

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА „ПСИХИАТРИЯ“

Д-Р ВАСИЛ ПЛАМЕНОВ ЖЕНКОВ  
АСИСТЕНТ В КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ КЪМ  
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

**ОБЕКТИВНО МОНИТОРИРАНЕ НА АБСТИНЕНТЕН  
СИНДРОМ ПРИ АЛКОХОЛИЗЪМ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН  
„ДОКТОР“ ПО МЕДИЦИНА

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ДОЦ. СВЕТЛОЗАР ХАРАЛАНОВ, Д.М.

СОФИЯ, 2014

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>Въведение.....</b>	<b>6</b>
<b>Глава I. Литературен обзор.....</b>	<b>8</b>
1. Формиране на биологична зависимост и значение на ААС.....	8
2. Клиника на алкохолния абстинентен синдром.....	9
3. Патофизиология на ААС.....	13
4. Динамика на ААС при прогресиране на алкохолната болест.....	17
5. Клинични методи на изследване на лица с алкохолен абстинентен синдром.....	20
6. Неврофункционални изследвания върху хроничната алкохолна злоупотреба и системите, свързани с равновесието.....	22
7. Анатомичният субстрат на нарушенията в равновесието.....	26
8. Методи за изследване на равновесието при лица с алкохолна зависимост.....	28
9. Изследвания на равновесието при алкохолно зависими.....	31
10. Влияние на наследствената обремененост и пренаталната експозиция с алкохол върху постуралния контрол.....	35
11. Заключение.....	36
<b>Глава II: Цел, задачи, контингент и методология на дисертационния труд.....</b>	<b>38</b>
2.1 Цел, задачи и хипотези.....	38
2.2 Контингент и методология.....	41
Участници.....	41
Метод.....	45
Статистически анализ.....	49
<b>Глава III: Резултати.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 Характеристики на извадката от пациенти.....</b>	<b>51</b>
3.1.1 Социодемографски характеристики на извадката според пола.....	51
3.1.2 Социодемографски характеристики на извадката според типа алкохолна зависимост по Леш.....	52
3.1.3 Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба	

според пола.....	54
3.1.4 Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според типа на алкохолната зависимост по Леш.....	59
<b>3.2 Краниокорпографски резултати.....</b>	<b>64</b>
3.2.1 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на пациентите с тези на здравите контроли по време на алкохолен абстинентен синдром и след детоксикация.....	64
3.2.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на групите пациенти, изследвани по време на ААС и след детоксикация.....	67
3.2.3 Динамика на краниокорпографските показатели при повторното ККГ-изследване.....	69
3.2.4 Анализ на влиянието на тежестта на абстинентния синдром върху равновесните способности.....	71
3.2.5 Чувствителност и специфичност на еквилибриометричните показатели и тестове.....	74
3.2.6 Анализ на влиянието на тежестта на алкохолната зависимост върху равновесните способности.....	75
3.2.7 Влияние на продължителността на алкохолната злоупотреба върху равновесните способности.....	77
3.2.8 Влияние на количеството максимална дневна консумация на алкохол върху равновесните способности.....	81
3.2.9 Влияние на фактора „Зрение” върху равновесните способности.....	82
3.2.10 Влияние на фактора „възраст” върху равновесните способности.....	85
3.2.11 Анализ на влиянието на биометричния параметър „Ръст” върху равновесните способности.....	87
3.2.12 Анализ на влиянието на биометричния параметър „Тегло” върху равновесните способности.....	87
3.2.13 Анализ на зависимости между еквилибриометричните параметри.....	89
3.2.14 Анализ на влиянието на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности.....	91
3.2.15 Анализ на влиянието на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти.....	95
<b>Глава IV: Обсъждане.....</b>	<b>101</b>

<b>4.1 Обсъждане на краниокорпографските резултати.....</b>	<b>101</b>
4.1.1 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на пациентите с тези на здравите контроли по време на алкохолен абстинентен синдром и след детоксикация.....	101
4.1.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на групите пациенти, изследвани по време на ААС и след детоксикация.....	104
4.1.3 Динамика на краниокорпографските показатели при повторното ККГ-изследване.....	105
4.1.4 Влияние на тежестта на абстинентния синдром върху равновесните способности.....	106
4.1.5 Влияние на тежестта на алкохолната зависимост върху равновесните способности.....	107
4.1.6 Влияние на продължителността на алкохолната злоупотреба върху равновесните способности.....	108
4.1.7 Влияние на количеството максимална дневна консумация на алкохол върху равновесните способности.....	109
4.1.8 Влияние на фактора „зрение” върху равновесните способности.....	110
4.1.9 Влияние на фактора „възраст” върху равновесните способности.....	113
4.1.10 Влияние на биометричния параметър „ръст” върху равновесните способности.....	115
4.1.11 Влияние на биометричния параметър „тегло” върху равновесните способности.....	115
4.1.12 Зависимости между еквилибриометричните параметри.....	116
4.1.13 Влияние на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности.....	118
4.1.14 Влияние на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти.....	121
<b>ГЛАВА V: Изводи и приноси.....</b>	<b>124</b>
<b>5.1. Изводи.....</b>	<b>124</b>
5.1.1. Изводи относно влиянието на алкохолния абстинентния синдром и това на хроничната алкохолна нокса върху краниокорпографските резултати.....	124
5.1.2. Изводи относно чувствителността на пробите за статично и динамично равновесие и техните параметри при изследваните групи лица.....	125

5.1.3. Изводи относно влиянието на други изследвани фактори върху краниокорпографските резултати.....	126
<b>5.2. Заключение.....</b>	<b>127</b>
<b>5.3. Приноси.....</b>	<b>127</b>
5.3.1. Приноси с оригинален характер.....	127
5.3.2. Приноси с клинично-приложен характер.....	128
<b>6. Литература.....</b>	<b>130</b>
<b>7. Приложения.....</b>	<b>142</b>

## Въведение

Етанолът е депресант на централната нервна система (ЦНС), тъй като при употребата му, най-общо казано, се потиска мозъчната активност. Промененият баланс между възбудни и задръжни невромедиатори в мозъка при алкохолно опиване е основната причина за седацията, амнезията и атаксията, в см. на нарушено равновесие и походка (Tambour and Quertemont 2007). И малки количества алкохол при здрави лица влошават двигателните, равновесните и координационните способности, поради бързото му въздействие върху малкия мозък и базалните ганглии (стриатума) (Nieschalk, Ortmann et al. 1999; Mallinson, Longridge et al. 2008; Blomeley, Cains et al. 2011).

Употребата на алкохол (дори и инцидентна) увеличава освобождаването на допамин, серотонин и ендогенни опиоиди, което е в основата на неговия позитивен подкрепящ ефект и развитието на зависимост, а от най-голямо значение за формирането на зависимост е мезокортиколимбичната допаминова система (Хараланов С., Хараланова Е. и Шкодрова Д. 2008). Префронталният кортекс и неговите сложни връзки с базалните ганглии също вероятно участва в острите подкрепящи (възнаграждаващи) ефекти на алкохола. Освен това, префронтални инхибиторни рецептори може да допринасят за дисрегулация в други мозъчни региони като церебелума. Базалните ганглии, церебелума, амигдалата и хипокампуса вероятно заедно допринасят за формиране на алкохолен навик. И накрая, приемът на алкохол води до увеличаване на ендогенните опиоиди – ендорфини и енкефалини във вентралната тегментална област и нуклеус акумбенс. Опиоидните рецептори частично модулират освобождаването на допамин в тези области, което например е в основата на терапевтичния ефект на противорецидивния медикамент Налтрексон,  $\mu$ -опиоиден антагонист (Tambour and Quertemont, 2007).

Зависимостта към психоактивни вещества (ПАВ) може да се дефинира като компулсия за търсене и приемане на наркотик, загуба на контрол върху приема и поява на негативно емоционално състояние когато липсва достъп до веществото. Тя може да бъде концептуализирана като разстройство, което

прогресира от импулсивност (позитивна подкрепа) към компулсивност (негативна подкрепа) като импулсивността често преобладава през ранните, а компулсивността – през терминалните стадии. Негативното емоционално състояние, което представлява стадия на *абстиненцията* се състои от ключови мотивационни елементи, такива като хронична раздразнителност, емоционална болка, физическо неразположение, дисфория, алекситимия и загуба на мотивация към естествени награди (Кооб 2009). Поради това, абстиненцията е рисков фактор за поддържане и рецидив на проблемната алкохолна употреба. В това състояние могат да се установят координационни, равновесни и двигателни симптоми на церебеларна дисфункция в резултат на токсична алкохолна увреда, на тиаминов дефицит или със смесена етиология. Тези симптоми, и в частност атаксията, биха могли да имат стойност за обективното мониториране на абстинентния синдром чрез количественото им измерване и потенциалната им връзка с тежестта на синдрома. Инструменталното изследване на компенсаторните възможности на системите за равновесие, които на теория са значително засегнати през острия период на отнемане на алкохола, ще даде възможност да се проучат нови опции за обективна оценка на лечението на абстинентния синдром, което на свой ред би могло да доведе до намаляване на риска от рецидив на заболяването.

## ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### Формиране на биологична зависимост и значение на ААС

При хронична алкохолна употреба в прекомерни количества в организма възникват противоположни на ефектите на острата употреба промени, с които да се противопостави на хронично повишените алкохолни нива в кръвта и да се адаптира към трайно променените условия на функциониране. Тези невродиадаптивни промени водят до изграждането на *толеранс*, който се изразява в постепенно понижаване на ефектите на алкохола и необходимостта да се приемат все по-големи количества, за да се постигнат същите ефекти. Способността на организма да толерира все по-високи дози се дължи на поне три вида толеранс: поведенчески, който отразява способността на лицето ефективно да изпълнява задачи (когнитивни и двигателни) въпреки ефектите на алкохола, фармакокинетичен или адаптация на метаболизиращите системи, за да може да се ускори елиминацията и фармакодинамичен или клетъчен, който е най-съществен и според някои автори формира ядрото на зависимостта. Хроничната свръхконсумация на алкохол води до трайно нарушен баланс между различни възбудни и задръжни невромедиатори в главния мозък. Този дисбаланс е различен от невротоксичните нарушения при острото опиянение и най-общо казано, симптомите на абстиненция са противоположни на тези на острото действие на наркотичните вещества и алкохола (И. Куценок и Г. Димитров, 2004; Tambour and Quertemont, 2007; Clapp, Bhave et al. 2008). Когато зависимите към алкохол лица рязко намалят или съвсем прекратят пиенето, той се изявява клинично - обективно и субективно - под формата на алкохолен абстинентен синдром (ААС) или още наречен – „синдром на отнемане”. С други думи, организмът, който се е адаптирал към хроничната етанолова интоксикация, се дезадаптира. Нарушава се неговата хомеостаза.

Абстинентният синдром се признава от всички автори, които се занимават с проблемите на алкохолизма, за белег на биологична зависимост към алкохола (Д. Владимиров, 1991). Мнозинството специалисти приемат, че абстинентният синдром е най-сигурният критерий за установяване на



алкохолната болест (В. М. Баншиков, Т. А. Невзорова, 1969; De Witte et al., 2003) или поне един от най-важните критерии, наред с промяната в толеранса, обесивното и компулсивно влечение към алкохол и промяната в типа на опиване (С. Тотева, 1989). Има автори, които застъпват тезата, че ААС е задължителен критерий за поставянето на диагноза „алкохолна зависимост” (De Witte, Pinto et al. 2003). Според изтъкнатия изследовател в областта на алкохолизма Марк Шакит, в анамнезата си 50% от алкохолно зависимите са имали обикновено леки абстинентни симптоми (Schuckit 2006). Т. Станкушев (1977) при клиничното изследване на 1452 болни, постъпили за лечение в клиника за прекратяване на пиенето описва, че над 94% са имали абстинентен синдром. Без данни за наличие на ААС руските нарколози, а също и Станкушев приемат, че не може да съществува алкохолна зависимост, а само злоупотреба. Като правило, абстинентният синдром се развива след 2-7 години алкохолна злоупотреба. В редки случаи, при подрастващи и при изключително интензивна консумация, ААС се формира значително по-бързо – в рамките на 1-1,5 години. Има данни, че ААС е необратимо изменена реакция на организма към алкохол; например след лечение и многогодишно въздържание от пиене, при рецидив той се наблюдава отново (Г. М. Энтин, 1990). По-добро разбиране на неговите разнообразни биологични механизми ще бъде ключа към създаването и прилагането на подходящо фармакологично лечение на абстиненцията, както и към нова, по-успешна противорецидивна терапия.

### **Клиника на алкохолния абстинентен синдром**

Клинично в повечето случаи се развива вегетативен синдром с гастроентерологични, сърдечносъдови, неврологични и психиатрични симптоми. Пациентите са намалили или напълно спрели значителната и продължителна алкохолна употреба и в следващите 6 до 24 часа започват да имат поне два от тези симптоми: 1. хиперактивност на автономната нервна система (хиперхидроза и/или тахикардия - над 100 уд./мин.), 2. тремор, 3. безсъние, 4. гадене или повръщане, 5. преходни зрителни, тактилни или слухови илюзии или халюцинации, 6. психомоторна ажитация, 7. тревожност, и 8. епилептиформни пристъпи по типа “grand mal” (APA 2000; Esel 2006). На

практика болните рядко престават да пият отведнъж, рязко, а много често намаляват дозите постепенно и се наблюдава смесена картина от прояви на абстиненция и остатък от острото алкохолно въздействие - или - опиянението (Н. Н. Иванец и А. Л. Игонин, 1987).

Според А. А. Портнов и И. Н. Пятницкая (1971) абстинентният синдром най-често трае около 5 дни, но в някои случаи продължителността на абстинентните явления може да бъде 10-15 дни. Някои симптоми, като например безсънието, повишеното кръвно налягане и лек тремор, могат да продължат седмици и месеци (И. Куценок и Г. Димитров., 2004, Леш и сътр., 2011). Г. М. Энтин (1990) описва „статокинетични” симптоми на ААС: усилващ се тремор на ръка, език, а по-нататък – и общ тремор, нарушена координация на движенията – адиадохокинеза, неустойчивост в позата на Ромберг, нестабилна походка, пропуски в носо-показалечната проба и др. Някои български автори също са описали атаксично-дизартрични прояви и вертиго при изразен абстинентен синдром (С. Влаев и С. Тотева, 1988).

Съществува двуфазовост в развитието на ААС – в началото след прекъсване на алкохолната употреба симптомите, макар и не едновременно, се усилват до достигане на максимум, след което постепенно и отново не едновременно, отслабват. Треморът, чувството за разбитост, диспептичните и сърдечносъдовите оплаквания се развиват най-напред (от 6-12 часа след последната алкохолна консумация), простите халюцинации и припадъците – от 24-28 часа, алкохолният делир – от 3-5-ти ден от абстиненцията (Bayard, McIntyre et al. 2004).

Според едно направление в наркологията, проявите на алкохолната зависимост се определят от принадлежността към даден тип алкохолизъм. Схващането за алкохолната зависимост като нееднородно заболяване е причина за създадените класификации или „типологии” (Tambour and Quertemont 2007). Според Т. Станкушев (1989) има достатъчно основание да се приеме, че концепцията за алкохолизма като единно състояние (синдром, болест) трябва да бъде заменена с разбирането за алкохолизма като мултиплен синдром. При този мултиплен синдром може да има различна степен на изразеност на отделните му прояви, както и различни невробиологични механизми и психологични фактори, водещи до развитието му. Една от най-разпространените типологии и една от

най-много изследваните, с предимства в методологията на разработване и доказателства за установените алкохолни фенотипове, е тази на О. М. Lesch (Schlaff, Walter et al. 2011). Типовете по Lesch могат да бъдат обобщени по следния начин:

1) тип I (“модел на алергия”) се състои от лица, които имат тежки абстинентни симптоми като триизмерен тремор, профузни изпотявания („мокра абстиненция”), неспокойство и/или епилептични гърчове (които могат да възникнат на първия или втория ден след прекратяване на алкохолната употреба). Абстинентните симптоми се развиват бързо (често за часове), могат да прогресират до делириум тремор и се дезактуализират за няколко дни. Пациентите пият, за да потиснат сериозните абстинентни прояви, при тях дозировките на бензодиазепините, „златният стандарт” в лечението на ААС, са най-високи;

2) тип II (“модел на тревожност и конфликт”) се характеризира с употреба на алкохол с цел анксиолиза и решаване на конфликти. Абстиненцията при тази подгрупа пациенти включва преходни тревожни/депресивни симптоми, белези на физическо напрежение (с повишено кръвно налягане и ускорена сърдечна честота), потене на ръце и лек двуизмерен тремор. В историята на заболяването не се срещат епилептични припадъци или полиневропатия. Продължителността на ААС е около две седмици;

3) основната характеристика на тип III е предхождащо афективно разстройство, най-често рекурентно депресивно или биполарно (“алкохолът като антидепресант”). По време на абстиненцията, подобно на тип II, тип III пациентите също показват лек двуизмерен тремор, слабо изпотяване на ръцете и напрегната, но стабилна сърдечно-съдова циркулация (повишено кръвно налягане и тахикардия). Те нямат тежка полиневропатия. Абстиненцията не продължава по-дълго от 14 дни. Както тип II, тип III пациентите имат лек до умерено тежък ААС;

4) лицата от тип IV („алкохолът като адаптация”) имат преморбидни церебрални увреждания, нарушения в невропсихичното развитие и некритично отношение към пиенето в културата на средата (маладаптивни социални модели). Абстинентният синдром причинява тежки психопатологични

симптоми при тези пациенти. По време на ААС лицата от тип IV често са объркани и понякога дори – напълно дезориентирани. Пациентите може да имат налудности или халюцинации и състояния, подобни на аменция, подчертани от нарушения в настроението и параноидни тенденции. Изразени нарушения в интелектуалния капацитет и паметта (конфабулации, персеверации) също може да се срещнат по време на ААС. Тонично-клонични гърчове, независимо от алкохолната употреба или от абстиненцията, често се откриват в медицинската история на пациентите. Тип IV пациентите може да се представят с нарушения в походката, причинени от тежката полиневропатия, която често се среща при тях. Относно соматичните симптоми, може да се наблюдава слаб двуизмерен тремор. Много тип IV пациенти не показват никакви симптоми на потене („суха депривация/абстиненция“) и през повечето време имат стабилна вегетативна система (сърдечна честота и кръвно налягане в норма). Тип IV пациентите изкарват протрахирани абстиненции, които могат да продължат няколко седмици, бензодиазепините имат свръхседиращ ефект при тях, често предизвикват объркване и влошаване на когнитивните възможности, което влошава терапевтичната работа. Може да отнеме няколко месеца преди да се установят никакви признаци на подобрене (Schlaff, Walter et al. 2011).

Хроничната алкохолна злоупотреба в комбинация с тиаминов дефицит може да доведе до две невропсихиатрични разстройства, едно от които е обратимо – енцефалопатия на Вернике (ЕВ), а другото не – Корсакова психоза (КП). ЕВ се характеризира със състояние на обърканост, атаксия, абнормни очни движения, замъглено виждане, двойно виждане, нистагъм и тремор. „Класическата триада“ атаксия, офталмоплегия и нистагъм може да бъде обратима в ранните стадии чрез лечение с тиамин (Koob and Le Moal 2006). Началото на енцефалопатията на Вернике често, макар и невинаги, се асоциира с алкохолна абстиненция (Cook, Hallwood et al. 1998). ААС е възможен патогенетичен фактор, тъй като мозъчната хиперактивност може да доведе до увеличени тиаминови нужди и това да причини изчерпване на депата. Симптоми на ЕВ са установени клинично в 52 от общо 497 пациенти с абстиненция (11%) като атаксия на походката бил преобладаващият симптом, следван от когнитивно увреждане, докато офталмоплегията била изключение (Damsgaard, Ulrichsen et al. 2010).

## Патофизиология на ААС

Има данни, че невроанатомията на мозъка се променя по време на абстиненция, напр. тоталният обем на бяло вещество в главния мозък започва да се възстановява много бързо след прекратяване на пиенето (Agartz, Brag et al. 2003). От друга страна, синдромът на отнемане е токсичен за главния мозък, свойство, което е свързано с хиперглутаматергията.

**Фиг. 1** Промяна в активността на засегнатите невромедиаторни системи

невромедиатори	рецептори	алкохолна интоксикация при здрави лица	хронична интоксикация при алкохолно зависими & ААС
Глутамат	NMDA, второстепенно значение: AMPA, KA	↓	↑
ГАМК	ГАМК <sub>A</sub> ГАМК <sub>B</sub>	↑	↓
Допамин	D1, D2	↑	↑ или ↓
Серотонин	5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>1B</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , 5-HT <sub>3</sub>	↑	↓
Хомоцистеин	NMDA	↓	↑
Аспартат			↑
Ацетилхолин	nAChR	↓	↑
Ендоканабиноиди	CB1	↓	↑
Аденозин	A1	↑	↓

На фиг. 1 са показани невромедиаторните системи, които са засегнати от острото и от хроничното действие на алкохола. При хората нивата на възбудните невротрансмитери в цереброспиналната течност по време на абстиненция са увеличени (Koob and Le Moal 2006; Licata and Renshaw 2010). Глутаматът, главният екситаторен, и гама-аминомаслената киселина (ГАМК), главен инхибиторен невромедиатор, са отговорни в най-голяма степен за алкохолния абстинентен синдром (De Witte 2004; Carlson and Drew Stevens 2006; Esel 2006). Хипофункцията на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторите и хиперфункцията на N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторите на глутамата са основна причина за поведенческите промени по време на ААС. Като резултат от адаптацията се наблюдава понижена централна инхибиция (дължаща се на понижената ГАМК-

активност и на намаления магнезий) и увеличена възбуда (благодарение на увеличаване на глутамат, допамин, норадреналин, повишен брой и пропускливост на калциевите канали) по време на абстинентния синдром (De Witte, Pinto et al. 2003; Gass and Olive 2008; Vengeliene, Bilbao et al. 2008; Yu, Kang et al. 2008).

В патогенезата на патологичното влечение към алкохол и алкохолния абстинентен синдром от всички невротрансмитери централно значение имат нарушенията в допаминовата система (De Witte, Pinto et al. 2003; Uzbay 2011). Вече споменахме, че синдромът на отнемане е свързан с хипердопаминергия, но в литературата има и много публикации на противоположното становище, затова ще разгледаме и двете страни и ще се опитаме да отговорим на въпроса защо съществува такова разминаване. Г. М. Энтин (1990) и И.П. Анохина (1987, 1989) намират повишение на концентрациите на свободната и свързаната форми на ДА в кръвта на алкохолно болни и права корелация между степента на покачване нивото на допамин и тежестта на абстинентния синдром. Те твърдят, че при относително увеличение на ДА 250-300% спрямо нормите като правило се развива остро психотично разстройство - алкохолен делир. След края на абстинентния синдром концентрацията на допамин в мозъка се понижава до нормалните нива. Нещо повече, същите автори считат като една от главните причини за повишено ниво на допамин ускореният синтез на катехоламини при продължителна злоупотреба с алкохол. При пациенти с изразен алкохолен абстинентен синдром и тези с алкохолен делир е установено, че активността на моноаминооксидазата (МАО), ензимът, който разгражда моноамините, в т.ч. ДА, е почти 2 пъти по-ниска в сравнение с тази у здрави лица и у болни, намиращи се в продължителна ремисия. Освен МАО, допамин бета-карбоксилазата, която превръща допамина в норадреналин, също е един от факторите, определящи скоростта на формиране на алкохолна зависимост и степента на тежест на алкохолизма (И.П. Анохина, 1987). McKeon et al. в обзорна статия също привеждат някои аргументи в подкрепа на хипердопаминергията (McKeon, Frye et al. 2008). Повишени нива на хомованилиновата киселина, продукт на допаминовата обмяна, се установяват по време на делир от различен произход (Ramirez-Bermudez, Ruiz-Chow et al. 2008). Повишената активност на ДА може да има ключово значение за

образуването на алкохолните халюцинации. Проучванията дават основание да се смята, че съществува връзка между повишената ДА активност и тежестта на абстинентния синдром (De Witte, Pinto et al. 2003; McKeon, Frye et al. 2008; Strat, Ramoz et al. 2008; Morikawa and Morrisett 2010).

На обратната позиция са авторите, чиито изследвания се базират на хипотезата, че тъй като депресивният синдром е особено характерен за ААС, то логично би било да се очаква хиподопаминаргия и хипосеротонинергия (Tambour and Quertemont 2007). В експерименти с плъхове например, е установено, че консумацията на алкохол по време на абстинентен синдром бързо възстановява понижените нива на ДА и серотонин в нуклеус акумбенс (De Witte, Pinto et al. 2003; Uzbaу 2011). Алкохолно зависимите, които са носители на А1-алела на DRD2 гена имат понижена плътност на постсинаптичните D2 рецептори, което може да доведе до ниска допаминова невротрансмисия. Тези пациенти са показали повишени симптоми на депресия по време на ААС.

В заключение, допаминовата невротрансмисия може да бъде причина за разнородни симптоми на отнемане. От една страна, понижената ДА активност вероятно предизвиква депресивните и дисфоричните прояви, а повишената индуцира халюцинации. Има и още една възможна причина за различните резултати от проучванията на ДА при алкохолен синдром на отнемане и това би могло да бъде съществуването на различни алкохолни фенотипове с подлежащи разнородни невробиологични механизми (Morikawa and Morrisett 2010).

При употреба на алкохол се увеличава освобождаването на серотонин и обратно, намерена е асоциация между алкохолната злоупотреба и хронично състояние на централна серотонинова недостатъчност, което води до издигането на хипотезата, че някои лица пият с неосъзнатата цел да нормализират серотониновите нива в мозъка (Ait-Daoud, Roache et al. 2009). Серотонинът повлиява развитието на афективни симптоми, най-изразени по време на ААС (Lejoyeux and Lehert 2011; Steinig, Foraita et al. 2011). Счита се, че хипосеротонинергията при алкохолно зависими може да е причина за отслабения контрол върху импулсите за пиене, особено по време на абстиненция (Rothman, Blough et al. 2007).

Докладвани са промени в голям брой невротрансмитерни системи в ЦНС при тиаминов дефицит, което предполага, че последният е важен за нормалната невротрансмисия. Витамин В1 е необходим за въглехидратната обмяна, мускулната координация и функцията на нервните клетки, както беше описано по-горе (Ke, Wang et al. 2009). Тиаминовият дефицит води до увеличаване на концентрацията на глутамат (Hazell and Butterworth 2009). Тежестта на алкохолната абстиненция може отчасти да се определя от степента на тиаминов дефицит, допълнително влошен от придружаващите го В2 и В6 дефицити. Терапията с тиамин действа чрез редукция на повишените нива на глутамат и така ограничава ексцитотоксичността. Атаксия и терморегулаторни отклонения съпътстват тиаминовия дефицит (Thomson and Marshall 2006).

Изследователите са единодушни, че при алкохолната болест и в частност – абстинентния синдром, значително се засяга функцията на хипоталамо-хипофизарната система. Това нарушение напомня дисфункцията, наблюдавана при хроничен стрес (С. Влаев и С. Тотева, 1987). Няколко колектива изнасят данни, че оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек (ХХН) е нарушена във фазата на активно пиене, при абстинентния синдром и в ремисия, а също така и мозъчната система на стрес, медирана от кортикотропин-освобождаващия хормон (Koob 2009). При ААС са измерени повишени нива на кортикотропин-освобождаващ фактор в амигдалата, както и повишени концентрации на адренкортикотропен хормон и кортизол в плазмата и е твърде вероятно тези невропептиди да модулират тежестта на абстинентния синдром и силата на крейвинга. Също така, при по-тежка степен на абстиненция се установяват понижени нива на вазопресин и пролактин (Samochowiec and Horodnicki 1995; Doring, Herzenstiel et al. 2003).

Друг невротрансмитер, който е променен при алкохолно зависими, е аденозинът. Той е медиатор на пуринова база и има подобни на ГАМК инхибиторни и анксиолитични функции (Koob and Le Moal 2006; Zimatkin, Oganessian et al. 2011). Острият алкохолен прием инхибира помпата за обратно захващане на аденозина и увеличава екстрацелуларните му концентрации. Има данни, че аденозинът модулира кортикалната глутаматна сигнализация и



вентрално-тегменталната допаминергична трансмисия, които са въввлечени в няколко аспекта на разстройствата, дължащи се на алкохолна употреба. Повишени аденозинови нива медираат атаксичните и седативните/хипнотични ефекти на етанола чрез активация на A1 рецептори в церебелума, стриатума и церебралния кортекс (Butler, Smith et al. 2009; Ruby, Adams et al. 2010; Thakkar, Engemann et al. 2010). Аденозиновите нива се понижават по време на ААС, което би могло да бъде свързано с епи-припадъците, двигателните симптоми и нарушенията в съня (Kovanen, Saarikoski et al. 2010; Thakkar, Engemann et al. 2010; Butler and Prendergast 2011).

### **Динамика на ААС при прогресиране на алкохолната болест**

Г. М. Энтин (1990) развива тезата, че с увеличаване давността на алкохолната болест и повишаване на толеранса, ААС се утежнява, усилват се крейвинга, соматичните и невровегетативните нарушения и след това се присъединяват статокинетичните и психиатричните симптоми. Някои руски автори приемат, че степента на клиничните прояви на абстинентния синдром зависи от индивидуалните особености за реагиране към токсичните вещества като цяло (Н. Н. Иванец, А. Л. Игонин, 1987). По тази причина И. В. Бокий и И. П. Лапин (1976) са на мнение, че клиничната картина на ААС не може да бъде поставена в причинно-следствена връзка с давността на заболяването. Т. Wetterling и сътр. (2001) са открили, че тежестта на ААС не е възрастово-зависима (Wetterling, Driessen et al. 2001). Според други автори обаче, връзката между продължителността на ААС и количеството приет алкохол по време на последния епизод на пиене е изразена при пациенти над 50 г. (Lofwall, Schuster et al. 2008). Т. Станкушев (1977) очертава като известна тенденция в динамиката на заболяването релативно по-слабата изразеност на абстинентния синдром при болни в по-напреднал стадий на заболяването (II-ри стадий по Станкушев). Изглежда, че най-сигурният рисков фактор/предиктор за тежък абстинентен синдром е история за предишни делири и/или абстинентни припадъци. Също така, скалата CIWA-Ag може да се използва за прогноза на риск от делир или епилептични гърчове като това се отнася за резултат от 15 или повече точки.

Киндлинг-моделът на алкохолизма предполага, че повтарящите се епизоди на абстиненция при алкохолно зависимите със съпровождащо спадане на гърчовия праг и предполагаеми подкорови спайкове служат като стимули за киндлинг на подкорови структури и особено на лимбичните, хипоталамични и таламични полета, където специфично се съчетават като нов механизъм повишената „ранимост” и посочените по-горе невротрансмитерни и рецепторни промени. Прогресиращите и кумулиращи физиологични промени, които придружават такъв киндлинг-процес, представляват етиологията на абстинентните симптоми (Д. Владимиров, 1991; Bob, Jasova et al. 2011). Според Ballenger и Post съществува определен континуум на абстинентните състояния. Първият стадий или „стъпало” е ААС с водещ симптом тремор. Второто стъпало е ААС с изразени вегетативни явления. Стадий 3 е този, при който лицата в абстиненция правят епилептиформени гърчове, а в стадий 4 – развиват делириозна симптоматика. От така описаната схема се разбира, че от алкохолно зависимите всички преминават (а някои може да спрат дотам) през период на изразени неврологични симптоми, в частност – тремор, когато изпаднат в състояние на абстиненция. С напредване на болестта, зависимите започват все по-често и по-изразено да изпитват вегетативни симптоми – изпотявания, тахикардия, повишено артериално налягане и др. До стадий 4, включително, абстинентната симптоматика се проявява като отговор на предизвикващите я киндлиращи стимули. Следващите етапи на усложнение – алкохолните халюцинози и другите алкохолни психози при ясно съзнание възникват спонтанно (без предварителна алкохолна провокация), като проява на същите (киндлирани до крайност) мозъчни структури (Ballenger and Post 1978). В тази схема може да се добави алкохолната Корсакова психоза, като изходно състояние и проява не на спонтанна активност, а на липсваща активност в киндлираните структури на подкориято. Алкохолната деменция завършва този процес на увреждане с алкохолна етиология. Според теорията за киндлирането, вероятността от развитие на тежки абстинентни симптоми се увеличава с натрупване детоксификациите (Bayard, McIntyre et al. 2004; De Witte 2004). Изобилие от клинични данни подкрепя идеята за важната връзка между медикаментозното лечение на абстинентния синдром и превенцията на неговите усложнения, защото всяка нелекувана абстиненция е условие за бъдещо усложнение – напредване на киндлинг-процеса (Д. Владимиров, 1991; Loeber,

Duka et al. 2010). Някои изследвания обаче не намират връзка между пожизнената или едномесечната алкохолна употреба (грам чист алкохол дневно) от една страна и тежестта на ААС от друга. Тези разкрития се различават от изследванията, подкрепящи хипотезата за киндлирането на алкохолната абстиненция. Като вероятна причина за това разминаване се обсъжда ефекта на медикаментозното лечение, което, когато е съответно на тежестта на ААС, води до по-леко протичане на абстиненцията (Driessen, Lange et al. 2005).

Д. Владимиров (1991) в своята дисертация изучава детайлно абстинентния синдром на базата на клиничен преглед чрез скалата CIWA и установява статистически значима разлика в симптомите между групите „Запой”, „Пик” и „Плато”, именувани според формата на кривата на алкохолната концентрация в кръвта. При пациентите, които злоупотребяват с алкохол по типа „Запой” и „Пик” се намира определена ос на базови симптоми (тремор, изпотяване, тревожност), към които с усложняване на състоянието постепенно се прибавят нови симптоми, като просто количествено натрупване. Тази структура според автора означава, че симптомите описват един монолитен синдром. При пациентите, консумиращи алкохол по типа „Плато” ААС не е хомогенен, има очертани три клъстера от симптоми. Нещо повече, групата „Плато” значително се отличава от останалите две и по динамиката на ААС – само много малка част от болните преминават в стадий 3 и по-нататък. Пациентите от групите „Запой” и „Пик” много по-често достигат до останалите състояния от континуума на ААС, също и до алкохолна Корсакова психоза, докато изходното състояние на болестта при тип „Плато” е алкохолната деменция. Това се тълкува като потвърждение на различната локализация на уврежданията при различните начини на злоупотреба – при групите „Запой” и „Пик” – киндлинг-феномени в подкорията, а при „Плато” – предимно корово засягане от хроничните общотоксични ефекти на алкохола. В допълнение на значението на начина на употреба, Лесев, Станкушев и Цафаров (1988) наблюдават тенденция за по-голяма честота на атрофичните мозъчни изменения сред лицата, които злоупотребяват с концентрирани напитки, имат по-голяма давност на злоупотребата или пият системно (т.е. постоянно). Промените в компютърно- томографското изследване дават основание на авторите да

твърдят, че те са израз на по-злокачествено протичаща злоупотреба и алкохолна болест. В подкрепа на последното изследване, по-нови изследвания намират, че мозъчната атрофия при пациенти, предпочитащи бира, е по-слаба в сравнение с пациенти, консумиращи вино или спиртни напитки. Серумните нива на хомоцистеин са повлияни от фактори на храненето, по-специално витамините от В-групата и фолат, които са въввлечени в метаболизма на хомоцистеина. Бирата, обратно на виното и концентратите, е богат източник на В-витамици и фолат, което може да обяснява по-ниските нива на хомоцистеин при предпочитащите бира пациенти и съответно – по-слабата ексцитотоксичност (Wilhelm, Frieling et al. 2008).

### **Клинични методи на изследване на лица с алкохолен абстинентен синдром**

Скалата “Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol” (CIWA-A), която се попълва от обучен персонал, се налага като златен стандарт за оценка на тежестта на ААС (Shaw, Kolesar et al. 1981; Sullivan, Sykora et al. 1989). Sullivan et al. (1989) елиминират 5 излишни или неинформативни пункта и от 15-пунктовата CIWA-A създават ревизирана версия, която е най-широко разпространената в момента скала за изследване на ААС - CIWA-Ar. Използвана с цел клинично и количествено да определи и оцени симптомите на абстиненцията и нуждата от медикация, CIWA-Ar е най-употребяваната скала в много фармакологични клинични изпитвания (Favre, Allain et al. 2005; Schik, Wedegaertner et al. 2005; Addolorato, Leggio et al. 2006). CIWA-Ar се интерпретира по следния начин: умерено тежък ААС  $\geq 10$  т., тежък  $\geq 15$  т., много тежък  $\geq 20$  т. (Bonnet, Hamzavi-Abedi et al. 2010; Bonnet, Lensing et al. 2011; Eyer, Schreckenberger et al. 2011). Някои автори използват като по-показателна една по-кратка версия на CIWA-Ar, която използва предимно „соматичните” симптоми, т.е. айтъми 4 (тремор), 5 (изпотявания) и 11 (напрегнатост). Според тях абстинентен синдром, измерен и оценен с  $\geq 12$  точки отговаря на „тежък” ААС (Nimmerichter, Walter et al. 2002; Hofer, Syeda et al. 2011). Изследване, обхващащо 18 скали за оценка на ААС, намира липса на консенсус по отношение на конструктите, които се измерват, съпътствана от фрапиращи различия във валидността, сигурността, времето за изследване, и леснота на

употреба (Williams, Lewis et al. 2001). Авторите отчитат нужда от “златен стандарт” в самооценъчните скали като допълнение на CIWA-Ar. “Alcohol Withdrawal Symptom Checklist” (AWSC) е 11-пунктов инструмент за самооценка на АС. AWSC изначално се състои от 11 елемента: нервност, потене, тремор, гадене, повръщане, абдоминална болка, загуба на апетит, раздразнителност, объркване, припадъци, и халюцинации. В 17 – пунктовата ревизирана AWSC, с изключение на заместването на “мускулни крампи” с “припадъци”, са включени всички оригинални елементи. Шест са добавени: усещане за студено, главоболие, крейвинг, депресия, астения и нарушение в съня. “Депресията” и “крейвинга” са фактори, които са уловени само с AWSC (Pittman, Gueorguieva et al. 2007). Скалата AWSC предоставя данни за рационална стратегия на терапията на ААС чрез оценка на психичните и соматичните симптоми в отделни субскали. В частност, психичната субскала позволява предвиждането на усложнен ААС. Пациенти със скор  $\geq 10$  при постъпването имат повишен риск да развият делир (Wetterling, Kanitz et al. 1997). Друга скала, SAWS – в превод: “съкратена скала за абстинентен синдром”, включва пет елемента, които представят психологичните симптоми (тревожен, объркан, непоседлив, чувство на психичен дискомфорт, паметови проблеми). Следващите пет елемента представят физикалните симптоми: тремор, гадене, сърцебиене, нарушение в съня, потене (Gossop, Keaney et al. 2002). Последният, “The Alcohol Use Disorders Identification Test” (AUDIT) или “тест за идентифициране на разстройства, вследствие употреба на алкохол” прогнозира симптомите на абстинентния синдром по време на болнична детоксикация (Reoux, Malte et al. 2002).

Няма консенсус за стандартизирано мониториране на ААС (Elholm, Larsen et al. 2011). Малко изследвания са валидизирали скали за оценка на ААС (Elholm, Larsen et al. 2010). Специфични лабораторни тестове за диагностика на ААС не съществуват, при настоящото ниво на познанието (Schuckit 2006). Скалите и тестовете са извършвани от оценител или включват самооценъчни елементи, затова руските автори наблягат, че е важно субективните оценки за тежестта на един или друг симптом на абстинентния синдром да бъдат

максимално количествено обективизирани, например треморът – с треморография (Н. Н. Иванец, А. Л. Игонин, 1987).

### **Неврофункционални изследвания върху хроничната алкохолна злоупотреба и системите, свързани с равновесието.**

Нарушенията в координацията на движенията и равновесието (атаксия) при здрави лица, които са употребили алкохол, са отдавна известни на клинично ниво. Пример за това са полевите тестове при съмнение за шофиране в нетрезво състояние. Нестабилна походка и трудно поддържане на изправено положение са два от критериите за остро алкохолно опиянение – F10.0 по Международната класификация на болестите – 10-та ревизия. Преките ефекти на етанола върху вестибуларната система редуцират чувствителността на периферните нервни окончания. При все това обаче, етанолът също така редуцира ефекта от вестибуло-окуларния рефлекс и води до централна инхибиция. Чрез обективни инструментални методи за изследване на равновесието се установяват и спецификите на нарушенията. Повечето проучвания откриват, че под въздействие на алкохол здравите лица имат увеличено предно-задно отклонение на тялото в пробата на Ромберг предимно със затворени очи (Diener, Dichgans et al. 1984), а има и такива, които добавят, че страничното отклонение също се увеличава патологично и че тези неврофизиологични корелати на индуцираната от алкохол мозъчна дисфункция са зависими от концентрацията на алкохол в кръвта (Seidl, Muller et al. 1994; Nieschalk, Ortmann et al. 1999; Ando, Iwata et al. 2008). Едно-единствено изследване проучва ефектите на алкохолната употреба върху динамичното равновесие при здрави лица и установява увеличено предно-задно и странично отклонение при ходене тип „пета-пръсти”, а методът, който е използван, е апаратен, т.нар. “Swaystar”, описан в частта “Методи за изследване на равновесието” (Mallinson, Longridge et al. 2008).

