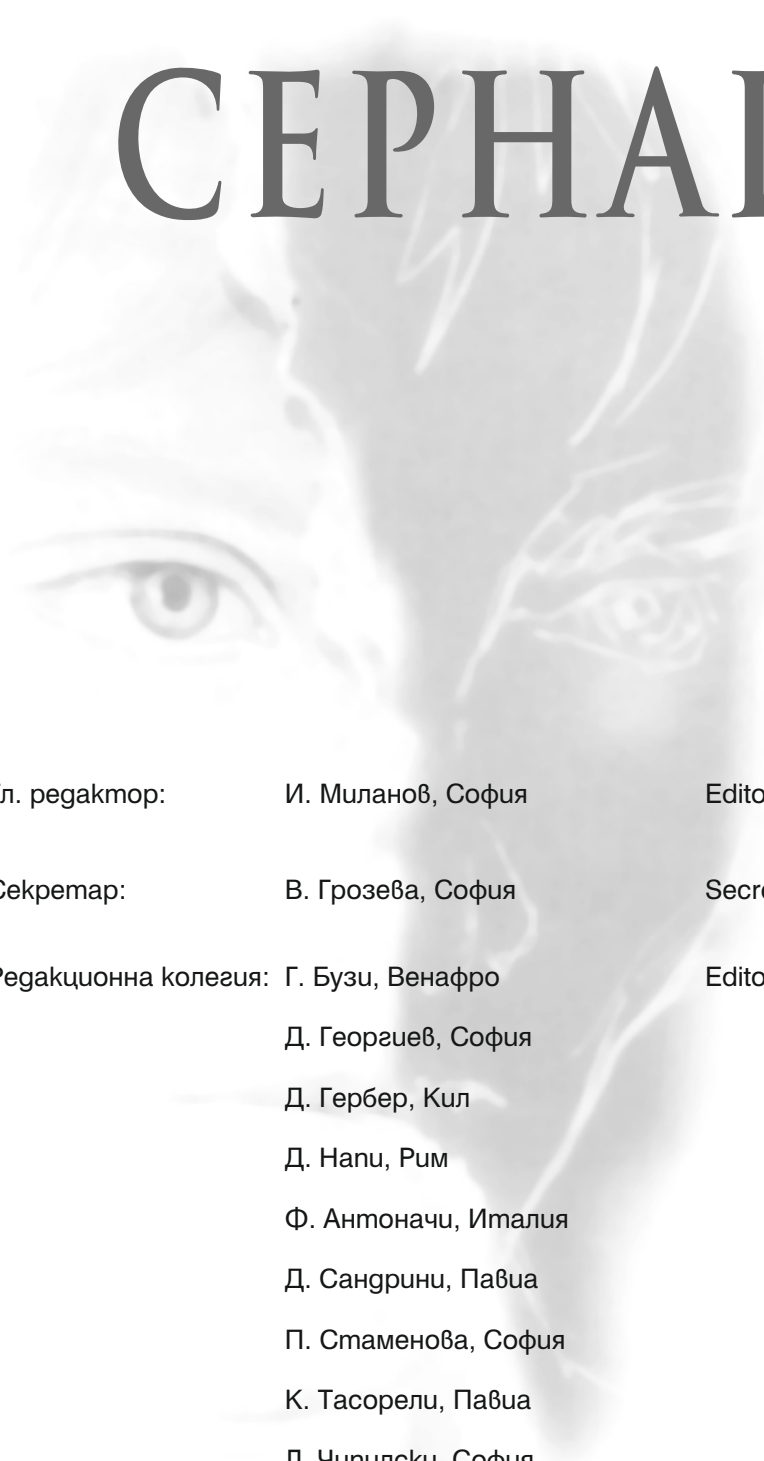


CERHALGIA



Гл. редактор: И. Миланов, София

Editor-in-chief: I. Milanov, Sofia

Секретар: В. Грозева, София

Secretary: V. Grozeva, Sofia

Редакционна колегия: Г. Бузи, Венафро

Editorial Board: G. Buzzi, Venafro

Д. Георгиев, София

D. Georgiev, Sofia

Д. Гербер, Кил

D. Gerber, Kiel

Д. Напи, Рим

G. Nappi, Roma

Ф. Антоначи, Италия

F. Antonachi, Italia

Д. Сандрини, Павиа

G. Sandrini, Pavia

П. Стаменова, София

P. Stamenova, Sofia

К. Тасорели, Павиа

C. Tassorelli, Pavia

Л. Чипилски, София

I. Tchipilski, Sofia

Д. Шоенен, Лиеж

J. Schoenen, Liege

О. Шьостаг, Трондхаим

O. Sjaastad, Trondheim

Техн. секретар: В. Грозева, София

Technical secretary: V. Grozeva, Sofia

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

Т. Евденова, Г. Николова, И. Миланов

НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН СКРИНИНГ НА ВЪЗРАСТНИ
ЛИЦА С ПАМЕТОВИ ОПЛАКВАНИЯ 6

Д-р Б. Попиванова, проф. Д-р И. Миланов гм

ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 14

Георги Радевски, Иван Миланов

ГЕНЕТИКА НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР 21

Георги Радевски, Иван Миланов

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ
НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР 28

В. Грозева, Д. Георгиев, И. Миланов, А. Vincent
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

АКВАПОРИН-4 АНТИТЕЛА ПОЗИТИВЕН
НЕВРОМИЕЛИТИС ОПТИКА В БЪЛГАРИЯ 35

В. Грозева, Д. Георгиев, Ив. Миланов, Ал. Тодорова

ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ
SER77PHE TTR С КЪСНО НАЧАЛО 41

Иво Донков, Соня Иванова

ПРИЛОЖЕНИЕ НА БОТУЛИНОВ ТОКСИН А
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕОТЛОЖНАТА
ИНКОНТИНЕНЦИЯ ПРИ БОЛНИ
ОТ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 45

REVIEWS

T. Evdenova, G. Nikolova, I. Milanov

NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING
OF ADULTS WITH MEMORY COMPLAINTS 6

B. Popivanova, I. Milanov

GENETIC FACTORS
IN MULTIPLE SCLEROSIS 14

G. Radevski, I. Milanov

GENETICS OF ESSENTIAL TREMOR 21

Georgi Radevski, Ivan Milanov

PATHOPHYSIOLOGY AND PATHOMORPHOLOGY
OF ESSENTIAL TREMOR 28

V. Grozeva, D. Georgiev, I. Milanov, A. Vincent
CLINICAL CASE

AQUAPORIN 4 POSITIVE
NEUROMYELITIS OPTICA IN BULGARIA 35

V. Grozeva, D. Georgiev, Iv. Milanov, Al. Todorova

LATE-ONSET FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY
SER77PHE TTR IN BULGARIA 41

Ivo Donkov, Sonya Ivanova

APPLICATION OF BOTULINIUM TOXIN A
IN THE MANAGEMENT OF URGENCY
INCONTINENCE IN MULTIPLE
SCLEROSIS PATIENTS 45

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

Българско дружество по главоболие и болка издава списание "Cephalgia", 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 главоболието и болката. Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер - A4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред.

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

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методи, резултати, обсъждане и заключение. 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 заключение. На отделна страница се поставя легендата за илюстрациите, включваща заглавията и обяснение на съкращенията. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и заключение и да бъдат до 10 страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязват с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и гъвкави черно-бели гладки 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 по SI-система и да се изписват на латиница.

Заключение

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорите, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подготвят 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 се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от заключението.

Пример**Научна статия**

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. Headache, 1975, 15, 41-50.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goasdsby, P.J., Silberstein, 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.

Два отпечатани екземпляра от материалите, придружени от текста, записан на 3.5"-дискета, набран на Word for Windows; графики, фигури, илюстрации - всяка отпечатана на отделен лист, да се изпращат на адрес:

Главен редактор: проф. д-р Иван Миланов, дмн
Университетска специализирана болница
за активно лечение по неврология
и психиатрия "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" №1, София 1113

INSTRUCTION FOR AUTHORS

"CEPHALGIA" publishes original articles in every aspect of the headache and pain. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. Articles undergo peer review. The journal publishes the following types of articles: reviews, scientific articles, short communications, case reports and letters to the editor. Papers must be written 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 is 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures and references; and for letters to the editor is 1 page.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

Title page:

The title; the name(s) of the author(s); the name(s) of the institution(s) where they work was carried out. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index. A detailed official mailing address. Second page (not for letters to the editor). A brief abstract (30 lines) arranged under Introduction, Materials and methods, Results, Discussion and Conclusions. Key words (no more than 6) in alphabetic order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussions, Conclusions, References and Legends. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Figures All figures should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets without legends (all legends should be on a separate sheet). All figures should bear the first author's name and the figure number and the top of the figure should be indicated on the back in soft pencil.

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

Tables All tables should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets including appropriate headers and legends with a minimum explanatory text, if necessary at all.

The place of location for the figures, pictures and tables should be pointed out with a pencil in the text.

References

Citation of works in the text should be by num-

bers in brackets. The list should be numbered in alphabetical order according to the first author's name. Works by 2 or 3 authors should be listed alphabetically according to the second or third author's name. The names of all authors should be included. References may contain up to 30 sources for reviews, up to 20 for articles and no more than 10 for short communications. The journals should be abbreviated according to Index Medicus. References should be styled as follows:

Examples:

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache*, 1975, 15, 41-50.

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

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

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

Please submit your manuscript and illustrations in duplicate accompanied by the text on a 3.5" diskette written on Word for Windows. Identify first author's name, file name and program version on the diskette label. Please send the papers to the following address:

Editor-in-chief: Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.

Vice Editor-in-chief of "Cephalgia"

University Hospital "St. Naum"

Department of Neurology,

Ljuban Russev 1 Str, IV kilometer,

1113 Sofia, Bulgaria

НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН СКРИНИНГ НА ВЪЗРАСТНИ ЛИЦА С ПАМЕТОВИ ОПЛАКВАНИЯ

РЕЗЮМЕ

НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕН СКРИНИНГ НА ВЪЗРАСТНИ ЛИЦА С ПАМЕТОВИ ОПЛАКВАНИЯ

Т. Евденова, Г. Николова, И. Миланов

УМБАЛНП "Свети Наум", София

Терминът леко когнитивно нарушение (**Mild cognitive impairment, MCI**) обозначава преходното състояние между нормалното стареене и деменцията, най-често от Алцхаймеров тип.

ЦЕЛ: Да се проучи при каква част от възрастната популация в България има реален риск от бъдеща поява на БА или други деменции и да се приложи адекватно поведение на наблюдение и лечение при този контингент пациенти.

МЕТОДИ: Ние изследвахме 246 лица на възраст между 40 и 89 години, в съотношение мъже/жени - около 1:3. При всички субекти е проведено клинично изследване, набор от невропсихологични тестове, както и оценъчни клинични скали за качество на изпълнение на ежедневните дейности и за депресивност.

РЕЗУЛТАТИ: Лицата между 60 и 79 годишна възраст съставят най-голямата част от желаещите да изследват когнитивните си функции. При 47,1% от лицата не бе установен когнитивен дефицит. При 52,9% от прегледаните субективното паметово нарушение се обективизира с невропсихологични тестове. От тях 30,9% отговарят на диагностичните критерии за MCI, а 22% са с деменчен синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Оплакванията от нарушение в паметта и други когнитивни системи е често срещано явление. Ранното диагностициране на MCI е важно с оглед предотвратяване на развитието или забавяне на еволюцията към БА и други деменции.

Ключови думи: болест на Алцхаймер, леко когнитивно нарушение, невропсихологични тестове, нормално стареене.

SUMMARY

NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING OF ADULTS WITH MEMORY COMPLAINTS

T. Evdenova, G. Nikolova, I. Milanov

University Hospital "St. Naum", Sofia

The term mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate stage between normal aging and dementia, most often Alzheimer's type.

OBJECTIVE: To determine what part of the adult population in Bulgaria is at real risk of future onset of AD or other dementia and to implement adequate monitoring in this contingent of patients.

METHODS: We studied 246 subjects aged between 40 and 89 years, in ratio men/women - about 1:3. In all subjects was conducted clinical examination, neuropsychological set of tests and assessment scales for clinical quality performance of daily activities and depression.

RESULTS: Individuals between 60 and 79 years of age constitute the largest part of those wishing to explore their cognitive functions. In 47,1% of persons were not established cognitive deficits. We found that 52,9% are with cognitive impairment verified with neuropsychological tests. Of these, 30,9% meet the diagnostic criteria for MCI, and 22% were with demented syndrome.

CONCLUSIONS: Complaints of memory decline and other cognitive systems is common. Early diagnosis of MCI is important to prevent or delay the development of AD and other dementia.

Key words: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, neuropsychological tests, normal aging.

Въведение

Изследванията върху нормалното стареене показват, че възрастните хора често се считат за по-малко ефективни от по-младите, когато се отнася за задачи, показващи функционирането на паметта, вниманието, зрительно-пространствените възможности, езика или ексекутивните функции (36). Тежестта на тези когнитивни нарушения варира в широк диапазон - от минимален когнитивен дефицит до деменция, която води до дезадаптация на пациента в професионалната и социалната сфера.

Нормално стареене

При нормалното стареене настъпват изменения на нервната система в невроанатомичен (намаляване на обема на мозъка), неврофизиологичен (намаляване на броя и размера на невроните и загубата на синаптични връзки) и невробиохимичен аспект (намаляване на концентрацията на невротрансмитерите, особено на допамина) (29). Най-често се засягат паметта, вниманието и зрительно-перцептивните функции. Паметовите функции, които се нарушават с възрастта, са работната (загържане и обработване на информация) и епизодичната памет (лични събития и опит) (24). Забавя се скоростта на обработка на информацията (17). Редица изследвания показват, че паметта се засяга преди зрительно-перцептивните функции (2), нарушенията в работната памет настъпват първи в сравнение с другите видове памет (10), а повечето аспекти на речта се съхраняват с възрастта (37). Когнитивният упадък, свързан с възрастта, е различен при различните индивиди (7, 35). Някои хора запазват дълго време едно високо ниво на ефективност, докато други се променят по-бързо (38).

Леко когнитивно нарушение

Терминът леко когнитивно нарушение (**Mild cognitive impairment, MCI**) обозначава преходното състояние между нормалното стареене и деменцията, най-често от Алцхаймеров тип. През годините няколко термина са били използвани за назоваване на преходното състояние между нормалното стареене и болестта на Алцхаймер (БА). *Доброкачественото сенилно забравяне* е едно от първите описания на тази концепция и този термин е бил смятан за вариант на нормалното стареене (18). През 1986 г. National Institute of Mental Health (NIMH) предлага термина *age-associated memory impairment (AAMI)* (11); По-късно International Psychogeriatric Association наименова състоянието *age-associated cognitive decline (AACD)* (23); Canadian Study of Health and Aging използва *cognitive impairment no dementia (CIND)* (16). Тези предложения са доста разнородни по отношение на включването на различни типове на когнитивни нарушения, но по-съвременни проучвания усъвършенстват критериите, за да отговарят на определението леко когнитивно нарушение (MCI) (14). То е разпознато като патологично състояние, а не като проява на нормалното стареене. Лекото когнитивно нарушение е синдром на когнитивен спад, който е по-голям от очаквания за възрастта и нивото на образованието на индивида, но не пречи видимо на ежедневните дейности (15). Това състояние е хетерогенно по отношение на клиничното протичане и етиологията. Най-често се различават два подтипа - амнестичен и не-амнестичен MCI. Амнестичният вид, където доминира паметовият дефицит, е често прекурсор за развитието на БА. Повечето пациенти с амнестичен тип MCI прогресират до клинично изявена БА за по-малко от 6 години. Различни типове на когнитивно нарушение могат да възникнат при не-амнестичната форма на MCI, с най-често

нарушение в ексекутивните функции. Не-амнестичните форми на MCI могат да се дължат на мозъчно-съдова болест, деменция с дифузни телца на Леви, Паркинсонова болест, фронтотемпорална деменция и др. Някои соматични и психиатрични заболявания, както и хроничен прием на медикаменти, могат да повлияят когнитивната, така че пациентът да отговаря на критериите за MCI (обикновено не-амнестичен тип). Много от тези пациенти обаче имат нормални невропсихологични изследвания, когато ги повторят след една или повече години.

Подтиповете на MCI прогресират към БА по различен начин. Проучването на Roundtree и съавт. показва, че прогресията от амнестичния тип MCI към БА е 56%, а за не-амнестичния тип е 52% (32). За всички типове на MCI преходът към деменция за 4 годишен период е 56% (14% годишно), а към БА е 46% (11% годишно). Сравнението е било направено със здрави възрастни индивиди, които развиват БА 1-2% за година. Boyle и съавт. съобщават, че при пациенти с MCI е почти 7 пъти по-вероятно да се развие БА, в сравнение с възрастни индивиди без паметов дефицит (6).

Към настоящия момент няма специфични диагностични тестове за MCI. Използват се различни клинични скали, невропсихологични тестове и клинично-лабораторни методики, за да се изключат други възможни причини за симптомите.

Диагностични критерии за MCI (27):

- Субективно паметово нарушение, което се потвърждава и от друго лице;
- Обективно паметово нарушение, диагностицирано чрез тестове с по-ниски резултати от очакваните за възрастта;
- Нормални когнитивни функции;
- Нормални ежедневни дейности;

- Липса на деменция;
- Липса на значимо неврологично, психиатрично или системно заболяване.

Ранното диагностициране и съответното лечение при MCI имат много важно практическо значение, тъй като по този начин би могло да се предотврати прогресирането на когнитивните нарушения и евентуалната проява на БА. За диагнозата на този контингент е най-важно използването на невропсихологични тестове. При наличие на оплаквания от снижение на паметта е необходимо да се докаже, че пациентът е под определено когнитивно ниво при стандартизирани паметови и други когнитивни тестове. Съвременните лекарствени средства за лечение на MCI включват ноотропни медикаменти и антиоксиданти. Към момента в етап на проучване са редица медикаменти не само от горните две групи, но и ацетилхолинестеразни инхибитори, противовъзпалителни средства и модулатори на рецепторите на глутамат.

ЦЕЛТА на настоящето изследване е да се проучи каква част от възрастната популация в България има реален риск от бъдеща поява на БА или други деменции и да се приложи адекватно поведение на наблюдение и лечение при този контингент пациенти. Реализирането на тази цел стана възможна благодарение на инициатива на УМБАЛНП «Св. Наум» за дългосрочни ежедневни безплатни профилактични прегледи при възрастни лица над 50 години с паметови оплаквания. Тази дейност беше много успешно огласена в голям брой медии чрез пресконференция пред БТА през месец ноември 2008 г., дадена от екипа.

