

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Будин Будинов Михов

Невроотологична находка при ендокринно болни

Научна специалност – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на  
образователната и научна степен „Доктор по  
медицина“

Научен ръководител

Проф. д-р Огнян Колев, д.м.н.

София, 2016 г.

# Съдържание

<b>Въведение</b>	3
<b>Литературен обзор</b>	4
<i>Пространствена ориентация</i>	4
1. Поза	7
2. Походка	13
3. Олфактометрия	18
4. Хормонални промени при лица, изложени на хормонално дразнене	19
<b>Цел и задачи</b>	22
<b>Методи</b>	24
1. Клинични методи	24
2. Специализирано отоневрологично изследване	24
<b>Клиничен контингент</b>	31
<b>Резултати</b>	32
1. Клинична и демографска характеристика на изследваните лица	32
2. Сравнително представяне на резултатите по групи	35
<b>Обсъждане</b>	46
<b>Изводи</b>	52
<b>Приноси</b>	52
<b>Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд</b>	53

# Въведение

Вестибуларната система предоставя на мозъка информация за ъгловото и линейно движение на главата и тялото в пространството, както и за гравитационно осъзнаване. Основна е нейната роля при поддържане на правилна телесна позиция, ориентиране в пространството и осъществяване на елементарни и по-сложни двигателни актове. Вестибуларната система не работи изолирано, а в синхрон с останалите източници на сетивна информация – зрение и проприоцепция. Симптомите на дезориентация, залитане и замаяност се провокират при конфликт на информацията, предоставена от различните сензорни модалности.

Многобройни са изследванията върху вестибуларната функция на пациенти с изявиени вертижни и координационни оплаквания. В същото време редица автори публикуват данни за нарушение на правилната телесна позиция, походка и ориентиране дори при пациенти с недотам изразени вестибуларни оплаквания при други заболявания от ендокринологичен спектър.

Ендокринната система влияе на функцията на много органи и системи. Някои ендокринни заболявания повлияват НС и сензорните системи. Например за захарния диабет е установено, че води до увреда на зрителната, вестибуларната и слуховата системи, както и на периферните нерви – диабетна полиневропатия.

Малко са правените проучвания за вестибуларните нарушения при ендокринните заболявания. Данните за взаимовръзката между двете системи, описани в литературата са много малко.

# Литературен обзор

## 1. Пространствена ориентация

Пространствената ориентация отразява способността на индивида да прецени собствената си позиция спрямо околната среда, както и да се ориентира за положението на околните предмети спрямо тялото си и един спрямо друг. Правилната пространствена ориентация е съществен елемент за нормалното функциониране на индивида в околния свят. Тя се формира благодарение на едновременната аферентация от зрителната, вестибуларната и проприоцептивната система [194]. Зрителната система е най-ангажирана в пространственото ориентиране. Правилният бинокуларен контрол върху собственото тяло и околния свят може да коригира част от леките дисфункции в някоя от останалите аферентни системи.

Вестибуларният апарат е ангажиран със сензорната информация за линейни и ъглови отклонения. В рамките на отолитовата система *utricle* регистрира промените в линейното отклонение в хоризонталната равнина, докато *sacculus* – гравитационните изменения във вертикална посока. В правилното възприятие на гравитационните сили важна роля играе и сензорната проприоцептивна аферентация [108]. Дисфункция, в която и да е от трите сензорни системи, довежда до сензорен конфликт и провокира клинична изява на различна по степен пространствена дезориентация [157].

Хормоналното повлияване на контрола върху пространственото ориентиране също е обект на съвременната неврофизиология и до момента не е напълно проучен. В търсене на връзка между ендокринната система и вестибуларната са правени редица изследвания. В тях са взети предвид, както зрителната функция, така и функциите на опорно-двигателната система на главата, шията и раменете в осъществяване на правилна ориентация в пространството [50, 53, 56, 68, 168]. Установено е, че при правилното ориентиране на определен зрителен стимул отношение имат и когнитивната и поведенческа характеристика на изследваното лице [140, 141, 164], а така също и паметовите функции [54, 55, 60, 186]. Въпреки това засега не са дефинитивно локализирани

кортикалните зони, отговорни за правилната ориентация на тялото и на околните предмети в пространството. Неврофизиологични проучвания са установили отношение на париеталния кортекс и асоциативните му връзки с фронталната кора в пространственото възприятие за собственото тяло, докато правилното пространствено ориентиране на околния свят има отношение към темпоралната кора [113, 153, 154, 182]. Задълбочени проучвания сред примати и хора, част от които с функционално невроизобразяване, са провеждани в изследването на физическо приближаване на определена цел или локализирането и в пространството [10, 11, 12, 14, 23, 30, 66, 67, 81, 99, 150]. Тези проучвания доказват участие на дорзалните дялове на премоторната кора и париеталния кортекс в ориентацията за позиция на частите на собственото тяло с определена топографска организация на коровите области контралатерално на телесните. Доказано е и участие на допълнителни корови области като sulcus intraparietalis и парието-окципиталната кора [203]. Много по-малко са насочените проучвания за коровото представителство на пространствената ориентация за околния свят. То е изследвано само като допълнение в изпитвания, съсредоточени върху изпълнение на когнитивни задачи [65, 100, 109, 161, 209], изследване на сакадирани очни движения [168, 169, 170, 179], и мануално определяне на разстояние до определена цел [198]. Установено е, че в рамките на физиологичния процес на стареене бива засегнато пространственото ориентиране. Физиологични вариации в него се установяват при повече от 99% от здравите възрастни [40].

## 2. Изследване на пространствената ориентация

### Субективно ориентиране за право напред

За оценка на правилната пространствена ориентация се използват редица тестове.

Несъмнено най-важната мярка за ориентация в пространството е субективното усещане за положение „право напред“ срещу тялото. При здрави лица субективното усещане за „право напред“ почти се припокрива със

сагиталната равнина на тялото, което говори за доста точна ориентация в сагиталната равнина [128].

Dupierrix и сътр. през 2009 г. правят опит да модифицират субективното усещане за позиция на тялото [91]. Те установяват, че трайното изкривяване на ориентацията в пространството може да се постигне след изпълнение на определена задача без нарушаване на нормалните сензомоторни механизми.

Резултатите показват, че пространственото възприятие се повлиява от въздействието на околната среда, а не е свързано непременно с нарушение на нормалните сензорни механизми. Авторите предполагат, че пространствената ориентация е динамична характеристика, пряко повлияна от минало възприятие за посока и/или локализация, като с това обясняват корелационните зависимости между отделните проби за пространствена ориентация [91].

Други автори изследват промяната в субективната ориентация за „право напред“ като функция на времето след вестибуларна стимулация [138]. Изследват се пациенти със затворени очи след внезапно спиране на въртящия се с постоянна скорост [72°/сек] стол. Пациентите са инструктирани да отворят очите и да позиционират светлинен стимул точно срещу себе си непосредствено след края на ротацията, 10 и 20 секунди след спирането. При изпълнение на задачата веднага след края на ротацията отклонението на субективната ориентация за „право напред“ по посока обратна на въртенето се увеличава до двадесетата секунда, след което постепенно намалява. Ако се изпълнява след 10 или 20 секундно изчакване, регистрираното отклонение следва определен модел: първоначалното, както и максималното отклонение на субективното усещане за „право напред“ намаляват с увеличаване на изминалото време между спирането на стола и изпълнението на задачата. Промяната на отклонението обаче, също протича по гореописания механизъм – първоначално с увеличение на стойността на отклонението с последващо намаляване. Тази динамика в регистрираното отклонение би могла да се интерпретира като преходна инактивация на вестибуларните механизми за пространствена ориентация след вестибуларна стимулация [138].

Dufour и сътр. през 1998 г. изследват нарушения в слуховото ориентиране за „право напред“ при неврологично здрави индивиди [90]. Изследваните лица имат

задачата според тяхното субективно усещане да ориентират в сагиталната равнина срещу тях слухов дразнител, който представлява сборен сигнал от два звука, идващи едновременно от два източника, разположени от двете им страни -  $30^\circ$  вляво и  $30^\circ$  вдясно от тях. Изследваните лица съобщават, че сигналът е точно срещу тях, когато в действителност звукът идва от лявата им страна [тоест те го чуват по-силно с лявото ухо]. Този феномен е по-силно изразен при изследваните лица с водеща лява [ $-1,8^\circ$  спрямо реално срещулежащата точка], отколкото при тези с водеща дясна ръка [ $-0,8^\circ$  спрямо реално срещулежащата точка], въпреки че всички са инструктирани да използват двете си ръце при ориентирането на сигнала. Посоката на погледа има сигнификантно значение при ориентирането на сигнала: разпознаването на централно идващ звук като централен е най-добре изразено при централно насочен поглед и при обръщане на  $30^\circ$  надясно, докато това не се наблюдава при насочване на погледа на  $30^\circ$  наляво. Тези резултати се обсъждат във връзка с интегрирането на асиметрично възбуждане на двете хемисфери при наличие на звуков дразнител и несиметрично разпределеното внимание между лявата и дясната половина на пространството [90].

### 3. Поза

#### Анатомофизиология

Наред с правилната пространствена ориентация от съществена важност за нормалното функциониране на индивида е поддържането на равновесна поза. Поддържането на равновесие има отношение, както към промяната на позицията според изискванията на околната среда, така и към системите за ортостатичен контрол и координация. Устойчива равновесна поза и походка се поддържа при взаимодействие на няколко функционални системи, отговорни за поддържане на равновесието, между които непрестанно се осъществява контрол и обратна връзка [194]. Не на последно място ортостатичният контрол касае и тонуса на телесната мускулатура.

За осъзнаване на позицията на тялото, неговото движение в пространството, а така също и разположението на телесните части една спрямо друга, служи както аферентацията от периферните вестибуларни структури, така също и

аферентацията от зрителната система и проприорецепцията. Дисфункция в една от тези системи не води до съществен телесен дисбаланс, но пълното отпадане на две от тях или частично патологично засягане на трите води до дискоординация и прояви на нарушено равновесие [157]. Други автори, изследващи равновесните функции, отдават значение и на допълнителни сензорни аферентации, влияещи върху постуралния контрол. Доказано, вестибуларната стимулация има отношение към осъзнаването на собствената телесна позиция в изправено положение [132]. Gabel през 1984 г. описва пет периферни сетивни анализатора, имащи отношение към постуралния контрол и динамичното равновесие [108]. Той ги подразделя на статодинамичен, зрителен, сензорен, кинетичен и слухов анализатор.

Кинетичният анализатор има своите рецептори в скелетната мускулатура [мускулни вретена], сухожилията [рецепторите на Голджи] и ставния апарат. Те са сензорните и ефекторните органи за телесната готовност и активност при запазване на равновесие [108]. Централното осъзнаване на позата и двигателната активност за запазване на равновесие се осъществява на базата и на аферентацията от тези рецептори [184]. Зрителният анализатор също играе съществена роля за поддържане на равновесието, осигурявайки аферентация за собственото движение и това в заобикалящата среда.