По-малко известни са ефектите на хроничната злоупотреба върху равновесните способности при алкохолно зависими лица. Между половината и 2/3-ти от алкохолно зависимите лица развиват леки до умерени дефицити в комплексните когнитивни и двигателни процеси (Zahr and Sullivan 2008).

Болните често изпитват затруднение при извършването на някои елементарни тестове за равновесие като напр. изправен стоеж със събрани крака или на една линия. Според Т. Станкушев (1989) при алкохолна интоксикация у лица със съмнение за алкохолна злоупотреба или зависимост се наблюдава „повишен Ромберг“ (само неустойчивост, без пробата да е положителна, т.е. няма пълна загуба на равновесие при затваряне на очите). Леко побутване на алкохолно зависим с церебеларна увреда е много вероятно да наруши баланса му, което показва дефицит в коригиращите механизми. Често се наблюдава походка на широка основа (Ledin and Odqvist 1991).

В последните години се отделя увеличено внимание на хроничния ефект на етанола върху двигателните функции, най-вече поради нуждата от подобряване на диагностиката с цел ранно интервениране, което да предотврати пораженията от алкохола, преди те да са достигнали до клинична изява и съответно да се намали риска от травматизъм. Установено е, че независимо от тежестта на алкохолната злоупотреба, зависимите, при които се регистрират падания, имат значително повече такива инциденти, в сравнение със здравите лица, които са падали. Тази тенденция се увеличава с напредването на възрастта, особено след 60-годишна възраст (Sullivan, Rose et al. 2006; Liaw, Chen et al. 2009). Възможно е физиологичните (токсичните) ефекти на хроничната алкохолна злоупотреба, в по-голяма степен отколкото нетрезво състояние по време на травмата, да влияят върху последиците. В някои изследвания пациенти с травма, които били в нетрезво състояние, не показали повишен риск от смърт или усложнения и имали по-кратки хоспитализации в сравнение с пациенти с диагноза алкохолна злоупотреба или зависимост, които имали двукратно повишен риск от усложнения (de Wit, Jones et al. 2010). Според Т. Станкушев (1989) при алкохолно зависимите пациенти трудови и други злополуки се срещат 3 пъти по-често в сравнение със здравите. П. Станчев (1980) изследва причините за смъртта при алкохолно болни и намира, че 6% от лицата са загинали от злополуки, всичките станали в нетрезво състояние. В. Гиргинова, Т. Станкушев и Ф. Лазаров (1988) също правят анализ на причините за смърт сред диспансеризираните алкохолно болни (над 1000 обекта на наблюдение) в страната и установяват, че злополуките в нетрезво състояние са

на второ място по честота, а също така и че 55,86 % от пациентите над 50-годишна възраст са имали злополуки при интоксикация.

Постуралният контрол и равновесието се опосредствяват от функционалната интеграция на четири системи: зрителна, опорно-двигателна, периферна и централна нервна система. Аферентната информация от вестибуларни рецептори, зрителна система, тактилни и проприоцептивни (наречени общо „соматосензорни“) рецептори в крайниците, тялото и шията се обработва в мозъчния ствол и cerebellума и се планират и инициират съответните двигателни команди (Kars, Hijmans et al. 2009). Изследвания намират дивергентни, но паралелни нервни влакна, състоящи се от двигателни и изпълнителни бримки, а именно: 1) двигателната мрежа, включваща моторни лобули на cerebellарния вермис (напр. IV, V, VI) и части от моторната кора, които влияят на функциите походка и равновесие; и 2) изпълнителната мрежа, включваща cerebellарния неокортекс, напр. лобули VII, VIII, краче I и краче II и части на префронталната кора (напр. BA9 и 46), допринасящи за когнитивни функции като вербалната и пространствената работна памет и превключваемостта (Zahr, Pitel et al. 2010). Всяка от тези системи е уязвима спрямо действието на алкохола. Причинените патологични промени, свързани с постуралния контрол, включват предимно тип II атрофия на мускулните влакна (и клиничната картина на миопатия), периферна аксонална дегенерация (полиневропатия) и cerebellарна атрофия. Алкохолната миопатия се изразява в слабост на мускулно-скелетния апарат, потенциално засягаща равновесието, полиневропатията – със сензорна атаксия, а cerebellарната атрофия – с cerebellарна атаксия (Sanders and Gillig 2010). В настоящия обзор са разгледани най-често срещаните нарушения на равновесието, които произхождат от промени в нервната система и най-вече – в малкия мозък, тъй като за целите на проучването се интересуваме от невропсихиатричните, но не и от изцяло неврологичните усложнения на алкохолизма.

Въпреки че поотделно случаите на малкомозъчна атаксия (около 1/3 от всички алкохолно зависими) и периферна невропатия (5 - 48.6%, според различни автори) са доста чести, данните за коморбидитета им са оскъдни и несигурни, а според едно от най-цитираните изследвания в тази област (Scholz,



Diener et al. 1986) връзката между тежестта на церебеларната атаксия и степента на полиневропатията е много слаба и на практика незначителна (Scholz, Diener et al. 1986; Шотеков 2004 г.; Schuckit 2006; Njamnshi and Wiysonge 2010). Това се интерпретира от някои автори като разлика в патогенезата на двете състояния.

В литературата обстойно се обсъжда етиопатогенезата на неврологичните синдроми, вследствие на хронична алкохолна свръхконсумация и кой от основните фактори има по-голям ефект върху патологичните промени - директният невротоксичен ефект на алкохола (и неговите разградни продукти, най-вече ацеталдехида) или витаминният дефицит, предимно на вит. В1 – тиамин. При лицата с алкохолна зависимост около 60% от енергийния прием се дължи на алкохолната консумация, а приемът на витамини пада под препоръчителните норми. Ниски нива на тиамин в организма са докладвани в 30-80% от алкохолно зависимите (Thomson and Marshall 2006; Damsgaard, Ulrichsen et al. 2010). Класическата триада – атаксия, очни симптоми (нистагъм, офталмоплегия) и обърканост са налице само в 10-16% от пациентите с енцефалопатия на Вернике, но поотделно тези симптоми се срещат рано и са клиничен индикатор за тиаминова недостатъчност (Thomson, Cook et al. 2008). При парентерално лечение с тиамин на лица, суспектни за енцефалопатия на Вернике очните симптоми обикновено се възстановяват бързо (в рамките на дни до няколко седмици), а атаксията се подобрява в рамките на първата седмица от лечението, но са необходими 1-2 месеца или много по-дълго докато се редуцира изцяло. Някои пациенти имат резидуален нистагъм и атаксия (Kopelman, Thomson et al. 2009). Етаноловата невротоксичност може да се извършва по няколко механизма, включително ексцитотоксичност и оксидативен стрес, обострен в някои случаи от тиаминов дефицит (Crews and Nixon 2009). Един приемлив биологичен механизъм, чрез който тиаминовия дефицит и етанолът биха могли да имат кумулативни или дори потенциращи ефекти върху когницията, включва глутамата. Тиаминовият дефицит предизвиква ексцесивно освобождаване на глутамат, вследствие на което етанолът има потенциал да причинява ексцитотоксични поражения. Когато тиаминово-индуцираното глутаматно освобождаване се комбинира с предизвиканата от етанол „регулация нагоре“ (повишаване на броя) на рецепторите, потенциалът за

ексцитотоксичност се увеличава (Brust 2010). През последните петнадесетина години се стига до заключението, че тиаминовият дефицит, вторично причинен от алкохолната злоупотреба по няколко механизма, е фактор в патогенезата на нарушения постурален контрол, но и директният невротоксичен ефект на алкохола върху малкия мозък сам по себе си е достатъчно съществен фактор. Това в значителна степен се потвърждава от разкрития, че редуцията на малкомозъчния обем при алкохолизъм не е непременно свързана с алкохолно амнестично разстройство (напр. Корсаков синдром) (Ahmad, Rohrbaugh et al. 2002), както и от изследвания, които доказват, че лошото хранене и дневният прием на еквивалента на 100% етанол в количества над 140 г/дн за повече от 10 години са независимо свързани с церебеларното смаяване при алкохолно зависими (Nicolas, Fernandez-Sola et al. 2000). Независимото увреждане на мозъчни структури се подкрепя с невроизобразителни техники (Pfefferbaum, Adalsteinsson et al. 2006; Zahr, Pitel et al. 2010). Все пак, натежава схващането, че повечето неврологични синдроми са вследствие на комплексното взаимодействие между директните невротоксични ефекти на алкохола, вторично влошеното хранене (недостатъчност не само на тиамин, но въобще на витамин В-комплекс, неправилна калорийна диета), глиални абнормности, оксидативен стрес и възможната генетична предиспозиция, обуславяща индивидуална свръхчувствителност (Vittadini, Buonocore et al. 2001; Sullivan and Pfefferbaum 2009; Smith and Fein 2011).

### **Анатомичният субстрат на нарушенията в равновесието**

Патологоанатомични изследвания доказват морфометрично и хистологично от аутопсионен материал значително понижена плътност на клетките на Пуркиние в горния и средния сегмент на вермиса у половината от тежките случаи на алкохолна болест, което се определя като “атрофия на горния вермис” и „атрофия на предния лоб”. Откриват се още редукция на молекулярния и на грануларния слой, намаление на дендритните разклонения и на броя на синапсите в клетките на Пуркиние (Torvik and Torp 1986). Някои невропатологични изследвания, проучващи ефекта на хроничната алкохолна злоупотреба върху малкия мозък не откриват патология в церебелума, което

означава, че високата консумация на алкохол незадължително уврежда тъканта на малкия мозък (Ke, Wang et al. 2009). Въпреки това, при всички лица с тиаминов дефицит те намират няколко изразени промени: значително понижение на плътността на клетките на Пуркиние (средно с 43%) и на обема на молекулярния слой с 32% в церебеларния вермис. Тези лица имат нарушени вестибуло-церебеларни пътища. Резултатите показват, че клетките на Пуркиние в церебелума са селективно чувствителни на тиаминов дефицит. Има доказателства, че тази увреда довежда до клинични симптоми на енцефалопатия на Вернике. При алкохолно зависими с Корсакова психоза има 36% загуба на клетки на Пуркиние, а при зависими с атаксия - 42% атрофия на бялото вещество на вермиса (Baker, Harding et al. 1999). Тези открития потвърждават твърдението, че участието на тиаминов дефицит в патогенезата на атаксията от малкомозъчен произход при алкохолно болни е съществено и дори има препоръки наличието на атаксия, несвързана с остра интоксикация, да е показател за вътреболнична детоксикация (Thomson and Marshall 2006). Интересно е, че въпреки потвърждаването на логичната връзка между алкохолната злоупотреба и церебеларната дегенерация, все още не е напълно изяснено дали ефектът е дозо-зависим или не. Установено е, че клетките на Пуркиние имат необичайно високи нива на алкохолдеhidрогеназа и въпреки че все още не се знае кой е прекият невротоксичен агент – етанолът или ацеталдехидът, и двете субстанции отделят свободни радикали по време на техния метаболизъм и водят до клетъчна смърт. Тъй като дендритите на клетките на Пуркиние са много силно разклонени, разположените в близост до пропускливата мека мозъчна обвивка клетки са експонирани на високи дози алкохол и ацеталдехид, особено при хронично повишени нива в цереброспиналната течност. Изводът, който може да се направи е, че клетките на Пуркиние са чувствителни както на тиаминов дефицит, така и на директно невротоксично действие, а специфичната локализация на увредите във вермиса вероятно се дължи на комбинация от анатомични и физиологични особености на клетките и оттока на цереброспинална течност в този мозъчен регион (Cavanagh, Holton et al. 1997).

In vivo, верификация чрез магнитно-резонансна томография (МРТ) на селективното увреждане на вермисните структури при алкохолно зависими с

нарушения в контрола на равновесието, съпоставена с резултати от еквилибриометрични изследвания, е направена от Съливан и сътр. през 2006 г. (Sullivan, Rose et al. 2006). Нещо повече, те сравняват няколко мозъчни региона, за които има данни, че се увреждат от хронична алкохолна злоупотреба: малкомозъчните хемисфери, кортикалното сиво вещество, корпус калозум и вермис и резултатите им показват, че постуралният контрол е селективно свързан с церебеларния вермис. Количествени изследвания на мозъчната структура и двигателната функция доказват традиционно приетата връзка между постуралната нестабилност и малки обеми на преден горен вермис при алкохолно зависими лица, инфратенториални тъканни обеми (Sullivan, Rohlfing et al. 2010) и постурално отклонение на тялото (Sullivan, Rose et al. 2006). Компоненти на отклонението може да се дължат на увреда в други възли на фронтоцеребеларния кръг. Например, чрез използване на постурография и силова платформа за изследване на равновесието при алкохолни пациенти е бил наблюдаван трункусен тремор в две честоти като треморът от 5-7 Hz би могъл да показва пряка увреда в таламуса (Zahr, Pitel et al. 2010).

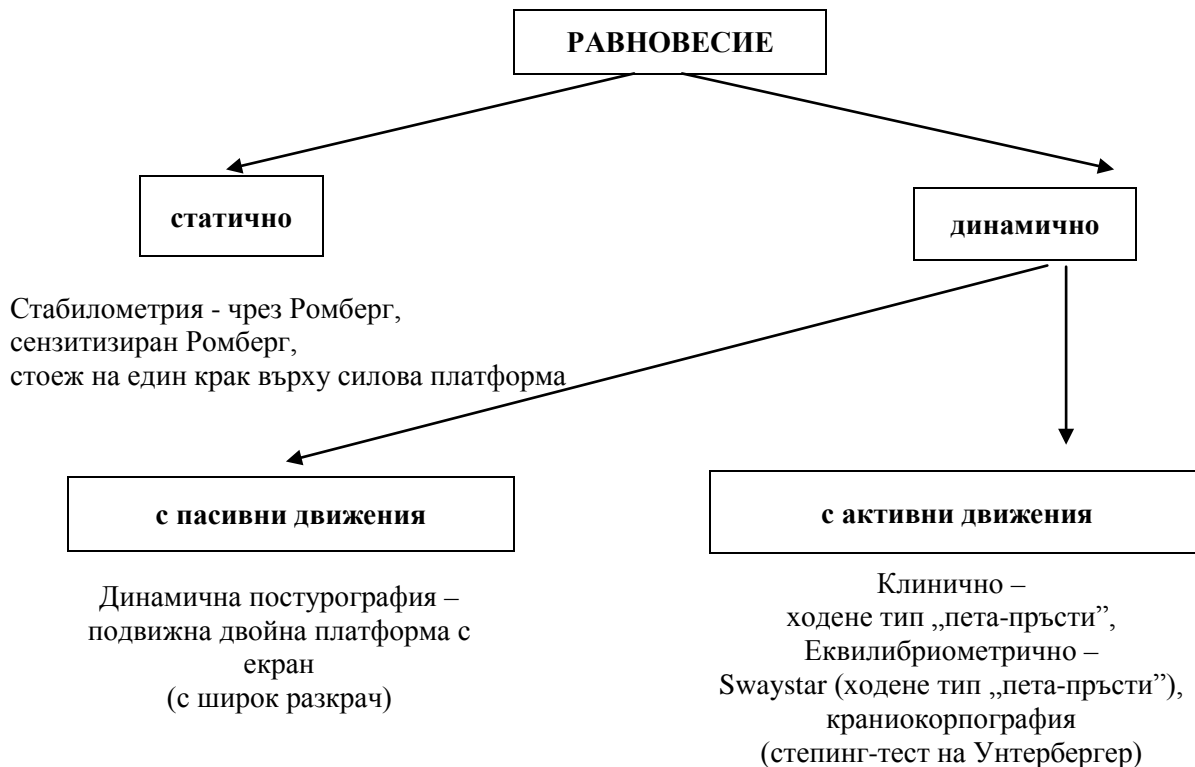
### **Методи за изследване на равновесието при лица с алкохолна зависимост**

Методите, които се използват за изследване на равновесието при този контингент са предимно тези, които измерват статичната атаксия чрез статична постурография или – стабилметрия, клинични – чрез наблюдение и измерване „на око” – методики на изследване, напр. *Walk-a-line Ataxia Battery* (комплект за изследване на атаксията при вървене по права линия, изправен стоеж тип пета-пръсти и стоене на един крак) и описваната по съвсем същия начин *Fregly-Graybiel Ataxia Battery*, динамична постурография, методът Swaystar и краниокорпографията (ККГ). Настоящият обзор се фокусира върху обективните методи на изследване на равновесието, за да постигне максимално ограничаване на субективните оценки и интерпретации. *Стабилметрията* е метод, при който изследваното лице стои изправено на неподвижна платформа, която има сензори за отчитане и изчисление на центъра на тежестта. *Динамичната постурография* се състои от платформа, върху която се стои в стабилно, разклучено положение. Тя е обградена от екран и двете могат да се движат

заедно с отклонението на тялото в предно - задно направление, както и независимо от отклонението. Целта е да се включват и изключват визуални и проприоцептивни стимули, които затрудняват балансирането. Записвайки вертикалните сили между краката и пода, както и хоризонталните предно - задни сили, всъщност се прави едно предположение за позицията на тялото (точно на центъра на тежестта) и се оценява модела на отклонението (Ledin and Odkvist, 1991). *Swaystar* е метод за изследване на равновесието при ходене тип „пета-пръсти“ (по права линия) чрез колан, носещ ултразвукови излъчватели, прикрепен към статичен апарат. Той може да изследва общото отклонение, но не може добре да разграничи отклонението поотделно в предно-задно или странично направление (Mallinson, Longridge et al. 2008). *Фотооптичната краниокорпография* е еквилибриометричен метод, при който може да се изпълняват различни проби, които ограниченията на метода позволяват (Хараланов С. и сътр. 1997; Claussen С-F, 2006). *Ултразвуковата компютризирана краниокорпография (Комп-УЗККГ)* представлява технически усъвършенствана краниокорпография, даваща възможност за по-голяма точност на измерването на двигателните отклонения и тяхното автоматично изчисление, извършвано от специализиран софтуер (Хараланов С. и сътр. 2009; Claussen С-F, 2006). Ултразвукови излъчватели, разположени по един на главата и тила и на всяко рамо позволяват директно записване на движенията и траекторията, която описват главата и раменете, давайки визуална представа и количествено изражение на резултатите от тестовете. От описаните еквилибриометрични методи, само *Swaystar* и краниокорпографията директно изследват равновесието на базата на реалните движения на тялото и главата, а не чрез абстрактния център на тежестта. Също така, само тези два метода обективизират походката и равновесието както в статика, така и в динамика (и съответно – статичната и локомоторната атаксия), което останалите не позволяват, а има данни, че изследването на динамичното равновесие е по-чувствително от това на статичното за много малки нарушения в системите на равновесието (Mallinson, Longridge et al. 2008). Нещо повече, при ККГ на принципа на обърнатото махало, движенията на главата и раменете са по-големи по обем, отколкото движенията на краката, защото са по-далеч от земята (Lakie, Caplan et al. 2003; Vieira, Windhorst et al. 2010). Можем да предположим, че ултразвуковата ККГ е

по-точен и по-чувствителен еквилибриометричен метод от останалите (вж. фиг.2).

**Фиг. 2** Видове равновесие и методи на изследване



От най-голямо значение за оценка на равновесието са *пробите на Ромберг* и на *Унтербергер-Фукуда*. При първата пациентът стои изправен с плътно събрани крака, първоначално с отворени, а след това и със затворени очи, за да може да се сравни статичното равновесие в тези две състояния. При здрави лица, липсва изразено отклонение на тялото или залитане в някаква посока. Пробата е положителна, ако при затваряне на очите, изследваният веднага губи равновесие - залита. Ромберг е отрицателен, когато болният залита и при отворени, и при затворени очи. Положителен Ромберг е характерен за сензорната атаксия, която е резултат от нарушена дълбока сетивност, а отрицателен – при малкомозъчни лезии, т.нар. „церебеларен Ромберг”. При нестабилност в пробата, т.е. при леки случаи се използва и т. нар. „сензитизиран” или „модифициран” Ромберг, а именно – поставяне на краката един пред друг на една линия (Шотеков П. 2004 г.). Степинг-тестът на

Унтербергер изисква от изследваните да стъпват на едно място като вид маршировка с протегнати напред ръце и затворени очи. Предназначението на пробата е най-вече да се отдиференцират периферни от централни вестибуларни синдроми. В тази връзка, от най-голям интерес в клиничната практика първоначално е ъгълът на ротация на тялото. При извършване на 50 стъпки, оригинално Фукуда счита, че ротация над 30° е отклонение от нормата при здрави лица, и то при персистиране на същите резултати след няколко повторения на пробата. Клаусен поставя краниокорпографски норми от 60° след извършване на приблизително 60 стъпки (за една минута при инструкция да се стъпва с ритъм 1/сек) и 82° след 100 стъпки. Ъгълът на ротация зависи от възрастта правопрпорционално. Здравите обикновено се придвижват известно разстояние напред, най-често около 1 м. и почти никога – назад. Обикновено, изследваните лица дават едни и същи модели на движение и показатели на равновесни възможности при повторения по време на едно и също изследване. Големи различия при повторенията са характерни за лица, които симулират. Освен ъгълът на ротация, от интерес за практиката е и амплитудата на отклонение на тялото настрани, т.е. медиално-латерално. Това отклонение при здрави лица е значимо по-слабо отколкото при отоневрологични пациенти (Claussen C-F. 2006; Dejardin S. 2008).

### **Изследвания на равновесието при алкохолно зависими**

Клинични симптоми на церебеларна атаксия – напр. увеличено отклонение на тялото – при алкохолна зависимост се наблюдават два пъти по-рядко от разкритите чрез постурографски измервания, т.е. последните “засичат” латентна малкомозъчна симптоматика (Scholz, Diener et al. 1986). При алкохолно болни нарушенията в постуралния контрол, установени със стабилومتрия, са два пъти по-чести в сравнение с каквито и да е патологични симптоми, открити при обикновеното клинично неврологично изследване (Wober, Wober-Bingol et al. 1999). Това съвпада с разкритията, че половината от тези алкохолно зависими, които имат радиологични белези на церебеларна дегенерация не показват клинични симптоми при неврологичното изследване, а именно: *походка на широка основа, нарушено ходене пета-пръсти, терминални*

осцилации при теста “пета-коляно” и бавен (3/s) тремор на крака (Hillbom, Muuronen et al. 1986). Изводът, който може да се направи е, че клиничното изследване не е достатъчно чувствително в сравнение с обективните еквилибриометрични методи.

Чрез клинични методи на наблюдение се извършват изследвания на алкохолно болни с клинично изявиени симптоми на церебеларна увреда (на предния лоб) като тестовете се провеждат след детоксикация и се повтарят средно след 19 месеца. Изследваните не са имали синдром на Вернике-Корсаков, нито полиневропатия. Целта е да се сравнят ефектите на продължаваща алкохолна употреба върху равновесието с тези при въздържание. Лицата, които продължили да пият, показали повишено отклонение на тялото в предно-задна посока при затворени очи, за разлика от поддържалите въздържание, които значително намалили отклонението. Използването на улесняващи сензорни стимули, в т.ч. зрителни и тактилни, е редуцирало телесното отклонение (Diener, Dichgans et al. 1984; Sullivan, Rose et al. 2010; Smith and Fein 2011). В допълнение, макар и оценявали с клиничния метод “*Walk-a-line ataxia battery*” (вж. Методи за изследване на равновесието), някои автори потвърждават, че равновесието и походката се подобряват по време на ремисия (от 2 до 12 месеца), но отиват по-далеч като провеждат МРТ – изследвания и свързват намаляването на атаксията с повишаването на обема на преден горен вермис, а при възобновяване на алкохолната употреба – прогресиране на функционалните и обемните дефицити (Sullivan, Rosenbloom et al. 2000; Rosenbloom, Rohlfsing et al. 2007).

Със стабилومتрия се установява, че след три месеца въздържание от алкохол всички постурографски тестове с отворени очи са с тенденция към нормализиране – телесното отклонение не се различава значимо между групите на болните и здравите, но въпреки това при някои проби със затворени очи нарушенията изглеждат трайни. Регистрира се общо подобрене в равновесието и окуломоторните движения – и двете – функции на малкия мозък (Itoh, 2002).

През 90-те години започват изследвания с динамична постурография. Динамична е платформата, както и екрана, който се поставя пред погледа на



изследвания, не и самите проби, т.е. отново се изследва равновесието, но не и локомоторната активност, т.е. походката. Изследвани са пациенти в ремисия от средно 7 години, без патологични симптоми при клиничното изследване и без полиневропатия, обективизирано с измерване на скоростта на невронна проводимост. Установен е абнормен модел на балансиране – увеличено телесно отклонение в предно-задно направление, по-силно изразено в пробите със затворени очи, което корелира добре с отклонения в гладките проследяващи движения на очите и тестове с визуално потискане, за които се предполага, че се дължат на алкохол-индуцирани лезии в малкия мозък. Изводът е, че динамичната постурография е метод, превъзхождащ статичната постурография; той може по-точно да оцени равновесието при алкохолно болни, дори в напреднала ремисия, когато отклоненията са по-малки, отколкото непосредствено след спирането на алкохолната консумация. Увеличеното отклонение на тялото в предно-задно направление с честота 3 Hz при затворени очи се свързва с атрофия на предния лоб на малкия мозък. Същият патерн на отклонение се открива по време на алкохолно опиянение при здрави лица, което подсказва, че предният лоб е локализация и при остра малкомозъчна дисфункция (Ledin and Odqvist, 1991). От изследвания със стабилومتрия на различни групи алкохолно зависими в ремисия се доказва, че пациенти с най-сериозен алкохолен проблем, включително история за предшестващи алкохолизма неврологични и/или психиатрични разстройства (тип IV по Lesch), показват най-изразена статична атаксия (Wober, Wober-Bingol et al. 1998). Постуралният контрол е нарушен в ремисия, в сравнение със здрави контроли и това нарушение зависи от пожизнената консумация на алкохол, но не и от употребата на алкохол в месеците преди изследването и не от средната дневна консумация. Доказва се закономерно увеличение на пожизнената алкохолна употреба от пациенти с нормални клинични и постурографски резултати към пациенти с отклонения (Wober, Wober-Bingol et al. 1999). Има данни, че при някои алкохолно зависими лица церебеларната дегенерация не е дозо-зависим феномен и пациенти с церебеларна дегенерация, доказана с компютърна томография и клинично изявена с атаксия, могат да имат идиосинкратична свръхчувствителност към невротоксичните ефекти на алкохола (Estrin 1987).

Честотата на постуралния тремор на тялото би могла да се обясни с паркинсонизъм, вследствие дисфункция на базалните ганглии, изразяваща се в хиподопаминергия, като основа за тези хипотези са проучвания, показващи нарушена трансмисия на допамин и допамин-рецепторна дисфункция в нигростриаталната система при експозиция на алкохол (Vengeliene, Bilbao et al. 2008). Симптомите на паркинсонизъм, откривани у алкохолно зависими са обикновено преходни, възникващи при абстинентен синдром (Brust 2010). Според други автори, трункусният тремор с честота 5-7 Hz не се дължи нито на преходен паркинсонизъм, нито на чернодробна енцефалопатия (астериксис, метаболитен тремор), а на увреда на церебело-понтоталамусните пътища и на горен преден вермис. Възстановяването чрез регенерация на нови неврони, невропластичност и/ или допълнителни компенсаторни механизми, водещи до нови двигателни стратегии за справяне, зависи от продължителността на въздържание от алкохол (Sullivan, Rose et al. 2006).

В литературата почти липсват сведения за изследване на равновесието с обективни методи по време на ААС. Както споменахме, известни са някои преходни явления на паркинсонизъм по време на абстиненция – тремор на крайниците и трункуса, които веднага след детоксикацията се редуцират напълно (Brust 2010). Проведените изследвания върху равновесието и координацията на движенията при психиатрични и неврологични пациенти (при шизофрения, депресивно разстройство, мултиплена склероза) с фотооптична краниокорпография установяват характерни абнормности, което стимулира изследователския интерес към лица с алкохолизъм (Хараланов С и сътр. 1997). Пациенти, изследвани с фото-оптична краниокорпография по време на абстинентен синдром показват абнормни патерни на движение при изпълнение на пробата на Унтербергер: разширено странично телесно отклонение, както и голямо ъглово отклонение при неволното придвижване и/ или завъртане около оста на тялото. При клинично подобрене, вследствие на копиране на абстинентния синдром, при 96,77% от лицата се записват нормални краниокорпограми. В началото на периода след детоксикация и дезактуализация на абстинентната симптоматика, нормални ККГ - стойности имат 93,54% от пациентите. Заключение е, че ККГ може обективно и количествено да отразява ефекта на лечението и подобрието на клинично ниво (Claussen and

Naralanov, 2002). В същото време, персистирането на абнормната находка в една малка част от случаите най-вероятно се дължи на хроничния ефект на ексцесивната алкохолна консумация. Засиленото странично отклонение на тялото е белег на централна патология със субстрат – лезии в мозъчния ствол и в малкия мозък (Claussen C-F. 2006). Това е първият описан еквилибрийметричен метод, с който са изследвани лица по време на алкохолна абстиненция.

С въвеждането на компютризираната ултразвукова краниокорпография в неврологията и психиатрията се установяват и вече споменатите предимства на новата методика и се откриват болестни изменения в координацията на движенията и в равновесието, било то като следствие от органични неврологични дефицити (както при множествената склероза) или като функция на психомоториката (Хараланов С, Милушев Е & Клаусен К-Ф. 2001а; 2001б; Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. 2007а; 2007б; 2007с; Шкодрова Д, Хараланова Е, & Хараланов С. 2007; Naralanov S. et al. 1995; Naralanov S. et al. 2000; Naralanov S. et al. 2002а; 2002б; Naralanov S, Shkodrova D & Claussen C-F. 2002; Naralanov S. et al. 2004а; 2004б). Изглежда твърде вероятно прилагането на новата и усъвършенствана методика на комп-УЗККГ при лица с алкохолна зависимост да надгради и да обективизира абнормностите в равновесието с по-голяма точност.

### **Влияние на наследствената обремененост и пренаталната експозиция с алкохол върху постуралния контрол**

Резистентността на организма към постурално засягане вследствие на алкохолна консумация е най-вероятно под генетичен контрол, като измервания на равновесието са се оказали полезни при определянето на риска за унаследяване на алкохолизъм. Отклонението на тялото при здрави лица с родственици от първа линия с алкохолизъм в сравнение със здрави контроли без такива родственици показва значително по-малко увеличение при прием на алкохол, което е придружено със значително по-малко интензивно субективно чувство на интоксикация. Тази понижена реакция на алкохол би могла да бъде маркер на предиспозиция към алкохолизъм, както някои дългосрочни

проучвания с проследяване установяват (Schuckit, Smith et al. 2009). Има автори, които сочат, че статичната атаксия у бащи с алкохолизъм е възможен психобиологичен маркер за наследствено предразположение към алкохолна зависимост (Hill, Armstrong et al. 1987). Деца, изложени на алкохолно въздействие пренатално, са стабилни при соматосетивен стимул при пробите за равновесие, като компенсират промените чрез идентични на децата-контроли механизми за справяне. Когато обаче този стимул е нетипичен, децата, изложени на алкохол пренатално, показват значимо по-голямо отклонение на тялото в сагиталната равнина и неспособност да компенсират чрез използване на зрителна или вестибуларна информация. Тези дефицити може би са свързани с церебеларни аномалии, които някои автори в миналото включват във феталния алкохол синдром (Willford, Chandler et al. 2010). Ефектите на алкохола върху моториката персистират при индивиди, които са били изложени на най-високи дози и са имали други придружаващи невропсихологични проблеми в детството (Guerri, Bazinet et al. 2009).

### **Заклучение**

От прегледа на литературата можем да кажем, че ефектите на хроничната злоупотреба с алкохол върху един от неговите предилеционни локуси – церебелума, са до някаква степен проучени и известни, що се касае до малкомозъчната функция на равновесието. За разлика от хроничната злоупотреба обаче, алкохолният абстинентен синдром, който е най-важният белег на биологична зависимост и една от ключовите прояви на алкохолна зависимост въобще, остава значително непроучен. Изследователският интерес е фокусиран предимно върху дисфункцията на невромедиаторните системи и анатомичните изменения в мозъка. На клинично ниво, преобладават клиничните методи на изследване, но почти липсват данни от инструментални неврофункционални и в частност – еквилибриометрични проучвания по време на абстиненция, въпреки доказателствата, че инструменталните методи имат два пъти по-голяма чувствителност от клиничните. Можем да направим предположение, че това се дължи на специфичната трудност при работата с този

контингент пациенти, което изисква сложна организация на изследванията и апарат в самата клиника, където болните постъпват за отказване на пиенето. Не е достатъчно изследвана локомоторната атаксия и нейната потенциално по-голяма информативност пред статичната. Предварителните данни сочат, че локомоторната атаксия корелира положително с тежестта на ААС и се редуцира след детоксикация. Чрез постигане на усъвършенстван и обективен мониторинг на лечението на ААС ще се подобри терапевтичния контрол и ще се понижат рисковете от усложнения като делир и епилептични припадъци, а също и от рецидив на пиенето.

## ГЛАВА II: ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, КОНТИНГЕНТ И МЕТОДОЛОГИЯ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 2.1 Цел, задачи и хипотези

Най-важната задача пред лекарите, които провеждат детоксикация, е да оценят тежестта на алкохолната абстиненция, за да могат да назначат адекватна противоабстинентна терапия, тъй като ААС е правопрпорционален прогностичен фактор за усложнения като делир и епилептичен гърч и за рецидив на проблемното пиене (Zahr, Pitel et al. 2010). Друго следствие от правилното лечение на ААС е намаляване на ексцитотоксичността върху главния мозък, която предизвиква по-силно и по-трайно влошени когнитивни, двигателни и равновесни способности. Така ще се понижи рискът от травматизъм и злополуки и ще се намали деквалификацията и маргинализацията на този контингент от пациенти. Когнитивните умения са важна част от справянето с алкохолната зависимост, било спонтанно или с лечение. В подкрепа на това са аргументите, че сред най-доказаните терапевтични подходи при алкохолизъм е когнитивно-поведенческата терапия, а възстановяването при пациенти от тип IV по Леш е с най-лоша прогноза поради различни фактори, важна част от които е влошената когниция. В световната клинична практика, при лечението на абстинентния синдром се е наложила употребата на оценъчни и самооценъчни скали за измерване на тежестта на абстинентния синдром. Тези скали обаче не са валидизирани и липсва консенсус относно единен стандарт в оценката на ААС. Скалите по презумпция са субективни, т.е. резултатите от тях варират според подготовката и концептуалното разбиране на лицето, което ги провежда. Не е въведен нито един инструментален метод за мониториране на ААС, въпреки неговото важно значение. В същото време, често детоксикационната терапия се провежда според резултатите, получени от тези скали, най-вече що се отнася до употребата на медикаменти от групата на бензодиазепините, тъй като те са най-често използваните в терапията. Това носи риск както от недостатъчна медикация с усложнен абстинентен синдром, така и от обратното –

свръхмедикация и ятрогенни усложнения като травматизъм, потискане на центъра на дишането и залежаване.

Научни колективи търсят неврофункционални маркери на абстинентното състояние, с цел да се оптимизира неговото лечение и в литературата има голям брой данни за разнообразни невробиохимични и – по-ограничен брой – за органично-анатомични мозъчни изменения по време на ААС. В същото време, множество изследвания на здрави лица, употребили алкохол и на лица с хронична алкохолна свръхконсумация намират влошени равновесни способности при тях, които в значителна част от случаите се подобряват след определен период на въздържание от алкохол. Има данни, че динамичното равновесие може да има по-голяма диагностична стойност в сравнение със статичното. Повечето проучвания установяват, че зрителният анализатор при болни с алкохолизъм им помага да компенсират патологията в равновесието. Научните доказателства сочат за двукратно по-висока чувствителност на еквилибриометричните пред клиничните методи за оценка на равновесието. Малко са пациентите, изследвани по време на абстиненция и почти липсват еквилибриометрични проучвания, но те също намират отклонения на равновесните параметри от нормите.

Изхождайки от дотук изложеното, 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

## **2.2 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.

Исключващи 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 клъстър. 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 увеличавашата 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; Bolbecker, 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  $\leq 8$  т. като показателен за „лек абстинентен синдром” и  $\geq 9$  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 трансминази 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 счетохме като най-достоверен 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  $3\div 4$  Е/дн, за жени –  $2\div 3$  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.

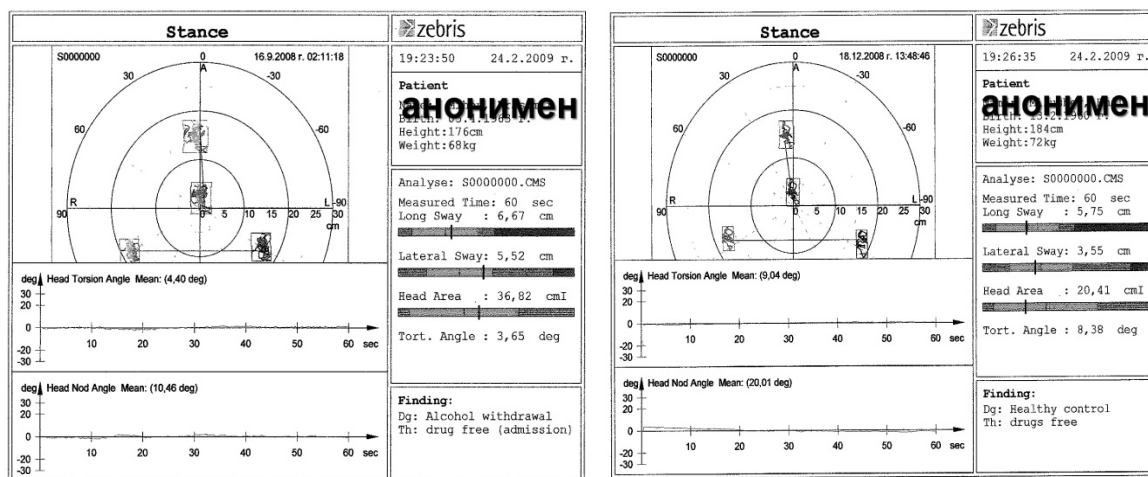
(фиг. 3), първо със затворени, а после – с отворени очи, отново за 60 сек. Пробата беше отрицателна за всички изследвани лица, т.е. при стоенето в изправено положение с плътно събрани крака и ръце, изпънати напред, затварянето на очите не доведе до пълна или сериозна загуба на равновесие.

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)



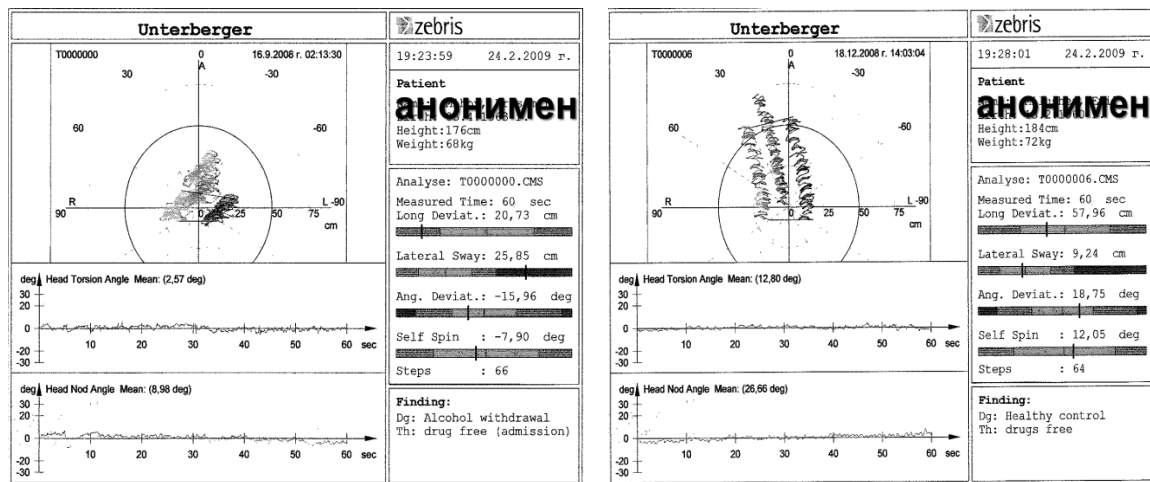
Движенията на изследвания се визуализират чрез следите на движенията (патерни) на четири маркера – два разположени в сагиталната равнина върху специална каска на главата и два разположени в хоризонталната равнина върху раменете. Тези маркери излъчват импулси ултразвук с честота 25 Hz, който се улавя 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 нередко 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 степинг-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  $\chi^2$  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 Характеристики на извадката от пациенти

#### 3.1.1 Социодемографски характеристики на извадката според пола

Изследвани бяха 80 пациента, 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. Социодемографските характеристики на пациентите са представени на табл. 2.

Табл. 2 Социодемографски характеристики на извадката според пола

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

От табл. 2 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 Индекс на телесна маса (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. Както се вижда от табл. 2, налице е диспропорция в броя на пациентите в полза на мъжете (n=40), които са близо шест пъти повече от жените (n=7).