Контингент

Безплатните профилактични прегледи се реализираха за срок от 6 месеца (от м. ноември 2008 г. до м. май 2009 г.). Те бяха провеждани еже-

невно в следобедните часове, след края на работното време. През този период в I-неврологична клиника на УМБАЛНП "Свети Наум", гр. София са прегледани общо 246 лица, което представлява около половината от предварително записаните на регистратурата.

Разпределение по пол:

- жени - 186 (75,6%);
- мъже - 60 (24,4%)

Разпределение по възраст:

- от 40 до 49 год. - 4 (1,6%);
- от 50 до 59 год. - 27 (11%);
- от 60 до 69 год. - 77 (31,3%);
- от 70 до 79 год. - 113 (45,9%);
- от 80 до 89 год. - 25 (10,2%).

Разпределение по образование:

- основно образование - 8 (3,3%);
- средно образование - 108 (43,9%);
- висше образование - 130 (52,8%).

Методики на изследване

I. Клинично изследване:

1. Интервю с лицето и евентуално с близките му, касаещо:

- o повод за посещението,
- o образованието,
- o наличие на когнитивни нарушения (начало, еволюция, характеристика),
- o влияние върху ежедневните дейности,
- o промяна в емоциите и поведението,
- o минали и настоящи заболявания,
- o фамилност за деменции,
- o прием на медикаменти и алкохол,
- o стресови фактори в семейна и служебна среда и др.;

2. Изследване на соматичен статус;

3. Изследване на неврологичен статус;

II. Невропсихологично изследване:

1. Скринингово изследване на когнитивния статус - **Mini-Mental State Examination (MMSE)**;

2. Кратък набор от тестове, включващи:

- **Тест със заучаване на 10 думи** (3 опита) със свободно припомняне и с разпознаване - за оценка на краткосрочната и дългосрочната епизодична памет;

- **Тест с рисуване на часовник - Clock Drawing Test (CDT)**, за оценка на конструктивния праксис;

- **Перисуване на фигурата куб** - за оценка на конструктивния праксис;

- **15-секундна версия на Isaacs' Set Test (IST)** - за оценка на флуидност на речта, краткосрочна и семантична памет, ексекутивни функции;

- **Свободно припомняне** на 3-те фигури от предишните тестове - за оценка на невербалната епизодична памет.

3. Оценъчни клинични скали за качество на изпълнение на ежедневните дейности и за депресивност.

Резултати и обсъждане

Лицата между 60 и 79 годишна възраст (общо 77,2% от прегледаните) съставят най-голямата част от желаещите да изследват когнитивните си функции на профилактичен преглед. Този резултат е логичен, тъй като това е възрастта, в която дебютират деменциите, особено болестта на Алцхаймер. Значително по-малкият брой лица във възрастовата група от 80 до 89 години не означава, че те не страдат от подобни оплаквания, а по-скоро е свързано с ниската средна продължителност на живота в България, както и с широко разпространената "теза" на българина, че значимото нарушение в паметта за по-възрастните е "нормално".

Преобладаващият брой на лицата с висше образование (52,8%) при изследвания контингент дава основание да се направи извод, че при по-голямо професионално и социално ангажиране на хората, те по-лесно долавят дискретни про-

мени в паметта. При тях съществува по-голям страх от несправяне с предстоящи ангажименти и е налице по-голяма загриженост за здравето им и за качеството на живот в настоящето и бъдещето.

В проучването се установява значителна разлика при съотношението мъже/жени (около 1:3). Това вероятно се дължи предимно на личностни фактори, които водят до по-голяма комуникативност при жените и по-малкия страх от несправяне с проблеми. Различни изследвания показват, че с възрастта при жените зрително-перцептивните нарушения са по-чести, отколкото при мъжете (26). До момента се приема, че рискът от БА е значително по-голям при жените, отколкото при мъжете и поради това е заключено, че вероятността от развитие на MCI е по-голяма при жените. Резултатите обаче от проучване на National Institute of Mental Health, проведено от Petersen и сътр. и публикувано през 2010 год., показват, че MCI е по-разпространено сред мъжете (19%), в сравнение с жените (14%) (28).

Повод на лицата за профилактичния преглед:

- без оплаквания - 53 лица (21,5%);
- наличие на фамилност - 18 (7,3%);
- паметови оплаквания - 136 (55,4%) /спонтанно съобщени при 53% и само от придружителите - при 2,4%/;
- психични оплаквания* - 22 (8,9%);
- неврологични заболявания** - 15 (6%);
- болни с доказана болест на Алцхаймер - 2 (0,8%)

* тревожност, нарушение на съня, потиснато настроение, хроничен стрес, фобийни разстройства, лесна раздразнителност и гр.

** главоболие, вестибуларен синдром, мозъчносъдова болест, епилепсия, болест на Паркинсон, черепно-мозъчна травма и гр.

Анализът на причините за записването на хората за безплатните прегледи показва, че една част от тях, които са с психични и неврологични заболявания (около 15%) не са разбрали целта на тези прегледи, за което най-вероятно информацията в медиите не е била достатъчно ясна и изчерпателна. Причина за това може да бъде и недобрата комуникация между общопрактикуващите лекари и техните пациенти. Високият процент (55,4%) на хората със субективно паметово оплакване свидетелства обаче, че инициативата на УМБАЛНП "Св. Наум" е била успешна. Не е малък броят на тези възрастни хора без оплаквания (28,8%), желаещи да "проверят паметта си", което свидетелства за високо ниво на здравна култура.

Диагноза, поставена на профилактичния преглед:

- без когнитивен дефицит - 116 лица (47,1%);
- леко когнитивно нарушение (Mild Cognitive Impairment, MCI) - 76 (30,9%);
- дементен синдром - 54 (22%);
- o лека степен - 41 лица (76%);
- o умерена степен - 13 лица (24%);
- o тежка степен - 0 (0%)

При този скрининг на 246 възрастни лица се установява, че при значителна част от тях (52,9%) субективното паметово или друго когнитивно нарушение се обективизира с невропсихологични тестове. От тях 30,9% отговарят на диагностичните критерии за MCI. Това показва една неочаквано висока заболяемост. Разпространението на лекото когнитивно нарушение се увеличава с възрастта и се среща по-често при хора с ниско ниво на образование. Честотата при хора с ниско ниво на образование е 10%, а между 80-89 години - 25% (31). Според друго проучване между 3% и 19% от населението на възраст над 65 години отговарят на критериите за MCI (15).

Въз основа на получените резултати и съответната първоначална диагноза, екипът ни следваше различни модели на поведение. При категорията лица **без обективно установен когнитивен дефицит** се даваха препоръки за режим на живот с умерена физическа и умствена активност, здравословно хранене, добри социални контакти и позитивно мислене. Редица автори съобщават, че рискът от развитие на когнитивен дефицит е по-нисък при хора на средиземноморска диета, т.е. храна богата на зеленчуци и ненаситени мазнини (1,30). Освен това много проучвания показват, че социалната изолация, лишаването от сън и ниското самочувствие са фактори, които допринасят за появата на когнитивните увреждания и тяхното обостряне (5,8,26,33,34). Други фактори, които също допринасят за поддържането на оптимално когнитивно функциониране, са: физическата активност (9), качеството на съня (8), липсата на заболяване (25), социалната ангажираност (5,34). Дейностите, които помагат да се запази когнитивията при стареенето, са тясно свързани с ексекутивните функции. Те включват дейности като градинарство, гърводелство, плетене или шиене или по-интелектуални занимания, като бридж, пъзели, судоко, кръстословици, писане и четене (13,20). Освен това, при някои хора, насочените когнитивни упражнения могат да повишат ефективността на техните дейности, което показва, че спадът не е необратим (19).

Пациентите с **психични отклонения**, най-често депресия и/или тревожност, се насочваха за консултация с психиатър, след което се препоръчваше контролен преглед в клиниката след 6 месеца. При различни проучвания е установено, че депресията, тревожността и други психични разстройства могат да доведат до MCI (3,15). Депресивни симптоми се проявяват при около 15% от населението над 65 годишна възраст, а

голям депресивен епизод се среща при около 4%. Клиничният опит показва, че лечението на депресията при възрастни хора с антидепресанти, често води до подобрение, но не до пълна ремисия на когнитивните симптоми. Сред лекуваните хора с депресия в по-късна възраст, дори ако когнитивните симптоми са в ремисия, рискът от прогрес към деменция в следващите години, може да бъде по-висок от 60% (4,21). Депресията в по-късните етапи на живота може да бъде свързана с мозъчносъдова болест, включително исхемичен мозъчен инфаркт, промени в бялото мозъчно вещество и съдови рискови фактори. Това води до концепцията за "съдова депресия", която е по-често срещана при възрастните. Има доказателства, че депресията след поставяне на коронарен байпас е свързана с предоперативна стеноза на вътрешната каротидна артерия, установена при изследване с интракраниален Доплер (22).

При лицата с вероятна диагноза **MCI** освен препоръките за здравословен начин на живот, екипът ни назначаваше и лечение с медикаменти (с невропротективно и антиоксидантно действие) и съответен контролен преглед в неврологичната клиника след около 6 месеца. До момента не е доказано, че ацетилхолинестеразните инхибитори забавят настъпването на БА или друга деменция при хора с MCI. Въпреки това някои медикаменти могат да помогнат за подобряване на нивото на функциониране на тези пациенти. American Academy of Neurology препоръчва пациентите с MCI да бъдат идентифицирани и контролирани поради повишения риск от развитие на БА и в по-малка степен на други дементни състояния. Има доказателства, че една от най-ефективните форми за превенция срещу MCI за индивида е да контролира артериалното си налягане (12).

При значително по-малката част от изследвания контингент се установи вероятен или сигурен **дементен синдром** (54 болни; 22%). Поведението при тях беше в амбулаторни или болнични условия да се проведат всички необходими изследвания, които да уточнят етиологията на синдрома, т.е. заболяването. Наред със задължителните невроизобразяващи методи на главния мозък (КТ и МРТ) се организираха редица лабораторни изследвания (пълна кръвна картина и биохимия, серумна концентрация на витамин В и на фолиева киселина, тиреоидни хормони, ниво на естроген, HgA1C, Homocysteine, липиден профил и др.).

Заклучение

Големият интерес на възрастните хора към безплатните профилактични прегледи в УМБАЛНП "Св. Наум" показва няколко важни неща. Очевидно е, че нарушението в паметта и другите когнитивни системи е често срещано явление. Тези субективни оплаквания задължително трябва да бъдат диагностицирани и класифицирани в съответната група. Ранната диагностика на леките когнитивни нарушения е важна, тъй като адекватното поведение при тях води до предотвратяване на появата или забавяне на еволюцията към БА и другите деменции. До момента в България на практика липсва възможност за невропсихологично скринингово изследване на голям брой хора с паметови оплаквания. Инициативата на УМБАЛНП "Свети Наум" е безспорно полезна, защото обръща внимание на обществото върху този все по-актуален проблем в неврологията. Твърдението, че проблемите с паметта са една нормална характеристика на старостта е просто един мит, който трябва да бъде забравен. Дори и в напреднала възраст на този когнитивен дефицит трябва да бъде отдадено дължимото внимание, особено когато той прогресира в рамките на месеци или години.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодора Евденова
МБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" 1
1113 София
тел: 02/9702 178
e-mail: evdenova@gmail.com

Address for correspondence:

D-r Teodora Evdenova
University Hospital "St. Naum"
1, Lyuben Russev Str.
1113 Sofia
tel.: +359 2/9702 178
e-mail: evdenova@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Akbaraly T., Singh-Manoux A., Marmot M., Brunner E. Education attenuates the association between dietary patterns and cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27, 147-154.
2. Albert M., Duffy F., Naeser M. Nonlinear changes in cognition with age and their neuropsychologic correlates. *Can J Psychol*, 1987, 41, 141-157.
3. Beaudreau S., O'Hara R. Late-Life Anxiety and Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16, 790-803.
4. Bhalla R., Butters M., Becker J., et al. Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17, 308-316.
5. Bosworth H., Schaie K., The relationship of social environment, social networks, and health outcomes in the Seattle longitudinal study: two analytical approaches. *J Gerontol Series B Psychological Sciences and Social Science*, 1997, 52, 197-205.
6. Boyle P., Wilson R., Aggarwal N., et al. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2006, 67, 3, 441-445.
7. Brayne C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci.*, 2007, 8, 3, 233-239.
8. Cohen-Zion M., Stepnowsky C., Shochat T., et al. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older. *J Am Geriatr Soc.*, 2001, 49, 1622-1627.
9. Colcombe S., Kramer A. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.*, 2003, 14, 125-130.
10. Craik, F.I.M. A functional account of age differences in memory. In: *Human memory and cognitive capabilities: mechanism and performance, part A*, Klix, F., Hagendorf, H., eds. Amsterdam: Elsevier, 1986, 409-422.

11. Crook T., Bartus R., Ferris S., Whitehouse P., Cohen G., Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol.*, 1986, 2, 261-276.
12. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2003, 2, 15-21.
13. Fabrigoule C. Do leisure activities protect against Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.*, 2002, 1, 11.
14. Fisk J., Merry H., Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*, 2003, 61, 1179-1184.
15. Gauthier et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 2006, 367, 9518, 1262-1270.
16. Graham J., Rockwood K., Beattie B., et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 1997, 349, 1793-1796.
17. Head D., Rodrigue K., Kennedy K., et al. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, 2008, 22, 4, 491-507.
18. Kral V. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.*, 1962, 86, 257-260.
19. Kramer A., Willis S. Enhancing the cognitive vitality of older adults. *Curr Dir Psychol Sci.*, 2002, 11, 173-177.
20. Le Carret N., Lafont S., Mayo W., Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol.*, 2003, 23, 317-337.
21. Lee J., Potter G., Wagner H., Welsh-Bohmer K., Steffens D. Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression. *Int Psychogeriatr.*, 2007, 19, 1, 125-135.
22. Lee H. Personal communication. December 30, 2009.
23. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr.*, 1994, 6, 63-68.
24. Luo L., Craik F., Aging and memory: a cognitive approach. *Can J Psychiatry*, 2008, 53, 6, 346-353.
25. McCurry S., Gibbons L., Bond G., et al. Older adults and functional decline: a cross-cultural comparison. *Int Psychogeriatr.*, 2002, 14, 161-179.
26. Parsons T., Rizzo A., van der Zaag C., et al. Gender differences and cognition among older adults. *Aging Neuropsychology Cognition*, 2005, 12, 78-88.
27. Petersen R., Negash S. *CNS Spectr.*, 2008, 13, 1, 45-53.
28. Petersen R., Roberts R., Knopman D., Geda Y., Cha R., Pankratz V., Boeve B., Tangalos E., Ivnik R., Rocca W. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology*, 2010, 75, 889-897.
29. Raz, N. Aging and the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional findings. In: *The handbook of aging and cognition*, Craik, F., Salthouse T., eds. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 2000, 1-90.
30. Roberts R., Geda Y., Cerhan J., Knopman D., Cha R., Christianson T., et al. Vegetables, Unsaturated Fats, Moderate Alcohol Intake, and Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2010, 29, 5, 413-423.
31. Roberts R., Geda Y., Knopman D., et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, 2008, 30, 1, 58-69.
32. Rountree S., Waring S., Chan W., et al. Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 2007, 24, 6, 476-482.
33. Rowe J., Kahn R. Successful aging. *Gerontologist*, 1997, 37, 433-440.
34. Seeman T., Lusignolo T., et al. Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults: MacArthur studies of successful aging. *Health Psychology*, 2001, 20, 243-255.
35. Ska B., Joannette Y. Normal aging and cognition. *Med Sci*, 2006, 22, 3, 284-287.
36. Van der Linden, M. and Hupet M. *Le vieillissement cognitif*. First ed. Paris: PUF, 1994
37. Verhaeghen P. Aging and vocabulary scores: a meta-analysis. *Psychology Aging*, 2003, 18, 332-339.
38. Ylikoski R., Ylikoski A., Keskivaara P., et al. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur J Neurol.*, 1999, 6, 645-652.

ОБЗОРНА СТАТИЯ

**ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Д-р Б. Попиванова, проф. Д-р И. Миланов дм

УСБАЛНП "Св. Наум"

Множествената склероза (МС) е хронично, възпалително, демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС) с непозната етиология и голяма социална значимост. Генетико-епидемиологичните проучвания ясно показват, че тя е резултат от сложни взаимодействия между генетични фактори (ГФ) и фактори от околната среда (ФОС), действащи на популационно ниво. Сигурна и постоянна асоциация се намира с гените на главния комплекс на тъканната съвместимост II клас (HLA), което обяснява около 50% от генетичния риск. Налице е алелна хетерогенност в рамките на HLA II при МС между отделните популации. Формирането на риска за МС е резултат от сложни взаимодействия между ГФ и ФОС. За в бъдеще е необходимо да се изследва по-детайлно влиянието на микрохимеризма, епигенетичните модификации на генома, влиянието на ФОС, патогенезата на заболяването, като ключово е изясняването на епистатичните взаимодействия и ефекта на произхода от родител. Това може да се постигне с нови технологии за изследване на ДНК, подобрен дизайн на проучванията и мултицентрова колаборация.

Ключови думи: генетика, множествена склероза, HLA.

SUMMARY

GENETIC FACTORS
IN MULTIPLE SCLEROSIS

B. Popivanova, I. Milanov

University Hospital "St. Naum"

Multiple sclerosis is chronic inflammatory demyelinating disease of CNS with great social importance and unknown etiology. The genetic epidemiology clearly demonstrates that MS is result of complex interactions between genetic factors and environmental factors, acting at a population level. HLA is the only locus conclusively associated with MS, which explains approximately 50% of the inherited risk of MS. Recent studies have shown allelic heterogeneity in MHC among different ethnic groups. Remaining 50% of risk is formed by complex epistatic interactions between alleles for susceptibility and resistance and may involve epigenetic mechanisms and other modulators of gene expression. In the future more detailed examinations of influence of microchimerism, environmental factors, epigenetic modifications of genome and pathogenesis will help to unravel this complex trait. A better understanding of epistasis and parent-of-origin effect will play a key role. It can be achieved with new DNA technologies and statistical methods, improved study design and multicenter collaboration.

Key words: genetics, HLA, Multiple sclerosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Първите предположения за наследствения компонент при множествена склероза (МС) са направени в средата на 19 век от Е. Leyden, но едва през 1930 година Curtius в Германия ясно демонстрира фамилното клъстиране [25]. То служи като отправна точка при изследването на относителния принос на генетичните фактори (ГФ) и факторите от околната среда (ФОС) в етиологията на заболяването.