Слуховият анализатор изпълнява второстепенна роля в поддържането на равновесието [108]. Въпреки това, слухови дразнителни могат да подпомагат пространствената ориентация. Високо диференцираните неврони в централната слухова кора спомагат пространственото ориентиране чрез анализ на интензитета и степента на затихване на отразените звукови вълни в помещение [184].

Нарушеното равновесие е израз на неправилно функциониране на един или повече от цитираните анализатори и съответен дисбаланс между тях. Централна роля в обработването и интеграцията на периферната аферентация се извършва от четирите вестибуларни ядра в мозъчния ствол. Четирите функционално различни ядра имат двустранни връзки с малкия мозък, очедвигателните мускули, ретикуларната формация и гръбначния мозък, чрез което се осъществяват вестибуларните рефлексии за равновесие на позата и

походката. Надстволовите механизми за постурален и динамичен контрол касаят двустранни връзки с таламуса и вестибуларната кора в темпоралния дял.

Волево запазване на равновесие чрез взаимодействие на пирамидния път, екстрапирамидната система, проприорецепцията, вестибуларната система и мускулатурата се описва като сензомоторен кръг [129]. В този процес доказано участват и паметови механизми на двигателни модели за поддържане на равновесие [184].

Впечатление прави и влиянието на добавянето на тежест върху поддържането на равновесието [37]. Промяната в мускулния тонус активира вестибуларните ядра в централната компенсация за поддържане на равновесието, като се включват компенсаторни механизми [зрителни, слухови, соматосензорни] [183]. Различни автори работят върху изследването на равновесието и възможностите за централна вестибуларна компенсация сред пациенти с тонусови промени в рамките на екстрапирамидни нарушения. [112, 200]. В рамките на натоварване са били изследвани и постуралните рефлексии като интегративна функция на вестибуларната система и проприорецепцията на долните крайници [41, 42]. Като цяло постуралните рефлексии, а съответно и равновесната функция, доказано се повлияват, както от физически, така и от звукови външни стимули [42].

Други автори са проучвали активния контрол на баланса на позата. За тази цел по-ранни изпитвания са използвали позитронно-емисионна томография [PET] [149, 171]. В по-нови проучвания за оценка на коровата и подкоровата ангажираност в постуралния контрол са използвани функционално магнитно-резонансно невроизобразяване [fMRI] [125, 211], и функционална спектроскопия [fNIRS] [152]. Въпреки, че тези проучвания дават ценна информация за коровите полета, поддържащи активния баланс, някои от тях са ограничени само до менталния контрол върху позата [125, 158, 211]. Mihara и сътр. през 2008 г. изследват активния баланс, но са се ограничили до структурите на фронталния кортекс, използвайки fNIRS [152]. Ouchi и сътр. през 1999 г. публикуват данни от изследване на равновесието в изправена позиция, но използването на PET ограничава волевите движения на изследвания и изключва от зоните на интерес коровото представителство на дълбоката сетивност [171]. Като се изключат тези

недостатъци, авторите публикуват съществена информация за коровия и подкоровия контрол на ЦНС върху позата. Установено е, че фронталните корови зони като дорзолатералната префронтална област, *gurus frontalis sup. et. inf.* участват в контрола на позата [125, 149, 152, 171, 211]. Така също парието-инсуларната вестибуларна зона, *gurus parietalis sup. et inf.*, долният париетален лоб, предната част на вермиса, *gracuneus* и таламуса също са ангажирани в запазването на баланса. [125, 149, 152, 171, 211].

## Изследване на постуралната функция

### Проба на Ромберг

Универсален тест за равновесие е пробата на Ромберг. Пробата е приложена за първи път от Heinrich Moritz Romberg при пациенти с *tabes dorsalis*, при които равновесието се изследва с протегнати напред ръце при отворени очи. Diepgen през 1955 г. наблюдава при подобни пациенти несигурност в изправен стоеж и ходене, както и залитане и падане със затворени очи [83].

Изследването се прави на лица в изправено положение и с прибрани крака последователно с отворени и затворени очи [за елиминиране на зрителния контрол], като нормално не се наблюдават отклонения на тялото. Като цяло в неврологичната патология контролът на позата е по-добър при затворени очи [като изключим сензорната атаксия]. Тъй като класическият тест не е особено сензитивен, са разработени някои усложнени варианта. Gil и сътр. през 1991 г. предлагат вариант, в който изследваното лице е протегнало двете си ръце напред [111]. По-късно са правени опити за провеждане на теста със свободно отпуснати до тялото ръце наред с класическия вариант, при което не се открива статистически значима разлика между резултатите от двете постановки [160]. При т. нар. маньовър на Jendrassik се инструктира пациентът да хване двете си ръце пред тялото и да ги издърпва всяка в противоположна посока. При тандемния тест на Ромберг [сенсibiliзиран Ромберг] ходилата се поставят едно пред друго [155]. Този вариант се утвърждава като прекалено усложнен и се избягва при по-възрастни пациенти. При подозрение за симулация или агравация от страна на

изследваното лице, обикновено се прилага и т. нар push-тест. При него болният бива отклоняван последователно в предно-задна и латерална посока. При вероятни подлежащи функционални нарушения, вниманието на пациента може да бъде отвлечено с изписване на цифри върху предмишницата.

Пробата на Ромберг се обозначава като положителна [+], когато изследваното лице залита със затворени очи или когато стабилността значително се влошава при затваряне на очите. Moehnle и сътр. през 1995 г. описват като нормално нарушение в равновесието 60 секунди след затваряне на очите, като определят съответните физиологични колебания в предно-задната и странична равнина [155]. Klingelhöfer през 1997 г. наблюдава нестабилност при затворени очи, както при сензорна атаксия, така и при хомолатерална вестибулопатия и малкомозъчни лезии [131]. Dahmer описва положителен Ромберг с подчертана постурална нестабилност след затваряне на очите при нарушение на дълбоката сетивност. В същото време нарушено равновесие с отворени очи, което се засилва със затваряне на очите се регистрира при вестибуларни и сензомоторни нарушения [73]. Nain през 1997 г. наблюдава постурална нестабилност при затворени очи и при напълно здрави индивиди. При провеждане на сенсibiliзиран Ромберг резултатите се влошават с напредване на възрастта, като младите индивиди не се отклоняват в продължение на около 30 секунди, а за норма за цялата популация приема възможност да се запази равновесие с минимални стойности на предно-задните и странични колебания за минимум 6 секунди. Потвърждава се общото схващане, че страничните отклонения са по-значими от тези в предно-задна посока [116]. Здрави индивиди са били подложени на постурографско изследване и в условията на допълнителни натоварвания [41].

Някои автори предлагат обобщени характеристики на Ромберг-теста при периферни и централни увреждания при различни нозологични единици [45]. При вестибуларния неврит пациентът бавно се отклонява на страната на лезията. Вертижната криза при BPPV, която се провокира от наклон на главата, се изразява с големи отклонения в пробата на Ромберг най-вече в предно-задна посока, като тази нестабилност намалява паралелно с отшумяването на нистагъма и световъртежа. В рамките на Тумаркинова криза при Мениерова болест пациентите падат на земята [drop attack] внезапно, без предхождани или

придружаващи оплаквания и световъртеж. При Tullio-феноменът отклонението в Ромберг теста е диагонално и назад по посока на здравото ухо. Двустранната вестибулопатия провокира многопосочни отклонения с най-голяма амплитуда в предно-задна посока. Наред с това, пациентите често се оплакват от осцилопсии при движение на главата и по време на ходене [45].

При централните вестибуларни синдроми отклонения на страната на увредата се регистрират обикновено при латерална медуларна лезия, докато нестабилност с посока контралатерална на огнището е характерна за понтомезенцефално засягане. При таламични увреди е характерно, както контралатерално, така и хомолатерално отклонение.

Изследвана е възможността отклонението при тандемния вариант на Ромберг-теста /върху твърда опора и мека подложка/ да се намали при неколкократно изпълнение на пробата. След десетдневно повторение на теста не се установява сигнификантно подобрене в изпълнението на тандемния вариант на теста [82].

При сравнителни изследвания на различни варианти на теста при здрави лица спрямо възрастта и пола не е наблюдавана статистически значима зависимост между регистрираното отклонение и пола или възрастта на изследваните. При повторно тестване резултатите на пробите, проведени при затворени очи чувствително се подобряват, докато тези при отворени очи не търпят значима динамика [33].

Vereeck и сътр. през 2007 г. изследват корелацията между оплакванията от световъртеж [Dizziness Handicap Inventory – DHI] и постуралните нарушения регистрирани при различни варианти на Ромберг-теста [Jendrassik-маньовър, стоеж върху мека подложка, сенсibiliзиран Ромберг и стоеж на един крак]. Статистически значима корелация се регистрира само при маньовъра на Jendrassik [202].

Публикувани са данни от насочени изследвания на лица с психогенно обусловено нарушение в равновесието [135]. Наблюдават се следните няколко феномена, насочващи към психогенната генеза на нарушенията: [1] моментни колебания в позата, възникващи особено при подсещане на пациента, че се очакват такива; [2] прекалено бавно възникване на отклонението или нарушения в

позата несъвместими с неврологично заболяване; [4] постепенно увеличаване на амплитудата на отклонението или подобрение при отвличане на вниманието на пациента. Нарушенията се проявяват самостоятелно или в комбинация при 97% от изследваните лица [135].

Насочени изследвания върху отклонения на Ромберг-теста са провеждани и в рамките на пристъп на мигренозно вертиго [204]. В 70% от изследваните тестът на Ромберг е положителен, като са частни случаите на строго латерално отклонение и такова в посока назад. 90% от изследваните показват патологично отклонение при сенсibiliзиран Ромберг. При проследяване в динамика, след отшумяване на мигренозния пристъп, находката се нормализира при всички пациенти. Въпреки значителното подобрение, сенсibiliзирания Ромберг остава патологичен в част от случаите [204].

#### 4. Походка

##### Анатомофизиология

Поддържането на равновесие е от съществено значение не само при заемане на определена позиция, но и в осъществяване на процеса на ходене. Походката е сложен двигателен акт на автоматизирана стереотипна дейност, осъществяваща преместване на тялото в пространството. Походката се осъществява от няколко физиологични механизма, включващи стереотипни двигателни актове на придвижване, поддържане на равновесно положение в акта на ходене, тонусова регулация на центъра на тежестта и спомагателни движения [синкинезии]. Всички тези физиологични механизми се осъществяват чрез координацията на дейността на многобройни нервни центрове и проводникови системи в главния и гръбначния мозък, осигуряващи мускулна сила, мускулен тонус и координация на движенията. Не на последно място за осъществяване на правилен двигателен акт на ходене е необходим и адекватен зрителен контрол на процеса [5, 7]. При намален или напълно липсващ зрителен контрол ролята на пространствената ориентация за движение и собствено положение в околната среда става съществена [151]. Доказано вестибуларната стимулация и съответно функцията на

вестибуларната система е от първостепенна важност за правилната ориентация за придвижване в пространството [134, 135, 136]. Несъмнено в правилния процес на ходене влиза в съображение и мускулната, зрителната и вестибуларна памет, от значение е и посоката на движение [133].

