

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ**

д-р Васил Пламенов Женков

**ОБЕКТИВНО МОНИТОРИРАНЕ НА АБСТИНЕНТЕН
СИНДРОМ ПРИ АЛКОХОЛИЗЪМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на
образователна и научна степен „доктор“

Научна специалност:
03.01.20 – Психиатрия

Научен ръководител:
Доц. Д-р Светлозар Хараланов, д.м.

София, 2014

Дисертационният труд е написан на 141 машинописни страници, включващи 17 таблици и 35 фигури. Библиографският списък съдържа 192 литературни източника, от които 40 са на кирилица и 152 – на английски език.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Психиатрия при Медицински университет – София на 05.11.2013 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.03.2013г. от 13:00 ч., в Библиотеката на Клиниката по Психиатрия – УМБАЛ „Александровска” – София, съобразно заповед на ректора № РК 36-2819/03.12.2013г. при научно жури в състав:

1. Проф. Д-р Валентин Акабалиев, дмн (рецензия)
2. Доц. Д-р Весела Стоянова, дм (рецензия)
3. Проф. Д-р Марин Роглев, дмн (становище)
4. Доц. Д-р Христо Кожухаров, дм (становище)
5. Доц. Д-р Светлозар Хараланов, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ- София и са на разположение на интересующите се в Библиотеката на Клиниката по нервни болести – УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски” No1.

Благодарност: Набирането на здравите контроли за целите на дисертационния труд беше подкрепено с грант на Медицински Университет-София чрез проект, по договор №23-Д/ 2008 от конкурса “Млад изследовател 2008”.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
Глава I. Въведение.....	5
Глава II. Цел, задачи, контингент и методология на дисертационния труд.....	7
Цел, задачи и хипотези.....	7
Участници.....	9
Метод.....	12
Статистически анализ.....	16
Глава III. Резултати.....	18
3.1 Социодемографски данни и характеристики на извадката от пациенти, свързани с алкохолната употреба.....	18
3.2 Краниокорпографски (ККГ) резултати.....	21
3.2.1 Сравняване на групата на пациентите и на здравите контроли по краниокорпографски показатели.....	21
3.2.2 Динамика в краниокорпографски показатели при повторното ККГ-изследване.....	22
3.2.3 Влияние на тежестта на абстинентния синдром върху ККГ-показатели.....	24
3.2.4 Влияние на хроничната алкохолна нокса върху ККГ-показателите.....	26
3.2.5 Чувствителност и специфичност на ККГ-показатели и тестове.....	29
3.2.6 Влияние на зрението като компенсаторен механизъм на равновесието.....	30
3.2.7 Влияние на факторите „възраст“, „ръст“ и „телесно тегло“.....	31
3.2.8 Анализ на зависимости между еквилибриометричните параметри.....	33
3.2.9 Влияние на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности.....	34
3.2.10 Анализ на влиянието на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти.....	36
Глава IV. Обсъждане.....	37
ГЛАВА V. Изводи и приноси.....	41
5.1. Изводи.....	41
5.3. Приноси.....	43
Публикации във връзка с темата на дисертацията.....	44
Участия в научни прояви във връзка с дисертацията.....	44
Summary.....	45

Използвани съкращения:

ААС	алкохолен абстинентен синдром
ЕВ	енцефалопатия на Вернике
ККГ	краниокорпография
Комп-УЗККГ	компютризирана ултразвукова краниокорпография
ЛатО	латерално-медиално отклонение
ЛонгО	лонгитудинално отклонение
МРТ	магнитно-резонансна томография
ПлощГл	площ, описвана от главата
ВАС	blood alcohol concentration
CIWA-Ar	Clinical institute withdrawal assessment for alcohol-revised
USCCG	ultrasonic cranio-corpo-graphy

Глава I. Въведение

И малки количества алкохол при здрави лица влошават двигателните, равновесните и координационните способности, поради бързото му въздействие върху малкия мозък и базалните ганглии (Blomeley, Cains et al. 2011). Проучванията откриват, че под въздействие на алкохол здравите лица имат увеличено предно-задно и странично отклонение на тялото и че тези неврофизиологични корелати на индуцираната от алкохол мозъчна дисфункция са зависими от концентрацията на алкохол в кръвта (Diener, Dichgans et al. 1984; Seidl, Muller et al. 1994; Nieschalk, Ortmann et al. 1999; Ando, Iwata et al. 2008).

Проведени са сравнително голям брой изследвания върху координацията на движенията и равновесието на алкохолно зависими лица в състояние на ремисия или рецидив. Изключвайки пациентите с енцефалопатия на Вернике и с полиневропатия, се открива, че като група останалите имат атаксия от церебеларен произход, дължаща се на комбинираното действие на директна токсична алкохолна увреда и вторично влошеното хранене (Smith and Fein, 2011). Клиничното изследване обаче не е достатъчно чувствително в сравнение с инструментални еквилибриометрични методи, които установяват равновесни нарушения два пъти по-често (Scholz, Diener et al. 1986). Атаксията е най-силно изразена при пациентите, употребили най-много алкохол през живота си и при тези с тип IV алкохолна зависимост по Леш (Wober, Wober-Bingol et al. 1998; 1999). Те показват увеличено телесно отклонение в предно-задно направление (Ledin and Odqvist, 1991). Това нарушение е частично обратимо, при пълна ремисия за продължителен период от време – месеци и години, а зрението има стабилизиращ ефект (Itoh, 2002; Sullivan, Rose et al. 2006). При все това обаче, не е достатъчно изследвана локомоторната атаксия и нейната потенциално по-голяма информативност пред статичната (Mallinson, Longridge et al. 2008).

Има данни, че при пациенти в абстиненция също са налице двигателни нарушения (Brust 2010). Проучванията на такива извадки са изненадващо малко обаче. Намерена е положителна корелация между степента на локомоторна атаксия и в частност на страничното телесно отклонение от една страна и тежестта на абстинентния синдром, от друга. Атаксията се редуцира след детоксикация (Claussen

and Naralanov, 2002). За измерване на тежестта на абстинентния синдром и съответно – за ефекта на противоабстинентната терапия – се използват оценъчни и самооценъчни скали, които обаче не са валидизирани и няма приет стандарт в оценката на алкохолната абстиненция. Липсват обективни методи за оценка и мониториране на терапията. Изглежда, че методът на фотооптична краниокорпография може обективно и количествено да отразява ефекта на лечението и подобренето на клинично ниво. Прилагането на новата и усъвършенствана методика на компютризирана ултразвукова краниокорпография при лица с алкохолна зависимост ще надгради и обективизира с по-голяма точност абнормностите в равновесието.

Чрез постигане на усъвършенстван и обективен мониторинг на лечението на ААС ще се подобри терапевтичният контрол и ще се понижат рисковете от медикаментозна свръхседация или от усложнения на абстиненцията като делир и епилептични припадъци, а също и от рецидив на пиенето.

Глава II. Цел, задачи, контингент и методология на дисертационния труд

Цел, задачи и хипотези

Целта на настоящата работа може да се дефинира както следва:

- Да се потърсят чрез метода на компютризирана ултразвукова краниокорпография еквилибриометрични маркери – проби и параметри – на тежестта на абстинентния синдром, да се проучи влиянието на хроничната алкохолна нокса върху равновесието, да се сравни чувствителността на пробите за статично и динамично равновесие, да се проучат възможностите на метода да установява субклинична атаксия при лица с алкохолна зависимост, да се изследват компенсаторните възможности на зрителния анализатор и да се проучи влиянието на типа алкохолна зависимост върху абстиненцията и равновесните способности

За постигане на така формулираната цел авторът си е поставил следните *задачи*:

- Да се измерят и съпоставят помежду си статичното и динамичното равновесие на болни с алкохолен абстинентен синдром.
- Да бъде оценена тежестта на абстиненцията и нейното влияние върху еквилибриометричните параметри
- Да се измерят и съпоставят помежду си статичното и динамичното равновесие на болни след дезактуализация на абстиненцията
- Да се съпоставят двете състояния – на абстиненция и след детоксикация чрез двукратно изследване на част от лицата и проучване в динамика на техните еквилибриометрични параметри
- Да се изследват фактори, които биха могли да имат ефект върху равновесните способности: антропологични показатели, тип и характеристики на алкохолната зависимост и др.
- Да бъдат изследвани здрави контроли, част от които двукратно, с цел техните резултати да послужат за сравнителен анализ

- Всички лица да извършат еквилибриометричните проби със затворени и отворени очи и получените резултати да се съпоставят на индивидуално, вътрегрупово и междугрупово ниво

Така описаните цел и задачи произтичат от следните *хипотези*:

- При алкохолния абстинентен синдром съществува церебеларна дисфункция, изразяваща се във влошен контрол над равновесието, по-конкретно – в статична и локомоторна атаксия, които могат да се обективират и измерят с помощта на Комп-УЗККГ
- Нарушенията в двигателните патерни, количествено измерени в числови стойности чрез Комп-УЗККГ, корелират с тежестта на невро- и психопатологията
- След дезактуализиране на алкохолния абстинентен синдром се засичат еквилибриометрични отклонения от нормите, които се дължат на трайна патология в резултат на хроничния ефект на алкохола върху церебелума
- Пробите за динамично равновесие при пациенти с алкохолна зависимост са с по-висока чувствителност и с по-голяма информативност в сравнение с пробите за статично равновесие
- Компютризираната ултразвукова краниокорпография засича субклинична атаксия в значителна част от лицата с алкохолна зависимост
- Пациентите използват зрителния анализатор да компенсират отчасти, но не напълно, еквилибриометричните отклонения
- Пациентите се различават според принадлежността им към определен подтип алкохолна зависимост, което се отразява в краниокорпографските им резултати

Контингент и методология

Участници

Изследвани бяха пациенти, хоспитализирани в УМБАЛНП „Св. Наум” - София, желаещи да откажат пиенето, диагностицирани с алкохолен абстинентен синдром (F10.3 по МКБ-10), както и здрави контроли в периода 2007 – 2009 г. включително. Начинът на набиране на пациентите беше според обръщаемостта за лечение в клиниката, доброволен. Здравите контроли бяха набирани с помощта на грант по проект на конкурса „Млад изследовател 2008 г.“ на Медицински Университет – София. Никой от пациентите не беше в състояние на алкохолна интоксикация, което уточнение се прави, защото е възможно едновременното наличие на алкохолно опиянение и синдром на отнемане на алкохола. Всички дадоха информирано съгласие за участие в проучването.

Изключващи критерии за двете групи бяха: психиатрична и неврологична коморбидност (вкл. периферна невропатия), соматични заболявания и състояния, които нарушават равновесните способности, зависимост към психоактивни вещества (с изкл. на никотин и кофеин). Симптоми на церебеларна атаксия бяха изключени след клиничен преглед, чрез неврологичен статус, а при съмнение – от специалист по неврология. Също така, критерии на изключване бяха остри медицински състояния, които носеха риск за здравето на пациента, напр. миокарден инфаркт, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и др. през последните шест месеца. Отделно за здравите лица изключващи критерии бяха фамилна обремененост с алкохолно разстройство сред родственици от първа линия и странично телесно олюляване при степинг-теста със затворени очи > 16.15 см, на базата на установените норми от Claussen от изследвани 10 335 здрави случая.