### **3.1.2 Социодемографски характеристики на извадката според типа алкохолна зависимост по Леш**

**Табл. 3** Социодемографски характеристики на извадката според типа алкохолна зависимост по Леш

Характеристика	Общо	%	Леш Тип I	% от групата	Леш Тип II	% от групата	Леш Тип IV	% от групата	
<b>Брой</b>	46		17	37%	19	41%	10	22%	
<b>Пол</b>	мъже	39	85%	14	36%	15	38%	10	26%
	жени	7	15%	3	43%	4	57%	0	0%
<b>Възраст (години ±SD)</b>	42.54±9.63		43.35±9.36		40.21±9.49		45.6±10.23		
<b>ИТМ (BMI)</b>	23.74±3.74		23.19±4.09		23.48±3.32		25.16±3.88		
<b>Семейно положение</b>									
- Семейни или съжителстващи	22	52%	8	53%	10	59%	4	40%	
- Разведени или разделени	10	23%	5	33%	1	6%	4	40%	
- Неженени/ неомъжвани	10	23%	2	13%	6	35%	2	20%	
<b>Заетост</b>									
- Работещи	23	55%	8	53%	9	53%	6	60%	
- Безработни	14	33%	4	27%	7	41%	3	30%	
- Пенсионери	5	12%	3	20%	1	6%	1	10%	
<b>Образование (години ±SD)</b>	12.19±2.55		12.27±2.79		12.88±2.62		10.9±1.6		
<b>Образование (степен)</b>									
- Висше	14	33%	5	33%	8	47%	1	10%	
- Средно	26	62%	9	60%	8	47%	9	90%	
- Основно	2	5%	1	7%	1	6%	0	0%	

Разпределението на пациентите по типове алкохолна зависимост е неравномерно, тъй като пациентите от тип IV са близо два пъти по-малко от другите два типа (табл. 3). При селектирането на пациентите отпаднаха 10 лица с алкохолна полиневропатия, която е с най-висока честота при тип IV. Това обяснява по-малкия дял на тази група в извадката. Първоначалните впечатления от табл. 3 налагат някои предварителни изводи. Видно е, че трите групи пациенти, определени по алгоритъма на Леш за тип алкохолна зависимост, показват определени различия. Най-напред, жени не са представени в групата на тип IV. Най-много са семейните и съжителстващи пациенти от тип II, а най-малко (и съответно с най-много разведени/разделени) – от тип IV. Последният тип, макар че е с най-малък брой години образование и почти не включва висшисти, е представен от най-висок процент заети. Изглежда, че има основания да разглеждаме общата група на физически зависимите към алкохол пациенти като хетерогенна популация, състояща се от повече или по-малко хомогенни подгрупи.

Средната възраст на изследваната група пациенти ( $n = 46$ ) е  $42.54 \pm 9.63$  г. При един пациент не беше възможно да се определи с достатъчна сигурност типа на алкохолната зависимост. Статистическият еднофакторен анализ на дисперсиите one-way ANOVA и непараметричният му еквивалент – тестът на Кръскал-Уолис – не показаха значими различия между подтиповете по Леш по отношение на възрастта ( $p > 0.05$ ).

### **3.1.3 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 епилептиформни припадъци, алкохолен делир, както и единици са в напреднала фаза на алкохолната болест.

Характеристиките на извадката, свързани с употребата на алкохол и изследвани според пола на пациентите, са представени на таблици 4 и 5.

**Табл. 4** Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според пола на пациентите

Характеристика	Общо	%	Мъже	%	Жени	%
„+” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	20	43%	18	46%	2	29%
„-” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	26	57%	21	54%	5	71%
„+” Чернодробна дисфункция	30	81%	26	81%	4	80%
„-” Чернодробна дисфункция	7	19%	6	19%	1	20%
„+” Понижение на толеранса	5	11%	5	13%	0	0%
„-” Понижение на толеранса	41	89%	34	87%	7	100%
„+” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	6	13%	6	15%	0	0%
„-” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	40	87%	33	85%	7	100%
„+” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	9	20%	8	21%	1	14%
„-” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	37	80%	31	79%	6	86%
Ранно начало на алкохолната злоупотреба (< 25 год.)	9	21%	9	25%	0	0%
Късно начало на алкохолната злоупотреба (≥ 25 год.)	33	79%	27	75%	6	100%

Табл. 4 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).

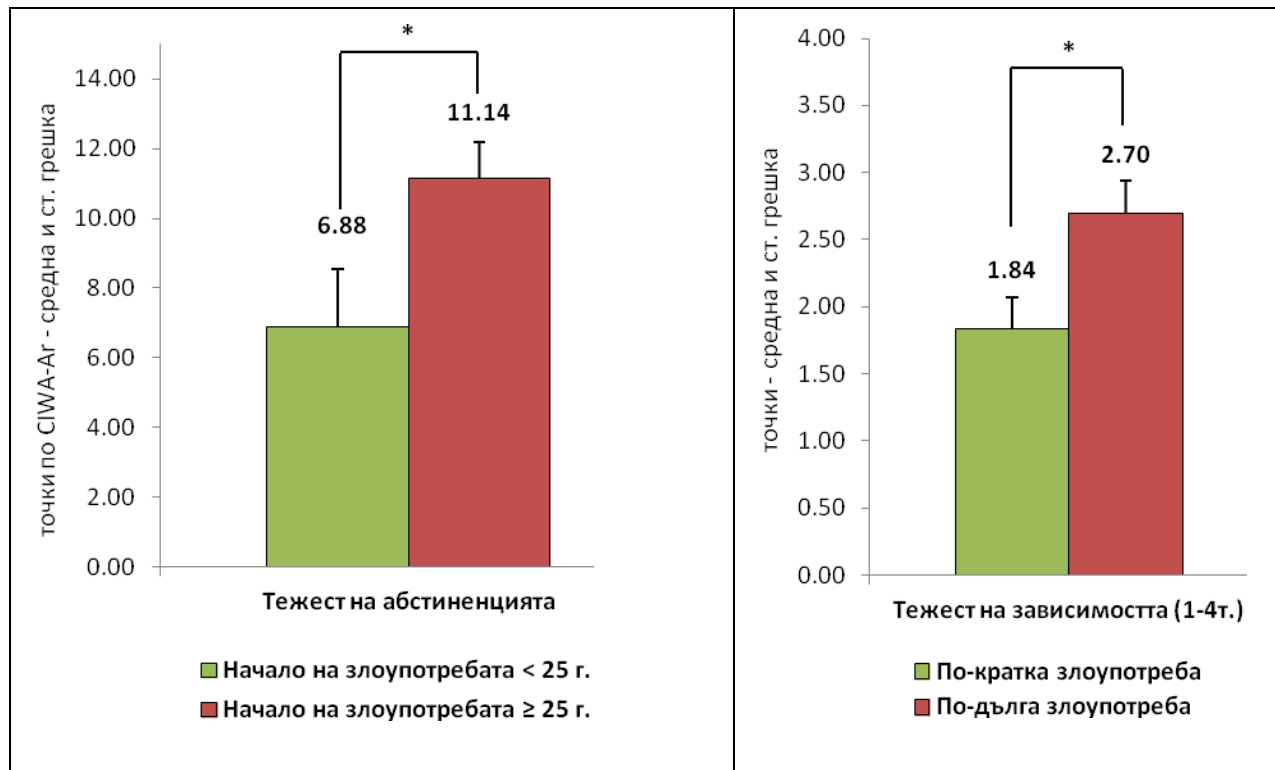
**Табл. 5** Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според пола на пациентите и резултати от сравнителния статистически анализ

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

Таблица 5 представя характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба, които се използват за оценка на тежестта на зависимостта. Използван е тестът на Ман-Уитни за сравнителен анализ на посочените променливи между мъжете и жените.



**Фиг. 7** Тежест на абстиненцията според начало на алкохолната злоупотреба и тежест на зависимостта според продължителност на алкохолната злоупотреба



\*  $p < 0.05$

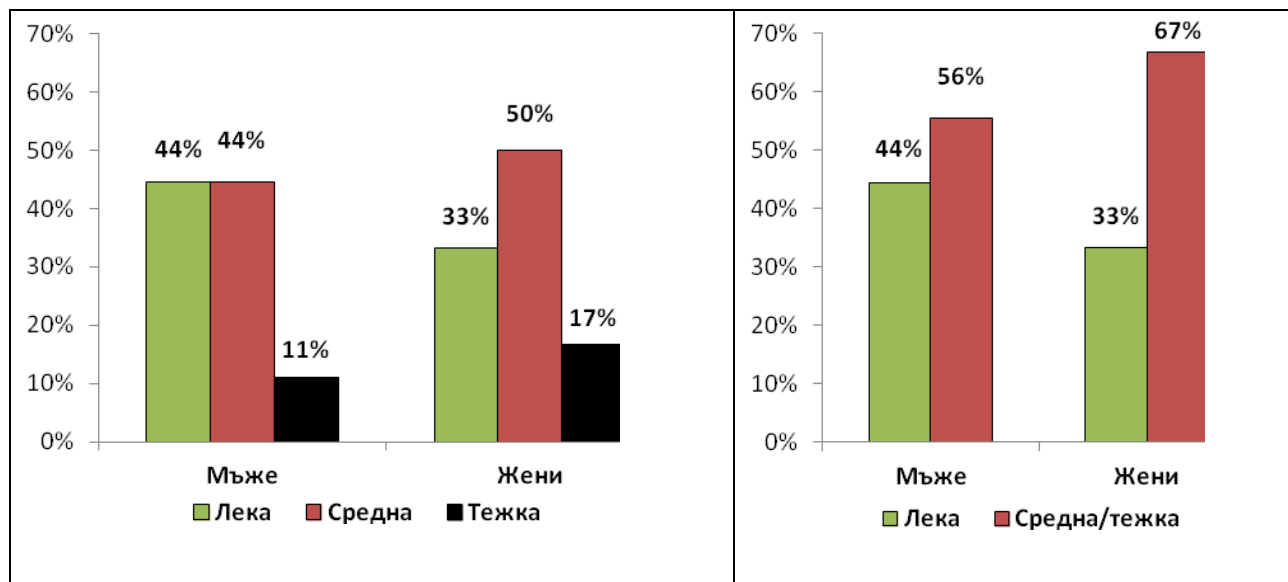
Тежестта на абстинентния синдром, измерена по скалата CIWA-Ar в точки, е по-голяма при пациентите с късно начало на злоупотребата –  $U=58.5$ ,  $p < 0.05$  (вж. фиг. 7). От този резултат може да се допусне, че тъй като ранното начало на проблемната алкохолна употреба е свързано с по-голяма продължителност на алкохолната експозиция (както се обсъди по-горе), последната от своя страна води до смекчаване/притъпяване на симптомите на абстиненцията. Тази логическа презумпция е индиректна, затова изследвахме прякото отношение между двете променливи величини. Корелационният и регресионният анализ обаче показаха, че не съществува значима връзка между тежестта на абстинентния синдром и времето на алкохолна експозиция ( $p > 0.05$ ).

Също така, на фиг. 7 (вдясно) сме дихотомизирали пациентите на две равномърни по брой лица групи според продължителност на алкохолната злоупотреба. Използвахахме медианата на извадката, за да разграничим пациенти с „по-кратка” злоупотреба от такива

с „по-дълга”. Сравнителният анализ на Ман-Уитни показва, че тежестта на зависимостта е значително по-слаба при пациентите с по-малка експозиция и тази разлика е статистически значима ( $U=106.5$ ,  $p < 0.05$ ). Корелационният анализ на Спирмън открива средно силна права връзка между продължителността на експозицията и тежестта на алкохолната зависимост –  $r_s = 0.39$ ,  $p < 0.05$ . Също така, регресионният анализ установява слаба по степен нелинейна зависимост между продължителността на злоупотребата и тежестта на зависимост –  $R^2 = 0.15$ ,  $F(1,37) = 6.70$ ,  $p < 0.05$ , което потвърждава резултата от корелационния анализ. Един логичен извод, който подкрепя клиничните наблюдения е, че с нарастване на времето на експозиция на токсичните, респективно на невропсихиатричните ефекти на алкохола, се увеличава тежестта на заболяването. Трябва да се уточни обаче, че едва 15% от измененията на променливата „тежест на зависимостта” се дължат на изменения във фактора „продължителност на злоупотребата”, така че вероятно има други, сред които и потенциално по-силни фактори, оказващи влияние върху заболяването.

Изследвахме и въпроса дали има връзка между тежестта на абстиненцията и тежестта на алкохолната зависимост. Корелационният и регресионният анализ не откриха такава връзка ( $p > 0.05$ ). Освен това, изследвахме факторът „тежест на зависимостта” с еднофакторния непараметричен анализ на Кръскал-Уолис и установихме, че трите групи пациенти според „лека”, „средна” и „тежка” зависимост не се различават значимо по тежестта на абстинентния синдром. Можем да заключим, че степента на алкохолната зависимост не е значим фактор в тежестта на абстиненцията и обратно – тежестта на абстиненцията не оказва влияние върху тежестта на заболяването.

**Фиг. 8** Тежест на абстиненцията според пола



На фиг. 8 сме показали разпределението по пол на тежестта на абстинентния синдром, която от лявата страна е в три категории, а в дясната, за пълнота на изложението – в две. Сравнително по-голяма част от жените имат средна и тежка абстиненция (общо 67%) спрямо общо 56% от мъжете.

### **3.1.4 Характеристики на извадката, свързани с алкохолната употреба според типа на алкохолната зависимост по Леш**

Характеристиките на извадката, свързани с употребата на алкохол и изследвани според принадлежността на пациентите към определен подтип алкохолна зависимост по Леш, са представени на таблици 6 и 7.

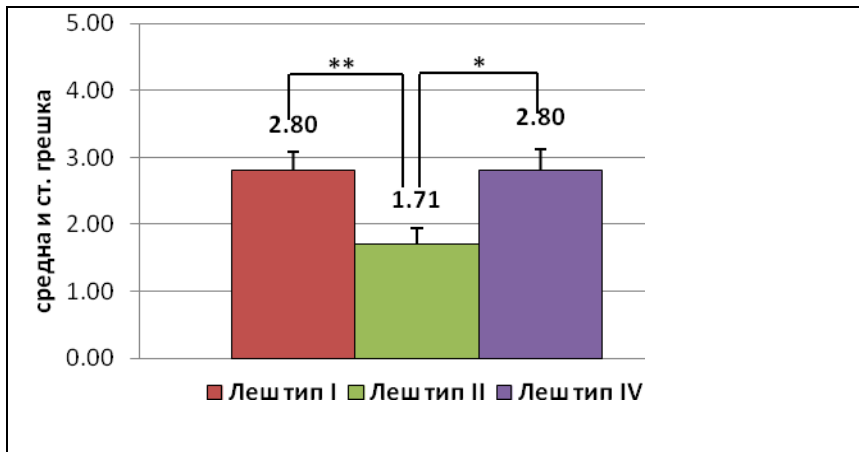
**Табл. 6** Характеристики на подтиповете по Леш, свързани с алкохолната употреба - 1

Характеристика	Общо пациенти	%	Леш тип I	%	Леш тип II	%	Леш тип IV	%
„+” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	19	42%	9	58%	6	33%	4	40%
„-” Фамилна анамнеза за алкохолна злоупотреба/ зависимост	26	58%	8	47%	12	67%	6	60%
„+” Чернодробна дисфункция	29	81%	11	92%	12	80%	6	67%
„-” Чернодробна дисфункция	7	19%	1	8%	3	20%	3	33%
„+” Понижение на толеранса	5	11%	2	12%	1	6%	2	20%
„-” Понижение на толеранса	40	89%	15	88%	17	94%	8	80%
„+” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	6	13%	2	12%	0	0%	4	40%
„-” Абстинентни епилептични припадъци в анамнезата	39	87%	15	88%	18	100%	6	60%
„+” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	9	20%	6	35%	1	6%	2	20%
„-” Алкохолен делириум тременс в анамнезата	36	80%	11	65%	17	94%	8	80%
Ранно начало на злоупотребата (<25 год.)	9	22%	1	6%	4	25%	4	44%
Късно начало на злоупотребата (≥ 25 год.)	32	78%	15	94%	12	75%	5	56%

**Табл. 7** Характеристики на подтиповете по Леш, свързани с алкохолната употреба - 2

Характеристика	Общо средна±SD	Леш тип I средна±SD	Леш тип II средна±SD	Леш тип IV средна±SD	Значимост
Възраст на начало на алкохолна злоупотреба (години)	32.61±9.76	35.54±10.57	31.53±8.46	29.33±10.05	Не
Възраст на начало на физическа зависимост (години)	36.19±10.37	37.63±10.36	34.17±10.02	38±12.3	Не
Продължителност на злоупотребата (години)	10.01±8.04	8.02±4.41	8.09±7.04	17.33±10.87	F(2,38) = 5.79, p < 0.01
Продължителност на физическата зависимост (години)	4.05±5.53	3.25±2.82	2.83±2.46	7.33±10.3	Не
Тежест на зависимостта (1-4 т.)	2.36±1.14	2.8±1.08	1.71±0.99	2.8±1.03	F(2,39) = 5.69, p < 0.01
Тежест на абстиненцията (сбор по CIWA-Ar)	10.05±5.5	12.81±6.63	7.4±3.4	9.8±4.6	F(2,38) = 4.29, p < 0.05
Възраст на първи контакт (години)	40.17±11.17	42.25±10.18	37.8±12.13	41.33±11.98	Не
Възраст на първа хоспитализация (години)	42.14±10.11	43.08±10.46	40.31±10.47	44.11±9.57	Не
Брой стационарни лечения	2.07±2.64	2.5±2.41	1.47±1.07	2.5±4.4	Не
Максимална алкохолна консумация за 24 часа (алкохолни единици)	35.55±13.87	34.56±12.96	33.59±14.05	41±15.26	Не

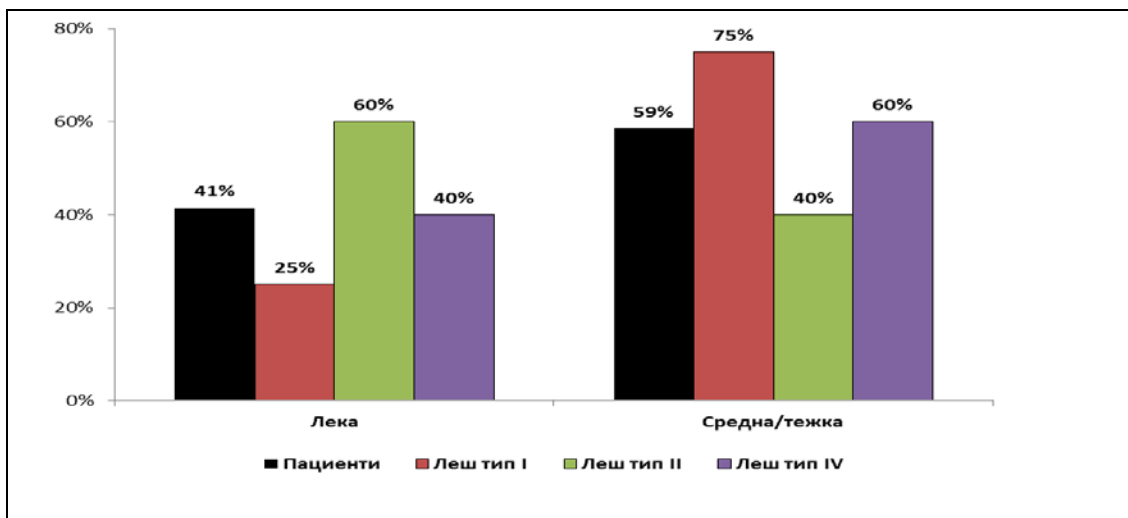
**Фиг. 9** Сравнителен анализ на тежестта на алкохолна зависимост между трите изследвани подтипа пациенти по типологията на Леш



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

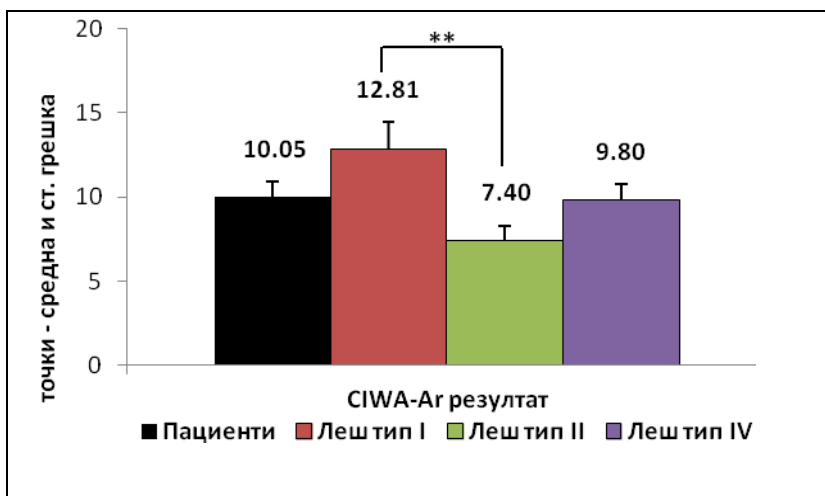
С еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA бе проверено наличието статистическа значимост в междугруповите разлики по отношение на тежестта на алкохолната зависимост (1-4т.). Установи се силна статистическа значимост –  $F(2,39) = 5.69$ ,  $p < 0.01$ . Post hoc анализът определи, че тази разлика се намира между тип I и тип II ( $p < 0.01$ ) и в по-малка степен на значимост – между тип II и тип IV ( $p < 0.05$ ). Този резултат потвърждава по-тежката алкохолна болест при типове I и IV спрямо тип II в нашата извадка.

**Фиг. 10** Тежест на ААС в две категории според типа на алкохолната зависимост по Леш



На фигура 10 са показани разпределенията на подтиповете по Леш според тежестта на абстинентната симптоматика. Три четвърти от пациентите от тип I развиха средна или тежка абстиненция (т.е. сбор по скалата CIWA-Ar  $\geq 9$  т.), която, както вече споменахме, бе с преобладаващи физически симптоми. Близко до този резултат, почти две трети, бяха пациентите от тип IV, които се представиха със средни или тежки абстинентни симптоми срещу едва 40% от пациентите от тип II.

**Фиг. 11** Сравнителен анализ на типа алкохолна зависимост по Леш според тежестта на алкохолната абстиненция



\*\*  $p < 0.01$

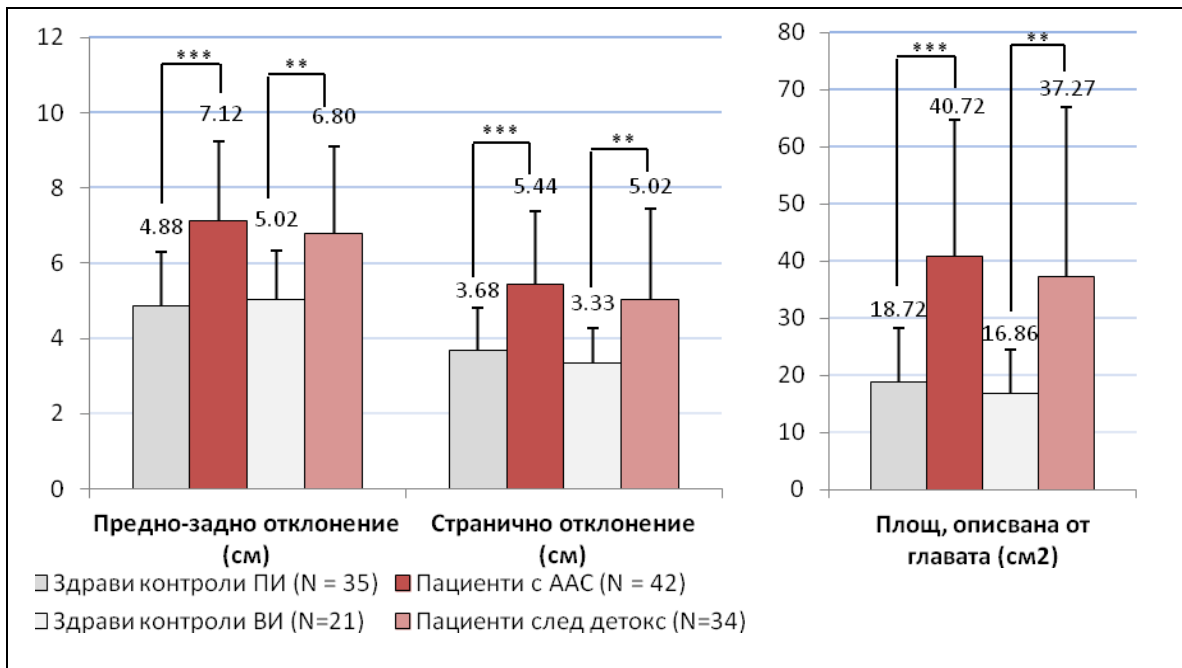
С ANOVA установихме, че има статистически значима разлика в средните на сборовете по CIWA-Ar на пациентите от трите подтипа –  $F(2,38) = 4.29$ ,  $p < 0.05$ , а post hoc тестовете показаха, че тази разлика се намира между тип I и тип II по Леш,  $p < 0.01$ . Изводът е, че пациентите от тип I имат значимо по-силна абстинентна симптоматика от тези, принадлежащи към тип II, но не се различават от лицата от тип IV (фиг. 11).

## 3.2 Краниокорпографски резултати

### 3.2.1 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на пациентите с тези на здравите контроли по време на алкохолен абстинентен синдром и след детоксикация

Фигура 12 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. 12** Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и здрави контроли от теста на Ромберг със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения

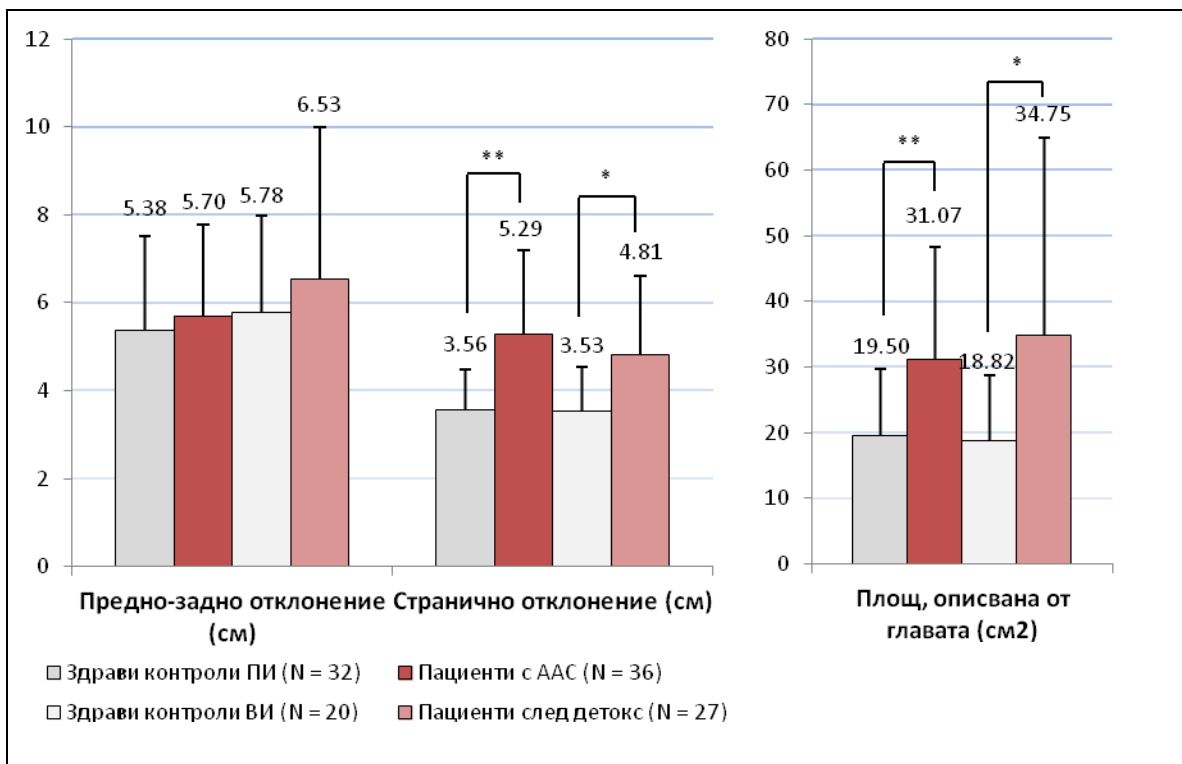


\*\*\* $p < 0.001$ ; \*\* $p < 0.01$ ; ПИ - първо изследване; ВИ - второ изследване



При теста на Ромберг с отворени очи се наблюдава различна картина – разлики с групите на здравите контроли се откриха в ККГ-показателите „странично отклонение” и „площ, описвана от главата”, но не и в „предно-задно отклонение” (вж. фиг. 13). Както при теста със затворени очи, тези разлики са с по-силна статистическа значимост при извършване на пробата по време на абстиненцията отколкото при сравняване след края на детоксикацията.

**Фиг. 13** Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и здрави контроли от теста на Ромберг с отворени очи, средни стойности и стандартни отклонения

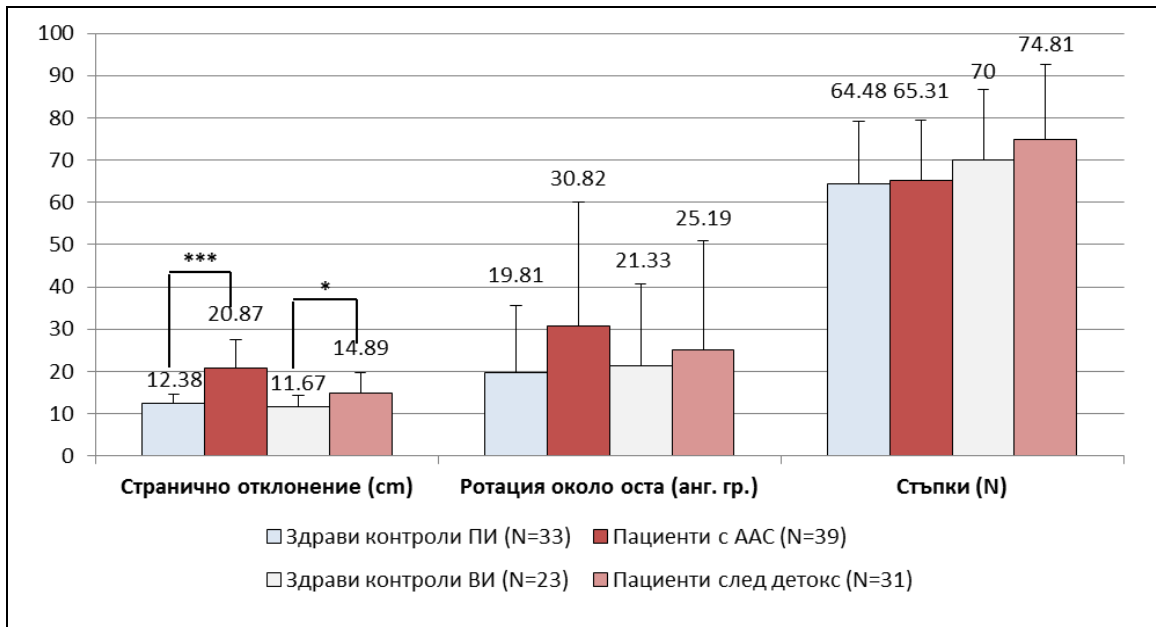


\*\*p < 0.01; \*p < 0.05; ПИ - първо изследване; ВИ - второ изследване

За разлика от пробата на Ромберг, степинг-тестът разграничава пациенти от здрави само по показателя „странично отклонение”, вж. фиг. 14. 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/здравни 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.

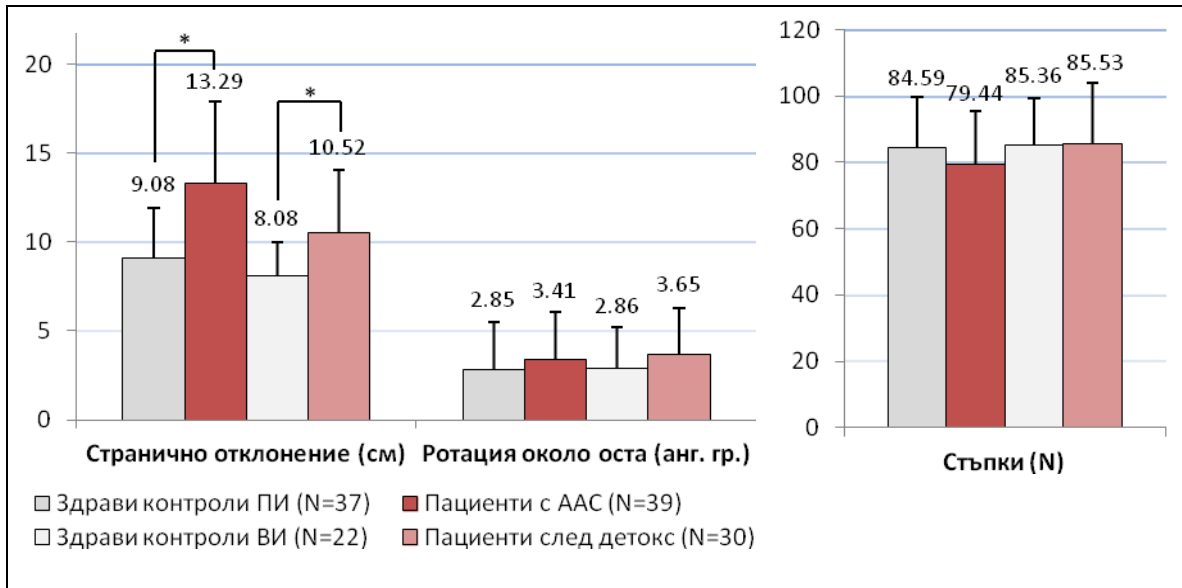
**Фиг. 14** Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и контроли от теста на Унтербергер със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



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

Фиг. 15 илюстрира резултатите на изследваните групи в теста на Унтербергер с отворени очи. Резултатът от пробата със затворени очи се повтори – болните имаха значимо по-широко странично отклонение в сравнение със здравите както по време на ААС, така и след детоксикацията. В този случай обаче, статистическата разлика между групите не намалява както в първите три еквилибриометрични теста, тъй като нивото на статистическа значимост остава  $p < 0.05$  и при повторното изследване. Все пак, в теста със затворени очи разликата между здрави и болни в ААС е с доста по-високо ниво на значимост, а именно  $p < 0.001$ .

Фиг. 15 Сравнение между ККГ-резултатите на пациенти и контроли от теста на Унтербергер с отворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



### 3.2.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на групите пациенти, изследвани по време на ААС и след детоксикация

За да проучим по-добре връзката между острата и стабилната патология на равновесието, сравнихме групите от изследвани пациенти по време на алкохолна абстиненция и след края на детоксикацията.

Макар и видимо средните стойности на групата след детокс в *статичната проба* със затворени очи да са по-малки, пробите за статично равновесие не установиха статистически значими междугрупови различия в нито един от ККГ-параметрите,  $p > 0.05$ . В състояние с отворени очи след детокс се наблюдават дори малко по-големи стойности на предно-задното отклонение и площта, описвана от главата, но тези разлики също не достигат статистическа значимост.

При теста на Унтербергер получихме различни резултати в сравнение със статичните проби (таблици 8 и 9). Групата на пациентите по време на ААС показва

значимо по-широко странично отклонение в сравнение с групата след детоксикация и по-малък брой стъпки. С по-силна статистическа значимост е първият показател, тъй като нивото на значимост  $p < 0.001$ , за разлика от втория, при който  $p < 0.05$ . При пробата на Унтербергер с отворени очи броят на стъпките вече не достига статистическа значимост  $p > 0.05$ , а при страничното отклонение нивото на значимост вече е по-слабо,  $p < 0.01$ .

**Табл. 8** Тест на Унтербергер със затворени очи

ККГ-показател	Сравнявани групи	N	M	SD	t	df	p
Латерално-медиално отклонение (см)	Пациенти с ААС	39	<b>20.87</b>	<b>6.53</b>	<b>4.276</b>	<b>68</b>	<b>0.000</b>
	Пациенти след детокс.	31	<b>14.89</b>	<b>4.74</b>			
Ротация около собствената ос (анг. гр.)	Пациенти с ААС	39	30.82	29.29	0.843	68	0.402
	Пациенти след детокс.	31	25.19	25.68			
Стъпки (N)	Пациенти с ААС	39	<b>65.31</b>	<b>14.15</b>	<b>-2.487</b>	<b>68</b>	<b>0.015</b>
	Пациенти след детокс.	31	<b>74.81</b>	<b>17.82</b>			

N – брой, M – средна, SD – стандартно отклонение, t – t-критерий на Стюдънт, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

**Табл. 9** Тест на Унтербергер с отворени очи

ККГ-показател	Сравнявани групи	N	M	SD	t	df	p
Латерално-медиално отклонение (см)	Пациенти с ААС	39	<b>13.29</b>	<b>4.64</b>	<b>2.718</b>	<b>67</b>	<b>0.008</b>
	Пациенти след детокс.	30	<b>10.52</b>	<b>3.51</b>			
Ротация около собствената ос (анг. гр.)	Пациенти с ААС	39	3.41	2.65	-0.370	67	0.712
	Пациенти след детокс.	30	3.65	2.64			
Стъпки (N)	Пациенти с ААС	39	79.44	16.07	-1.462	67	0.148
	Пациенти след детокс.	30	85.53	18.51			

N – брой, M – средна, SD – стандартно отклонение, t – t-критерий на Стюдънт, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

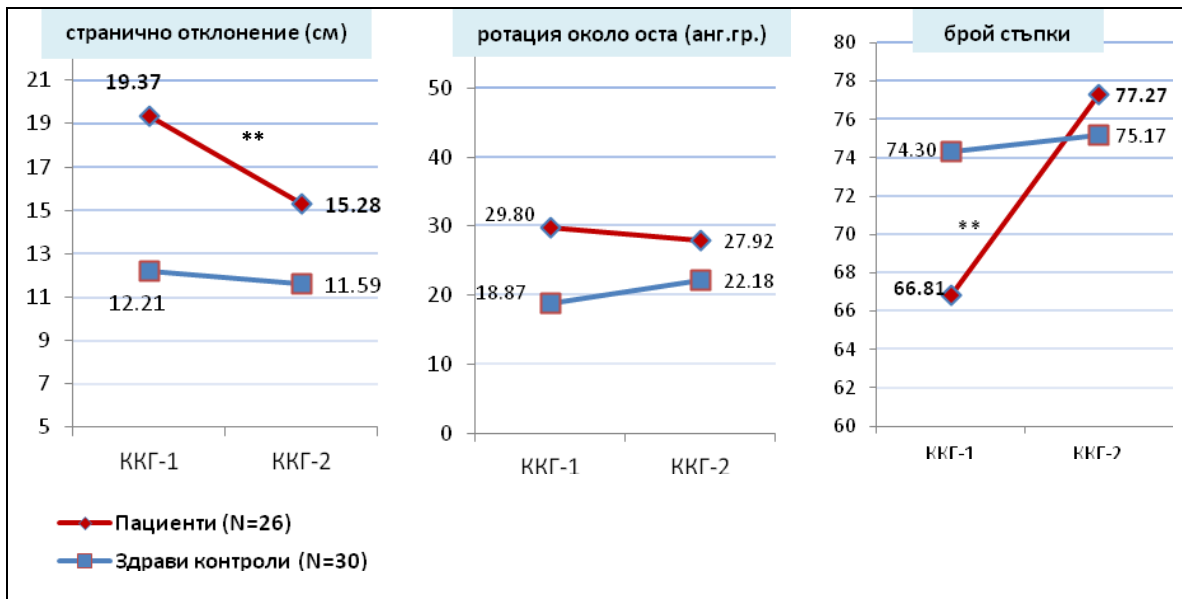
### **3.2.3 Динамика на краниокорпографските показатели при повторното ККГ-изследване**

Освен да направи сравнителен междугрупов анализ, 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. За тази цел 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.