В осъществяването на физиологичния процес на ходене се намесват и периферни механизми на опорно-двигателната система и ставно-мускулния апарат. В областта на тазобедрените стави за правилното осъществяване на двигателния акт е установено предно задно изместване с около  $4-5^\circ$  [148, 190].

За правилното придвижване във фронталната равнина съществена роля играе опорно-двигателната функция на стъпалата и най-вече отношението пръсти-пета и прехвърлянето на тежестта в процеса на ходене [148].

Функцията на коленните стави и отношението ѝ към придвижването в пространството е също обект на редица проучвания върху акта на ходене [189].

За изследване на походката са въведени редица метрични и неметрични методи на регистрация и оценка. На първо място това са динамичните методи за изследване функцията на стъпалото в акта на ходене [143]. Често използвани са методи за оценка чрез измерване времето за изминаване на определено разстояние [148]. В съображение влизат обективната и субективната оценка [80, 197]. Обективният подход включва регистрация на количествени параметри като време, дистанция и мускулна сила [80, 106]. Някои от използваните методи за обективна оценка на походката са видеоанализ на акта на ходене, апаратна регистрация на крачкомер, сателитно-позиционираща ходенето система [197].

Някои качествени методи за регистрация и анализ на походката [80] са Ten Meter Walking Test [201], 6 Minute Walking Test, 2 Minute Walking Test, функционална оценка на походката [15, 188], Tinetti-теста [25] и др.

При ходене и поддържане на равновесието от особена важност е и правилната пространствена ориентация в трите равнини [21, 31, 40, 89, 114, 122, 123, 165, 196]. Такива отклонения са наблюдавани и при изследване на позата и походката в различни провокации като ходене назад [115], ходене с носене на тежест [124], ходене по наклонена повърхност [162], походка с протезирани крайници [145] и ходене в симулирана среда с ниска гравитация [196]. Ходенето на два крака, развито по време на еволюционния процес, подпомага правилното

придвижване в пространството, намалявайки възможностите за отклонение в различните равнини [122, 123]. Контролът на позата и походката се осъществява в две равнини, което оказва благоприятен ефект върху поддържане на желаната телесна позиция [165].

През последните две десетилетия са провеждани изследвания върху супраспиналния контрол на позата и походката с функционалните невроизобразяващи техники. Задачите при тези изследвания включват невроизобразяване при двигателна и ментална дейност, ходене и тичане, а така също пасивни и активни движения в глезените и колената. [17]. Повечето от проведените изследвания са съсредоточени върху функционалното невроизобразяване при ходене [18, 126]. При тези дейности се активират широки корови представителства в зависимост от конкретната задача. Установено е, че фронталните корови зони като дорзолатералната префронтална област, *girus frontalis sup. et. inf.* участват в контрола на походката [125, 149, 152, 171, 211]. Така също парието-инсуларната вестибуларна зона, *girus parietalis sup. et inf.*, долният париетален лоб, предната част на вермиса, *precuneus* и таламуса също са ангажирани в запазването на баланса при ходене [125, 149, 171, 211]. Както вече беше споменато, съществува скорошно проучване с функционално невроизобразяване върху влиянието на възрастта върху контрола на походката и позата [211].

## Изследване на походката

Редица автори са изследвали походката при нормални условия без натоварване, като се налага заключението, че нормалното отклонение при ходене по права линия със затворени очи не надхвърля 50 см. [70, 107, 117, 163, 205]. Редица автори публикуват резултати с отклонение при походка в права линия на страната на увредения вестибуларен орган [107, 117, 119, 156, 210]. Изследванията върху походка настрани не са многобройни, но те установяват отклонения над физиологичните при пациенти с периферни вестибуларни страдания [74, 119, 156]. При изследването на походката в клиничната практика при липса на груби нарушения, трябва да се търсят латентни такива с

провокационни клинични тестове [157]. Експериментални постановки на изследване при липсващ зрителен контрол доказват значението на паметовия контрол, както и на посоката на движение върху процеса на ходене [133].

Скорошно изследване на походката с допълнително натоварване показва данни за липса на ефект върху походката в спокойно състояние от добавянето на тежест [74].

Често прилаган и достъпен в клиничната практика тест за изследване на походката е пробата на Babinski-Weil или т. нар. звездовидна походка от изследваното лице се изисква да направи 3 до 5 крачки [в различните вариации на теста] в посока напред и назад със затворени очи. Stoll и сътр. [1998] предлагат вариант на теста, в който изследваното лице прави 5 повторения на пробата с извършване на 2 крачки напред и 2 крачки назад [194]. Тестът е положителен, когато се отчита постепенно отклонение по посока на засегнатата страна. Звездовидната походка е резултат от едностранна периферна вестибуларна лезия, която провокира отклонение по посока на засегнатата страна [105, 167, 194]. До момента не са изведени общоприети референтни стойности за отклонение при този тест, тъй като находката варира в много широки граници.

Като по-лесно приложим в клиничната практика се е наложил вариантът, при който изследваното лице извършва 3 последователни опита за ходене в права линия на разстояние 3,5 метра със затворени очи, като се отчита отклонението от правата линия [105].

Друг широко използван тест за оценка на походката е т. нар. stepping test, известен още като проба на Фукуда или проба на Унтербергер.

Класическият stepping-тест е бил описан от Unterberger [1938] и от Hirsch [1940] за изследване на пациенти с периферна вестибуларна лезия и постурална нестабилност. Пациентите ходят на място с разперени ръце, като нормално не се регистрира линейно или ъглово отклонение, а при периферно вестибуларно засягане отклонението е на страната на увредата [118].

Fukuda през 1956 г. и Körpf през 1978 г. въвеждат използването на разграфена подложка, която улеснява количественото измерване на отклонението. При класическия тест, Фукуда отчита отклонението в серия от 50 и в серия от 100 крачки. При тази постановка, авторите приемат за нормално ъглово отклонение до

30° [107, 139]. В следващите години stepping-тестът във вариант със 100 крачки е бил провеждан с помощта на краниокорпорография, при което се отчита нормално ъглово отклонение при здрави лица до 82° [64, 185]. Общоприето е схващането, че в рамките на определените за нормални граници на отклонението, лицата с водеща дясна ръка се отклоняват преобладаващо надясно, а тези с водеща лява ръка – преобладаващо наляво.

Пробата на Фукуда е залегнала в изследването на пациенти с хронична увреда на вътрешното ухо, както и на вестибуларния нерв, като в тези случаи също се отчита отклонение по посока на увредената страна [172].

Публикувани са резултати от постановки на репетитивно провеждане на теста сред здрави индивиди двукратно с интервал от 2 часа между опитите [1]. Авторите поставят под въпрос надеждността на теста, тъй като се наблюдава слаба корелация между големината на ъгловото отклонение при едно и също лице в двата последователни опита.

Според други автори надеждността на теста и находката при извършването му в серия повторения също е дискутабилна [205].

Горното се потвърждава и при изследване на групи от здрави и болни лица, при които неколкократно тестове показват широки вариации в ъгловото и линейното отклонение между отделните лица, както и между отделните тестове при един и същи пациент [142]. При многобройни проучвания авторите описват подобно наблюдение [39, 117, 119]. Също така те дискутират надеждността на теста на Фукуда при откриване на вестибуларна дисфункция или за разграничаване на здрави от болни лица.

Някои автори [173, 175, 176, 177, 178] установяват тенденция за отклонение в посока надясно при 2/3 от изследваните здрави лица. Обратно на тези наблюдения Weiler и сътр. през 2009 г, изследвайки здрави лица, регистрират тенденция за отклонение наляво, за което авторите предполагат, но не доказват, редица причини [дисбаланс в пространственото възприятие, вестибуларна дисфункция в резултат на моторно-сензорна асиметрия или нарушения в допаминергичната система] [206].

Serafini и сътр. през 2008 г. изследват 38 лица с едностранна периферна вестибуларна лезия наред с 21 здрави контроли. Резултатите показват

незначителни разлики в странично отклонение между всички изследвани [ляво-дясно от изходната линия], но ъгловото отклонение, както и времето необходимо за извършване на крачка е по-голямо в групата с пациентите [187].

Други автори приемат за нормално до 1 метър линейно отклонение напред, а всяко отклонение назад - като индикация за възможна церебеларна лезия [155].

Редица автори обвързват появата на патологични отклонения при теста на Фукуда с някои психиатрични разстройства. Nagy и сътр. през 2004 г. изследвайки пациенти с депресия, откриват абнормен невроотологичен статус при 134 от изследваните, като при редица от тях това се съпровожда от гадене и световъртеж [159]. Cruz и сътр. през 2010 г. също изказват предположение за психично повлияване на равновесната функция след изследване на теста на Фукуда наред с насочено интервю за оценка на тревожно-депресивна симптоматика [70].

## 5. Олфактометрия

Обонянието е един от важните сетивни системи – за мирис. Състои се в способността да се определят веществата, разсеяни във въздуха или разтворени във водата по тяхната миризма.

Основният метод за изследване на обонянието е олфактометърът на Димов-Райков. Основният принцип, на който работи олфактометърът, е импулсивният метод на Елсберг и Леви [Д. Димов]. Той се състои от принудително подаване на точно определен обем ароматичен газ в носа на изследваното лице. По такъв начин се определя относителния праг на обонятелната чувствителност. Основната идея, залегнала в конструирането на този олфактометър, е едновременното изследване на двете основни функции на обонятелния анализатор – количествена и качествена оценка на едно и също ароматично вещество. Това значи след установяване на относителния праг на възприемане на ароматичното вещество да се определи и способността за идентифицирането им, т. е. обонятелната спектрограма. По този начин се съди, както за състоянието на периферната рецепторна част на обонятелния анализатор, която взема най-голямо участие при определянето на относителния праг, така и за централните обонятелни субстрати, където се осъществява диференцировката на ароматичните вещества.

Литературните данни в тази област на медицината са оскъдни. Caruso S. и сътр. през 2004 г, описали, че менопаузата води до намалено обоняние [58]. Те установили, че това се дължи на намалените концентрации на хормоните естрогени, прогестерон и андрогени. Изследвали пациентите по време на менопауза и след приемане на хормонозаместителна терапия [ХЗТ]. Те доказали, че ХЗТ влияе положително върху обонятелната система и когнитивната функция по време на менопауза [58]. Също така Savović S. и сътр. през 2002 г, описали, че освен менопаузата и бременността води до намалено обоняние. Те също установили и това, че нарушаването на обонянието се дължи на намалените концентрации на хормоните естрогени, прогестерон и андрогени [67].