Използваните диагностични методи за включване в проучването бяха: скрининг-въпросник „CAGE”, полуструктурирано интервю за подбор, стандартизирано психиатрично скрининг-интервю „M.I.N.I.”, неврологичен преглед, цифров алкохолен тестер – дрегер, стандартизирани „NIDA-5” уринни тестове за 5 вида наркотици (опиати, кокаин, амфетамини, метамфетамини и канабиноиди).

Използвайки специализиран софтуер, беше извършено типологизиране според Типологията на Lesch за алкохолна зависимост и пациентите се разпределиха в три клъстъра. Пациенти от тип III бяха изключени от проучването, тъй като за тях е характерна коморбидността с афективни разстройства (Lesch, Dietzel et al. 1988). Депресивните пациенти като група и особено възрастните пациенти и тези с меланхолна депресия имат бавна походка с малки крачки. Походката се нормализира с дезактуализация на афективното разстройство (Sanders and Gillig 2010). Също така, скорошни открития подкрепят увеличаващата се литература по въпроса с двигателните нарушения, съпътстващи афективните и психотичните симптоми на биполярното разстройство. Пациенти с биполярно разстройство имат увеличена площ на телесно олюляване, показателна за редуциран постурален контрол и имат дефицити в способностите им да правят корекции в равновесието когато нямат зрителна подкрепа (Gowen and Miall 2007; Volbecker, Hong et al. 2011).

За оценка на тежестта на абстинентната симптоматика бе използван въпросникът CIWA-Ar (Sullivan, Sykora et al. 1989; Bayard, McIntyre et al. 2004). Почти при всички пациенти сборът от точките се образуваше от айтъми 4 (тремор), 5 (изпотяване) и 11 (напрегнатост/тревожност), които са показатели предимно на физическа, а не на психична абстиненция, ако ползваме разграничението от англоезичната литература (Nimmerrichter, Walter et al. 2002). Приехме сбор ≤ 8 т. като показателен за „лек абстинентен синдром“ и ≥ 9 т. – за „умерен или тежък ААС“. Изследваните бяха предимно с лека и умерено тежка степен на абстиненция. Един пациент разви делир няколко часа по-късно.

Пациентите бяха изследвани за маркери на алкохолната злоупотреба: MCV, АСАТ, АЛАТ, ГГТ в кръвта. За наличие на чернодробна дисфункция сме приели завишени чернодробни трансаминази в кръвта. Освен това, при всеки пациент беше оценявана продължителността на алкохолната злоупотреба, използвайки критериите на МКБ-10 за вредна употреба, която диагноза за целта беше предпочетена като предоставяща по-надеждна информация отколкото въпроси, свързани с давност на алкохолната зависимост. С други думи, ние допускаме, че данните от пациентските отговори на въпросите за алкохолната злоупотреба отразяват по-точно характеристиките на алкохолната зависимост. Показателят „продължителност на злоупотребата“ не включва периоди на ремисия, тъй като беше трудно и ненадежно да се оценят, поради което

тази променлива представлява периода от началото на регулярната свръхконсумация до времето на изследването. Повечето от пациентите имаха рецидивиращо протичане на болестта. Друг показател, който оценяваме е „Максимална дневна консумация”. Това е показател, който сметохме като най-достовиерен за установяването на средното количество приетан алкохол, тъй като една типична съпротива на пациентите е да минимизират поведението си на пиене, в т.ч. количеството. Измерва се в алкохолни единици. 1 единица = 220 мл бира, 77 мл вино, 25 мл концентрат. В единици (Е) 500 мл бира се равнява на 2.25 Е, 150 мл вино = 2 Е, 100 мл концентрат = 4Е. Границите на нискорисковото пиене са: за мъже 3÷4 Е/дн, за жени – 2÷3 Е/дн (NIAAA 2010). Тази променлива беше предпочетена пред консумацията в последните седмици/месеци преди изследването поради риска от прикриване на действителните данни като признак на съзнателна или несъзнателна съпротива.

Алкохолно зависимите също бяха попитани за времето на последна употреба на алкохол преди постъпването, въпрос, който също е с много малка степен на надеждност по предложените вече причини. Ето защо, впоследствие ние решихме да не включим тази променлива в анализите на резултатите, за разлика от „продължителност на злоупотребата” и „максимална дневна консумация”. Също така, измерени бяха още „Възраст на първи контакт”, която включва годините на първична обръщаемост към специалист от сферата на психичното здраве поради проблеми, свързани с алкохола и в частност заради желание за намаляване или отказване от пиенето и „Възраст на първа хоспитализация”, включваща само психиатрична хоспитализация, по-конкретно – постъпване в болнично заведение с цел намаляване или отказване на пиенето.

„Тежест на зависимостта” е съставен (композилен) показател, който ние създадохме по модела на Индекса за оценка на зависимостта, Addiction Severity Index - ASI (McLellan, Luborsky et al. 1980), с цел оценяването да бъде ориентирано към алкохолна, а не към наркотична проблематика (което е характерно за ASI). Тежестта се оценява чрез точки от 1 до 4 т., представляващи ранжирани категории като пациентите от 4-та категория са с най-тежка зависимост. Таблица 1 представя алгоритъма, по който е извършено точкуването.

Табл. 1 Алгоритъм за оценка на тежестта на алкохолната зависимост

Характеристика	Тежест (категория/ точки)
Алкохолен делир в анамнезата	4
Абстинентни епилептични гърчове в анамнезата	4
Развод заради алкохолните проблеми	4
Панкреатит заради алкохолна употреба в анамнезата	4
Наличие на когнитивен дефицит	3
Амнестични опивания в анамнезата	3
Загуба на работа заради алкохолните проблеми	3
Трайна незаетост заради алкохолните проблеми	3
Голяма продължителност на алкохолната злоупотреба	2
Понижение на толеранса	2
Деквалификация	2
Голяма тежест на абстиненцията	2
Агресивно поведение под влияние на алкохол	2
При отсъствие на гореспоменатите:	1

С най-голяма тежест и съответно с най-висок сбор се оценяват медицинските (вкл. психиатричните) усложнения от алкохолната болест. Изключение прави показателят „развод заради алкохолните проблеми”, тъй като разпадът на семейната система се счита за една от най-деструктивните последици на пиенето.

Трябва да се уточни, че в този алгоритъм фамилната обремененост с алкохолни разстройства и ранното начало на проблемната употреба не са включени, тъй като те са предразполагащи (рискови) фактори, а не прояви на зависимостта.

Метод

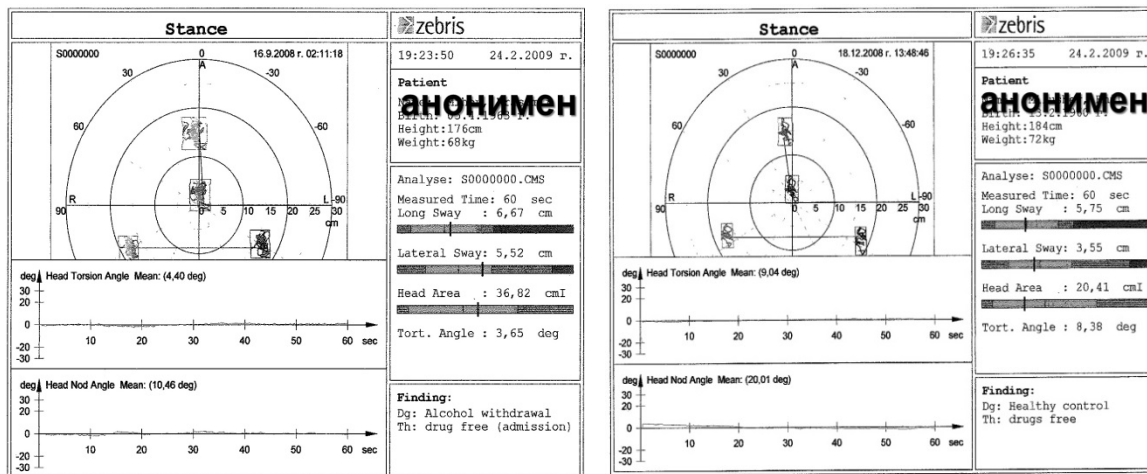
Еквилибриометричните измервания бяха извършени с ултразвуков краниокорпограф WinBalance, производство на германската фирма Zebris Medical GmbH. Ултразвуковата краниокорпография е неинвазивен, обективен и количествен метод за изследване на патерните на движение на главата и тялото. Изследваните лица изпълняваха най-напред пробата на Ромберг за време 60 сек. (фиг. 3), първо със затворени, а после – с отворени очи, отново за 60 сек. Пробата беше отрицателна за всички изследвани лица, т.е. при стоенето в изправено положение с плътно събрани крака и ръце, изпълнати напред, затварянето на очите не доведе до пълна или сериозна загуба на равновесие.

Специален компютърен софтуер позволява да се измерят: максималното предно-задно олюляване на тялото („Long Sway” или лонгитудинално отклонение - ЛонгО) в см, максималното странично олюляване на тялото („Lateral Sway” или латерално-медиално отклонение - ЛатО) в см и площта, която описва главата при олюляването („Head area” или ПлощГл) в кв. см. На фиг. 4 са представени краниокорпограми от изследвания на алкохолно зависим и здраво лице с пробата на Ромберг („Stance”).

Фиг. 3 Краниокорпографско изследване с проба на Ромберг



Фиг. 4 Краниокорпограми на болен в абстиненция (вляво) и здраво лице (вдясно)



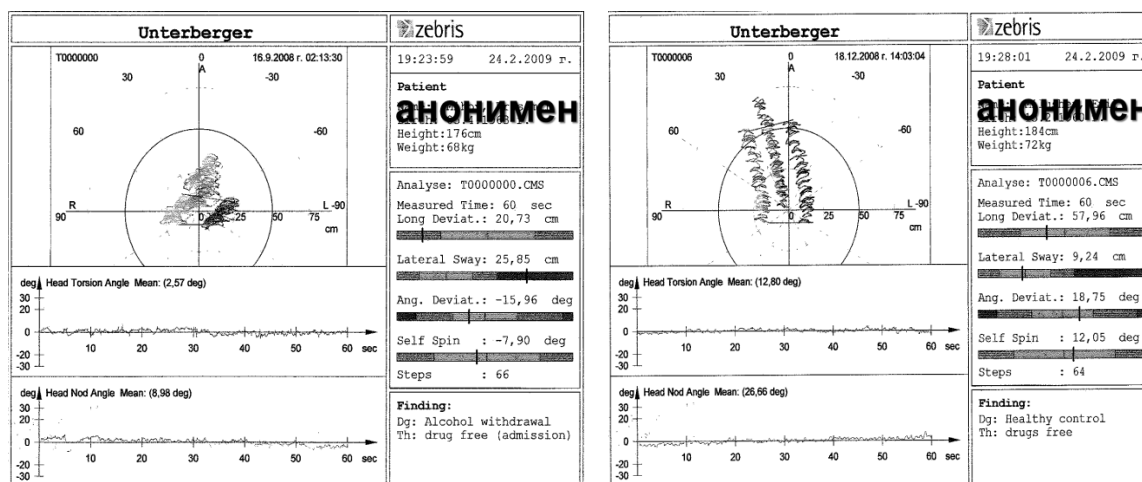
Движенията на изследвания се визуализират чрез следите на движенията (патерни) на четири маркера – два разположени в сагиталната равнина върху специална каска на главата и два разположени в хоризонталната равнина върху раменете. Тези маркери излъчват импулси ултразвук с честота 25 Hz, който се улавя от приемник с вградени микрофони. Позициите на маркерите се определят чрез автоматично изчисляване на интервала между излъчването и приемането на ултразвуковите импулси. Комп-УЗККГ може да измери пространствени отклонения от порядъка части от милиметъра.