ГЕНЕТИЧНО ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

При МС има **фамилно засягане** в 20% от случаите, като демографските характеристики и протичането не се различават от спорадичната МС, с изключение на по-ранно начало и по-често засягане на мъжете [13]. Генетично епидемиологичните проучвания потвърждават участието на ГФ в определянето на клъстирането и индивидуалното предразположение към МС [10]. Рискът за поява на заболяването е в тясна връзка със степента на родство. За цялата популация е 0.2, докато за братя и сестри е 5%, за братя и сестри само по бащина или майчина линия е 1.32%, за родители - 2%, деца - 2%, за роднини по втора и трета линия - 1% [10]. Информацията за фамилния риск не е достатъчна за разграничаването на относителния принос на гените и околната среда.

Изследванията при близнаци (twin studies) показват, че конкордантността при монозиготни близнаци (МЗ) е 25%, а при дизиготни (ДЗ) е 5% [49]. Други автори съобщават съответно 14.5% и 4.0% [37]. Въпреки че подкрепят влиянието на ГФ, поради съществуването на потенциални възможности за грешка и неотчитането на влиянието на интраутеринните фактори някои автори не препоръчват провеждането им [16, 31].

Проучванията при **осиновени деца (adoption studies)**, израснали в семейства с МС, показват, че риска за заболяване при тях не се различава от този за общата популация - 0.2%.

Проучванията при **братя и сестри само по майчина или бащина линия (half-siblings)** в семейства с МС показват, че те са със сигнификантно по-нисък риск (1.89%), независимо дали са израснали заедно или поотделно в сравнение с братя и сестри и по майчина и по бащина линия (3.11%) [12], което потвърждава влиянието на ГФ. Тези проучвания позволяват да се установи и т.нар. ефект на произхода от родителя (parent-of-origin effect). Установено е, че майки с МС по-често предават заболяването на децата си - т.нар. ефект на произхода от майката (maternal parent-of-origin effect) [12]. Препололагаеми обяснения са влияние на ФОС (витамин Д, телното при раждане, инфекции), епигенетични модификации на генома, микрохимеризъм.

Рискът за МС при **деца с двама болни родители** е значително по-висок от този на деца с един засегнат родител, съответно 30.5% и 2.49%.

Тези проучвания, както и различната честота на МС сред различните етнически групи, живеещи на едно място показват влияние на ГФ при МС и не намират предаване на МС чрез обичайните контакти в семейството [10, 43].

От друга страна, непълната конкордантност при МЗ близнаци, незначителното намаление на риска от ДЗ близнаци към братя и сестри, наличието на връзка с месеца на раждане (рогените през май са с по-висока честота на МС от родените през декември) [39, 47] и изразения ефект на произхода от майката показват влияние на ФОС, действащи по време на бременността или скоро след раждането.

МИКРОХИМЕРИЗЪМ И МС

Възможно е микрохимеризмът да стои в основата на ефекта на произхода от майката, който е все още необяснен феномен при МС. С този термин се обозначава наличието на генетично чужди клетки в организма. Най-често това са фетални стволови клетки в костния мозък и лимфните възли на майката от предишни бременности, които се толерират от имунната ѝ система. Други възможни източници са трансмисия на клетки от майката на плода по време на бременността, от хемотрансфузии, органи или костномозъчни трансплантации [48]. Установено е предаване между монозиготни близнаци, както и от майката на плода. Първоначално е установен при жени със склеродермия и тиреоидит на Хашимото. Willer и сътр. намират по-голяма честота на микрохимеризъм при близнаци с МС и отсъствие на такъв при здрави близнаци и мъже, както и много ниска честота при нераждали жени. Тези данни подкрепят хипотезата, че е налице връзка между този феномен и МС. Необходими са допълнителни изследвания за изясняване на биологията на този феномен и как влияе върху предразположението към МС [48].

МОЛЕКУЛЯРНОГЕНЕТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

В молекулярната генетика съществуват два подхода: изследване на определени гени (candidate-gene approach) и скриниране на целия геном (whole-genome studies).

✓ Изследвания върху целия геном

Единствената стабилна асоциация, която се намира във всички проучвания проведени от 1972 година до сега е с гените на главния комплекс на тъканната съвместимост (HLA) с относителен риск 5.4. Те са разположени в хромозома 6p21, включват два субрегиона - клас 1 и клас 2 и над 252 гена. Първоначално е установена връзка с HLA I алелите - HLA-A*03 и HLA-B*07. Впоследств-

вие се установява връзка с HLA II алелите (HLA-DR2), като най-важният е HLA-DRB1*1501. В различните популации има асоциация с различни алели - тоест налице е алелна хетерогенност [33]. За северноевропейската популация се намира връзка с HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*0602 [3], за Сардиния освен HLA-DRB1*1501 и HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0405, HLA-DQA1*0501 [24], за Сицилия DRB1*0400-DQB1*0302 [37], при афро-американци HLA-DRB1*1503 се среща, независимо от HLA-DQB1*0602, афро-бразилци имат по-често HLA-DRB1*0602, за канадската популация HLA-DRB1*1703, макар и с по-малък риск (1.7).

Ефектът на произхода от майката, наблюдаван при проучванията с "half-siblings" се установява и при HLA. Ramagoralan и сътр. [35] установяват свърхпредаване на HLA-DRB1*15 от страна на майката. Все още няма обяснение на този феномен. Рисковите алели в рамките на HLA обясняват само 50% от риска.

✓ Изследване на определени гени

Над 95% от публикуваните асоциации не могат да бъдат възпроизведени [10]. Този подход изисква добро познаване на патогенезата и формулиране на хипотеза. Скорошни проучвания намират умерен ефект на гените за интерлевкин 7 рецептор алфа (IL7R) в хромозома 5p13 (OR 1.3) [14, 22], с гените на кинезин семейството 1B (KIF1B) с OR 1.34 [33] и на тези за интерлевкин 2 рецептор алфа (IL2R) (OR=1.2) [15].

ЕПИСТАЗА

За първи път терминът "епистаза" е въведен от W. Bateson, с който описва маскирането на ефекта на един ген от друг. Понастоящем се използва в по-широк аспект за обяснение на фенотипа чрез взаимодействията между гените. При МС с установени три типа епистаза в рамките на HLA [11, 34, 36]:

✓ доминантна негативна епистаза

HLA-DRB1*14 е силно протективен и напълно неутрализира ефекта на HLA-DRB1*15, който е с RR 3, но генотип HLA-DRB1*14/*15 е с RR 1. HLA-DRB1*10 и HLA-DRB1*01 също са сигнификантно протективни, както и HLA-A*02 при пациенти с MC в Португалия [42].

✓ синергистична епистаза

HLA-DRB1*08 умерено повишава риска (RR 2), но в присъствието на HLA-DRB1*15 риска се утроява (RR 6).

✓ епистаза и клиничен фенотип

Съчетанието HLA-DRB1*01/*15 е свързано с по-леко протичане на заболяването, докато поотделно играят минимална роля [9].

Вероятно рискът за MC се определя от сумарния ефект на комбинацията на двата родителски хаплотипа и епистазата играе ключова роля [33].

ЕПИГЕНЕТИКА

Епигенетичните процеси като ДНК метилирането и модификацията на хистоните, играят роля в регулацията на геномните функции и засягат транскрипцията на гените. За разлика от ДНК последователностите, епигенетичният статус на генома е подложен на динамични промени и може да бъде модифициран от ФОС. Това може да доведе до значителни разлики, дори и при индивиди, които са генетично еднакви. Вероятно фенотипните разлики между МЗ близнаци са следствие от това. Вероятно епигенетичните процеси са в основата на взаимодействието между гените и околната среда и са ключови механизми за обяснение на останалите 50% от риска за MC [5, 11].

ВЛИЯНИЕ НА ГЕНИТЕ ВЪРХУ ПО-ГОЛЯМАТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТ ПРИ ЖЕНИТЕ

По-голямата и повишаваща се заболяемост при жените все още няма обяснение [26]. Не са установени локуси за предразположение в Х-хромозомата, въпреки че не могат да се изключат епигенетични взаимодействия [17]. Това може да се дължи на микрохимеризъм, който се среща по-често при аутоимунни заболявания [46] и е установен и при MC [46], както и на влиянието на половите хормони. Някои автори приемат, че полиморфизма на гама-интерферон гена (IFNG) също допринася за това [18].

ВЛИЯНИЕ НА ГЕНИТЕ ВЪРХУ ФЕНОТИПА НА МС

Клиничните симптоми и протичането при MC са изключително разнообразни. Дори и при МЗ близнаци е наблюдавана различна клинична изява. Налице са, обаче, неубедителни данни за генетично влияние върху този феномен [10]. Анализ на 45 гена не намира връзка с тежестта на заболяването, макар че не могат да се изключат малки ефекти [30]. Други автори намират, че HLA-DRB1*01 упражнява независимо модифициращо влияние върху прогресията на заболяването [9]. Предполага се влияние на ФОС, действащи по време на бременността или скоро след раждането [39].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ГИ И ФОС

Генетичноепидемиологичните проучвания ясно показват влияние на ФОС при MC, които действат на популационно ниво. Най-убедителни епидемиологични и експериментални данни има за вируса на Epstein-Barr (EBV) [29] и витамин Д [28, 32, 44].

Вероятният механизъм, чрез който EBV участва в патогенезата на MC е молекулярната мимикрия. Установено е, че Т-клетъчният рецеп-

тор на пациенти с МС разпознава едновременно HLA-DRB1*1501-свързания базичен протеин на миелина и HLA-DRB5*0101-свързания EBV пентип [20].

Редица епидемиологични и експериментални проучвания доказват ролята на витамин Д, като мощен имуномодулатор и протектор при МС и други аутоимунни заболявания [28, 44]. Ранните изследвания показват влияние на витамин Д върху генната експресия. Наскоро е локализиран витамин Д-свързан елемент (VDRE) в промотора на HLA-DRB1, който е налице при HLA-DRB1*1501, но варира в известна степен в другите алели. Функционалните изследвания показват, че само VDRE, представен в HLA-DRB1*1501 повлиява генната експресия [32]. Orton и сътр. намират доказателства и за генетична регулация на витамин Д, което оправдава провеждането на допълнителни изследвания [27].

ИЗВОДИ

1. МС е комплексно, мултифакторно, полигенно обусловено заболяване, резултат от сложни взаимодействия между гените и ФОС, действащи на популационно ниво.

2. Сигурна и постоянна асоциация се намира с гените от HLA II, но тя обяснява само 50% от риска.

3. Налице е алелна хетерогенност в рамките на HLA II между отделните популации.

4. Формирането на риска за МС е резултат от сложни епистатични взаимодействия между алели за предразположение и алели за резистентност, както и от влияние на ФОС чрез модификация на епигенома. Епистазата и епигенетичните промени могат да обяснят останалите 50% от риска.

5. От ФОС най-убедителни данни има за EBV и витамин Д.

8. Не е ясен механизма на унаследяване на риска.

За в бъдеще е необходимо да се изследва по-детайлно влиянието на микрохимеризма, епигенетичните модификации на генома, влиянието на ФОС, патогенезата на заболяването, като ключово е изясняването на епистатичните взаимодействия и ефекта на произхода от родителя [31]. Това може да се постигне с нови технологии за изследване на ДНК, подобрен дизайн на проучванията и мултицентрова колаборация [1, 10].

Адрес за кореспонденция:

Д-р Боряна Попиванова
Университетска Специализирана болница
за активно лечение по неврология и
психиатрия "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" 1
София 1113
e-mail: popivanovaa@abv.bg
GSM: 0886 49 20 94

Address for correspondence:

Boryana Popivanova, M.D
University Hospital, St. Naum"
1 Lyuben Russev Str.
1113 Sofia
e-mail: popivanovaa@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 129-135.
2. Alter M, Kahana E, Zilber N, et al. Multiple sclerosis frequency in Israel's diverse populations. *Neurology* 2006; 66: 1061-1066.
3. Brassat D, Salemi G, Barcellos LF, et al. The HLA locus and multiple sclerosis in Sicily. *Neurology* 2005; 64: 361-363.
4. Cappellano G, Orilieri E, Comi C, et al. Variation of the perforin gene in patients with multiple sclerosis. *Genes and Immunity* 2008; 9: 438-444.
5. Chao MJ, Barnardo MCNM, Lincoln MR, et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1*1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *PNAS* 2008; 105(35): 13069-13074.
6. Chao MJ, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al. Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 261-266.

7. Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003; 361: 865-72.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-17.
9. De Luca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al. An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *PNAS* 2007; 104(52): 20896-20901.
10. Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104-110.
11. Dymment DA, Herrera BM, Cader MZ, et al. Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(14): 2019-2026.
12. Ebers GC, Sadovnick AD, Dymment DA, et al. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1773-74.
13. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.8: Familial multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 641-649.
14. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (ILR7) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007; 39(9): 1083-1091.
15. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357: 851-862.
16. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009; 15: 661-667.
17. Herrera BM, Cader MZ, Dymment DA, et al. Multiple sclerosis susceptibility and X chromosome. *Mult Scler* 2007; 13: 856-864.
18. Kantarci OH, Goris A, Hebrink DD, et al. IFNG polymorphisms are associated with gender difference in susceptibility to multiple sclerosis. *Genes and Immunity* 2005; 6: 153-161.
19. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 248-254.
20. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002; 3: 940-943.
21. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2005; 37(10): 1108-1112.
22. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, et al. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (ILR7) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1108-13.
23. Lucchinetti C, Bruk W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
24. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2907-16.
25. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci* 2009; (S1)277: S3-S8.
26. Orton SM, Herrera BM, Yee MI, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-36.
27. Orton SM, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 441-7.
28. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256: 1468-1479.
29. Pohl D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* (2009),doi:10.1016/j.jns.2009.03.028.
30. Ramagopalan SV, De Luca GC, Morrison KM, et al. Analysis of 45 candidate genes for disease modifying activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 1215-1219.
31. Ramagopalan SV, Dymment DA, Ebers GC. Genetic epidemiology: the use of old and new tools for multiple sclerosis. *Trends in Neurosciences* 2008; 31(12): 645-52.
32. Ramagopalan SV, Maugery N, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis associated MHC class 2 allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5:e 1000369.
33. Ramagopalan SV, Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 219-225.
34. Ramagopalan SV, Ebers GC. Epistasis. Multiple sclerosis and major histocompatibility complex. *Neurology* 2009; 72: 566-7.
35. Ramagopalan SV, Herrera BM, Bell JT. Parental transmission of HLA-DRB1*1501 in multiple sclerosis. *Hum Genet* 2008; 122: 661-663.
36. Ramagopalan SV, Morris AP, Dymment DA, et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS Genet* 2007; 3(9): 1607-1613.e150.
37. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol* 2006; 59: 27-34.
38. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 21-32.
39. Sadovnick AD, Duquette P, Herrera BM, et al. A timing-of-birth effect on multiple sclerosis clinical phenotype. *Neurology* 2007; 69: 60-62.
40. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-712.
41. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 201-206.

42. Silva AM, Bettencourt A, Pereira C, et al. Protective role of the HLA-A*02 allele in Portuguese patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2009; 15: 771-774.
43. Smestad C, Sandvik L, Holmoy T, et al. Marked difference in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J Neurol* 2008; 255: 49-55.
44. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, et al. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 7-17.
45. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678.
46. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* 2001; 2: 777-780.
47. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2004; 330: 120-124.
48. Willer CJ, Herrera BM, Morrison KME, et al. Association between microchimerism and multiple sclerosis in Canadian twins. *J Neuroimmunol* 2006; 179: 145-151.
49. Willer CJ, Dyment DA, Rish NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12877-12882.

ГЕНЕТИКА НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИКА НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Георги Радевски, Иван Миланов

*Клиника за двигателни нарушения,
МБАЛНП "Св. Наум", София*

Есенциалният тремор (ЕТ) е хронично, прогресивно неврологично заболяване. Той е едно от най-често срещаните двигателни нарушения. Най-отличителният белег на заболяването е постурален и/или кинетичен тремор, обхващащ различни региони на тялото, най-често горните крайници, главата и много рядко долните крайници. Етиологията и патогенезата на заболяването са все още неизяснени. Докато факторите на околната среда може да оказват влияние върху заболяването, генетичните фактори се смята, че допринасят за неговата поява. Различни гени (HS1-BP3, DRD3, LINGO1) се предполагат като рискови фактори за поява на ЕТ. Отговорните гени все още не са идентифицирани, предполага се, че са картирани в три различни хромозоми (2p22, 3q13, 6p23). На този етап заболяването се определя с генетична хетерогенност, вариабилна експресия и редуцирана пенетрантност.

Ключови думи: гени, есенциален тремор, хромозоми.

SUMMARY

GENETICS OF ESSENTIAL TREMOR

G. Radevski, I. Milanov

*Movement Disorders Department
University Neurological Hospital "St. Naum", Sofia*

Essential tremor is a chronic, progressive neurologic disease, and one of the most common movement disorders. The motor feature that is hallmark of the illness is a postural and/or kinetic tremor that may involve several regions of the body, including arms, head but rarely legs. The etiology and pathophysiology of this disorder is poorly understood. While environmental agents have been proposed to play some role, genetic factors are believed to contribute to its onset. No causative gene has been found, but three gene loci (2p22, 3q13, 6p23) have been identified in patients and families with this disorder. Several gene (HS1-BP3, DRD3, LINGO1) has been suggested to be a risk factor. At this stage the disease is genetically heterogeneous, with variable expression and reduced penetrance.

Key words: chromosomes, essential tremor, genes.

Есенциалният тремор (ЕТ) е едно от най-честите неврологични заболявания и най-честото, характеризиращо се с тремор. Популационно-базираната болестност варира от 0,4% до 6% (38). Може да се прояви и в детска възраст, но по-голям брой случай се регистрират след 60 годишна възраст (35). Най-отличителният белег на ЕТ е постурален и/или кинетичен тремор, засягащ основно ръцете, но могат да бъдат въввлечени и други зони, като главата, гласът и долните крайници. Едновременно засягане на ръцете и главата се установява при 35% до 53% от пациентите, според различните автори (21,31). В миналото ЕТ се е приемал като "доброкачествено" заболяване, но треморният синдром в голяма степен прогресира и предизвиква нарушение в ежедневните дейности, като хранене, пиене, самообслужване и шофиране (33). Скорошни проучвания разшириха клиничната картина на ЕТ като се добавиха и немоторни белези и по-точно - нарушение на словестната плавност, работна памет, екзекутивните функции, поява на тревожност и характеропатии (6, 14).