В литературата има данни, че някои ендокринни заболявания увреждат НС и сензорните системи. При акромегалия, която се характеризира с свръхпродукция на соматотропен хормон [СТХ], са описани неврологични находки като главоболие, акропарестезии и зрителни нарушения [208]. При хипофизарен аденом обемният процес води до притискане на зрителния нерв, което нарушава зрението до пълна загуба [94]. При хиперфункция на щитовидната жлеза, характеризираща се с повишена секреция на тиреоидните хормони, са описани обърканост, напрегнатост, тремор и емоционална лабилност [51]. При хипофункция на щитовидната жлеза, която се дължи на недостатъчна синтеза на тиреоидните хормони, се появяват симптоми като умора, сънливост, нарушена памет и намалена концентрация [51].

В литературата няма данни дали заболявания като пролактином, акромегалия и хипотиреоидизъм оказват влияние върху обонятелната система. Единствено Vaskou K. и сътр. през 2016 г., са описали намалено обоняние при пациенти с хипертиреоидизъм [63].

## 6. Хормонални промени при лица, изложени на вестибуларно дразнене

Вестибуларната система оказва въздействие върху почти всички системи на организма. Една от важните системи за поддържане на хомеостазата на организма е ендокринната система. Взаимовръзката между вестибуларната и ендокринната

системи не е достатъчно проучена във всичките ѝ аспекти. Има литературни данни [130] за увреждане на вестибуларната система при ендокринни заболявания, но те са твърде малко.

Изследване на централните вестибуларни и слухови структури при захарен диабет са били провеждани от Kolev и Milanov през 1999 г. [137]. Авторите са установили интересни начални увреждания свързани с рефлексни нарушения на вестибуларно и слухово повлияване на Хофман рефлекс. Ivanov и сътр. през 1988 г. са проучвали вестибуло-окуларния рефлекс при коматозни диабетно болни. Резултатите им показват важността на този рефлекс за функционално определяне топиката и степента на мозъчното увреждане при диабетна кома.

Връзката между вестибуларната и ендокринната системи е проучвана и по отношение на половите хормони. Oiticica и Bittar през 2010 г. установяват, че тези хормони влияят на равновесието и водят до намаляване или пълна загуба на слуха [166]. Те са проучили честотата на метаболитни нарушения сред пациенти с внезапна глухота и са сравнили тази честота с данни от рандомизирани проучвания сред населението. При пациентите са наблюдавани нормални нива на глюкоза в 81,5% и хипергликемия при 18,5%, което се различава значително в сравнение с разпространението на захарен диабет [7,6%] в бразилската популация. Нивата на холестерола са били повишени при 50,3% от пациентите, което е значимо повече в сравнение с бразилската популация. Въпреки това, не са наблюдавани разлики в липопротеините с ниска плътност холестерол или нива на триглицеридите между пациенти за внезапна загуба на слуха и на бразилската популация. Завишени нива на хормоните на щитовидната жлеза са установени при 21,6% от пациентите, докато нарушена функция на щитовидната жлеза в общата популация е била само в 10% от нормалната популация. Авторите заключават, че хипергликемията и нарушенията на щитовидната жлеза са много по-чести при пациенти с внезапна глухота, отколкото в общата популация и следва да се разглеждат като важни рискови фактори.

Правени са опити вече как биха се отчели промените на кръвните нива на невротрансмитери и стероиди по време на провокиран световъртеж [72] като се установява, че нивата на кортизола са се увеличили от изходната стойност, като се

има предвид, че нивата на невротрансмитерите намаляват значително [глутамат, аспартат и GABA].

Правени са и изследвания на пациенти с Мениерова болест и връзката със стреса [120]. Замайване е често срещано оплакване в клиники за първична грижа и може да влезе в диагностичен профил на различни патологии, простиращи се до психиатрични проблеми на вестибуларната дисфункция. Епизоди на световъртеж при пациенти с Мениер често са регистрирани да бъдат предизвикани от стрес, но физиологични данни не са на лице да се отчита субективната връзка. В изследването са участвали 42 пациенти с Мениеров синдром, които са били хоспитализирани за неврит на вестибуларния нерв за облекчаване на инвалидизиращ световъртеж. В допълнение, 18 пациенти с неврит на вестибуларния нерв и 12 пациенти с лицеви спазми, които са били подложени на операция, са служили като контрола. Кръвна проба е била взета в деня на операцията, за да се определи нивото на различни хормони на стреса. Най-впечатляващото наблюдение е присъствието на хиперпролактинемия [над 20 microgr./l] при 14 пациенти с Мениеров синдром. Наличието на пролактином е била потвърдена от ядрено-магнитен резонанс в шест от случаите. Тези наблюдения са ясно показателни за необходимостта от систематично определяне на нивата на пролактин, преди да се вземе решение за операция при пациенти с Мениеров синдром.

Описаните проучвания ясно показват наличие на влияние между вестибуларната система и ендокринната. Изхождайки от функционалното им взаимодействие от голяма важност е да се установи как остро вестибуларното възбуждение повлиява нивото на някои хормони – пролактин, АСТН, соматотропен при здрави лица. Непосредствена следваща цел е да се изследва как тези хормони се повлияват от вестибуларна стимулация при някои ендокринни заболявания, свързани с тези хормони: хипофизарен аденом, хипер- и хипотиреоидизъм. Това ще допринесе за изясняване, както на някои физиологични процеси, така и на патогенетични механизми при съответните ендокринни заболявания.

# Цел и задачи

## ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд беше да установим дали някои ендокринни заболявания повлияват вестибуларната система и упражняваните от нея функции: поза, локомоториката и пространствената ориентация на човешкия организъм. Заедно с това за цел си поставихме да проучим влиянието на тези заболявания и върху обонятелната система.

## ЗАДАЧИ

За постигане на тази цел си поставихме следните задачи:

### **1. Изследвания на здрави лица**

- 1.1. Изследване на обонянето. Праг на детекция и праг на дискриминация.
- 1.2. Измерване на отклоненията в походката.
- 1.3. Изследване на позата.
- 1.4. Изследване на пространствената ориентация.
- 1.5. Изследване на промяната на концентрациите на АКТХ, пролактин и соматотропния хормон преди и след вестибуларна стимулация.

### **2. Изследвания на пациенти с пролактином**

- 2.1. Изследване на обонянето. Праг на детекция и праг на дискриминация.
- 2.2. Измерване на отклонения в походката.
- 2.3. Изследване на позата.
- 2.4. Изследване на пространствената ориентация.

### **3. Изследвания на пациенти с акромегалия**

- 3.1. Изследване на обонянето. Праг на детекция и праг на дискриминация.
- 3.2. Измерване на отклонения в походката.

- 3.3. Изследване на позата.
- 3.4. Изследване на пространствената ориентация.

#### **4. Изследвания на пациенти с хипотиреоидизъм**

- 4.1. Изследване на обонянието. Праг на детекция и праг на дискриминация.
- 4.2. Измерване на отклонения в походката.
- 4.3. Изследване на позата.
- 4.4. Изследване на пространствената ориентация.

#### **5. Изследвания на пациенти с хипертиреоидизъм**

- 5.1. Изследване на обонянието. Праг на детекция и праг на дискриминация.
- 5.2. Измерване на отклонения в походката.
- 5.3. Изследване на позата.
- 5.4. Изследване на пространствената ориентация.

# Методи

## 1. Клинични методи

Международен отоневрологичен въпросник - Dizziness Handicap Inventory – BG (DHI-BG)

Dizziness Handicap Inventory е валидизиран самооценъчен въпросник представен от 25 въпроса, създадени за определяне на провокиращите физикални фактори свързани със замаяността и нестабилността, както и функционалните и емоционални последици от вестибуларното нарушение. Създаден е от Jacobson и Newman през 1990г. и позволява добра оценка на последиците от вестибуларните нарушения в съответствие с Класификацията на Функционирането, Дееспособността и Здравето създадена от СЗО през 2001г. Въпросникът съдържа 3 подскала: физическа подскала - 7 въпроса; емоционална подскала - 9 въпроса; функционална подскала – 9 въпроса; Отговор „да” дава 4 точки, „понякога” 2 точки, а „не” 0 точки. Общият сбор е в обхвата от 0 (липса на немощ и безсилие) до 100 точки (много тежко изразено безсилие и немощ).

## 2. Специализирано отоневрологично изследване

Батерия тестове за скринингово вестибуларно изследване по Брандт

- Спонтанен нистагъм с очила на Френцел
- Разклащане на главата
- Позиционен нистагъм
- Следящ погледен тест
- Калибрационен тест
- Head impulse test
- Тест за зрителна супресия

Изследване на пространственото възприятие

- Ориентация за "право напред" (subjective straight ahead – SSA)

Несъмнено най-важната мярка за ориентация в пространството е субективното усещане за положение „право напред“ срещу тялото. При здрави лица субективното усещане за „право напред“ почти се припокрива със сагиталната равнина на тялото, което говори за доста точна ориентация при физиологични условия (Jeannerod и сътр., 1989). Изследването беше извършено в един етап: [128].

### Изследване на поза

- Обективна компютърна постурография (Проба на Ромберг)

Универсален тест за постуралната стабилност в клиничната практика е пробата на Ромберг. За по-голяма достоверност на данните рутинно се използва компютърна постурография върху чувствителна платформа, отчитаща дори минимални равновесни колебания (фиг.1).



Фиг. 1. Пробата на Ромберг върху постурограф

На всички изследвани лица беше проведена компютърна постурография в изправена позиция върху твърда неподвижна платформа, прибори до тялото ръце

с отворени и затворени очи. В квадратни сантиметри се отчиташе средното постурално колебание в предно-задна и латерално-медиална посока.

### Ромберг-тестове под зрителен контрол

Компютърна регистрация на площта на средното постурално колебание в предно-задна и латерално-медиална посока в квадратни сантиметри в рамките на 20 секунди с отворени очи.

### Ромберг-тестове с отнет зрителен контрол

Компютърна регистрация на площта на средното постурално колебание в предно-задна и латерално-медиална посока в квадратни сантиметри в рамките на 20 секунди със затворени очи.

### Изследване на походката

Походката е сложен двигателен акт, осъществяващ придвижване на тялото в пространството. Походката беше изследвана с класически проби.

- Изследване на походката по права линия напред, назад, наляво и надясно в извънлабораторни условия

Нормалната походка в права линия при отнет зрителен контрол беше изследвана в извънлабораторни условия. Изградена беше постановка за измерване на ъгловите отклонения спрямо изходната позиция ( $0^\circ$ ) и посоката на отклонение спрямо правата линия. Пациентът биваше подробно запознат с постановката на изследването и целта да измине в права линия разстоянието от 8 метра според собствените му усещания при отнет зрителен контрол. Изследването беше проведено четирикратно – походка напред, походка назад, походка наляво и походка надясно. След всеки опит пациентът биваше инструктиран да остане на място за отчитане на ъгловото отклонение спрямо изходната позиция и посоката

му спрямо правата линия. Изследванията бяха провеждани в следната последователност:

- Походка в права линия 8 метра според собствените усещания при отчетен зрителен контрол – последователно напред, назад, наляво и надясно

## Проба на Фукуда

Използвана беше класическата проба на Фукуда, при която пациентът прави на място 50 крачки със затворени очи и прибрани до тялото ръце. Отклоненията биваха отчитани апаратно със специално изградена система за точна регистрация на ъгловите отклонения чрез датчик, поставен на кръста на пациента. При приключване на теста пациентът биваше инструктиран да спре и остане на място. В ъглови градуси беше регистрирано достигнатото отклонение спрямо изходната позиция ( $0^\circ$ ).

