

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА Д-Р ДЕТЕЛИНА СТОИЛОВА ЖЕЛЯЗКОВА, ДМ

I. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

1. Стоилова Д. Клинико – имунологични корелации при пациенти с Множествена склероза /профил на цитокини, хемокини и адхезионни молекули – повлияване от имуномодулиращата терапия с Interferon- β /. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Тракийски университет, Стара Загора, 2012, 203 с., Автореферат 66 с.

Резюме: Множествената склероза (МС) е заболяване на централната нервна система (ЦНС), характеризиращо се с имуномедирана деструкция на миелина, астроглиоза и вариабилна по степен аксонопатия. Възпалителният процес при МС, предшестващ развитието на демиелинизация, въвлича едновременно клетки на имунната система и ЦНС, както и продуцираните от тях възпалителни медиатори: цитокини, хемокини и адхезионни молекули на ендотелните клетки. Въпреки съществения прогрес в изясняване на невроимунологията и невропатологията на МС в последното десетилетие, болестта на този етап остава без дефинитивно лечение. Понастоящем IFN- β се явява най-широко използваното имуномодулиращо лечение при МС, но точният му механизъм на действие не е напълно изяснен. IFN- β има множество ефекти върху имунната система, но все още не знаем как те обуславят положителния терапевтичен ефект при МС. Цел на настоящия труд е изследване на клинично-имунологичните корелации при МС, чрез проучване асоциацията между клиничния ход на болестта и нивото на цитокини, хемокини и адхезионни молекули, от една страна, както и чрез установяване наличието на корелация между концентрацията на имунологичните маркери и терапевтичния ефект на IFN- β . В рамките на настоящия труд е изследван терапевтичния ефект на IFN- β при 135 пациента с пристъпно-ремитентна МС, с използване на два основни клинични критерия за оценка: годишна честота на пристъпите - преди и след 2 годишна терапия с IFN- β и наличие на потвърдена прогресия в инвалидизацията след включване на лечението с IFN- β . Установените резултати след 2-годишна терапия показват: сигнификантна редукция в годишната честота на пристъпите на МС (с 65%), висок процент пациенти без пристъпи (47%), както и много нисък дял болни с данни за прогресия в инвалидизацията (9%). Допълнително се изследваха нивата на цитокините IL-4, IL-10, IL-12 и TNF- α , хемокините CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CXCL10 и адхезионните молекули sICAM-1 и sVCAM-1 при общо 155 пациента с МС, обособени в три групи: с пристъп на МС; без пристъп и без терапия с IFN- β ; без пристъп на терапия с IFN- β . Изследвана бе и група от здрави контроли. Статистическият анализ на

получените данни показва сигнификантна разлика в секрецията на sICAM-1, CCL17, CXCL10 с по-висока концентрация на sICAM-1 и CXCL10 при пациентите на терапия с IFN- β и съответно по-ниски нива на CCL17 в същата група. Статистически значима междугрупова разлика се установява и в нивата на CCL2 и TNF- α , докато за останалите изследвани биомаркери: IL-10, IL-12, CCL3, CCL5 и sVCAM-1 не се установяват сигнификантни различия в концентрациите им за четирите изследвани групи. В заключение, настоящите клинични данни потвърждават благоприятния терапевтичен ефект на IFN- β при МС, както по отношение на редукция на годишната честота на пристъпите, така и за сметка на забавяне на прогресията в инвалидизацията. От друга страна, резултатите потвърждават, че имуномодулиращата терапия с IFN- β повлиява значимо профила на цитокини, хемокини и адхезионни молекули при пациенти с пристъпно-ремитентна МС, като част от механизма на действие на медикамента.

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system that is characterized by immune-mediated destruction of myelin, astrogliosis and axonal damage in variable degree. Inflammatory process in MS prior to the development of demyelination involves both immune cells and cells of the central nervous system, as well as inflammatory mediators produced by them: cytokines, chemokines and adhesion molecules of the endothelial cells. Although during the last decade there has been a significant progress in respect with understanding the MS neuroimmunology and neuropathology, there is still no definitive treatment for this disease. Currently, interferon-beta (IFN- β) is the most widespread immunomodulatory therapy for MS, yet its precise mechanism of action has not been thoroughly understood. IFN- β have a variety of effects on the immune system, yet we do not know exactly how these effects translate into the positive therapeutic effect in MS. The aim of the present work was to investigate the clinico-immunological correlations in MS patients by studying the association between the disease clinical course and the levels of cytokines, chemokines and adhesion molecules, as well as by finding out is there a correlation between the concentrations of the immunological markers and the therapeutic effect of IFN- β . The present project studied the therapeutic effect of IFN- β in 135 patients with relapsing-remitting MS by using two main clinical evaluation criteria: annualized relapse rate – before and after 2-year IFN- β treatment and sustained disability progression after IFN- β has been included in the therapy. The results after 2-year therapy showed: a significant reduction in annualized relapse rate (by 65%), high proportion of patients without relapses (47%), as well as very low share of patients with data for sustained disability progression (9%). Within the present project the levels of IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α cytokines, CCL2, CCL3, CCL5, CCL17, CXCL10 chemokines and sICAM-1 and sVCAM-1 adhesion molecules were studied in total of 155 patients with MS, divided into three groups: with relapse of MS; without a relapse and without any therapy; without a relapse and with IFN- β treatment. A group of healthy controls was also studied. Statistical analysis of the received data showed significant difference in the concentration of