Етиологията на ЕТ се определя от генетични и негенетични фактори. Разликите между генетичните и негенетичните форми на заболяването не могат да бъдат разкрити на фенотипно ниво, освен възможната по-ранна изява на заболяването при фамилните форми, говореща за антиципация (52).

Важен въпрос е в каква степен генетичните фактори допринасят за развитието на заболяването. В много литературни източници се посочва, че над 50% от случаите с ЕТ се дължат на генетични причини (12). В голяма част от случаите това се базира единствено на данни за фамилност. Родственици от първа линия на пациенти с ЕТ имат приблизително пет пъти по-голяма вероятност да развият ЕТ (35). Оценката за положителна фамилна история варира широко

от 17% до 100% в различните проучвания (5). При фамилните проучвания, информацията за незазегнатите родственици е ограничена само до интервю на пробанда, което има ниска сензитивност (16%). Единствено неврологичният преглед може да има висока валидност при оценка на случаите с ЕТ сред родствениците (36, 39). Повечето проучвания съобщават за процент на пробандите с фамилна анамнеза, а не за дела на рисковите роднини, които са засегнати от ЕТ, което прави невъзможно те да бъдат тествани със съответстващи генетични модели (37). По-голямата част от проучванията избират пробандите от системата осигуряваща медицински грижи (болници, клиники, общопрактикуващи лекари), които представляват една много малка част (около 0,5%) от случаите с ЕТ (28). В тези случаи се съобщава 5 пъти по-често положителна фамилна история в сравнение със случаите, които никога не са търсили медицинска помощ (32). Клиничните популации може да преекспонират реалната честота на генетичните форми на ЕТ. Популационно базираното фамилно проучване "Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor" (35), има за цел да оцени родствениците на пациенти с ЕТ и роднини от контролна група. Установява се, че първородствениците на ЕТ имат 4,7 пъти по-висок относителен риск да развият ЕТ, отколкото първородствениците от контролната група. Изследователите изказват няколко интересни становища от този резултат:

1. Ако ЕТ е напълно генетично заболяване и се приеме автосомно-доминантния модел на предаване, честота на разпространение 1% и 100% пенетрантност, относителният риск трябва да е около 50, а не 4,7 (56).

2. Ако приемем автосомно-рецесивен модел на предаване, относителният риск трябва да е около 15.

3. Ако приемем по-висока честота на разпространение 5%, относителният риск трябва да е над 20.

4. Ако пенетрантността е 50%, относителният риск трябва да е около 25 (56).

Тези данни показват, че значителна част от случаите с ЕТ не възникват на базата на Менделовия генетичен модел. Негенетични фактори могат да допринасят частично или цялостно за етиологията или експресията на заболяването (34). Друго обяснение може да бъде наличието на редуцирана пенетрантност, полигенетични причини, мутации "де ново", митохондриални фактори и дори автозомно-рецесивен или Х-свързан модел на унаследяване. Това прави заболяването комплексно, изискващо взаимодействие между факторите на околната среда и генетични причини (15, 10, 41).

Изследванията на моно- и дизиготни близнаци дават най-голяма информация за значението на генетичните фактори (1, 52). При едно от проучванията върху близнаци, степента на конкордантност (когато и двата близнака боледуват) сред монозиготните близнаци е 60% в сравнение с 27% сред дизиготни близнаци (52). При друго проучване проведено в Дания, степента на конкордантност при монозиготни близнаци е 93%, сравнение с 29% при дизиготни (29). Въпреки, че конкордантността при монозиготните близнаци е 2 пъти повече от тази при дизиготните, тя не е 100%, което също подкрепя възможността в етиологията на заболяването да се намесват модифициращи фактори на околната среда влияещи върху експресията на ЕТ (34), както и наличието на ген с ниска пенетрантност.

Специфични отговорни за заболяването гени все още не са идентифицирани, но съществуват данни, че те са локализирани в три различни хромозоми (3q13, 2p22, 6p23), което говори за

генетичната хетерогенност (15, 17, 49).

През 1997 година Gaucher и сътр. (15) след сканиране на генома на 16 Исландски фамилии, при които има 75 члена засегнати от ЕТ спрямо TRIG (The Tremor Research Investigation Group) критериите (38), картират гена за ЕТ в хромозома 3q13 (ETM1). Унаследяването е от автозомно-доминантен тип, с 90% пенетрантност (15). В подкрепа на това, че кандидаг гените са локализирани в хромозома 3q13 идват направените генетични анализи от Illarioshkin и сътр. през 2002 година върху 4 фамилии таджики (22) и Jeanneteau и сътр през 2006 година върху 276 пациента и 184 контроли (26). При двата генетични анализа типа на унаследяване е АД. Анализи върху няколко други фамилии с ЕТ изключват връзката с 3q13 locus (9).

През 1997 година Higgins и сътр. (20) сканират геномите на голяма Американска фамилия с чешки произход, от 67 души, засегнати са 18. Установяват доказателства за връзка с хромозома 2p22-25 (ETM2) и АД унаследяване, със 100% пенетрантност. Връзка с хромозома 2p22-25 се установява и при последващи генетични проучвания, проведени от Higgins и сътр. При тях установения модел на унаследяване е АД (17, 18). Подобна връзка с хромозома 2p е намерена от Deng и сътр. при генетичен анализ върху 222 пациента с фамилен ЕТ и 132 контроли (8). В дисонанс с тези данни, други автори при техните генетични анализи не намират връзка с хромозома 2p (22, 41).

През 2006 година, Shatunov и сътр, провеждат сканиране на генома на седем северно американски фамилии с множество засегнати от ЕТ членове, при една от фамилиите те установяват връзка с нов чувствителен locus в 6p23 хромозома. Необходими са допълнителни анализи на фамилии, засегнати от ЕТ за да се потвърди тази асоциация (49).

Голям брой проучвания показват припокриване между фенотипа на ЕТ и други неврологични заболявания, включващи ПБ, дистония, миоклонус, наследствена моторна и сензорна невропатия и др. (2, 25, 46). При проведените през последните години транскрипционни анализи, значителен брой кандидат гени бяха отхвърлени: алфа-синуклеин и паркин гени (44, 45), гена на чупливата Х-хромозома (FMR1), гена за автозомно-доминантна торзионна дистония (DYT1) (11), както и гена за спиноцеребеларна атаксия тип 12 (SCA12) (43).

През 2007 година, автори от Южна Корея изказват предположение за участие на митохондриалната ДНК в етиопатогенезата на ЕТ. При анализ на митохондриалната ДНК от кръвни клетки на пациенти с ЕТ, сравнени със здрави контроли чрез PCR (полимеразно-верижна реакция), авторите установяват участъци на делеции в различни фрагменти от митохондриалната ДНК при пациенти с ЕТ, като определят митохондриалната дисфункция като един от възможните фактори за ЕТ (58).

Смята се, че различни гени могат да определят индивидуалния риск за развитие на заболяването. През последните години при нарастващия интерес към генетиката на ЕТ и множеството транскрипционни анализи върху генома на пациенти с ЕТ се открояват два гена. Определени техни варианти се считат от някои автори като рискови за поява на ЕТ. Това са мутации в HS1-BP3 гена (A256G вариант - аминокиселината аланин се заменя с глицин на 256 позиция), картиран на ETM2 локус на хромозома 2p (16, 19) и в DRD3 гена (Ser9gly вариант - замяна на серин с глицин на 9 позиция), картиран върху ETM1 локус в хромозома 3q (13, 26, 48). HS1-BP3-гена, кодира хемопоетичен специфичен протеин, отговорен за подпомагане регулацията на химичните сигнали в мозъка, свързани с координа-

ция на движенията и мускулния тонус (8). DRD3-гена, кодира протеин - допаминов рецептор D3, намиращ се в лимбичните зони на мозъка. Неговата роля се асоциира с невротрансмитера допамин (50).

При проведени през 2009 година изследвания върху немски, датски и френски пациенти с ЕТ и техните семейства не се подкрепя възможността за асоциацията между DRD3 гена и възприемчивостта към ЕТ (30). Липсата на сигнификантна връзка между DRD3 гена и ЕТ, се потвърждава и от две проучвания случай-контрола при италиански (55) и латвийски пациенти (23), както и при проучване за потвърждаване на ролята на DRD3 гена в етиологията на ЕТ (3). В проучване на Deng и колеги, както и на Shatunov и сътрудници върху HS1BP3 гена и неговата роля за появата на ЕТ, авторите го определят по-скоро като доброкачествен полиморфизъм, отколкото като чувствителен фактор за развитие на ЕТ (8, 48).

В последните години, интензивно се проучва за нов кандидат ген LINGO1. Като редица автори го приемат като рисков фактор за ЕТ (7, 53, 54). Най-голямото проучване върху гена е проведено в Исландия от Stefansson и съавтори върху 452 пациента с ЕТ и приблизително 15000 хиляди контроли. Намира се сигнификантна връзка между LINGO1 и ЕТ (51). Съществуват и публикации, при които не е намерена сигнификантна връзка между гена и ЕТ (4, 59). LINGO1 гена кодира специфичен протеин в ЦНС, компонент на Nogo-66 рецептор. Генът отговаря за инхибицията на олигодентроцитната диференциация, аксоналната миелинизация и регенерация (27, 47). Експресията на LINGO1 се повишава след невронна увреда или клетъчна смърт, като неговата инхибиция промотира функционално възстановяване и аксонално разрастване, както и подобрене на функцията на допаминергичните неврони (24, 42). Интересен факт около този ген е, че той се свързва и с Паркинсоновата болест

(54, 58). Връзката между ЕТ и Паркинсоновата болест (ПБ), се дискутира отдавна, на базата на клинични, епидемиологични и патологични проучвания. Пациентите с ЕТ имат 4 пъти по-висок риск за развитие на ПБ (46). Връзката на ПБ и ЕТ с LINGO1, осигурява първото генетично доказателство, че вероятно патофизиологията на тези чести двигателни нарушения е свързана (54).

В заключение може да се каже, че различните генни варианти не се установяват при някои фамилии с автозомно-доминантно унаследяване на заболяването, което показва, че генната вариационност е голяма и предстоят да бъдат локализирани нови гени. Фенотипа на заболяването не се различава съществено при различните генни варианти и хромозомни локализации, както и при пациенти със спонтанни форми на заболяването. Липсата на успех при идентифицирането на чувствителен за заболяването ген, вероятно се дължи на комплексен модел на унаследяване, участие на фактори на околната среда или множество чувствителни алели с ниска пенетрантност (9). Необходими са нови репликационни проучвания на големи и етнически разнообразни популации, които да допринесат за идентификацията на специфични за заболяването и етноса геномни варианти. Установяването на дефектния ген или рисков алел ще доведе до по-добро разбиране и класификация на ЕТ.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.
МБАЛНП "Св. Наум"

ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

I. Milanov, M.D., Ph.D., DSc.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205; fax: +359 2/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Миланов, И., Паркинсонови синдроми. Стено, Варна, 2005.
2. Auer-Grumbach, M., Strasser-Fuchs, S., Wagner, K., Korner, E., Fazekas, F., Roussy-Levy syndrome is a phenotypic variant of Charcot-Marie-Tooth syndrome IA associated with a duplication on chromosome 17p11.2. J. Neurol Sci, 1998, 154, 72-5.
3. Blair, M., Ma, S., Phibbs, F., Hedera, P., Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2008, August, 14(6), 471-475.
4. Bourassa, C. V., Riviere, J. B., Dion, P. A., Bernard, G., Diab, S., Panisset, M., Chouinard, S., Dupré, N., Fournier, H., LINGO1 variants in the French-Canadian population. PLoS One. 2011, Jan, 11; 6(1):e16254.
5. Busenbark, K., Barnes, P., Lyons, K., Ince, D., Villagra, F., Koller, W., Accuracy of reported family histories of essential tremor. Neurology, 1996, 47, 264-5.
6. Chatterjee, A., Jurewicz, E. C., Applegate, L.M., Louis, E. D., Personality in essential tremor: further evidence of nonmotor manifestations of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75, 958-961.
7. Clark, L. N., Park, N., Kisselev, S., Rios, E., Lee, J. H., Louis, E. D., Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. Eur J Hum Genet. 2010, Jul, 18(7), 838-43.
8. Deng, H., Le, W. D., Guo, Y., Huang, M. S., Xie, W. J., Jankovic, J., Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. Neurology, 2005, 65, 651-652.
9. Deng, H., Le, W., Jankovic, J., Genetics of essential tremor. Brain, 2007, Jun, 130, (Pt 6), 1456-64.
10. Donati, F., Gasser, S., Mullis, P., Braga, S., Vassella, F., 48, XXY syndrome in a boy with essential tremor. Comparison with 120 cases from the literature. Monatsschr Kinderheilkd, 1992, 140, 216-9.
11. Durr, A., Stevanin, G., Jedynek, C. P., Penet, C., Agid, Y., Brice, A., Familial essential tremor and idiopathic torsion dystonia are different genetic entities, Neurology, 1993, 43, 2212-2214.
12. Findley, L. J., Epidemiology and genetics of essential tremor. Neurology. 2000, 54, Suppl. 4, S8-S13.
13. García-Martín, E., Martínez, C., Alonso-Navarro, H., Benito-Leyn, J., Puertas, I., Rubio, L., Lipez-Alburquerque. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. Mov Disord. 2009, Oct, 15, 24(13), 1910-5.
14. Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio E. et al. (2001). Frontal lobe dysfunction in essential tremor. A preliminary study. Neurology, 248, 399-402
15. Gulcher, J. R., Jonsson, P., Kong, A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. Nature Genetics, 1997, 17, 84-87.

16. Higgins, J. J., Loveless, J. M., Jankovic, J., Patel, P. I., Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord*, 1998, 13, 972-977.
17. Higgins, J. J., Jankovic, J., Lombardi, R. Q., Pucilowska, J., Tan E. K., Ashizawa, T., Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. *Neurogenetics* 2003;4:185-9.
18. Higgins, J. J., Lombardi, R. Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Tan, E. K., Rooney, J. P., A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005;64:417-421.
19. Higgins, J. J., Pho, L. T., and Nee, L. E. (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov. Disord*. 12, 859-864.
20. Higgins, J., Lombardi, R. Q., Pucilowska, J., Jankovic, J., Golbe, L. I., Verhagen, L., HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord*. 2006, Mar., 21 (3), 306-9.
21. Hubble, J. R., Busenbark, K. L., Pahwa, R., Lyons, K., and KoUer, W. C., (1997). Clinical expression of essential tremor: Effects of gender and age. *Mov Disord*. 12, 969-972.
22. Illarioshkin, S. N., Rakhmonov, R. A., Ivanova-Smolenskaia, I. A., Brice, A., Markova, E. D., Miklina, N. I., Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika*, 2002, 38, 1704-9
23. Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., Jankevics, E., Case-control study of patients with essential tremor in Latvia. *Eur J Neurol.*, 2008, Sep, 15(9), 988-90.
24. Inoue, H., Lin, L., Lee, X., Shao, Z., Mendes, S., Snodgrass-Belt, P., et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(36), 14430-14435.
25. Jankovic, J., Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord* 2002, 17, 638-44.
26. Jeanneteau, F., Funalot, B., Jankovic, J., Deng, H., Lagarde, J. P., Lucotte, G., A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103, 10753-10758.
27. Ji, B., Li, M., Wu, W. T., Yick, L. W., Lee, X., Shao, Z., et al. LINGO-1 antagonist promotes functional recovery and axonal sprouting after spinal cord injury. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 33(3), 311-320.
28. Larsson, T., Sjogrenm T., Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatrica Et Neurologica Scandinavica* 1960, 36(suppl 144), 171-176
29. Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K., Highconcordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurolog*, 2004, 62(2), 208-211.
30. Lorenz, D., Klebe, S., Stevanin, G., Durr, A., Dopamine receptor D3 gene and essential tremor in large series of German, Danish and French patients. *Eur J Hum Genet*. 2009, June, 17(6), 766-773.
31. Lou, J. S., and Jankovic, J. (1991). Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology*, 41, 234-238.
32. Louis, E. D., Barnes, L. F., Ford, B., Ottman R. Family history information on essential tremor: Potential biases related to the source of the cases. *Mov Disord* 2001, 16, 320-324.
33. Louis, E. D., Barnes, L. P., Albert, S. M., Cote, L., Schneier, P., Pullman, S. L., and Yu, Q. (2001a). Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov. Disord*. 16, 914-920.
34. Louis, E. D. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? *Mov Disord* 2001, 16, 822-829.
35. Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L. F., Tang M-X., Ottman, R., Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol* 2001, 49, 761-769.
36. Louis, E. D., Ford, B., Ottman, R., Wendt, K. J., Validity of family history data in essential tremor. *Mov Disord* 1999, 14, 456-461
37. Louis, E. D., Ottman, R. A., Ford, B., Pullman, S., Martinez, M., Fahn, S., Hauser, W. A., The Washington heights essential tremor study: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997, 16, 124-133.
38. Louis, E. D., Ottman, R., and Hauser, W. A., (1998). How common is the most common adult movement disorder?: Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov. Disord.*, 13, 5-10.
39. Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Ottman, R., Mild tremor in relatives of patients with essential tremor: what does this tell us about the penetrance of the disease? *Arch Neurol* 2001, 58, 1584-9.
40. Lucotte, G., Lagarde, J. P., Funalot, B., Sokoloff, P., *Clin. Genet*. 2006, 69, 437-440.
41. Ma, S., Davis, T. L., Blair, M. A., Fang, J. Y., Bradford, Y., Haines, J. L., Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes? *Mov Disord* 2006, 21, 1368-74.
42. Mi, S., Hu, B., Hahn, K., Luo, Y., Kam, Hui, E. S., Yuan, Q., et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med*. 2007, 13(10), 1228-1233.
43. Nicoletti, G., Annesi, G., Carrideo, S., Tomaino, C., Di Costanzo, A., Zappia, M., Familial essential tremor is not associated with SCA-12 mutation in southern Italy. *Mov Disord* 2002, 17, 837-8.
44. Pigullo, S., De Luca, A., Barone, P., Marchese, R., Bellone, E., Colosimo A. Mutational analysis of parkin gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2004, 10, 357-62.
45. Pigullo, S., Di Maria, E., Marchese, R., Bellone, E., Gulli, R., Scaglione C. Essential tremor is not associated with alpha-synuclein gene haplotypes. *Mov Disord* 2003, 18, 823-6.