## Олфактометрия

Изследването провеждахме с олфактометъра на Димов-Райков, който е валидиран за България [3]. Основната идея, залегнала в конструирането на този олфактометър, е едновременното изследване на двете основни функции на обонятелния анализатор – количествена и качествена оценка на едно и също ароматично вещество (фиг. 2). Това означава, че след установяване на относителния праг на възприемане на ароматното вещество – праг на детекция (ПДЕ) се определя и способността за идентифицирането им – праг на дискриминация (ПДИ). По този начин се съди, както за състоянието на периферната рецепторна част на обонятелния анализатор, така и за състоянието на централните обонятелни субстрати, където се осъществява диференциацията на ароматните вещества.



Фиг. 2. Провеждане на олфактометрично изследване

В олфактометъра на Димов-Райков са включени такива ароматични вещества, които избирателно се възприемат от трите нерва, участващи в акта на обонянието – *fila olfactoria*, *n. trigeminus* и *n. glossopharyngeus*. Използваха се миризми на терпениол, гераниол, цитрал, ментол и оцетна киселина. За нанасяне на резултатите използвахме олфактограма (фиг. 3)



Фиг. 3 Олфактограма

Определяне на хормоналната секреция преди и след дразнене на вестибуларния апарат

За вестибуларна стимулация се използва дозирана стоп-стимулация след ротация на връщателен стол SYNAPSIS. Стимулацията се извършва до 3 минути или до достигане на гадене.

При изследваните групи се взема венозна кръв:

- 1) непосредствено преди вестибуларната стимулация;

2) 4 часа след стимулацията.

Кръвта се изследва за концентрациите на ТСХ, АКТХ и соматотропен хормон. Изследването на концентрациите се извършва в оторизирана клинична лаборатория МДЛ "Лора" – София, чрез ELISA метод.

ELISA метод за количествено определяне на хормони. В него се използват високоафинитетни и специфични моноклонални антитела, насочени срещу отделни и различни епитопи на молекулите. Пробата реагира едновременно с антителата.

След инкубацията с миеш разтвор с цел премахване на несвързаните ензимно маркирани антитела, след което се добавя разтвор на хромоген/субстрат и се инкубира. В резултат на това се получава син цвят.

Цветната реакция се спира чрез добавяне на стоп разтвор, променящ цвета в жълт. Концентрацията в пробата е право пропорционална на интензивността на цвета, измерена на 450 nm.

## Статистически методи

В статистическия анализ на получените резултати бяха използвани следните методи:

### 1. Дескриптивна статистика:

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка, медиана, минимум, максимум.
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.
- Графични изображения – box-plot и стълбовидни диаграми.

### 2. Методи за проверка на хипотези.

- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение;

- Тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на повече от две независими групи, когато разпределението не е нормално;

- Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0. Данните са представени в таблици и фигури, за да е възможно най-изчерпателна и ясна получената информация.

# Клиничен контингент

Настоящото проучване се осъществи в сектор „Отоневрология” към ДКБ на УМБАЛНП „Св. Наум” ЕАД – гр. София за периода от 2011 до 2016 година. Участие взеха също така пациенти от различни клиники и болници, като УСБАЛЕ-ЕАД "Акад. Ив. Пенчев" – гр. София, както и здрави лица, избрани от болничния персонал и външни доброволци.

Изследвани бяха пациенти в следните подгрупи:

## Изследвана група 1

1. 28 здрави лица, съответстващи по пол и възраст на изследваните пациенти.
2. 27 пациента с пролактином.
3. 28 пациента с акромегалия.
4. 29 пациента с хипертиреозидизъм.
5. 26 пациента с хипотиреозидизъм.

## Изследвана група 2

1. 28 здрави лица.

Лицата бяха допуснати до изследването според следните критерии:

1. Възраст между 18 и 75 години (здрави:  $48,83 \pm 9,18$ ) (болни:  $49,84 \pm 11,10$ ).
2. Способност за самостоятелна походка и извършване на поне 50% от ежедневните дейности.
3. Подписване на „Информирано съгласие за участие“ след запознаване с методиката на изследването (Приложение 1).

# РЕЗУЛТАТИ

## 1. Клинична и социално-демографска характеристика на изследваните лица

### Демографски показатели

Основните характеристики на изследваните лица по нозологични единици са представени в таблиците 1 и 3.

### Изследвани лица 1

Изследваните контроли са 28 на брой със средна възраст  $50 \pm 2,8$  години. Средната възраст за изследваните мъже е  $48 \pm 3,2$  години, а за жените  $52 \pm 3,5$  години (таблица 1). Не се установява значима разлика по отношение на възрастта между двата пола пациенти и спрямо здравите лица. Разпределението на контролните лица по пол, показва, че изследваните жени (50%) и мъжете (50%) са в приблизително еднакво съотношение 1:1.

Изследваните пациенти с пролактином са 27 на брой със средна възраст  $51,3 \pm 3,6$  години. Средната възраст за изследваните мъже е  $48,3 \pm 3,1$  години, а за жените  $52,7 \pm 3,8$  години (таблица 1). Не се установява значима разлика по отношение на възрастта между двата пола пациенти и спрямо здравите лица.

Изследваните пациенти с акромегалия са 28 на брой със средна възраст  $48,7 \pm 2,7$  години. Средната възраст за изследваните мъже е  $46,7 \pm 2,5$  години, а за жените  $50,6 \pm 2,9$  години (таблица 1). Не се установява значима разлика по отношение на възрастта между двата пола пациенти и спрямо здравите лица. Разпределението на контролните лица по пол, показва, че изследваните жени (57%) и мъжете (43%) са в приблизително еднакво съотношение.

Изследваните пациенти с хипотиреоидизъм са 26 на брой със средната възраст  $51,3 \pm 3,6$  години. Средната възраст за изследваните мъже е  $48,7 \pm 3,2$  години, а за жените  $53,8 \pm 3,9$  години (таблица 1). Не се установява значима разлика по отношение на възрастта между двата пола пациенти и спрямо здравите

лица. Разпределението на контролните лица по пол, показва, че изследваните жени (50%) и мъжете (50%) са в приблизително еднакво съотношение 1:1.

Изследваните пациенти с хипертиреозидизъм са 29 на брой със средна възраст  $53,6 \pm 1,8$  години. Средната възраст за изследваните мъже е  $52,3 \pm 1,7$  години, а за жените  $54,9 \pm 2,1$  години (таблица 1). Не се установява значима разлика по отношение на възрастта между двата пола пациенти и спрямо здравите лица. Разпределението на контролните лица по пол, показва, че изследваните жени (52%) и мъжете (48%) са в приблизително еднакво съотношение.

Таблица 1. Основни демографски данни на изследваните пациенти и здрави контроли.

<i>Група</i>	<i>Пол</i>	<i>Брой</i>	<i>Възраст (години)</i>
			<i>Средна възраст (<math>\pm SD</math>)</i>
Здрави контроли	Мъже	14	48 ( $\pm 3,2$ )
	Жени	14	52 ( $\pm 3,5$ )
	Общо	28	50 ( $\pm 2,8$ )
Пролактином	Мъже	14	48,3 ( $\pm 3,1$ )
	Жени	13	52,7 (3.8)
	Общо	27	51,3 ( $\pm 3,6$ )
Акромегалия	Мъже	12	46,7 ( $\pm 2,5$ )
	Жени	16	50,6 ( $\pm 2,9$ )
	Общо	28	48,7 ( $\pm 2,7$ )
Хипотиреоидизъм	Мъже	13	48,7 ( $\pm 3,2$ )
	Жени	13	53,8 ( $\pm 3,9$ )
	Общо	26	51,3 ( $\pm 3,6$ )
Хипертиреозидизъм	Мъже	15	52,3 ( $\pm 1,7$ )
	Жени	14	54,9 ( $\pm 2,1$ )
	Общо	29	53,6 (1,8)

Таблица 2. Основни демографски данни на изследваните пациенти с ендокринни заболявания и съответната група контроли.

<i>Група</i>	<i>Пол</i>	<i>Брой</i>	<i>Възраст (години)</i>
			<i>Средна възраст ( ± SD)</i>
Здрави контроли	Мъже	14	48 ( ± 3,2)
	Жени	14	52 ( ± 3,5)
	Общо	24	50 ( ± 2,8)
Пациенти с ендокринни заболявания	Мъже	54	49 ( ± 5,4)
	Жени	56	53 ( ± 6,1)
	Общо	110	51 ( ± 7,6)

### Изследвани лица 2

Втората група (n = 28) беше използвана за сравнителни изследвания на хормоналните концентрации преди и след вестибуларна стимулация. В тази група средната възраст беше  $50,85 \pm 8,24$ . Здравите жени (n = 14) със средна възраст  $49,87 \pm 10,15$ , а здравите мъже (n = 14) със средна възраст  $51,83 \pm 8,87$ .

Демографските показатели за втората група бяха разпределени и разгледани във таблица 3.

Таблица 3. Основни демографски данни на изследваните лица.

<i>Група</i>	<i>Пол</i>	<i>Брой</i>	<i>Възраст (години)</i>
			<i>Средна възраст ( ± SD)</i>
Здрави контроли	Мъже	14	51,83 ( ± 8,87)
	Жени	14	49,87 ( ± 10,15)
	Общо	28	50,85 ( ± 8,24)

### Клинична характеристика

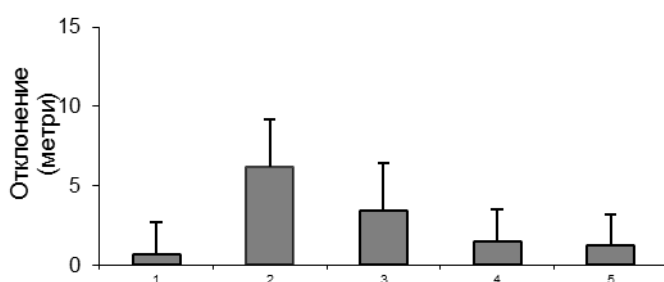
В проучването взеха участие общо 166 лица, от които 27 - с пролактином, 28 - с акромегалия, 26 – с хипотиреоидизъм, 29 – с хипертиреоидизъм. Здравите

контроли бяха 56 на брой. От тях 28 на брой участваха в изследване на походката, поза, обонятелна функция и тест на Fokuda (таблица 2) и 28 участваха само в теста за изследване на промените на хормоните след вестибуларно дразнене (таблица 3). Основното заболяване в пациентските подгрупи беше предварително диагностицирано.