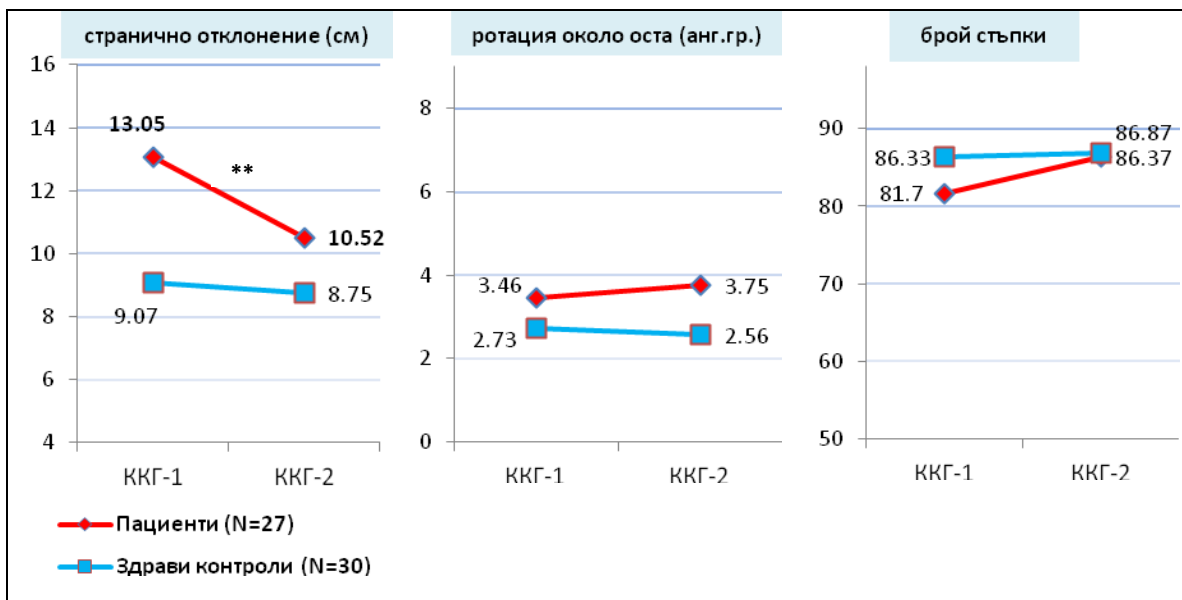
За разлика от тях обаче, при пробите на Унтербергер се намери, че латерално-медиалното отклонение намалява и това намаление е от статистическа значимост и при двете състояния на зрителния анализатор,  $p < 0.01$ . При пробата със затворени очи след детокс пациентите значимо са увеличили броя на стъпките си,  $p < 0.01$ . При включването на зрението обаче, тази разлика не се откри във второто изследване (вж. фигури 16 и 17). 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. 16** 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

**Фиг. 17** Сравнение на динамиката в ККГ-резултатите при повторното изследване на пациенти и здрави контроли, *тест на Унтербергер с отворени очи*, средни стойности



\*\*p < 0.01

### 3.2.4 Анализ на влиянието на тежестта на абстинентния синдром върху равновесните способности

Табл. 10 Данни от корелационен и регресионен анализ на резултатите от скалата за оценка на тежестта на абстиненция спрямо стойностите на ККГ-параметрите, статичен тест

Разглеждани показатели	Състояние	Статистически резултати				
		r	p	R <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> )	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 Пиърсън, R<sup>2</sup> – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

Табл. 11 Данни от корелационен и регресионен анализ на резултатите от скалата за оценка на тежестта на абстиненция спрямо стойностите на ККГ-параметрите, степинг-тест

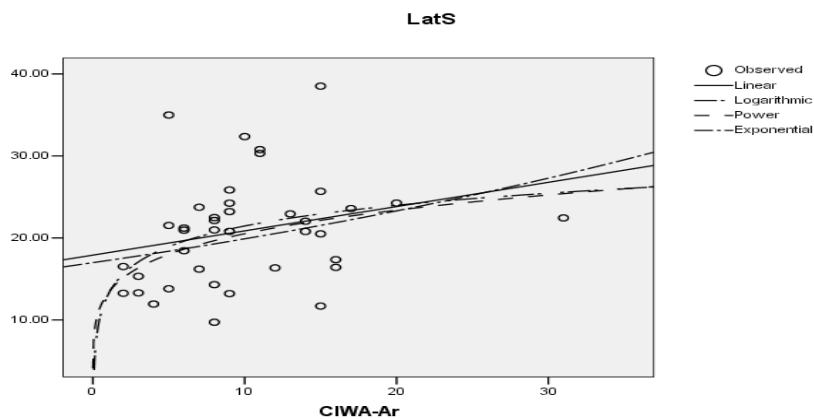
Разглеждани показатели	Състояние	Статистически резултати				
		r	p	R <sup>2</sup>	df	p
Латерално-медиално отклонение (см)	Затворени очи, N=42	0.35	0.028	0.13	1,37	0.022
	Отворени очи, N=36	---	n.s.	0.15	1,37	0.015
Ротация около собствената ос (анг. гр.)	Затворени очи, N=42	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени 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 Пиърсън, R<sup>2</sup> – 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 10 и 11). 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. 18 – крива „Power“).

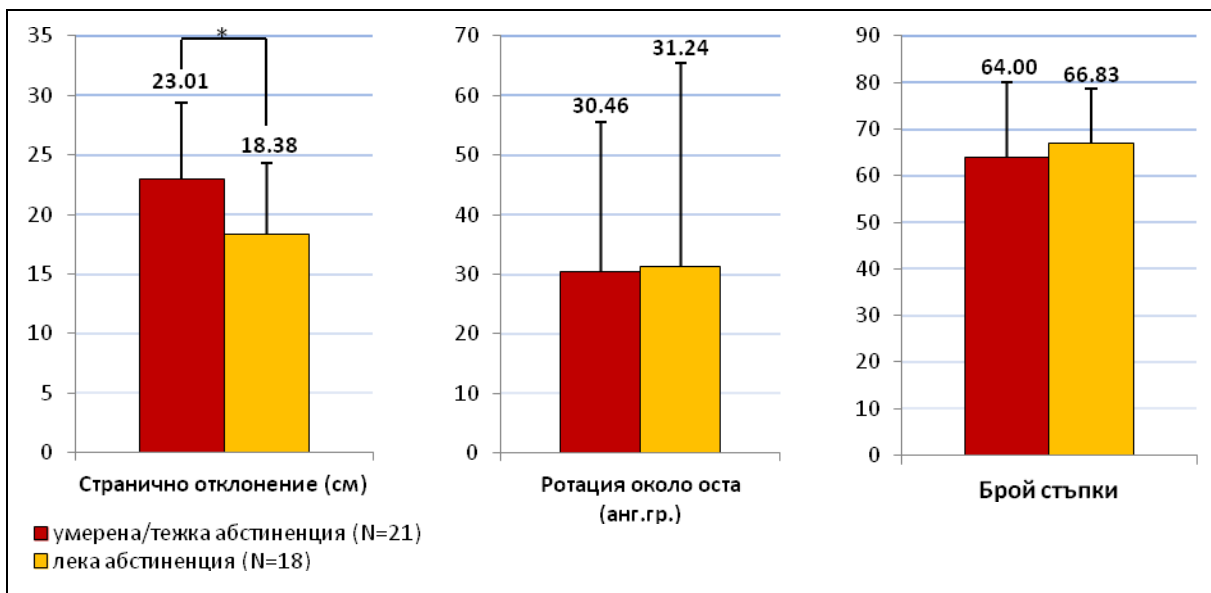
**Фиг. 18** Връзка между латерално-медиалното отклонение (Lateral sway - LatS) и тежестта на абстинентния синдром, измерена чрез скалата CIWA-Ar, тест на Унтербергер със затворени очи, N=42





Когато дихотомизирахме групите пациенти според стойността на медианата на CIWA-Ag 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. 19).

**Фиг. 19** Сравнение на ККГ-параметрите в пробата на Унтербергер със затворени очи на двете подгрупи от пациенти, дихотомизирани по медианата на тежестта на абстиненцията



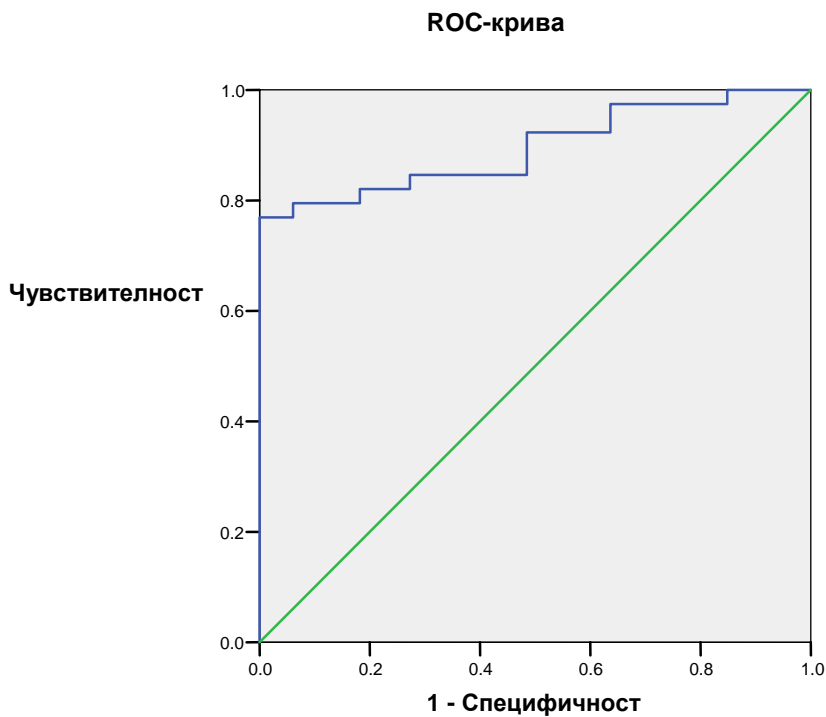
\*p < 0.05

Обобщено, комп-УЗККГ установи, че увеличаването на тежестта на алкохолната абстиненция, оценена със скалата CIWA-Ag 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.

### 3.2.5 Чувствителност и специфичност на еквилибриометричните 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 еквилибриометричните показатели и според пробите. Най-голяма значимост се намери в степинг-теста със затворени очи и параметъра „странично отклонение”. След това определихме чувствителността и специфичността на този тест използвайки ROC-анализ.

**Фиг. 20** ROC-крива на логистичния регресионен модел при степинг-теста със затворени очи, ККГ-показател „странично отклонение”



**Табл. 12** Област под кривата за степинг-тест със затворени очи

Тестирана променлива: Странично отклонение

Област	Стандартна грешка (а)	Р (b)	Асимптотичен 95% Доверителен Интервал	
			Долна граница	Горна граница
.895	.038	.000	.820	.971

a При непараметрично допускане

b Нулева хипотеза: истинска област = 0.5

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. 13. Вижда се, че тестът с най-висока специфичност, чувствителност и степен на сигурност е степинг теста със затворени очи.

**Табл. 13** 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 Анализ на влиянието на тежестта на алкохолната зависимост върху равновесните способности**

След като оценихме влиянието на острото състояние, абстинентния синдром, върху равновесните способности, логиката научния подход е да оценим влиянието на хроничната нокса чрез измерената тежест на зависимостта.

В пробата на Унтербергер не установихме статистически значими ефекти на тежестта на зависимостта върху ККГ-параметрите.

**Табл. 14** 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				
		r	p	R <sup>2</sup>	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, R<sup>2</sup> – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

От всички ККГ-показатели тежестта на зависимостта оказва влияние само върху статичното равновесие и това влияние 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. 14).

Тежестта на алкохолната зависимост е отговорна едва за 14% от измененията на параметъра „латерално-медиално отклонение“, както е илюстрирано на фиг. 21.

**Фиг. 21** Съотношение на влиянието на фактора „тежест на алкохолната зависимост” върху латерално-медиалното отклонение спрямо влиянието на други възможни фактори



Също както по отношение на абстинентния синдром, комп-УЗККГ установи, че увеличаването на тежестта на алкохолната зависимост, оценена със скала от 1-4т. закономерно води до влошаване в равновесието. За разлика от острото състояние, тази връзка се намира единствено при измерване на статичната атаксия чрез показателя „странично отклонение”. Корелацията е умерено силна, тя е по-голяма при изключване на зрителния анализатор, което определя пробата със затворени очи като по-чувствителна.

### **3.2.7 Влияние на продължителността на алкохолната злоупотреба върху равновесните способности**

#### **3.2.7.1 Динамика на ККГ-показателите на пациентите при повторните изследвания според фактора *продължителност на алкохолната злоупотреба***

Групата на пациентите беше дихотомизирана чрез медианата на: 1) подгрупа с „по-кратка” и 2) подгрупа с „по-дълга” продължителност на алкохолната злоупотреба. В *пробите на Ромберг* не се установиха статистически значими промени в еквилибриометричните резултати на двете групи когато бяха изследвани повторно,

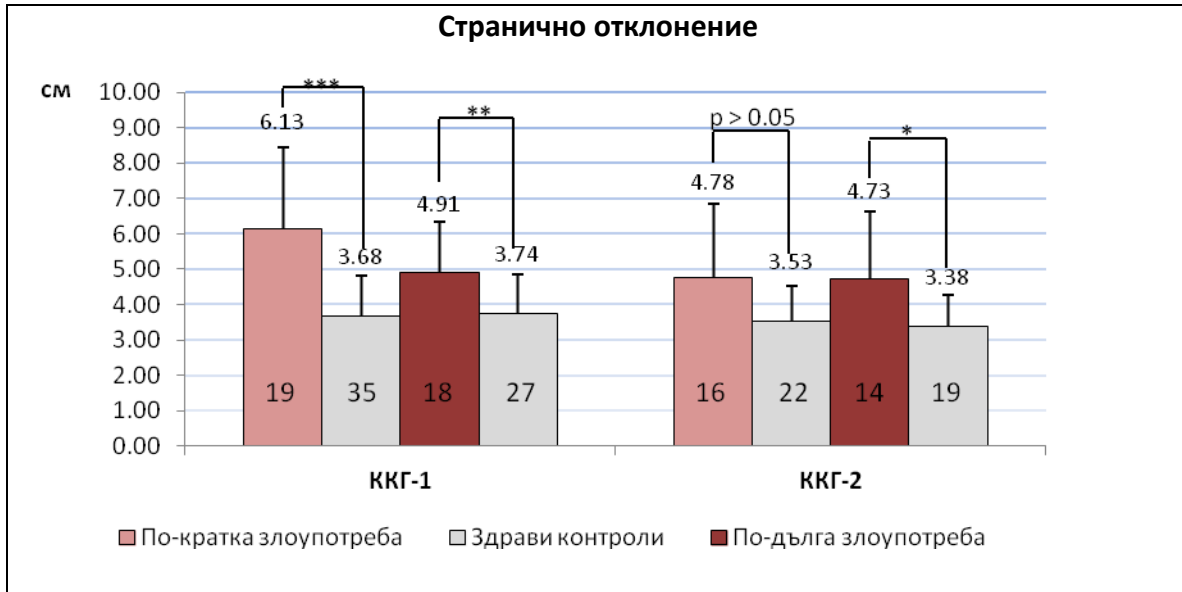
след края на детоксикацията,  $p > 0.05$ . В *пробите на Унтербергер* обаче, се установиха съществени различия между изследваните групи, които се изразяват в разнородни промени в стойностите на някои ККГ-параметри.

При затворени очи пациентите с по-голяма продължителност на алкохолната свръхконсумация не промениха своето латерално-медиално отклонение,  $p > 0.05$ , докато тези с по-малка продължителност на злоупотребата съществено подобриха представянето си, изразяващо се в статистически значимо понижаване на латерално-медиалното отклонение. Интересен резултат също така е значимото увеличаване на броя на направените стъпки в подгрупата на пациентите с по-дълга злоупотреба за разлика от лицата с по-кратка злоупотреба, при които не се установи динамика в този параметър.

### 3.2.7.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от статичните проби между пациенти и здрави контроли според фактора *продължителност на алкохолната злоупотреба*

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. 22). 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.

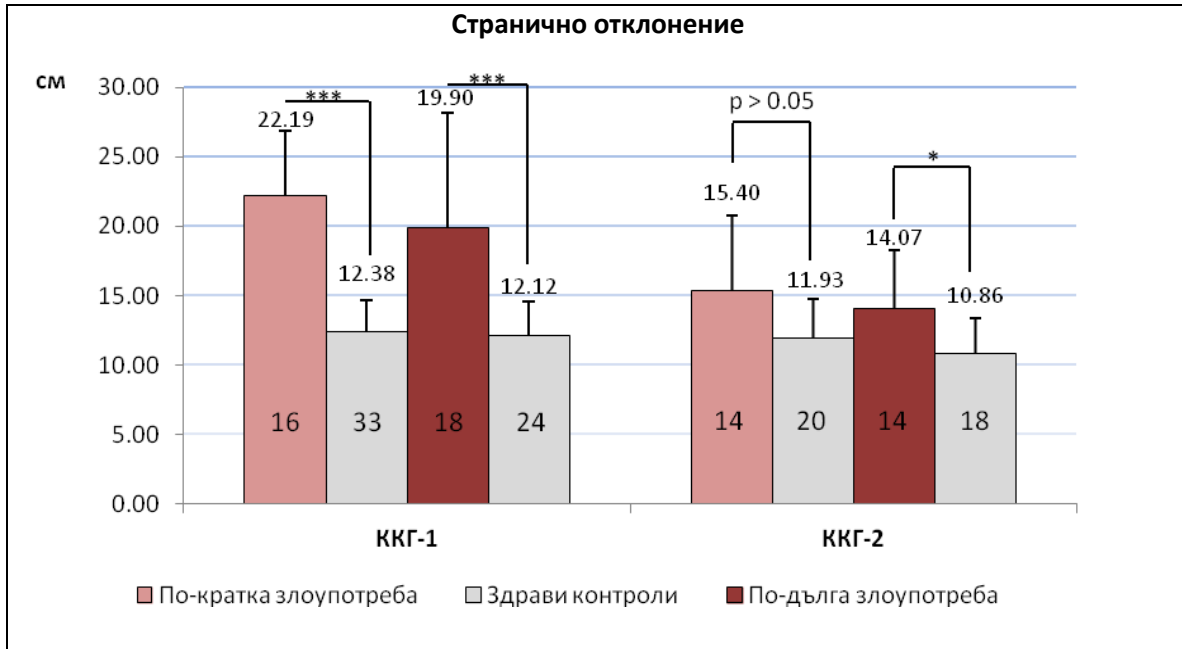
**Фиг. 22** Сравнение на страничното отклонение на пациентите, дихотомизирани според продължителността на алкохолната злоупотреба по време на ААС (ККГ-1) и след детокс (ККГ-2) със съответните групи здрави контроли. Проба на Ромберг със затворени очи. Средни стойности и стандартни отклонения



Пациентите и от двете подгрупи се различават от здравите контроли в представянето им в пробата на Ромберг с отворени очи по време на ААС по параметрите „медиално-латерално отклонение” и „площ, описвана от главата”. След приключване на детоксикацията отклоненията от здравата норма в медиално-латерално направление персистират и за двете подгрупи докато площта, описвана от главата достига стойности, които са практически еднакви с тези на здравите –  $p > 0.05$ . Не се установяват разнородни промени в двете подгрупи, за разлика от пробата със затворени очи.

3.2.7.3 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от *пробите на Унтербергер* на здравите контроли с тези на пациентите по време на алкохолен абстинентен синдром (ККГ-1) и след детоксикация (ККГ-2) според фактора „продължителност на алкохолната свръхконсумация”

**Фиг. 23** 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



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. 23). При лицата с по-дълга злоупотреба атаксията персистира. Нарушенията се изразяват в увеличено латерално-медиално отклонение спрямо това на контролите,  $p < 0.05$ .

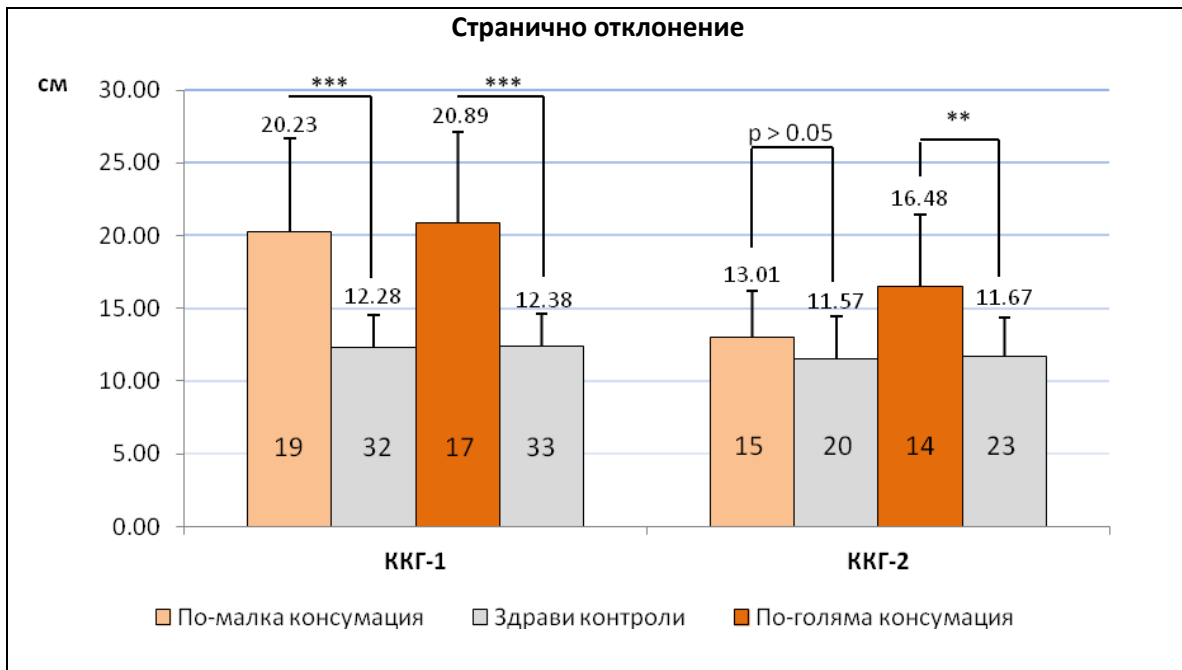
При изпълнение на степенг-теста с отворени очи, така дефинираните подгрупи от пациенти не се различават в представянето си когато се сравнят със здравите лица. По време на ААС те значимо се различават от контролите по повишеното им странично отклонение, а след детокс тази разлика се изглажда.



### 3.2.8 Влияние на количеството максимална дневна консумация на алкохол върху равновесните способности

Още една дихотомизация на пациентите по фактора „максимално приемано количество алкохол за денонощие” с цел да се проучат евентуални вътрегрупови различия установи, че също както при групирането на пациентите според фактора „продължителност на злоупотребата”, лицата с по-малка консумация не се различават статистически от здравите контроли,  $p > 0.05$  (вж. фиг. 24). В другата подгрупа атаксията персистира, тя се намира отново – в параметъра „латерално-медиално отклонение” в статичната и динамичната проба.

**Фиг. 24** 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



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

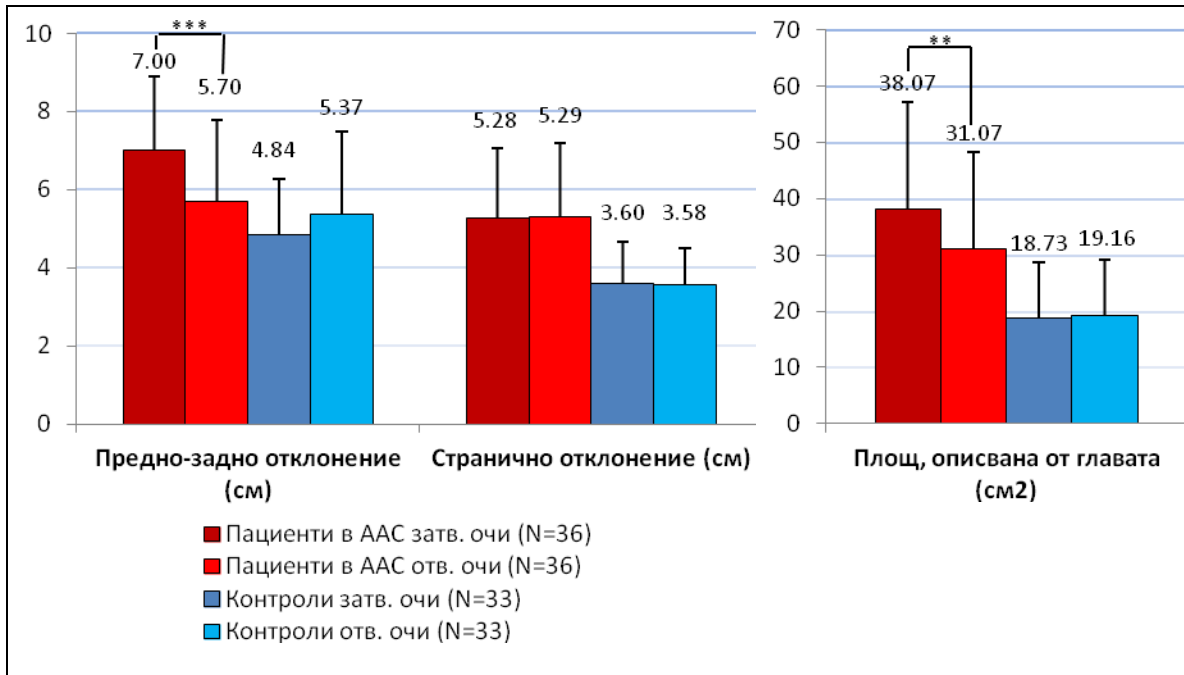
### 3.2.9 Влияние на фактора „Зрение” върху равновесните способности

Както видяхме дотук, 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 степенг-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.

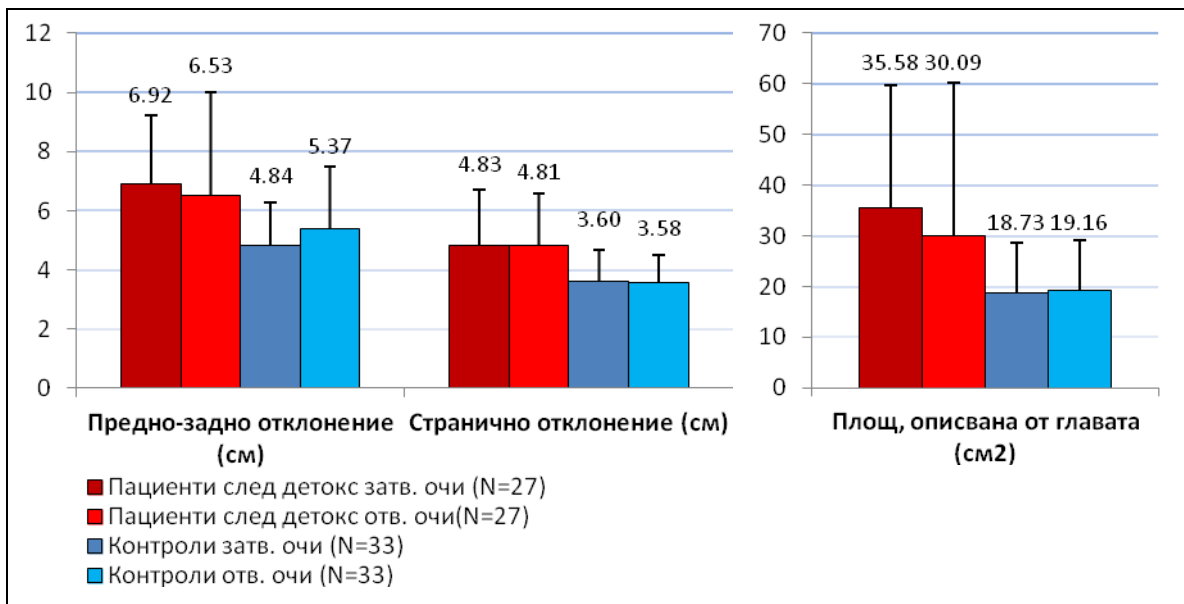
Най-напред, установихме, че в пробата на Ромберг пациентите в състояние на абстиненция са по-нестабилни когато я изпълняват със затворени очи. Средно за групата когато не могат да виждат те имат по-голямо предно-задно отклонение и по-голяма площ, описвана от главата и тези разлики са от силна статистическа значимост, съответно  $p < 0.001$  и  $p < 0.01$  (вж. фиг. 25). 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,  $p > 0.05$  (вж. фиг. 26).

**Фиг. 25** Сравнение на влиянието на зрителната компенсация в *пробата на Ромберг* между здрави контроли и пациенти в ААС, средни стойности и стандартни отклонения

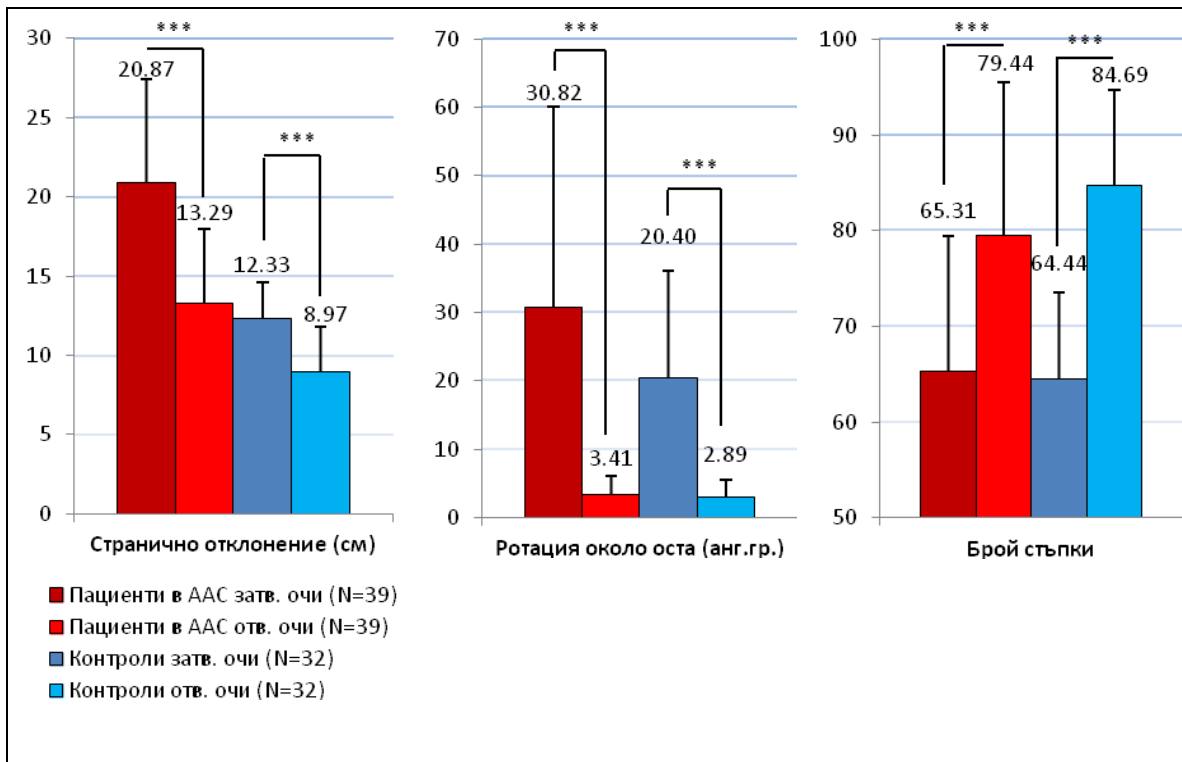


**Фиг. 26** Сравнение на влиянието на зрителната компенсация в *пробата на Ромберг* между здрави контроли и пациенти след детоксикация, средни стойности и стандартни отклонения



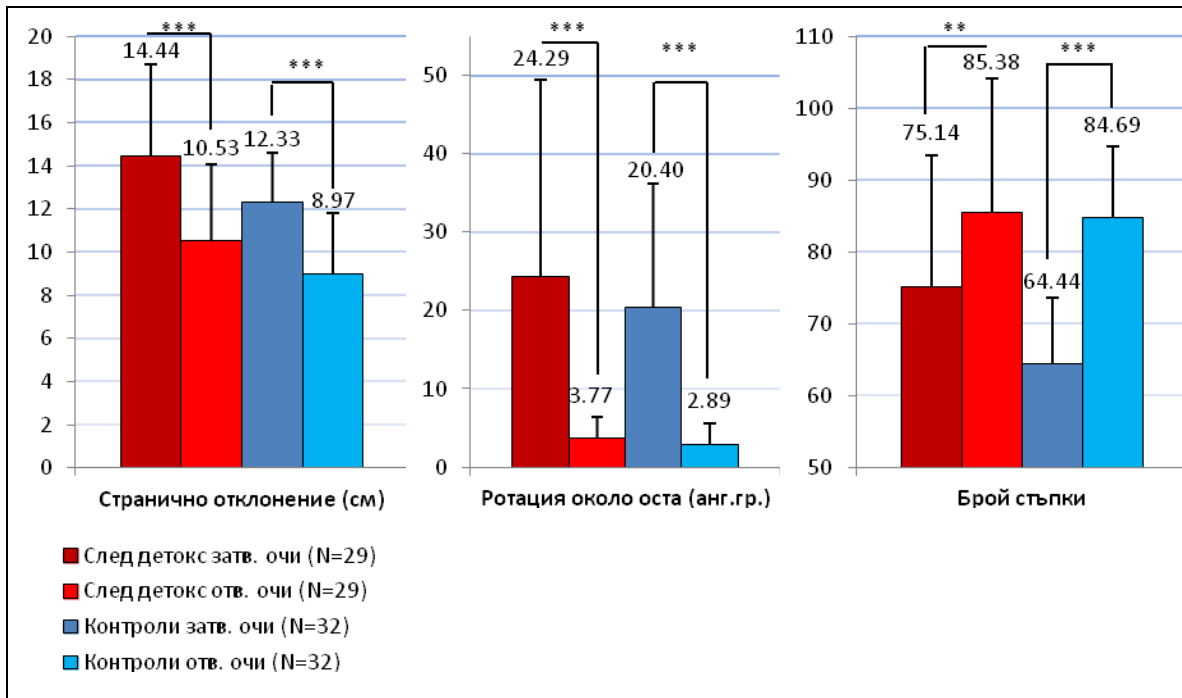
При изпълнение на степенг-теста зрението оказва по-силен и многостранен ефект върху равновесието отколкото при статичния тест на Ромберг. Това е валидно както за пациентите, по време на ААС и след детокс, така и за здравите контроли в двете изследвания, ККГ-1 и ККГ-2. Зрението е фактор за стабилизация. 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 динамичната атаксия, изразена чрез латерално-медиалното отклонение и ротацията около оста независимо от състоянието на лицата (болни-здравни, абстиненция-след детокс), вж. фиг. 27 и фиг. 28.

**Фиг. 27** Сравнение на влиянието на зрителната компенсация в *пробата на Унтербергер* между здрави контроли и пациенти в ААС, средни стойности и стандартни отклонения



\*\*\* $p < 0.001$

**Фиг. 28** Сравнение на влиянието на зрителната компенсация в пробата на Унтербергер между здрави контроли и пациенти след детоксикация, средни стойности и стандартни отклонения



\*\*\*p < 0.001, \*\*p < 0.01

### 3.2.10 Влияние на фактора „възраст“ върху равновесните способности

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

Разглеждани групи	Латерално-медиално отклонение (см)	Статистически резултати				
		r	p	R <sup>2</sup>	df	p
<b>Здрави контроли</b>	Затворени очи, N=33	---	n.s.	---	---	n.s.
	<b>Отворени очи, N=37</b>	<b>-0.3</b>	<b>0.038</b>	<b>0.13</b>	<b>1,35</b>	<b>0.028</b>
<b>Пациенти в ААС</b>	Затворени очи, N=39	---	n.s.	---	---	n.s.
	<b>Отворени очи, N=39</b>	---	n.s.	<b>0.12</b>	<b>1,31</b>	<b>0.045</b>
<b>Пациенти след детоксикация</b>	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 Пиърсън, R<sup>2</sup> – 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, равновесието в степинг-теста показва подобрене с увеличаване на годините, 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. 15).

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.

### **3.2.11 Анализ на влиянието на биометричния параметър „Ръст” върху равновесните способности**

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.

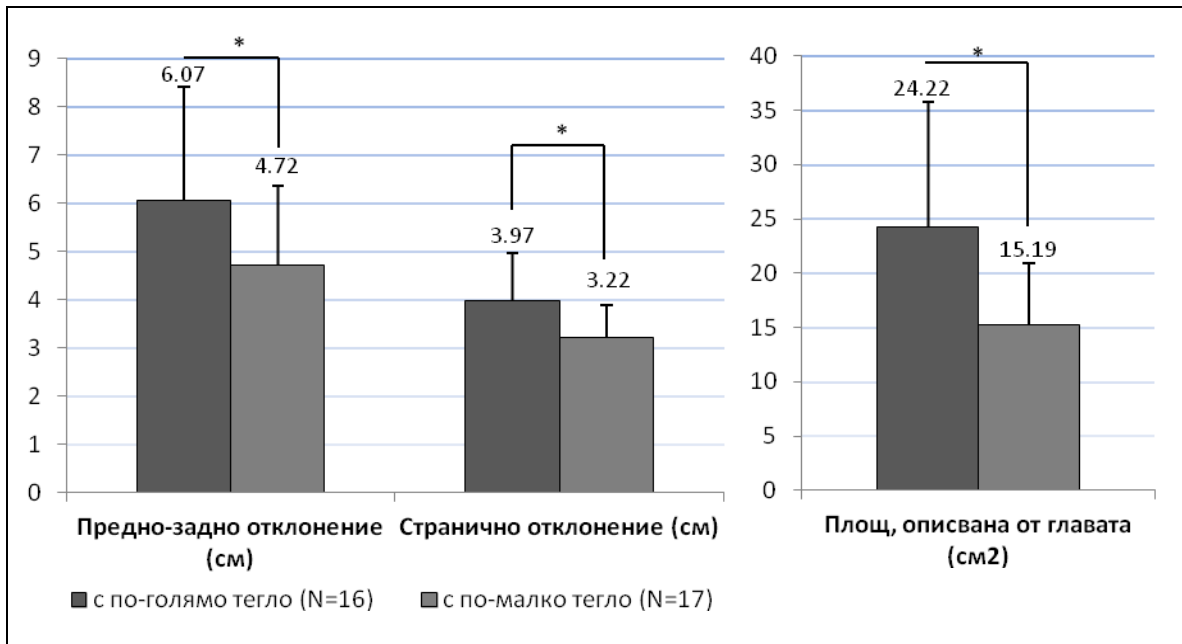
Установихме, че в *пробата на Унтербергер с отворени очи*, пациентите с абстинентен синдром, които са по-високи (според медианата на групата), са извършили значимо по-малка ротация около телесната си ос –  $\chi^2 = 5.76$ ,  $p < 0.05$ . Тестът на Ман-Уитни, който също бе използван за сравнение на двете пациентски подгрупи, дефинирани по медианата на ръстта, потвърди тази значима разлика –  $U = 110$ ,  $p < 0.05$ . При здравите такава закономерност не се откри,  $p > 0.05$ .

### **3.2.12 Анализ на влиянието на биометричния параметър „Тегло” върху равновесните способности**

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 както при затворени, така и при отворени очи, 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, макар и с различна сила при всеки от тях и в различните състояния – със затворени или отворени очи. Например, почти една четвърт (24%) от измененията на площта, описвана от главата се дължи на фактора „телесно тегло”, което и най-силната установена причинно-следствена връзка на демографски/биометричен показател с краниокорпографски параметър. Резултатите се потвърждават и от сравнителния анализ на подгрупите здрави контроли, дефинирани чрез тяхното дихотомизиране по тегло, ЛонгО, ЛатО и ПлощГл с помощта на медианите на изброените показатели. Групата с по-голямо средно тегло например, има значимо по-голямо предно-задно, латерално-медиално отклонение и площ на главата (съотв.  $U = 76$ ,  $p < 0.05$ ,  $U = 67$ ,  $p < 0.05$  и  $U = 66$ ,  $p < 0.05$ ) в сравнение с групата с по-малко тегло (фиг. 29).

**Фиг. 29** Сравнение на ККГ-параметрите от пробата на Ромберг с отворени очи на двете подгрупи от здрави контроли, дихотомизирани по медианата на тяхното телесно тегло



\* $p < 0.05$



Двойно повече здрави лица с по-голямо латерално-медиално отклонение влизат в групата с по-голямо средно телесно тегло (11 към 5) и тази разлика е от статистическо значение ( $\chi^2 = 5.11$ ,  $p < 0.05$ ).

### **3.2.13 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 на практика са с еднаква сила при групите на здравите контроли и тези на пациентите. При всички изследвани групи в състояние на премахната зрителна функция (а при някои и с помощта на зрението) 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.

$\chi^2$ -тестовете и U-тестовете, които бяха приложени върху различни подгрупи от пациентите и контролите, дихотомизирани по еквилибриометричните им показатели чрез медианите на групите също намират гореописаните връзки между ККГ-показателите.

**Табл. 16** Данни от корелационния и от регресионния анализ за връзките на параметъра „латерално-медиално отклонение” с параметъра „ротация около собствената ос”

Разглеждани групи	Ротация около собствената ос (анг. гр.)	Статистически резултати				
		Състояние	r	p	R <sup>2</sup>	df
Здрави контроли	Затворени очи, N=33	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=37	---	n.s.	---	---	n.s.
Пациенти в ААС	Затворени очи, N=39	---	n.s.	---	---	n.s.
	Отворени очи, N=39	---	n.s.	---	---	n.s.
Пациенти след детоксикация	<b>Затворени очи, N=31</b>	<b>0.6</b>	<b>0.000</b>	<b>0.43</b>	<b>1,26</b>	<b>0.000</b>
	Отворени очи, N=30	---	n.s.	---	---	n.s.

