрямо изходното ниво. Също така е отбелязано подобрение в качеството на живот на пациентите (QoL).

Подбор на подходящи пациенти

В клиничната практика скрининговият критерии

5-2-1 (5-кратен прием на levodopa на ден или 2 часа Off-периоди дневно или 1 час обезпокоителни дискинезии дневно) е изключително полезен за идентифициране на пациенти, които са потенциално подходящи за устройство асистирани терапии (16, 1). Ключов за успеха на тези терапии е отчетливият отговор към levodopa.

Други фактори за подбор на подходящи за инфузионни levodopa терапии пациенти могат да включват наличието на изразени симптоми през нощните часове и значими ограничения в ежедневните дейности (4). Наличието на леки халюцинации, ортостатична хипотония, леки когнитивни нарушения или липсата на болногледач, налагат индивидуална преценка от страна на медицинския специалист (4, 18). Литературата, съветва да не се използват устройство асистирани терапии при пациенти с тежка деменция, обезпокоителни халюцинации и непреходна психоза.

Нощната и сутрешната акинезия са значително предизвикателство при лечението на ПБ. Те засягат над 60% от пациентите, лекувани с levodopa, като повече от 80% изпитват тежки немоторни флуктуации (21). Foslevodopa/foscarbidopa показва обещаващи резултати в намаляването на сутрешната акинезия, като според Aldred et al. честотата ѝ е спаднала от 77.7% (129 пациенти) в изходното ниво до 27.8% (25 пациенти) на 52-рата седмица, съпроводено и с подобрение в качеството на съня и качеството на живот (3). Проучване на Chaudhuri et al. установява, че подобрението на съня, постигнато с LDp/CDp терапия, корелира положително с намаляването на времето в „OFF“, подобрената двигателна активност и качество на живот. Наблюдава значително подобрение в скалата за съня при Паркинсонова болест (PDSS-2) и на резултатите в част II от MDS-UPDRS на 26-та седмица (11).

Никтурията е друг често срещан проблем при пациентите с ПБ, който нарушава качеството на съня им.

Chaudhuri et al. анализират данни от две клинични изпитвания на LDp/CDp, изследвайки промените в симптомата чрез скалата PDSS-2 (11). Резултатите показват значително подобрение на никтурията при пациенти лекувани с foslevodopa/foscarbidopa, в сравнение с групата на перорална levodopa терапия.

Odin et al. извършват анализ на резултатите от регистрационните изпитвания на LDp/CDp, който показва, че пациентите, лекувани с foslevodopa/foscarbidopa, постигат значителни подобрения в показателите за ходене, баланс, freezing феномените и нарушенията на походка в сравнение с пациентите на перорална levodopa терапия (19).

Профил на безопасност и поносимост

Клиничните изпитвания внимателно проследяват профила на безопасност на foslevodopa/foscarbidopa, с особен акцент върху реакциите на мястото на инфузия, като еритема, болка, целулит и оток. Важно да се отбележи, че повечето от тези реакции са класифицирани като леки до умерени по тежест. По-честата смяна на подкожната канюла, например веднъж дневно, би могла да помогне за намаляване на тези нежелани ефекти.

Докладваните сериозни нежелани събития включват сърдечно-съдови инциденти, инфекции, стомашно-чревните проблеми и психиатрични състояния (23, 3). Въпреки че честотата на наблюдаваните в клиничните изпитвания сериозните нежелани събития, е малко по-висока в групата с LDp/CDp, в сравнение с групата, приемаща перорална levodopa/carbidopa, е важно да се отбележи, че тази разлика не е статистически значима (23, 3). Това предполага, че профилът на безопасност на двата вида лечение може да бъде сходен.

Избор на място за инфузия

Периумбиликалната област е предпочитаното

място за инфузия на LDp/CDp поради наличието на достатъчно подкожна тъкан. Препоръката е канюлата да се поставя на разстояние от 5 см от пъпа и на поне 2,5 см от предишното инфузионно място. Не трябва да се поставя в области с нодули, белези, стрии, кожни гънки, стави или места, където облеклото може да причини кожни раздразнения или издърпване на канюлата. Фармакокинетично проучване при пациенти с ПБ е показало, че прилагането на LDp/CDp в областта на ръцете и бедрата води до почти същата степен на абсорбция, както приложението в областта на корема (12).

Мястото за инфузия трябва да се използва за максимум 3 дни, но то може да бъде сменяно и на всеки 1 или 2 дни, според индивидуалните нужди на пациента – ако се наблюдават реакции на мястото на инфузията, въпреки спазването на правилна асептична техника, трябва да се обмисли по-честа смяна на мястото на инфузия (23, 3). Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва стриктно да наблюдават инфузионното място и при наличие на раздразнение незабавно да го сменят, за да се минимизира рискът от потенциална инфекция.

Помпата може да бъде изключвана за кратки периоди от време до 1 час (напр. при къпане, плуване и др.). При прекъсвания на инфузията за повече от 1 час, трябва да се използва нов инфузионен сет (тръбичка и канюла) и да се смени инфузионното място.

Менажиране на нежеланите събития – локални усложнения

Повтарящо се кървене, синини или болка в инфузионното място са повод за преоценка на дължината на използваната канюлата. Причина за тези симптоми може да бъде и недостатъчно добре закрепена канюла, което води до разместване и травма на тъканите. В такъв случай канюлата може да бъде фиксирана с допълнителен пластир. Ако пациентът из-

питва повтаряща се болка, трябва да се изследва времето на появата ѝ. Ако болката възниква при поставяне на канюлата, това може да означава, че канюлата е прекалено дълга и прониква в подлежащата мускулна тъкан, което налага корекция на дължината ѝ. Ако болката не е свързана с поставянето на канюлата, трябва отново да се обмисли възможността, причината да е разместване на канюлата.

В случай на натрупване на лекарство в подкожието, се препоръчва внимателен масаж на инфузионното място, използване на стерилна техника при обработка на мястото, смяна на инфузионното място или намаляване на скоростта на инфузията. Подкожни нодули или уплътнения на мястото на инфузията могат да се появят като усложнение на подкожната инфузия. Те са били докладвани при 24.8% от пациентите в клиничните изпитвания фаза 3 на LDp/CDp. В повечето случаи симптомите са били леки до умерени по тежест и са отзвучавали спонтанно. Средното време до появата на възел е било 29 дни, а средната продължителност – 34.5 дни. Повече от 90% от пациентите, при които са се появили възли, са продължили терапията с LDp/CDp (23, 3). Препоръката е ако по време на терапията с LDp/CDp се появят инфузионни възли, мястото на инфузията своевременно да се смени и новото място да бъде отдалечено от нодула, тъй като инфузията в близост до възел може да бъде болезнена и да повлияе негативно на абсорбцията на лекарството. Резултатите от клиничната практика и наблюденията от фаза 3 на клиничните изпитвания показват, че локалният масаж (с ръка, гумена масажна топка с шипове и/или ръчен масажен уред) спомага за резорбцията на съществуващ нодул (6).

Инфекциите на инфузионното място, като целулит, могат да бъдат усложнение на продължителната подкожна терапия, особено ако не се спазват асептичните техники. Признаци, насочващи към диагноза це-

лулит, включват разпространяваща се еритема, дори след преместване на канюлата, затопляне на засегнатата област или системни симптоми като повишена телесна температура. Ако се подозира целулит на инфузионното място, наблюдаващият лекар трябва или да започне своевременно подходяща терапия, или да насочи пациента за допълнителна оценка и лечение към съответния специалист. В клиничните изпитвания фаза 3 на LDp/CDp, целулит на инфузионното място е бил докладван при 27.7% от пациентите. В повечето случаи диагнозата е била поставена въз основа на клинични признаци и симптоми. Микробиологично изследване на култури от инфузионното място рядко са били извършвани, а когато са били изследвани, в повечето случаи не е бил идентифициран бактериален патоген. Независимо от тежестта на симптомите, повечето суспектни за целулит случаи са били лекувани с перорални антибиотици, като най-често предписваните класове са били пеницилините и цефалоспорините (23, 3).

Абсцес на инфузионното място също може да бъде усложнение на продължителната подкожна терапия. В клиничните изпитвания фаза 3 с LDp/CDp, абсцес на инфузионното място е бил докладван при 9.8% от пациентите. Повечето от тези случаи са били с лека до умерена тежест. По-тежките случаи често са провеждали лечение с перорални антибиотици, като пеницилини, цефалоспорини и сулфонамиди. В 45.9% от случаите е било необходимо извършването на хирургична обработка и дрениране на абсцеса (23, 3).

Менажиране на системните нежелани лекарствени реакции

Системните нежеланите реакции, наблюдавани по време на терапия с LDp/CDp са идентични с наблюдаваните при всички видове levodopa-съдържащи медикаменти (5). Повечето от тези събития са наблюдавани в началото на лечението, по време на етапа

на оптимизация на дозите на LDp/CDp, като в поддържащата фаза на проучванията са намалели (14, 15).

Халюцинациите, особено зрителните, са често срещан симптом при пациенти с Паркинсонова болест (ПБ) и могат да бъдат свързани с прогресията на заболяването, съпътстващи заболявания или антипаркинсоновата терапия. В отворените клинични изпитвания фаза 3 честотата на халюцинации е вариала между 12.4% и 17.2%, като това съответства с честотите, докладвани при 24-часова терапия с levodopa/carbidopa интестинален гел (17). При пациенти, които развиват халюцинации след започване на LDp/CDp терапия, намаляването на скоростта на инфузията през нощта може да помогне за намаляване на риска от поява или влошаване на халюцинации, психоза и кошмарни сънища. В клиничните изпитвания значителен процент от пациентите с халюцинации са приемали и допаминови агонисти – това дава основание да се препоръча постепенно намаляване на дозите или прекратяването на терапията с допаминови агонисти при поява на халюцинации или психоза.