### Изследване на походката

Резултатите от всяка локомоторна задача са сумирани поотделно за всяка група от пациенти.

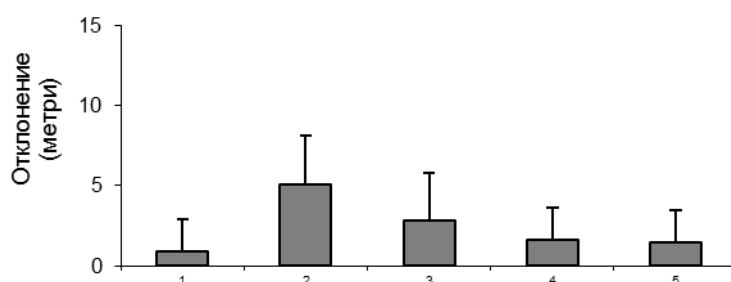
Средните отклонения при походка напред за всяка група, със стандартната грешка, са представени графично на фигура 1. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 6,2 м. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ( $p < 0,01$ ). При групата болни с аденом на хипофизата средното отклонение е 3,4 м, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ( $p < 0,05$ ). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонение е 1,5 м, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,22 м, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ( $p > 0,05$ ).



Фигура 1. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка напред със затворени очи.

1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм.

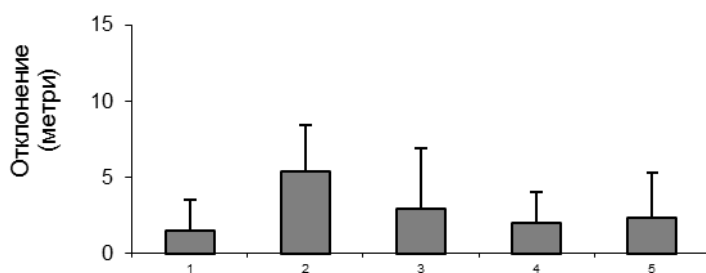
При походка назад всички групи изследвани лица показват по-голямо средно отклонение в сравнение с походката напред. Обобщените данни за отклоненията при походка назад са представени графично на фигура 2. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 5,1 м. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ( $p < 0,01$ ). При групата болни с пролактином средното отклонение е 2,8 м, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ( $p < 0,05$ ). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонението е 1,65 м, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това при болните с хипотиреоидизъм – 1,69 м. и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ( $p > 0,05$ ).



Фигура 2. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка назад със затворени очи.

- 1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреоидизъм; 5) хипертиреоидизъм.

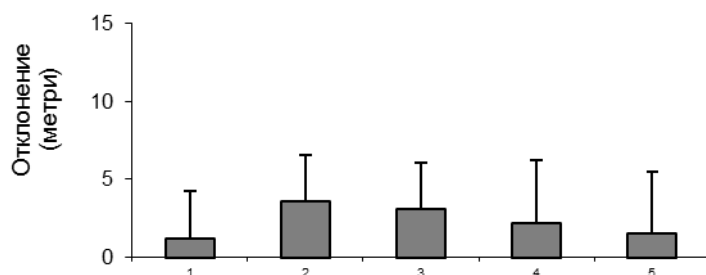
Обобщените данни за отклоненията при походка наляво са представени графично на фигура 3. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 5,4 м. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ( $p < 0,01$ ). При групата болни с пролактином средното отклонение е 2,9 м, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ( $p < 0,05$ ). При групата болни с хипотиреоидизъм средното отклонението е 2,1 м, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). При групата болни с хипертиреоидизъм средното отклонение е подобно на това на болните с хипотиреоидизъм – 1,34 м. и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ( $p > 0,05$ ).



Фигура 3. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка наляво със затворени очи.

1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреозидизъм; 5) хипертиреозидизъм.

Обобщените данни за отклоненията при походка надясно са представени графично на фигура 4. При групата болни с акромегалия средното отклонение от целта е 3,6 м. В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо ( $p < 0,01$ ). При групата болни с пролактином средното отклонение е 3,1 м, което в сравнение с това на здравите контроли също е сигнификантно по-голямо ( $p < 0,01$ ). При групата болни с хипотиреозидизъм средното отклонението е 2,2 м, което в сравнение с контролната група е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). При групата болни с хипертиреозидизъм средното отклонение е подобно на това на болните с хипотиреозидизъм – 1,49 м, и също не е статистически значимо в сравнение със здравите лица ( $p > 0,05$ ).



Фигура 4. Отклонения от целта (средно и стандартно отклонение) при походка надясно със затворени очи.

1) здрави контроли; 2) акромегалия; 3) пролактином; 4) хипотиреозидизъм; 5) хипертиреозидизъм.

## Резултати от степинг тест на Fukuda

Степинг тест на Fukuda извършвахме, като заставяхме изследваните лица да маршируват 50 крачки на място със затворени очи. Ние отчитахме ъгловите и линейните отклонения. Резултатите на изследваните групи пациенти и здрави контроли проведени със степинг тест на Fukuda разделихме на две подгрупи:

### - Ъглови отклонения

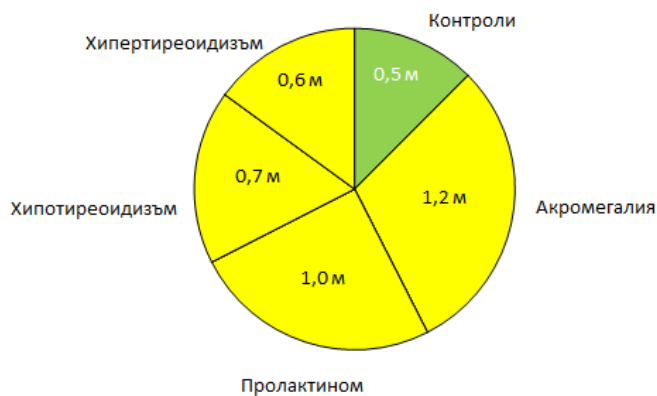
При теста на Fukuda, се установиха сигнификантно по-големи ъглови отклонения при изследваните групи болни спрямо контролната група (фиг. 5).



Фигура 5. Ъглови отклонения при изследваните групи болни

### - Линейни отклонения

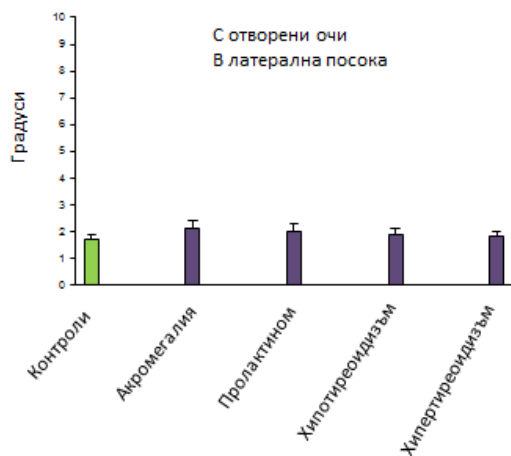
При теста на Fukuda, се установиха сигнификантно по-големи линейни отклонения при пациентите с акромегалия, пролактином и хипотиреозидизъм, докато при болните с хипертиреозидизъм отклоненията са незначителни (фиг. 6).



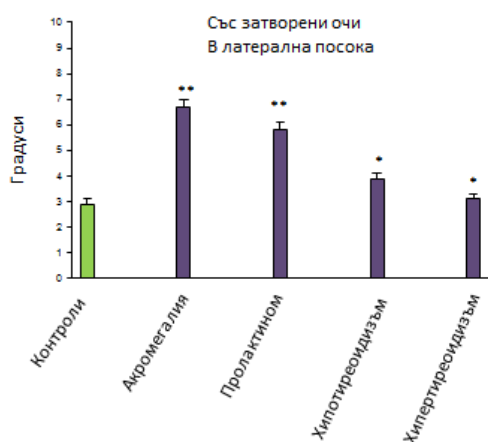
Фигура 6. Линейни отклонения при изследваните групи болни

### Изследване на поза

Изследването на позата беше проведено с постурограф. Отчитани бяха ъгловите колебания на изследваните лица. Резултатите на изследваните групи пациенти и здрави контроли, проведени с отворени очи са представени сравнително на фигура 7, а резултати на същото изследване със затворени очи са представени на фигура 8.



Фигура 7. Резултати от постурографско изследване, проведено с отворени очи.



Фигура 8. Резултати от постурографско изследване, проведено с отворени очи.

При постурографските изследвания, които проведохме с отворени очи не установихме статистически значими различия между болните и здравите лица в предно-задна и латерална посока. Видно е, че при сравнителния анализ не се установява статистически значими разлики спрямо здравите контроли ( $p > 0,05$ ).

При теста със затворени очи обаче, установихме сигнификантни различия между пациентите и контролите в латерална посока в различна степен в зависимост от заболяването.

В групата с акромегалия беше установено най-голямо отклонение 6,7 градуса. В групата с пролактином също се отчете отклонение от 5,9 градуса. В групите с хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм също бе установено по-голямо отклонение спрямо контролната група лица, а именно при пациенти с хипотиреоидизъм – 4,2 градуса, а при пациенти с хипертиреоидизъм – 3,4 градуса. Видно е, че при сравнителния анализ се установяват статистически значими разлики спрямо здравите контроли и при четирите ендокринни групи пациенти ( $p < 0,05$ ).

#### Изследване на пространствено възприятие

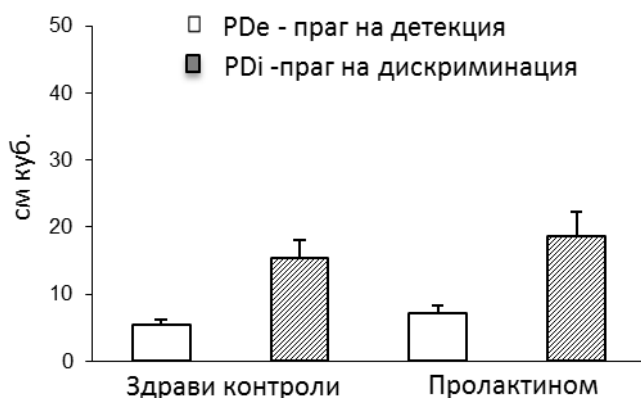
Пространствената ориентация беше изследвана последователно с тест за субективна ориентация за „право напред“ (SSA). При групата здрави контроли не се установиха патологични отклонения от нормата ( $\pm 2^\circ$ ). В пациентските групи отклонение от нормата беше регистрирано в ориентацията за „право напред“

между контролната група и пациентите с акромегалия, пролактином, хипо- и хипертиреозидизъм.