След това пациентите изпълняваха пробата на Унтербергер за 60 сек., която представлява вид маршируване или „stepping” на едно място със затворени очи (фиг. 5). Компютърният софтуер измерва: максималното странично олюляване („Lateral Sway”) в см, ротацията около собствената ос на тялото („Self Spin”) и броя стъпки („Steps”). На фиг. 6 са представени краниокорпограми от изследвания на алкохолно зависим и здраво лице с пробата на Унтербергер („Stepping”).

Фиг. 5 Краниокорпографско изследване с проба на Унтербергер



Фиг. 6 Краниокорпограми на болен в абстиненция (вляво) и здраво лице (вдясно)



Освен горепосочените еквилибриометрични параметри, апаратът измерва и още два. Това са ъглово отклонение и сагитално движение. Тези ККГ-показатели бяха изключени от анализите, тъй като се оказаха недостатъчно надеждни при изследвания контингент пациенти. Ъгловото отклонение например понякога показваше несъразмерно високи стойности спрямо графиката на краниокорпограмата. Сагиталното движение е индикатор, чиято стойност се изчислява от разликата между началната и крайната позиция на изследваното лице в сагиталната равнина. Тоест, лицето може да върви напред и след това да се върне назад (както нерядко се случваше), без това движение да бъде отчетено в крайната стойност на този показател. Трябва да направим уточнението, че не сме използвали пробите на Ромберг и Унтербергер в тесния смисъл на думата, а техните постановки. Целта на статичния тест е да измерим статичната атаксия в две състояния – с и без помощта на зрителния анализатор вместо само да проверим дали пробата на Ромберг е положителна или отрицателна. Съответно, целта на стейпинг-теста е да измерим локомоторната атаксия чрез тази така да се каже „походка на едно място”, а не ъгловото отклонение, което единствено е от значение при пробата на Унтербергер-Фукуда.

Накрая, селектирахме пациенти с алкохолен абстинентен синдром, които формираха такава извадка, за която да имаме убедителни основания да твърдим, че патологията е с церебеларен произход и е малко вероятно да се намесват афективни и периферни фактори, които да взаимодействат с равновесието.

Статистически анализ

Статистическите анализи бяха направени с програма SPSS 13.0 с помощта на статистик. Нормално разпределение беше потвърдено при голяма част от анализите, а когато не, както и в случаите, в които се анализираха подгрупи с по-малък брой лица, се прилагаха непараметрични статистически тестове. Размерът на извадката беше определен с простия статистически метод за представителност на базата на общия брой хоспитализирани за лечение в България пациенти с код F10.3 (синдром на алкохолна абстиненция) за съответния период на изследванията.

За ниво на значимост, при което се отхвърли нулевата хипотеза бе избрано $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотно разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване
2. Кростабулация – за търсене на връзка между категорийни променливи
3. Тест χ^2 за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи
4. Еднофакторен метод на Kolmogorov-Smirnov – за определяне на вида на разпределението
5. Параметричен T-test на Student за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки
6. Непараметричен Mann-Whitney U-test за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки
7. Параметричен T-test на Student за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две зависими извадки
8. Непараметричен Wilcoxon Z-test за проверка на групови честотни разлики при зависими извадки
9. Еднофакторен дисперсионен анализ – ANOVA за оценка влиянието на предполагаемите фактори
10. Дисперсионен анализ за повтарящи се измервания – Repeated Measures ANOVA – за сравняване на две или повече измервания в различни периоди на една и съща извадка
11. Корелационен анализ за количествена оценка на зависимостта между метричните признаци

12. Регресионен анализ – за търсене на каузални връзки между фактори и зависими величини

13. Логистична регресия – регресионен анализ за прогнозиране на принадлежност на категорийна зависима променлива

14. ROC – графичен анализ – за оценка на годността на логистичния анализ и определяне на чувствителност и специфичност за всички възможни прагови стойности

Пациентите допълнително бяха изследвани след дихотомизиране чрез съответните групови медиани по различни показатели: сбор точки по CIWA-Ar (тежест на абстиненцията), „Максимална алкохолна консумация”, „Продължителност на злоупотребата”, антропометрични параметри, възраст, краниокорпографските параметри, фамилна обремененост.

Глава III. Резултати

3.1 Социодемографски данни и характеристики на извадката от пациенти, свързани с алкохолната употреба

Изследвани бяха 80 пациенти, от тях 23 бяха изключени поради принадлежност към тип III по Lesch, и 10 – поради наличие на съпътстваща полиневропатия. Извадката в настоящото проучване обхваща 47 души, от които 40 мъже и 7 жени. Изследвани бяха и 44 контроли, неразличаващи се значимо от пациентите по биометричните показатели.

Табл. 1 Социодемографски характеристики на извадката според пола

Характеристика	Общо	%	Мъже	% от групата	Жени	% от групата
Брой	47		40	85%	7	15%
Възраст (години±SD)	42.38±9.59		42.05±9.73		44.29±9.2	
Ръст (м±SD)	1.74±0.07		1.76±0.06		1.64±0.04	
Тегло (кг±SD)	71.85±13.03		74.48±10.74		56.86±15.57	
ИТМ (BMI)	23.7±3.7		24.16±3.3		21.12±5.04	
Семейно положение						
- Семейни или съжителстващи	23	53%	20	56%	3	43%
- Разведени или разделени	10	23%	7	19%	3	43%
- Неженени/ неомъжвани	10	23%	9	25%	1	14%
Заетост						
- Работещи	23	53%	19	53%	4	57%
- Краткосрочно безработни	11	26%	10	28%	1	14%
- Трайно безработни	4	9%	4	11%	0	0%
- Трайно безработни	5	12%	3	8%	2	29%
- Пенсионери						
Образование (години ±SD)	12.14±2.54		12.14±2.61		12.14±2.34	
Образование (степен)						
- Висше	14	33%	12	33%	2	29%
- Средно	26	60%	21	58%	5	71%
- Основно	3	7%	3	8%	0	0%

От табл. 1 може да се направят някои изводи. Пациентите, които търсят лечение и на които се налага детоксификация поради алкохолни абстинентни симптоми са в началото на 40-те си години, с ИТМ в норма, предимно със завършено средно образование и почти няма лица със завършено образование на ниво основно. Половината от лицата са семейни или съжителстващи с партньор и с постоянна работа. Краткосрочно безработни са още една четвърт, което прави едва около 25% трайно безработни и пенсионери. Тези характеристики очертават една средно- към

високообразована извадка от предимно заети лица. Изглежда, че като цяло извадката включва граждани, които са в активна възраст и са (потенциално) значими за обществото. Налице е диспропорция в броя на пациентите в полза на мъжете (n=40), които са близо шест пъти повече от жените (n=7).

Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според пола

Средно за групата пациенти последната консумация на алкохол е била 18 часа преди изследването. Всички алкохолно зависими бяха с оформена физическа зависимост към алкохола, започнали са да злоупотребяват средно на 33 – годишна възраст, консумирали са над 10 пъти повече в сравнение с нормите за употреба, те са с чернодробна увреда във фаза стеатоза или начална цироза без чернодробна недостатъчност, близо половината имат сериозна фамилна обремененост с алкохолизъм и сравнително малко са имали абстинентни епилептиформени припадъци, алкохолен делир, както и единици са в напреднала фаза на алкохолната болест.

Табл. 2 Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според пола на пациентите

Характеристика	Общо %	Мъже %	Жени %
„+” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	43%	46%	29%
„-” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	57%	54%	71%
„+” Чернодробна дисфункция	81%	81%	80%
„-” Чернодробна дисфункция	19%	19%	20%
„+” Понижение на толеранса	11%	13%	0%
„-” Понижение на толеранса	89%	87%	100%
„+” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	13%	15%	0%
„-” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	87%	85%	100%
„+” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	20%	21%	14%
„-” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	80%	79%	86%
Ранно начало на алкохолната злоупотреба (< 25 год.)	21%	25%	0%
Късно начало на алкохолната злоупотреба (≥ 25 год.)	79%	75%	100%

Таблица 2 отразява някои характеристики на пациентите от настоящата извадка, които имат отношение към тежестта и типа на алкохолната зависимост. Отношение към типа на алкохолната зависимост в случая имат дименсиите „фамилна обремененост” и „начало на алкохолната злоупотреба” или още – „начало на проблемна употреба”. Изследователите намират, че при пациентите с положителна фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост (ще използваме и общия термин „алкохолно разстройство”) началото на болестта е в по-млада възраст и прогресирането на симптоматиката е по-бързо и с по-тежки симптоми. Тези пациенти, които по-рано развиват проблеми, свързани с употребата на алкохол от категориите на злоупотреба и зависимост, са по-уязвими, с по-бърз ход на заболяването и по-голям процент от тях имат положителна фамилна анамнеза за алкохолни разстройства (Cloninger, Bohman et al. 1981). В изследването ние използваме критериите на Von Knorring et al. за възрастова граница и това е 25-тата година с цел да проверим валидността на концепцията за тип I и тип II алкохолна зависимост сред пациентите от извадката (von Knorring, Bohman et al. 1985).

Табл. 3 Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според пола на пациентите и резултати от сравнителния статистически анализ. U-тест на Ман-Уитни.

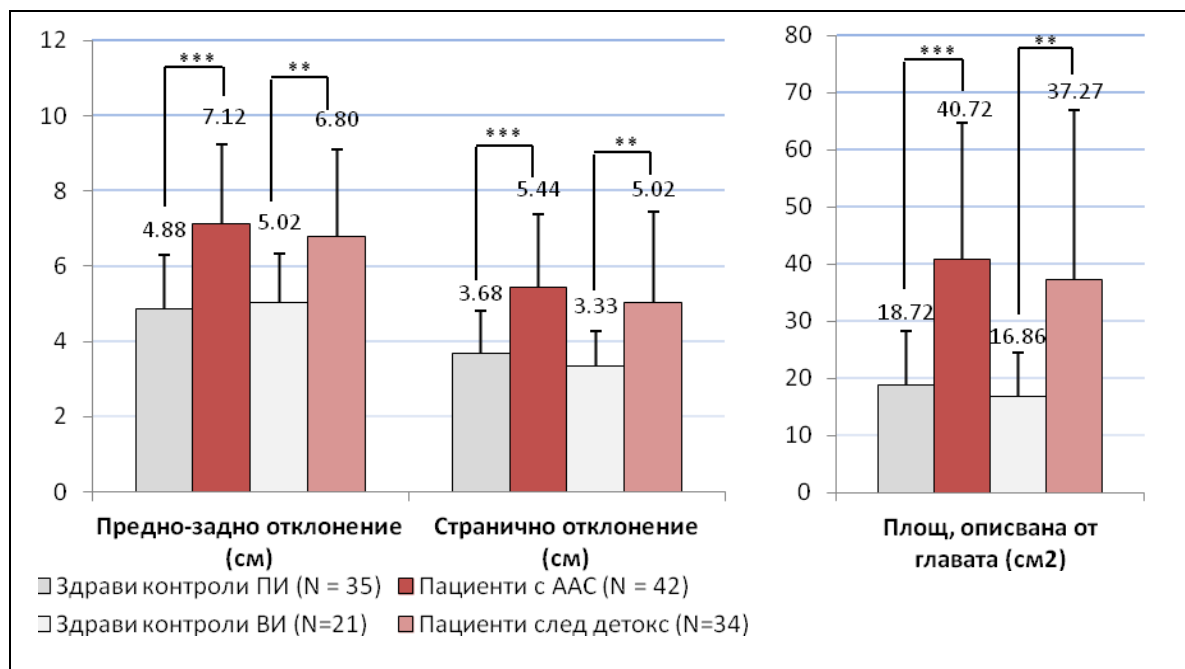
Характеристика	Общо средна±SD	Мъже средна±SD	Жени средна±SD	Значимост
Възраст на начало на алкохолна злоупотреба (години)	32.53±9.66	31.21±9.24	40.42±8.95	U=40; p < 0.05
Възраст на начало на физическа зависимост (години)	36.19±10.37	35.18±10	41.5±12.23	Не
Продължителност на злоупотребата (години)	10±7.97	10.9±8.2	4.58±3.17	U=45; p < 0.05
Продължителност на физическата зависимост (години)	4.05±5.53	4.1±5.83	3.75±4.19	Не
Тежест на зависимостта (1÷4 т.)	2.33±1.15	2.44±1.13	1.71±1.11	Не
Тежест на абстиненцията (сбор точки по CIWA-Ar)	10.05±5.5	10.06±5.8	10±3.63	Не
Възраст на първи контакт (години)	39.92±11	39.95±11.54	39.75±8.9	Не
Възраст на първа хоспитализация (години)	41.92±10.01	41.38±10.16	44.83±9.87	Не
Брой стационарни лечения	2.05±2.61	2.17±2.8	1.33±0.52	Не
Максимална алкохолна консумация за 24 часа (алкохолни единици)	35.65±13.73	36.56±13.9	31±12.7	Не