N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$ , r – коефициент на Пиърсън, R<sup>2</sup> – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

**Табл. 17** Данни от корелационния и от регресионния анализ за връзките на параметъра „латерално-медиално отклонение” с параметъра „Стъпки”

Разглеждани групи	Стъпки (брой)	Статистически резултати				
		Състояние	r	p	R <sup>2</sup>	df
Здрави контроли	Затворени очи, N=33	---	n.s.	---	---	n.s.
	<b>Отворени очи, N=37</b>	<b>-0.3</b>	<b>0.042</b>	---	---	n.s.
Пациенти в ААС	Затворени очи, N=39	---	n.s.	---	---	n.s.
	<b>Отворени очи, N=39</b>	<b>-0.3</b>	<b>0.043</b>	<b>0.11</b>	<b>1,37</b>	<b>0.037</b>
Пациенти след детоксикация	Затворени очи, N=31	---	n.s.	---	---	n.s.
	<b>Отворени очи, N=30</b>	<b>-0.4</b>	<b>0.013</b>	<b>0.25</b>	<b>1,28</b>	<b>0.005</b>

N – брой, n.s. – без значимост/ $p > 0.05$ , r – коефициент на Пиърсън, R<sup>2</sup> – коефициент на детерминация, df – степени на свобода, p – ниво на значимост

От така изложените резултати в таблици 16 и 17 най-напред се вижда, че параметърът *латерално-медиално отклонение* е в права връзка с параметъра *ротация около собствената ос* единствено в групата на пациентите, прекарвали

детоксикация, и то само в пробата със затворени очи. Колкото по-голямо е страничното отклонение, толкова по-голямо е извъртането около оста и обратно. Регресионният анализ разкрива умерено силни причинно-следствени връзки между двата еквилибриометрични параметъра, а именно  $R^2 = 0.35$  и  $0.43$ .

Също така, 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.

При контролите, колкото повече стъпки правят, толкова повече намалява ротацията около телесната им ос в пробата с отворени очи.

$\chi^2$ -тестовете и U-тестовете, които бяха приложени върху различни подгрупи от пациентите и контролите, дихотомизирани по еквилибриометричните им показатели чрез медианите на групите също намериха гореописаните връзки между ККГ-показателите.

### **3.2.14 Анализ на влиянието на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности**

#### 3.2.14.1 Динамика в ККГ-показателите при *пробата на Унтербергер* според типа алкохолна зависимост по Леш

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.

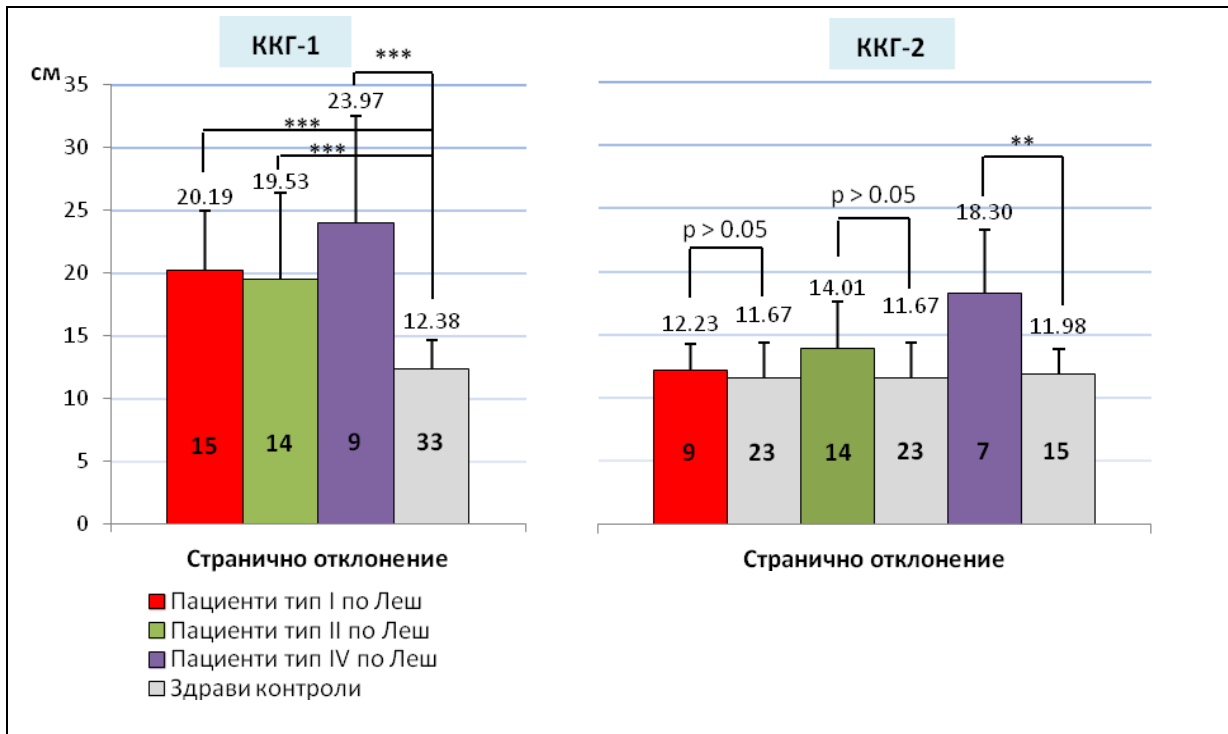
Пациентите от различните типове алкохолна зависимост по Леш не показаха статистически значима динамика в своите ККГ-параметри когато бяха изследвани със статичните проби повторно, след края на детоксикацията,  $p < 0.05$ .

3.2.14.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от *статичната проба* на здравите контроли с тези на пациентите по време на алкохолен абстинентен синдром (ККГ-1) и след детоксикация (ККГ-2) според типа алкохолна зависимост по Леш

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.

3.2.14.3 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от *пробата на Унтербергер със затворени очи* на здравите контроли с тези на пациентите по време на алкохолен абстинентен синдром (ККГ-1) и след детоксикация (ККГ-2) според типа алкохолна зависимост по Леш

**Фиг. 30** Сравнение на пациентите, типизирани по Леш със съответните им здрави контроли. ККГ-1 е първото изследване, когато пациентите са в ААС, ККГ-2 е второто – след детокс. Проба на Унтербергер със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



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

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,  $p < 0.001$  (вж. фиг. 30). В останалите краниокорпографски параметри пациентите не се различаваха от здравите,  $p > 0.05$ . 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.

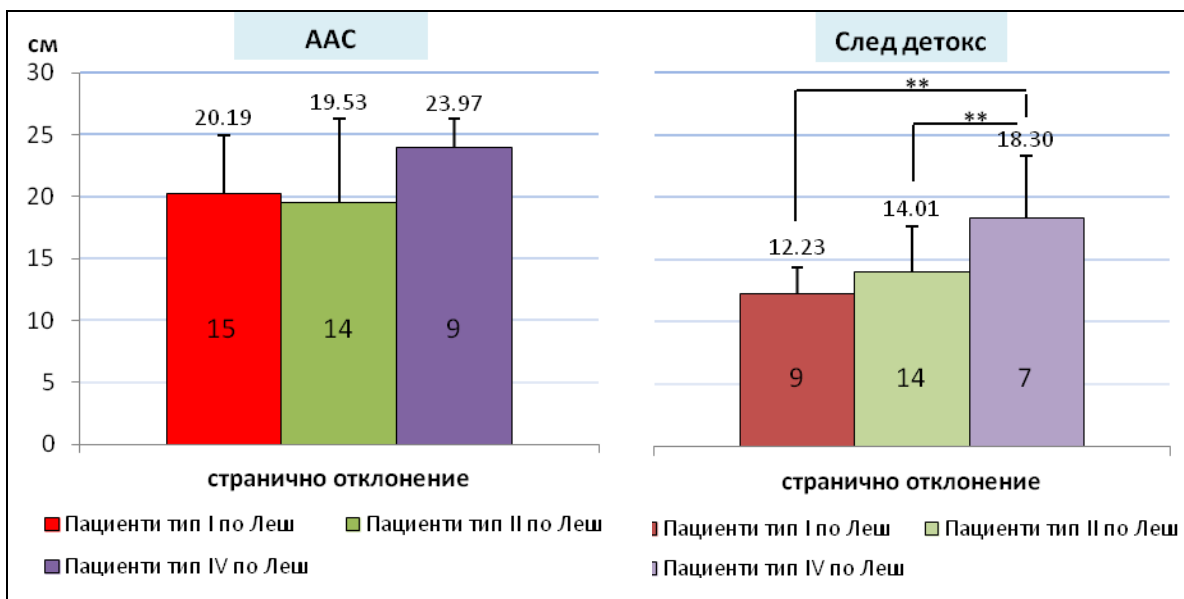
При използването на зрението в степинг-теста кранио-корпографските резултати на подтиповете пациенти не се промениха. Отново всички те бяха значително по-нестабилни в сравнение със здравите контроли по време на

абстиненция и само болните от тип IV показаха персистиране на тежестта на патологията след приключване на противоабстинентното лечение –  $p < 0.05$ .

### 3.2.14.4 Сравнителен анализ на ККГ-показателите според типа алкохолна зависимост по Леш

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.

**Фиг. 31** Сравнение на стойностите на страничното отклонение в *степинг-теста със затворени очи* между пациентите, типизирани по Леш, по време на абстиненция (вляво) и аналогично сравнение след детокс (вдясно), средни стойности и стандартни отклонения



\*\* $p < 0.01$

### 3.2.14.5 Влияние на зрението върху ККГ-результатите при пациентите според типа алкохолна зависимост по Леш

Ако вземем само резултатите от междугруповия сравнителен анализ пациенти-зdravi в четирите проби, можем да заключим, че пробата на Унтербергер е по-слабо чувствителна на влиянието на зрението от тази на Ромберг при нейното използване за диференцираните подгрупи алкохолна зависимост по Леш. Пoточният научен подход е да се сравнят едни и същи лица от всеки отделен подтип пациенти по кранио-корпографските им резултати първо със затворени очи, а после – с отворени.

Статистическият анализ установи, че в пробата на Ромберг единствено пациентите от тип I по Леш могат да подобрят стабилността си съществено, което се намира в понижаване на стойностите на предно-задното отклонение, само когато са абстинентни (фиг. 30). Останалите два краниокорпографски параметъра не се промениха при нито едно от измерванията.

В пробата на Унтербергер намерихме, че зрителната компенсация е важен фактор за облекчаване на атаксията по време на абстиненция при всичките три подтипа алкохолно зависими по Леш, тъй като страничното отклонение е значително по-малко в състояние на отворени очи, а броят на направените пристъпвания е съществено по-голям,  $p < 0.05$ . При повторното изследване единствено пациентите от тип I не показаха разлика в стабилността си при включване на зрението.

### **3.2.15 Анализ на влиянието на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти**

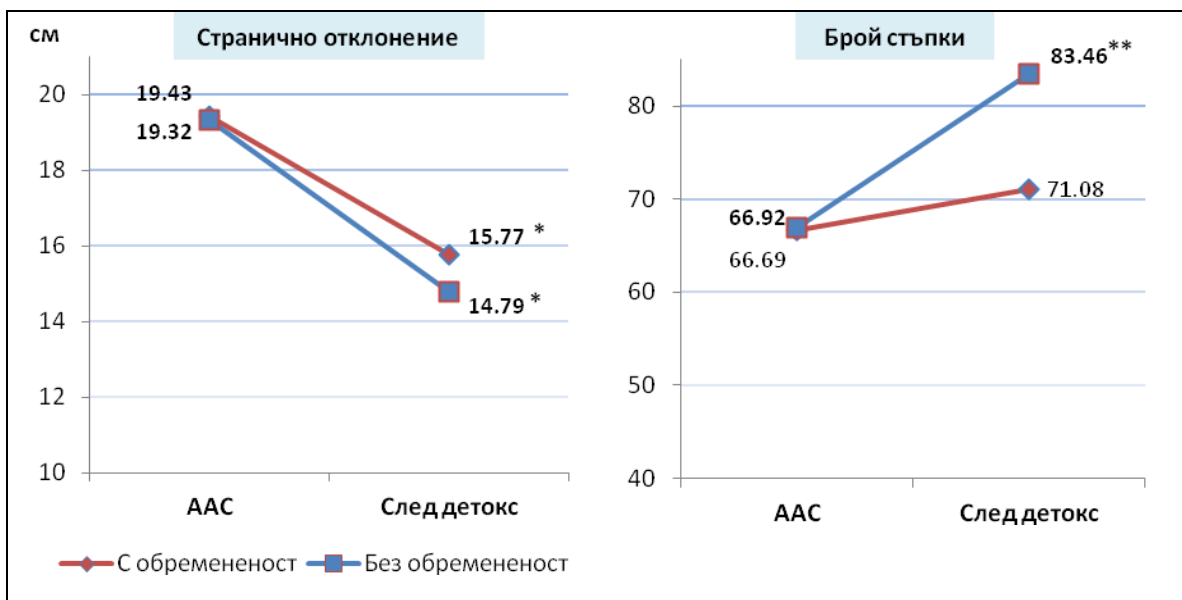
Един от водещите научни екипи в областта на алкохолните разстройства, този на Марк Шакит, в дългогодишно проспективно проучване установява, че ролята на фамилната обремененост с алкохолна зависимост е силен предиктивен фактор за развитие на алкохолно заболяване, което при здрави родственици от първа линия се

изразява в понижена субективна реакция на алкохол и по-слабо телесно олюляване след пиене. Също така, резултатите от дисертационния труд потвърдиха значимото негативно влияние на фамилната обремененост върху възрастта на начало и тежестта на зависимостта. Ние изследвахме този фактор самостоятелно, за да проверим дали се намират различия в еквилибриометрията на двете пациентски групи според наличието или липсата на обремененост.

### 3.2.15.1 Динамика на ККГ-показателите на пациентите при повторните изследвания според фактора *фамилна обремененост*

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 степинг-теста *със затворени очи*.

**Фиг. 32** 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



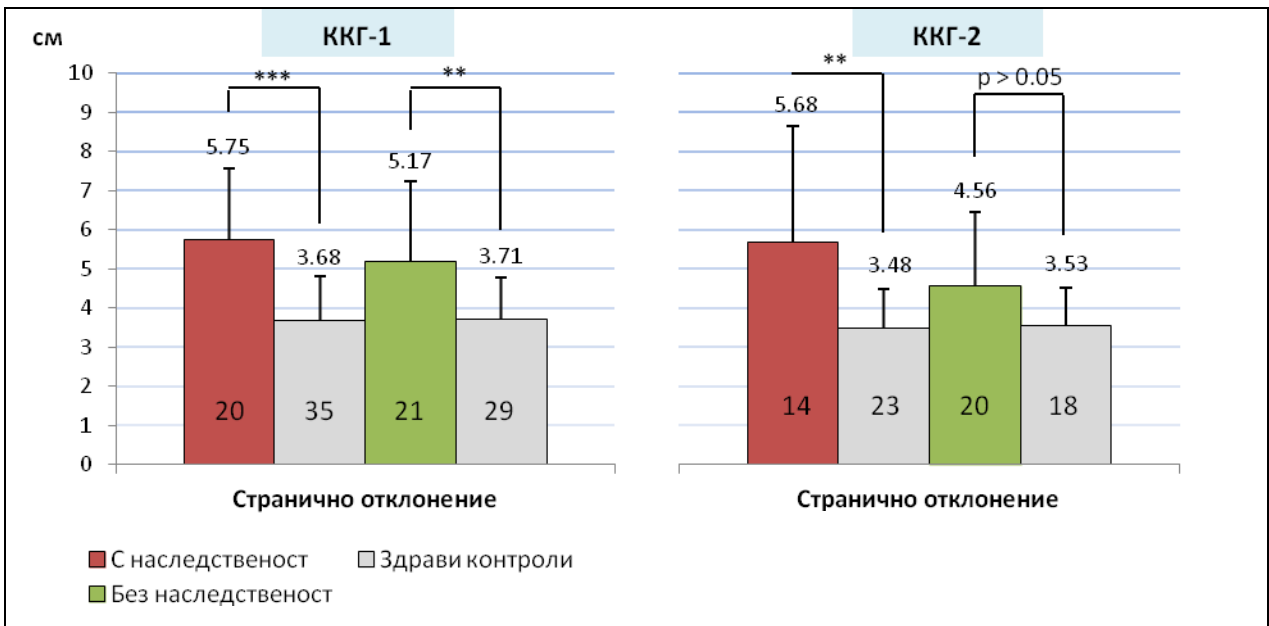
\*\* $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$



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.

### 3.2.15.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от *пробата на Ромберг* на здравите контроли с тези на пациентите по време на алкохолен абстинентен синдром и след детоксикация според фактора „фамилна обремененост с алкохолно разстройство”

**Фиг. 33** Сравнение на пациентите, разделени според фактора „наследственост” с алкохолно разстройство със съответните им здрави контроли. ККГ-1 е първото изследване, когато пациентите са в ААС, ККГ-2 е второто – след детокс. Проба на Ромберг със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



\*\*\*p < 0.001, \*\*p < 0.01

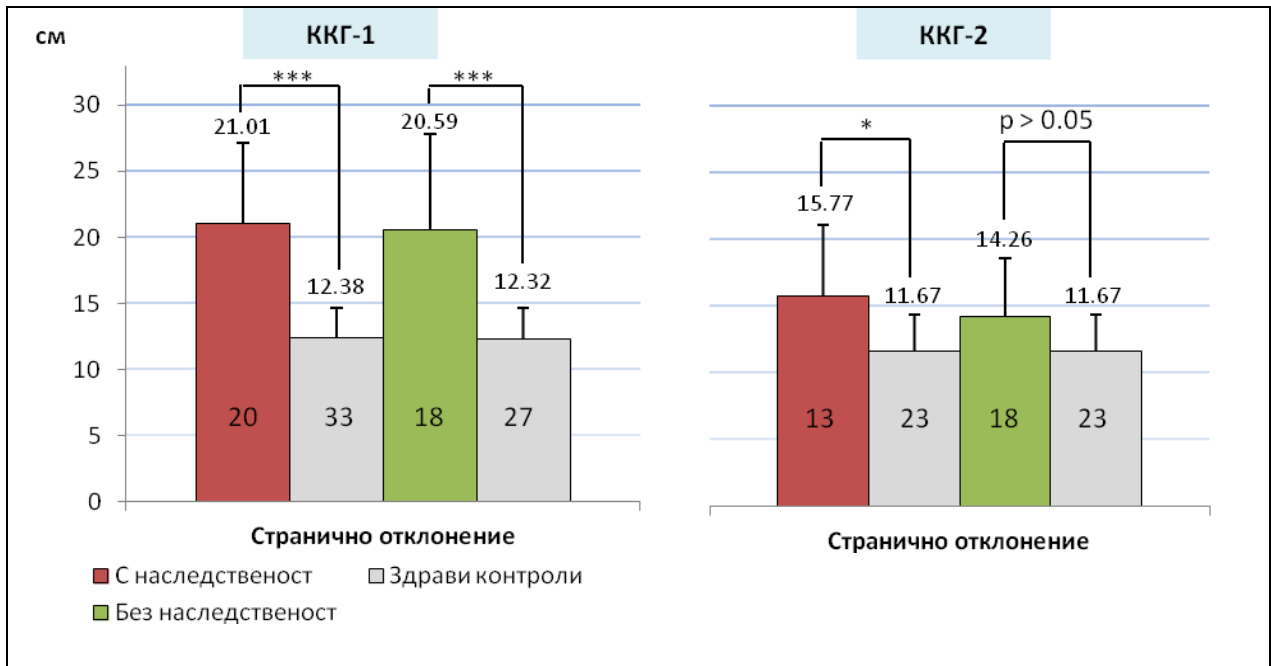
Междугруповото сравнение на двете групи пациенти със съответните им здрави контроли установи различие след приключване на детоксикацията в пробата на Ромберг със затворени очи. Пациентите без наследственост с алкохолно разстройство успяват да подобрят представянето си практически до степен на

нормализиране по параметъра „странично отклонение“ (вж. фиг. 33), макар и не по останалите ККГ-параметри.

Когато изследвахме чрез сравнителен анализ със здравите представянето на пациентите в пробата на Ромберг с отворени очи установихме, че болните с наследственост са значимо по-нестабилни от здравите в сравнение с болните без обремененост. Разликите са налице и по време на алкохолния абстинентен синдром, и след края на детоксикацията и се намират в показателите „латерално-медиално отклонение“ и „площ, описвана от главата“.

### 3.2.15.3 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати от пробата на Унтербергер на здравите контроли с тези на пациентите по време на ААС и след детоксикация според фактора „фамилна обремененост с алкохолно разстройство“

**Фиг. 34** Сравнение на пациентите, разделени според фактора „наследственост“ с алкохолно разстройство със съответните им здрави контроли. ККГ-1 е първото изследване, когато пациентите са в ААС, ККГ-2 е второто – след детокс. Проба на Унтербергер със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



\*\*\*p < 0.001, \*p < 0.05

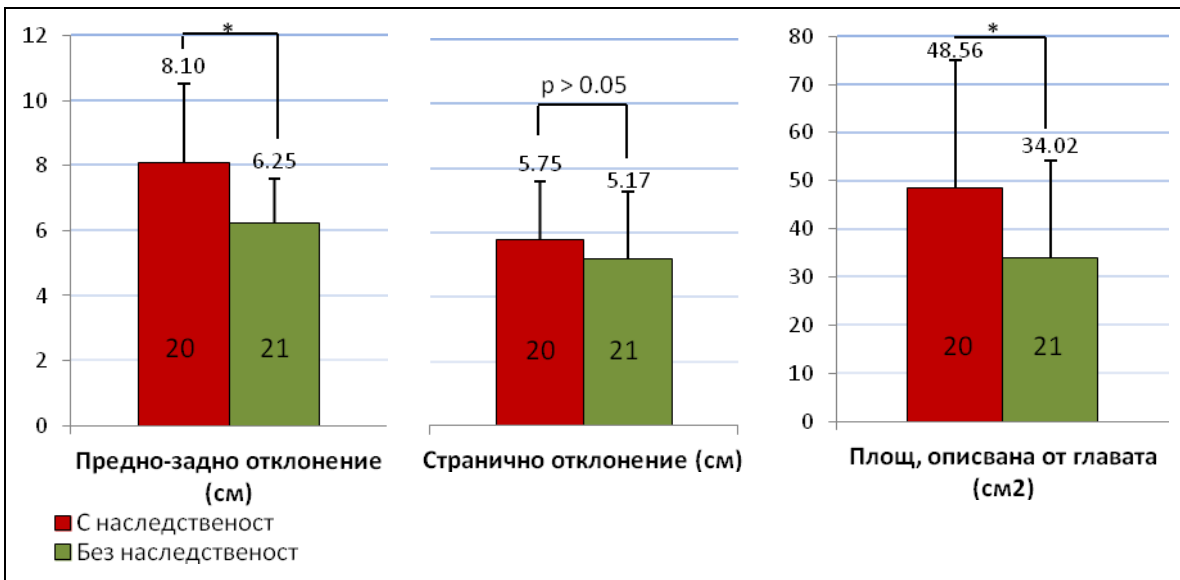
Сравнителният анализ на двете групи пациенти, образувани според фактора „фамилна обремененост” със здравите контроли установи още, че в пробата на Унтербергер със затворени очи пациентите без обремененост се различават от здравите контроли единствено в състояние на абстиненция, за разлика от болните с наследственост, при които нестабилността продължава след детоксикацията (фиг. 34). Атаксията се изразява чрез промяна в показателя „латерално-медиално отклонение” като никой от другите два еквилибриометрични параметъра не различава болните от здравите лица.

Изследвахме дали зрението има различно значение за представянето на пациентите според наличието или липсата на фамилна обремененост с алкохолно разстройство у тях. В пробата на Ромберг се откри една разлика. Тя се намери в първото изследване, при което пациентите са в състояние на абстиненция. Необременените имат по-малка „площ, описвана от главата” когато изпълняват пробата с отворени очи, което не се установява при пациентите с обремененост. Останалите показатели не се различават при двете групи пациенти. Предно-задното отклонение съществено намалява при изпълнение на пробата с отворени очи, което се намира само по време на ААС. В пробата на Унтербергер отново се получи разлика в представянето между двете групи, при което броят на стъпките при отворени очи след приключване на детоксикацията е значимо по-голям в групата на фамилно обременените докато в групата на необременените такава разлика не се установява. Останалите показатели на този тест са еднакво подобри в двете групи когато пациентите го изпълняват с отворени очи, както по време на ААС, така и след детоксикация.

Пациентите не се различаваха вътрегупово по краниокорпографските показатели при изпълнение на пробата на Унтербергер, което беше проверено със статистическите тестове  $\chi^2$  и Ман-Уитни ( $p > 0.05$ ). Това се отнася и за двете вариации на пробата, със затворени и с отворени очи.

За разлика от пробата за динамично равновесие, се установиха някои статистически значими разлики при *пробата на Ромберг със затворени очи*, които се изразяват в това, че по време на ААС пациентите с обремененост за алкохолно разстройство имаха по-голямо предно-задно отклонение и по-голяма площ, описвана от главата, съответно  $U = 114.5$  и  $U = 129$ ,  $p < 0.05$  (вж. фиг. 35). Тестът  $\chi^2$  също показва значими разлики ( $p < 0.05$ ).

**Фиг. 35** Влияние на наследствеността с алкохолно разстройство при пациентите с ААС върху ККГ-параметрите в пробата на Ромберг със затворени очи, средни стойности и стандартни отклонения



\* $p < 0.05$

След края на детоксикацията, влиянието на фактора „наследственост“ върху ККГ-резултатите на пациентите загуби статистическа значимост,  $p > 0.05$ .

## ГЛАВА IV. ОБСЪЖДАНЕ

### 4.1 Обсъждане на краниокорпографските резултати

#### 4.1.1 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на пациентите с тези на здравите контроли по време на алкохолен абстинентен синдром и след детоксикация

Статичният тест различава здравите от болните както по време на ААС, така и след детоксикация, но нивото на значимост на тези разлики намалява след приключване на детоксикацията. Това говори, че равновесните отклонения се приближават до здравите норми след преминаване на острата криза (абстиненцията), но въпреки това остават патологични. Параметърът „плоч, описвана от главата” е засегнат в най-голяма степен в сравнение с „предно-задно отклонение” и „странично отклонение” – над два пъти спрямо стойностите на здравите лица, което вероятно се дължи на неговия комплексен характер, тъй като той се формира от останалите два. В такъв смисъл, „плоч, описвана от главата” изглежда най-чувствителен на декомпенсация измежду трите ККГ-параметъра.

От литературата не са ни известни еквилибриометрични изследвания върху алкохолно зависими по време на абстиненция, с които да сравним получените данни за техните способности за статично равновесие. Като цяло, изследванията на статичното равновесие са включили алкохолно болни поне две седмици след детоксикация и в ремисия и установяват персистиране на повишено олюляване в предно-задно направление (Ledin and Odqvist 1991; Wober, Wober-Bingol et al. 1999; Ahmad, Rohrbaugh et al. 2002; Sullivan, Rose et al. 2006; Sullivan, Rose et al. 2010). Откритието, че *страничното отклонение* 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. Друга причина за чувствителността на този еквилибриометричен параметър може да се потърси в използването на проба с *прибрани крака*. С разширяването на разкрача движенията на тялото закономерно

се редуцират едновременно във фронталната и в по-малка степен – в сагиталната равнина (Day, Steiger et al. 1993). Този феномен се обяснява с механична разлика в телесната структура между двете равнини. В сагиталната, предно-задно движение е възможно в глезенните, коленните и тазобедрените стави независимо. Латерално движение не е възможно в челната равнина, защото тазобедрените и глезенните стави са свързани по такъв начин, че промяна в ъгъла на едната става води до прогнозируема промяна в този на другите три с условието, че в коленните стави няма значимо движение. При нормални обстоятелства латералното движение е силно ограничено, а предно-задното е редуцирано когато коляното е в хиперекстензия.

Степинг-тестът също, независимо от зрителния анализатор, разграничава здравите от болните и в двете ККГ-измервания (преди и след детокс) и отново разликата е по-малка във второто изследване. Това показва подобрене на равновесните способности, още повече, че средните на двете изследвани групи чувствително се приближават при повторното изследване.

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. По време на абстиненция дисбалансът на невромедиаторите в главния мозък и нарушаване на хомеостазата на организъм, който е привикнал на сравнително постоянни нива на алкохол в кръвната плазма (съответно в мозъка и цереброспиналната течност) са причина за по-грубите отклонения в равновесните способности. Компенсаторните механизми, които - съзнателно или не - пациентите си изработват, не успяват да сработят достатъчно добре и като цяло групата влошава представянето си при избраните тестове. 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. Така описаната патология се очертава като постоянна, стабилна и

разликата между еквилибрийметричните резултати при всяка отделна проба е количествена, а не качествена.

Хората и други видове не са в състояние да стоят перфектно прави; техните тела постоянно се олюляват при стоеж дори и при усилия да избегнат това движение. Този феномен традиционно е бил разглеждан като неспособност на централната нервна система да поддържа идеално равновесие заради зависимостта ѝ от обратната връзка от сензорни сигнали. Обратно на традиционните схващания, има данни, които предполагат, че постуралното олюляване вероятно е използвано от ЦНС като експлораторен механизъм, който да подсигури постоянен динамичен поток от сигнали, идващ от множество сензорни системи (Balasubramaniam, Riley et al. 2000; Carpenter, Murnaghan et al. 2010). Например, установено е, че антиципационните корекции на правия стоеж са под церебеларен контрол. Здравите контроли са в състояние да изчислят очакваните отклонения в позицията на тялото когато тези отклонения се случват в някакъв предвидим ред, но не и пациентите с малкомозъчни лезии. Това предполага, че церебелума играе интегрална роля в използването на предиктивния контрол с цел да адаптира постуралните отговори. Подобни дефицити са били докладвани и при изпълнение на локомоторно-подобни адаптационни задачи. Адаптационния процес включва едновременно реактивна и предиктивна компонента. Реактивните адаптации възникват и изчезват бързо. Предиктивните адаптации обаче имат по-сложен характер, тъй като е нужно складиране и обработване на информация в паметта. Докато реактивните адаптации са пощадени при церебеларна лезия, то предиктивните са засегнати (Manto 2009).

Конкретно при алкохолно зависими лица, този модел предполага използването на стратегия, характеризираща се с ригиден прав стоеж при алкохолно зависими лица, което води до нестабилност и затруднение да се противодейства чрез движения на причиненото отклонение, облекчени от стабилизиращи фактори (Sullivan, Rose et al. 2010). Няколко изследвания с функционална МРТ разкриват, че алкохолно зависимите лица активират или различна невронална мрежа, или обичайни

региони, но по-широко, за да изпълняват някои поведения (напр. по отношение на точност или на време за реакция) наравно със здравите контроли. Това откритие предполага компенсаторни промени във фронтоцеребеларни кръгове, при които алкохолно зависимите трябва да ангажират по-високодиференцирани региони за планиране като например париеалния дял, за да се представят еднакво добре с контролите (Zahr, Pitel et al. 2010).

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.

#### **4.1.2 Сравнителен анализ на краниокорпографските резултати на групите пациенти, изследвани по време на ААС и след детоксикация**

Тестът за статично равновесие не установи значими междугрупови различия в нито един от ККГ-параметрите, което означава, че макар и да е чувствителен при установяване на отклонения от здравите норми, той не може да разграничи трайна от преходна патология на системите, ангажирани с равновесието. Възможно е този тест да не затруднява в достатъчна степен изследваните лица, тъй като което механизмите за компенсация на дисбаланса са достатъчно ефективни. При все това, еквилибриометричните резултати остават патологични след детоксикацията, което показва, че компенсаторните функции са само отчасти запазени, но не могат напълно да нормализират представянето 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. Също така, установи се, че разликите не са качествени, а количествени, тъй като и при двете състояния – със затворени и отворени очи – еднопосочно (към намаление) се променя ККГ-параметъра „медиално-латерално отклонение”, но не се наблюдават междугрупови различия по параметъра „ротация около собствената ос на тялото”,  $p > 0.05$ . Средната стойност на броя на стъпките е по-голяма след детоксикацията и при отворени очи, но вероятно поради зрителна компенсация групите не се различават статистически по този показател. Това е потвърждение, че пробата на Унтербергер е по-чувствителна без подкрепата на зрителния анализатор.

Увеличаването на броя на стъпките след детоксикация би могло да се обясни с подобряване в емоционалното състояние 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). Друго възможно обяснение е подобряването на субективното усещане за равновесие, което прави пациентите по-уверени и обуславя по-голямата скорост на локомоторните движения.

#### **4.1.3 Динамика на краниокорпографските показатели при повторното ККГ-изследване**

Резултатите потвърждават получените и описани по-горе данни от сравнителния междугрупов анализ. Вече можем с по-голяма сигурност да твърдим, че ултразвуковата краниокорпография е чувствителен метод за установяване на нарушения в равновесието и тяхната динамика при алкохолизъм на индивидуално ниво. Това се отнася в най-голяма степен за пробата на Унтербергер със затворени очи. Оказва се, че използваната от нас методика е по-информативна за проследяване на локомоторна атаксия отколкото на статична. 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. В тази връзка

за отбелязване е, че динамика в представянето на подгрупите пациенти по факторите „тип на алкохолната зависимост по Леш”, „фамилна обремененост” и „продължителност на злоупотребата” се намира само в пробите на Унтербергер, но не и в пробите на Ромберг. Това е още един аргумент в полза на твърдението, че пробите за динамично равновесие са с по-висока чувствителност в сравнение с тези за статично що се отнася до измерването на атаксията в състояние на абстиненция. 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). В тази връзка, краниокорпографията е проучена с цел използване за обективно и количествено мониториране на терапията при други психиатрични и неврологични заболявания с двигателни и равновесни нарушения. В областта на шизофренията има най-много такива разработки. Намерени са биомаркери, оценявана е ефективността и поносимостта при антипсихотична терапия (Хараланов С и сътр. 2003b; Хараланов С, Хараланова Е и Шкодрова Д. 2007b; Хараланова Е, Хараланов С и Шкодрова Д. 2007a; 2007b; Haralanov S et al. 2001). С ККГ е оценявана ефективността на физикалната терапия и рехабилитация при пациенти с двигателни нарушения (Хараланов С и сътр. 2003a).

#### **4.1.4 Влияние на тежестта на абстинентния синдром върху равновесните способности**

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 допускането на Mallinson и сътр. за по-голяма чувствителност на пробите за локомоторна атаксия (Mallinson, Longridge et al. 2008). Чрез степинг-теста с изключване на зрителната компенсация ние построихме един диагностично-прогностичен модел на алкохолната абстиненция, приложим на индивидуално ниво.

#### **4.1.5 Влияние на тежестта на алкохолната зависимост върху равновесните способности**

Показателна е разликата между влиянието на тежестта на ААС и влиянието на тежестта на зависимостта върху ККГ-параметрите. Абстинентният синдром оказва ефект върху предно-задното отклонение и площта, описвана от главата, докато алкохолната зависимост има ефект единствено върху страничното отклонение в статичния тест. Освен това, степинг-тестът не намери статистически значими ефекти на тежестта на зависимостта върху ККГ-параметрите. Този композитен показател („тежест на зависимостта“) в някаква степен отразява ефектите на хроничната алкохолна нокса върху равновесната функция, още повече, че приоритет при неговото получаване се даде на медицинските усложнения на зависимостта. Затова можем да допуснем, че пробата на Ромберг е по-информативна за ефекта на хроничната нокса, докато пробата на Унтербергер отразява в по-голяма степен влиянието на ААС върху равновесните способности. Възможно е тази разлика да се дължи на засягане на различни мозъчни структури, защото ако абстинентният синдром водеше просто до по-силно изразен дисбаланс,

то резултатът щеше да се проявява в степенно увеличено предно-задно отклонение, а ние откриваме качествено различни еквилибриометрични патерни.

В референтните проучвания влиянието на този фактор не е изследвано, поради което нямаме база за сравнение, а получените резултати са първите по рода си. Трябва да се отбележи, че освен тежестта на зависимостта други показатели също отразяват ефектите на хроничната алкохолна нокса върху равновесните функции и сред тях най-значим логично изглежда продължителността на злоупотребата.

#### **4.1.6 Влияние на продължителността на алкохолната злоупотреба върху равновесните способности**

Групата на пациентите беше дихотомизирана на две според медианата на променливата „продължителност на злоупотребата“. В *статичните проби* не се установи значима динамика в еквилибриометричните резултати след детоксикацията,  $p > 0.05$ . В *степинг-тестовете* обаче, се намериха съществени различия между изследваните групи, които се изразяват в разнородни промени в стойностите на латералното отклонение и броя стъпки. Възможно е подобрението в равновесните способности на двете подгрупи да има разнородна етиология. Все пак, по отношение на патологията на равновесието параметърът „странично отклонение“ е по-важен от броя на стъпките, който както вече казахме, е по-комплексен и зависи от повече фактори като енергетичното и емоционалното състояние на лицата. С тази презумпция, резултатите показват, че пациентите с по-малка давност на злоупотребата се възстановяват значимо по-бързо след детоксикацията. От сравнението със здравите контроли в двете измервания, ККГ-1 и ККГ-2, можем да допълним, че лицата с по-кратка злоупотреба на практика нормализират равновесието след детоксикация. Нормализирането е валидно както за локомоторната, така и за статичната атаксия и се изразява в повишено медиално-латерално отклонение. Изглежда твърде вероятно, че лицата с по-кратка злоупотреба 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.

Отново, както при подгрупите пациенти, дефинирани по други признаци, може да се заключи, че компютризираната ултразвукова краниокорпография е в състояние да улови вътрегрупови разлики в представянето на лицата с алкохолна зависимост. От своя страна, тези разлики се намират предимно в острото състояние – това на абстиненция, когато малкомозъчната функция на равновесието декомпенсира и затова отклоненията от нормата за групата пациенти са най-големи.

#### **4.1.7 Влияние на количеството максимална дневна консумация на алкохол върху равновесните способности**

Също както при групирането на пациентите според фактора „продължителност на злоупотребата”, лицата с по-малка консумация нормализират равновесната си функция. Другата подгрупа показва персистираща атаксия, която се намира отново в параметъра „медиално-латерално отклонение”. Абстинентният синдром е остра криза на малкомозъчната функция, по време на която декомпенсирането е силно изразено, но веднага след приключване на детоксикацията, когато са изминали едва няколко дни от прекратяването на тежка алкохолна злоупотреба, подгрупата с по-малка злоупотреба нормализира представянето си. Това е доказателство, че равновесните отклонения са дозо-зависими от алкохолната свръхконсумация.

Референтните проучвания са разделени в находките си като общо-взето половината не намират корелация между пожизнена алкохолна консумация и равновесни способности (Sullivan, Rose et al. 2006; Rosenbloom, Rohlffing et al. 2007; Sullivan, Rose et al. 2009; Sullivan, Rose et al. 2010; Sullivan, Rose et al. 2010), а другата половина отчитат такава връзка (Wober, Wober-Bingol et al. 1999; Sullivan, Rosenbloom et al. 2000; Ahmad, Rohrbaugh et al. 2002). От последните, това на Wober и сътр. намира също, че пожизнената алкохолна консумация е била в права корелация с невропатията, но не и с церебеларната атаксия, но авторите изтъкват ограничението на малкия брой изследвани лица с тази патология, така че тези резултати са ориентировъчни. 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 дозо-зависими ефекти. Тази находка е в подкрепа на по-висока чувствителност на краниокорпографията.

#### **4.1.8 Влияние на фактора „зрение” върху равновесните способности**

Резултатите ни показват, че статичният тест не е чувствителен към ефектите на зрението върху равновесието при здрави, докато при пациенти в състояние на ААС зрението интерферира с резултатите по един значим начин като компенсира патологични отклонения. След детоксикация зрението вече не служи за компенсиране на статичната атаксия, която, както вече установихме, персистира при пациентите. В степинг-теста страничното отклонение и ротацията около телесната ос на всички изследвани групи лица (болни и здрави в двете измервания) значимо се подобрява, а броят на направените стъпки за времето на изследване нараства при включване на зрението. Това означава, че пробата на Ромберг е по-слабо чувствителна към зрителна компенсация в сравнение с тази на Унтербергер. Също така, последното означава, че за да се постигне по-голяма чувствителност на метода на комп-УЗККГ е за предпочитане степинг-теста да се провежда със затворени очи, а най-добре – с непрозрачна маска на очите.

Намерените резултати при здравите контроли съвпадат с данните от литературата както за статичното, така и за динамичното равновесие (Титянова Е. 2007; O'Connor and Kuo 2009). При пациенти, влошаването на тестовете за статично равновесие при изключване на зрението, се подкрепя от различни авторски колективи, използвали еквилибриометрични и клинични методи и изследвали лица като цяло поне две седмици след приключването на алкохолната детоксикация (Sullivan, Desmond et al. 2002; Sullivan, Rose et al. 2006; Sullivan, Rose et al. 2009; Schmidt, Giordani et al. 2010; Sullivan, Rose et al. 2010; Sullivan, Rose et al. 2010). Повечето

автори установяват, че ефектът на отнемане на зрението е валиден за предно-задно отклонение, но не и за страничното (Wober, Wober-Bingol et al. 1998; Wober, Wober-Bingol et al. 1999; Sullivan, Rose et al. 2010). Това твърде вероятно се дължи на използваните еквилибриометрични методи като статична и динамична постурография, които имат по-слаба чувствителност в челната равнина (O'Connor and Kuo 2009). Също така, от изследвания на здрави лица има данни за по-голяма зрителна чувствителност на сагиталните в сравнение с латералните отклонения, което предполага, че в сагитално направление равновесието може в по-голяма степен да е активно и интегративно контролирано в сравнение с медиално-латералното направление. Тази разлика може да се дължи на конфигурацията на долните крайници, която в сагиталната равнина прилича на многосегментно обърнато махало, но във фронталната двата крака, тазът и земята формират четириъгълно свързване, което би могло да е по-малко нестабилно по чисто пасивен механизъм (O'Connor and Kuo 2009). Макар и малко на брой, някои публикации, за разлика от нашето проучване, намират пълна компенсация на нестабилността при използване на зрението (Sullivan, Rose et al. 2006; Sullivan, Rose et al. 2010). Обяснението за нормализирането на функцията на равновесието трябва да се търси в различните извадки, включвали лица след значително по-дълъг период на въздържание от алкохол и отново – в разликите между еквилибриометричните методи. Също така, нормализирането в едно от посочените проучвания (Sullivan, Rose et al. 2010) е отчетено *само при жените* с алкохолна зависимост докато съотношението според пола и броят на жените от нашата извадка не позволяват оценяване на полови различия.