В пациентските групи отклонение от нормата беше регистрирано в ориентацията за „право напред“ между контролната група и пациентите с акромегалия, пролактином, хипо- и хипертиреозидизъм. И при четирите групи с ендокринно болни се отчете статистическа значима разлика ( $p < 0,05$ ).

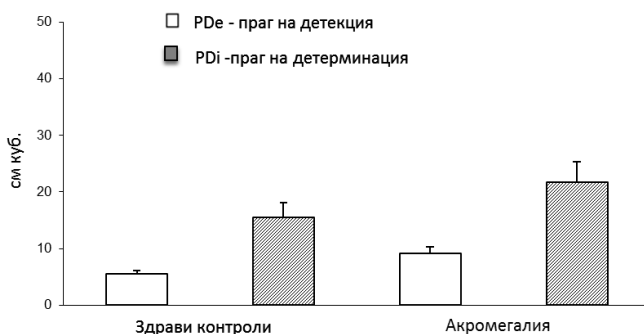
### Изследване на обонятелната функция - олфактометрия

Средните отклонения при изследване на обонянето на здравите контроли е със среден праг на детекция  $5,5 \text{ см}^3$ , а средния праг на дискриминация е  $15,4 \text{ см}^3$ . При групата болни с пролактином средния праг на детекция е  $9,5 \text{ см}^3$ , а средния праг на дискриминация е  $22,6 \text{ см}^3$ . В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо и при детекция и дискриминация ( $p < 0,05$ ). Обобщените данни за детекция и дискриминация на обонянето при здрави контроли и групата болни с пролактином са представени графично на фигура 9.



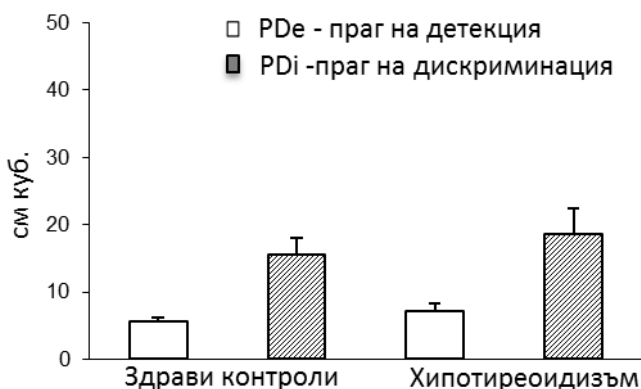
Фигура 9. Сравнение на обонянето между здрави контроли и пациенти с пролактином.

При групата болни с акромегалия средния праг на детекция е  $9,1 \text{ см}^3$ , а средния праг на дискриминация е  $21,5 \text{ см}^3$ . В сравнение със здравите лица отклонението е значително по-голямо и при детекция и дискриминация ( $p < 0,05$ ). Обобщените данни за детекция и дискриминация на обонянето при здрави контроли и групата болни с акромегалия са представени графично на фигура 10.



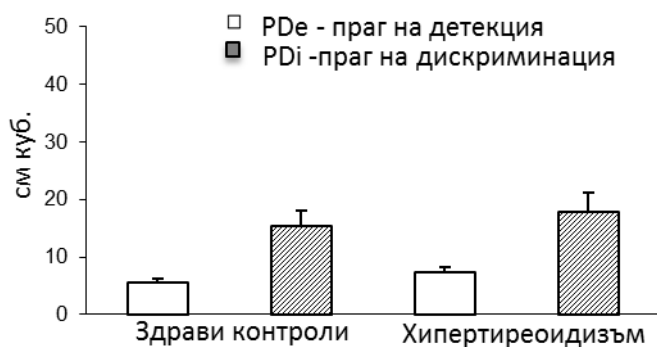
Фигура 10. Сравнение на обонянието между здрави контроли и пациенти с акромегалия.

При групата болни с хипотиреоидизъм средния праг на детекция е 7,0 см<sup>3</sup>, а средния праг на дискриминация е 18,5 см<sup>3</sup>. В сравнение със здравите лица отклонението на детекция и дискриминация е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). Обобщените данни за детекция и дискриминация на обонянието при здрави контроли и групата болни с хипотиреоидизъм са представени графично на фигура 11.



Фигура 11. Сравнение на обонянието между здрави контроли и пациенти с хипотиреоидизъм.

При групата болни с хипертиреоидизъм средния праг на детекция е 7,3 см<sup>3</sup>, а средния праг на дискриминация е 17,5 см<sup>3</sup>. В сравнение със здравите лица отклонението на детекция и дискриминация е по-голямо, но не е със статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). Обобщените данни за детекция и дискриминация на обонянието при здрави контроли и групата болни с хипертиреоидизъм са представени графично на фигура 12.



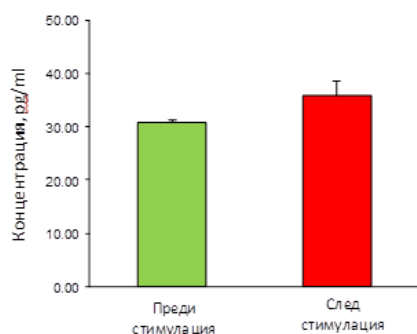
Фигура 12. Сравнение на обонянето между здрави контроли и пациенти с хипертиреозидизъм.

## Изследване на промените на хормоните след вестибуларно дразнене

Извършихме сравнителен анализ преди извършване на вестибуларна стимулация и след извършена такава на три вида хормона: АКТХ, ТСХ и СТХ.

### 1. Адrenокортикотропен хормон

Изследвани бяха 28 здрави лица. Средните концентрации на АКТХ при здравите лица влизаха в нормата за референтни стойности. Референтните стойности на серумната концентрация на АКТХ са: 0.0-46,0 ng/ml. Резултатите са представени на фиг. 13.



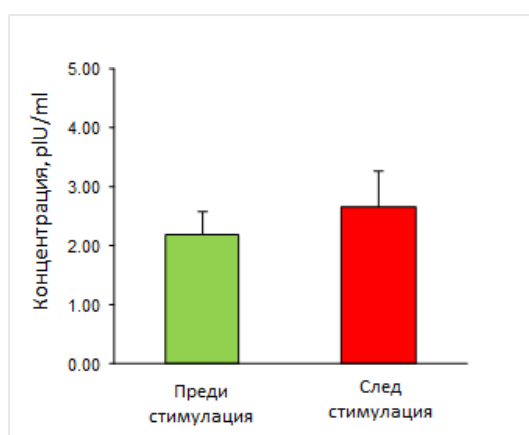
Фигура 13. Промяна на концентрацията на АКТХ преди и след вестибуларна стимулация при здрави лица.

От резултатите в таблица 9 следва извода, че концентрацията на АКТХ в серума на здрави лица се увеличава след дразнене на вестибуларния апарат, като

увеличението средно е 6 pg/ml. Не се установи статистически значима разлика по пол.

## 2. Тироид стимулиращ хормон

Изследвани бяха 28 здрави лица. Средните концентрации при здравите лица влизаха в нормата за референтни стойности. Резултатите са представени на фиг. 14.

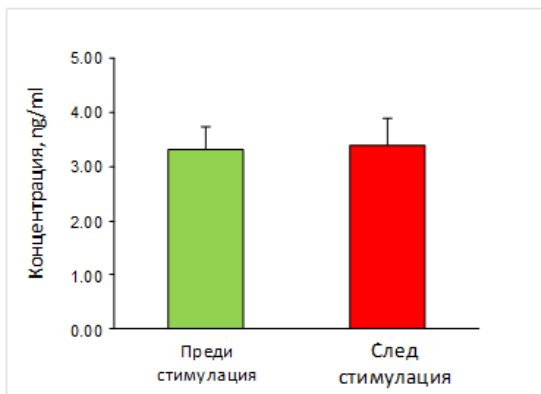


Фигура 14. Промяна на концентрацията на ТСХ преди и след вестибуларна стимулация при здрави лица.

От резултатите в таблица 10 следва извода, че концентрацията на ТСХ в серума на здрави лица се увеличава след дразнене на вестибуларния апарат, като увеличението средно е 0,7 rIU/ml. Не се установи статистически значима разлика по пол.

## 3. Соматотропен хормон

Изследвани бяха 28 лица. Средните концентрации при здравите лица влизаха в нормата за референтни стойности. Резултатите са представени на фиг. 15.



Фигура 15. Промяна на концентрацията на СТХ преди и след вестибуларна стимулация при здрави лица.

От резултатите в таблица 11 следва извода, че концентрацията на СТХ в серума на здрави лица не се променя след дразнене на вестибуларния апарат. Не се установи статистически значима разлика и по пол.

## Обсъждане

Анализ на невроотологичните промени показват, че приложеното детайлно отоневрологично изследване позволява да бъдат обективирани дори латентните вестибуларни нарушения, което не винаги е възможно с рутинните клинични методи за диагностика.

След детайлно изследване на локомоториката се потвърдиха заключенията и на други автори [70, 107, 117, 163, 205], че при походка в права линия напред и назад нормалното отклонение в двете посоки е не повече от 50 см. Такива бяха и нашите резултати в групата на ЗК. За разлика от тях, пациентите с периферни вестибуларни нарушения имаха значими отклонения в походката, което се потвърждава и от други автори [107, 117, 119, 156, 210]. Нашето изследване също предоставя доказателства, че периферното вестибуларно страдание повлиява значимо походката, както с посока напред и назад, така и в странично направление.

Настоящото проучване на локомоториката показва, че и при четирите изследвани групи ендокринни заболявания се установяват нарушения в локомоториката. Те се проявяват различно при различните нозологични единици. Факторът посока оказва влияние върху степента на локомоторните отклонения.

При походка напред те са най-силно изразени при акромегалия и при пролактином. При хипертиреоидизъм, както и при хипотиреоидизъм, отклоненията са незначими, макар да показват известна тенденция. При походка назад се наблюдава сходна тенденция на нарушения в локомоториката. Отново най-силно изразени са отклоненията при акромегалия и пролактином, докато при хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм нарушенията са несъществени. Тази тенденция се наблюдава и при походка наляво и надясно, но патерна на латералната локомоторика показва по-малки отклонения в сравнение с патерна на движение в предно-задна посока. И тук степента на отклонение по отношение на изследваните нозологични единици е сходна – по-голяма е при акромегалия и пролактином в сравнение с хипер- и хипотиреоидизъм.

Нашата хипотеза за установените патологични отклонения е следната. В случай на ендокринна патология свързана с пролиферация на тъкан от една страна

обемните процеси по чисто механичен път нарушават мозъчните функции. По този механизъм могат да се обяснят промените при пролактином. Другия механизъм, по който могат да се обяснят установените локомоторни нарушения е чрез хормоналната дисфункция. Патогенетичния ефект на някои от хормоните в проучваните ендокринни заболявания, който вероятно участва локомоториката е установен в различна степен.