Краниокорпографски резултати

3.2.1 Сравняване на групата на пациентите и на здравите контроли по краниокорпографски показатели

Фигура 7 илюстрира сравнителния анализ между пациентите и здравите контроли по отношение на теста на Ромберг със затворени очи, направен със статистическия t-тест на Стюдънт и непараметричния U-тест на Ман-Уитни. Установихме, че по време на ААС болните се представят значително по-лошо от здравите по всички показатели на равновесието и тази разлика е от силна статистическа значимост ($p < 0.001$). След приключване на детоксикацията отново е налице значимо по-лошо представяне на пациентите, обаче разликата вече е с по-слаба значимост ($p < 0.01$).

Фиг. 7 Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и здрави контроли от теста на Ромберг със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения

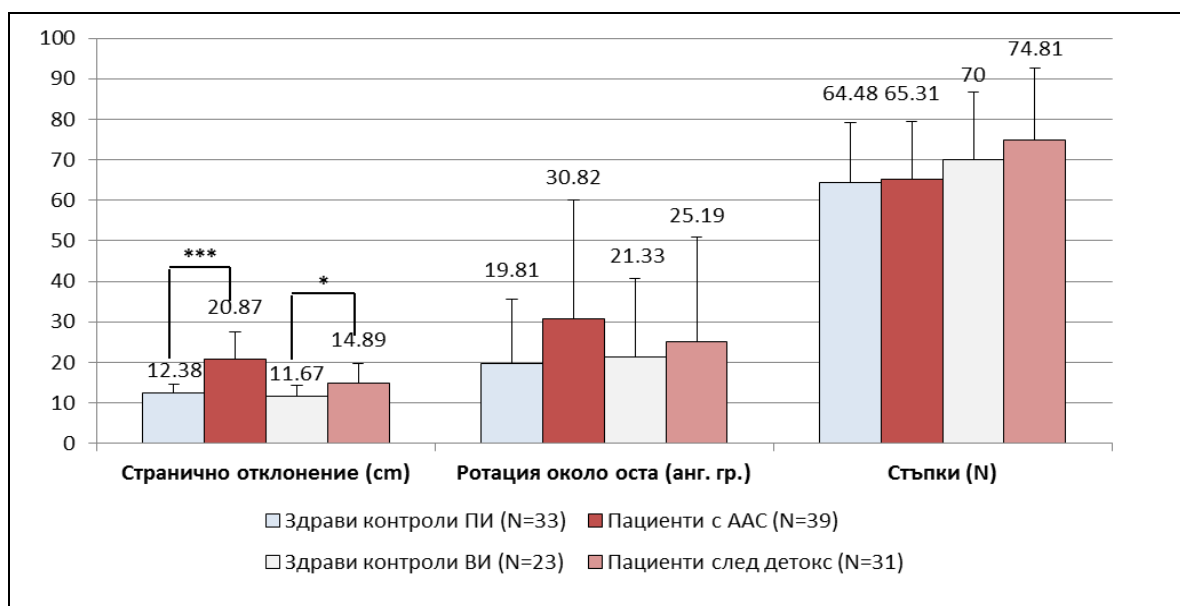


*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; ПИ - първо изследване; ВИ - второ изследване

За разлика от пробата на Ромберг, степинг-тестът разграничава пациенти от здрави само по показателя „странично отклонение”, вж. фиг. 8. Изследваните са с незначими разлики според ротацията около собствената телесна ос и броят направени стъпки ($p > 0.05$), въпреки че стойностите на ротацията видимо са доста по-високи при болните.

Отново, както и при статичната проба, статистическата разлика между страничното отклонение на групите болни/зdrави намалява след приключване на лечението на абстинентния синдром от $p < 0.001$ на $p < 0.05$. Това предполага подобрене на равновесните способности, още повече, че средните на двете изследвани групи чувствително се приближават при повторното изследване.

Фиг. 8 Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и контроли от теста на Унтербергер със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



*** $p < 0.001$; * $p < 0.05$; ПИ - първо изследване; ВИ - второ изследване

3.2.2 Динамика на краниокорпографските показатели при повторното ККГ-изследване

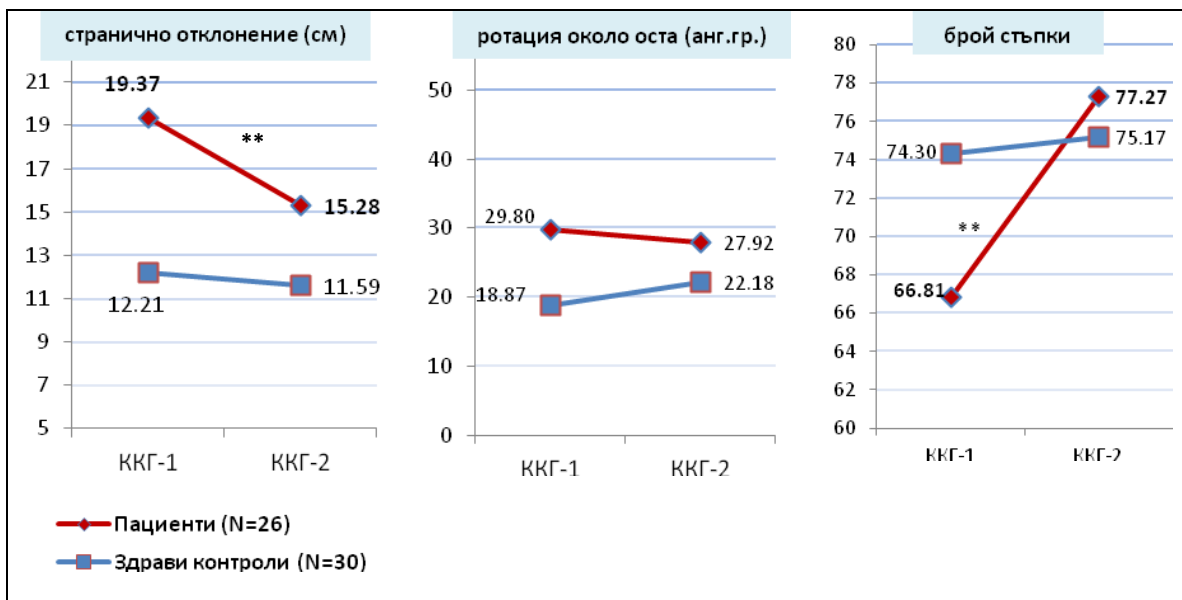
Цел на дисертацията е да изследва вътрегрупови динамики на краниокорпографските показатели и дали ако съществуват такива те са различни при групата на пациентите и групата на здравите лица. Затова ние проследихме тези от пациентите, които беше възможно да бъдат изследвани повторно и сравнихме техните резултати в динамика с тези на здравите контроли.

Не установихме статистически значима динамика на еквилибриометричните показатели при пробите на Ромберг със затворени и с отворени очи, $p > 0.05$, нито при пациентите, нито при контролите.

За разлика от тях обаче, при пробите на Унтербергер се намери, че латерално-медиалното отклонение намалява и това намаление е от статистическа значимост и при

двете състояния на зрителния анализатор, $p < 0.01$. При пробата със затворени очи след детокс пациентите значимо са увеличили броя на стъпките си, $p < 0.01$ (вж. фиг. 9). Анализът Repeated Measures of Anova установи наличието на значимо различно изменение на показателите „странично отклонение” (ЛатО) и „брой стъпки” за този интервал от време при здрави и при болни, $p < 0.05$. Това означава, че групите на болните и здравите се различават по измененията в тези показатели и че разликите са статистически значими.

Фиг. 9 Сравнение на динамиката в ККГ-резултатите при повторното изследване на пациенти и здрави контроли, *тест на Унтербергер със затворени очи*, средни стойности



** $p < 0.01$

3.2.3 Анализ на влиянието на тежестта на абстинентния синдром върху равновесните способности

Табл. 4 Данни от корелационен и регресионен анализ на резултатите от скалата за оценка на тежестта на абстиненция CIWA-Ag спрямо стойностите на ККГ-параметрите, статичен тест

Разглеждани показатели	Състояние	Статистически резултати				
		r	p	R ²	df	p
Предно-задно отклонение (см)	Затворени очи, N=42	0.44	0.004	0.19	1,40	0.004
	Отворени очи, N=36	0.353	0.035	0.12	1,34	0.035
Латерално-медиално отклонение (см)	Затворени очи, N=42	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	---	---	n.s.
Площ, описвана от главата (см ²)	Затворени очи, N=42	0.35	0.024	0.12	1,40	0.024
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	---	---	n.s.

N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$, r – коефициент на Пийърсън, R² – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

Табл. 5 Данни от корелационен и регресионен анализ на резултатите от скалата за оценка на тежестта на абстиненция CIWA-Ag спрямо стойностите на ККГ-параметрите, степинг-тест

Разглеждани показатели	Състояние	Статистически резултати				
		r	p	R ²	df	p
Латерално-медиално отклонение (см)	Затворени очи, N=42	0.35	0.028	0.13	1,37	0.022
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	0.15	1,37	0.015
Ротация около собствената ос (анг. гр.)	Затворени очи, N=42	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	---	---	n.s.
Стъпки (брой)	Затворени очи, N=42	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	---	---	n.s.