46. Shahed, J., Jankovic, J., Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007, 13(2), 67-76.
47. Shao, Z., Browning, J. L., Lee, X., Scott, M. L., Shulga-Morskaya, S., Allaire, N., An orphan TNF receptor family member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration. *Neurol*. 2005, 45(3), 353-359.
48. Shatunov, A., Jankovic, J., Elble, R., Sambuughin, N., Singleton, A., Hallett, M., A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005.
49. Shatunov, A., Sambuughin, N., Jankovic, J., et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006, 129(pt 9), 2318-2331
50. Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J. C., Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990, Sep 13, 347(6289), 146-51.
51. Stefansson, H., Steinberg, S., Petursson, H., Gustafsson, O., Gudjonsdottir, I.H., Jonsdottir, G.A., et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*. 2009, 41(3), 277-279.
52. Tanner, C. M., Goldman, S.M., Lyons, K.E., et al: Essential tremor in twins. An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001, 57, 1389-1391.
53. Their, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Stevanin, G., Durr, A., Nebel, A., Schreiber, S., Kehlenberg, G., Deuschl, G., Klebe, S.. LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord* 2010, Apr 30, 25(6), 717-23.
54. Vilarico-Gbell, C., Ross, O.A., Wider, C., Jasinska-Myga, B., Cobb, S.A., Soto-Ortolaza, A.I., Kachergus, J.M., LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010, Feb, 16(2), 109-11.
55. Vitale, C., Gulli, R., Ciotti, P., Scaglione, Bellone, E., Avanzino, L., Lantieri, F., Abbruzzese, G., Martinelli, P., Barone, P., Mandich, P., DRD3 Ser9Gly variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *Eur J Neurol*, 2008, 15(9), 985-7.
56. Weiss, K. M., Chakraborty, R., Majumder, P. P., Problems in the assessment of relative risk of chronic disease among biological relatives of affected individuals. *J Chron Dis* 1982, 35, 539-551.
57. Wider, C., Ross, O. A., Wszolek, Z.K., Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010, 23(4), 388-93.
58. Yoo, Y. M., Lee, C. J., Lee, U., Kim, Y. J., Mitochondrial DNA in patients with essential tremor. *Neurosci Lett*. 2008, 434(1), 29-34.
59. Zuo, X., Jiang, H., Guo, J. F., Yu, R. H., Sun, Q. Y., et al. Screening for two SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population. *Neurosci Lett*. 2010, 481, 69-72.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

РЕЗЮМЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ НА ЕСЕНЦИАЛЕН ТРЕМОР

Георги Радевски, Иван Миланов

*Клиника за двигателни нарушения,
МБАЛНП "Св. Наум", София*

Есенциалният тремор (ЕТ) е едно от най-честите неврологични заболявания. Традиционният поглед, че това е моносимптомно заболяване в последните години е заменен, на базата на група от клинични симптоми включващи моторни и немоторни белези. Благодарение на системни патоанатомични проучвания, нашите познания за патоморфологията на тази болест се увеличила значително. Разкриха се ясно определени структурни променени (загуба на клетки на Purkinje, torpedoes, телца на Lewy) в мозъците на пациенти с ЕТ. Тези промени не са хомогенни и не следват един определен патерн, още повече тези промени приличат на тези при невродегенеративните заболявания. Молекулярният механизъм на тези структурни промени е все още неизяснен. Този нарастващ брой проучвания загатват хипотезата, че ЕТ е група от заболявания, отколкото едно единствено заболяване.

Ключови думи: Есенциален тремор, клетки на Purkinje, невродегенеративни заболявания, телца на Lewy.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY AND PATHOMORPHOLOGY OF ESSENTIAL TREMOR

Georgi Radevski, Ivan Milanov

*University Neurological Hospital "St. Naum",
Sofia, Bulgaria*

Essential tremor (ET) is one of the most common neurological disorders. The traditional view of ET, as a monosymptomatic condition, is being replaced by an appreciation of the spectrum of clinical features, with both motor and non-motor elements. In recent years, as a result of systematic post-mortem examinations, our knowledge of the pathophysiology of this disease has grown substantially. Clearly identifiable structural changes (ie, Purkinje cell loss, Lewy bodies, torpedoes) have been observed in the brains of individuals with ET. These changes are not uniform and seem to follow several patterns, furthermore, these changes are similar to those seen in neurodegenerative diseases. The molecular mechanisms that underlie these structural changes in ET are unknown. There is growing evidence that ET may be a family of diseases rather than a single entity

Key words: Essential tremor, Lewy bodies, neurodegenerative diseases, Purkinje cell loss.

Есенциалният тремор (ЕТ) е едно от най-често срещаните двигателни нарушения, като може да причини значителни нарушения при извършване на ежедневните функции и да намали качеството на живот. Първото най-подробно описание на клиничната картина е направено от руския невролог Минор през 1930, поради което заболяването носи неговото име (1). Най-отличителният белег на заболяването е постурален и/или кинетичен тремор, обхващащ различни региони на тялото, най-често горните крайници, главата и много рядко долните крайници (6). Традиционният поглед, че това е моносимптомно, хиперкинетично заболяване в последните години е заменен и разширен. В клиничния спектър на заболяването се добавиха както моторни церебеларни симптоми (интенционен тремор, атаксия, нарушения в походката и очните движения), така и немоторни белези - когнитивен дефицит, тревожност и личностови разстройства (13). Тези данни показват, че ЕТ е комплексно и хетерогенно заболяване. Въпреки космополитното разпространение на заболяването и актуалността му сред научните среди, етиопатогенезата на заболяването е все още неизяснена.

В патогенезата на тремора участват два основни механизма - механични и неврални (1). Механичните свойства на крайника - неговата маса и еластичност, инерция и резонансната честота на мускулите и другите тъкани служат като филтър за всички осцилации, генерирани от невралните фактори (1). Невралните механизми са представени от залпове синхронизирана мотоневронна активност. Абнормната синхронизация на залповете от моторните единици е първата стъпка в генерирането на патологичните тремори (3). Свойството на невронните мембрани в много области на ЦНС (globus pallidus, thalamus, oliva inferior) за ритмична възбуда, последвана от потискане е в основата на възможно-

стта за генериране на осцилации (3). Този процес се генерира от невромедиаторите ГАМК, ацетилхолин, норепинефрин, глутамат, серотонин (1). При отслабване на потискащите механизми в ЦНС, под влияние на външни и вътрешни стимули, възникват осцилации в двигателните кръгове с честота 5-8 Hz (61).

Хипотезите върху патофизиологията на ЕТ се базират на животински модели, фактори на околната среда, невроизобразяващи методи, генетични и патоанатомични проучвания. Някои автори предполагат, че патогенезата на заболяването се дължи на увреждане на централния осцилатор, който е локализиран в триъгълника на Guillain - Mollaret в мозъчния ствол (28). Той определя честотата на тремора (1), докато сегментният механизъм оформя само неговата амплитуда (20). Оливоцеребеларният осцилатор генерира ритмична активност в триагълника на Guillain-Mollaret, в церебело-рубро-оливарния кръг (17, 18, 30). При повишаване на серотонинергичната активност от булбарния сегментум, поради нарушаване на ГАМК - ергичния контрол, долната олива генерира ритмична активност, която се предава по оливо-церебело-таламо-кортико-спиналния тракт (51, 63). За патологичната активност на невронната мрежа в долната олива може да има и други причини, като патологична проводимост на невронната мембрана или увеличени гендро-гендритни връзки (21). Възникналите оливарни осцилации се предават към малкия мозък, където вероятно се усилват и след това се провеждат към thalamus, моторната кора и стволите ядра (2, 21). Смята се, че тази система участва в генерирането на ЕТ (28). Потвърждение на това становище намират провежданите опити върху котки и плъхове с тремор продуциращия токсин хармалин, който предизвиква ритмична активност в долната олива, което довежда до постурален и кинети-

чен тремор в лабораторните животни сходен с този при хора (65).

Други непотвърдени хипотези за възникване на ЕТ са нарушение в церебело-стволо-таламо-кортикалните пътища, увреда в гръбначно-мозъчните механизми, както и повишена мембранна възбудимост в моторните кръгове (56). При засягане на церебелофугалните пътища се появява постурален и кинетичен тремор (53). Често пациентите с ЕТ имат белези на по-разпръсната увреда на малкия мозък (интенционен тремор, атаксия, нарушение в очните движения) (26), нарушение в базалните ганглии (тремор в покой, лека брадикинеза) (15) и когнитивни невропсихиатрични белези, което може да са резултат от увреждане в малкия мозък, субкортикалните и кортикалните центрове (24).

При пациенти с ЕТ са открити променени концентрации на централни и периферни невротрансмитери. Сравнени със здрави контроли, пациентите с ЕТ показват намаление на гама-аминобутировата киселина (GABA), глицин и серин, както и слабо повишение на глутамат в цереброспиналната течност (46). Невроизобразяващите проучвания също показват нарушение в таламичните GABA рецептори (12). Тези твърдения се потвърждават с тремор повлияващите лекарства с GABA индуцираща активност /алкохол, бензодиазепини, габапентин/. Повишени концентрации на норепинефрин са намерени в определени региони на мозъка при пациенти с ЕТ сравнени с контроли: locus ceruleus пет пъти повече, dentate nucleus- 130 пъти повече, кората на малкия мозък- 2 пъти повече (52). Това отговаря на ефикасността на бета-блокери (пропранолол) в лечението на ЕТ и способността на бета-рецепторния агонист (албутерол) да индуцира тремор (52). Възможно е нарушения баланс между възбудните и потискащите невротранс-

митери да има отношение към етиопатогенезата на заболяването (46).

През годините се е смятало, че не се идентифицират патологични промени в мозъците на пациентите с ЕТ (32). Логично на това твърдение в повечето учебници преди 2000 година не са дискутирани патоанатомични промени и заболяването се е смятало за чисто патофизиологично (5, 67). В последните години, броя на патоанатомичните проучвания се увеличи драстично и това доведе до нов поглед върху заболяването, като много автори го дискутират като невродегенеративно. Първото публикувано патоанатомично проучване се появява през далечната 1903 година (23). До 2000 година броят на публикуваните случаи е бил едва 15, като през последните години достига до над 100 случая, но при малко от тях е използван контролен и количествен подход (70).

Голям принос в разкриването на подлежащите патоанатомични промени има създаването през 2003 година на "The essential tremor Centralized Brain Repository" (ETCBR), като този център служи за събиране, прецизиране, стандартизиране и количествено измерване на промените в мозъците на пациенти с ЕТ, съпоставимо с контролна група (35). В най-големия анализ до момента на мозъчна тъкан от пациенти с ЕТ, базиращ се върху 33 случая, съпоставени с контролна група, структурните патоанатомични промени се оформят като 2 типа: пациенти с дегенеративни промени в церебелума (церебеларен ЕТ) и пациенти, при които се откриват телца на Lewy в мозъчния ствол (ЕТ с телца на Lewy) (7). Най-често (75%) от мозъците се характеризират с церебеларни дегенеративни промени (церебеларен ЕТ), включващи 40% редукция на броя на клетките на Purkinje, седемкратно нарастване на броя на torpedoes (оток в проксималната част на аксона в клетките на Purkinje), хетеро-

топични промени в клетките на Purkinje, както и промени в дендритите, сравнени с възрастово специфични контроли (37, 43). На електронна микроскопия тези torpedoes се състоят от масивно пролиферирани и акумулирани неврофиламенти, които заместват нормалните невронални структури (48). Те са описани при заболявания характеризиращи се с разрушаване на малкомозъчната тъкан като: церебеларна атаксия, токсични увреди (7), паранеопластична церебеларна атаксия (66), болест на Паркинсон и Алцхаймер, но не в същото количество, като това при пациенти с ЕТ, където техният брой е около 3-пъти по-висок (48).

Значението на torpedoes в патогенезата на ЕТ не е напълно изяснено. Една от възможностите е, те да са маркер на аксонална увреда в клетките на Purkinje или маркер на регенерация след увреждане (29, 47). Друга възможност е - те да са белег на "умиращи" клетки на Purkinje (8). В патоанатомично отношение такова акумулиране на неврофиламенти и образуване на оток на аксона се смята, че води до инхибиране на антероградния и ретроградния аксонален транспорт, което често води невронална смърт (33, 44). Данните от проучванията върху мозъци на пациенти с ЕТ показват, че по-големия брой на torpedoes е свързан с по-голяма загуба на клетки на Purkinje, което предполага, че те са маркер за клетъчна дегенерация (43, 59). Важно е да се отбележи, че по-бързата прогресия на тремора в клинично измерение е свързана с по-голяма редукция на клетките на Purkinje и по-голям брой на torpedoes (59). Количествени данни от възрастово специфичните контроли не показват повишен брой на torpedoes, което показва че те не са феномен на стареенето (36).

Съвременни патоморфологични проучвания разкриха, че спрямо здрави контроли при пациенти с ЕТ се наблюдават 3-4 пъти повече хетеро-

топични клетки на Purkinje (31), повишена плътност и "оплепеност" на кошничковите клетки (hairy baskets) (22), както и Бергманова астроглиоза (57), като тяхното значение в патогенезата тепърва предстои да бъде уточнено.

При варианта с телца на Lewy в мозъчния ствол не се установяват повишен брой на torpedoes и загуба на клетки на Purkinje (7, 54). При този вариант основния патоанатомичен белег е изобилие от телца на Lewy в locus ceruleus с тотална липса на телца в групи участъци на мозъчния ствол (substantia nigra pars compacta, dorsal vagal nucleus, nucleus raphe, thalamus), като при някои случаи се наблюдава невронална загуба в locus ceruleus (42). Телцата на Lewy се състоят предимно от алфа-синуклеин протеин, неврофибрилаторни кълба, убиквитин и множество групи протеини (4). Те се установяват хистологично при някои невродегенеративни заболявания като ПБ, болест с дифузни телца на Lewy, мулти-системна атрофия и кортикобазална дегенерация (14). При ПБ, за разлика от ЕТ, разпространението на телцата на Lewy е по-дифузно (вентролатералната част на substantia nigra, nucleus raphe, педункулопонтинните ядра, темпоралния неокортекс и всички части на вегетативната нервна система) (4).

При направена серия патоанатомични проучвания, включваща 1241 аутопсии са описани много случаи с наличие на телца на Lewy, най-често засягащи дорзалното вагално ядро, като само при един единствен случай се откриват телца на Lewy ограничени в locus ceruleus без развитие на ЕТ (9, 55).

Locus ceruleus е главния източник на норепинефрин в ЦНС (50). Неговите неврони правят синапси с клетките на Purkinje, тези връзки са важни за нормалното функциониране на клетките и техния инхибиторен контрол (27, 49). Следователно нарушена активност в locus

seruleus може да доведе до намаление на възбудните потенциални от локуса към клетките на Purkinje и така да се наруши тяхната модулация (58).

Невроанатомичните промени при пациенти с ЕТ до този момент в голяма част от случаите са локализирани в малкия мозък или в набор от неврони, които правят директни синапси с клетките на Purkinje. Клинично, наличието на церебеларни симптоми като интенционен тремор, атаксия и абнормни очни движения (19) при пациенти с ЕТ допълва идеята за малкомозъчна дисрегулация. Това е подкрепено и от невроизобразяващите методики (MRI, PET) демонстрират повишен регионален кръвен ток (активация) в церебеларните хемисфери (16, 64), докато патоанатомичните проучвания разкриват невродегенерация. Въпреки, че на пръв поглед, тези резултати изглеждат коренно различни, те не са (41). **Първо**, увредените неврони може да са метаболитно активни, което води до регионална хиперперфузия (62). **Второ**, в някои дегенеративни заболявания, регионалната хиперперфузия е често срещана, като компенсаторен резултат (25). **Трето**, образните методики показват заболяването в определен етап от живота, докато патоанатомичните в терминалния стадий. **Четвърто**, клетките на Purkinje са инхибиторни, тяхната смърт може да е резултат от намалена модулация (т.е. повишена активация) на малкия мозък с краен резултат повишен кръвен ток и тремор.

Дали ЕТ е невродегенеративно заболяване предстои да бъде уточнено. Невродегенеративните заболявания традиционно имат следните характеристики: бавно начало, прогресивен ход, селективна увреда на група неврони, невронална загуба, повишена честота в късна възраст, повишена смъртност (6). Есенциалният тремор има бавно и постепенно начало (45), прогресивен клиничен ход (39), среща се по-често с напредване на възрастта (40). В единично проспективно популационно базирано проучване е установена 45% по-висока смъртност на пациентите с ЕТ, спря-

мо контролната група (34). При ЕТ се установява въвлечане на специфични невронални структури, загуба на клетки и телца на Lewy. Есенциалният тремор е свързан с повишен риск от развитие на други две невродегенеративни заболявания, болест на Паркинсон (ПБ) и болест на Алцхаймер. Пациентите с ЕТ има 4-5 по-висок риск да развият ПБ (10), а пациентите с по-късно начало на тремора има близо 2 пъти по-висок риск за развитие на болест на Алцхаймер (11, 60). Тази асоциация между ЕТ и последващото развитие в тези невродегенеративни заболявания предполага, че може би те споделят единни патогенетични механизми.

В заключение може да се каже, че патоанатомичните проучвания доведоха до голям напредък в разбирането на ЕТ. **Първо**, намериха се структурни промени в мозъчната тъкан при пациенти с ЕТ, като тези промени са хетерогенни. **Второ**, тези промени (загуба на клетки на Purkinje, телца на Lewy) се срещат при невродегенеративните заболявания. **Трето**, заболяването вече не се приема като чисто патофизиологично.