Заклучение

Устройство-асистираната терапия с foslevodopa/foscarbidopa е индивидуализирана непрекъсната подкожна терапия за пациенти с късна Паркинсонова болест, които имат добър отговор към levodopa, но чиито двигателни флуктуации не са адекватно контролирани с оптимални дози на перорални допаминергични медикаменти. Данните от клиничните изпитвания показва, че LDp/CDp има благоприятен профил на ефикасност и безопасност (3, 10). Прегледа на литература показва, че този метод може да осигури по-постоянна допаминергична стимулация, което може да доведе до намаляване на двигателните флуктуации и дискинезиите, както и значимо подобрене на съня и качеството на живот. Наред с обещаващите ползи, съществуват и предизвикателства, свързани с управле-

нието на потенциални странични ефекти, като нодули и кожни реакции на мястото на инфузия. Нужно е стриктно наблюдение на пациентите и изготвяне на стратегии за управление на страничните ефекти, за да се намали тяхното въздействие върху ефективността на лечението и качеството на живот на пациентите. Важно е да се отбележи, че тепърва ще бъдат наблюдавани дългосрочните ефекти на този терапевтичен метод. В сравнение с други добре познати терапии, като дълбоката мозъчна стимулация, непрекъснатата подкожна инфузия на apomorphine и непрекъснатата инфузия на levodopa интестинални гелове, непрекъснатата подкожна инфузия на LDp/CDp предлага по-малко инвазивна алтернатива, което я прави по-подходяща опция за определени популации от пациенти. Внимателният подбор на пациенти и строгият им мониторинг са ключови за разгръщане на пълния потенциал на метода и за възможно най-ефективната му интеграция в менажирането на късната Паркинсонова болест. Необходими са по-обширни и дългосрочни сравнителни проучвания, за да се установят предимствата и недостатъците на метода спрямо вече добре познатите терапии за късна Паркинсонова болест, да се изгради оптимален пациентски профил и да се проследят дългосрочните ползи и рискове.

Литература

1. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест, Двигателни нарушения, 2023, 23, 1. [Milanov, I. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na Parkinsonovata bolest, Dvigatelni narusheniam 2023, 23, 1.]
2. Миланов, И. Паркинсонова болест. В: Неврология. 2021, 687-720. [Milanov, I. Parkinsonova bolest. V: Nevrologia. 2021, 687-720.]
3. Aldred, J., Freire-Alvarez, E., Amelin, A.V., et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa in Parkinson's disease: safety and efficacy results from a 12-month, single-arm, open-label, phase 3 study. *Neurol Ther*, 2023, 12, 6, 1937-1958.

4. Antonini, A.J., Stoessl, L., Kleinman, A.M., Skalicky, T.S., Marshall, K.R., Sail, K., Onuk, P.L.A., Odin, Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi panel approach. *Curr. Med. Res. Opin.*, 34, 12, 2018, 2063-2073.
5. Aubignat, M., Tir, M. Continuous Subcutaneous Foslevodopa-Foscarbidopa in Parkinson's Disease: A Mini-Review of Current Scope and Future Outlook. *Mov Disord Clin Pract.*, 2024, 11, 10, 1188-1194.
6. Bhidayasiri, R., Garcia Ruiz, P.J., Henriksen, T. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 33, Suppl 1, 2016, S42-S48.
7. Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., et al. European academy of neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Mov Disord*, 2022, 37, 7, 1360-1374.
8. Fasano, N.P., Visanji, L.W.C., Liu, A.E., Lang, R.F., Pfeiffer. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 14, 6, 2015, 625-639.
9. Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lim, S.Y., et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018, 33, 8, 1248-1266.
10. Fung, V., Aldred, J., Bergquist, F., Danielsen, E., Jeong, A., Jia, J., Spiegel, A., Talapala, S., Carroll, C. Open-label Extension Study of Long-term Safety and Tolerability of Foslevodopa/Foscarbidopa for Treatment of Advanced Parkinson's Disease. *Mov. Disord*, 38, Suppl 1, 2023, S23-S24.
11. Gabriel, J. A Guide to Subcutaneous Infusion. *Br. J. Nurs.*, 28, Suppl 14c, 2019, 1-7.
12. Han, Y., Kalluri, H., Jeong, A., Locke, C., Facheris, M., Gupta, S., Rosebraugh, M. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Foslevodopa/Foscarbidopa Following Continuous Subcutaneous Infusion to Arm, Thigh and Flank Compared to Abdomen in Parkinson's Disease Patients. *Mov. Disord.*, 38, Suppl 1, 2023, S27.
13. Hauser, R.A. Levodopa: Past, Present, and Future. *Eur. Neurol.*, 62, 1, 2009, 1-8.
14. Kern, D., Dashtipour, K., Aldred, J., Kimber, T., Iansek, R. et al. Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial. *Neurology*, 100, 17, Suppl 2, 2023, 0004.
15. Kern, D., Isaacson, S., Dhanani, S., Aldred, J., Bergmans, B., Santos-Garcia, D., et al. Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3, Single-arm Trial. *Mov. Disord.*, 38, Suppl 1, 2023, S32.
16. Malaty, P., Martinez-Martin, K.R., Chaudhuri, P., Odin, M., Skorvanek, J., Jimenez-Shahed, M.J., Soileau, S., Lindvall, J., Domingos, S., Jones, A., Alobaidi, Y. J., Jalundhwala, P.L., Kandukuri, K., Onuk, L., Bergmann, S., Femia, M.Y., Lee, J., Wright, A., Antonini. Does the 5-2-1 criteria identify patients with advanced Parkinson's disease? Real-world screening accuracy and burden of 5-2-1-positive patients in 7 countries. *BMC, Neurol.* 22, 2022, 35.
17. Morales-Briceno, H., Mahant, N., Ha, A.D., Chang, F.C.F, Kim, S.D., et al. Fung, Long-term safety and efficacy of 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 34, 11, 2019, 1747-1748.
18. Odin, P., Chaudhuri, K.R., Slevin, J.T., Volkmann, J., Dietrichs, E., Martinez-Martin, P., Krauss, J.K., Antonini, A. et al. National Steering Committees, Collective physician perspective on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 21, 10, 2015, 1133-1144.
19. Odin, P., Kimura, T., Santos Garcia, D. et al. Effect of continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa treatment on falls, posture and freezing of gait. *Eur J Neural.*, 2023, 1, 1-837.
20. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*, 2017, 3, 17013.
21. Rizos, A., Martinez-Martin, P., Odin, P., et al. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2014, 20, 1231-1235.
22. Rosebraugh, M., Voight, E.A., Moussa, E.M., Jameel, F.X., Lou, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.*, 90, 1, 2021, 52-6.
23. Soileau, M.J., Aldred, J., Budur, K., Fisseha, N., Fung, V.S.C., Jeong, A., Kimber, T.E., Klos, K. et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.*, 21, 12, 2022, 1099-1109.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Невена Каменова

УМБАЛНП „Св. Наум“

гр. София, ул. „Д-р Л. Русев“ №1

email: nevena_kamenova@yahoo.com

Address for correspondence:

Nevena Kamenova, MD

University hospital for treatment in Neurology and

Psychiatry „St. Naum“

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113

email: nevena_kamenova@yahoo.com

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ / ORIGINAL PAPER

**МОНИТОРИРАНЕ НА АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ И ПУЛС – ПОМОЩ ПРИ
ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА ЕПИЛЕПСИЯ**

РЕЗЮМЕ

**МОНИТОРИРАНЕ НА АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ
И ПУЛС – ПОМОЩ ПРИ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА
ДИАГНОЗА НА ЕПИЛЕПСИЯ***И. Ванева^{1,2}*

¹ Клиника за пароксизмални състояния,
Многопрофилна болница за активно лечение
по неврология и психиатрия „Св. Наум“, София

² Катедра по неврология,
Медицински университет, София

ABSTRACT

**BLOOD PRESSURE AND PULSE MONITORING –
HELP IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF
EPILEPSY***I. Vaneva^{1,2}*

¹ Department for Paroxysmal States, Multiprofile
hospital for treatment in Neurology and Psychiatry
„St. Naum“, Sofia

² Department Neurology, Medical University
of Sofia

Артериалната хипертония и нейните усложнения могат да доведат до влошаване на състоянието на епилептично болния пациент. С времето и възрастта епилептогенният праг се снижава и се включва вторичната епилептогенеза. Пациентите с епилепсия съобщават за динамика и прогресия на заболяването с напредване на възрастта, както и за появата на коморбидни заболявания. Това предполага влошаване на електроенцефалографските абнормности, регистриращи се синхронно с повишаване стойностите на артериалното налягане. Едновременното изследването с холтер за кръвно налягане и пулс на пациенти с коморбидност по отношение на епилепсия и артериална хипертония, създава възможност за изясняване на настъпващите взаимодействия и оптимизиране на лечението на тези заболявания.

Ключови думи: Епилепсия, Артериална хипертония, Холтер, Диагноза

Arterial hypertension and its complications can lead to deterioration of the epileptic patient's condition. The epileptogenic threshold is lowered and secondary epileptogenesis is included with time and age. People with epilepsy report dynamics and progression of the disease with advancing age and appearance of comorbid conditions. This suggests a worsening of electroencephalographic abnormalities synchronously with the recorded high values of arterial pressure. The study of the patient with comorbidity of epilepsy and arterial hypertension creates an opportunity to clarify the occurrence of the interaction and the place of adequate treatment of these diseases.

Key words: Epilepsy, Arterial hypertension, Holter, Diagnosis

Въведение: Епилепсията е хронично заболяване на главния мозък с различна етиология, която се характеризира с повтарящи се пристъпи. При възрастните пациенти епилепсията се различава като етиология, клинично представяне и прогноза, сравнена с тази при по-младите. Артериалната хипертония (АХ) се характеризира с наличие на систолично налягане над 140 и/или диастолично налягане над 90 mm Hg (1). При неинвазивно мониториране на артериално налягане (НМАН), автоматично се записват стойностите на дневното и нощното систолично, диастолично и средно налягане през избрани времеви интервали. Този метод дава възможност да се диагностицира АХ, да се съберат сведения за циркадната крива на АХ, да се регистрират пиковите, да се уточни наличието на нощна хипертония и промяна в сърдечната честота за отчитане на нощния ефект от тези промени.

От друга страна епилептичните пристъпите възникват на базата на свръхвъзбуда на определена популация неврони, съпровождащи се с различни преходни клинични и параклинични прояви (2,7). Регистрирането на тези разряди става чрез електроенцефалография (ЕЕГ). Съществуват редица пристъпни състояния, които приличат на епилептичните пристъпи и трудно могат да се различат от тях.

При голяма част от пациентите е налице анамнеза за пристъпи интерпретирани като епилептични, но без убедителни ЕЕГ данни за епилептични абнормности. В тези случаи поставянето на правилната диагноза в голяма степен е затруднена. В помощ на диференциалното диагностично уточняване идва едновременно изследване на електроенцефалографските промени и стойностите на артериалното налягане и на пулса чрез НМАН. Този метод дава възможност да се диагностицира артериалната хипертония, хипотония, да се съберат сведения за циркадната крива на артериална хипертония и сърдечния ритъм и по този начин да епилептичните пристъпи да

се диференцират от друг вид пароксизмални състояния. Едновременно изследване на електроенцефалографските промени и стойностите на артериалното налягане допринася за оценката на АХ, правилното дозиране на антихипертензивните медикаменти и особено на антиепилептичните лекарства, както и за отстраняване на нежеланите лекарствени взаимодействия.

Цел: Целта на настоящото изследване е да се установи взаимодействие между епилепсията и артериалната хипертония, като се проведат едновременно ЕЕГ изследване и НМАН, което да спомогне за диференцирането на епилептичните пристъпи от друг вид пароксизмални състояния.