При хипертиреозидизъм мозъчната кръвна циркулация и кислородната консумация нарастват. Нивата на глутамат дехидрогеназната и пироват дехидрогеназната активност в мозъка намаляват. Бета-адренергичните връзки намаляват. Мозъчните нива на серотонина, 5-hydroxyindoleacetic acid и субстанция 'P' са нарушени. Броя на опиатните рецептори е повишен. Тиреоидните хормони засягат миелинизацията, затова тяхното повишаване води до оксидативни увреждания на миелиновата мембрана и олигодендроглиалните клетки. В мускулите се установява нарушаване в електричните отговори, нарушаване на енергийния метаболизъм и повишаване на чувствителността към бета-адренергичните стимули. При клинично изследване на експериментала тиреотоксикоза активността на оксидативните и гликолитичните ензими в скелетните мускули намалява с 20-37%. Намалява се мускулната маса на тялото и обема на телесния протеин. Тиреоидните хормони имат силни въздействия върху митохондриалната оксидативна активност, синтеза и деградацията на протеините, чувствителността на тъканите към катехоламините, диференциацията на мускулните фибри, капилярния разстеж, и нивата на антиоксидантните ензими и състава им. Мускулите показват контрактилна слабост и липса на нормална контракционна способност. Пациентите са с ниски нива на карнитин.

При хипотиреозидизма мускулната контракция и релаксация са забавени, докато трайността им е удължена. Количеството на миозин АТФосфатазата намалява. Намаляването на освобождаването и реакумулацията на калция в ендоплазматичния ретикулум може да намали релаксацията. В периферните нерви се наблюдава сегментна демиелинизация с намаляване на скоростта на нервната проводимост. Пациентите развиват полиневропатия със загуба на рефлексите и слабост. Наблюдава се намаляване на усещанията за вибрация, ставно-мускулна позиция и усета за допир и натиск.

Тиреоидния дефицит може да увреди хипокампалната невrogenеза, диференциация и узряването в мозъка. Хипотиреоидизмът променя синаптичното предаване и пластичността в СА1 областта на хипокампа, което от своя страна може да е механизма, водещ до нарушаване в обучението и паметта.

По отношение на соматотропния хормон не е установен патогенетичния механизъм на увреждане на нервната тъкан, макар да има отделни находки. Например, установена е при акромегалия автономна дисфункция, изразена с повишено потоотделяне, притискане на нервите от тъканното разрастване и мускулна слабост. Липсват данни и за патогенезата на увреждане на нервната система от смутената секреция на другите хормони от проучваните от нас ендокринни заболявания като тиреоид ТСХ, соматотропин, адренокортикотропен хормон, фоликулостимулиращ хормон. Все пак най-общо можем да предположим, че промените в тези хормони повлияват вероятно или клетъчния метаболизъм, медиаторните процеси в нервните и/или нервно-мускулните синапси, или трофиката на нервната тъкан и свързаната с нея глия.

Клинични данни в подкрепа на настоящото проучване са установеният световъртеж и главоболие при акромегалия [191]. По-късно Dutta и сътр. през 2015 г., също описват наличие на неврологичната находка - главоболие и друга неврологична симптоматика при част от пациентите с акромегалия [93].

Проучване на обонянieto показва, че и при четирите изследвани групи ендокринни заболявания се установяват нарушения в обонянieto. Те се проявяват различно при различните нозологични единици.

Най-силно изразено намаление в обонянieto се наблюдава при пролактином, акромегалия и хипертиреоидизъм. При хипотиреоидизъм отклоненията са незначими, макар да показват известна тенденция. Тази тенденция се наблюдава при праг на детекция, както и при праг на дискриминация.

Впечатление прави, че статистическата находка за нарушаване на обонянieto се наблюдава само при ендокринни заболявания, които водят до повишена концентрация на хормоните. Най-вероятно те водят до нарушения в

биохимичните процеси на обонянието и оказват влияние на периферната и централната нервна система.

Нормално обонятелният процес започва с възникване на нервни импулси в обонятелните неврони, които се предават по аксоните им до обонятелните луковици (*bulbi olfactorii*), две издадени напред мозъчни образувания. Оттам обонятелната информация поема по пътищата на лимбичната система. Накрая нервните импулси достигат първичната обонятелна кора.

Установено е, че молекулите на миризмите (одорантите) взаимодействат със специфични рецептори в плазмената мембрана на обонятелните реснички. Тези рецептори принадлежат към семейството на G-протеините.

Обонятелните рецепторни белтъци, както всички белтъци от семейството на G-протеините, имат сходни аминокиселинни последователности и следователно подобен пространствен строеж.

Полипептидната верига на G-протеинните рецептори пронизва седемкратно мембрания бислой. В резултат на това молекулата на рецепторния белтък образува в мембраната канал за взаимодействие с одорантите. Механизмът на взаимодействие между обонятелните рецептори и одорантите е неизяснен.

Свързването на одорантната молекула със специфичния ѝ рецептор предизвиква промяна в конформацията на G-протеина. След като промени конформацията си, G-протеинът взаимодейства със следващия елемент от биохимичната верига. Това взаимодействие, все още е неизяснено от съвременната наука, причинява дисоциацията на  $\alpha$ -субединицата на G-протеина и свързване на богатия на енергия гуанозинтрифосфат (GTP). Освободената  $\alpha$ -субединица дифундира във вътреклетъчната среда, достига ензима аденилат-циклаза и го активира. Активираната аденилат-циклаза синтезира цикличен аденозинмонофосфат (сАМР), вторичния посредник с разнообразни функции и огромно значение за живота на клетъчно ниво.

Увеличената концентрация на сАМР причинява отваряне на катионни канали в плазмената мембрана. През тях навлизат калциеви йони ( $\text{Ca}^{2+}$ ). При покой, мембраната на обонятелния неврон е заредена, защото съдържа излишък от отрицателни заряди по вътрешната (цитозолната) си страна. При навлизането на калциеви йони, носещи положителен заряд, потенциалната разлика от двете

страни на мембраната се намалява, т.е. мембраната се деполяризира. Увеличената концентрация на калциевите йони активира зависещите от  $\text{Ca}^{2+}$  хлоридни ( $\text{Cl}^-$ ) анионни канали, през които хлоридни йони (носещи отрицателен заряд) напускат клетката и допълнително деполяризират плазмената ѝ мембрана. Деполяризацията на мембраната на неврона представлява електрохимичен сигнал, който, достигнал критична стойност, се предава на следващите неврони във веригата като потенциал на действие – от обонятелния неврон до кората на крайния мозък, като предизвиква усещането за дадена миризма [52, 93, 95, 174, 191, 192, 199].

Според нас, при пролактином, акромегалия и хипертиреозидизъм настъпват разстройства в споменатите биохимични процеси. Все още няма достатъчна информация кои точно биохимични звена се увреждат.

Анализа на получените резултати на хормоналните промени след вестибуларна стимулация доближават резултатите, които са достигани и публикувани в международната литература. Добре известен факт е, че световъртежът и нарушеното равновесие са едни от най-честите оплаквания сред населението. Проучванията в тази област не са толкова много, особено при световъртежа при пациенти с ендокринологични заболявания. Като цяло има много отпечатани статии, ръководства и учебници върху различните причини, които водят до възникване на световъртеж (Колев О, Миланов И. Horner КС, Cazals Y, Dagilas A, Kimiskidis V и др.). В това отношение проучвания са правени в големи медицински университети по света, но най-много е изследвана патологията на световъртежа като цяло, но много малко проучвания са правени върху влиянието на различните хормони върху световъртежа и предизвикването му от хормонални нарушения.

Наша цел беше изследването на концентрацията на хормоните (АКТХ и ТСХ) при здрави лица преди и след вестибуларна стимулация. Хипотезата, която искахме да затвърдим е, че хормоните реагират по различен начин при здравите лица в спокойна среда и при дразнене на вестибуларната им система. Такъв тип проучване е правено от Dagilas A и Kimiskidis V през 2005. Те са установили, че при животни, които са подлагани на стрес и вестибуларно дразнене и двата хормона си покачват концентрациите.

Ние изследвахме нивото на ТСХ, АКТХ и соматотропен хормон в кръвта на здрави лица преди, непосредствено след, и 24 часа след дозирана връщателна вестибуларна стимулация чрез елайза, за да се установят променят ли се концентрациите на хормоните, и как се променят.

Концентрацията в кръвта на ТСХ, АКТХ и соматотропен хормон, се изследваше чрез елайза метод, който е имунологичен метод, основан върху белязани антитела.

## Изводи

1. При ендокринните заболявания се нарушават функциите на олфакторната и вестибуларната системи в различна степен в зависимост от увредената жлеза и хормоналната секреция (хипер – или хипосекреция).
2. При пациенти с пролактином, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм и главно при тези с акромегалия се нарушава локомоториката и стабилността на позата.
3. Олфакторната функция при акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм и предимно при пролактином е с повишени прагове на детекция и дискриминация.
4. Пространствената ориентация се нарушава при пациенти с пролактином, акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.
5. Установяват се различни степени на нарушения във функциите на вестибуларната и олфакторната системи в зависимост от ендокринното заболяване.
6. Вестибуларното дразнене води до повишаване на секрецията на АКТХ, и ТСХ, но не променя секрецията на СТХ.

## Приноси

1. За първи път в света се извършва комплексно отоневрологично изследване на ендокринните заболявания пролактином, акромегалия, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.
2. Функционалните вестибуларни тестове за позна стабилност, локомоторика и субективно възприятие за “право напред”, могат да се използват като допълнителна оценка на степента на патологичните промени в организма на ендокринно болните.
3. Олфактометричните тестове допринасят за оценката на ендокринната патология на организма.
4. За първи път в света се установява, че вестибуларната стимулация променя плазмената концентрация на АКТХ и ТСХ, но не променя тази на СТХ.

## Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд

### Публикации

1. Михов ББ. Промяна на серумната концентрацията на пролактина след дразнене на вестибуларния апарат. *Български медицински журнал*, 2014, **3**, 45-47.
2. Михов ББ, Колев О. Изследване на походката при пациенти с някои ендокринни заболявания. *Български медицински журнал*, 2016, **2**, 63-67.
3. Михов ББ, Колев О. Класификация на вестибуларните симптоми: *Двигателни нарушения*, 2016, **13**, 37-50.
4. Михов ББ, Колев О. Вестибуларна мигрена: Диагностични критерии., *Cephalgia*, 2016, **18**, 8-14.
5. Михов ББ, Колев О. Изследване на обонянието при пациенти с някои ендокринни заболявания. *Български медицински журнал*, 2017 (под печат).
6. Mihov BB. Olfactometry in patients with certain endocrine diseases. *ASRJETS*, 2017, **1**, 177-180.

## **Съобщения**

1. Михов ББ, Колев О. Промяна на серумната концентрация на АСТН след дразнене на вестибуларния апарат. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци, 7-10 май 2015 г.
2. Михов ББ, Колев О. Промяна на серумната концентрация на пролактин след дразнене на вестибуларния апарат. XIV Национален конгрес по неврология с международно участие. К.к. Златни пясъци, 7-10 май 2015 г.