Тепърва предстоят нови проучвания, които да категоризират различните патоанатомични промени, също така и да се проучи молекулярният механизъм и реда на поява на промените, което да повиши възможността за адекватно лечение.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.
МБАЛНП "Св. Наум"

ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

I. Milanov, M.D., Ph.D., DSc.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205; fax: +359 2/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Миланов, И., Двигателни нарушения. Медицина и физкултура, София, 2007.
2. Миланов, И., Клинико-електромиографски проучвания на тремора. Докторска дисертация. Категра по неврология, Медицински университет, София, 1997.
3. Миланов, И., Патологични механизми на тремора. Мозъчно съдови заболявания, 1998, 6, 1, 37-40.
4. Миланов, И., Паркинсонови синдроми. Стено, Варна, 2005.
5. Adams, R. D, Victor, M., Principles of Neurology, 4th ed. New York: McGraw Hill. 1989.
6. Allan, H., Ropper, Martin A., Samuels. Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition, 2009.
7. Axelrad, J. E, Louis, E. D, Honig, L. S, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: A Postmortem study. Arch Neurol. 2008, 65,101-107.
8. Baurle, J., Grusser-Cornehls, U., Axonal torpedoes in cerebellar Purkinje cells of two normal mouse strains during aging. Acta Neuropathol 1994, 88, 237-45.
9. Beach, T. G., Adler, C. H., Sue, L. I., et al. Reduced striatal tyrosine hydroxylase in incidental Lewy body disease. Acta Neuropathol 2008, 115, 445-51.
10. Benito-Leyn, J., Louis, E. D, Bermejo-Pareja, F., Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, 80(4), 423-425.
11. Bermejo-Pareja, F., Louis, E. D., Benito-Leon, J., Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. Mov Disord. 2007, 22(11), 1573-1580.
12. Boecker, H., Brooks, D. J. Functional imaging of tremor. Mov Disord 1998, 13(suppl 3), 64-72.
13. Chatterjee, A., Jurewicz, E. C., Applegate, L. M., Louis, E. D., Personality in essential tremor: further evidence of nonmotor manifestations of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004, 75, 958-961
14. Chung, K. K. K., Dawson, V. L., Dawson, T. M., New insights into Parkinson's disease. J. Neurol. 2003, 250, Suppl. 3, 15-24.
15. Cohen, O., Pullman, S., Jurewicz, E., Watner, D., Louis, E. D. Rest tremor in essential tremor patients: Prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. Arch Neurol 2003, 60, 405-410.
16. Colebatch, J. G., Findley, L. J., Frackowiak, R. S. J., Marsden, C. D., Brooks, D. J. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. Lancet. 1990, 336, 1028-1030.
17. Deuschl, G., Bergman, H., Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. Mov Disord. 2002, 17 Suppl 3, S41-8
18. Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., Krack, P., The pathophysiology of tremor. Muscle Nerve. 2001, Jun, 24(6), 716-735
19. Deuschl, G., Wenzelburger, R., Lof er, K., Raethjen, J., Stolze, H., Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain 2000, 123, 1568-1580
20. Elbe, R. J., Higgins, C., Moody, C. J., Stretch reflex oscillations and essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1987, 50, 691-698.
21. Elble, R. J., The patopsychology of tremor. In Movement disorders, Neurologic Principles and Practise. Eds.: Watts, R. L., Koller, W. C., McGraw Hill, New-York, 2004, 481-492.
22. Erickson-Davis, C. R, Faust, P. L, Vonsattel, J. P. G, Gupta, S., Honig, L. S, Louis, E. D., „Hairy baskets“ associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. J Neuropathol Exp Neurol 2010, 69, 262-71.
23. Frankl-Hochwart, L., Zur kenntnis der Pseudosklerose. In Universitat Wien Neurologisches Institute Arbeiten aus dem Neurologischen Institute. Leipzig: Franz Deuticke, 1903, p 1-47.
24. Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor. A preliminary study. J Neurol 2001, 248, 399-402.
25. Haier, R. J., Alkire, M. T., White NS. Temporal cortex hypermetabolism in Down syndrome prior to the onset of dementia. Neurology 2003, 61, 1673-1679 .
26. Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain 2003, 126, 1319-1332.
27. Ho er, B. J., Siggins, G. R, Oliver, A. P., Bloom, F. E. Activation of the pathway from locus coeruleus to rat cerebellar Purkinje neurons: pharmacological evidence of noradrenergic central inhibition. J Pharmacol Exp Ther 1973, 184, 553-69.
28. Jenkins, I. H., Bain, P. G., Colebatch, J. G., Thompson, P. D., A positron emission tomography study in essential tremor: Evidence for overactivity of cerebellar connections. Ann. Neurol. 1999, 34, 82-90.
29. Kato, T., Hirano, A. A., Golgi study of the proximal portion of the human Purkinje cell axon. Acta Neuropathol 1985, 68, 191-95.
30. Klebe, S., Stolze, H., Gensing, J., Volkmann, J., Wenzelburger, R., Deuschl, G. Influence of alcoholol in patient with essential tremor. Neurology, 2005, 65, 96-101.
31. Kuo, S. H., Faust, P. L., Vonsattel, J.P.G., Louis, E. D., Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. Neurology 2010, 74 (suppl 2), A348.
32. Lambert, D., Waters, C. H., Essential tremor. Curr Treat Opt Neurol 1999, 1, 6-13
33. Liem, R. K., Leung, C. L., Neuronal intermediate filament overexpression and neurodegeneration in transgenic mice. Exp Neurol 2003, 184, 3-8.
34. Louis, E. D., Benito-Leon, J., Ottman, R., Bermejo-Pareja, F., A population-based study of mortality in essential tremor. Neurology 2007, 69, 1982-89.
35. Louis, E. D., Borden, S., Moskowitz, C. B., Essential tremor et centralized brain repository: diagnostic validity and clinical

- characteristics of a highly selected group of ET cases. *Mov disorders* 2005, 20, 1361-1365.
36. Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Erickson-Davis, C., Purkinje cell axonal torpedoes are unrelated to advanced aging and likely reflect cerebellar injury. *Acta Neuropathol* 2009, 117, 719-21.
37. Louis, E., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007, 130, 3297-07.
38. Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsatte, J. P., et al. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 2009, 24, 1600-05.
39. Louis, E. D., Ford, B., Barnes, L. F., Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol* 2000, 57(8), 1194-1198.
40. Louis, E. D., Ottman, R., Hauser, W. A., How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998, 13, 5-10.
41. Louis, E. D., Shungu, D., Chan, S., Mao, X., Jurewicz, E. C., Watner, D., Metabolic abnormality in essential tremor: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002, 333, 17-20.
42. Louis, E. D., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Ross, G. W., Lyons, K. E., Pahwa, R., Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006, 66, 1756-1759.
43. Louis, E. D., Vonsattel, J. P., The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2007, 23, 174-82.
44. Louis, E. D., Yi, H., Erickson-Davis, C., Vonsattel, J. P., Faust, P. L., Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett* 2009, 450, 287-91.
45. Louis, E. D., Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2008, 31(3), 139-149.
46. Mally, J., Baranyi, M., Vizi, E. S., Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *Journal of Neural transmission* 1996, 103, 555-560.
47. Mann, D. M., Stamp, J. E., Yates, P. O., Bannister, C. M., The structure of the axonal torpedo in Purkinje cells of the human cerebellum. *Neurol Res* 1980, 1, 369-78.
48. Mizushima, S., An ultrastructural observation of torpedoes in the human degenerative cerebellum. *J Clin Electron Microscopy* 1976, 9, 5-6.
49. Moises, H. C., Waterhouse, B. D., Woodward, D. J., Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: the climbing fiber system. *Brain Res* 1981, 222, 43-64.
50. Olson, L., Fuxe, K., On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons: the cerebellar innervations. *Brain Res* 1971, 28, 165-71.
51. Pinto, A. D., Lang, A. E., Chen, R., Cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003, 60, 1985-1987.
52. Rajput, A. H., Hornykiewicz, O., Deng, Y., et al. Increased noradrenaline levels in essential tremor brain. *Neurology* 2001, 56 (suppl 3), A302.
53. Rajput, A. H. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: *Handbook of Tremor disorders*. Eds: Findley, L., J., Koller, W., C. Marcel Dekker Inc., New York, 1995, 275-291.
54. Ross, G. W., Dickson, D. W., Cersosimo, M., et al. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology* 2004, 62 (Suppl 5), A537-538.
55. Saito, Y., Ruberu, N. N., Sawabe, M., et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004, 63, 742-49.
56. Shaikh, A. G., Kiura, K., Optican, L. M., Ramat, S., Tripp, R. M., Zee, D. S., Hypothetical membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Med* 2008, 6 (1), 68.
57. Shill, H. A., Adler, C. H., Sabbagh, M. N., et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008, 70, 1452-55.
58. Sievers, J., Klemm, H. P., Locus coeruleus cerebellum: interaction during development. *Bibl Anat* 1982, 23, 56-75.
59. Takahashi, N., Iwatsubo, T., Nakano, I., Machinami, R., Focal appearance of cerebellar torpedoes associated with discrete lesions in the cerebellar white matter. *Acta Neuropathol* 1992, 84, 153-56.
60. Thawani, S. P., Schupf, N., Louis, E. D., Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York *Neurology* 2009, 73, 621-25.
61. Toth, S., Solyom, A., Vajda, J., Toth, Z., The rhythmic properties of the motor system. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989, 53(2), 95-104.
62. Vawter, M. P., Thatcher, L., Usen, N., Hyde, T. M., Kleinman, J. E., Freed, W. J., Reduction of synapsin in the hippocampus of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002, 7, 571-578.
63. Wiklund, L., Serotogenic innervation of the inferior olive and tremor generated in the olivocerebellar climbing fiber system. In: *Serotonin, The cerebellum and ataxia*, Eds: Trouillias, P., Fuxe, K., Raven Press Ltd., New York, 1993, 113-119.
64. Wills, A. J., Jenkins, I. H., Thompson, P. D., Findley, L. H., Brooks, D. J., A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995, 52, 299-305.
65. Wilms, H., Sievers, J., Deuschl, G., Animal models of tremor. *Mov disord* 1999, 14, 557-571.
66. Yaginuma, M., Ishida, K., Uchihara, T., et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia with mild cerebello-olivary degeneration and an anti-neuronal antibody: a clinicopathological study. *Neuropath Appl Neurobiol* 2000, 26, 568-572.
67. Young, R. R., Tremor: an overview. In: Joseph AB, Young, RR, Editors. *Movement Disorders in Neurology and Psychiatry*, 2nd ed. Malden, MA, Blackwell Science, 1999.

АКВАПОРИН-4 АНТИТЕЛА ПОЗИТИВЕН НЕВРОМИЕЛИТИС ОПТИКА В БЪЛГАРИЯ

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

РЕЗЮМЕ

АКВАПОРИН-4 АНТИТЕЛА ПОЗИТИВЕН НЕВРОМИЕЛИТИС ОПТИКА В БЪЛГАРИЯ

В. Грозева, Д. Георгиев, И. Миланов, А. Vincent

*Клиника по двигателни нарушения
УМБАЛНП "Св. Наум" София*

Оптикомиелитът е тежко идиопатично имунно-медирано демиелинизиращо и некротизиращо заболяване, което засяга предимно зрелите нерви и гръбначния мозък. Напоследък се разпознава като рецидивиращо аутоимунно заболяване на ЦНС с клинични, невроизобразяващи и лабораторни маркери, които се различават от тези при МС. Диагностицирането на НМО и неговото разграничаване от МС стана възможно, благодарение на откритието на NMO-IgG/AQP4 антителата. Представяме клиничен случай на 42-годишна жена с прекаран оптичен неврит вляво, хиперрефлексия, изразен болков синдром в шийния отдел на гръбначния стълб с нарушена дълбока сетивност в горни крайници - синдром на "безполезната ръка"; алогичия и хиперестезия в торса от скапулите надолу; парестезии в долни крайници; с MPT находка, отговаряща на трансверзален миелит от сегмента C1-2 каудално до C7; серо- и ликворопозитивна за аквапорин-4 антитела. НМО изисква ранно разпознаване и концепция за лечение на остри атаки и модифициране на по-нататъшния ход на заболяването. Специфичното изследване на аквапорин-4 IgG антитела в серум и ликвор ни позволи да поставим диагнозата НМО с голяма точност; нещо което в миналото е било единствено клинично базирано предположение или "вероятна" диагноза. Изследването на този специфичен за заболяването биомаркер направи възможно разграничаването на НМО от МС и даде по-ясна прогноза както за хода, така и за лечението му в България.

Ключови думи: лонгитудинално разпространяващ се миелит, оптичен неврит, NMO-IgG/AQP4 антителата, синдром на "безполезната ръка"

SUMMARY

AQUAPORIN 4 POSITIVE NEUROMYELITIS OPTICA IN BULGARIA

V. Grozeva, D. Georgiev, I. Milanov, A. Vincent

*Movement disorders clinic
MHATNP "St. Naum", Sofia, Bulgaria*

Neuromyelitis optica (NMO) is a severe idiopathic immune-mediated demyelinating and necrotizing disease that predominantly involves optic nerves and spinal cord. Recently, NMO has been recognized as a recurrent autoimmune CNS disorder with clinical, neuroimaging and laboratory findings that are distinct from MS. NMO immunoglobulin G (NMO-IgG, referred to as aquaporin 4 antibody -AQP4), in combination with diagnostic criteria support distinction of NMO from other autoimmune disorders of the CNS. We present clinical case of a 42-years old woman with anamnesis of left optic neuritis; pathologically enhanced reflexes; severe pain in the cervical region with impaired deep sensation in the upper limbs („useless hand“ syndrome), midthoracic sensory level with paresthesias in the lower limbs. MRI demonstrated longitudinally extensive transversal myelitis from C1-2 to C7, serum and CSF positivity for AQP4 antibodies. Considering that the outcome in NMO is worse than that of MS, and the disability is higher, NMO should be diagnosed early in order to be treated properly. The specificity of the AQP 4 antibodies testing in serum and CSF allowed us to put the accurate diagnosis, which was only clinically based in the past. This is the first case diagnosed with AQP 4 antibodies positivity in Bulgaria. The testing of this specific biomarker let NMO to be distinguished from MS and gave clearer prognosis for the outcome and the treatment of this disease in Bulgaria.

Key words: longitudinally extensive transversal myelitis, optic neuritis, NMO-IgG/ AQP4 antibodies, "useless hand" syndrome

Оптомиелимитът (neuromyelitis optica - NMO, също познат като Devic's disease) е тежко идиопатично имунно-медиано гемиелинизиращо и некротизиращо заболяване, което предимно засяга зрителните нерви и гръбначния мозък. (10).

Клинично ходът на заболяването се характеризира с рецидивиращи тежки пристъпи на миелит и/или уни- или билатерален ретробулбарен неврит, с непълно възстановяване и е до 10 пъти по-често при жените, отколкото при мъжете. Началото на заболяването е след 35 годишна възраст и е приблизително с 10 години по-късна, отколкото възрастта на поява при MS, но невромиелитис оптики (НМО) може да настъпи също и при деца и възрастни хора. (11)

В миналото, НМО е описван само като заболяване с монофазен ход на протичане с едностранен или двустранен оптичен неврит (ОН) или миелит, както и случаи с къси интервали между индексните събития. Напоследък, НМО е разпознаван като рецидивиращо аутоимунно заболяване на ЦНС с клинични, невроизобразяващи и лабораторни маркери, които се различават от тези при MS. Така НМО- имуноглобулин G (NMO-IgG), свързващ се с аквапорин-4 антиген (AQP4), в комбинация от останалите диагностични критерии, направи възможно разграничаването на НМО от други аутоимунни заболявания на ЦНС. (7)

AQP4 е глупосочен воден канал, управляван от осмозата, който принадлежи към субфамилията на аквапорините при бозайниците. В ЦНС, AQP4 се експресира на крайните израстъци на астроцитите в близост до базалните мембрани, в зрителния нерв, субпопулацията на епендимните клетки, в хипоталамичните ядра, и в субфорникалния орган. (3, 12) Доказано е, че астроцитите започват да некротизират по комплемент-зависим тип, когато влязат в

контакт със серум, съдържащ AQP4 антитела. (5) Скорошно изследване докладва, че AQP4 специфична IgG се синтезират интратекално при настъпването на заболяването и допринасят директно за патологичните изменения на ЦНС. (1)

Вече е установена чувствителността на IgG/AQP4 антителата за доказване на невромиелитис оптики от 58-76% и специфичността от 85-99%. (2)

Антителата могат да бъдат открити години преди изявата на заболяването. (9)

Наличието на НМО-IgG се асоциира с по-лош ход на заболяването, с честоти рецидиви, поява на миелит и по-висока инвалидизация, свързана с пристъпите. (11)

Някои автори докладват, че AQP4- серумните антитела корелират с активността на заболяването и се редуцират след лечение с Rituximab, Azathioprine, Cyclophosphamide. (4)

Тестуването за НМО-IgG/AQP4 антитела е важен елемент при диагностицирането на НМО и заболяванията от този спектър. (2)

Представяме клиничен случай на 42-годишна жена, която постъпи в клиниката с оплаквания започнали през месец март 2011, когато получила намаление на зрението на ляво око. В последствие бил диагностициран левостранен ретробулбарен неврит. През месец април 2011 се появила болка в кръста, добавили се и изтръпване в двата крака и гръбначния стълб, усещане за стягане в торса и затруднено дишане, загуба на чувствителност и болка в областта на гърба. Две седмици, преди постъпване в клиниката, се появила "стегнатост" в двете ръце и неволево движение на пръстите, както и в китките на двете ръце без да може да ги контролира и да се самообслужва. Пациентката беше насочена към клиниката със съмнение за "дистонични прояви в двете ръце". От миналите заболявания има

данни за прекаран вирусен хепатит "А". През 1992 година е имала мъртво раждане, година по-късно -1 спонтанен аборт. Соматичният статус на пациентката беше нормален. От неврологичен статус се установи състояние след оптичен неврит на ляво око. Двигателната дейност беше съхранена. Липсваха латентни парези. При изследване на сухожилните рефлексии, се установи обща хиперрефлексия, с разширени рефлексогенни зони във всички крайници, без асиметрия. Липсваха коремните рефлексии двустранно в голен етаж. Патологични рефлексии не се установиха. От сетивността, беше нарушен ставно-мускулен, усет за положение и вибрационен усет. Установихме синдрома на "безполезната ръка" двустранно, алогиния и хиперестезия в торса от скапулите надолу, както и парестезии в голните крайници. От параклиничните изследвания (кръв, морфология на еритроцити, биохимия, коагулационен статус, липиден профил) нямаше съществени клинично значими отклонения. Ликворното изследване показва бистър, безцветен ликвор; общ белтък - 0,267 g/l, еритроцити $3 \cdot 10^6$ L; левкоцити $0 \cdot 10^6$ L; Пангу (±), IgG 3.64 mg/dl, глюкоза - 3,25 mmol/l. Електрофореза - γ тип. От отоневрологичното изследване се установи централен отоневрологичен синдром (стволова/малко-мозъчна топка). При изследване на зрителни и слухови евокирани потенциали също не се установиха значими специфични абнормности. Невроофтальмологичното изследване определи визуса на дясното око 1,0, докато за лявото око - единствено перцепция и проекция за светлина, с аферентен пупиларен дефект вляво. Очни гъна- дясно око: папила с ясни граници, витална на нивото на ретината с дълбока екскавация, съдове - в норма за възрастта; ляво око - папила с ясни граници, блед колоритет, артериални съдове и макули в норма за възрастта. Диагноза: Тотална атрофия на ляв оптичен

нерв. Липсваше патологична находка от МРТ на интракраниални структури, докато МРТ на шиен миелон показва проминентен едем, ангажиращ каудалната трета на продълговатия мозък, кранио - спиналното съчленение и задните стълбци на миелона от сегмента C1-2 каудално до C7 - находка, съответстваща на трансверзален миелит, с белези на активно фокално нарушение на кръвно-мозъчната бариера в сегмента C1-2.