Контингент и методи: Изследвани са 36 болни с етиологично неуточнени пристъпи, интерпретирани до момента като епилептични от Клиника за пароксизмални състояния при Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“ – София, от които 14 жени и 12 мъже. Възрастовият диапазон и за двата пола е 20-45 години. Пациентите са с поставена диагноза епилепсия и артериална хипертония, които са на едновременно, поддържащо лечение за двете заболявания. Използваните методи на изследване са подробна анамнеза, неврологичен статус, ЕЕГ изследване – рутинно и с провокация, и НМАН. Първоначално е проведено детайлно електроенцефалографско изследване, за да се уточни състоянието на епилептичното заболяване при болните. Повторното ЕЕГ изследване се проведе едновременно с мониториране на артериалното налягане и пулс (регистриране стойностите на артериалното налягане и стойностите на пулса за период от 24 часа).

Резултати от изследването: От направеното изследване при 36 пациенти се установи, че 13% (n=5) нямат отклонения в артериалното налягане и стойностите на пулса за едно денонощие. При 20% (n=7) се регистрираха хипертонични кризи. Хипотонични

състояния бяха установени при 39% (n=) и при 17% (n=6) се установи брадикардия по време на сън, при 11% (n=4) се регистрираха тахикардични състояния (Табл.1).

Таблица 1. Брой болни разпределени в групи състояния според стойностите на артериално налягане и пулс.

Групи състояния	Брой пациенти	Процент %
Без промяна в АН и пулс	5	13
Хипертонични кризи RR >160/100	7	20
Хипотонични кризи RR <100/40	14	39
Нощна брадикардия fr <52	6	17
Тахикардия fr >120	4	11

Регистрираните промени в артериалното налягане и пулса са придружавани от клинична симптоматика, но без изразени епилептични абнормности в ЕЕГ. Въз основа на получените данни от проведеното комплексно изследване, при 5 пациента с нормални показатели на артериално налягане и пулс са проведени допълнителни изследвания в насока епилепсия. При 31 пациента диагнозата епилепсия не е потвърдена, коригира се съответно лечението, а други са насочени за консултация в кардиологична клиника (Фиг. 1).

Водещо процентно състояние е артериалната хипотония, следвана от артериалната хипертония и брадикардия. Състояния, които могат да се изявят самостоятелно или да присъстват при пациенти с епилепсия, което налага последващи допълнителни изследвания.

Дискусия: Изследването на артериално налягане и пулс съчетано с ЕЕГ и подробна анамнеза се оказва много удобен и безвреден метод за диференциална диагноза при пациенти с неуточнени пристъпи. Чрез този подход при голяма група болни е предотвратено ненужно антиепилептично лечение. Значителен процент от пациентите получиха адекватно лечение, различно от антиепилептичното. По-малка част от контингента остава със съмнение за епилептично заболяване, но с препоръка за допълнителни изследвания и наблюдение.

АХ е един от най-честите рискови фактори за сърдечно-съдовите заболявания, водеща до сърдечна недостатъчност, прогресия на атеросклерозата, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, аортна дисекция, бъбречна увреда, деменция и други (1, 5). Известно е, че АХ и нейните усложнения, например мозъчният инфаркт могат да доведат до влошаване на състоянието на епилептично болния пациент (1). АХ е основен рис-



Фигура 1. Процентно разпределение на болните според стойностите на артериално налягане и пулс.

ков фактор за хеморагичен, исхемичен инсулт и рекурентен инсулт, които могат да доведат до развитие на симптоматична епилепсия при тези пациенти. Наличието на тежки мозъчни увреди е лош прогностичен белег, тъй като с времето и възрастта епилептогенният праг се снижава и се включва и вторичната епилептогенеза. Някои автори установяват, е АХ може да усложни състоянието на болния с епилепсия без да е налично мозъчносъдово усложнение. Ng и сътр. съобщават данни за изследване на пациенти с хипертония и такива с остър мозъчен инфаркт, като и в двата случая има повишен риск от настъпване на епилептичен пристъп. Анамнезата за артериалната хипертония се явява независим рисков фактор за поява на непровокирани пристъпи, като невинаги е налице мозъчна увреда. (6).

Една от главните ползи от антихипертензивната терапия, наблюдавана във всички големи рандомизирани клинични изпитвания, използващи различни лекарствени режими е превенцията на инсулта (1, 4, 8). Също така се установява, че левокамерната хипертрофия свързана пряко с АХ без диуретично лечение води до повишаване на риска от непровокиран епилептичен пристъп 11 пъти, докато левокамерната хипертрофия лекувана с диуретик не повишава този риск (3). Може да се направи извод, че АХ, особено тежката и недобре контролираната, може да повиши риска от епилепсия. При изследване на 145 болни с непровокирани епилептични пристъпи Hesdorffer и сътр. установяват, че тежката не добре контролирана артериална хипертония повишава риска от появата на непровокиран пристъп (3).

При голяма част от изследваните болни се установява артериална хипотония. Артериалната хипотония може да доведе до нарушаване на мозъчните функции по типа на хипоксемия, като при тези състояния е възможна появата на епилептични пристъпи. Артериалната хипертония може да съществува неза-

висимо от епилептичното заболяване или да е свързана с приема на някои антиепилептични медикаменти.

Пациентите с епилепсия обичайно съобщават за динамика и прогресия на заболяването с напредване на възрастта и с появата на артериална хипертония, което предполага и влошаване на електроенцефалографските абнормности, регистриращи се синхронно с повишаване стойностите на артериалното налягане. Едновременното изследване с НМАН на пациенти с коморбидност по отношение на епилепсия и артериална хипертония ще създаде възможност за изясняване на настъпващите взаимодействия и оптимизиране на лечението на тези заболявания.

Оценка на електроенцефалографските промени и промяна в стойностите на артериалното налягане чрез ЕЕГ и мониториране на артериалното налягане и пулс допринася за правилната диагноза и необходимостта от промяна или допълнително лечение при пациенти с коморбидност. Едновременното ЕЕГ и НМАН изследване помага за оптимизиране на антиепилептичната и антихипертензивната терапия, както и правилно комбиниране на лечението на двете заболявания.

Заклучение: Голямата продължителност на епилепсията, в повечето случаи през целия живот на пациента и високата заболяемост от артериалната хипертония, нарастваща с напредване на възрастта, определят до голяма степен тяхната честа коморбидност. Двете заболявания налагат продължително и комбинирано лечение, което увеличава риска от нежелани лекарствени взаимодействия и изисква едновременно ЕЕГ и времево проследяване на артериалното налягане.

Литература:

1. Кръстев, Б. Артериална хипертония и мозъчно-съдова увреда. Българска неврология, 2024, 2, 1, 12-15. [Krastev, B.

- Arterialna hipertoniya i mozachno-sadova uvreda. Balgarska nevrologiya, 2024, 2, 1, 12-15.]
2. Колев, П. Клинична Неврофизиология. В: Миланов И., Янчева, С. Неврология. Медицина и физкултура, София, 2007, 228-237. [Kolev, P. Klinichna Nevrofiziologiya. V: Milanov I., Yancheva, S. Nevrologiya. Meditsina i fizkultura, Sofia, 2007, 228-237.]
 3. Hesdorffer, D.C., Hauser, W.A., Annegers, J.F., et al. Severe, uncontrolled hypertension and adult-onset seizures: a case control study in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*, 1996, 37, 736-741.
 4. Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimowitz, M. I., et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45, 2160-2236.
 5. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 2021, 398, 957-80.
 6. Ng, S.K., Hauser, W.A., Brust, J.C., et al. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology*, 1993, 43, 425-428.
 7. Niedermeyer, E., Da Silva, F.L. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
 8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358, 1033-1041.

Адрес за кореспонденция:

д-р И. Ванева

МБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

тел.: +359 2/9702 217

e-mail: irina.steffanova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. I. Vaneva

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

tel.: +359 2/9702 217

e-mail: irina.steffanova@gmail.com

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ / ORIGINAL PAPER

ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ – ВЪЗРАСТОВ ДИАПАЗОН НА НАЧАЛНИТЕ ПРОЯВИ ДО ПОСТАВЯНЕ НА ПЪРВАТА ДИАГНОЗА

РЕЗЮМЕ

**ЮВЕНИЛНА МИОКЛОНИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ –
ВЪЗРАСТОВ ДИАПАЗОН НА НАЧАЛНИТЕ
ПРОЯВИ ДО ПОСТАВЯНЕ НА ПЪРВАТА
ДИАГНОЗА***И. Ванева^{1,2}*

¹ Клиника за пароксизмални състояния,
Многопрофилна болница за активно лечение по
неврология и психиатрия „Св. Наум“, София

² Катедра по неврология,
Медицински университет, София

ABSTRACT

**JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY –
AGE RANGE FROM THE INITIAL
MANIFESTATIONS TO THE FIRST
DIAGNOSIS***I. Vaneva^{1,2}*

¹ Department for Paroxysmal States,
Multiprofile hospital for treatment in
Neurology and Psychiatry
„St. Naum“, Sofia

² Department Neurology, Medical University of Sofia

Ювенилната миоклонична епилепсия е генетична генерализирана епилепсия, която протича с нерегулярни миоклонични пристъпи, обичайно след събуждане и характерни промени в електроенцефалографското изследване. От изследвани 45 пациента от Клиника за пароксизмални състояния на Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия, София се установява закъснение при поставяне на точната диагноза и започване на съответно лечение. Закъснението в процеса на диагностициране е от 1 година до 56 години, като възрастовият период на началните прояви на нашите болни е от 7 години до 28 години. Налице са значителни пропуски при диагностицирането и лечението на ювенилната миоклонична епилепсия, което се дължи на непълна анамнеза, непълноценно провеждане на електроенцефалографското изследване и ненавременно насочване към специализирани звена по епилепсия.

Ключови думи: Ювенилна миоклонична епилепсия, Диагноза, Закъснение, Електроенцефалография

Juvenile myoclonic epilepsy is an genetic generalized epilepsy that presents with irregular myoclonic seizures, usually after awakening, and characteristic electroencephalographic findings. Of the examined 45 patients from the Department for Paroxysmal Conditions of the Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, a delay was found in establishing the correct diagnosis and starting the corresponding treatment. The delay in the process of correct diagnosis ranges from 1 year to 56 years, and the age period of the initial manifestations of our patients is from 7 years to 28 years. There are significant gaps in the diagnosis and treatment of juvenile myoclonic epilepsy, which is due to incomplete anamnesis, insufficient electroencephalographic examination and untimely referral to specialized units and specialists.