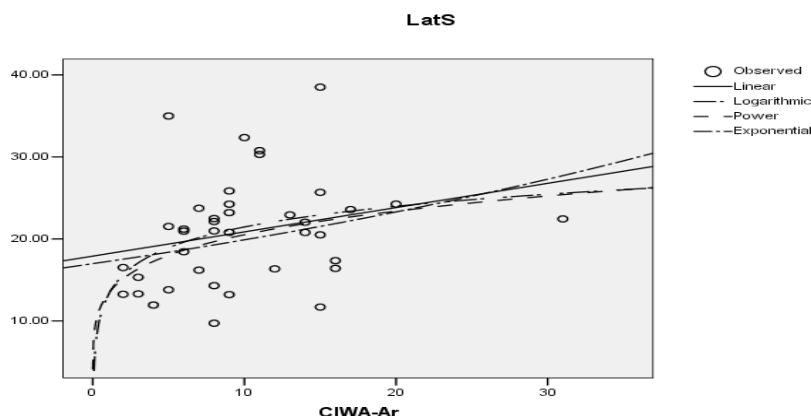
N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$, r – коефициент на Пийърсън, R² – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

Установихме, че тежестта на ААС оказва умерено силно влияние ($r = 0.3 \div 0.5$) върху ККГ-параметрите и в четирите проби и това влияние е само в права зависимост

(таблици 4 и 5). Това означава, че колкото по-тежък е алкохолният абстинентен синдром, толкова по-големи са стойностите на свързаните краниокорпографски параметри. При пробата на Ромберг със затворени очи сборът от точки по CIWA-Ar е в права корелация с предно-задното отклонение и с площта, описвана от главата. Тежестта на абстиненцията е по-силен фактор за предно-задното отклонение в сравнение с площта, описвана от главата, съотв. $R^2 = 0.19$ и $R^2 = 0.12$. При пробата на Ромберг с отворени очи абстинентния синдром има значимо влияние само върху предно-задното отклонение, $R^2 = 0.12$.

При пробата на Унтербергер влиянието на тежестта на абстиненцията върху равновесието е относително еднакво, независимо от зрителния анализатор. Единственият еквилибриометричен параметър, който показва зависимост от сбора по CIWA-Ar, е латерално-медиалното отклонение. Корелационният анализ установява умерено силна права зависимост между двете променливи. Регресионният анализ разкри, че връзката е със сложен нелинеен характер и се описва от степенна крива (вж. фиг. 10 – крива „Power“).

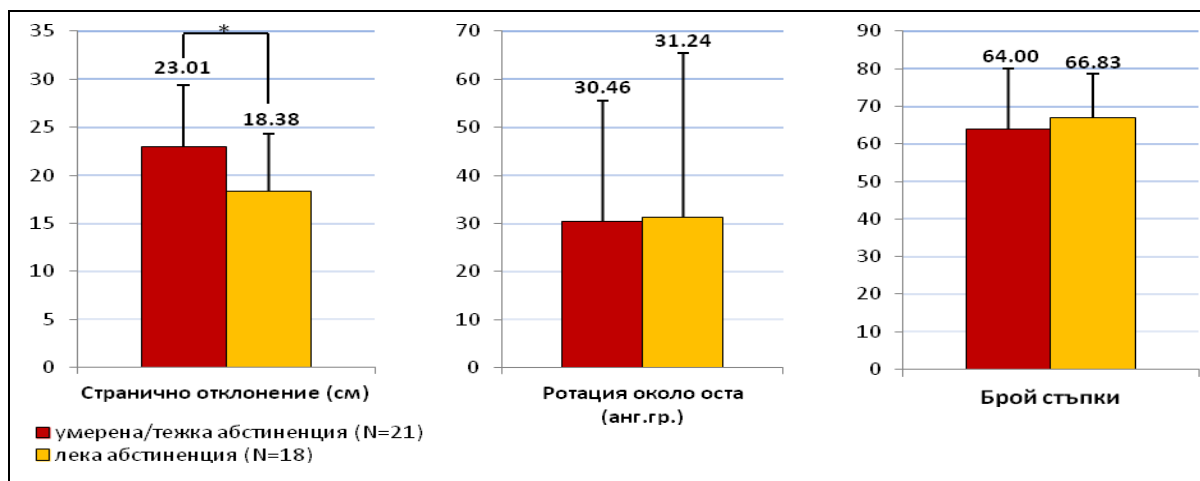
Фиг. 10 Връзка между латерално-медиалното отклонение (Lateral sway - LatS) и тежестта на абстинентния синдром, измерена чрез скалата CIWA-Ar, тест на Унтербергер със затворени очи, N=42



Когато дихотомизирахме групите пациенти според стойността на медианата на CIWA-Ar в четирите проби, статистически значима разлика между новосъздадените подгрупи се намери единствено в пробата на Унтербергер със затворени очи където пациентите

с умерена/тежка абстиненция (CIWA \geq 9 т.) имат по-голямо *латерално-медиално отклонение* в сравнение с тези с лека абстиненция, $U = 106$, $p < 0.05$ (вж. фиг. 11).

Фиг. 11 Сравнение на ККГ-параметрите в пробата на Унтербергер със затворени очи на двете подгрупи от пациенти, дихотомизирани по медианата на тежестта на абстиненцията



* $p < 0.05$

Обобщено, комп-УЗККГ установи, че увеличаването на тежестта на алкохолната абстиненция, оценена със скалата CIWA-Ar закономерно води до влошаване в равновесието. Тази връзка се намира както за статичната атаксия, основно чрез показателя „предно-задно отклонение“, така и за локомоторната атаксия, чрез показателя „странично отклонение“. Корелациите са умерено силни и са по-големи при изключване на зрителния анализатор, потвърждавайки по-високата чувствителност на съответните проби със затворени очи.

3.2.4 Влияние на хроничната алкохолна нокса върху ККГ-показателите

След като оценихме влиянието на остроото състояние, абстинентния синдром, върху равновесните способности, логиката научния подход е да оценим влиянието на хроничната алкохолна нокса чрез тежестта на алкохолната зависимост, продължителността на алкохолната злоупотреба и количеството максимална дневна консумация.

Табл. 6 Резултати от корелационен и регресионен анализ на влиянието на тежестта на алкохолната зависимост, измерена чрез скала от 1-4 т. върху ККГ-параметъра Латерално-медиално отклонение в пробата на Ромберг

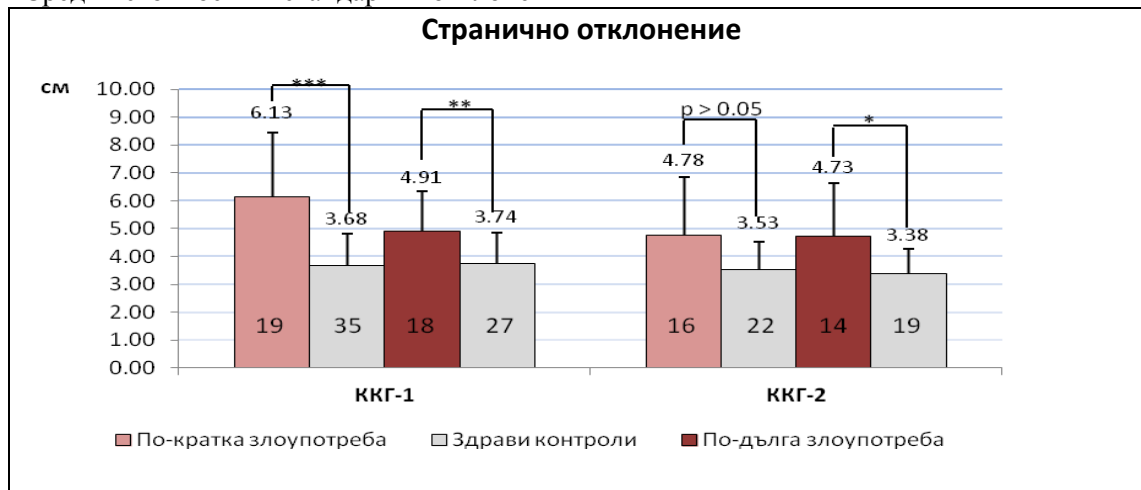
Разглеждани групи	Показател/Състояние	Статистически резултати				
	Латерално-медиално отклонение (см)	r	p	R ²	df	p
Пациенти в ААС	Затворени очи, N=42	0.38	0.036	0.14	1,29	0.036
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	---	---	n.s.
Пациенти след детоксикация	Затворени очи, N=34	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=27	---	n.s.	---	---	n.s.

N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$, r – коефициент на Пиърсън, R² – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

Тежестта на зависимостта оказва влияние само върху статичното равновесие и то се намира единствено в пробата на Ромберг със затворени очи. То се изразява в права зависимост на латерално-медиалното отклонение от тежестта на зависимостта, т.е. при по-тежка зависимост, латерално-медиалното отклонение (ЛатО) е по-голямо и обратно, при по-лека, ЛатО намалява (табл. 6). Тежестта на алкохолната зависимост е отговорна за 14% от измененията на параметъра.

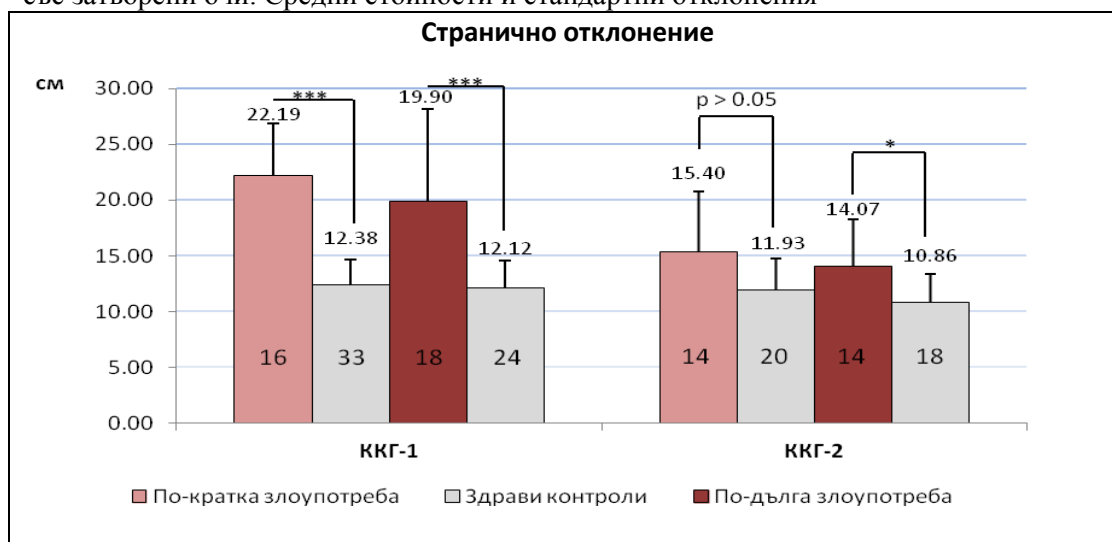
Докато в първото краниокорпографско изследване с пробата на Ромберг със затворени очи и двете подгрупи пациенти са значимо по-нестабилни от здравите контроли, то във второто това се установи само при подгрупата с „*по-дълга злоупотреба*”, дефинирана от медианата на общата група пациенти (вж. Фиг. 12). Нестабилността се изразява в по-голямо латерално-медиално отклонение. Останалите еквилибриометрични параметри – предно-задно отклонение и площ, описвана от главата – различават подгрупите пациенти от здравите както по време на ААС, така и след детокс по еднакъв начин.

Фиг. 12 Сравнение на страничното отклонение на пациентите, дихотомизирани според продължителността на алкохолната злоупотреба по време на ААС (ККГ-1) и след детокс (ККГ-2) със съответните групи здрави контроли. Проба на Ромберг със затворени очи. Средни стойности и стандартни отклонения



*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Фиг. 13 Сравнение на страничното отклонение на пациентите, дихотомизирани според продължителността на алкохолната злоупотреба по време на ААС (ККГ-1) и след детокс (ККГ-2) със съответните групи здрави контроли. Проба на Унтербергер със затворени очи. Средни стойности и стандартни отклонения

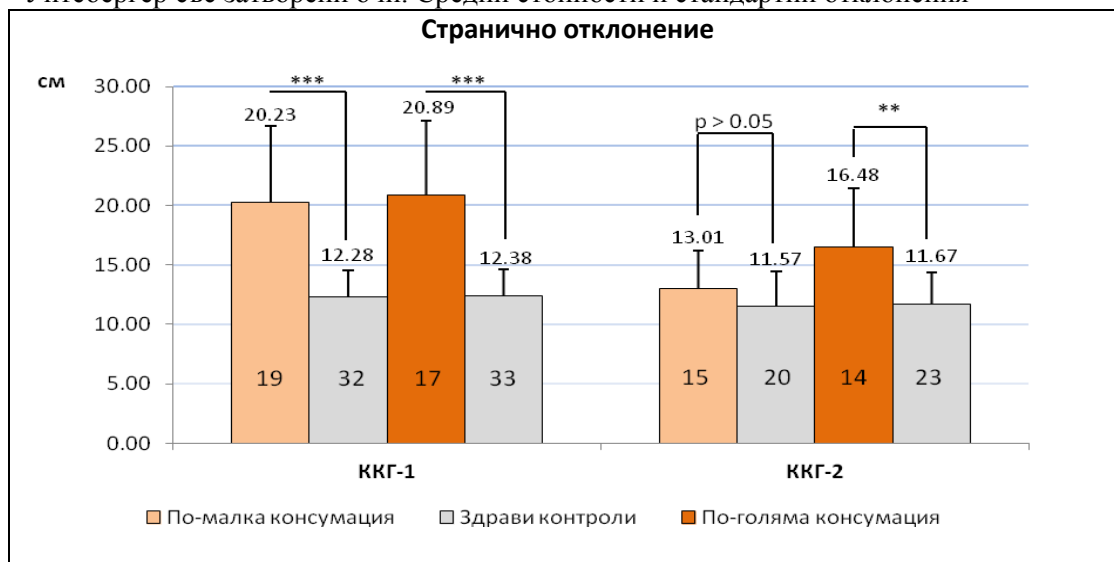


*** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

Тестът за динамично равновесие със затворени очи разграничава и двете подгрупи на болните от здравите контроли по време на ААС, но след приключване на абстиненцията равновесните отклонения при групата с по-кратка злоупотреба се нормализират (фиг. 13). При лицата с по-дълга злоупотреба атаксията персистира. Нарушенията се изразяват в увеличено латерално-медиално отклонение спрямо това на контролите, $p < 0.05$.

След детоксикация, подгрупата на пациентите с по-малка максимална дневна консумация (отново дефинирана според медианата за общата група пациенти) не се различават статистически от здравите контроли, $p > 0.05$ (вж. фиг. 14). В другата подгрупа атаксията персистира и се намира отново – в параметъра „латерално-медиално отклонение” в статичната и динамичната проба.

Фиг. 14 Сравнение на страничното отклонение на пациентите, дихотомизирани според максимално приеманото количество алкохол за 24 часа, по време на ААС (ККГ-1) и след детокс (ККГ-2) със съответните групи здрави контроли. Проба на Унтебергер със затворени очи. Средни стойности и стандартни отклонения



*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$

3.2.5 Чувствителност и специфичност на еквилибрийметричните показатели и тестове

Една от основните задачи на дисертационния труд е да се определи чувствителността и специфичността на метода краниокорпография при лица с алкохолен абстинентен синдром. За тази цел изследвахме с бинарна логистична регресия резултатите на пациентите спрямо тези на здравите според еквилибрийметричните показатели и според пробите. Най-голяма значимост се намери в стейпинг-теста със затворени очи и параметъра „странично отклонение”. След това определихме чувствителността и специфичността на този тест използвайки ROC-анализ.

От получените резултати от статистическия анализ можем да твърдим, че степента на сигурност на правилно дихотомизираните лица (т.е. разпознатите болни и здрави) е 90% при прагова стойност на страничното отклонение 13.79 cm, чувствителност 85% и специфичност 73%, изведени от координатите на кривата.

При останалите три теста отново ККГ-показателят с най-високи стойности на чувствителност и специфичност беше страничното отклонение. Сравнението между краниокорпографските тестове по чувствителност и специфичност за лицата с ААС може да се види на табл. 7. Вижда се, че тестът с най-висока специфичност, чувствителност и степен на сигурност е степинг теста със затворени очи.

Табл. 7 Сравнение на четирите ККГ-теста според тяхната чувствителност и специфичност

Тест	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Степен на сигурност (%)
Статичен затв. очи	79	74	79
Статичен отв. очи	75	63	82
Степинг затв. очи	85	73	90
Степинг отв. очи	79	71	79

3.2.6 Влияние на зрението като компенсаторен механизъм на равновесието

Зрението е съществен фактор за представянето на изследваните лица в пробите за равновесие като включването на зрителния анализатор има ефект на стабилизация. Това се установи както при статичните, така и при степинг-тестовете. По-надежден и директен начин да изследваме ефектите на зрението върху равновесието е чрез съпоставяне на резултатите на едни и същи лица от тестовете, извършени със затворени очи с резултатите от същите тестове с отворени очи.

Най-напред, установихме, че в пробата на Ромберг пациентите в състояние на абстиненция са по-нестабилни когато я изпълняват със затворени очи. Средно за групата когато не могат да виждат те имат по-голямо предно-задно отклонение и по-голяма площ, описвана от главата и тези разлики са от силна статистическа значимост, съответно $p < 0.001$ и $p < 0.01$. За сравнение, здравите контроли не показват влошаване

на статичното равновесие при изключване на зрителната функция в нито един от краниокорпографските параметри, $p > 0.05$.

След детоксикация, зрението вече не оказва толкова голяма роля върху девиациите в пробата на Ромберг, което се установи от изчислението със статистическия тест на Wilcoxon. Резултатите от последния не намериха значими разлики между пациентите при изпълнение на пробите без помощта на зрителния анализатор, $p > 0.05$.

При изпълнение на степинг-теста зрението оказва по-силен и многостранен ефект върху равновесието отколкото при статичния тест на Ромберг. Това е валидно както за пациентите, по време на ААС и след детокс, така и за здравите контроли в двете изследвания, ККГ-1 и ККГ-2. Зрението е фактор за стабилизация. Страничното отклонение при всички изследвани групи лица значимо се подобрява като неговите стойности намаляват когато зрителния апарат се включва. Същевременно ротацията около телесната ос много осезаемо отслабва, а броят на направените стъпки за времето на изследване нараства. Стойностите на нивата на значимост са $p < 0.001$ и $p < 0.01$, което показва една силна закономерност. Зрението подобрява локомоторната атаксия, изразена чрез латерално-медиалното отклонение и ротацията около оста независимо от състоянието на лицата (болни-здрави, абстиненция-след детокс)

3.2.7 Влияние на факторите „възраст”, „ръст” и „телесно тегло”

От корелационния и от регресионния анализ на пробата на Ромберг установихме, че *при здравите контроли* съществува умерена по сила права корелация ($r = 0.4$) на **възрастта** с параметрите „предно-задно отклонение” и „площ, описвана от главата”, което ще рече, че колкото повече нараства възрастта на изследваните лица, толкова повече се увеличават тези два показателя. Такава връзка не се откри при латерално-медиалното отклонение. Регресионният анализ потвърди тези резултати и нещо повече - изчисли, че влиянието на фактора на възрастта за измененията на гореспоменатите два параметъра е съответно 20% и 15%. Тези проценти всъщност не са високи и това означава, че други фактори вероятно оказват по-силно въздействие върху равновесните способности при здравите лица. За разлика от контролите обаче, представянето на *пациентите* в пробата на Ромберг по време на абстиненция не се е повлияло от

тяхната възраст. Единствено след детоксикация предно-задното отклонение се изменя под влияние на годините като възрастта представлява един сравнително нисък процент от възможните фактори (18%).

Табл. 8 Влияние на фактора „Възраст” върху показателя „латерално-медиално отклонение” при теста на Унтербергер

Разглеждани групи	Латерално-медиално отклонение (см)	Статистически резултати				
		r	p	R ²	df	p
Здрави контроли	Затворени очи, N=33	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=37	-0.3	0.038	0.13	1,35	0.028
Пациенти в ААС	Затворени очи, N=39	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=39	---	n.s.	0.12	1,31	0.045
Пациенти след детоксикация	Затворени очи, N=31	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=30	---	n.s.	---	---	n.s.

N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$, r – коефициент на Пийърсън, R² – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

Възрастта оказва влияние единствено върху показателя „латерално-медиално отклонение” в пробата на Унтербергер. За разлика от пробата на Ромберг, с възрастта пациентите подобряват равновесието в степинг-теста, тъй като връзката възраст-ЛатО е обратнопропорционална. Това е валидно както за здравите, така и за болните по време на ААС. След детоксикация такава връзка не се установява. Процентът от измененията на този краниокорпографски параметър обаче е нисък – 13% и 12% съответно за здравите и за болните (вж. табл. 8). Важно е да се отбележи, че възрастта е в средна по сила права корелация – $r = 0.437$ с продължителността на алкохолната злоупотреба. Всички твърдения трябва да бъдат обсъдени в светлината на тази връзка.

Ръстта не предизвиква значими изменения в кранио-корпографските параметри на пациентите, $p > 0.05$. Това се установи при *пробата на Ромберг*. За разлика от болните, при здравите контроли с повишаване на ръстта се увеличаваше латерално-медиално отклонение и тази права корелация е с умерена сила ($r = 0.4$). 20% от измененията на променливата ЛатО се дължат на фактора „ръст”. При изпълнение на пробата със

затворени очи обаче, ръстта загубва своето значение за равновесието, $p > 0.05$. Останалите кранио-корпографски параметри, които изследвахме в теста на Ромберг, не търпяха промени в резултат от ръстта. В *степинг-теста със затворени очи* ръстта също не променя значимо ККГ-показателите на пациентите.

Не се установиха статистически значими закономерности на *телесното тегло* и ККГ-показателите в нито една от *двете проби на Унтербергер* както при здравите контроли, така и при пациентите, $p > 0.05$. Биометричният параметър „телесно тегло“ оказва ефект единствено при здравите контроли, що се отнася до *теста на Ромберг*, и това е независимо от компенсаторната функция на зрителния анализатор. Теглото е в умерено силна права корелация с латерално-медиалното отклонение и площта, описвана от главата, т.е. колкото по-голямо е теглото, толкова по-големи са отклоненията на тези краниокорпографски-параметри. Регресионният анализ показва, че теглото е положителен причинен фактор за всички ККГ-параметри. Например 24% от измененията на площта, описвана от главата се дължат на фактора „телесно тегло“, което и най-силната установена причинно-следствена връзка между биометричен и краниокорпографски показател.

3.2.8 Анализ на зависимости между еквилибриометричните параметри

С цел да проучим в дълбочина механизмите на равновесието при пациенти и здрави контроли и да потърсим групови различия, анализирахме вътрешните връзки между краниокорпографските параметри, тъй като те може да съдържат потенциално важна информация, например дали пациентите използват други (нови) стратегии за стабилизация.