Бяха изследвани в чужбина **аквапорин 4 антитела (Aquaporin 4 abs) в серум - позитивен резултат; както и Aquaporin 4 abs в ликвор - позитивен резултат.**

Проведохме интравенозно лечение със Solu-Medrol по 1000 mg за 5 дни, след което приложихме Solu-Medrol 80 mg i.m. за 3 дни. Възбудната сетивна симптоматика се повлия минимално. В последствие проведохме интравенозно лечение с Immupovenin 0,2 mg/kg за 5 дни. В хода на лечението и след дехоспитализацията, оплакванията персистираха. Нямаше значима промяна в състоянието на пациентката или обратно развитие през първите 5 месеца. Шест месеца след поставяне на диагнозата и проведеното лечение, намаля възбудната сетивна симптоматика и се подобри дълбоката сетивност в ръцете. Зрителната острота в засегнатото око не се възвърна. Започнахме лечение с Azathioprine по 100 mg дневно. До този момент няма рецидив или други прояви на заболяването, пациентката не вижда с лявото око.

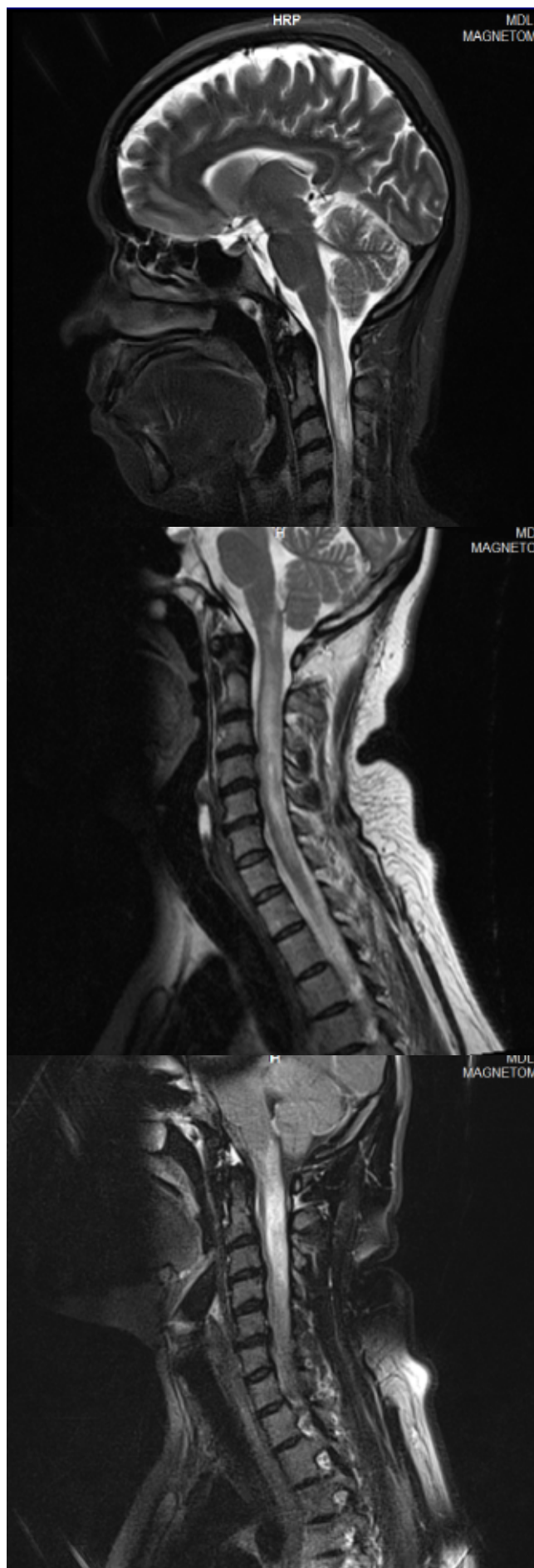
Дискусия: Представихме случай на НМО с двуактно протичане. Първото индексно събитие - тежко протичащ ретробулбарен неврит се последва от второ, след около 1 месец и половина - лонгитудинално разпротраняващ се миелит на повече от 3 гръбначно-мозъчни сегмента (от МРТ данни) със засягане предимно на задните стълбци на миелона и нетипична клинична

картина с неволеви движения на пръстите на ръцете и невъзможно самообслужване. При пациентката се проведе специфично изследване за AQP - 4 антитела в серум и ликвор, които бяха позитивни и така с абсолютна сигурност поставихме диагнозата.

Верифицирането на заболяването с изследването на този специфичен биомаркер е клинично значимо, тъй като в литературата са описани проучвания на НМО-ИгГ позитивни пациенти (20%; срещу 65% НМО-ИгГ-негативни пациенти), които са имали поне един пристъп със засягане на зрителна острота на едното око, визус- 0.05). При тези серопозитивните пациенти, при които е било възможно проследяване във времето напред (средно 8,9 години след първоначалния оптичен неврит), 6 от 12 (50%) са получили епизод и на миелит и така са покрили критериите за НМО. Доказано е, че серопозитивните пациенти имат по-лоша крайна зрителна острота в сравнение със серонегативните. Невромиелитис оптики - имуноглобулин Г серопозитивността предвижда по-бедно зрително възстановяване, което наблюдавахме и при нашата пациентка, както и по-лоша прогноза за развитие на НМО. Също така откриването на НМО-ИгГ при пациенти с идиопатичен лонгитудинално разпространяващ се миелит, предвижда нов подобен пристъп или развитието на оптичен неврит след 1 година в 55% от случаите.

Прогнозата за НМО е по-лоша в сравнение с тази на МС и вече е доказано, че конвенционалните имуномодулиращи терапии за МС са неэффективни за НМО. (8) Специфичното изследване на аквапорин-4 ИгГ антитела в серум и ликвор ни позволи да поставим диагнозата НМО с голяма точност; нещо което в миналото е било единствено клинично базирано предположение или "вероятна" диагноза.

Докладвани са случаи, при които серумните НМО-ИгГ са негативни, но ликворните са позитивни. Поради това, ако клиничната диагноза клони към НМО и серумните НМО-ИгГ са отрицателни, се препоръчва и изследването им в ликвора, което повишава чувствителността на лабораторното тестване. Клинични характеристики, които биха изисквали тестване и на ликвора включват: лонгитудинално-разпространяващ се трансверзален миелит, рецидивиращ трансверзален миелит, тежък и билатерален ретробулбарен неврит, ретробулбарен неврит с бедно възстановяване (който беше установен и при нашата пациентка), както и остро рецидивиращ ретробулбарен неврит. (6) За да имаме най-високата чувствителност при диагностицирането, изпратихме за тестване и серум и ликвор, независимо от това, че стандартното в рутинната практика се изследва само серума на болните. Серо- и ликворопозитивността, установена за първи път при български пациент, ни позволи с най-голяма точност да поставим диагнозата, да дадем прогноза за развитието и хода на заболяването в бъдеще, както и да започнем правилното лечение навреме. За първи път в България, диагнозата НМО беше верифицирана с изследването на AQP-4 антитела в серум и ликвор.



- МРТ изследването на пациентката показващо лонгитудинално разпространяваща се лезия, ангажираща кранио - спиналното съчленение и задните стълбци на миелона от сегменти C1-2 каудално до C7 (повече от 3 сегмента). Лезията е с интрамедуларна и интрааксиална локализация и висок сигнален интензитет в T2 и най-вече в T2 сериите със сатурация на ликвора, като остава релативно хипоинтенсна в T1 спрямо интактните части на гръбначния мозък. На контрастните T1 серии на гадолиниеви хелати: нехомогенно повишаване на сигналия интензитет, най-демонстративно в задните стълбци на миелона в сегменти C1-C2, като останалата част от лезията остава релативно хипоинтенсна спрямо интактните части на гръбначния мозък.

Адрес за кореспонденция:

Д-р В. Грозева
Клиника по двигателни нарушения
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" 1, София, 1113,
e-mail: fabby_bg@abv.com

Address for correspondence:

V. Grozeva, M. D.
Movement disorders clinic
MHATNP "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: fabby_bg@abv.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bennett JL, Lam C, Reddy Kalluri S, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; 66(5): 617-629.
2. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009; 15: 1153-1163.
3. Graber DJ, Levy M, Kerr D, et al. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 22.
4. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131: 3072-3080.)
5. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport* 2009; 20: 508-512.
6. Klawiter E, Alvarez III E, Xu J NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 72 March 24, 2009.
7. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
8. Matiello M, Lennon, VA, Jacob A. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70 June 3, 2008.
9. Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009; 72: 1960-1961.
10. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al., CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387.
11. Sellner J., Bogglid M, Clanet M. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1019-1032.
12. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, et al. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci* 2008; 31: 37-43.

ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ SER77PHE TTR С КЪСНО НАЧАЛО

РЕЗЮМЕ

ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ SER77PHE TTR С КЪСНО НАЧАЛО

В. Грозева, Д. Георгиев, Ив. Миланов, Ал. Тодорова

*Клиника по двигателни нарушения
УМБАЛНП "Св. Наум" София*

Фамилната амилоидна полиневропатия (ФАП) принадлежи към рядка група автозомно-доминантни заболявания, които се причиняват от мутантен транстиретин (ТТР). ФАП се характеризира с бавно-прогресираща периферна сензо-моторна полиневропатия и автономна невропатия, както и други органни промени, като кардиомиопатия, нефропатия, амилоидни отлагания в стъкловидното тяло и амилоидоза на централната нервна система. Докладваме клиничен случай на 61-годишен мъж с късно начало на ФАП, с генерализирана аксонална сензо-моторна полиневропатия и тежко автономно засягане, дилатативна кардиомиопатия и бъбречна кистоза, дължащи се на рядката Ser77Phe TTR мутация. Вземайки под внимание мултисистемното засягане и бързата прогресия на заболяването при фенотипа на мутацията Ser77Phe при нашият пациент, ТТР-свързаната амилоидоза е значимо заболяване и за него са необходими повече и по-прецизни изследвания. Колaborацията между невролози, гастроентеролози, кардиолози, офталмолози и генетици е от значение, за да се постави дефинитивната диагноза. Намирането и описването на случаи със Ser77Phe би могло да дефинира по-ясно фенотипът на този вид генетична мутация и да улесни диагностичирането на това заболяване в неговата начална проява, когато лечението ще е с добра ефективност.

Ключови думи: амилоид, полиневропатия, гуария, ортостатична хипотония, кардиомиопатия, бъбречни кисти, транстиретин, мутация Ser77Phe

SUMMARY

LATE-ONSET FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY SER77PHE TTR IN BULGARIA

V. Grozeva, D. Georgiev, Iv. Milanov, Al. Todorova

*Movement disorders clinic
MHATNP "St. Naum", Sofia, Bulgaria*

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is a rare group of autosomal dominant disorders caused by a mutant transthyretin (TTR). Familial TTR amyloidosis is characterized by a slowly progressive peripheral sensorimotor neuropathy and autonomic neuropathy as well as non-neuropathic changes of cardiomyopathy, nephropathy, vitreous opacities, and CNS amyloidosis. We report a case of 61-year-old man from Sofia, Bulgaria with a small fiber FAP with generalized axonal sensorimotor polyneuropathy and severe autonomic involvement including profuse diarrhea, orthostatic hypotension and anhidrosis of the feet, dilatative cardiomyopathy and renal cysts due to a rare Ser77Phe TTR mutation. It is the first Ser77Phe reported in our country. The patient has an anamnesis of a positive family history. His mother had difficulties in walking before she died at the age of 70. Although, the age at onset of FAP was found to show anticipation, neither his brother nor his two sons and nephew have any complaints. Considering the multisystem involvement and the fast progression of the disease in this genotype of FAP (around 4 years in our case) TTR-related amyloidosis is not an insignificant disease, and many more affected patients would likely be found if more careful and precise investigations were performed. The collaboration of neurologists, gastroenterologists, cardiologists, ophthalmologists and geneticists is needed to make a definitive diagnosis, especially in the early stage of the disease where we could apply the specific treatment with a good efficacy.

Key words: amyloid, polyneuropathy, diarrhea, orthostatic hypotension, cardiomyopathy, renal cysts, transthyretin, Ser77Phe TTR mutation

Фамилната амилоидна полиневропатия (ФАП) принадлежи към рядка група автозомно-доминантни заболявания, които се причиняват от мутантен транстиретин (ТТР). (7) ТТР нормално е разтворим протеин, който образува неразтворими екстрацелуларни фибрилни депозити, причиняващи органна дисфункция. (2) ТТР се синтезира най-вече от черния дроб (6), хоронидния плексус и в по-малка степен - от ретинния епител. Той служи като транспортен протеин за тироксин и витамин А (ретинол) и играе важна роля при преминването на тироксина през кръвно-мозъчната бариера. (3, 6) Заболяването е с бавно-прогресиращ ход и се характеризира с абнормни отлагания на амилоид в органите и тъканите на тялото. Тези белтъчни отлагания най-често се откриват в периферната нервна система. Затова и ФАП се характеризира с бавно-прогресираща периферна сензо-моторна полиневропатия и автономна невропатия, включваща ортостатична хипотония, констипация, редуваща се с диария, пристъпи на гадене и повръщане, забавено изпразване на стомаха, импотентност, анхигроза, уринарна ретенция или икнонтиненция, както и други органни промени, като кардиомиопатия, нефропатия, амилоидни отлагания в стъкловидното тяло и амилоидоза на централната нервна система. (10)

В продължение на 20 години се смяташе, че ФАП има ендемично разпределение само в определени области. Благодарение на прогресът в биохимичния и молекулярният генетичен анализ, в момента се счита, че ФАП се среща навсякъде по света. Към настоящия момент са докладвани около 100 различни точковидни мутации или делеции на ТТР ген. Документирани са няколко различни фенотипа на ФАП дори за една и съща мутация в ТТР ген. (1, 11)

Представяме клиничен случай на 61-годишен мъж от София, който постъпи в клиниката,

след неколkokратни гастроентерологични и неврологични консултации за период от 4 години, поради започнали оплаквания от изтръпване, усещане за парене и болка в пръстите на ръцете и в стъпалата, придружени с диария. Изтръпването прогресирало с годините и нарушението на сетивността достигнало до ингвиналните гънки и лактите. Появила се слабост в долните крайници и се затруднило изкачването и слизането по стълби. Походката станала нестабилна. Междувременно се появила и диария. Пациентът започнал да губи килограми. По това време той пътувал постоянно до Африка, Нигерия и гастроинтестиналните му оплаквания винаги били свързвани с инфекциозни причинители, независимо, че всички проведени тестове за инфекциозни агенти са отрицателни. Диагностичирани били пангастритис еритемоексудатива, ректална полипоза и хроничен ентероколит с неясна етиология. Провеждано дългогодишно лечение, без значима промяна в състоянието на пациента. Диарията персистирала и пациентът загубил около 30 kg от телесното си тегло за 3 години. Десет години по-рано била диагностицирана артериална хипертония, с максимални стойности на кръвното налягане RR 180/100, но пациентът забелязал, че през последните 2 години артериалното му налягане спадало значително до RR 90/60.

Пациентът е боледувал от хепатит А, на млади години, малария и амебиаза - в Африка. Лекуван е адекватно, без никаква остатъчна симптоматика.

От фамилната анамнеза си спомня, че неговата майка също е имала подобни затруднения при ходене и "изтъняване" на мускулите на крайниците. Но тя е починала на 70 годишна възраст без поставена диагноза.

При постъпването пациентът е с ортостатизъм (АН 110/70 в легнало положение при пулс 84

уг/мин и 80/60 в изправено, пулс 86 уг/мин) и смутени гастроинтестинални функции с профузна диария. Бяха видни смущенията в терморегулацията в стъпалата - анхидроза и кожни изменения по стъпалата. От неврологичния статус беше авто- и алоориентитран, без когнитивен дефицит. Мускулна атрофия и слабост беше умерено изразена в проксималната и дисталната мускулатура, предоминантно в долните крайници. Периферна пареза се установи в долните крайници. Сухожилните рефлексии бяха снижени дистално във всички крайници. Не се наблюдаваха патологични рефлексии. От сетивността се установи спонтанна болка и парестезии в долните крайници с нарушен температурен, вибрационен и ставно-мускулен усет, както и усета за положение. Рутинните кръвни изследвания бяха в границите на нормата. Ликворното изследване показва нормоцитоза с увеличен белтък 0,5 g/L. Двудименционалната ехокардиография показва гилатативна кардиомиопатия с хипертрофия, гилатация на сърдечните кухини, тежка систолна и диастолна дисфункция на камерите, както и белодробна хипертония. Ултразвуковата диагностика на коремните органи установи бъбречна кистоза и нефролитиаза. От електрофизиологичните изследвания не се отведоха сетивни нервни акционни потенциали (СНАП) от медианните нерви двустранно и СНАП бяха намалени за улнарните нерви, без асиметрия. Моторната скорост на провеждане и амплитудата на общия мускулен акционен потенциал МАП бяха намалени двустранно в тиабиалните и перонеалните нерви, повече в левия крак. Беше отчетена тежка аксонална дегенерация на тиабиалните и перонеалните нерви. Не се отведе СНАП от n. suralis двустранно. Магнитно-резонансното изследване (МРТ) на главен мозък беше нормано. МРТ на гръбначен мозък показва незначителни дискови протрузии на нива C3-C4 и L5-S1 без данни за мие-

лопатия. Офталмологичното изследване за откриване на амилоидни депозити орнеята и стъкловидното тяло на двете очи беше негативно. Проведе се генетичен анализ на TTP ген. Геномна ДНК беше изолирана от венозната кръв на пациента, след което 2-ри и 3-ти екзони на кодиращите региони на TTP ген бяха амплифицирани и изследвани чрез директен секвенционен метод. Резултатите показаха хетерозиготна размяна на Цитозин за Тимин в нуклеотид 290 на екзон 3 от сДНК, която е препоределена да замени серин за фенилананин на остатък 77 от крайния белтък (Ser77Phe).