Key words: Juvenile myoclonic epilepsy, Diagnosis, Delay, Electroencephalography

Въведение: Ювенилната миоклонична епилепсия (ЮМЕ) е наследствена генетична генерализирана епилепсия и протича с три вида пристъпи: миоклонични, двустранни тонично-клонични гърчове и абсанси. Този вид епилепсия се среща в 5-11% от всички пациенти с епилепсия, като са характерни нерегулярните миоклонични гърчове на рамената и ръцете, обичайно след събуждане и проявите в електроенцефалографското (ЕЕГ) изследване от двустранно синхронни комплекси множественни острия-бавна вълна с честота 4-6 Хц и продължителност 0,5-10 секунди (9).

При около 50% от случаите с ЮМЕ се наблюдава фамилност, като точният тип на унаследяване не е достатъчно изяснен. През последните десетилетия се откриха голям брой гени отговорни за идиопатичната епилепсия, особено при фамилните случаи. Повечето от тези гени кодират йонни канали, като волтажно-зависимите натриеви или калиеви канали, както и GABA – рецепторните канали.

Често се наблюдават пациенти с дългогодишно неуточнен вид на заболяването. Поставянето на диагноза ЮМЕ се затруднява, поради неточно задаваните въпроси към пациентите за наличие на миоклонии и предизвикващите ги фактори (8). Причина за неточна диагноза са и нетипичните ЕЕГ промени при някои пациенти (10). Осемдесет процента от пациентите с ЮМЕ са с начало на пристъпите между 12- и 18-годишна възраст, което определя начална средна възраст 14,6 години (1, 5).

За правилната диагноза се разчита в голяма степен на ЕЕГ изследването, включително при необходимост след сънна депривация и по-продължителна фотостимулация.

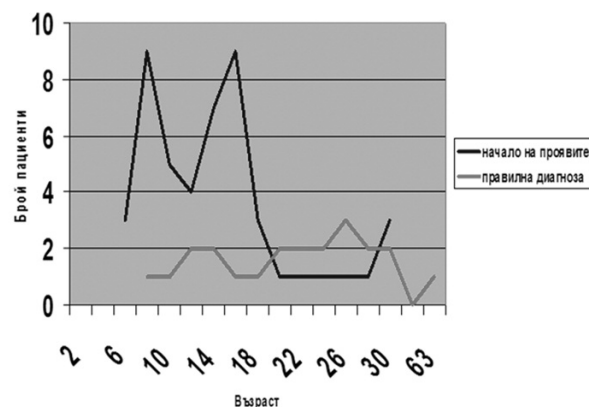
Пристъпите на ЮМЕ може да започнат в детството или през ранна зряла възраст – при младежи, обикновено с пик на появата около пубертета. Характеризира се основно от миоклонични потрепва-

ния, които може да се съчетаят с генерализирани тонично-клонични пристъпи при 80% от пациентите и порядко с абсансни пристъпи – до 25%. Миоклоничните пристъпи владеят и определят синдрома, като се установяват при 100% от случаите и са задължителен симптом на диагнозата.

Целта на нашето изследване бе да се изследват пациенти с ЮМЕ, да се уточни възрастта на появата на епилепсията, възрастта на поставената диагноза и адекватното лечение за тези пациенти.

Контингент и методи: Изследвани са 45 пациенти, от които 31 жени и 14 мъже от Клиника за пароксизмални състояния на Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия, София. Методите на изследване са подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус, серумни нива на антиконвулсантите, ЕЕГ, КТ и МРТ.

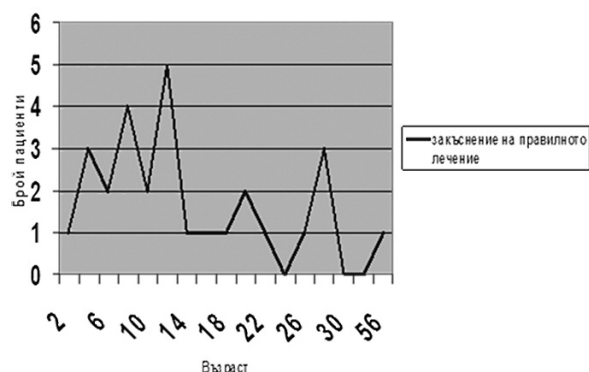
Резултати: От изследвания контингент установихме, че възрастовият диапазон на началото на заболяването е от 7-годишна възраст до 28-годишна възраст (Граф. 1).



Графика 1. Възрастов диапазон на изследваните пациенти.

Пациентите с правилно поставена диагноза и подходящо лечение от началото на заболяването са 10, а тези с неправилно поставена диагноза 35, като възрастовият диапазон на поставяне на диагнозата на

последните е от 8-годишна възраст до 63-годишна възраст (Граф. 1). Годишите на забавяне на диагнозата е от 1 до 56. (Граф. 2).



Графика 2. Закъснение на правилната диагноза и лечение.

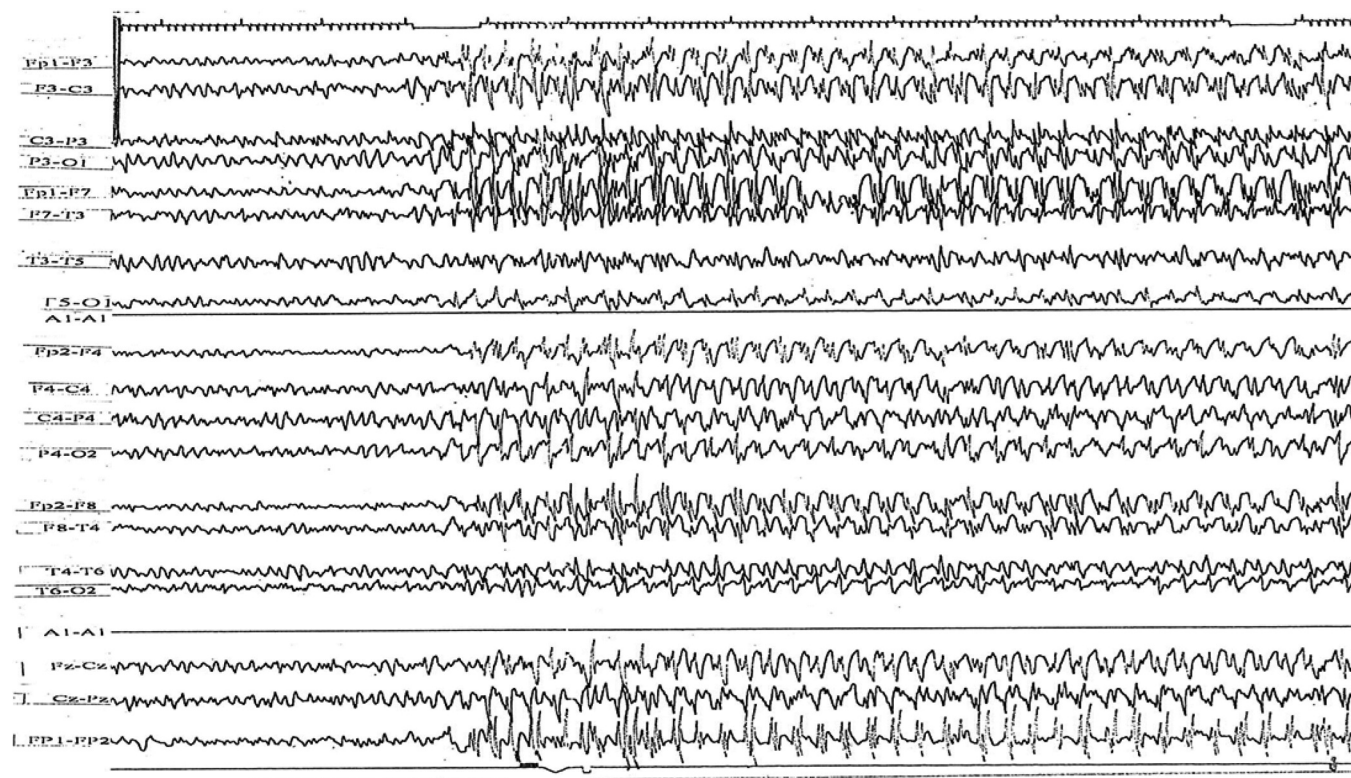
Резултатите от нашето проучване показват, че 78% (n=35) имат закъснение при поставяне на точната диагноза и започване на съответстващото лечение. Закъснението в процеса на правилно диагностици-

ране се движи от 1 година до 56 години. Възрастовият период на началните прояви на нашите болни е от 7 години до 28 години.

Представяме два най-демонстративни клинични случаи, които онагледват големия проблем при установяване на този вид епилепсия. Клиничните случаи са с поставена правилна диагноза в нашата клиника, като закъснението ѝ е съответно 56 г. и 38 г.

Клиничен случай 1:

Пациентка ДАН на 63 години. Заболяването датира от 7-годишна възраст, когато започнала да получава пристъпи с потрепване на клепачите и ръцете, като по-късно се появили генерализирани тонично-клонични припадъци. Лекувана с Клоназепам 1.5 mg/дневно и Стазепин 900 mg/дневно. На този фон миоклоничните пристъпи са ежедневни. От направените изследвания: Ниво на карбамазепин 29 $\mu\text{mol/l}$; MPT на главен мозък – в норма.



Фигура 1. ЕЕГ изследване.

ЕЕГ с чести и продължителни генерализирани пароксизми от бързи комплекси острие-бавна вълна и множествени острия-бавна вълна с продължителност до 120 секунди (Фиг.1). След поставяне на правилната диагноза се започна лечение с Валпроат 1500 mg/дневно и Леветирацетам 2000 mg/дневно с много добър ефект