Друг важен въпрос, който изисква обсъждане е значението на зрителната компенсация на равновесните нарушения по отношение на произхода на патологията, т.е. дали влошаването на краниокорпографските данни се обяснява със субклинични вестибуларни нарушения, полиневропатия или церебеларна атрофия. Традиционно, увеличеното олюляване със затворени очи се е считало за характеристика на увредите в задните стълбове, но пациенти с фокални церебеларни лезии също може да показват такъв ефект и проучвания от последните

години намират именно тази патология чрез едновременното измерване на равновесието и главния мозък с невроизобразителни техники (Sullivan, Rose et al. 2006; Sullivan, Rohlfsing et al. 2010; Sullivan, Rose et al. 2010). Въпреки че не разполагаме с миографска информация за наличието на периферна невропатия при пациентите, пробата на Ромберг, макар и нестабилна, беше отрицателна при всички изследвани лица, което повишава вероятността за изключване на такава патология. Също така, проучванията подробно изследват потенциалното влияние на алкохолната невропатия върху постуралния контрол при хронично зависими и не откриват корелация между степента на невропатия и тежестта на атаксията (Scholz, Diener et al. 1986; Ledin and Odkvist 1991; Sullivan, Rose et al. 2006). Следователно, дори и някои от лицата в нашата извадка да са имали субклинична периферна невропатия, това не е попречило на тяхната способност да се възползват от зрението, за да нормализират увеличеното олюляване на тялото.

Някои автори допускат, че влиянието на алкохола при злоупотреба предразполага към общо отслабване на ЦНС, а не към специфична сензорна абнормност. Има данни за отслабване в множество функции, най-изразено във вестибуларните резултати, особено при неадекватна соматосензорна информация. Всички референтни еквилибриометрични проучвания изключват вестибуларни нарушения чрез клиничен преглед. Само едно е използвало обективен инструментален метод за оценка на вестибуларните функции и установява, че алкохолно зависимите нямат промени във векторната електронистагмография. Обяснението на авторите е, че лицата са имали проблеми, произхождащи от централна или периферна невропатология. Заключение им е, че най-вероятна причина за редуциране на равновесните функции е субклиничен церебеларен тремор на тялото (Schmidt, Giordani et al. 2010).

Обобщено, сега ние имаме по-категорични основания да твърдим, че регистрираната с комп-УЗККГ патология е от малкомозъчен произход. Нашите резултати са в съзвучие с предишни данни, че телесното олюляване, асоциирано с предна малкомозъчна атрофия, може частично да бъде компенсирано чрез зрителен



контрол. Имайки предвид, че статичното равновесие е улеснено със зрителен контрол, възстановяването от увреди, предизвикани от алкохол, които могат да доведат до атаксия (напр. церебеларна атрофия, периферна невропатия, допаминова денервация) е по-вероятно най-напред да се установи чрез тези еквилибриометрични показатели, които се регистрират с отворени очи както изтъква един колектив в скорошно проучване (Smith and Fein 2011). 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.

#### **4.1.9 Влияние на фактора „възраст” върху равновесните способности**

Увеличаването на възрастта влошава равновесните способности както при пациентите, така и при здравите контроли. Резултатите частично съвпадат с тези на други колективи (Sullivan, Rosenbloom et al. 2000; Chiari, Rocchi et al. 2002; Liaw, Chen et al. 2009; Sullivan, Rose et al. 2009; Smith and Fein 2011). Някои проучвания не откриват такава връзка (Титянова Е. 2007; Rosenbloom, Rohlfing et al. 2007; Vieira Tde, de Oliveira et al. 2009; Sullivan, Rose et al. 2010). Един колектив установява, че възрастта по-изразено влошава локомоторната атаксия в *медиално-латерално направление* (O'Connor and Kuo 2009). Дисертационният труд предлага и някои нови резултати. Въз основа на тях можем да твърдим, че статичният тест отразява частичното нормализиране на краниокорпографските резултати в групата на пациентите след края на противоабстинентното лечение, поради което преднозадното отклонение става параметър, зависим от възрастта на индивидите, също както се наблюдава при здравите контроли. Разликите между пациентите и здравите са две. Първо, при пациентите площта, описвана от главата не се влияе от възрастта след детоксикацията, което показва отслабване на ефекта на този антропологичен параметър. Второ, възрастта е фактор за равновесието при здравите лица в пробата на Ромберг с отворени очи, докато при пациентите тази корелация се намира в пробата със затворени очи. В бъдещи еквилибриометрични

проучвания възрастовият фактор задължително трябва да бъде изследван наред с други фактори, тъй като може да се окаже ко-фактор.

Умерено силната положителна корелация между възрастта на пациентите и продължителността на алкохолна злоупотреба вероятно е причина за ефекта на разглеждания антропологичен фактор върху равновесието в настоящата извадка от болни. За отбелязване е, че въпреки това резултатите на пациентите са твърде сходни с тези на здравите контроли, което е в подкрепа на самостоятелно влияние на възрастта. В подкрепа на последното, основните механизми, които обуславят предизвиканите от етанол функционални нарушения и свързаната невропатология в церебелума включват: (а) ексцитотоксичност; (б) диетични фактори, по-специално изчепрване на тиамин; (в) глиални абнормности; (г) промени в растежни фактори; (д) механизми на апоптозата; (е) оксидативен стрес и (ж) засегнатата продукция на енергия. Макар че тези механизми са широко застъпени не само при зрелия, но и при развиващия се и възрастния церебелум, при последните имат някои специални характеристики, които ги правят още по-уязвими на предизвиканата от етанол дегенерация (Jaatinen and Rintala 2008).

Обобщено, 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. Също така, възрастта повече влияе върху представянето в пробата на Ромберг в сравнение със степинг-теста. Следователно, степинг-тестът със затворени очи се явява „най-изчистен“ откъм възрастово замърсяване на резултатите при пациентите с алкохолна зависимост. Така се дава възможност за по-точно изследване на ефектите на интересуващите ни характеристики, а именно – тежест на ААС, значение на хроничната алкохолна нокса и тип алкохолна зависимост върху равновесието.

#### **4.1.10 Влияние на биометричния параметър „ръст” върху равновесните способности**

Ръстта оказва влияние върху равновесието на здравите контроли. Това съвпада с резултатите на някои автори (Титянова Е. 2007; Chiari, Rocchi et al. 2002; Alonso, Luna et al. 2012), но други не намират корелация (Rosenbloom, Rohlfing et al. 2007). Това влияние е правопрпорционално, а краниокорпографският параметър, чувствителен на този антропометричен показател, е страничното отклонение. Статистическа значимост се достига при пробата на Ромберг със затворени очи, но зрителният анализатор интерферира с този фактор и затова когато здравите изпълняват теста без маска пред очите, ръстта вече няма корелация и не е фактор за медиално-латералното отклонение. При пациентите корелационният и регресионният анализ не установяват такава връзка, което потвърждава резултатите от друго проучване на лица след детоксикация (Rosenbloom, Rohlfing et al. 2007). При пациентите се намира обратнопропорционална зависимост на ротацията около собствената ос от ръстта при пробата на Унтербергер с отворени очи, и то само по време на ААС, но не и след приключване на детоксикацията. Трудно е да се направят изводи от такъв единичен и изолиран резултат. Все пак, можем да заключим, че пробата на Унтербергер със затворени очи е по-малко чувствителна към интерференции на ръстта в краниокорпографските резултати при болни с алкохолна зависимост. Това потвърждава намереното дотук, че степинг-тестът със затворени очи е най-изчистен в сравнение с останалите тестове откъм „замърсявания”, т.е. странични влияния.

#### **4.1.11 Влияние на биометричния параметър „тегло” върху равновесните способности**

Статичният тест разкри значими положителни корелации на телесното тегло с краниокорпографските параметри единствено при здравите контроли. При тях всичките три параметъра се повлияват от теглото като страничното отклонение и площта, описвана от главата имат средно силна корелация, т.е. по-силна връзка в сравнение с предно-задното отклонение. Видимо е, че телесното тегло оказва много по-силен и пространен ефект върху равновесието в сравнение с ръстта. Това

противоречи на някои данни от литературата (Alonso, Luna et al. 2012), но като цяло всички проучвания, с едно изключение (Rosenbloom, Rohlfing et al. 2007), намират правопрпорционална зависимост на равновесните показатели с антропологичните параметри (Титянова Е. 2007; Chiari, Rocchi et al. 2002; Alonso, Luna et al. 2012).

За разлика от здравите контроли, при групите на пациентите преди и след детоксикация не се установиха статистически значими закономерности на телесното тегло и ККГ-показателите в нито една от двете проби на Ромберг. Това потвърждава хипотезата, че влиянието на биометричните параметри при пациентите е по-слабо или в някои случаи (като конкретния) – липсващо. Персистирането на тези находки след излизане от абстиненция е аргумент за по-голямото влияние на други фактори върху равновесието. Тези фактори по всяка вероятност са характеристики на болестта или на преходното състояние на абстиненция, които се разглеждат в други части на тази глава.

Степинг-тестът не откри закономерно влияние на телесното тегло върху нито един краниокорпографски параметър и при двете групи. Това отново подкрепя намерените резултати от изследването на останалите фактори, интерфериращи с равновесието, че пробата на Унтербергер е по-малко чувствителна на тези „замърсявания”, затова е и по-надеждната от двете при определяне на наличието и размера на патологичната еквилибриометрична находка при пациенти.

Обобщено, можем да твърдим, че комп-УЗККГ не само отграничава здрави от болни с алкохолизъм, но и подсказва на какво точно се дължат междугруповите разлики като например различия във степента на влияние на антропометрични параметри.

#### **4.1.12 Зависимости между еквилибриометричните параметри**

Връзките между краниокорпографските показатели ЛонгО и ЛатО от статичния тест могат да се обяснят с физиологична нестабилност, при която някаква доза вариабилност е необходима, за да осигури стабилен прав строеж; ако постуралната

активност е редуцирана в едното направление, тя бива компенсирана в другото (Balasubramaniam, Riley et al. 2000). Изследвания при здрави лица откриват, че по време на прав стоеж със събрани крака се увеличава медиално-латералното отклонение, докато при по-широк и стабилен разкрач – предно-задното. Тази находка се обясняват с използването на различни стабилизационни стратегии (Sullivan, Rose et al. 2009). Данните от теста на Ромберг показват, че пациентите, макар и да влошават резултатите си количествено, не променят стабилността си *качествено*. С други думи, патерните на статично равновесие при тях остават същите както по време на острата криза (абстиненцията), така и след приключване на детоксикацията, т.е. групите не се различават по механизмите, а само *по стойностите* на равновесните патерни.

При *степинг-теста* наличието на права зависимост между параметрите „странично отклонение” и „ротация около оста на тялото” само при пациенти след детоксикация, но не и по време на ААС и при здрави контроли може да бъде показателна за траен ефект на хроничната алкохолна свръхконсумация върху равновесните системи, който бива маскиран от разнопосочни промени в тях по време на абстинентната криза.

От трите еквилибриометрични параметъра *ротацията около оста на тялото* притежава най-малко връзки с останалите два. С други думи, медиално-латералното отклонение и броят стъпки са по-чувствителни към взаимодействията с другите краниокоорпографски параметри. За разлика от здравите контроли, връзка между големината на ъгъла на ротация и броя на направените стъпки не се установи при пациентите. При контролите, колкото повече стъпки правят, толкова повече намалява ротацията около оста на тялото в пробата с отворени очи. Параметърът *брой стъпки* е по-комплексен от останалите и върху него може да оказват влияние (или влиянието да е по-силно) емоционалното, волевото и енергетичното състояние на изследваното лице. Увеличаването на броя на стъпките и намаляването на ротацията отразява подобрение 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. Последните резултати се наблюдаваха единствено при теста със затворени очи, тъй като зрителната функция компенсира нестабилността и подобрението не е толкова значимо след края на терапията. Връзката брой стъпки-ротация се открива при пробата с отворени очи, а както вече обсъдихме, зрението е значим положителен фактор за представянето на пациентите по всички параметри на степинг-теста, било то по време на ААС или след неговата дезактуализация и също така значимо подобрява представянето на здравите контроли. В подкрепа на последното твърдение е и фактът, че степинг-тестът с отворени очи е по-чувствителен към взаимните зависимости на ЛатО и Брой стъпки.

За разлика от статичните проби, при пробите за динамично равновесие можем да твърдим, че има качествена разлика в моделите на равновесие между здрави контроли и пациенти. Тя се състои в наличието на връзка между ротацията около оста на тялото и медиално-латералното отклонение при болните след детокс, която не се наблюдава при здравите лица и обратното, връзка между Рот и Стъпки при здравите, за разлика от болните. Тези различия най-вероятно отразяват токсичния ефект на хроничната алкохолна нокса върху централната нервна система.

#### **4.1.13 Влияние на типа алкохолна зависимост по Леш върху равновесните способности**

Резултатите от изследването на динамиката на еквилибриометричните показатели са в съзвучие с резултатите на цялата група пациенти, които значимо подобряват стабилността си в *пробата на Унтербергер* след края на детоксикацията, като подобрението се изразява в понижаване на стойностите на медиално-латералното отклонение. Също така, те потвърждават друга наша находка, а именно, че *пробата на Ромберг* не разкрива подобрение на равновесието в общата група на пациентите. В степинг-теста се намира увеличение на броя на стъпките при тип I

пациенти и значимо намаление на страничното отклонение при тип I и тип II. Тези резултати 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. Обяснението защо единствено при тип I се наблюдават и двата признака на общогрупово подобрение – понижено странично отклонение и увеличен брой стъпки – трябва да се търси най-напред в установената в настоящия дисертационен труд статистически по-голяма тежест на абстинентния синдром на тип I спрямо тип II пациенти. На какво обаче се дължи липсата на динамика при тип IV, при положение, че ние не получихме разлика между стойностите на CIWA-Ag между пациентите от този тип и от тип I? Би следвало да се очаква, че след дезактуализация на абстиненцията ще се намери съществено подобрение в равновесните способности на тип IV. Най-вероятното обяснение в този случай е наличието на по-трайни неврологични (включително малкомозъчни) увреди, вследствие на които е необходимо повече време за възстановяване в системите на равновесието. Разбира се, възможно е и да не се достига до пълно възстановяване, дори и при изработване на нови компенсаторни механизми. 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. Получените от нас данни потвърждават намереното в референтното проучване на Wober и сътр., където пациентите от тип IV са с най-тежко нарушени еквилибриометрични резултати в сравнение с останалите (Wober, Wober-Bingol et al. 1998).

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 подобрение, което е валидно при тип II и по-значително при тип I. Този резултат е логичен, тъй като тип I имат най-тежка абстинентна симптоматика от всички останали подтипове и съответно – най-значими еквилибриометрични разлики когато излизат от абстиненция. От трите подтипа по

Леш, Тип I има най-малко стабилна патология в статичното равновесие. В *степинг-тестовете* всички подтипове пациенти, изследвани по време на алкохолна абстиненция бяха много по-нестабилни от здравите контроли, което се изразяваше в значително по-голямо медиално-латерално отклонение. Статистическият анализ установи, че персистирането на тази находка в общата пациентска група основно се дължи на по-трайно увредените равновесни способности на подтип IV. За останалите подтипове, страничното отклонение може да се използва като маркер за оценка на тежестта на абстиненцията и евентуално – за улесняване и прецизиране на терапевтичното поведение.

Що се отнася до използването на компенсаторните възможности на зрителния анализатор от отделните подтипове, в статичния тест единствено пациентите от тип I по Леш съществено подобряват стабилността си при отворени очи, което се изразява в понижаване на предно-задното отклонение. Това подобрене се отчита само по време на ААС. Интерпретацията на получените резултати е следната: лицата с тип I алкохолна зависимост имат най-високи стойности по скалата за оценка на абстиненцията. Следователно, когато те са абстинентни, нарушенията в тяхното статично равновесие са силно изразени. Въпреки това, тъй като за тези лица по-тежките неврологични увреждания от хроничния токсичен ефект на алкохола не са характерни, те имат запазени зрителни компенсаторни възможности, които успяват да използват достатъчно ефективно. След абстиненция вече не се открива разлика между стабилността в пробите не защото зрението е престанало да бъде компенсиращ фактор, а поради значимото понижаване на стойностите на предно-задното отклонение в пробата със затворени очи. Алтернативното обяснение, че за разлика от другите, болните от тип I по Леш имат потенциално нарушени способности да използват зрението като компенсаторен механизъм трябва да се отхвърли поради откритието, че тип I са единствените пациенти, които след детокс имат практически еднакви краниокорпографски резултати с тези на здравите контроли. В степинг-теста зрителната компенсация облекчава атаксията по време на абстиненция при всичките три подтипа алкохолно зависими по Леш, за което съдим по пониженото страничното отклонение и



увеличеният брой стъпки. Резултатите потвърждават тези за общата група пациенти, а именно, че степинг-тестът е по-чувствителен на зрителната компенсация и следователно в бъдещи изследвания би трябвало да се даде приоритет на динамичните проби със затворени очи.

#### **4.1.14 Влияние на фамилната обремененост с алкохолно разстройство върху равновесните способности при пациенти**

Степинг-тестът (но не и статичният тест) разграничава двете групи пациенти (обременени-необременени) по динамиката на еквилибриометричните параметри. Въпреки че и при двете групи медиално-латералното отклонение значително намалява, налице е съществено различие между тях, състоящо се в значимо увеличение в броя на стъпките след детоксикация единствено в групата на пациентите *без обремененост*. Вече установихме, че повишаването на стойностите на този краниокорпографски параметър е свързано с възстановяване на равновесните способности, а също и с общо соматично и психично подобрение. Можем да заключим, че значимото подобрение в броя на стъпките единствено при пациентите без алкохолна наследственост потвърждава значението на генетичния фактор за функционирането на организма, тъй като тези лица се възстановяват по-бързо от останалите.

Сравнителният анализ на двете пациентски групи със здравите контроли установи различие след приключване на детоксикацията в *статичната проба със затворени очи*. Пациентите без наследственост с алкохолно разстройство успяват да подобрят представянето си практически до степен на нормализиране по параметъра „стрично отклонение”, макар и не по останалите ККГ-параметри. Обяснението защо при сравнителния анализ резултатите от статичния тест са позитивни, което е в противоречие с липсата на динамика при повторното изследване вероятно се крие в различната представеност на изследваните групи в настоящата извадка. Най-вероятно поради по-малкия брой лица при групите, изследвани в динамика не се достига статистическа значимост в степен на  $p < 0.05$ , но при увеличаване на размера на извадките бихме очаквали съществено подобрение след

дезактуализация на абстиненцията по параметъра *медиално-латерално отклонение* при пациентите без обремененост, за разлика от тези с обремененост. Пациентите от първата група успешно използват зрението за корекция на нестабилността.

При *степинг-теста със затворени очи* сравнителният анализ със здравите контроли разграничава пациентите без обремененост единствено в състояние на абстиненция, за разлика от пациентите с наследственост, при които нестабилността продължава след детоксикацията. Атаксията се изразява в промяна в медиално-латералното отклонение. Тези резултати означават, че макар лицата и от двете групи пациенти значимо да подобряват равновесието си след детоксикация, тези без фамилна обремененост на практика нормализират своето представяне. *Степинг-тестът с отворени очи* не разграничава двете пациентски подгрупи в сравнителния анализ със здравите контроли.

Фамилната обремененост влияе негативно върху компенсаторната функция на зрителния анализатор. Групата на пациентите с наследственост не се възползва от зрението и не показва стабилизация докато тази на пациентите без обремененост значимо намалява площта, описвана от главата по време на ААС. След детоксикация ролята на зрението в изпълнението на статичния тест на практика отпада, вероятно поради общото психично и соматично стабилизиране на пациентите. Степинг-тестът отчита неповлияване от зрението на броя на стъпките при необременените пациенти след детоксикация, за разлика от обременените, чиито стъпки се увеличават при отворени очи. Това се дължи на по-значителното психично и соматично подобрене на групата без наследственост, тъй като след лечението те се стабилизират до такава степен, че зрителната компенсация повече не оказва подобряващ ефект.

Обобщено, двете проби на Ромберг и пробата на Унтербергер със затворени очи са в състояние да установят вътрегрупови различия в равновесните способности на пациентите с наличие или липса на 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**

#### **5.1.1. Изводи относно влиянието на алкохолния абстинентния синдром и това на хроничната алкохолна нокса върху краниокорпографските резултати**

**5.1.1.1.** Резултатите от настоящото проучване показват, че компютризираната ултразвукова краниокорпография може обективно и количествено да отразява ефекта на лечението и подобренето на клинично ниво. Установява се степенна корекция на нарушеното равновесие след приключване на детоксикацията, която отразява както острия ефект на абстинентния синдром, така и персистиране на стабилна еквилибриометрична патология (най-вероятно с церебеларен произход). По време на абстиненция компенсаторните механизми, които пациентите изграждат с развитието на заболяването, не успяват да сработят достатъчно добре и групата влошава представянето си във всичките четири теста. Пациентите с по-малка давност на злоупотребата и с по-малка консумация се възстановяват значимо по-бързо и на практика нормализират равновесието. Това е доказателство за хроничния токсичен ефект на алкохола върху равновесната функция.

**5.1.1.2.** За разлика от статичните проби, при пробите за динамично равновесие можем да твърдим, че има качествена разлика в моделите за регулация на равновесието между пациенти и здрави контроли. Тя се състои в наличието на връзка между ротацията около оста на тялото и медиално-латералното отклонение при болните след детокс, която не се наблюдава при здравите лица и обратно - връзка между ротация и брой стъпки при здравите, каквато липсва при болните. Тези различия най-вероятно отразяват токсичния ефект на хроничната алкохолна нокса върху централната нервна система.

**5.1.1.3.** 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 подобрене в равновесните способности. Статичният тест не е чувствителен на ефектите на зрението върху равновесието при здрави, докато при пациенти в състояние на ААС зрението частично компенсира патологичните отклонения. След детоксикация сработват други компенсаторни механизми и зрението губи своя ефект върху статичната атаксия, най-вероятно поради значимото подобрене в пробата със затворени очи.

## **5.1.2. Изводи относно чувствителността на пробите за статично и динамично равновесие и техните параметри при изследваните групи лица**

**5.1.2.1.** 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.

**5.1.2.2.** Локомоторната атаксия е по-чувствителен маркер от статичната за разграничаване на преходната от стабилната патология и отразява подобрене в равновесните способности на междугрупово ниво чрез намаление на медиално-латералното отклонение. Степинг-тестът отразява в по-голяма степен влиянието на ААС върху равновесните способности, докато статичният тест е по-информативен за ефекта на хроничната нокса.

**5.1.2.3.** 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.

**5.1.2.4.** *Степинг-тестът със затворени очи* показва най-висока чувствителност и специфичност.

### **5.1.3. Изводи относно влиянието на други изследвани фактори върху краниокорпографските резултати**

**5.1.3.1.** Факторът „възраст” има сходно влияние върху равновесните способности при пациенти и здрави лица.

**5.1.3.2.** Поради изразената абстинентна симптоматика и липсата на тежка хронична патология в равновесната функция тип I показват най-силно подобрене и най-бързо възстановяване. Единствено тип I имат запазени зрителни компенсаторни възможности за поддържане на статично равновесие дори по време на ААС.

**5.1.3.3** 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. Заключение**

Въведен е оригинален, обективен и количествен метод за оценка на алкохолния абстинентен синдром, чрез едно от неговите проявления – нарушеното равновесие. Въз основа на получените резултати е селектиран обективен и количествено измерим маркер, отразяващ тежестта на алкохолната абстиненция – страничното отклонение на тялото по време на степинг-тест със затворени очи. Този маркер би могъл да се използва за обективна оценка на ефекта от терапията и за обективно сравняване на различни терапевтични стратегии.

## **5.3. Приноси**

### **5.3.1. Приноси с оригинален характер**

**5.3.1.1.** 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. Като се има предвид, че в световен мащаб обективните апаратни изследвания на алкохолно болни по време на абстиненция са изключително малко (вероятно поради големите затруднения да се организират поради изскването за наличие на апарат в самата клиника), едно такова изследване създава уникални предпоставки за разкриване на оригинални субклинични данни за типа и динамиката на равновесната патология по време ААС. 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.

**5.3.1.2.** За първи път прецизно се измерва степента на декомпенсация на равновесните функции по време на ААС и тяхното частично компенсиране след детоксикацията. В същото време обективно се

измерва и остатъчната патология, която най-вероятно се дължи на хроничната алкохолна нокса.

**5.3.1.3.** За първи път се разкриват краниокорпографски различия в моделите за регулация на динамичното равновесие между пациенти и здрави контроли, които позволяват да се вникне в патологичните механизми на регулация по време на ААС.

**5.3.1.4.** За първи път се установява обективно, че локомоторната атаксия по време на ААС частично се компенсира с помощта на зрителна обратна връзка, респективно – атаксията е по-силно изразена при липса на такава обратна връзка. В същото време статичната атаксия по време на ААС не се повлиява от зрителната обратна връзка, което подсказва за малкомозъчна (а не периферно-нервна) патология.

**5.3.1.5.** 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.

**5.3.1.6.** За първи път се установява, че възрастовият фактор самостоятелно влияе върху равновесните функции, независимо от продължителността на алкохолната злоупотреба.

### **5.3.2. Приноси с клинично-приложен характер**

**5.3.2.1.** 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 степинг-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.

**5.3.2.2.** За първи път се установява, че степинг-тестът в по-голяма степен отразява влиянието на ААС върху равновесните функции, докато статичният тест е по-информативен за по-трайно увредените равновесни функции вследствие на хроничната алкохолна нокса.

**5.3.2.3.** Установяването за първи път на персистираща патология в статичния тест и след овладяване на ААС подсказва, че регистрирането и измерването на статичната атаксия с помощта на Комп-УЗККГ крие предимства пред останалите методи за регистриране и измерване на статична атаксия при алкохолно болни, поради по-голямата си чувствителност.

**5.3.2.4.** За първи път се установява, че степинг-тестът със затворени очи най-слабо се влияе от странични фактори при измерването на локомоторната атаксия по време на ААС и затова е най-подходящ за обективен и количествено измерим маркер на тежестта на ААС и може да бъде използван за обективно отчитане на ефективността на различни терапевтични подходи, с което да послужи и за обективно сравнение между тях.

**5.3.2.5.** За първи път в България е проведено проучване, в което пациентите са сублимпирани според типологията на алкохолната зависимост на Леш и са намерени различия в равновесните функции между различните типове по Леш.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Регуляция функции дофаминовой системы как основа разработки новых методов лечения алкоголизма. Первый съезд психиатров социалистических стран, стр. 402-407, Москва, 1987
2. Анохина И. П. Теоретические подходы к созданию новых средств для лечения алкоголизма и наркомании. Международный симпозиум: „Новые подходы к лечению алкоголизма, наркомании и токсикомании”, Гагра, СССР, 28-30.03.1989
3. Банщиков, В.М., Т.А. Невзорова. Психические нарушения на почве алкоголизма. Психиатрия. М., „Медицина”, 1969, стр. 113-120
4. Бокий, И.В., И.П. Лапин. Алкогольный абстинентный синдром. Л., „Медицина – Ленинградское отделение”, 1976
5. Бояджијева М., С. Хараланов и А. Ангелов. Върху някои проблеми на принудителното лечение на алкохолно болните. Бюлетин на научния институт по неврология, психиатрия и неврохирургия, год. XII, 1984, бр. 4, стр. 140-143
6. Владимиров Д. Прилагане на Клонидин при алкохолен абстинентен синдром и алкохолен делир, V. Национален конгрес по психиатрия, София, 14-16. 11. 1986
7. Владимиров Д, И. Куценок, Р. Седефов. Структуриран терапевтичен подход при алкохолните абстинентни състояния и остри абстинентни психози. Републиканска научно-практическа конференция на младите психиатри. Раднево, V.1988
8. Владимиров Д. Поведенчески и биологични корелации при алкохолизма. канд. дис., стр. 122-140, София, 1991
9. Влаев С., С. Тотева. Использование рецепторно действующих медикаментов для купирования абстинентного синдрома у больных алкоголизмом, В: Первый Съезд психиатров социалистических стран, под ред. акад. Г. В. Морозов, Москва, 1987, стр.430-433
10. Влаев С., С. Тотева. Приложение на рецепторно действащи медикаменти при овладяване на абстинентния синдром у алкохолно болни. Неврология, психиатрия и неврохирургия, год. XXVII, кн. 4, София, 1989, стр. 10-13
11. Гиргинова В., Т. Станкушев, Ф. Лазаров. Средна продължителност на предстоящия живот и средна възраст на умирање в сред диспансеризираните алкохолно болни в страната. Неврология, психиатрия и неврохирургия, год. XXIV, кн. 5, София, 1985, стр. 13-19
12. Зимин, А.Н. Об уточнении диагностики хронического алкоголизма и клинике алкогольной абстиненции, Алкоголизм. Под ред. А. А. Портнов. М., МЗ СССР, 1959
13. Жислин, С. Г. Очерки клинической психиатрии (Клинико-патогенетические зависимости). М., „Медицина”, 1965
14. Иванец Н. Н., А. Л. Игонин. Абстинентный синдром. В: Алкоголизм (руководство для врачей), под ред. акад. Г. В. Морозов, Москва, „Медицина”, 1987, стр. 89-97

15. Качаев А. К., В. Б. Альтшулер. Психопатология влечения к алкоголю у больных алкоголизмом. В: Первый Съезд психиатров социалистических стран, под ред. акад. Г. В. Морозов, Москва, 1987, стр. 448-454
16. Куценок И., Димитров, Г. Злоупотреба и зависимост от психоактивни вещества, ИК "ЗИП", София, 2004
17. Лазаров, Ф. Алкохолни психози (клинико-епидемиологично проучване). Канд. дис., С., 1982
18. Лазаров Ф., Д. Владимиров, Р. Седефов. Клинично изследване на препарата Пирамем - ампули. Научна сесия НИХФИ, София, 1988
19. Лесев М., Т. Станкушев, П. Цафаров. Клинико-компютъртомографни проучвания при лица, които злоупотребяват с алкохол, и алкохолно болни. Неврология, психиатрия и неврохирургия, год. XXVII, кн. 2, София, 1988, стр. 14-19
20. Портнов, А.А., И.Н. Пятницкая. В: Клиника алкохолизма. Под. ред. А.Н. Петрова. Л., „Медицина”, 1971, 5-13, 64-77
21. Станкушев, Т. А. Проблеми на алкохолизма. Епидемиологични, клинични и организационно-профилактични проучвания. Канд.-дис, С., 1977, стр. 232-271
22. Станкушев Т. Алкохолизъм. „Медицина и физкултура”, София, 1989, стр. 53, 87-89, 123
23. Станчев П. Причини за смъртта при алкохолно болни. Бюлетин на научния институт по неврология, психиатрия и неврохирургия, год. VIII, 1980, бр. 2, стр. 14-17
24. Титянова Е. Индикатори за двустранно променен двигателен контрол на походката при хронична хемипареза след супратенториален мозъчен инсулт, дис. София, 2007
25. Тотева С. Лечение на алкохолно болни при условия на дневен стационар – катамнезно проучване. Неврология, психиатрия и неврохирургия, год. XXVIII, кн. 5, София, 1989, стр. 32-35
26. Хараланов С, Клаусен К-Ф, Шнайдер Д, Хараланов Л, Карвальо К & Стаменов Б. Кранио-корпо-графия: възможности и перспективи в областта на клиничната кранио-корпо-графия. *Neurol Balkanica*, 1997; 1: 30-34
27. Хараланов С, Милушев Е & Клаусен К-Ф. Невромоторни и психомоторни нарушения при шизофрени пациенти: обективна регистрация и количествена оценка чрез компютърна ултразвукова кранио-корпо-графия. *Бълг. неврология*, 2001a; 1(2): 50-51
28. Хараланов С, Милушев Е & Клаусен К-Ф. Статокинетични нарушения при пациенти с множествена склероза: обективна регистрация и количествена оценка чрез компютърна ултразвукова кранио-корпо-графия. *Бълг. неврология*, 2001b; 1(2): 55-56
29. Хараланов С, Милушев Е, Хараланова Е, & Клаусен К-Ф. Компютърна ултразвукова кранио-корпо-графия за обективно и количествено мониториране на физикалната терапия и рехабилитация при пациенти с двигателни нарушения. *Физикална Мед., Рехабил., Здраве*, 2003a; 3: 15-18

30. Хараланов С, Милушев Е, Хараланова Е, Клаусен К-Ф & Шкодрова Д. Компютърна ултразвукова кранио-корпо-графия за обективно и количествено мониториране на невролептично индуциран паркинсонизъм при шизофрения. В: Съвременни проблеми на паркинсонизма (п/р на В. Чалманов & В. Цонев). София: Академично издателство "Проф. Марин Дринов", 2003b: 170-174
31. Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. Обективно измерима еквилибриометрична дизметрия при шизофрения: нов подход към болестния процес в мозъка. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2007а; 2: 16-23
32. Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. Ендофенотипове и невродинамични биомаркери при шизофрения. Неврол. психиатрия, 2007b; 2: 14-18
33. Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. Еквилибриометрична атаксия при шизофрения: клинично и теоретично значение. Неврол. психиатрия, 2007c; 3: 13-16
34. Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. Дисоциирани ефекти на алкохола при шизофрения: практическо и теоретично значение. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2008; 4: 17-23
35. Хараланов С, Хараланова Е, Шкодрова Д, Свинаров Д & Клаусен К-Ф. Обективен еквилибриометричен подход при шизофрения: методологични аспекти, Психиатрия, 2009; 25(1): 17-29
36. Хараланова Е, Хараланов С, & Шкодрова Д. Фармакотерапия и фармакодинамични биомаркери в психиатрията. Неврол. психиатрия, 2007а; 1: 20-23
37. Хараланова Е, Хараланов С, & Шкодрова Д. Обективно измерим фармакодинамичен биомаркер за мониториране на антипсихотичната терапия при шизофрения. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2007b; 3: 18-22
38. Шкодрова Д, Хараланова Е, & Хараланов С. Обективни прояви на малкомозъчна дисфункция при шизофрения: координационни и равновесни дефицити. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2007; 4: 18-24
39. Шотеков П. Неврология. Първо издание, МИ АРСО, София 2004 г.
40. Этин Г. М. Лечение алкоголизма. Москва, „Медицина”, 1990, стр. 28-31
41. Addolorato, G., L. Leggio, et al. (2006). "Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam." *Am J Med* **119**(3): 276 e13-8.
42. Agartz, I., S. Brag, et al. (2003). "MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study." *Alcohol Alcohol* **38**(1): 71-8.
43. Ahmad, S., J. W. Rohrbaugh, et al. (2002). "Effects of lifetime ethanol consumption on postural control: a computerized dynamic posturography study." *J Vestib Res* **12**(1): 53-64.
44. Ando, S., T. Iwata, et al. (2008). "Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions." *Neurotoxicology* **29**(4): 735-9.
45. Anton, R. F. (2001). "Pharmacologic approaches to the management of alcoholism." *J Clin Psychiatry* **62 Suppl 20**: 11-7.
46. APA (2000). "Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed." Washington, D.C.: American Psychiatric Association.

47. Baker, K. G., A. J. Harding, et al. (1999). "Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy." Neuroscience **91**(2): 429-38.
48. Ballenger, J. C. and R. M. Post (1978). "Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes." Br J Psychiatry **133**: 1-14.
49. Bayard, M., J. McIntyre, et al. (2004). "Alcohol withdrawal syndrome." Am Fam Physician **69**(6): 1443-50.
50. Berggren, U., C. Fahlke, et al. (2009). "Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures." Alcohol Alcohol **44**(4): 382-6.
51. Blomeley, C. P., S. Cains, et al. (2011). "Ethanol affects striatal interneurons directly and projection neurons through a reduction in cholinergic tone." Neuropsychopharmacology(36): 1033-1046.
52. Bob, P., D. Jasova, et al. (2011). "Epileptiform activity in alcohol dependent patients and possibilities of its indirect measurement." PLoS One **6**(4): e18678.
53. Bolbecker, A. R., S. L. Hong, et al. (2011). "Postural control in bipolar disorder: increased sway area and decreased dynamical complexity." PLoS One **6**(5): e19824.
54. Bonnet, U., R. Hamzavi-Abedi, et al. (2010). "An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol." Alcohol Alcohol **45**(2): 143-5.
55. Bonnet, U., M. Lensing, et al. (2011). "Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam." Alcohol Alcohol **46**(1): 68-73.
56. Booth, B. M. and F. C. Blow (1993). "The kindling hypothesis: further evidence from a U.S. national study of alcoholic men." Alcohol Alcohol **28**(5): 593-8.
57. Brust, J. C. (2010). "Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review." Int J Environ Res Public Health **7**(4): 1540-57.
58. Brust, J. C. (2010). "Substance abuse and movement disorders." Mov Disord **25**(13): 2010-20.
59. Butler, T. R. and M. A. Prendergast (2011). "Neuroadaptations in Adenosine Receptor Signaling Following Long-Term Ethanol Exposure and Withdrawal." Alcohol Clin Exp Res.
60. Butler, T. R., K. J. Smith, et al. (2009). "Sex differences in caffeine neurotoxicity following chronic ethanol exposure and withdrawal." Alcohol Alcohol **44**(6): 567-74.
61. Carlson, J. N. and K. Drew Stevens (2006). "Individual differences in ethanol self-administration following withdrawal are associated with asymmetric changes in dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and amygdala." Alcohol Clin Exp Res **30**(10): 1678-92.
62. Cavanagh, J. B., J. L. Holton, et al. (1997). "Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism: a contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability." Neuropathol Appl Neurobiol **23**(5): 355-63.
63. Clapp, P., S. V. Bhave, et al. (2008). "How Adaptation of the Brain to Alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective." Alcohol Res Health **31**(4): 310-339.

64. Claussen, C. F., Franz, B. (2006). "Contemporary and Practical Neurootology." Hannover: 156-188.
65. Claussen, C. F. and S. Haralanov (2002). "Cranio-corpo-graphy for objective monitoring of alcohol withdrawal syndrome." Neurootology Newsletter **6**(1): 60-61.
66. Cook, C. C., P. M. Hallwood, et al. (1998). "B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse." Alcohol Alcohol **33**(4): 317-36.
67. Crews, F. T. and K. Nixon (2009). "Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism." Alcohol Alcohol **44**(2): 115-27.
68. Criswell, H. E., Z. Ming, et al. (2008). "Brain regional differences in the effect of ethanol on GABA release from presynaptic terminals." J Pharmacol Exp Ther **326**(2): 596-603.
69. Damsgaard, L., J. Ulrichsen, et al. (2010). "[Wernicke's encephalopathy in patients with alcohol withdrawal symptoms]." Ugeskr Laeger **172**(28): 2054-8.
70. De Witte, P. (2004). "Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol." Addict Behav **29**(7): 1325-39.
71. De Witte, P., E. Pinto, et al. (2003). "Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues." Neurosci Biobehav Rev **27**(3): 189-97.
72. De Jardin, S. (2008). "The clinical investigation of static and dynamic balance." B-ENT **4**(8): 29-36.
73. Diener, H. C. and J. Dichgans (1992). "Pathophysiology of cerebellar ataxia." Mov Disord **7**(2): 95-109.
74. Diener, H. C., J. Dichgans, et al. (1984). "Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence." J Neurol **231**(5): 258-62.
75. Doring, W. K., M. N. Herzenstiel, et al. (2003). "Persistent alterations of vasopressin and N-terminal proatrial natriuretic peptide plasma levels in long-term abstinent alcoholics." Alcohol Clin Exp Res **27**(5): 849-61.
76. Driessen, M., W. Lange, et al. (2005). "Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal--a cluster analysis approach." Alcohol Alcohol **40**(4): 308-13.
77. Edwards, S. and G. F. Koob (2010). "Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction." Future Neurol **5**(3): 393-401.
78. Elholm, B., K. Larsen, et al. (2010). "A psychometric validation of the Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS)." Alcohol Alcohol **45**(4): 361-5.
79. Elholm, B., K. Larsen, et al. (2011). "Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting." Alcohol Alcohol **46**(3): 318-23.
80. Enoch, M. A. (2008). "The role of GABA(A) receptors in the development of alcoholism." Pharmacol Biochem Behav **90**(1): 95-104.
81. Esel, E. (2006). "[Neurobiology of alcohol withdrawal inhibitory and excitatory neurotransmitters]." Turk Psikiyatri Derg **17**(2): 129-37.
82. Estrin, W. J. (1987). "Alcoholic cerebellar degeneration is not a dose-dependent phenomenon." Alcohol Clin Exp Res **11**(4): 372-5.
83. Eyer, F., M. Schreckenber, et al. (2011). "Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study." Alcohol Alcohol **46**(2): 177-84.