Резултатите показват, че еквилибриометричните параметри Предно-задно и Латерално-медиално отклонение са съставни на параметъра Площ, описвана от главата, и то силата на тази положителна връзка е значителна или голяма, както за пациентите, така и за здравите контроли. Пробата със затворени очи установява зависимости в повече от случаите и подсилва връзките между показателите. Тези връзки са с еднаква сила при групите на здравите контроли и тези на пациентите. При всички изследвани групи в състояние на премахната зрителна функция се намери, че предно-задното и латерално-медиалното отклонение са в значителна по сила права

корелация и немалък процент от измененията на единия параметър може да се обяснят с измененията на другия.

Колкото по-голямо е страничното телесно отклонение, толкова по-малко стъпки правят контролите и пациентите и това се наблюдава както в периода на ААС, така и след приключване на неговото лечение. ЛатО и Брой стъпки си влияят по-значимо при пациентите, изследвани след детоксикация в сравнение с останалите две разглеждани групи.

3.2.9 Анализ на влиянието на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности

При анализа на динамиката в ККГ-резултатите при отделните подтипове установихме, че след детоксикацията е налице промяна в някои от краниокорпографските показатели при пациентите от тип I и тип II, но не и при тези от тип IV. При второто изследване с пробата на *Унтербергер със затворени очи* пациентите с алкохолна зависимост тип I значително понижиха своето латерално-медиално отклонение, а броят на техните стъпки се увеличи ($p < 0.05$). В пробата на *Унтербергер с отворени очи* Тип II пациенти намалиха латерално-медиалното си отклонение и тази промяна е от статистическа значимост. Отделните подтипове алкохолна зависимост по Леш не показаха статистически значима динамика в своите ККГ-параметри когато бяха изследвани със статичните проби повторно, след края на детоксикацията, $p < 0.05$.

Въпреки че пациентите от трите подгрупи по Леш не показват динамика в пробите за статично равновесие вътрегрупово, междугруповото сравнение със здрави лица успя да улови значимо подобрене, което е валидно при тип I и тип II. От сравнението с резултатите на здравите контроли установихме, че пациентите от тип I единствени нормализират своите кранио-корпографски параметри (при това всичките три) в пробата на Ромберг със затворени очи след приключване на детоксикацията. При подгрупата на тип II се отчита понижаване на нивото на значимост в разликата със здравите контроли, което означава, че след лечението статичната атаксия на тези пациенти намалява.

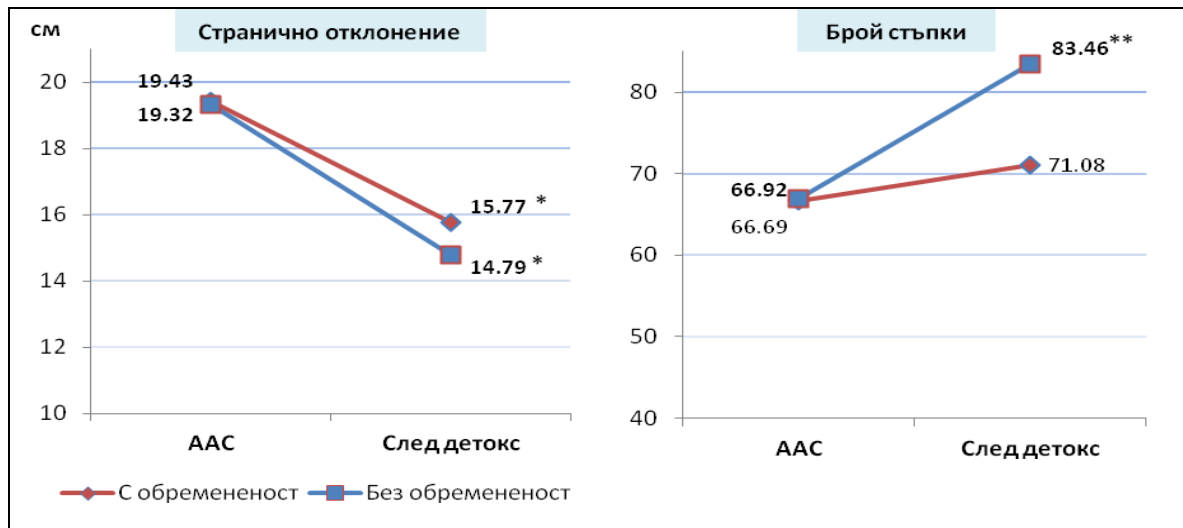
В пробата на Унтербергер със затворени очи всички подтипове пациенти, изследвани по време на алкохолна абстиненция бяха много по-нестабилни от здравите контроли, което се изразяваше в значително по-голямо латерално-медиално отклонение, $p < 0.001$. В останалите краниокорпографски параметри пациентите не се различаваха от здравите. Когато изследвахме пациентите след края на детоксикацията, разлика със здравите се намери само при лицата от тип IV по Леш, които продължаваха да бъдат с по-широко латерално-медиално отклонение. Останалите два подтипа бяха нормализирали своите равновесни способности, що се отнася до динамичното равновесие. При използването на зрението в степенг-теста кранио-корпографските резултати на подтиповете пациенти не се промениха. Отново всички те бяха значително по-нестабилни в сравнение със здравите контроли по време на абстиненция и само болните от тип IV показаха персистиране на тежестта на патологията след приключване на противоабстинентното лечение – $p < 0.05$.

Пациентите не се различаваха според принадлежността им към определен тип алкохолна зависимост по Леш ($p > 0.05$) по отношение на еквилибриометричните им резултати. Изключение е пробата на *Унтербергер със затворени очи след детоксикация*, при която алкохолно зависимите от тип IV имаха значително по-голямо латерално-медиално отклонение от останалите два типа, I и II, и тази разлика е от статистическа значимост, както се установи с еднофакторния дисперсионен анализ ANOVA и post hoc тестовете – $F(2,27) = 5.65$, $p < 0.01$, а тестовете на Ман-Уитни, извършени за сравнителен анализ на групите по двойки, потвърдиха тези резултати.

3.2.10 Анализ на влиянието на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти

В *пробата на Ромберг* не се установиха статистически значими промени в еквилибриометричните резултати на двете групи (с наследственост и без наследственост), когато бяха изследвани повторно, след края на детоксикацията, $p > 0.05$. *Пробата на Унтербергер* обаче улови значими различия между изследваните групи, единствено в степенг-теста *със затворени очи*.

Фиг. 15 Сравнение на динамиката в ККГ-параметрите „странично отклонение” и „брой стъпки” между пациентите, разделени по фактора „наследственост” при повторното изследване с *тест на Унтербергер със затворени очи*, средни стойности



** $p < 0.01$, $p < 0.05$

Въпреки че латерално-медиалното отклонение значително намалява, което се наблюдава и в двете групи пациенти, налице е съществено различие между тях, състоящо се в по-голямото увеличение на броя на стъпките след детоксикация в групата на лицата без наследственост с алкохолно разстройство.

Глава IV. Обсъждане

Сравнителен анализ на ККГ-резултатите на пациентите с тези на здравите контроли

Резултатите показват степенна корекция на нарушеното равновесие след приключване на детоксикацията и отразяват острия ефект на абстинентния синдром и персистиране на еквилибриометрична патология най-вероятно от церебеларен произход. В теста за статично равновесие атаксията се изразява във влошаване на всичките три изследвани показателя (предно-задно, латерално-медиално отклонение и площ, описвана от главата), а в теста за динамично равновесие е засегнато единствено медиално-латералното отклонение.

Откритието, че *страничното отклонение* при статичния тест също е увеличено при пациенти с алкохолна зависимост се дължи най-вероятно на спецификата на краниокорпографския метод, който установява отклонения от 1 мм без да е селективен за някое от двете направления, а именно сагитално и фронтално. Друга причина за чувствителността на този еквилибриометричен параметър може да се потърси в използването на проба с прибрани крака.

Има данни, че независимо от личностовото ниво на тревожност анксиогенни стимули предизвикват по-широко телесно олюляване при статични тестове с отворени очи. Това предполага, че преходни състояния на тревожност могат да модифицират обработването на различни сензорни потоци, ангажирани с контрола на равновесието (Hainaut, Caillet et al. 2011). Изглежда логично синдрома на тревожност при пациенти в състояние на абстиненция да допринася за влошаването на равновесните способности.

Анализ на ККГ-резултатите на пациентите

За разлика от теста на Ромберг, степинг-тестът установява значимо подобрене при пациентите след излизане от абстиненция. В такъв смисъл, изглежда че локомоторната атаксия е по-чувствителен маркер от статичната за разграничаване на стабилната от преходната патология и отразява подобрене в равновесните

способности на междугрупово ниво. ККГ-показателят „медиално-латерално отклонение” дава най-много информация за подобрието на равновесните способности, тъй като е независим от компенсаторната функция на зрението, за разлика от измерения брой стъпки на изследваните лица. Увеличаването на броя на стъпките след детоксикация би могло да се обясни с подобряване в емоционалното, волевото и енергетичното състояние състояните на пациентите. Известно е, че пациентите с депресия, особено на средна възраст и с меланхолни характеристики, имат бавна походка с малки крачки. Тяхната походката се нормализира с подобрието на афективното разстройство (Sanders and Gillig 2010). Увеличаването на броя на стъпките и намаляването на ротацията отразява подобрието в равновесните способности, което се подкрепя от свързаното с тези промени понижаване на страничното отклонение. В подкрепа на стабилизирането е и находката, че страничното отклонение е по-голямо, а броят на стъпките – значимо по-малък по време на ААС отколкото след детоксикация. Като обобщение на получените резултати, можем да кажем, че се потвърждават заключенията на първия екип, изследвал лица в абстиненция чрез степинг-теста, а именно, че краниокорпографията може обективно и количествено да отразява ефекта на лечението и подобрието на клинично ниво (Claussen and Haralanov 2002).

Резултатите потвърждават разглежданата от нас хипотеза, че с увеличаване ***тежестта на абстинентния синдром*** се влошават равновесните способности на пациентите. Увеличават се предно-задното отклонение и площта, описвана от главата в статичната проба. Още по-важна находка е, че степинг-тестът също е чувствителен на измененията на ААС. И в четирите краниокорпографски теста, извършени от пациентите по време на ААС еквилибриометричният показател с най-високи стойности на чувствителност и специфичност беше *страничното отклонение*.

Логистичната регресия на всеки от четирите теста, извършени от болните по време на ААС разкри, че с *най-висока чувствителност (85%) е степинг-тестът със затворени очи* при най-висока от останалите степен на сигурност на резултатите, 90%. Това се дължи на параметъра *странично отклонение*, при който стойности над 13.79 см разграничават абстинентни от здрави лица с 90% ниво на сигурност. Тези изчисления потвърждават цялостното ни клинично впечатление, изхождащо от хипотезата ни за по-голяма чувствителност на пробата за динамично равновесие и от логическия анализ

на краниокорпографските резултати. Потвърждава се хипотезата за по-голямата чувствителност на пробите за локомоторна атаксия. С малки различия, всички получени резултати еднозначно показват, че пробата на Ромберг е по-информативна за ефекта на хроничната алкохолна нокса, докато пробата на Унтербергер отразява в по-голяма степен влиянието на ААС върху равновесните способности. Чрез степинг-теста с изключване на зрителната компенсация ние построихме един диагностично-прогностичен модел на алкохолната абстиненция, приложим на индивидуално ниво.

Изглежда твърде вероятно, че лицата с по-малка давност на болестта са по-слабо неврологично увредени от хроничните токсични ефекти на алкохола и това се отразява в по-доброто и по-бързото възстановяване на равновесната функция. Важен резултат от дисертационния труд е, че комп-УЗККГ е в състояние да установи връзката продължителност на злоупотреба/максимална консумация – атаксия при алкохолно зависими лица, които нямат клинични симптоми на церебеларна атаксия или полиневропатия. Голяма част от референтните еквилибриометрични проучвания не изключват такава патология и това може да е основна причина да не установяват дозозависими ефекти.

Анализът на *влиянието на зрителната функция* върху равновесните способности потвърждава нейната компенсаторна роля. Освен това, сега ние имаме по-категорични основания да твърдим, че регистрираната с комп-УЗККГ патология при пациентите от извадката е от малкомозъчен произход, тъй като нашите резултати са в съзвучие с предишни данни, че телесното отклонение, асоциирано с предна малкомозъчна атрофия, може частично да бъде компенсирано чрез зрителен контрол. Новите данни в резултат на настоящия дисертационен труд са увеличеното странично отклонение при статичния тест и по-голямата чувствителност на степинг-теста. Без да имаме директно сравнение с най-използваните еквилибриометрични тестове, настоящите резултати индиректно подкрепят предимството на комп-УЗККГ пред останалите методи по отношение на неговата чувствителност.

За *влиянието на фактора „възраст“* върху равновесните способности можем да кажем, че то е относително по-силно при здравите лица отколкото при пациентите и че степинг-теста със затворени очи е по-малко чувствителен на неговото влияние. При здравите контроли *телесното тегло* оказва много по-силен и пространен ефект върху равновесието в сравнение с *ръстта*, което е в съзвучие с повечето проучвания, които

намират правопрпорционална зависимост на равновесните показатели с антропологичните параметри (Титянова Е. 2007; Chiari, Rocchi et al. 2002; Alonso, Luna et al. 2012). При групите на пациентите обаче, влиянието на биометричните параметри върху техните ККГ-показатели е по-слабо или в някои случаи (като конкретния) – липсващо.

Влияние на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности

Резултатите отразяват по-бързо възстановяване от декомпенсацията по време на острата криза (абстиненцията) и потвърждават концепцията на Леш за по-благоприятен ход на заболяването при тип I и тип II с по-малко усложнения в сравнение с тип IV. По-силното (по-трайно) влияние на хроничната токсична нокса се потвърждава от данните, че при второто изследване в степинг-теста със затворени очи пациентите от тип IV по Леш имат значимо по-голяма атаксия в сравнение с останалите подтипове пациенти.

Влияние на наследствеността върху равновесните способности при пациенти

Двете статични проби и степинг тестът със затворени очи са в състояние да установят вътрегрупови различия в равновесните способности на пациентите по фактора „наследственост“ за алкохолно разстройство. Потвърждава се и концепцията за *по-голяма уязвимост* при лицата с наследственост за алкохолно разстройство. Можем да заключим, че при тях декомпенсирането на равновесната функция в резултат на синдрома на отнемане е по-голямо. Изравняването на еквилибриометричните резултати на двете групи след детоксикация означава, че факторът „наследственост“ губи своето значение за равновесната функция.

Глава V. Изводи и приноси

5.1. Изводи

1. Резултатите от настоящото проучване показват, че компютризираната ултразвукова краниокорпография може обективно и количествено да отразява ефекта на лечението и подобрението на клинично ниво.
2. Еквилибриометричният показател с най-високи стойности на чувствителност и специфичност към синдрома на отнемане е *страничното отклонение*. Има основания този показател да се приеме за маркер на тежестта на алкохолната абстиненция. Той е независим от компенсаторната функция на зрението.
3. Локомоторната атаксия е по-чувствителен маркер от статичната за разграничаване на преходната от стабилната патология. *Степинг-тестът със затворени очи* отразява в по-голяма степен влиянието на ААС върху равновесните способности, докато статичният тест е по-информативен за ефекта на хроничната нокса.
4. Нова находка на настоящия дисертационен труд е персистирането на увеличеното *странично отклонение* при статичния тест след детоксикация. Макар и без директно сравнение с най-използваните еквилибриометрични тестове, настоящите резултати индиректно подкрепят хипотезата, че Комп-УЗККГ има предимство пред останалите методи с по-голямата си чувствителност към налична патология в равновесните функции.
5. Зрителният анализатор оказва влияние върху равновесните способности, но това влияние при болните не е достатъчно за да компенсира дисбаланса напълно. Компенсаторната функция на зрението в степинг-теста се изразява в понижаване на страничното отклонение, увеличаване броя на стъпките и намаляване на ротацията. Връзките между трите показателя разкриват, че увеличаването на направените стъпки и намаляването на ъгъла на ротация отразяват подобрение в равновесните способности.

6. От антропометричните фактори с най-голямо значение за равновесието при пациентите е възрастта (права корелация), но за разлика от здравите контроли, ръстта и телесното тегло не оказват значимо влияние.
7. Поради изразената абстинентна симптоматика и липсата на тежка хронична патология в равновесната функция тип I по Леш показват най-силно подобрение и най-бързо възстановяване. Единствено тип I имат запазени зрителни компенсаторни възможности за поддържане на статично равновесие дори по време на ААС. Тип IV имат най-изразени трайни увреждания на равновесието.
8. Потвърждава се концепцията за *по-голяма уязвимост при лицата с наследственост* за алкохолно разстройство. Можем да заключим, че при тях декомпенсирането на равновесната функция в резултат на синдрома на отнемане е по-голямо. Фамилната обремененост влияе негативно върху използването на компенсаторната функция на зрителния анализатор.

5.2. Приноси

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път се изследват лица в състояние на алкохолна абстиненция чрез обективния метод на компютризираната ултразвукова краниокорпография, като някои от тях са проследени в динамика. В тази връзка, един от най-важните приноси е, че за първи път се установява възможността за разграничаване на преходни (свързани със самия ААС) от трайни (свързани с патологичния ефект на хроничната алкохолна нокса) нарушения в равновесието.
2. За първи път прецизно се измерва степента на декомпенсация на равновесните функции по време на ААС. В същото време обективно се измерва и остатъчната патология, дължаща се на хроничната алкохолна нокса.
3. За първи път се установява, че локомоторната атаксия е по-чувствителен обективно измерим маркер в сравнение със статичната атаксия при разграничаване на преходната от стабилната равновесна патология по време на ААС.

ПРИНОСИ С КЛИНИКО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

4. Прецизното измерване на отделните краниокорпографски показатели даде възможност за първи път да бъде установено, че най-чувствителният показател за локомоторна атаксия по време на ААС е страничното отклонение при степенг-теста. Това позволява той да се използва в бъдещи проучвания като обективно измерим маркер за тежестта на ААС и чрез него обективно да се измерва и сравнява (междугрупово и вътрегрупово) ефективността на приложената терапия.
5. За първи път се установява, че степенг-тестът в по-голяма степен отразява влиянието на ААС върху равновесните функции, докато статичният тест е по-информативен за трайно увредените равновесни функции вследствие на хроничната алкохолна нокса. Степинг-тестът със затворени очи е и най-слабо чувствителен към влиянието на изследваните странични фактори.
6. За първи път в България е проведено проучване, в което пациентите са субгруппирани според типологията на алкохолната зависимост на Леш и се установяват и потвърждават различия, вкл. в равновесните функции между отделните подтипове по Леш, което е предпоставка за валидиране на типологията у нас.

Публикации във връзка с темата на дисертацията:

1. Женков, В., Терзииванова, П. и С. Тотева. Невробиологични основи на алкохолизма - последни открития в светлината на типологията на алкохолната зависимост на Lesch. Рецептор, 2008, №2, 13-21
2. Женков, В. и С. Хараланов. Нарушения в статичното равновесие при алкохолно зависими лица по време на абстиненция. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2009, №2, 16-20
3. Женков, В. и С. Хараланов. Нарушения в динамичното равновесие при алкохолен абстинентен синдром. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2009, №4, 18-23
4. Женков, В. и С. Хараланов. Ранна диагностика на нарушения в равновесието при хронична алкохолна злоупотреба. Двигателни нарушения, 2009, №6, 1-2, 5-15
5. Женков, В. и С. Тотева. Съвременни клинични и невробиологични познания за алкохолния синдром. Рецептор, 2010, №1, 9-24
6. Jenkov, V. and S. Haralanov. Use of Computerized Ultrasonic Craniocorpography for Monitoring of Alcohol Withdrawal Syndrome by Measurement of the Equilibrium. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 2013, 66, №8, 1139-1144

Участие в научни прояви във връзка с темата на дисертацията:

1. Vasil Jenkov and Svetlozar Haralanov. Impairments in Postural Stability During Somatic Alcohol Withdrawal. 12th Congress of European Society for Biomedical Research of Alcoholism – ESBRA. Helsinki, Finland, 7-10.06.2009

Summary

Background: Even in small quantities alcohol is found to deteriorate the motor, balance abilities and the abilities for motor coordination in healthy persons due to its fast action over the cerebellum and basal ganglia. The body sway is in a direct relationship with BAC. Balance of alcohol dependent subjects has been tested during relapse and mostly in a state of remission. It is found that the group of patients with no symptoms of Wernicke's encephalopathy and of polyneuropathy has ataxia of cerebellar origin. The instrumental equilbriometric methods detect balance abnormalities twice more often than the clinical examination. The ataxia is greater in subjects with longer duration of disease, higher alcohol consumption and of Lesch Type IV and is found in body sway in anterior-posterior direction. The locomotor ataxia is not sufficiently studied though there is some data about its potential superiority over the static methods. Alcohol patients in a state of withdrawal also have balance impairments although the data is very scarce and this only study used cranio-corpo-graphy. Specifically, the lateral body sway in the stepping test is in a direct relationship with the degree of alcohol withdrawal and reduces after detoxification. There is no consensus over the validity of scales rating the withdrawal and so it is important to implement an objective method for monitoring the therapy. *Aims:* The main objective is to search for equilbriometric markers of alcohol withdrawal by means of computerized ultrasonic cranio-corpo-graphy. We also aimed to study the effects of vision, biometric parameters, type of dependence, family history for alcoholism, duration and degree of illness over the balance. *Results and discussion:* Our results show that the computerized USCCG objectively and quantitatively reflects the effect of treatment and the improvement at clinical level. The cranio-corpo-graphic parameter with highest values of sensitivity and specificity is the lateral body sway in the stepping test with eyes closed. This parameter could be accepted for marker of the degree of alcohol withdrawal. It is independent from the compensatory function of vision. The locomotor ataxia is more sensitive marker than the static for differentiating the transient from the stable pathology. The stepping test with eyes closed is reflecting to a higher degree the effect of the withdrawal over the balance while the stance test is more informative for the effect of the chronic alcohol damage. The vision is not sufficient to fully compensate the imbalance. The increase of number of steps and the decrease of body rotation and lateral body sway reflect improvement in balance. From the biometric factors the one with the biggest effect over the balance is the age (direct correlation) but unlike the healthy controls, the height and weight don't have a significant effect in patients. Lesch Type I patients show quicker and better improvement due to the prominent withdrawal syndrome and the lack of severe stable pathology of equilibrium. Type IV patients have the most prominent stable impairments in balance. This study also confirms the concept of a higher susceptibility of subjects with family history for alcohol disorder.