ФАП е рядко заболяване, най-често причинявано от Val30Met по литературни данни. (9, 4) Наличието на пациенти с TTP-свързана ФАП е потвърдено в повече от 30 страни, като Val30Met вариант е установен в повече от 15 страни. (2) В света до момента са докладвани пет спорадични ФАП-TTP със Ser77Phe мутация във Франция, със засягане предимно на периферната и автономната нервна система. (5)

Ние докладваме случай на ФАП с късно начало, с генерализирана аксонална сензо-моторна полиневропатия и тежко автономно засягане, гилатативна кардиомиопатия и бъбречна кистоза, дължащи се на рядката Ser77Phe TTP мутация. Диагнозата беше поставена 4 години след поява на първите симптоми на заболяването. По литературни данни това е и средният период за диагностициране на ФАП в света. (8) Що се отнася до ендемичността на това заболяване в България, майката на пациента е родена в с. Венковец (обл. Ихтиман), намиращо се на около 30 km от столицата и това е първата мутация установена от това населено място. Има данни за още 2 фамилии, носители на същата мутация с подобен фенотип (Ст. Сарафов и сътрудници) произлизаща от друго градче, разположено на около 40 km от с. Венковец. Пациентът има пози-

тивна фамилна анамнеза. Въпреки че възрастта на проява на ФАП показва антиципация (5), нито братът на пациента, нито неговите двама сина и племенникът му имат никакви оплаквания към настоящия момент. Роднините все още не са изследвани генетично. Вземайки под внимание мултисистемното засягане и бързата прогресия на заболяването при фентипа на мутацията Ser77Phe при нашият пациент, TTR-свързаната амилоидоза е значимо заболяване и за него са необходими повече и по-прецизни изследвания. Колаборацията между невролози, гастроентеролози, кардиолози, офталмолози и генетици е от значение, за да се постави дефинитивната диагноза. (11) Намирането и описването на случаи със Ser77Phe би могло да дефинира по-ясно фенотипът на този вид генетична мутация и да улесни диагностицирането на това заболяване в неговата начална проява, когато лечението ще е с добра ефективност.

Адрес за кореспонденция:

Д-р В. Грозева

Клиника по двигателни нарушения

УМБАЛНП "Св. Наум"

ул. "Любен Русев" 1, София, 1113,

e-mail: fabby_bg@abv.com

Address for correspondence:

V. Grozeva, M. D.

Movement disorders clinic

MHATNP "St. Naum"

Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria

e-mail: fabby_bg@abv.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y., Polyneuropathic amyloidosis in a Japanese family. Arch Neurol. 1968;18:593-602.
2. Connors LH, Lim A, Prokoeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. Sep 2003;10(3):160-84.
3. Herbert J, Wilcox JN, Pham KT, et al. Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain: the 1986 S. Weir Mitchell Award. Neurology. 1986;36:900-911.
4. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (Transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features, Brain. 1999 Oct;122 (Pt 10):1951-62.
5. Plantu-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP), Neurology. 2007 Aug 14;69(7):693-8.
6. Saraiva MJ. Cellular consequences of transthyretin deposition. Amyloid 2003;10(suppl 1):13-16.
7. Syoichiro Kono, Yasuhiro Manabe, Tomotaka Tanaka, Daiki Fujii, A Case of Familial Amyloid Polyneuropathy due to Phe33Val TTR with Vitreous Involvement as the Initial Manifestation, Intern Med. 2010;49(12):1213-6. Epub 2010 Jun 15.
8. Tashima K, Ando Y, Tanaka Y, Uchino M, Ando M. Change in the age of onset in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I, Intern Med. 1995; 34:748-750.
9. Thomas Rudolph; Martin Wilhelm Kurz; and Elisabeth Farbu, Late-Onset Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) Val30Met Without Family History, Clin Med Res. 2008 Sep;6(2):80-2. Epub 2008 Jul 7.
10. Yoshiki Sekijima, Kunihiro Yoshida, Takahiko Tokuda, Familial Transthyretin Amyloidosis, Bookshelf ID: NBK1194PMID: 20301373
11. Yukio Ando; Masaaki Nakamura; Shukuro Araki, Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Arch Neurol. 2005 Jul;62(7):1057-62.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА БОТУЛИНОВ ТОКСИН А ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕОТЛОЖНАТА ИНКОНТИНЕНЦИЯ ПРИ БОЛНИ ОТ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

РЕЗЮМЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА БОТУЛИНОВ ТОКСИН А
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕОТЛОЖНАТА
ИНКОНТИНЕНЦИЯ ПРИ БОЛНИ
ОТ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

*Иво Донков, Соня Иванова**

*Клиника по Урология, Обединени Болници Линкълн,
Обединено Кралство*

**Клиника по Неврология,
Специализирана Болница "Св. Наум", София*

Множествената склероза (МС) е предимно заболяване на младите и хората на средна възраст с двукратно по-голяма честота при жените. Демиелинизационният процес често обхваща латералните кортикоспинални (пирамидни) пътища и ретикулоспиналните колони на цервикалната част на гръбначния мозък. Ето защо не е изненада, че съществуват нарушения в уринирането и сфинктерната функция. Установено е, че лумбалната и сакралната части на гръбначния мозък са обхванати в приблизително съответно в 40% и 18%. Обикновено се смята, че симптомите на долния пикочен тракт се появяват в 75% от болните с МС, от които поне 50% се изразяват в неотложна инконтиненция, свързана с неврогенната форма на мехурна свръхактивност. Около 70% от пациентите съобщават, че нарушението на мехурната им функция значително влияе на качествата им на живот. Въпреки, че използването на антихолинергици е терапия на първи план при свръхактивния пикочен мехур при МС, ефектите им в доста случаи се изчерпват след определено време, а и страничните им ефекти (най-вече констипация) са сериозен проблем за тези пациенти. Ето защо съвременното лечение на неврогенния пикочен мехур включва приложение на интра-детрузорни инжекции на Ботулинов Токсин А при болни с МС с остатъчна урина по-малко от 200 мл или такива които могат допълнително да осъществяват автокатетеризация на пикочния мехур.

SUMMARY

APPLICATION OF BOTULINIUM TOXIN A
IN THE MANAGEMENT OF URGENCY
INCONTINENCE IN MULTIPLE
SCLEROSIS PATIENTS

*Ivo Donkov, Sonya Ivanova**

*Department of Urology, United Lincolnshire Hospitals,
Lincoln, UK*

**Department of Neurology, St. Naum Hospital, Sofia*

Multiple sclerosis (MS) is the commonest progressive neurological disease affecting young people. There is strong clinical evidence that lower urinary tract dysfunction is mainly the result of spinal cord disease and thus the several types of resulting bladder dysfunction are those known to result from disconnection between centres in the brainstem, critical to neurological control, and the sacral part of the spinal cord. Bladder symptoms in multiple sclerosis are common and distressing but also highly amenable to treatment. Throughout the course of their disease, patients should be offered appropriate management options for treatment of incontinence.

The modern method for treatment of overactive bladder is detrusor injections of botulinum toxin A. Botulinum toxin A was applied in 29 patients with relapsing remitting multiple sclerosis in the period of feb. 2007 and dec. 2010 at urological clinic in Lincoln, UK. All the patients were with urine incontinence and 18 of them were under anticholinergic treatment for the period of 2-3 years before injection. The post micturition residual volume was rechecked to assess patients as not responded to antimuscarinics.

BoNT-A injections into the detrusor muscle in 22 of our patients with MS was highly efficacious in improving symptoms, urodynamic parameters and quality of life. Seven of the patients, receiving this treatment needed to do clean intermittent self-catheterisation afterwards. Control check visit were made for all patients after 12 months. 50% of females and 60% of males had sustained effect after 12

За периода Февруари 2007 - Декември 2010 Ботулинов Токсин А е приложен на 29 пациента с ремитиращо-рецидивираща форма на МС за първи път. Като 18 пациента са били преди това на антихолинергична терапия между 2 и 3 години. Ботулиновият Токсин тип А се приложи в урологична клиника на болница Линкълн, като пациентите бяха 20 с обща анестезия и 9 с локална. Двадесет и двама от пациентите бяха изписани без проблеми в уринирането, при сегем се разви уринна ретенция между 350 и 500 мл, за което те бяха информирани. Пациентите с уринна ретенция бяха обучени как да извършват автокатетеризация и имаха физическа възможност да се справят с това без проблем. Всички успешни пациенти - без развита ретенция се видяха за контролен преглед. При контрола на 12 месец се установи, че 50% от жените и 60% от мъжете с благоприятно повлияване са възвърнали частично или напълно мехурните си проблеми между 9-11 месец. Останалите пациенти бяха още доволни от резултатите, но всички с някакво начеване на мехурни симптоми от преди терапията. Пациентите бяха отново консултирани за повторно приложение на Ботулинов токсин А.

Ботулиновият токсин е протеин и невротоксин, продуциран от бактерията *Clostridium botulinum*. Ботулиновия токсин А е добро и безопасно средство за лекуване на неотложната инконтиненция и неврогенния свръхактивен пикочен мехур при пациенти с МС.

Въведение

Множествената склероза (МС) е предимно заболяване на младите и хората на средна възраст с двойно по-голяма честота при жените. Заболяването се предизвиква от аутоимунно индуцирана фокална демиелинизация в главния и гръбначния мозък. Демиелинизацията предизвиква нарушение на проводимостта в аксоналните пътища, водеща до различни неврологични нарушения, които са склонни към влошаване и ремисия. Лезиите, известни като плаки са с размери от 1 мм до 4 см и са разпръснати в бялото мозъчно вещество на нервната система (1). Демиели-

months. The second application for the rest of the patients was discussed.

BoNT-A injection into detrusor muscle may benefit patients with severe urine incontinence and it may also reduce the frequency of urinary tract infections as well as improve quality of life.

низационният процес често обхваща латералните кортикоспинални (пирамидни) пътища и ретикулоспиналните колони на цервикалната част на гръбначния мозък. Ето защо не е изненада, че съществуват наручения в уринирането и сфинктерната функция. Установено е, че лумбалната и сакралната части на гръбначния мозък са обхванати в приблизително съответно в 40% и 18%. (2) Налице са убедителни доказателства, че дифункцията на долния пикочен тракт е главно резултат на болест на гръбначния мозък и следствие от нарушение на връзката между центровете в мозъчния ствол, важни за невроло-

гичния контрол на уринирането, и сакралната част на гръбначния мозък (3). Обикновено се смята, че симптомите на долния пикочен тракт се появяват в 75% от болните с МС (4), от които поне 50% се изразяват в неотложна инконтиненция, свързана с неврогенната форма на мехурна свръхактивност. Около 70% от пациентите съобщават, че нарушението на мехурната им функция значително влияе на качествата им на живот (5). Въпреки, че използването на антихолиннергии е терапия на първи план при свръхактивния пикочен мехур при МС, ефектите им в доста случаи се изчерпват след определено време, а и страничните им ефекти (най-вече констипация) са сериозен проблем за тези пациенти. Ето защо съвременното лечение на неврогенния пикочен мехур включва приложение на интрагетрузорни инжекции на Ботулинов Токсин А при болни с МС с остатъчна урина по-малко от 200 мл или такива които могат допълнително да осъществяват автокатетеризация на пикочния мехур.

Материали и методи

За периода Февруари 2007 - Декември 2010 Ботулинов Токсин А е приложен на 29 пациента с ремитиращо-рецидивираща форма на МС за първи път. Като 18 пациента са били преди това на антихолинергична терапия между 2 и 3 години. Всички пациенти бяха с доказана анамнестично, чрез памперсен тест и уродинамично установена гетрузорна свръхактивност, водеща до неотложна инконтиненция. Първоначалните резултати от уродинамиката преди започване на антихолинергии показваха освен това и силно чувство за мехурна пълнота при максимален мехурен капацитет от влети 40 мл течност. Резултатите при неизползваните антихолинергии показваха идентичност. Едночасовия памперсен тест варираше от 10 мл до 17 мл при всички пациенти преди лечението с антихолинергии

и при нелекуваните болни. Двадесет от пациентите са жени и седем - мъже. Жените бяха на възраст 38-52 години, а мъжете 36 до 55 години. Ботулиновият Токсин тип А се приложи в урологична клиника на болница Линкълн, като пациентите бяха 20 с обща анестезия и 9 с локална. Локалната анестезия включваше, освен приложение на интрауретален лидокаинов гел, и 50 мл разтвор на еднoproцентен лидокаин 25 мл и 25 мл физиологичен разтвор. Разтворът се приложи много бавно, за да се избегне предизвикване на мехурна свръхактивност от бързото мехурно пълнене.

Тениката на гетрузорно инжектиране с Ботулинов токсин А включва използване на ригиден или флексибилен цистоскоп (при болните с локална анестезия) и флексибилна игла с дължина 4 мм и флексибилна микро канюла с дължина 70 см, която свободно да преминава през флексибилния или ригидния цистоскоп. След напълването на мехура с течност между 250 мл и 350 мл се проведе инжектиране на гетрузора на 20 места с 200 единици Ботулинов токсин А, като всяка инжекция беше от 1 мл. 200 единици токсин бяха разтворени в 20 мл физиологичен разтвор. За ориентация се взеха уретралните остии и интеруретралната гънка на пикочния мехур. Инжектирането се проведе по задната мекурна стена и купола на мехура. При инжектиране се образуваха були, което говори за правилното провеждане на методиката. Иглата се задържа за 5 секунди в мястото за инжекцията, за да се предотврати изтичане на известно количество Ботулинов токсин А. Мехурът се изпразваше напълно след манипулацията и болните се изписваха след 2 до 6 часа.

Резултати

Двадесет и двама от пациентите бяха изписани без проблеми в уринирането, при седем се разви уринна ретенция между 350 и 500 мл, за кое-

то те бяха информирани. Пациентите с уринна ретенция бяха обучени как да извършват автокатетеризация и имаха физическа възможност да се справят с това без проблем. Обучението се проведе преди прилагане на терапията - около месец, за да сме сигурни в готовността на пациентите да се справят с това без проблем. Ретенцията траеше в рамките на 9-11 месеца, като след това пациентите се консултираха или за повторна апликация на по-ниски дози токсин или за други форми на лечение. При седемте пациенти с ретенция 3 са били на антихолиннергици преди това. От развитите ретенция мъжете бяха 3 и само един е употребявал антихолиннергици преди това.

Всички успешни пациенти - без развитата ретенция се видяха за контролен преглед след 6 седмици, на 3 ти, 6 ти месец и на 1 година. При контролните прегледи се направи урофлоуметрия със замерване на остатъчна урина. Максималният уринен поток беше със скорост 15-20 мл/сек при жените и 12-15 мл/сек при мъжете по време на всичките визити. Остатъчната урина при всички беше до 75 мл на 6 та седмица и трети месец и до 83 мл по време на трета визита. Анамнестично пациентите бяха доволни и не съобщаваха а възвръщане на симптомите от мехура свърхактивност и неотложна инконтиненция по време на първите 3 визити.

При контрола на 12 месец се установи, че 50% от жените и 60% от мъжете с благоприятно повлияване са възвърнали частично или напълно мехурните си проблеми между 9-11 месец. Останалите пациенти бяха още доволни от резултатите, но всички с някакво начеване на мехурни симптоми от преди терапията. Пациентите бяха отново консултирани за повторно приложение на Ботулинов токсин А.

Обсъждане

Ботулиновият токсин е протеин и невротоксин, продуциран от бактерията *Clostridium botulinum*. Механизмът му на действие се състои в предизвикване на временна мускулна парализа посредством инхибирането на освобождаването на невротрансмитера Ацетилхолин в синаптичното пространство. Ботулинът действа като се свързва пресинаптично за определени места върху холинергичните нервни краища. Ботулиновият токсин А разцепва един синаптомно-асоцииран протеин (SNAP 25) - пресинаптично мембранен протеин, необходим за сливането на невротрансмитера с везикулите, които го пренасят. Все още остава неясно защо ефектът на Ботулина продължава доста дълго време след като полуживотът на токсина е около 260 минути. (6) Важно е обаче да се отбележи, че в случаите на неврогенна мехурна активност ефекта му е много добър и с благоприятно влияние върху качествата на живот на пациентите. Обикновено се прилага над везикоутетералната плика, за да не е близо до остиумите на уретерите, което да доведе до рефлукс, но сега вече се смята че рефлуксът в следствие на Ботулин не довежда до увреждане на бъбречната функция. Няма зависимост между това дали пациентите са били лекувани с антихолиннергици преди това и степента на ефектите на Ботулин, както и по-големия риск от развитие на ретенция. Пациентите обаче винаги трябва да са предупредени за възможната поява от ретенция, която се третира с интермитентна авто-катетеризация. Установено, че оптималната доза при неврогенна детрузорна свърхактивност е 200 единици. Няма установени неблагоприятни ефекти от многократните приложения на Ботулин, но с времето периодите на ефект се скъсяват (7).

Заклучение

Съществуват ясни доказателства, че употребата на Ботулинов токсин А дава много добри резултати за лечение на детрузорната свръхактивност (8). Към употребата му може да се пристъпи след като са изчерпани ефектите от антихолинергичната терапия или има противопоказания за нея (глаукома), или пациентите имат непоносими странични ефекти от антихолинергичните - сухота в устата, констипация, влошено виждане. Употребата на Ботулинът ни дава още една възможност за повлияване на мехурните симптоми при пациентите с МС. При подробното им информиране, и при усвоена методика на автокатетеризация Ботулиновия токсин А е добро и безопасно средство за лекуване на неотложната инконтиненция и неврогенния свръхактивен пикочен мехур при пациенти с МС. Необходими са разбира се по-нататъчни проучвания за изчисляване на оптималната доза и включването му рутинно в практиката.

Адрес за кореспонденция:

Иво Донков

Клиника по Урология, Обединени Болници Линкълн,
Обединено Кралство

e-mail: idonkov@hotmail.com

Соня Иванова

Клиника по Неврология, Специализирана Болница
"Свети Наум", София

e-mail: ivanovasonia@gmail.com

Address for correspondence:

Ivo Donkov

Department of Urology, United Lincolnshire Hospitals,
Lincoln, UK

e-mail: idonkov@hotmail.com

Sonya Ivanova

Department of Neurology, St. Naum Hospital, Sofia

e-mail: ivanovasonia@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Blaivas JG, Chaikin DC, Chancellor MB, et al: Bladder dysfunction with neurologic disease. Continuum: Lifelong learning in neurology 1998a;4:79-124.
2. Blaivas JG, Kaplan SA: Urologic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Semin Urol 1988;8:159-164
3. Chancellor MB, Blaivas JG: Multiple sclerosis. Probl Urol 1993;7:15-33.
4. Marrie RA, Cutter G, Yry T, et al. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. Neurology 2007; 68:1971-8
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002 ; 359 :1221-31
6. Ravichandron E, Gong Y et al. An initial Assessment of systemic pharmacokinetics of Botulinum toxin A, The J of Pharma exp therap, 2006; 318:1348-1351
7. de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler 2007; 13: 915-28
8. Schurz B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6 month study. J Urol 2005; 174: 196-200

БЕЛЕЖКИ:

