

ОБЗОР / REVIEW

ВТОРИЧНИ ПАРКИНСОНОВИ СИНДРОМИ С РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ

РЕЗЮМЕ

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

нистични инфекции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Паркинсонов синдром при увреждания на централната нервна система

Съдов паркинсонизъм

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Травматичен паркинсонизъм

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

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

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

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

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

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

Паркинсонизъм при хидроцефалия

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

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

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

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

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

Паркинсонизъм при структурни мозъчни лезии

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

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

Паркинсонов синдром с възпалителна етиология

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Паркинсонов синдром може да се прояви и при

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Паркинсонов синдром с интоксикационна етиология

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Интоксикацията с **метанол** най-често настъпва

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

Паркинсонов синдром индуциран от медицименти

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

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

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

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

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

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

Паркинсонизъм при калцификация на базалните ганглии и нарушение на калциевия метаболизъм

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

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

Паркинсонизъм при невролептичен малигнен синдром

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

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

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

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

Паркинсонизъм при други заболявания

Синдром на

хемиатрофия-хемипаркинсонизъм

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

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

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

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

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

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

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

Палидолуйзонигрална дегенерация

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

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

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

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

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

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

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

Заболяването не се повлиява съществено от лечение с леводопа.

Синдром на Rett

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

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

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

Невроизобразяващите изследвания показват обща хипоплазия на главния и малкия мозък.

Паркинсоновият синдром не се повлиява от леводопа.

Синдром на скования човек

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

патии (4).

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

Литература

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

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

Адрес за кореспонденция:

Проф. Иван Миланов, д.м.н

Университетска специализирана болница

за активно лечение по неврология и психиатрия

„Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1

София 1113

Address for correspondence:

Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc

University hospital for treatment in Neurology and

Psychiatry „St. Naum“

1, Louben Roussev, str.

Sofia 1113