84. Favre, J. D., H. Allain, et al. (2005). "Double-blind study of cyamemazine and diazepam in the alcohol withdrawal syndrome." Hum Psychopharmacol **20**(7): 511-9.
85. Fox, H. C., K. I. Hong, et al. (2009). "Sex-specific dissociations in autonomic and HPA responses to stress and cues in alcohol-dependent patients with cocaine abuse." Alcohol Alcohol **44**(6): 575-85.
86. Gass, J. T. and M. F. Olive (2008). "Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism." Biochem Pharmacol **75**(1): 218-65.
87. Gossop, M., F. Keane, et al. (2002). "A Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS): development and psychometric properties." Addict Biol **7**(1): 37-43.
88. Gowen, E. and R. C. Miall (2007). "The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders." Cerebellum **6**(3): 268-79.
89. Gribble, P. A., W. S. Tucker, et al. (2007). "Time-of-day influences on static and dynamic postural control." J Athl Train **42**(1): 35-41.
90. Guerri, C., A. Bazinet, et al. (2009). "Fetal Alcohol Spectrum Disorders and alterations in brain and behaviour." Alcohol Alcohol **44**(2): 108-14.
91. Haralanov S, Claussen C-F, Shkodrova D, Haralanov L, Schneider D & Carvalho C. Cranio-corporography in schizophrenic patients. In: Vertigo, Nausea, Tinnitus and Hearing Loss in Central and Peripheral Vestibular Diseases (Eds. C-F Claussen, E Sakata, A Itoh). Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Tokyo: Elsevier, 1995: 325-328
92. Haralanov S, Shkodrova D, Claussen C-F & Haralanova E. Objective registration and quantitative analysis of psychomotor dysfunction by cranio-corporography. Psychiatric News, 2000; 8: 1-8
93. Haralanov S, Shkodrova D, Haralanova E & Claussen C-F. Objective and quantitative monitoring of antipsychotic treatment by cranio-corporography. Psychiatric News, 2001; 9: 1-5
94. Haralanov S, Claussen C-F, Haralanova E & Shkodrova D. Computerized ultrasound cranio-corporography and abnormal psychomotor activity in psychiatric patients. International Tinnitus Journal 2002a; 8(2): 72-76
95. Haralanov S, Claussen C-F, Haralanova E & Milushev E. Computerized ultrasonographic craniocorporography for equilibrium measurements in multiple sclerosis patients. J Indian Soc Otolaryngology. 2002b; 1(1): 22-24
96. Haralanov S, Shkodrova D & Claussen C-F. Cranio-corporographic findings in schizophrenic patients. Neurootology Newsletter, 2002; 6(1): 27-31
97. Haralanov S, Shkodrova D, Haralanova E & Claussen C-F. Schizophrenia as a movement disorder: Evidence from craniocorporographic movement pattern analyses. In: Yancheva S, Milanov I, Velcheva I (Eds). 36<sup>th</sup> International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education (Abstracts), Sofia; Bulgaria: 15-18 September 2004a, p.72
98. Haralanov S, Milushev E, Haralanova E, Shkodrova D & Claussen C-F. Objective quantification of equilibrium coordination deficits in multiple sclerosis patients. In: Yancheva S, Milanov I, Velcheva I (Eds). 36<sup>th</sup> International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education (Abstracts), Sofia; Bulgaria: 15-18 September 2004b, pp.62-63

99. Hazell, A. S. and R. F. Butterworth (2009). "Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation." Alcohol Alcohol **44**(2): 141-7.
100. Hill, S. Y., J. Armstrong, et al. (1987). "Static ataxia as a psychobiological marker for alcoholism." Alcohol Clin Exp Res **11**(4): 345-8.
101. Hillbom, M., A. Muuronen, et al. (1986). "The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration." J Neurol Sci **73**(1): 45-53.
102. Hillemecher, T. and S. Bleich (2008). "Neurobiology and treatment in alcoholism--recent findings regarding Lesch's typology of alcohol dependence." Alcohol Alcohol **43**(3): 341-6.
103. Hillemecher, T., J. Cramer, et al. (2009). "Biomarkers to Predict Alcohol Withdrawal Seizures – A Review of Current Literature." The Open Addiction Journal(2): 34-38.
104. Hofer, P., B. Syeda, et al. (2011). "Amino-terminal pro-B-type brain natriuretic Peptide: screening for cardiovascular disease in the setting of alcoholism." Alcohol Alcohol **46**(3): 247-52.
105. Itoh, A., Sakata, E. (2002). "Alcohol dependency and equilibrium disorders." Neurootology Newsletter **6**(1): 39-41.
106. Johnson, R. B. (1961). "The alcohol withdrawal syndromes." Q J Stud Alcohol Suppl 1: 66-76.
107. Kahkonen, S. (2006). "Responses to cardiovascular drugs during alcohol withdrawal." Alcohol Alcohol **41**(1): 11-3.
108. Kahkonen, S., E. Zvartau, et al. (2011). "Effects of alcohol withdrawal on cardiovascular system." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **35**(2): 550-3.
109. Kars, H. J., J. M. Hijmans, et al. (2009). "The effect of reduced somatosensation on standing balance: a systematic review." J Diabetes Sci Technol **3**(4): 931-43.
110. Ke, Z. J., X. Wang, et al. (2009). "Ethanol promotes thiamine deficiency-induced neuronal death: involvement of double-stranded RNA-activated protein kinase." Alcohol Clin Exp Res **33**(6): 1097-103.
111. Kelm, M. K., H. E. Criswell, et al. (2008). "The role of protein kinase A in the ethanol-induced increase in spontaneous GABA release onto cerebellar Purkinje neurons." J Neurophysiol **100**(6): 3417-28.
112. Kelm, M. K., H. E. Criswell, et al. (2011). "Ethanol-enhanced GABA release: a focus on G protein-coupled receptors." Brain Res Rev **65**(2): 113-23.
113. Khisti, R. T., S. N. Penland, et al. (2002). "GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions." World J Biol Psychiatry **3**(2): 87-95.
114. Kiefer, F., H. Jahn, et al. (2002). "Alcohol self-administration, craving and HPA-axis activity: an intriguing relationship." Psychopharmacology (Berl) **164**(2): 239-40.
115. Kiefer, F. and K. Wiedemann (2004). "Neuroendocrine pathways of addictive behaviour." Addict Biol **9**(3-4): 205-12.
116. Kita, J. M., B. M. Kile, et al. (2009). "In vivo measurement of somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area." Synapse **63**(11): 951-60.



117. Koehnke, M. D., S. Schick, et al. (2002). "Severity of alcohol withdrawal symptoms and the T1128C polymorphism of the neuropeptide Y gene." J Neural Transm **109**(11): 1423-9.
118. Koob, G. F. (2009). "Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction." Neuropharmacology **56 Suppl 1**: 18-31.
119. Koob, G. F. and M. Le Moal (2006). Neurobiology of Addiction. San Diego, Elsevier.
120. Kopelman, M. D., A. D. Thomson, et al. (2009). "The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment." Alcohol Alcohol **44**(2): 148-54.
121. Kovanen, L., S. T. Saarikoski, et al. (2010). "Circadian clock gene polymorphisms in alcohol use disorders and alcohol consumption." Alcohol Alcohol **45**(4): 303-11.
122. Kumar, S., P. Porcu, et al. (2009). "The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress." Psychopharmacology (Berl) **205**(4): 529-64.
123. Lakie, M., N. Caplan, et al. (2003). "Human balancing of an inverted pendulum with a compliant linkage: neural control by anticipatory intermittent bias." J Physiol **551**(Pt 1): 357-70.
124. Ledin, T. and L. M. Odkvist (1991). "Abstinent chronic alcoholics investigated by dynamic posturography, ocular smooth pursuit and visual suppression." Acta Otolaryngol **111**(4): 646-55.
125. Lejoyeux, M. and P. Lehert (2011). "Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies." Alcohol Alcohol **46**(1): 61-7.
126. Lesch, O. M., M. Dietzel, et al. (1988). "The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types." Forensic Sci Int **36**(1-2): 121-38.
127. Licata, S. C. and P. F. Renshaw (2010). "Neurochemistry of drug action: insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction." Ann N Y Acad Sci **1187**: 148-71.
128. Lobo, I. A. and R. A. Harris (2008). "GABA(A) receptors and alcohol." Pharmacol Biochem Behav **90**(1): 90-4.
129. Loeber, S., T. Duka, et al. (2010). "Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse." Alcohol Alcohol **45**(6): 541-7.
130. Lofwall, M. R., A. Schuster, et al. (2008). "Changing profile of abused substances by older persons entering treatment." J Nerv Ment Dis **196**(12): 898-905.
131. Mallinson, A. I., N. S. Longridge, et al. (2008). "Evaluation of the effects of ethanol on static and dynamic gait." J Otolaryngol Head Neck Surg **37**(6): 856-9.
132. Mameli, M., P. Botta, et al. (2008). "Ethanol decreases Purkinje neuron excitability by increasing GABA release in rat cerebellar slices." J Pharmacol Exp Ther **327**(3): 910-7.
133. Mason, B. J. and C. J. Heyser (2010). "Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence." CNS Neurol Disord Drug Targets **9**(1): 23-32.
134. McKeon, A., M. A. Frye, et al. (2008). "The alcohol withdrawal syndrome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(8): 854-62.

135. McLellan, A. T., L. Luborsky, et al. (1980). "An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index." J Nerv Ment Dis **168**(1): 26-33.
136. Morikawa, H. and R. A. Morrisett (2010). "Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs." Int Rev Neurobiol **91**: 235-88.
137. Morley, K. C., M. Teesson, et al. (2010). "Clinical predictors of outcome from an Australian pharmacological relapse prevention trial." Alcohol Alcohol **45**(6): 520-6.
138. Morrow, A. L., M. J. VanDoren, et al. (2001). "The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence." Brain Res Brain Res Rev **37**(1-3): 98-109.
139. NIAAA (2010). Rethinking drinking. Alcohol and your health. NIH publication No. 10-3770. NIAAA. Rockville, Maryland.
140. Nicolas, J. M., J. Fernandez-Sola, et al. (2000). "High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage." Qjm **93**(7): 449-56.
141. Nieschalk, M., C. Ortmann, et al. (1999). "Effects of alcohol on body-sway patterns in human subjects." Int J Legal Med **112**(4): 253-60.
142. Nimmerrichter, A. A., H. Walter, et al. (2002). "Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal." Alcohol Alcohol **37**(1): 67-73.
143. Njamnshi, A. K. and C. S. Wiysonge (2010) "Treatment for alcohol-related neuropathy." Cochrane Database of Systematic Reviews **Volume**, DOI:
144. Pfefferbaum, A., E. Adalsteinsson, et al. (2006). "Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women." Biol Psychiatry **59**(4): 364-72.
145. Pittman, B., R. Gueorguieva, et al. (2007). "Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar." Alcohol Clin Exp Res **31**(4): 612-8.
146. Reoux, J. P., C. A. Malte, et al. (2002). "The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) predicts alcohol withdrawal symptoms during inpatient detoxification." J Addict Dis **21**(4): 81-91.
147. Roh, M. S., F. J. Cui, et al. (2011). "Regulation of NMDA Receptor Subunits after Acute Ethanol Treatment in Rat Brain." Alcohol Alcohol **46**(6): 672-9.
148. Rosenbloom, M. J., T. Rohlfsing, et al. (2007). "Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: selective relations with change in brain structure." Psychiatry Res **155**(2): 91-102.
149. Rothman, R. B., B. E. Blough, et al. (2007). "Dual dopamine/serotonin releasers as potential medications for stimulant and alcohol addictions." AAPS J **9**(1): E1-10.
150. Ruby, C. L., C. A. Adams, et al. (2010). "An essential role for adenosine signaling in alcohol abuse." Curr Drug Abuse Rev **3**(3): 163-74.
151. Samochowicz, J. and J. Horodnicki (1995). "[A new view of the evaluation of alcohol withdrawal and alcohol dependence]." Psychiatr Pol **29**(1): 139-49.
152. Sanders, R. D. and P. M. Gillig (2010). "Gait and its assessment in psychiatry." Psychiatry (Edgmont) **7**(7): 38-43.

153. Schik, G., F. R. Wedegaertner, et al. (2005). "Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal." Addict Biol **10**(3): 283-8.
154. Schlaff, G., H. Walter, et al. (2011). "The Lesch alcoholism typology – psychiatric and psychosocial treatment approaches." Ann Gastroenterol **24**(2): 89-97.
155. Scholz, E., H. C. Diener, et al. (1986). "Incidence of peripheral neuropathy and cerebellar ataxia in chronic alcoholics." J Neurol **233**(4): 212-7.
156. Schuckit, M. A. (2006). Drug and alcohol abuse: a clinical guide to diagnosis and treatment. New York, Springer.
157. Schuckit, M. A., T. L. Smith, et al. (2009). "The overlap in predicting alcohol outcome for two measures of the level of response to alcohol." Alcohol Clin Exp Res **33**(3): 563-9.
158. Seidl, S., M. Muller, et al. (1994). "[Regulation of equilibrium in acute alcoholic intoxication with the craniocorpography method]." Blutalkohol **31**(3): 186-95.
159. Sengul, C., C. B. Sengul, et al. (2009). "Memantine as an Add-on Therapy in Alcohol Withdrawal Syndrome." Bulletin of Clinical Psychopharmacology **19**(4): 359-364.
160. Shaw, J. M., G. S. Kolesar, et al. (1981). "Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of supportive care." J Clin Psychopharmacol **1**(6): 382-7.
161. Smith, S. and G. Fein (2011). "Persistent but Less Severe Ataxia in Long-Term Versus Short-Term Abstinent Alcoholic Men and Women: A Cross-Sectional Analysis." Alcohol Clin Exp Res.
162. Steinig, J., R. Foraita, et al. (2011). "Perception of sleep and dreams in alcohol-dependent patients during detoxication and abstinence." Alcohol Alcohol **46**(2): 143-7.
163. Strat, Y. L., N. Ramoz, et al. (2008). "Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes." Curr Genomics **9**(7): 444-51.
164. Sullivan, E. V. and A. Pfefferbaum (2009). "Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome." Alcohol Alcohol **44**(2): 155-65.
165. Sullivan, E. V., T. Rohlfing, et al. (2010). "Pontocerebellar volume deficits and ataxia in alcoholic men and women: no evidence for "telescoping". " Psychopharmacology (Berl) **208**(2): 279-90.
166. Sullivan, E. V., J. Rose, et al. (2006). "Effect of vision, touch and stance on cerebellar vermal-related sway and tremor: a quantitative physiological and MRI study." Cereb Cortex **16**(8): 1077-86.
167. Sullivan, E. V., J. Rose, et al. (2010). "Mechanisms of postural control in alcoholic men and women: biomechanical analysis of musculoskeletal coordination during quiet standing." Alcohol Clin Exp Res **34**(3): 528-37.
168. Sullivan, E. V., M. J. Rosenbloom, et al. (2000). "Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure." Neuropsychology **14**(2): 178-88.
169. Sullivan, J. T., K. Sykora, et al. (1989). "Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)." Br J Addict **84**(11): 1353-7.

170. Svensson, T. H. (2000). "Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic NMDA-receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs." Brain Res Brain Res Rev **31**(2-3): 320-9.
171. Tambour, S. and E. Quertemont (2007). "Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence." Fundam Clin Pharmacol **21**(1): 9-28.
172. Thakkar, M. M., S. C. Engemann, et al. (2010). "Role of wake-promoting basal forebrain and adenosinergic mechanisms in sleep-promoting effects of ethanol." Alcohol Clin Exp Res **34**(6): 997-1005.
173. Theile, J. W., H. Morikawa, et al. (2009). "Role of 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors in Ca<sup>2+</sup>-dependent ethanol potentiation of GABA release onto ventral tegmental area dopamine neurons." J Pharmacol Exp Ther **329**(2): 625-33.
174. Thomson, A. D., C. C. Cook, et al. (2008). "Wernicke's encephalopathy: 'Plus ca change, plus c'est la meme chose'." Alcohol Alcohol **43**(2): 180-6.
175. Thomson, A. D. and E. J. Marshall (2006). "The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis." Alcohol Alcohol **41**(2): 151-8.
176. Thomson, A. D. and E. J. Marshall (2006). "The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community." Alcohol Alcohol **41**(2): 159-67.
177. Uzbay, T. I. (2011). "Atypical Antipsychotic Drugs and Ethanol Withdrawal Syndrome: A Review." Alcohol Alcohol.
178. Vengeliene, V., A. Bilbao, et al. (2008). "Neuropharmacology of alcohol addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 299-315.
179. Vieira, T. M., U. Windhorst, et al. (2010). "Is the stabilization of quiet upright stance in humans driven by synchronized modulations of the activity of medial and lateral gastrocnemius muscles?" J Appl Physiol **108**(1): 85-97.
180. Vittadini, G., M. Buonocore, et al. (2001). "Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study." Alcohol Alcohol **36**(5): 393-400.
181. Walter, H., K. Ramskogler-Skala, et al. (2006). "Glutamic acid in withdrawal and weaning in patients classified according to Cloninger's and Lesch's typologies." Alcohol Alcohol **41**(5): 505-11.
182. Wetterling, T., M. Driessen, et al. (2001). "The severity of alcohol withdrawal is not age dependent." Alcohol Alcohol **36**(1): 75-8.
183. Wetterling, T., R. D. Kanitz, et al. (1997). "A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale)." Alcohol Alcohol **32**(6): 753-60.
184. Wilhelm, J., A. Heberlein, et al. (2011). "Prolactin serum levels during alcohol withdrawal are associated with the severity of alcohol dependence and withdrawal symptoms." Alcohol Clin Exp Res **35**(2): 235-9.
185. Willford, J. A., L. S. Chandler, et al. (2010). "Effects of prenatal tobacco, alcohol and marijuana exposure on processing speed, visual-motor coordination, and interhemispheric transfer." Neurotoxicol Teratol **32**(6): 580-8.
186. Williams, D., J. Lewis, et al. (2001). "A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome." Alcohol Alcohol **36**(2): 104-8.
187. Wober, C., C. Wober-Bingol, et al. (1999). "Postural control and lifetime alcohol consumption in alcohol-dependent patients." Acta Neurol Scand **99**(1): 48-53.

188. Wober, C., C. Wober-Bingol, et al. (1998). "Ataxia of stance in different types of alcohol dependence--a posturographic study." Alcohol Alcohol **33**(4): 393-402.
189. Wojnar, M., Z. Bizon, et al. (1999). "Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens." Alcohol Clin Exp Res **23**(2): 204-8.
190. Zahr, N. M., A. L. Pitel, et al. (2010). "Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function." Neuropsychol Rev **20**(3): 280-9.
191. Zahr, N. M. and E. V. Sullivan (2008). "Translational Studies of Alcoholism: Bridging the Gap." Alcohol Res Health **31**(3): 215-230.
192. Zimatkin, S. M., N. A. Oganessian, et al. (2011). "Acetate-dependent mechanisms of inborn tolerance to ethanol." Alcohol Alcohol **46**(3): 233-8.

### **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".

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Скрининг-въпросник за алкохолна злоупотреба или зависимост CAGE (клетка)

- Cut** Някога почувствали ли сте, че трябва да намалите пиенето?
- Annoyed** Дразнили ли сте се от това, че хората Ви критикуват заради пиенето?
- Guilty** Чувствали ли сте вина поради това, че пиете?
- Eye-opener** Случва ли се сутринта първо да пийнете, за да се успокоите, да се отървете от махмурлук или просто за да започнете деня?

**Резултат:** 1 положителен отговор е позитивна индикация и предполага по-нататъшна оценка и проследяване.

## Приложение 2

### Въпросник за подбор на лица (пациенти или контроли)

по дисертация на тема „Обективно мониториране на абстинентен синдром при алкохолизъм” с докторант д-р Васил Пламенов Женков, научен ръководител доц. Светлозар Хараланов, д.м.н.

Име:

1. Актуален физически алкохолен абстинентен синдром – да/не
2. Състояние след детоксификация от алкохолен абстинентен синдром – да/не
3. Актуална алкохолна интоксикация – да/не
4. Наркотична зависимост (с изкл. на никотин и кофеин) – да/не
5. Близки от първа линия с алкохолна или наркотична зависимост – да/не

Кой:

6. Психиатрична коморбидност – да/не
7. Неврологична коморбидност – да/не
8. Соматична коморбидност – да/не
9. Остри медицински състояния през последните 6 месеца – да/не

Дата:

Изследвал: д-р Женков

# **M.I.N.I.**

## **Мини Интернационално Невропсихиатрично Интервю**

**Bulgarian Version 5. 0. 0**

**DSM - IV**

**Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine**  
Болница Салпетриер – Париж, Франция

**D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan**  
Университет на Южна Флорида – Тампа, САЩ

*Bulgarian version translated by:*

**L. Hranov, V. Negovanska**

University Hospital of Neurology and Psychiatry – Sofia – BULGARIA

*Backtranslation by A. Rousseva*

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Всички права запазени. Никая част от този документ не може да се възпроизвежда или разпространява по какъвто и да е начин, включително чрез фотокопия или чрез каквато и да е система за складиране, или възстановяване на информация, без предварително писмено разрешение от авторите. Изследователи и клиницисти, работещи в нетърговски или обществени организации (като университети, болници и правителствени институции) могат да правят копия на M.I.N.I. за собствените си клинични и изследователски цели.



### Приложение 3

<b>ИМЕ НА ПАЦИЕНТА:</b> _____	<b>НОМЕР НА ПРОТОКОЛА:</b> _____
<b>ДАТА НА РАЖДАНЕ:</b> _____	<b>Начало на Интервюто:</b> _____
<b>ИМЕ НА ИНТЕРВЮИРАЦИЯ:</b> _____	<b>Край на Интервюто:</b> _____
<b>ДАТА НА ИНТЕРВЮТО:</b> _____	<b>ОБЩО ВРЕМЕ:</b> _____

M.I.N.I. 5.0.0 / Bulgarian version / DSM-IV / current

МОДУЛИ	ВРЕМЕННИ РАМКИ	
А. ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД	Настоящ (през последните 2 седмици) + Пожизнен	
А'. ГДЕ с меланхолични характеристики	Настоящ (през последните 2 седмици)	<u>Допълнителен</u>
Б. ДИСТИМИЯ	Настояща (през последните 2 години)	
В. СУИЦИДАЛИТЕТ	Настоящ (през последния месец)	
Г. (ХИПО)МАНИЕН ЕПИЗОД	Настоящ + Пожизнен	
Д. ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО	Пожизнено + Настоящо (през последния месец)	
Е. АГОРАФОБИЯ	Настояща	
Ж. СОЦИАЛНА ФОБИЯ	Настояща (през последния месец)	
З. ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО	Настоящо (през последния месец)	
И. ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО	Настоящо (през последния месец)	<u>Допълнителен</u>
Й. ЗАВИСИМОСТ / ЗЛОУПОТРЕБА С АЛКОХОЛ	Настояща (през последните 12 месеца)	
К. ЗАВИСИМОСТ / ЗЛОУПОТРЕБА С ЛЕКАРСТВА (не с алкохол)	Настояща (през последните 12 месеца)	
Л. ПСИХОТИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА	Пожизнени + Настоящи	
М. АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА	Настояща (през последните 3 месеца)	
Н. БУЛИМИЯ НЕВРОЗА	Настояща (през последните 3 месеца)	
О. ГЕНЕРАЛИЗИРАНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО	Настоящо (през последните 3 месеца)	
П. АНТИСОЦИАЛНО ЛИЧНОСТОВО РАЗСТРОЙСТВО	Пожизнено	<u>Допълнителен</u>

### ОБЩИ УКАЗАНИЯ

M.I.N.I. е замислено като кратко (ср. 18,7±11,6 мин.; средна алгебрична стойност 15 мин.) структурирано диагностично интервю, изследващо основните психиатрични разстройства по Ос I на DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). M.I.N.I. може да се използва от клиницисти след кратко обучение. Лица, които нямат медицинско образование и клинична практика трябва да преминат през по-интензивно обучение.

#### • Интервю :

За да може интервюто да трае възможно най-кратко, уведовете пациента, че ще извършите клинично интервю, което има по-строга структура от обичайното и съдържа много конкретни въпроси за различни психологически проблеми, изискващи отговор с “да” или “не”.

#### • Общ формат :

M. I. N. I. е разделено на **модули**, обозначени чрез букви. всяка от тях отговаряща на определена диагностична категория.

- В началото на всеки модул (с изключение на този за психотичните разстройства) са представени върху сива подложка, **филтриращи въпроси**, съответстващи на основните критерии, които определят разстройството.
- В края на всеки модул една или повече **диагностични рамки** позволяват на клинициста да посочи дали пациентът отговаря на диагностичните критерии.

#### • Предварителни уговорки :

*Изреченията, изписани с « малки букви », трябва да се изчетат на пациента, точно както са написани, за да може оценката на диагностичните критерии да се извършва по стандартен начин.*

*Изреченията, изписани с « ГЛАВНИ БУКВИ », не трябва да се четат на пациента. Това са инструкции за интервюиращия, чрез които се подпомага количествената оценка на диагностичните алгоритми.*

*Изреченията, изписани с « удебелен шрифт », посочват времевата рамка, в която се търсят симптомите. Интервюиращият трябва да ги изчита на глас толкова пъти, колкото е необходимо. Само симптомите, изявили се в съответната указана времева рамка, трябва да се имат предвид при оценяване на отговорите.*

*Изреченията в (скоби) представляват клинични примери за конкретния симптом. Те могат да се изчетат на пациента, за да изяснят зададения въпрос.*

*Отговорите, над които има стрелка ( → ) посочват, че един от необходимите за диагнозата критерии, не е изпълнен. В такъв случай интервюиращият трябва да се прехвърли към края на модула, да отбележи « НЕ » във всички диагностични рамки и след това да премине към следващия модул.*

*Когато термините са разделени чрез коса напречна черта ( / ), интервюиращият трябва да изчете само тези симптоми, за които е известно, че са налице при конкретния пациент (вж. напр. въпр. А3).*

#### • Инструкции за оценяване:

Всички зададени въпроси трябва да бъдат оценени. Оценката се поставя отдясно на всеки въпрос, чрез очертаване на кръг около ДА или НЕ, в зависимост от отговора на пациента.

Клиницистът трябва да е сигурен, че пациентът е осмислил всеки един от термините на въпроса (в частност времева рамка, честота, алтернатива “и/или”).

Симптоми, които могат да се обяснят по-добре чрез органична причина или чрез употреба на алкохол, наркотици или медикаменти, не трябва да бъдат оценявани с ДА. Интервюто M.I.N.I. Plus съдържа въпроси, които проучват тези аспекти.

За каквито и да е въпроси, предложения, необходимост от обучение или от информация за изменения в M.I.N.I., Ви молим да се обръщате към:

David SHEEHAN, M.D., M.B.A.  
University of South Florida  
Institute for Research in Psychiatry  
3515 East Fletcher Avenue  
Tampa, FL USA 33613-4788  
tel : +1 813 974 4544  
fax : +1 813 974 4575  
e-mail : dsheehan@com1.med.usf.edu

Yves LECRUBIER, M.D. / Thierry HERGUETA, PsyD.  
INSERM U302  
Hôpital de la Salpêtrière  
47, boulevard de l'Hôpital  
F. 75651 PARIS - FRANCE  
tel : +33 (0) 1 42 16 16 59  
fax : +33 (0) 1 45 85 28 00  
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

### Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

#### А. ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

A1	През последните две седмици, били ли сте особено тъжни, с понижено настроение, потиснати, през по-голямата част на деня и почти всеки ден?	НЕ	ДА	1
A2	През последните две седмици, били ли сте с понижен интерес към повечето неща или по-малко способни да се радвате на нещата, които са Ви радвали обикновено, през по-голямата част от времето?	НЕ	ДА	2
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А1 ИЛИ А2?	→ НЕ	ДА	
A3	<b>През последните две седмици, докато се чувствахте потиснати и/или с понижен интерес към повечето неща:</b>			
a	Бил ли е апетитът Ви намален или повишен почти всеки ден <u>или</u> Вашето тегло намаля ли, или увеличи ли се, без да полагате целенасочени усилия за това (напр. ±5% от телесното тегло в рамките на един месец при общо тегло 70 кг)?	НЕ	ДА	3
б	Имали ли сте проблеми със съня почти всяка нощ (трудно заспиване, събуждане през нощта, много рано сътрин или прекомерно спане)?	НЕ	ДА	4
в	Говорили ли сте или движили ли сте се по-бавно от обикновено, или напротив, чувствали ли сте се неспокойни и неспособни да останете на едно място, и това почти всеки ден?	НЕ	ДА	5
г	Чувствали ли сте се уморени или лишени от енергия почти всеки ден?	НЕ	ДА	6
д	Чувствали ли сте се нищожни или виновни почти всеки ден?	НЕ	ДА	7
е	Имали ли сте затруднения да се концентрирате или да взимате решения почти всеки ден?	НЕ	ДА	8
ж	Имали ли сте многократно мисли, като тези, че ще е по-добре да сте мъртви или обмисляли ли сте да се самонараните?	НЕ	ДА	9
A4	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ А3? (ИЛИ 4 ОТГОВОРА ОТ А3, АКО А1 <u>ИЛИ</u> А2 СА ПОЛУЧИЛИ ОЦЕНКА НЕ)	НЕ                      ДА <b>НАСТОЯЩ ГОЛЯМ                  ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД</b>		
	АКО ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВАРЯ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА НАСТОЯЩ ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД (А4 = ДА):			
A5 a	Имали ли сте някога през живота си други периоди, траещи две седмици или повече, по време на които сте се чувствали потиснати или с понижен интерес към повечето неща, и през които сте имали проблемите, за които говорихме досега?	→ НЕ	ДА	10
б	Имаше ли между сегашния епизод и последния Ви депресивен епизод интервал от поне два месеца, през които да не сте били потиснати и/или с понижен интерес към повечето неща?	НЕ	ДА	11
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А5б?	НЕ                      ДА <b>МИНАЛ ГОЛЯМ                  ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД</b>		

## Приложение 3

→ **ОЗНАЧАВА:** ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### **А'. ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД С МЕЛАНХОЛИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ (допълнителен)**

АКО ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВАРЯ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА НАСТОЯЩ ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД (**A4 = ДА**), ИЗСЛЕДВАЙТЕ И СЛЕДНОТО:

А6а	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А2?	НЕ	ДА	12
б	По време на най-тежкия период от сегашния депресивен епизод, бяхте ли загубили способността си да реагирате на нещата, които преди това са Ви носили удоволствие или са Ви развеселявали?	НЕ	ДА	13
	<b>АКО НЕ:</b> Когато се случи нещо хубаво, то не успява ли да Ви накара да се почувствате по-добре, та макар и временно ?			
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А6а <u>ИЛИ</u> НА А6б?	→ НЕ	ДА	

**По време на последните две седмици, когато се чувствате потиснати и с понижен интерес към повечето неща:**

А7 а	Чувствали ли сте се потиснати по начин, различаващ се от преживяването, което имате при смъртта на някой близък?	НЕ	ДА	14
б	Чувствали ли сте се почти всеки ден редовно по-зле сутринта?	НЕ	ДА	15
в	Будили ли сте се почти всеки ден, поне 2 часа преди обичайното за Вас време, без да можете да заспите отново след това?	НЕ	ДА	16
г	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А3в?	НЕ	ДА	17
д	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА А3а (АНОРЕКСИЯ ИЛИ ЗАГУБА НА ТЕГЛО)?	НЕ	ДА	18
е	Чувствали ли сте вина, която да е била прекомерна или преувеличена спрямо реалната ситуация?	НЕ	ДА	19

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ А7?

НЕ	ДА
<b>ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД С меланхолични характеристики НАСТОЯЩ</b>	

## Приложение 3

➔ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### Б. ДИСТИМИЯ

АКО ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВАРЯ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД, НЕ ИЗСЛЕДВАЙТЕ ТОЗИ МОДУЛ

Б1	През последните две години, чувствали ли сте се тъжни, с понижено настроение, потиснати през повечето време?	➔ НЕ	ДА	20				
Б2	По време на този период, случвало ли Ви се е да се почувствате добре за повече от два месеца?	НЕ	➔ ДА	21				
Б3	<b>Откакто се чувствате потиснати през повечето време:</b>							
а	Измени ли се значително апетитът Ви?	НЕ	ДА	22				
б	Имате ли трудности със съня или спите ли прекалено много?	НЕ	ДА	23				
в	Чувствате ли се уморени или лишени от енергия?	НЕ	ДА	24				
г	Загубили ли сте вяра в себе си?	НЕ	ДА	25				
д	Имате ли трудности да се концентрирате или да взимате решения?	НЕ	ДА	26				
е	Имате ли чувство за безнадежност?	НЕ	ДА	27				
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 2 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ Б3?	➔ НЕ	ДА					
Б4	Тези проблеми причиняват ли Ви значително страдание или пречат ли Ви на работното място, на отношенията Ви с другите, или в други области важни за Вас?	➔ НЕ	ДА	28				
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Б4?	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tbody> <tr> <td>НЕ</td> <td>ДА</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>ДИСТИМИЯ НАСТОЯЩА</b></td> </tr> </tbody> </table>			НЕ	ДА	<b>ДИСТИМИЯ НАСТОЯЩА</b>	
НЕ	ДА							
<b>ДИСТИМИЯ НАСТОЯЩА</b>								

## Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### В. СУИЦИДАЛИТЕТ

#### През последния месец:

V1	Мислили си сте, че ще е по-добре да сте мъртви или пък искало ли Ви се е да сте мъртви?	НЕ	ДА	1
V2	Искали ли сте да се самонараните?	НЕ	ДА	2
V3	Искали ли сте да се самоубиете?	НЕ	ДА	3
V4	Имали ли сте план за самоубийство?	НЕ	ДА	4
V5	Опитвали ли сте да се самоубиете?	НЕ	ДА	5

#### През целия си живот досега,

V6	Правили ли сте някога опит за самоубийство?	НЕ	ДА	6
----	---	----	----	---

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТ ГОРНИТЕ ОТГОВОРИ?

АКО ДА, УТОЧНЕТЕ СТЕПЕНТА НА СУИЦИДНИЯ РИСК, КАКТО СЛЕДВА:

**V1 или V2 или V6 = ДА : НИСЪК**  
**V3 или (V2 + V6) = ДА : УМЕРЕН**  
**V4 или V5 или (V3 + V6) = ДА : ВИСОК**

НЕ	ДА
<b>СУИЦИДЕН РИСК НАСТОЯЩ</b>	
<b>НИСЪК УМЕРЕН ВИСОК</b>	

## Приложение 3

➔ **ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ**

### Г. (ХИПО) МАНИЕН ЕПИЗОД

Г1 а	Имали ли сте някога период, през който сте били толкова приповдигнати или изпълнени с енергия, или самоувереност, че това да Ви създаде неприятности, или другите да са смятали, че не сте в нормалното Ви състояние (Това не се отнася за моментите, в които сте били под влиянието на наркотици или алкохол.)? АКО ПАЦИЕНТЪТ Е ОЗАДАЧЕН ИЛИ НЕ Е НАЯСНО КАКВО ИМАТЕ ПРЕДВИД ПОД "ПРИПОВДИГНАТИ" ИЛИ "ИЗПЪЛНЕНИ С ЕНЕРГИЯ", ИЗЯСНЕТЕ ТОВА, КАКТО СЛЕДВА: Под " приповдигнати " или " изпълнени с енергия " имам предвид да имате повишено настроение, да бъдете прекалено активни, да е повишена творческата Ви сила, мотивацията Ви или да имате импулсивно поведение.	НЕ	ДА	1
б	Чувствате ли се в момента приповдигнати или изпълнени с енергия?	НЕ	ДА	2
Г2 а	Имали ли сте някога период, в който да сте били толкова раздразнителни, че да сте влизали в спорове, в словесни или физически стълкновения или сте крещали на хора извън Вашето семейството? Забелязвали ли сте или други хора обръщали ли са Ви внимание, че сте по-раздразнителни, или че реагирате прекомерно в сравнение с останалите, дори и в ситуации, в които смятате, че имате право (Това не се отнася за моментите, в които сте били под влиянието на наркотици или алкохол.)?	НЕ	ДА	3
б	Чувствате ли се в момента прекомерно раздразнителни?	НЕ	ДА	4
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Г1а <u>ИЛИ</u> НА Г2а?	➔ НЕ	ДА	
Г3	АКО Г1б ИЛИ Г2б = ДА: ИЗСЛЕДВАЙТЕ САМО НАСТОЯЩИЯ ЕПИЗОД АКО Г1б И Г2б = НЕ: ИЗСЛЕДВАЙТЕ НАЙ-ТЕЖКИЯ МИНАЛ ЕПИЗОД			
	<b>Когато се чувствате приповдигнати, изпълнени с енергия/ раздразнителни:</b>			
а	Имали ли сте чувството, че бихте могли да направите неща, на които другите не са способни или смятали ли сте се за особено важна личност?	НЕ	ДА	5
б	Нуждаели ли сте се от по-малко сън, отколкото обикновено (напр. да сте се чувствали отпочинали след само няколко часа сън)?	НЕ	ДА	6
в	Говорили ли сте прекалено много без да спирате или толкова бързо, че на хората да им е трудно да Ви разберат?	НЕ	ДА	7
г	Мислите в главата Ви препускали ли са толкова бързо, че да не можете добре да ги следвате?	НЕ	ДА	8
д	Били ли сте толкова разсеян, че всяко малко прекъсване да може да Ви накара да загубите връзката на това, което сте правили или мислили?	НЕ	ДА	9
е	Били ли сте толкова активни, че това да тревожи хората около Вас?	НЕ	ДА	10

### Приложение 3

→ **ОЗНАЧАВА:** ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

- ж Искало ли Ви се е толкова много да се занимавате с приятни неща, че чак да пренебрегвате евентуалните им рискове или последствия (напр. неразумно харчене, непредпазливо шофиране или необичайни сексуални действия)?
- НЕ      ДА      11
- ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ Г3  
ИЛИ НА 4 АКО Г1а=НЕ (МИНАЛ ЕПИЗОД) ИЛИ Г1б = НЕ (НАСТОЯЩ ЕПИЗОД)?
- НЕ      ДА
- Г4 Тези проблеми продължавали ли са най-малко една седмица и пречили ли са Ви на работното място/в училище, на отношенията Ви с другите, или в други области важни за Вас,  
**или** налагало ли се да Ви настанят в болница, поради тези проблеми?  
АКО ДА, НА КОЕТО И ДА Е ОТ ТЕЗИ ТВЪРДЕНИЯ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА ДА
- НЕ      ДА      12

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА НЕ НА Г4?

АКО ДА, УТОЧНЕТЕ ДАЛИ ИЗСЛЕДВАНИЯТ ЕПИЗОД Е НАСТОЯЩ ИЛИ МИНАЛ

НЕ	ДА
<b>ХИПОМАНИЕН ЕПИЗОД</b>	
<i>НАСТОЯЩ</i>	<input type="checkbox"/>
<i>МИНАЛ</i>	<input type="checkbox"/>

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Г4?

АКО ДА, УТОЧНЕТЕ ДАЛИ ИЗСЛЕДВАНИЯТ ЕПИЗОД Е НАСТОЯЩ ИЛИ МИНАЛ

НЕ	ДА
<b>МАНИЕН ЕПИЗОД</b>	
<i>НАСТОЯЩ</i>	<input type="checkbox"/>
<i>МИНАЛ</i>	<input type="checkbox"/>



## Приложение 3

→ **ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ**

### Д. ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО

Д1	Имали ли сте повече от един случай на пристъпи или кризи, при които сте се почувствали внезапно разтревожени, уплашени, или дискомфортно, дори в ситуации, в които повечето хора не биха се чувствали така? Стигали ли са тези пристъпи до максимума си за по-малко от 10 минути? ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА ДА, САМО АКО ПРИСТЪПИТЕ ДОСТИГАТ ДО МАКСИМУМА СИ ЗА ПО-МАЛКО ОТ 10 МИНУТИ	НЕ	ДА	1
	АКО Д1 = НЕ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА НЕ НА Д5 И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Е1			
Д2	Случвало ли се е, дори и отдавна, някой от тези пристъпи или кризи да се явят неочаквано или без причина? АКО Д2 = НЕ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА НЕ НА Д5 И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Е1	НЕ	ДА	2
Д3	След един или повече подобни пристъпи, имали ли сте вече период, траещ най-малко един месец, по време на който сте изпитвали постоянно страх да не получите други пристъпи или пък сте се тревожили за последствията им? АКО Д3 = НЕ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА НЕ НА Д5 И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Е1	НЕ	ДА	3
Д4	<b>По време на най-тежкия пристъп, който можете да си спомните:</b>			
а	Прескачало ли е сърцето Ви, ускорявал ли се е пулса Ви, имали ли сте сърцебиене?	НЕ	ДА	4
б	Потели ли са се и ставали ли са лепкави ръцете Ви?	НЕ	ДА	5
в	Треперели ли сте?	НЕ	ДА	6
г	Имали ли сте недостиг на въздух или чувството, че се задушавате?	НЕ	ДА	7
д	Усещали ли сте задавяне или буца в гърлото?	НЕ	ДА	8
е	Имали ли сте болка, натиск в гърдите?	НЕ	ДА	9
ж	Гадело ли Ви се е, болял ли Ви е стомахът, получавали ли сте внезапно диария?	НЕ	ДА	10
з	Чувствали ли сте се замаяни, нестабилни или готови да припаднете?	НЕ	ДА	11
и	Имали ли сте чувството, че нещата, които са около Вас, са странни или нереални, или чувствали ли сте се извън тялото си, отделени от него?	НЕ	ДА	12
й	Страхували ли сте се, че губите контрол над себе си или че полудявате?	НЕ	ДА	13
к	Страхували ли сте се, че умирате?	НЕ	ДА	14
л	Имали ли сте изтръпналост или сърбежи в някои части на тялото Ви?	НЕ	ДА	15
м	Усещали ли сте топли или студени вълни?	НЕ	ДА	16
Д5	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 4 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ Д4?  АКО Д5 = НЕ, ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Д7	НЕ	ДА	
		<i>Паническо разстройство Пожизнено</i>		
Д6	През последния месец, имали ли сте повтарящи се (най-малко 2) подобни пристъпи, придружени с траен страх, че ще получите нов пристъп?  АКО Д6 = ДА, ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Е	НЕ	ДА	17
		<i>Паническо разстройство Настоящо</i>		
Д7	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 1, 2 ИЛИ 3 ОТГОВОРА ОТ Д4?  <i>Пристъпи с ограничена Симптоматика Пожизнени</i>	НЕ	ДА	18

**M.I.N.I. 5.0.0** Bulgarian version / DSM-IV / current (August 1998)

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine (INSERM-PARIS, FRANCE) / D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan (University of South Florida-TAMPA, USA) translated into Bulgarian by L. Hranov & backtranslated by A. Rousseva

## Приложение 3

→ **ОЗНАЧАВА:** ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### Е. АГОРАФОБИЯ

E1	Чувствали ли сте тревога или особено неспокойство в места или в ситуации, от които би било трудно да се избяга и където не би могла да бъде получена помощ в случай на панически пристъп - напр. когато се намирате в тълпа, стоите на опашка, сте сами извън дома или вкъщи, пресичате мост или пътувате в автобус, влак, или кола?	НЕ      ДА	19
----	--	------------	----

АКО **E1 = НЕ**, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА **НЕ** НА **E2**

E2	Страхувахте ли се толкова от тези ситуации, че да ги отбягвате, да ги понасяте много трудно или да имате нужда от придружител, за да се изправите срещу тях?	НЕ      ДА	20
----	--	------------	----

*Агорафобия  
Настояща*

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **НЕ** НА **E2** (НАСТОЯЩА АГОРАФОБИЯ)  
и  
ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА **Д6** (НАСТОЯЩО ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО)?

НЕ                      ДА

**ПАНИЧЕСКО  
РАЗСТРОЙСТВО  
без Агорафобия  
НАСТОЯЩО**

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА **E2** (НАСТОЯЩА АГОРАФОБИЯ)  
и  
ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА **Д6** (НАСТОЯЩО ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО)?

НЕ                      ДА

**ПАНИЧЕСКО  
РАЗСТРОЙСТВО  
с Агорафобия  
НАСТОЯЩО**

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА **E2** (НАСТОЯЩА АГОРАФОБИЯ)  
и  
ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **НЕ** НА **Д5** (ПОЖИЗНЕНО ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО)?

НЕ                      ДА

**АГОРАФОБИЯ  
без предходно  
Паническо разстройство  
НАСТОЯЩА**

### Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

#### Ж. СОЦИАЛНА ФОБИЯ

Ж1	През последния месец, чувствали ли сте страх или неудобство да Ви наблюдават, да сте център на внимание, или бояли ли сте се да не бъдете унижени в ситуации, като изказване и хранене пред хора, писане под погледа на някого или престой в общество по време на събирания?	→ НЕ	ДА	1
Ж2	Намирате ли този страх за прекомерен или необоснован?	→ НЕ	ДА	2
Ж3	Страхувате ли сте се толкова от тези ситуации, че да ги избягвате или да Ви е трудно да се изправяте срещу тях?	→ НЕ	ДА	3
Ж4	Този страх причинява ли Ви значително страдание или пречи ли Ви на работното място, или на отношенията Ви с другите?	НЕ	ДА	4

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Ж4?

НЕ                      ДА

**СОЦИАЛНА ФОБИЯ  
НАСТОЯЩА**

### Приложение 3

➔ **ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ**

#### 3. ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

31 През последния месец, имали ли сте често неприятни, неподходящи или мъчителни мисли, импулси или представи, които да са се възвръщали безпрестанно, дори и когато не сте искали това, като мисълта, че сте мръсни, **или** имате микроби, **или** че ще навредите някому, дори ако не искате това, **или** че ще извършите нещо импулсивно, **или** свръхангажираност със сексуални мисли, нестихващи съмнения, **или** нужда нещата да са в определен ред?

НЕ      ДА      1

НЕ ВЗИМАЙТЕ ПРЕДВИД ПРЕКОМЕРНИ ТРЕВОГИ, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ОБИКНОВЕНИ ЖИТЕЙСКИ ПРОБЛЕМИ.

НЕ ВЗИМАЙТЕ ПРЕДВИД БЕЗПОКОЙСТВА, СВЪРЗАНИ ПРЯКО С РАЗСТРОЙСТВА НА ХРАНЕНЕТО, СЕКСУАЛНИ ОТКЛОНЕНИЯ, КОМАРДЖИЙСТВО ИЛИ ЗЛОУПОТРЕБА С АЛКОХОЛ ИЛИ НАРКОТИЦИ, ЗАЩОТО ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА ИЗВЛИЧА УДОВОЛСТВИЕ ОТ ТАЗИ ДЕЙНОСТ И ДА ЖЕЛАЕ ДА Й СЕ СЪПРОТИВЯВА, САМО ПОРАДИ ОТРИЦАТЕЛНИТЕ Й ПОСЛЕДСТВИЯ.

АКО 31 = НЕ, ПРЕМИНЕТЕ КЪМ 34

32 Опитвали ли сте се, безуспешно, да устоите на тези мисли, да ги игнорирате или да се отървете от тях?

НЕ      ДА      2

АКО 32 = НЕ, ПРЕМИНЕТЕ КЪМ 34

33 Смятате ли, че тези натрапчиви мисли, произлизат от Вашия ум и че не са Ви вложени отвън?

НЕ      ДА      3

34 През последния месец, изпитвали ли сте нужда да правите някои неща безпрестанно, без да можете да се въздържите, като да си миете ръцете, да броите или да проверявате нещо многократно, или да подреждате, да събирате предмети, или да извършвате други суеверни ритуали?

НЕ      ДА      4

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА 33 ИЛИ НА 34?

➔  
НЕ      ДА

35 Смятате ли, че тези натрапливи мисли и/или тези натрапливи действия, са необосновани, абсурдни или прекомерни?

➔  
НЕ      ДА      5

36 Тези натрапливи мисли и/или повтарящи се действия пречат ли значимо на ежедневните Ви дейности, на работното Ви място или на отношенията Ви с другите, или отнемат ли Ви повече от един час на ден?

НЕ      ДА      6

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА **ДА** НА 36?

НЕ      ДА

**ОБСЕСИВНО-  
КОМПУЛСИВНО  
РАЗСТРОЙСТВО  
НАСТОЯЩО**

## Приложение 3

➔ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### И. ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО (допълнителен)

И1	Преживявали ли сте или присъствали ли сте някога, или налагало ли Ви се е някога да се справяте с изключително травмиращо събитие, по време на което са починали други хора, или Ви са самият или други хора са били тежко ранени, или засегнати физически? ПРИМЕР ЗА ТРАВМИРАЩО СЪБИТИЕ: СЕРИОЗНА КАТАСТРОФА, СЕКСУАЛНО ИЛИ ФИЗИЧЕСКО НАПАДЕНИЕ, АТЕНТАТ, ЗАДЪРЖАНЕ КАТО ЗАЛОЖНИК, ОТВЛИЧАНЕ, ГРАБЕЖ, ПОЖАР, ОТКРИВАНЕ НА ТРУП, НЕОЧАКВАНА СМЪРТ, ВОЙНА, ПРИРОДНО БЕДСТВИЕ...	➔ НЕ	ДА	1
И2	През последния месец, мислили ли сте по мъчителен начин за това събитие, сънували ли сте го или имали ли сте често усещането, че го преживявате наново?	➔ НЕ	ДА	2
И3	<b>През последния месец:</b>			
а	Избягвали ли сте да мислите за събитието или отбягвали ли сте неща, които Ви напомнят за него?	НЕ	ДА	3
б	Имали ли сте затруднения да си припомните това, което се е случило?	НЕ	ДА	4
в	Загубили ли сте интерес към нещата, които са Ви харесвали преди това?	НЕ	ДА	5
г	Чувствали ли сте се откъснати от всичко или отчуждени от другите хора?	НЕ	ДА	6
д	Чувствата Ви били ли са притъпени, сякаш вече не сте способни да обичате?	НЕ	ДА	7
е	Имали ли сте чувството, че животът Ви никога вече няма да бъде същият, че вече няма да гледате на бъдещето по същия начин?	НЕ	ДА	8
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ И3?	➔ НЕ	ДА	
И4	<b>През последния месец:</b>			
а	Имали ли сте трудности със съня?	НЕ	ДА	9
б	Станали ли сте особено раздразнителни или нервирали ли сте се лесно?	НЕ	ДА	10
в	Имали ли сте затруднения да се концентрирате?	НЕ	ДА	11
г	Били ли сте нервни или постоянно нащрек?	НЕ	ДА	12
д	Стряскали ли сте се лесно?	НЕ	ДА	13
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 2 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ И4?	➔ НЕ	ДА	
И5	През последния месец, тези проблеми пречили ли са значимо на ежедневните Ви дейности, на работното Ви място или на отношенията Ви с другите?	НЕ	ДА	14

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА И5?

НЕ                      ДА  
**ПОСТТРАВМАТИЧНО  
СТРЕСОВО  
РАЗСТРОЙСТВО  
НАСТОЯЩО**

## Приложение 3

➔ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### Й. ЗЛОУПОТРЕБА И ЗАВИСИМОСТ ОТ АЛКОХОЛ

Й1	През последните 12 месеца, поемали ли сте, в 3 или повече случая, еквивалента на 1 бутилка вино (или 3 чаши твърд алкохол), за по-малко от 3 часа?	➔ НЕ	ДА	1
Й2	<b>През последните 12 месеца:</b>			
а	Имали ли сте нужда да пиете повече, за да получите същия ефект, който сте получавали преди?	НЕ	ДА	2
б	Когато сте пиели по-малко, треперили ли са ръцете Ви, изпотявали ли сте се, чувствали ли сте се неспокойни? Или случвало ли Ви се е да пиете, за да избегнете тези проблеми или да избегнете да имате махмурлук? АКО ДА, НА КОЕТО И ДА Е ОТ ТЕЗИ ТВЪРДЕНИЯ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА ДА	НЕ	ДА	3
в	В моментите, в които сте пиели, случвало ли Ви се е често, да изпиете повече, отколкото сте били планирали в началото?	НЕ	ДА	4
г	Опитвали ли сте се неуспешно да намалите или прекратите Вашата консумация?	НЕ	ДА	5
д	В дните, в които сте пиели, отделяли ли сте значителна част от времето си за придобиване, използване или за възстановяване от ефектите на алкохола?	НЕ	ДА	6
е	Отделяли ли сте по-малко време за работа, за любими дейности или за общуване с други хора, поради пиенето?	НЕ	ДА	7
ж	Продължавали ли сте да пиете, макар и знаейки, че това ще Ви създаде здравословни или психологически проблеми?	НЕ	ДА	8

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ Й2?

НЕ                      ДА  
**ЗАВИСИМОСТ ОТ  
АЛКОХОЛ  
НАСТОЯЩА**

ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВАРЯ ЛИ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ЗАВИСИМОСТ ОТ АЛКОХОЛ?

НЕ                      ➔  
ДА

### Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

#### ЙЗ През последните 12 месеца:

- |   |  |    |    |    |
|---|--|----|----|----|
| а | Били ли сте под влиянието на алкохол, когато сте имали други задължения в работата (/в училище) или вкъщи? Това създавало ли е някакви проблеми?<br>ОЦЕНЕТЕ С ДА, САМО АКО ТОВА Е ПРИЧИНИЛО ПРОБЛЕМИ | НЕ | ДА | 9  |
| б | Случвало ли Ви се е да бъдете под влиянието на алкохол, в ситуация, съпроводена със значителен физически риск, като шофиране на кола, каране на велосипед, използване на машини, и пр.?              | НЕ | ДА | 10 |
| в | Имали ли сте някакви проблеми със закона, поради пиенето, като необузвано поведение или арест?   | НЕ | ДА | 11 |
| г | Продължавали ли сте да пиете, макар и знаейки, че това предизвиква проблеми със семейството Ви или с други хора?   | НЕ | ДА | 12 |

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ ЙЗ?

НЕ                      ДА

**ЗЛОУПОТРЕБА С  
АЛКОХОЛ  
НАСТОЯЩА**

СПИСЪК НА ВЕЩЕСТВАТА

АМФЕТАМИН

КАНАБИС

КОКАИН

КОДЕИН

КРЕК КОКАИН

DICONAL

ЕКСТАЗИ

ЕТЕР

КОКАИН СВОБОДНА

ОСНОВА

БЕНЗИН

ЛЕПИЛО

ТРЕВА

ХАШИШ

ХЕРОИН

ЛСД

МАРИХУАНА

МЕСКАЛИН

МЕТАДОН

МОРФИН

ОПИУМ

РАЛФИУМ

ФЕНЦИКЛИДИН

РИТАЛИН

ТЕМГЕСИС

ТЕТРАХИДРО-  
КАНАБИНОЛ

ТОЛУОЛ

ТРИХЛОРЕТИЛЕН

М. И. Н. И.



→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

**К. РАЗСТРОЙСТВА, СВЪРЗАНИ С ИЗПОЛЗВАНЕ НА НЕАЛКОХОЛНИ ПСИХОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА**

К1 Сега ще Ви покажа/ще Ви прочета ((ПОКАЖЕТЕ СПИСЪКА НА ВЕЩЕСТВАТА/ПРОЧЕТЕТЕ ПРИЛОЖЕНИЯ СПИСЪК) списък, съдържащ имената на наркотици и медикаменти, и Вие ще ми кажете поемали ли сте, повече от веднъж, някое от тези вещества, през последните 12 месеца, с цел да се приповдигнете, да се почувствате по-добре или да промените настроението си? →  
НЕ      ДА

ОКРЪЖЕТЕ ВСЯКО КОНСУМИРАНО ВЕЩЕСТВО:

Стимуланти: амфетамини, “ speed ”, crystal meth, “ rush ”, амфетамин, Риталин, хапчета за отслабване.

Кокаин: чрез смъркане, венозно, свободна основа, крек, “ speedball ”.

Наркотици: хероин, морфин, дилаудид, опиум, демерол, матеадон, кодеин, percodan, darvon.

Халюциногени: ЛСД (“ киселина ”), мескалин, кактус пейотл, фенциклидин (“ ангелски прах ”, “ миротворец ”), псилоцибин, STP, “ гъби ”, екстази, тенамфетаним.

Инхаланти: “ лепило ”, етил хлорид, азотен окис, (“ райски газ ”), амил или бутил нитрат.

Марихуана: хашиш (“ хаш ”), тетраhydroканабинол, “ pot ”, “ трева ”, “ бурен ”, “ reefer ”.

Транквилизатори: мтаквалон, Seconal (“ reds ”), Валиум, Ксанакс, Либриум, Ативан, флуразепам, Халцион, барбитурати, Транквилан.

Разни: стероиди, непредписани хапчета за сън или за отслабване. Нещо друго?

УТОЧНЕТЕ НАЙ-КОНСУМИРАНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А):

УТОЧНЕТЕ КАКВО ЩЕ СЕ ИЗСЛЕДВА ПО-ДОЛУ:

- АКО Е НАЛИЦЕ ЕДНОВРЕМЕННО ИЛИ ПОСЛЕДОВАТЕЛНО КОНСУМИРАНЕ НА МНОЖЕСТВО ВЕЩЕСТВА:  
 ВСЯКО КОНСУМИРАНО ВЕЩЕСТВО (ИЛИ КЛАС ВЕЩЕСТВА)   
 ПООТДЕЛНО  
 САМО НАЙ-КОНСУМИРАНОТО ВЕЩЕСТВО (ИЛИ КЛАС ВЕЩЕСТВА)
- АКО Е КОНСУМИРАНО ЕДНО ВЕЩЕСТВО (ЕДИН КЛАС ВЕЩЕСТВА):   
 САМО ОТДЕЛНО ВЕЩЕСТВО (ИЛИ КЛАС ВЕЩЕСТВА)

К2 **Като имате предвид консумирането на [НАЗОВЕТЕ ИЗБРАНТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА] през последните 12 месеца:**

- а Забелязали ли сте, че Ви се налага да взимате повече от [ИМЕТО НА ИЗБРАНТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], за да получите ефекта, който сте получавали преди? НЕ      ДА      1
- б Когато сте намалявали или спирали приема на [ИМЕТО НА ИЗБРАНТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], получавали ли сте симптоми на липса (болки, треперене, повишена температура, слабост, диария, гадене, изпотяване, сърцебиене, проблеми със съня, или възбуда, тревожност, раздразнителност или потиснатост)?  
 Или случвало ли Ви се е да взимате други вещества, за да не се чувствате болен (СИМПТОМИ НА ЛИПСА) или да се почувствате по-добре? НЕ      ДА      2  
 Ако ДА, НА КОЕТО И ДА Е ОТ ТЕЗИ ТВЪРДЕНИЯ, ПОСТАВЕТЕ ОЦЕНКА ДА
- в В моментите, в които сте използвали [ИМЕТО НА ИЗБРАНТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], случвало ли Ви се е често, да приемате повече, отколкото сте били планирали в началото? НЕ      ДА      3

## Приложение 3

→ **ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ**

г	Опитвали ли сте неуспешно да намалите или прекратите Вашата консумация?	НЕ	ДА	4
д	В дните, в които сте използвали [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], отделяли ли сте значителна част от времето си (>2 hours) за придобиването, използването, за възстановяване от ефектите му или за мисли, свързани с него?	НЕ	ДА	5
е	Отделяли ли сте по-малко време за работа, за любими дейности или за общуване с други хора, поради това, че се дрогирате?	НЕ	ДА	6
ж	Продължавали ли сте да взимате [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], макар и знаейки, че това ще Ви създаде здравословни или психологически проблеми?	НЕ	ДА	7
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ К2?	НЕ                      ДА  <i>ЗАВИСИМОСТ ОТ ВЕЩЕСТВО (ВЕЩЕСТВА) НАСТОЯЩА</i>		
	Уточнете веществото (веществата): _____			
	ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВАРЯ ЛИ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ЗАВИСИМОСТ ОТ ВЕЩЕСТВА?	НЕ	→ ДА	
<b>К3</b>	<b>През последните 12 месеца:</b>			
а	Били ли сте повече от един път под влиянието на [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], когато сте имали други задължения в работата (/в училище) или къщи? Това създавало ли е някакви проблеми? ОЦЕНЕТЕ С ДА, САМО АКО ТОВА Е ПРИЧИНИЛО ПРОБЛЕМИ	НЕ	ДА	8
б	Случвало ли Ви се е да бъдете под влиянието на [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО / КЛАС ВЕЩЕСТВА] , в ситуация, съпроводена със значителен физически риск, като шофиране на кола, каране на велосипед, използване на машини, и пр.?	НЕ	ДА	9
в	Имали ли сте някакви проблеми със закона, поради използването на [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], като необуздано поведение или арест?	НЕ	ДА	10
г	Продължихте ли да използвате [ИМЕТО НА ИЗБРАНТОТО ВЕЩЕСТВО/КЛАС ВЕЩЕСТВА], макар и знаейки, че това предизвиква проблеми със семейството Ви или с други хора?	НЕ	ДА	11
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ К3?	НЕ                      ДА  <i>ЗЛОУПОТРЕБА С ВЕЩЕСТВО (ВЕЩЕСТВА) НАСТОЯЩА</i>		
	Уточнете веществото (веществата): _____			

## Приложение 3

### Л. ПСИХОТИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА

ПОМОЛЕТЕ ЗА ПРИМЕР, ПРИ ВСЕКИ ВЪПРОС, ПОЛУЧИЛ ПОЛОЖИТЕЛЕН ОТГОВОР. ОЦЕНЕТЕ С ДА, САМО АКО ПРИМЕРИТЕ ЯСНО ПОКАЗВАТ ИЗКРИВЯВАНЕ НА МИСЛЕНЕТО ИЛИ НА ВЪЗПРИЯТИЯТА, ИЛИ АКО СА КУЛТУРНО НЕПРИЕМЛИВИ.

ПРЕДИ ОЦЕНЯВАНЕ, ПРОВЕРЕТЕ СТРАННИЯ ХАРАКТЕР НА ОТГОВОРИТЕ.

НАЛУДНОСТИ: ПРИВИДНО АБСУРДНИ, НЕПРАВДОПОДОБНИ И НЕОСНОВАВАЩИ СЕ НА ОБИЧАЙНИЯ ЖИТЕЙСКИ ОПИТ.

ХАЛЮЦИНАЦИИ: ГЛАС, КОМЕНТИРАЩ МИСЛИТЕ ИЛИ ПОВЕДЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТА ИЛИ МНОЖЕСТВО ГЛАСОВЕ, РАЗГОВАРЯЩИ ПОМЕЖДУ СИ.

				Причудливи		
Сега ще Ви попитам за необичайни или странни преживявания, които някои хора могат да имат.						
Л1 а	Имали ли сте някога чувството, че някой Ви следи или заговорничи срещу Вас, или че се опитва да Ви навреди?	НЕ	ДА	ДА		1
б	<b>АКО ДА:</b> Имате ли това чувство в момента?	НЕ	ДА	ДА → Л6а		2
Л2 а	Имали ли сте някога чувството, че някой може да прочете или чуе мислите Ви, или че Вие можете да прочетете или чуете мислите на другите?	НЕ		ДА		3
б	<b>АКО ДА:</b> Имате ли това чувство в момента?	НЕ		ДА → Л6а		4
Л3 а	Струвало ли Ви се е някога, че някой или някаква сила извън Вас, влага странни мисли в ума Ви, които не са Ваши собствени, или пък Ви кара да се държите по необичаен за Вас начин? Имали ли сте някога чувството, че сте обсебен?	НЕ		ДА		5
б	<b>АКО ДА:</b> Имате ли това чувство в момента?	НЕ		ДА → Л6а		6
Л4 а	Имали ли сте някога чувството, че някой Ви изпраща специални послания по телевизията, по радиото или вестниците, или че хора, които не познавате лично, се интересуват специално от Вас?	НЕ	ДА	ДА		7
б	<b>АКО ДА:</b> Имате ли това чувство в момента?	НЕ	ДА	ДА → Л6а		8
Л5 а	Случвало ли се е някога, Вашите роднини или приятели да смятат схващанията Ви за странни или неправдоподобни? ОЦЕНЕТЕ С ДА, ВСЯКАКВИ НАЛУДНИ ИДЕИ, НАПР. ЗА ВЕЛИЧИЕ, КАТАСТРОФА, ВИНА, РАЗОРЕНИЕ, ХИПОХОНДРИЯ...	НЕ	ДА	ДА		9
б	<b>АКО ДА:</b> Смятат ли те в момента схващанията Ви за странни?	НЕ	ДА	ДА		10
Л6 а	Случвало ли Ви се е някога, да чувате неща, които другите хора не могат да чуят, като гласове? ХАЛЮЦИНАЦИИТЕ СЕ ОЦЕНЯВАТ КАТО "СТРАННИ", САМО АКО ПАЦИЕНТЪТ ОТГОВОРИ С ДА НА СЛЕДНОТО: Тези гласове, коментирали ли са Вашите мисли или поведение, или множество гласове разговаряли ли са помежду си?	НЕ	ДА	ДА		11
б	<b>АКО ДА:</b> Случвало ли Ви се е това през последния месец?	НЕ	ДА	ДА → Л86		12

### Приложение 3

Л7 а	Случвало ли Ви се е някога, да имате видения в будно състояние или да виждате неща, които другите не могат да видят? ОЦЕНЕТЕ С ДА САМО АКО ВИДЕНИЯТА СА КУЛТУРНО НЕПРИЕМЛИВИ.	НЕ	ДА	13
б	<b>АКО ДА:</b> Случвало ли Ви се е това през последния месец? <u>НАБЛЮДЕНИЯ НА ИНТЕРВЮИРАЦИЯ:</u>	НЕ	ДА	14
Л8 б	ПАЦИЕНТЪТ ПОКАЗВА ЛИ В МОМЕНТА НЕСВЪРЗАНА, ДЕЗОРГАНИЗИРАНА РЕЧ ИЛИ ПРИВИДНА ЗАГУБА НА АСОЦИАЦИИТЕ?	НЕ	ДА	15
Л9 б	ПАЦИЕНТЪТ ИМА ЛИ В МОМЕНТА ДЕЗОРГАНИЗИРАНО ИЛИ КАТАТОННО ПОВЕДЕНИЕ?	НЕ	ДА	16
Л10б	НА ПРЪВ ПЛАН ЛИ СА НЕГАТИВНИ ШИЗОФРЕННИ СИМПТОМИ (КАТО ЗНАЧИМО ЕМОЦИОНАЛНО ПРИТЪПЯВАНЕ, БЕДНОСТ НА РЕЧТА, АЛОГИЯ, НЕСПОСОБНОСТ ДА СЕ ЗАПОЧНЕ ИЛИ ПОДДЪРЖА ЦЕЛЕНАСОЧЕНО ПОВЕДЕНИЕ, АВОЛИЦИЯ) ПО ВРЕМЕ НА ИНТЕРВЮТО?	НЕ	ДА	17
Л11	ОТ Л1 ДО Л10 : • ОЦЕНЕНИ ЛИ СА С ДА "СТРАННИ " 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ "б"? ИЛИ • ОЦЕНЕНИ ЛИ СА С ДА (НО НЕ СТРАННИ) 2 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ "б"?	НЕ                      ДА  <b>ПСИХОТИЧЕН СИНДРОМ НАСТОЯЩ</b>		
Л12	ОТ Л1 ДО Л7 : • ОЦЕНЕНИ ЛИ СА С ДА "СТРАННИ " 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ " а " ? ИЛИ • ОЦЕНЕНИ ЛИ СА С ДА (НО НЕ СТРАННИ) 2 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ " а " ? (ПРОВЕРЕТЕ ДАЛИ ДВАТА СИМПТОМА СА СЕ ПОЯВИЛИ В ЕДИН И СЪЩ ПЕРИОД ОТ ВРЕМЕ) ИЛИ • ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Л11 ?	НЕ                      ДА  <b>ПСИХОТИЧЕН СИНДРОМ ПОЖИЗНЕН</b>		
Л13а	АКО Л11 Е ОЦЕНЕН С ДА ИЛИ Е ПОСТАВЕНА ОЦЕНКА ДА НА ЕДНО ИЛИ ПОВЕЧЕ ТВЪРДЕНИЯ ОТ Л1 ДО Л7 :  ОЦЕНЕН ЛИ Е ПАЦИЕНТА ПОЗИТИВНО ЗА ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД (НАСТОЯЩ ИЛИ МИНАЛ) ИЛИ       МАНИЕН ЕПИЗОД (НАСТОЯЩ ИЛИ МИНАЛ)?	→	НЕ	ДА
б	Вие ми казахте по-рано, че сте имали период(и), по време на които сте се чувствали (потиснати/приповдигнати/особено раздразнителни). Схващанията и преживяванията, за които говорихме току-що (Цитирайте симптоми от Л1 до Л7, оценени с ДА), присъствали ли са единствено през периодите, в които сте се чувствали потиснати/приповдигнати/ особено раздразнителни?	НЕ	ДА	1С
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Л13б?	НЕ                      ДА  <b>РАЗСТРОЙСТВО НА НАСТРОЕНИЕТО С ПСИХОТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАСТОЯЩО</b>		

## Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### М. АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА

M1 а	Какъв е ръстът Ви?	□□□□	Cm	
б	Какво е било най-ниското Ви тегло през последните 3 месеца?	□□□□	Kg	
в	ПО-НИСКО ЛИ Е ТЕГЛОТО НА ПАЦИЕНТА ОТ КРИТИЧНАТА СТОЙНОСТ (ВЖ ТАБЛИЦАТА ПО-ДОЛУ), ОТГОВАРЯЩА НА НЕГОВАТА/НЕЙНАТА ВИСОЧИНА?	→ НЕ	ДА	1

#### През последните 3 месеца:

M2	Опитвали ли сте се да не наддавате повече, въпреки Вашето ниско тегло?	→ НЕ	ДА	2
M3	Страхували ли сте се да не напълнеете?	→ НЕ	ДА	3
M4а	Смятали ли сте се за прекалено дебел(а) или мислили ли сте, че част от Вашето тяло, е прекомерно дебела?	НЕ	ДА	4
б	Оказвали ли са влияние теглото или формата на тялото Ви, на мнението, което имате за себе си?	НЕ	ДА	5
в	Смятали ли сте, че сегашното Ви тегло е нормално, или дори прекомерно?	НЕ	ДА	6
M5	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 1 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ М4?	→ НЕ	ДА	
M6	САМО ПРИ ЖЕНИ: През последните 3 месеца, била ли е редовна менструацията Ви (при липса, на евентуална бременност)?	→ НЕ	ДА	7

ПРИ ЖЕНИ: ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА М5 И М6?  
ПРИ МЪЖЕ: ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА М5?

НЕ	ДА
<b>АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА НАСТОЯЩА</b>	

ТАБЛИЦА НА КРИТИЧНИТЕ ОТНОШЕНИЯ ВИСОЧИНА/ТЕГЛО (БЕЗ ОБУВКИ, БЕЗ ДРЕХИ)

ВИСОЧИНА(cm)	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
Жени	37	38	39	41	43	45	47	50	52	54	57
ТЕГЛО (кг)											
Мъже	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	61

Горните критични стойности са изчислени като намаление с 15% спрямо нормалното тегло

## Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ “НЕ” ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### Н. БУЛИМИЯ НЕВРОЗА

Н1	През последните три месеца, имали ли сте епизоди на преяждане или моменти, в които сте поглъщали много голямо количество храна, за по-малко от 2 часа?	→ НЕ	ДА	8				
Н2	През последните три месеца, имали ли сте епизоди на преяждане най-малко 2 пъти седмично?	→ НЕ	ДА	9				
Н3	По време на тези кризи, имали ли сте чувството, че не можете да спрете, или че не можете да контролирате приеманото количество?	→ НЕ	ДА	10				
Н4	Правили ли сте нещо за компенсация, или за предотвратяване на напълняване, поради тези преяждания, като повръщане, постене, физически упражнения, приемане на лаксативи, на клизми, на диуретици или на други медикаменти?	→ НЕ	ДА	11				
Н5	Оказвали ли са влияние теглото или формата на тялото Ви, на мнението, което имате за себе си?	→ НЕ	ДА	12				
Н6	ОТГОВАРЯТ ЛИ СИМПТОМИТЕ НА ПАЦИЕНТА НА КРИТЕРИИТЕ ЗА АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА?	НЕ	ДА	13				
	АКО Н6 = НЕ, ПРЕМИНЕТЕ КЪМ Н8							
Н7	Явяват ли се тези преяждания, само когато сте под _____ kg *? * ВЗЕМЕТЕ ОТНОВО КРИТИЧНАТА СТОЙНОСТ ЗА ВИСОЧИНА/ТЕГЛО НА ПАЦИЕНТА ОТ ТАБЛИЦАТА В МОДУЛА ЗА АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА	НЕ	ДА	14				
	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Н5 И НЕ НА Н7 (ИЛИ ПРЕСКОЧЕН)?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>НЕ</td> <td>ДА</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>БУЛИМИЯ НЕВРОЗА НАСТОЯЩА</b></td> </tr> </tbody> </table>			НЕ	ДА	<b>БУЛИМИЯ НЕВРОЗА НАСТОЯЩА</b>	
НЕ	ДА							
<b>БУЛИМИЯ НЕВРОЗА НАСТОЯЩА</b>								
Н8	ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА Н7?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>НЕ</td> <td>ДА</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА Тип преяждане / изчистване НАСТОЯЩА</b></td> </tr> </tbody> </table>			НЕ	ДА	<b>АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА Тип преяждане / изчистване НАСТОЯЩА</b>	
НЕ	ДА							
<b>АНОРЕКСИЯ НЕВРОЗА Тип преяждане / изчистване НАСТОЯЩА</b>								

## Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ "НЕ" ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### О. ГЕНЕРАЛИЗИРАНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО

01a През последните 6 месеца, тревожили ли сте се прекомерно или били ли сте обезпокоени за неща от ежедневния живот, в работата/училище, къщи, или свързани с обкъжението Ви? → НЕ ДА 1

НЕ ОЦЕНЯВАЙТЕ С ДА, АКО ФОКУСЪТ НА ТРЕВОЖНОСТТА СЕ ОБЯСНЯВА С ДРУГО, ИЗСЛЕДВАНО ДО ТОЗИ МОМЕНТ РАЗСТРОЙСТВО, КАТО СТРАХ ОТ ПАНИЧЕСКИ ПРИСТЪП (ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО), ИЗПАДАНЕ В НЕЛОВКО ПОЛОЖЕНИЕ СРЕД ХОРА (СОЦИАЛНА ФОБИЯ), ЗАРАЗЯВАНЕ (ОКР), НАДДАВАНЕ НА ТЕГЛО (АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА)...

б Имате ли този тип тревоги почти всеки ден? → НЕ ДА 2

02 Намирате ли, че трудно овладявате тези тревоги, или че те пречат на способността Ви да се съсредоточите върху това, което вършите? → НЕ ДА 2

ОЦЕНЕТЕ С НЕ СИМПТОМИТЕ ОТ О3а ДО О3е, ХАРАКТЕРИЗИРАЩИ, КОЕТО И ДА Е ИЗСЛЕДВАНО ДО ТОЗИ МОМЕНТ РАЗСТРОЙСТВО

03 През последните 6 месеца, когато сте имали тези тревоги, почти всеки ден:

а Чувствали ли сте се напрегнати, "на границата" или "на ръба"? НЕ ДА 3

б Мускулите Ви били ли са напрегнати? НЕ ДА 4

в Чувствали ли сте се уморени, слаби или лесно изтощаеми? НЕ ДА 5

г Имали ли сте трудности да се концентрирате или чувствали ли сте се отсъстващи? НЕ ДА 6

д Чувствали ли сте се раздразнителни? НЕ ДА 7

е Имали ли сте трудности със съня (трудно заспиване, пробуждане посред нощ, ранно будене сутрин или прекомерно спане)? НЕ ДА 8

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ О3?

НЕ ДА  
ГЕНЕРАЛИЗИРАНО  
ТРЕВОЖНО  
РАЗСТРОЙСТВО  
НАСТОЯЩО

## Приложение 3

→ ОЗНАЧАВА: ПРЕМИНЕТЕ КЪМ ДИАГНОСТИЧНИТЕ РАМКИ В ТОЗИ МОДУЛ, ОТБЕЛЕЖЕТЕ "НЕ" ВЪВ ВСИЧКИТЕ И ПРЕМИНЕТЕ КЪМ СЛЕДВАЩИЯ МОДУЛ

### II. АНТИСОЦИАЛНО ЛИЧНОСТОВО РАЗСТРОЙСТВО (при нужда)

#### II1 Преди да навършите 15 години, случвало ли Ви се е:

- |   |   |    |    |   |
|---|---|----|----|---|
| a | Многократно да отсъствате от училище или да бягате от къщи за цяла нощ?   | НЕ | ДА | 1 |
| б | Многократно да лъжете, мамите, "извозвате" други хора, или да крадете?    | НЕ | ДА | 2 |
| в | Да започвате побоища, да тормозите, заплашвате или доминирате други хора? | НЕ | ДА | 3 |
| г | Нарочно да разрушавате предмети или да причинявате пожари?                | НЕ | ДА | 4 |
| д | Нарочно да причинявате страдание на животни или хора?                     | НЕ | ДА | 5 |
| е | Да насилвате някого, да има полов контакт с Вас?                          | НЕ | ДА | 6 |

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 2 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ II1?

→  
НЕ ДА

#### II2 НЕ ОЦЕНЯВАЙТЕ С ДА ОТГОВОРИТЕ ПО-ДОЛУ, АКО ПОВЕДЕНИЕТО СЪЩЕСТВУВА САМО В КОНТЕКСТ НА ПОЛИТИЧЕСКИ ИЛИ РЕЛИГИОЗНИ МОТИВИ

#### След като навършихте 15 години, случвало ли Ви се е:

- |   |   |    |    |    |
|---|---|----|----|----|
| a | Многократно да се държите по начин, който другите биха определили като безотговорен, като да не изплатите дължимото, да действате импулсивно или нарочно да отказвате да работите за прехраната си? | НЕ | ДА | 7  |
| б | Да извършвате незаконни действия (дори и да не сте били заловени), като да разрушавате чужда собственост, да крадете, да продавате наркотици или да извършвате измами?                              | НЕ | ДА | 8  |
| в | Многократно да участвате в побой (включително с партньора си или с децата си)?  | НЕ | ДА | 9  |
| г | Често да лъжете или да "извозвате" други хора, за да получите пари или нещо приятно, или да лъжете просто за удоволствие?   | НЕ | ДА | 10 |
| д | Да излагате други хора на опасност, без това да Ви интересува?  | НЕ | ДА | 11 |
| е | Да не се чувствате виновни след като сте излъгал, наранил, обрал някого или повредил чужда собственост?   | НЕ | ДА | 12 |

ПОСТАВЕНА ЛИ Е ОЦЕНКА ДА НА 3 ИЛИ ПОВЕЧЕ ОТГОВОРА ОТ II2?

НЕ ДА  
**АНТИСОЦИАЛНО  
ЛИЧНОСТОВО  
РАЗСТРОЙСТВО  
ПОЖИЗНЕНО**



## Приложение 3

### ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonora LI, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T., Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. In press. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998; 59 (suppl 20): 22-23.

Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic disorders : procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*, 1998 ; **13** : 26-34.

M.I.N.I. бе разработено едновременно на френски и английски език. Оригиналните френски и английски версии на M.I.N.I. за DSM-IV са преведени и могат да бъдат поискани от авторите (вж стр. 3). Може да бъде получена и версия за МКБ-10 на френски, английски и датски език.

Преводи	M.I.N.I. 4.4 и по-ранни версии	M.I.N.I. 5.0.0 +
Арабски		O. Osman, E. Al-Radi
Баскски		В процес на подготовка
Бенгалски		H. Banerjee, A. Banerjee
Бразилски испански	P. Amorim	P. Amorim
Гръцки	S. Beratis	T. Calligas, S. Beratis
Гуджаратски		M. Patel, B. Patel
Датски	P. Bech	P. Bech, G. Bech-Andersen, T. Scütze
Еврейски	J. Zohar, Y. Sasson	R. Barda, I. Levinson
Испански	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gibert-Rahola	L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes-Garcia, O. Soto, L. Franco
Италиански	P. Donda, E. Weiller, I. Bonora	L. Conti, P. Donda, A. Rossi, M. Piccinelli, M. Tansella, G. Cassano
Каталунски		В процес на подготовка
Китайски		L. Carroll, K-d Juang
Латвийски	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads	V. Janavs, J. Janavs
Немски	I. van Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-Bauer	M. Ackenheil, G. Stotz, R. Dietz-Bauer, A. Vossen
Норвежки	G. Pedersen, S. Blomhoff	K. Leiknes, U. Malt, E. Malt, U. Malt
Пенджабски		A. Gahunia, S. Gambhir
Полски	M. Masiak, E. Jasiak	M. Masiak, J. Przychoda
Португалски	P. Amorim	T. Guterres, P. Levy, P. Amorim
Румънски	O. Driga	M. D. Gheorghe
Руски		A. Bystitsky, E. Selivra, M. Bystitsky
Сецуана		K. Ketlogetswe
Словенски	M. Kocmur	M. Kocmur
Сръбски	I. Timotijevic	I. Timotijevic
Турски	T. Örnek, A. Keskiner, I. Vahip	Y. Yazgan
Уелски		В процес на подготовка
Унгарски	I. Bitter, J. Balazs	I. Bitter, J. Balazs
Урду		A. Taj, S. Gambir
Фарси/персийски		K. Khooshabi, A. Zomorodi
Финландски	M. Heikkinen, M. Ljeström, O. Tuominen	M. Heikkinen
Хинду		K. Batra, S. Gambir
Холандски фламандски	E. Griez, K. Schruers, T. Overbeek, K. Demyttenaere	I. van Vliet, H. Leroy, H. van Megen
Хърватски		В процес на подготовка
Шведски	M. Waern, S. Andersch, M. Humble	C. Allgulander, M. Waern, A. Brimse, M. Humble
Южноафрикански холандски		R. Emsey, N. Keyter
Японски		T. Otsobo, H. Watanabe, H. Miyaoka, K. Kamijima, J. Shinoda, K. Tanaka, Y. Okajima

Проучванията за валидиране на M.I.N.I. станаха възможни чрез субсидии от SmithKline Beecham, Caisse Nationale d'Assurance Maladie (701061) и Европейския съюз. Авторите са благодарни на Dr Pauline Powers за съветите и във връзка с модулите за Анорексия и Булимия Невроза. Отпечатано на 09. 02. 1999.