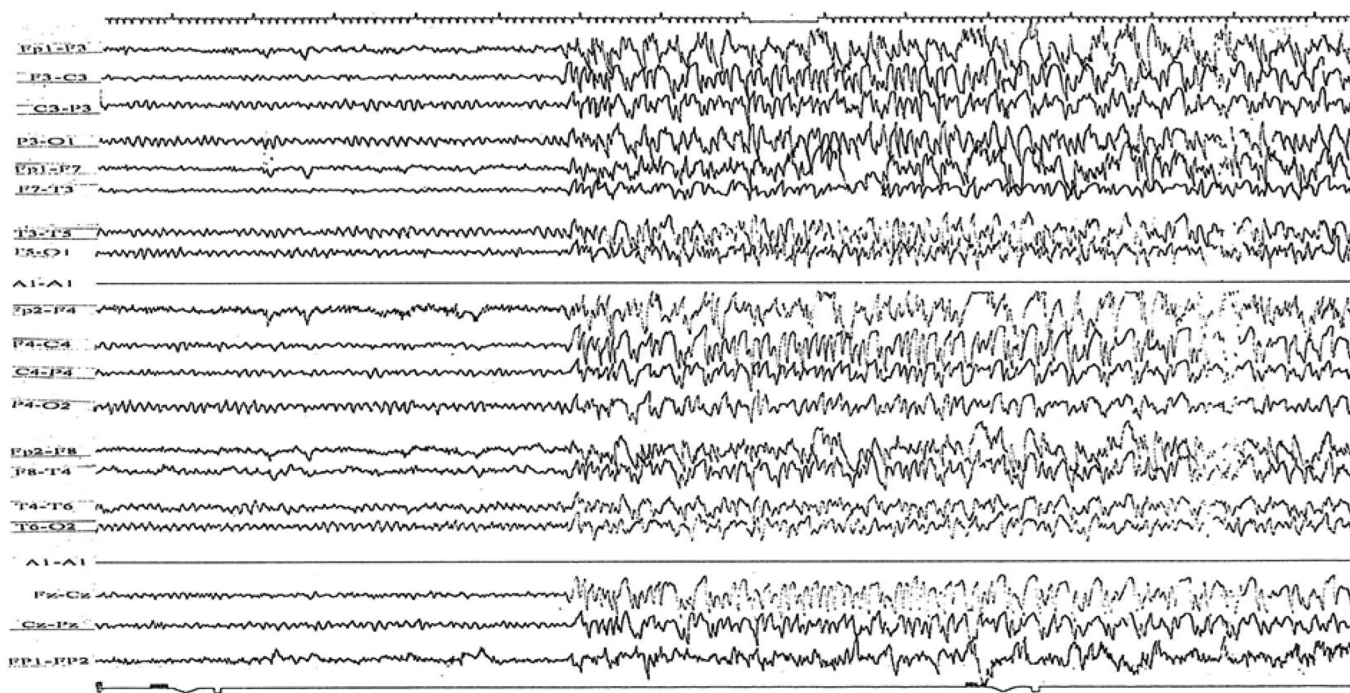
Клиничен случай 2

Пациентка КИЧ на 52 години. Заболяването датира от 14-годишна възраст: пристъпи с примигвания, кратко потрепване на ръцете, прекъсване на мисълта в серии по няколко дневно. На 23-годишна възраст се появили генерализирани припадъци и оттогава е на лечение с различни медикаменти: Карбамазепин, Окскарбазепин, Клоназепам. След провеждане на изследвания. КТ на главен мозък – в норма,

ЕЕГ с чести спонтанни генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна и множествени острия-бавна вълна (Фиг.2). След поставяне на правилната диагноза се започна лечение с Валпроат

2400 mg/дневно – с добър ефект.

Дискусия: Основна клинична проява на ЮМЕ са миоклоничните гърчове, които се наблюдават при 100% от пациентите с ЮМЕ и са задължително условие за поставяне на диагнозата. Характеризират се с кратки, двустранни и обикновено симетрични синхронни мускулни контракции, предимно засягащи рамената и мишниците. Те могат да бъдат единични или повтарящи се, обичайно аритмични. Амплитудата и силата на контракциите е различна. Понякога миоклоничните гърчове при ЮМЕ се проявяват като субективно усещане за преминаване на електрически ток през тялото. Важно е да се отбележи, че съзнанието не е нарушено, което прави оценката им много трудна. Необходимо е снемане на задълбочена анамнеза, която да е насочена към изясняване наличието на именно такива пристъпи. При нелекуването им обичайно се появяват генерализирани тонично-клонични припадъци. Двустранните тонично-клонични пристъпи се срещат в 90-95% от пациентите с ЮМЕ, като често



Фигура 2. ЕЕГ изследване.

се предхождат от генерализиран миоклонус с нарастваща честота и интензивност (1). Възможни са и абсанси при 40% от пациентите, те са кратки и несвързани с автоматизми. Могат да се появят неколккратно дневно, без циркадност на проявата (1).

Пристъпите при ЮМЕ често са предшествани от сънна депривация, умора, емоционален стрес, менструация и употреба на алкохол. Най-често се появяват сутрин при събуждане. Около 30-40% от пациентите с ЮМЕ са с фоточувствителност, пристъпите се провокират при фотостимулация или слънчева светлина. Някои медикаменти, като кокаин и амитриптилин, понижават гърчовия праг и могат да причинят гърчове при ЮМЕ (1).

За правилната диагноза се разчита в голяма степен на ЕЕГ изследването. ЕЕГ в будно състояние е със спонтанна основна активност от алфа ритъм. Междупристъпно проведеното ЕЕГ изследване след сънна депривация се характеризира с двустранно синхронни и симетрични 4-6 Хц комплекси множествени острия-бавна вълна с продължителност 0,5-10 секунди, които може да доминират във фронталните отвеждания. Броят на спайковете е 5-20 и те са в близка връзка с продължителността на гърчовете. Може да се наблюдава огнищна активност от бавни вълни, остриета или остри вълни, както и да има огнищна проява на генерализираните промени. Ако клиниката и ЕЕГ данните съответстват на ЮМЕ, не е необходимо образно изследване.

Обичайно при образни изследвания на пациенти с ЮМЕ не се установява патологични структурни промени в главния мозък. С въвеждането на нови изобразяващи технологии като Voxel based morphometry (VBM), при пациенти с ЮМЕ с нормална находка от конвенционалната магнитно-резонансна томография (МРТ), се откриват структурни промени на фронталните лобове. Доказаните по този начин различия в структурата на главния мозък при пациентите с ЮМЕ

дават отражение върху функциите на мозъчната кора (1). Позитронната емисионната томография при пациенти с ЮМЕ показва кортикална дезорганизация, която засяга когнитивното функциониране на двата фронтални дяла (12).

Целта на лечението на ЮМЕ е постигане на свободен от пристъпи период при липса на странични ефекти от терапията. Налага се приемане на антиепилептични медикаменти през целия живот на пациента, тъй като е доказана появата на пристъпи след преустановяване на лечението (4). ЮМЕ е резистентна към лечението при 15% от болните. Фармакорезистентност се очаква в случаите с едновременно съществуване на трите типа пристъпи (миоклонии, абсанси и двустранни тонично-клонични припадъци), при наличие на коморбидност с психично заболяване, както и при фокални клинични симптоми и/или фокални промени в ЕЕГ изследването (7). Възможно е безсънието и употребата на алкохол да провокират пристъпи, което налага регулиране на ритъма сън-бодърстване и ограничаване употребата на алкохол.

Валпроатът е медикамент на първи избор при лечение на миоклонии (4). Както при монотерапия с валпроат, така и при комбинирано лечение се достига ефект с пълен контрол на пристъпите в 41-85% от болните (2). Поради своята тератогенност и някои странични ефекти, VPA е неприемлив при лечението на млади жени в детеродна възраст. Леветирацетам е вероятно най-добрия нов АЕМ при лечението на ЮМЕ и може да замести валпроата с голяма ефективност, бързо действие и с отличен профил на безопасност (1). Повече от 60% от пациентите с ЮМЕ достигат свобода от пристъпи при лечение с леветирацетам като моно- или политерапия (3, 11). Клоназепам също е ефективен в лечението на ЮМЕ (1). Топирамат повишава инхибицията на карбоанхидразата и неговата активност като АЕМ е независима от този ефект.

Някои проучвания доказват ефективността на медикамента при лечение на ЮМЕ. При наличие единствено на абсансни пристъпи болните може да се лекуват с етосуксимид.

Известно е, че някои АЕМ могат да агравират епилептичните пристъпи при ЮМЕ, както при представените от нас клинични случаи. Така например фенитоин и карбамазепин могат да влошат миоклоничните и абсансите при ЮМЕ, което налага ограничаване на използването им при този вид епилепсия (13).

При почти всички пациенти с ЮМЕ се наблюдава рецидив на пристъпите след спиране на терапията. ЮМЕ е трудна за лечение при 15% от пациентите. Предразположението към фармакорезистентност се обуславя от едновременното съществуване на трите вида пристъпи и наличие на коморбидност с психично заболяване (7). При резистентна ЮМЕ се използва стимулацията на вагусовия нерв (6).

Заключение: Въпреки че заболяването и диагностичните затруднения са известни, се установяват значителни пропуски при диагностицирането и лечението на ювенилната миоклонична епилепсия, което се дължи на непълна анамнеза, непълноценно провеждане на електроенцефалографското изследване и ненавременна насочване към специализирани звена по епилепсия.

Литература:

1. Стефанова, И., Кузманова, Р. Ювенилна миоклонична епилепсия – етиология, патогенеза, клиника и лечение. Cephalgia, 2012, 14, 2, 28-33. [Stefanova, I., Kuzmanova, R. Yuvenilna mioklonichna epilepsiya – etiologiya, patogeneza, klinika i lechenie. Cephalgia, 2012, 14, 2, 28-33.]
2. Atakli, D., Sozuer, D., Atay, T., et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. Seizure. 1998, 7, 63-6.
3. Czapinski, P.P., Czapinska, E.M. The effectiveness of levetiracetam in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 2004;45, 3, 141.
4. Delgado-Escueta, A., Enrile-Bascal, F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. Neurology. 1984, 34, 285-94.
5. Delgado-Escueta, A.V., Serratos, J.M., Medina, M.T. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Wylie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, 484-51.
6. Disabato, J.A., Barnhurst, R.F., Levisohn, P.M., Efficacy of vagus nerve stimulation in young children with generalized epilepsies (abstract). Epilepsia, 2001, 42, 171.
7. Gelisse, P., Genton, P., Thomas, P., et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70, 240-3.
8. Gruenwald, R., Chroni, E., Panayiotopoulos, C.P. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55, 497-9.
9. Janz, D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy) Acta Neurol Scand, 1985, 72, 449-459.
10. Lancman, M.E., Asconape, J.J., Penry, J.K. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia, 1994, 35, 302-6.
11. Resor, S.R., Resor, L.D. Levetiracetam monotherapy in the treatment of convulsive seizures in juvenile myoclonic epilepsy. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 13–20 2002; Denver, CO. 2005.
12. Swartz, B.E., Simpkins, F., Halgren, E., et.al. Visual working memory in primary generalised epilepsy: an 18FDG-PET study. Neurology, 1996, 47, 1203-12.
13. Thomas, P., Valton, L., Genton, P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain, 2006, 129, 1281-92.

Адрес за кореспонденция:

д-р И. Ванева
МБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
тел.: +359 2/9702 217
e-mail: irina.steffanova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. I. Vaneva
Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/9702 217
e-mail: irina.steffanova@gmail.com

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ / CASE REPORT

**КЛИНИЧНА И ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКА ДИАГНОСТИКА НА
ПЪРВИЧЕН ОРТОСТАТИЧЕН ТРЕМОР**

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИЧНА И ЕЛЕКТРОМИОГРАФСКА
ДИАГНОСТИКА НА
ПЪРВИЧЕН ОРТОСТАТИЧЕН ТРЕМОР***Р. Кръстева¹, К. Станчева¹, И. Миланов²*¹ УМБАЛ МЕДИКА гр. Русе² УМБАЛНП „Св. Наум“, Медицински Университет
София

ABSTRACT

**CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHIC
DIAGNOSIS OF
PRIMARY ORTHOSTATIC TREMOR***R. Krasteva¹, K. Stancheva¹, I. Milanov²*¹ University hospital for active treatment „MEDICA“,
Ruse² University hospital for active treatment in neurology
and psychiatry „St. Naum“, Medical University Sofia

Първичният ортостатичен тремор е рядко заболяване с неизвестна етиология. Треморът се появява само в изправено положение, намалява при бавно движение, изчезва при сядане, лягане и при бързо ходене. Заболяването може да бъде причина за падания и затруднява извършването на ежедневни дейности, силно нарушава качеството на живот на пациентите и изисква специфично лечение, което налага и неговото разпознаване. При електромиографско изследване се отчита високочестотен тремор, със синхронен патерн на мускулните съкращения от антагонистите на долните крайници.

Ние представяме двама пациенти от нашата практика, които са развили типичен високочестотен тремор в проксималната мускулатура на краката при изправяне. И при двамата е извършено електромиографско изследване – треморограма, която показва наличие на високочестотен тремор в проксималните мускули на долните крайници при изправяне. При двамата пациенти в горните крайници се отведе тремор с характеристиката на усилен физиологичен. Диагнозата се постави съгласно критериите на Movement Disorders Society. При първият пациент се установиха компютърно-томографски данни за стари лакунарни

The primary orthostatic tremor is a rarely diagnosed disorder of unknown etiology. Tremor occurs only when standing, decreases with slow movement, disappears when sitting, lying down and walking quickly. The disorder can be the cause of falls and makes it difficult to perform daily activities, greatly impairs the quality of life of patients and requires specific treatment, which also necessitates its recognition. An electromyographic examination reveals a synchronous pattern of muscle contractions by antagonists of the lower limbs.

We present two patients from our practice who developed a typical high-frequency tremor in the proximal leg muscles upon standing. An electromyographic study – tremorogram was performed in both of them and revealed high frequency tremor in the proximal leg muscles. Both patients had also enhanced physiological tremor in upper limbs. Enhanced physiological tremor was found in upper limbs of both patients. The diagnosis was made according to the criteria of Movement Disorders Society. The fond computer tomograph data for old lacunar infarcts in our first patient could not be connected with the etiology of the orthostatic tremor. Treatment with pregabalin of the first patient and with primidone for the second patient was effective.

инфаркти, които не биха могли да се свържат с етиологията на ортостатичния тремор. Лечението с pregabalin при първият пациент и с primidone при втория доведе до ефективно повлияване на тремора.

При възрастни пациенти с неясни и нехарактерни оплаквания от постурална нестабилност и тремор е показано извършването на електромиографско изследване на долните крайници, което достъпен и неинвазивен метод за изследване, с цел правилното диагностично уточняване и лечение на тези пациенти.

Ключови думи: диагноза, клиника, ортостатичен тремор, треморограма

Въведение

Треморът представлява ритмични осцилации на части от тялото, продуцирани от алтерниращи или синхронни контракции на реципрочно инервирани антагонистични мускули (1). Международната асоциация за Паркинсонова болест и двигателни разстройства (The International Parkinson and Movement Disorder Society) предложи консенсус за класификация на треморите според два критерия – клинична характеристика и етиология (7). Основната категоризация на тремора се извършва според това в каква позиция се появява – в покой, в постурално положение, кинетичен и интенционен (16). Треморите варират според амплитудата си, но имат постоянна честота при всеки пациент (1). Съществуват честотни граници специфични за определен тип тремор, но в много случаи те се припокриват (13).

През 1970 година Pazzaglia, P. и сътр. описват за първи път особен вид тремор (26), който Neilman, K.M. през 1984 година нарича „ортостатичен тремор“ (2, 14). Този тремор се появява само в изправено положение, като обхваща долните крайници и се дължи на синхронна контракция на мускулите антагонисти. Даденото наименование се прилага с допълнението

In adults with vague and atypical complaints of postural instability and tremor, electromyographic examination of the lower limbs is indicated, which is an affordable and non-invasive method of examination, in order to specify the correct diagnosis and treat these patients.

Key words: clinic, diagnosis, orthostatic tremor, tremorogram

„първичен“ (12), а по-късно е предложено да се нарича „синдром на треперещите крака“, като последното не добива разпространение (12). Треморът може да бъде вторичен, предизвикан от рецидивираща полиневропатия, стволони увреждания, стеноза на акведукта, множествена склероза и паранеопластичен синдром (5, 27). При някои пациенти се открива и постурален тремор на Минор в горните крайници, както има и фамилии с двата вида тремор. При ортостатичния тремор обикновено не се установява фамилиалност, не се повлиява от бета-блокери и от алкохол и се появява само в изправено положение, а при движение – изчезва (2). Някои автори, като Wee A.S. и сътр. разглеждат ортостатичния тремор като вид есенциален тремор, но по-голямата част от характеристиките на тремора предполагат друго (28, 36).

Sharott и сътрудниците му предлагат, че това е усилен физиологичен тремор в отговор на дисбаланс, други предлагат спинален произход на тремора, поради това, че е установен един ритъм с висока, приблизително 16 Hz, честота, който може да бъде генериран при увреждания на гръбначния мозък при пациенти с миелопатия (28, 32).

Заболяването засяга по-често жените (съотно-

шение на половете 2:1), предимно хора около 60-70-годишна възраст (23) и се намира изключително рядко (към 2011 година в литературата са описани 390 случая).

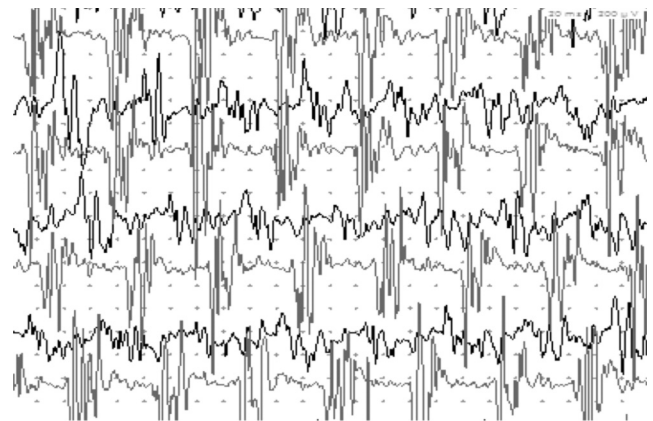
През 1986 година Thomson, P.D. и съавтори описват типичната електромиографска характеристика на тремора – с обхващане на определени мускулни групи, висока честота, синхронно съкращение на мускулите антагонисти и неповлияване от супрамаксимална периферно стволова стимулация (33). Тези данни по-късно се потвърждават и от други автори (2, 17, 23).

Описваме двама пациенти с рядък първичен ортостатичен тремор, с типични клинични и електромиографски характеристики.

Описание на клинични случаи

Първият пациент е на 69 години без анамнеза за наследственост с оплаквания от около 4-5 години. Първоначално след известно време в прав стоеж се появявало леко „потръпване“ в левия крак. С времето оплакванията прогресирали – усещал изтръпване и стягане в двата крака, които се изкачвали нагоре към кръста. Те се появявали около 3 до 5 минути след заставане в право положение. Бързо се изморявал, когато е изправен, поради което се налагало да седне или да започне за ходи, като след 1-2 крачки оплакванията изчезвали напълно. От 1 година към стягането се добавило и треперене на краката. От неврологичния статус се открива нормален мускулен тонус, норморефлексия, нормална поза и походка. След 5 минути прав стоеж се повишава тонуса на мускулите на долни крайници и се появява лек тремор в същите. При аускултация на засегнатите мускули се чува звук като „перка на хеликоптер“. Треморът липсва в легнало и седнало положение, включително когато болният изпъне краката си, имитирайки изправен стоеж.

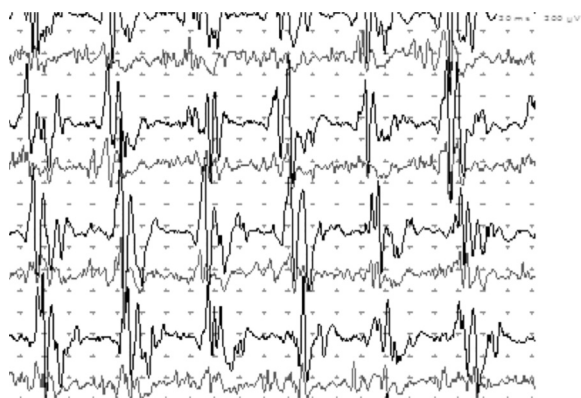
При отвеждане с повърхностни електроди от ак-



Фигура 1. Пациент 1. Електромиографско изследване m. quadriceps femoris и m. biceps femoris.

тивността от m. quadriceps femoris и m. biceps femoris в изправено положение се открива тремор с честота 14-18 Hz, висока амплитуда и ритмичен, синхронен патерн, с продължителност на залповете 40-60 ms (фиг. 1). При изследване на горни крайници се установи усилен физиологичен тремор. От проведена компютърна томография (КТ) на глава се установиха данни за лакунарен инфаркт с давност в ляв n. caudatus и корова атрофия. От магнитно-резонансната томография на гръбначен стълб не се установиха данни за патологични лезии по цялото протежение на гръбначен мозък. Беше започнато лечение с pregabalin в доза 2 x 75 mg с добро повлияване, което продължава и след 3 месеца при проследяване на пациента.

Вторият ни пациент е 71-годишна жена с оплаквания от около 2 години, като отначало започнало треперене на цялото тяло, предимно на долните крайници, когато стъпи на земята, също и когато ходи бавно, а при забързване на движенията – състоянието се подобрявало. При изправено положение имала също и треперене на горните крайници, но в по-лека степен. Неврологичното изследване отчита единствено тремор за 4-те крайника – за горни крайници – постурален, при натоварване и при интенция, за долни крайници – при изправен стоеж и кинетичен.



Фигура 2. Пациент 2. Електромиографско изследване m. quadriceps femoris и m. biceps femoris.

Без повишаване на мускулния тонус.

Треморограмата установи синхронен тремор с честота 14 Hz в долните крайници (фиг. 2) и 10-11 Hz усилен физиологичен тремор за горните крайници. От КТ на главен мозък се установиха данни за двустранни лакунарни инфаркти с давност в басейна на средна мозъчна артерия и корова атрофия. Има данни, че високи дози gabapentine (300-2400 mg) индуцират изчезването или значително редуцират ортостатичния тремор (7, 12, 16). При тази пациентка се започна лечение с gabapentine в доза 2 x 300 mg със слабо повлияване на оплакванията, поради което тя продължи терапията си с primidone в дневна доза от 375 mg, разделени в два приема. Това лечение доведе до много добро повлияване, което продължава и към момента.

Обсъждане

Представените пациенти имат типичните клинични и електромиографски характеристики на първичния ортостатичен тремор.

При нашите пациенти в горни крайници се открива тремор с различна честота от тази на долните. Някои автори поставят под съмнение нозологичната самостоятелност на ортостатичния тремор, поради съчетанието му с есенциален тремор за горни край-

ници (25). При някои пациенти е налична фамилна анамнеза за есенциален тремор, но при опора върху ръцете честотата на тремора за горни крайници се удвоява и се изравнява с тази за долните крайници, като такава модулация не се среща при другите тремори (22,23). Треморната активност се предизвиква от изометричната контракция на мускула, а не от заемането на определена поза (2).

Ортостатичният тремор трябва да бъде изследван електромиографски. Отвежда се характерен тремор с честота 14-18 Hz, най-често 16 Hz (16, 23, 31), която не се наблюдава при други тремори. Описани са единични случаи с по-ниска честота, която отново остава постоянна – 10 Hz (31), 12 Hz (37), 13 Hz (21).

Диагнозата се поставя според критериите на Movement Disorders Society, които изискват: – субективно чувство за нестабилност при ставане, в тежките случаи и при ходене, но рядко придружени от падане и липса на оплаквания при седене и лежане, – видим или палпируем нискоамплитуден тремор на m. quadriceps и m. gastrocnemius при ставане, – ЕМГ данни за тремор с честота 13-18 Hz от m. quadriceps, който може да се отвежда и от други мускули на крайниците и тялото, но липсва при тонична мускулна активация в легнало или седнало положение (5, 10). Все пак основна характеристика е времето на появяване, а не високата честота на тремора, тъй като са описани и случаи с по-ниска честота – около 7 Hz (3, 9). При изправяне постепенно треморът се засилва до невъзможност за изправен стоеж, ако болния не се подпре, не тръгне да ходи или не седне, при което тремора изчезва (8, 11, 13, 29). При ставане на пациента се вижда или палпира нискоамплитуден тремор в антигравитационните мускули mm. gastrocnemius и quadriceps (4, 20). При поставяне на стетоскоп върху тези мускули се чува звук като от перка на хеликоптер (27).

Диференциалната диагноза е насочена предим-

но към есенциален и паркинсонов тремор (5). Ортостатичните миоклонии се отдиференцират по неритмичните, нерегулярни и по-къси ЕМГ залпове от мускулна активност (34).

Етиологията и патогенезата на ортостатичния тремор остават неизяснени. Симптоматичен ортостатичен тремор е открит след краниална травма (30, 37), при понтинни лезии със засягане на кръстосаните понтоцеребеларни проекции (6, 37) и при малкомозъчна атрофия (31). Данните за стари лакунарни инфаркти при първият пациент не биха могли да се свържат с етиологията на ортостатичния тремор. При позитронна емисионна томография в покой се намира малкомозъчна хипоперфузия (37), която е описана при есенциалния, дистоничния, паркинсоновия и невропатичния тремор (35). Тези данни показват участието на малкия мозък за възникването на различните видове тремор, но не са специфични. При постурално положение на крайниците се открива освен хипоперфузия в широки области от малкия мозък, така и значимо повишение в контралатералния таламус и лентиформено ядро (37). Неврофизиологичните проучвания показват, че треморът се генерира от централен осцилатор (22, 23, 33). Локализацията на генератора не е уточнена, но се предполага, че е свързан с малкия мозък и неговите връзки (19).

Лечението на ортостатичния тремор е специфично, което също доказва нозологичната му самостоятелност. Антихолинергичните медикаменти, леводопата и допаминовите агонисти нямат ефект върху ортостатичния тремор. Също като есенциалния тремор се повлиява от primidone в дози до 1 g дневно (11), но за разлика от него не се повлиява от алкохол и бета-блокери (29). В някой случай има данни за подобрене на пациентите от clonazepam, gabapentin (15, 24), валпроат – самостоятелно или в комбинация, което доказва затрудненията при лечението (28). Бензодиазепините и phenytoin се считат за неефек-

тивни, въпреки това, средство на избор е clonazepam в дози 2 до 4 mg (2,21). Някои неповлияващи се пациенти са били лекувани с имплантация на стимулатор в гръбначния мозък (18) или дълбока мозъчна стимулация на вентралното интермедиерно таламично ядро (27).

В заключение при възрастни пациенти с неясни и нехарактерни оплаквания от постурална нестабилност е показано извършването на електромиографско изследване на долните крайници с цел правилното диагностично уточняване.

Ортостатичният тремор е рядко заболяване с характерна клинична и електрофизиологична проява, силно нарушава качеството на живот на пациентите и изисква специфично лечение, което налага и неговото разпознаване.

Литература:

1. Ишпекова, Б., Миланов, И., Христова, Л. Клинична електромиография. II изд. Унисон Арт ЕООД, София, 2011, 546 стр. [Ishpekova, B., Milanov, I., Hristova, L. Klinchna elektromiografiya. II izd. Unison Art EOOD, Sofia, 2011, 546 str.]
2. Миланов, И., Русев, Р. Първичен ортостатичен тремор. Мозъчносъдови заболявания, 2001, 9, 1, 46-48. [Milanov, I., Rusev, R. Parvichen ortostatischen tremor. Mozachnosadovi zabolyavaniya, 2001, 9, 1, 46-48.]
3. Adebayo, P.B. Orthostatic tremor: current challenges and future prospects. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, 2016, 6, 17-24.
4. Aerts, M.B., Jankovic, J., van de Warrenburg, B.P., Bloem, B.R. Phenomenology, classification, and diagnostic approach to patients with movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 1-15.
5. Benito-León, J., Domingo-Santos, Á. Orthostatic tremor: an update on a rare entity. Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N Y), 2016, 6, 411.
6. Benito-León, J., Rodríguez, J., Ortí-Pareja, M., Ayuso-Peralta, L., Jiménez-Jiménez, F. J., Molina, J.A. Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. Neurology, 1997, 49, 5, 1439-1441.
7. Bhatia, K.P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R.J., Hallett, M., Louis,

- E.D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C.M., Deuschl, G., and Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the Classification of Tremors. From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov. Disord.*, 2018, 33, 1, 75-87.
8. Cabrera-Valdivia, F., Jimenes-Jimenes, F., Albea, E.G., Tejeiro-Martinez, J., Ruiperez, J.A.V., Ayuso-Peralta, L. Orthostatic tremor: successful treatment with Phenobarbital. *Clin. Neuropharmacol.*, 1991, 14, 438-441.
 9. Cleeves, L., Cowan, J., Findley, L.J. Orthostatic tremor: diagnostic entity or variant of essential tremor? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1989, 52, 130-131.
 10. Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov. Disord.*, 1998, 13, suppl. 3, 2-23.
 11. Elble, R.J., Koller, W.C. Tremor. The Johns Hopkins University Press, London, Baltimore, 1990.
 12. Evidente, V.G., Adler, C.H., Caviness, J.N., Gwinn, K.A. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov. Disord.*, 1998, 13, 5, 829-831.
 13. Findley, L.J., Cleeves, L. Classification of tremor. In: *Disorders of Movement: Clinical, Pharmacological and Physiological aspects*. Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., London, Academic Press, 1989, 505-519.
 14. Heilman, K.M. Orthostatic tremor. *Arch. Neurol.*, 1984, 41, 880-881.
 15. Jankovic, J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology*, 2000, 54, Suppl. 4, S21-S25.
 16. Jankovic, J., Mazziotta, J.C., Pomeroy, S.L., Newman N.J. Bradley and Daroff's *Neurology in Clinical Practice*, 2 volumes, 8th edition, Elsevier, 2021, 317-320.
 17. Korthals, J.K., Hauser, R.A., Olanow, C.W. Electromyographic studies in orthostatic tremor. *Mov. Disorders*, 1992, 7, Suppl. 1, 45.
 18. Krauss, J.K., Weigel, R., Blahak, C., Bätzner, H., Capelle, H-H, Grips, E., Rittmann, M., Wöhrle, J.C. Chronic spinal cord stimulation in medically intractable orthostatic tremor. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 9, 1013-1016.
 19. Lenka A., Pal, P.K., Bhatti, D.E., Louis, E.D. Pathogenesis of primary orthostatic tremor: current concepts and controversies. *Tremor and other hyperkinetic movements*, 2017, 7.
 20. Manyam, B.V. Uncommon forms of tremor. In: *Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice*. Watts, R.L., Koller, W.C. eds., New York, McGraw-Hill, 2004, 459-480.
 21. Mastein, B., Cassim, F., Guieu, J. D., Destie, A. Tremblement orthostatique "primaire": 10 observations Clinique et electrophysiologique. *Rev. Neurol.*, 1998, 154, 322-332.
 22. McAuley, J.H., Britton, T.C., Rothwell, J.C., Findley, L.J., Marsden, C.D. The timing of primary orthostatic tremor bursts has a task-specific plasticity. *Brain*, 2000, 123, 2, 254-266.
 23. McManis, P.G., Sharbrough, F.W. Orthostatic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. *Muscle and Nerve*, 1993, 16, 1254-1260.
 24. Onofrij, M., Thomas, A., Paci, C., D'Andrea Matteo, G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. *Neurology*, 1998, 51, 3, 880-882.
 25. Papa, S.M., Gershanik, O.S. Orthostatic tremor: an essential tremor variant? *Mov. Disord.*, 1987, 3, 2, 97-108.
 26. Pazzaglia, P., Sabattini, L., Lugaresi, E. Su di un singolare disturbo della stazione eretta (osservazione di tre casi). *Riv. Freniatr.*, 1970, 94, 450-457.
 27. Pont-Sunyer, C., Tolosa, E., Navarro-Otano, J. Other tremors. In: *Hyperkinetic movement disorders. Differential diagnosis and treatment*. Albanese, A., Jankovic, J. eds., Oxford, Wiley-Blackwell, 2012, 95-111.
 28. Ropper, A.H. Samuels, M.A., Klein, J., Prasad, S. Adams and Victor's *Principles of Neurology*. 11th edition, New York, McGraw-Hill Education, 2019, 97-98.
 29. Rothwell, J.C. Orthostatic tremor. In: *Disorders of Movement: Clinical, Pharmacological and Physiological aspects*, Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., London, Academic Press, 1989, 521-528.
 30. Sanitate, S.S., Meerschaert, J.R. Orthostatic tremor: delayed onset following head trauma. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1993, 74, 8, 886-889.
 31. Setta, F., Jacquy, J., Hildebrand, J., Manto, M.U. Orthostatic tremor associated with cerebellar ataxia. *J. Neurol.*, 1998, 245, 5, 299-302.
 32. Sharott, A., Marsden, J., Brown, P. Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiologic tremor in response to instability. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 195.
 33. Thompson, P.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Berardelli, A., Dick, J.P., Kachi, T., Marsden, C.D. The physiology of orthostatic tremor. *Arch. Neurol.*, 1986, 43, 6, 584-587.
 34. Van Gerpen, J.A. Shaky legs: more than meets the eyes (or ears). *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015, 21, 162.
 35. Walker, F.O., McCornock, G.M., Hunt, V.P. Isometric features of orthostatic tremor: an electromyographic analysis. *Muscle and Nerve*, 1990, 13, 918-922.
 36. Wee, A.S., Subramony, S. H., Currier, R. D. „Orthostatic tremor“

in familial-essential tremor. Neurology, 1986, 36, 1241.

37. Yaltho, T.C., Ondo, W.G. Orthostatic tremor: a review of 45 cases. Parkinsonism Relat. Disord., 2014, 20, 7, 723-725.

Адрес за кореспонденция:

д-р Росица Г. Кръстева

Университетска многопрофилна болница за

активно лечение „МЕДИКА” – гр. Русе 7000,

ул. „Рига” 35

e-mail: rosikrasteva@abv.bg

Address for correspondence:

Rositsa G. Krasteva, MD

University Hospital for Active Treatment „MEDICA”,

Ruse 7000,

35, Riga str.

e-mail: rosikrasteva@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ / CASE REPORT

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПСЕВДО-АБДУЦЕНТНА ПАРЕЗА

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА
ПСЕВДО-АБДУЦЕНТНА ПАРЕЗАА. Мургова¹, Н. Каменова¹, С. Иванова¹¹ Клиника по неврни болести за двигателни
нарушения, УМБАЛНП „Св. Наум“

ABSTRACT

CLINICAL CASE OF
PSEUDO-ABDUCENS PALSYА. Murgova¹, N. Kamenova^{1,2}, S. Ivanova^{1,2}¹ Department of Movement Disorders, UMHATNP
„St. Naum“² Medical University of Sofia, Department of Neurology

Псевдо-абдуцентната пареза е рядко заболяване, при което се наблюдава лимитация на абдукцията при интактен n. abducens и съхранен вестибуло-окуларен рефлекс (VOR). Механизмите обясняващи псевдо-абдуцентната пареза все още не са напълно уточнени, но в повечето описани случаи е установена супрануклеарна увреда. Описаният случай показва типични черти на псевдо-абдуцентна увреда, с вродена непостоянна езотропия.

Ключови думи: Псевдо-абдуцентната пареза, супрануклеарна увреда, n. abducens.

N. Abducens (КН 6) излиза от nucleus n. abducens разположен в долната част на Веролиевия мост, в средата, под пода на четвърти вентрикул. Една част от аксоните на мотоневроните му се отправят нагоре и чрез fasciculus longitudinalis medialis достигат до контралатералното ядрото на n. oculomotorius за инервацията на m. rectus medialis, докато по-голямата част от тях инервират хомолатералния m. rectus lateralis. Неврологичен дефицит на екстраокуларната мускулатура може да се предизвика от супрануклеарна, нуклеарна или инфрануклеарна увреда. Супрануклеарна увреда възниква при инфаркт (най-често таламуса,

Pseudo-abducens palsy is a rare disorder in which a limitation of abduction is observed, while n. abducens and vestibulo-ocular reflex are intact. The mechanism in which pseudo-abducens palsy occurs are not yet fully understood, but in most of the cases a supranuclear lesion is observed. The case that is present in this article shows characteristics of pseudo-abducens palsy and congenital intermittent esotropia.

Key words: n. abducens, pseudo-abducens palsy, supranuclear lesion

моста и средния мозък), хеморагия, тумори, травми или инфекции на ЦНС, Множествена склероза, Лаймска болест и др. Съществуват също така и идиопатични форми.

Анатомичните механизми, обясняващи псевдо-абдуцентната пареза все още не са напълно уточнени, но в повечето описани случаи е установена супрануклеарна увреда. Една от теориите обяснява патомеханизма на псевдо-абдуцентната пареза, като вариант на интернуклеарнат офталмопареза с лезия на fasciculus longitudinalis medialis (MLF) и нарушение на връзката между контралатералното ядро на 6 КН и ип-

силатералното ядро на 3 КН. Ключово за отдиференцирането на супрануклеарна увреда е съхраненият вестибуло-окуларен рефлекс (VOR) и положителния отговор на окуло-цефалния рефлекс.

Клиничен случай: Жена на 47 год., която съобщава за падане и травма на главата преди 3 месеца. Оттогава с изява на епизоди с продължителност няколко секунди до минути, при които се наблюдава конвергенция на очите, диплопия във всички посоки, известно затруднение при проследяване на предмети във всички посоки. Някои от пристъпите са придружени от затваряне на очите, като пациентката не може да ги отвори волево. При част от тях се добавя изкривяване на устата наляво, надясно или надолу. Малко след пристъпа пациентката е с диплопия във всички посоки, преминаваща в рамките на минути. Съобщава също така за главоболие, с характеристика на тензионно. Пациентката е с проведена лумбална пункция – общо изследване: норма. Проведен е МРТ на главен мозък със съдова програма: единични интрааксиални лезии в ляво фронтално, най-вероятно със съдова генеза в рамките на ограничена съдова левкоенцефалопатия. Суспектни данни за съдово-нервен конфликт с п. abducens и п. vestibulocochlearis в дясно. В амбулаторни условия е стартиран прием на Калимин, от който пациентката не е отчела ефект.

Придружаващи заболявания: интермитентна езотропия, ревматоиден артрит, артериална хипертония и БКБ. Провежда терапия с Метотраксат, Медрол и Кандесартан.

От неврологичния статус се установява флуктоираща симптоматика от страна на КН – пристъпи на конвергиращ страбизъм и диплопия при поглед във всички посоки, миотични зеници – нереагиращи на светлина, съхранен вестибуло-окуларен рефлекс (VOR). При закриване на едното око с ръка, другият очен булб заема срединно положение в очницата. Извън пристъпите – нормален статус (изокория със

запазени зенични реакции светлина – директна и индиректна, очни булби – правилно поставени, подвижни във всички посоки, без диплопия, без нистагъм, без птоза, симетрични лицеви половици). Останалият статус – без особености.

От кръвната картина прави впечатление завишени стойности на глюкоза. Проведе се ЕЕГ – нормално за възрастта. Заболяване на невромускулното предаване беше изключено поради липса на дневна динамика в оплакванията, репетитивната нервна стимулация показва липса на нарушения на нервно-мускулното предаване от постсинаптичен тип, като при Миастения гравис и anti-AChR антитела – не се откриват. Установените негативни антитела за Лаймска болест изключиха инфекциозна етиология. Проведе се повторен МРТ на главен мозък, при който се установи съдово-нервен конфликт на окуломоторните нерви и десния отводящ нерв. Невроофталмологичното изследване потвърди, че се касае за спазъм на конвергенцията със съпътстваща миоза, съхранен вестибуло-окуларен рефлекс (VOR) като при „псевдо-абдуцентната пареза”.

Обсъждане: Преценихме, че при пациентката се касае за псевдо-абдуцентната пареза с насложена функционална компонента. Стартирахме терапия с Carbamazepine 300 mg 2x1 tb и Duloxetine 60 mg сутрин. Насочи се за провеждане на консултация с неврохирург.

Пациентката се яви се контролен преглед в клиниката след около 1 месец. Съобщи за намаляване на броя на пристъпите с конвергиращ страбизъм и диплопия, но за персистиране на тензионното главоболие. Провела е консултация с неврохирург, като е преценено, че не е необходима оперативна интервенция.

Преценихме, че е уместно да повишим дозата на Carbamazepine 300 mg 3x1 tb и заменихме приемания Duloxetine с Amitriptyline.

Заклучение: Псевдо-абдуцентната пареза се подозира при лимитация на абдукцията и липса на нуклеарна или инфрануклеарна увреда. За разлика от парализата на n. abducens, при нея се установява съхранен VOR. Този клиничен случай, подчертава необходимостта от оценяване на супрануклеарните функции при пациенти с дефицит на абдукцията.

Литература:

1. Biouesse, V. Cerebrovascular diseases. In: Miller, N., Newman, N., Biouesse, V., Kerrison, JB., eds. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro- Ophthalmology, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 1967, 2168.
2. Bronstein, A. Vestibular reflexes and positional manoeuvres. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74, 289-293.
3. Deleu, D., Imam, Y., Mesraoua, B., Salem K. Vertical one-and-a-half syndrome with contralesional pseudo-abducens palsy in a patient with thalamomesencephalic stroke. J Neurol Sci 2012, 311, 80.
4. Levin, L.A., Nilsson, S.F., Ver Hoeve, J., Wu, S.M., Kaufman, P.L., Alm, A. Adler's Physiology of the Eye. 11th e.d. New York, NY: Saunders Elsevier, 2011, 220.
5. Miller, N.R., Newman, N.J., Biouesse, V., Kerrison, J.B. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. Neuro-ophthalmologic manifestations of nonorganic disease, 2005, 1315.
6. Rissardo, J.P., Ali, H.Th., Riaz, A., Caprara, A. Isolated pseudoabducens palsy and contralateral occipital headache with thalamic stroke: A case report and minireview of the literature. Med Int (Lond), 2024 Feb 22, 4(2), 18.
7. Reid, M. S., Scott, A. D., Reagan, L., Reid, J. P., Scott, W. Clinical Presentation of Pseudo-Abducens Palsy, American Academy of Optometry, 2015, VOL. 92.
8. Suzuki, D., Kikuchi, K., Suzuki, Y. World Neurosurgery: Vertical „Half-and-Half” Syndrome with Ipsilateral Pseudoabducens Palsy due to Rostral Midbrain Lacunar Infarction. Volume 190, October 2024, Pages 20-21.
9. Thomas, C., Dawood, S. Cranial nerve VI palsy (Abducens nerve) Dis Mon. 2021, 67(101133).
10. Zee, D.S., Newman-Toker, D.E. Supranuclear and internuclear ocular motility disorders. In: Miller, NR, Newman, NJ, Biouesse, V, Kerrison, JB. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology,

6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-William & Wilkins, 2005, 920-2.

Адрес за кореспонденция:

д-р Антония Мургова

Клиника по неврни болести за двигателни нарушения, УМБАЛНП „Св. Наум”

ул. „Д-р Л. Русев” 1, София, България

e-mail: amurgova@svnaum.com

Address for correspondence:

Antonia Murgova, MD

Department of Movement Disorders, UMHATNP „St. Naum”

1, L. Russev Str.

1113, Sofia, Bulgaria

e-mail: amurgova@svnaum.com