sICAM-1, CCL17, CXCL10 with higher concentration of sICAM-1 and CXCL10 in patients with IFN- β therapy and lower CCL17 level in the same group. Statistically significant difference among the groups was found in the concentration of CCL2 and TNF- α , as well, while the rest of the biomarkers did not show any statistical differences in respect of their concentrations for all studied groups. In conclusion, the present clinical data confirm the beneficial therapeutic effect of IFN- β in relapsing-remitting MS, both in respect with the annualized relapse rate reduction and regarding the disability progression delay. On the other hand, the results confirm that immunomodulatory therapy with IFN- β affects significantly the profile of cytokines, chemokines and adhesion molecules in patients with relapsing-remitting MS.

II. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

2. Cherninkova S., Tzekov Chr., Bussarski V., Iliev I., Nachev S., Gudeva T., Stoilova D. Neuroophthalmologic symptomatology in 246 patients with orbital space-occupying processes. *Neuro-ophthalmology*, 27, 2002, 1-3: 45-54

Abstract: A total of 246 patients with orbital space-occupying processes were treated at the Clinic of Neurosurgery, University 'Alexandrovska' Hospital, in the period 1986-1999. There were 119 males and 127 females, aged between 2 and 76 years. The pathologies were orbital pseudotumor (14.6%), mucocele of the orbital walls (14.2%), hemangiomas (13%), tumors of the optic nerve and chiasm (9.8%), secondary tumors (11.4%), metastases (6.9%), tumors of the lacrimal gland (4.5%), tumors of peripheral nerves (4.5%), bone tumors (4.0%), tumors of fibrous tissue (4.0%), dermoid and epidermoid tumors (3.2%), lymphomas (1.6%), rhabdomyosarcomas (1.6%), multiple myelomas (1.2%), and other rare tumors. The main clinical symptoms were proptosis (76.8%), limitation of ocular movements (60.9%), diminished visual acuity (52.4%), eyelid swelling (20.7%), orbital pain (26.0%), local tumor (20.7%), optic disc swelling (15.0%), and optic atrophy (20.3%), with the incidence varying among the individual nosologic entities. All patients underwent an operation and the collaboration of the neuro-ophthalmologist, otorhinolaryngologist, and plastic surgeon was requested in some of the cases. The results of treatment depended directly on the nature of the pathological process. Post-operative complications were observed in 4.5% of the patients operated, with surgical lethality in 1.5%.

3. Cherninkova S., Stamenov B., Nakova An., Stoilova D. Cortical blindness associated with bilateral posterior ischemic optic neuropathy after generalized cerebral hypoxia – a case report. *Neuro-ophthalmology*, 27, 2002, 1-3: 103-109

Abstract: The case presented here involves a 42-year-old woman. Bilateral blindness was observed at the moment of her recovery from general anesthesia following a gynecological surgical intervention. A neuro-ophthalmologic examination revealed a combination of cortical blindness, as assessed by CT scan and MRI data, caused by bilateral occipital ischemia and bilateral posterior ischemic optic neuropathy, as revealed by ophthalmoscopic data. The condition resulted in a partial optic atrophy during the observation period. We assume that this pathological combination appeared as a consequence of generalized cerebral hypoxia during the operation. The possibility of transneuronal retrograde degeneration or another additional disease is considered less probable.

4. Kounin G., Romansky K., Traykov L., Shotekov P., Stoilova D. Primary spinal melanoma with bilateral papilledema. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107, 2005: 525-527

Abstract: A case of primary leptomeningeal malignant melanoma localized in the cervical region in a 41-year-old woman is presented. The only clinical finding was intracranial hypertension with papilledema. A diagnosis of primary CNS melanoma was made after dermatological and ophthalmological consultations, ruled out a metastatic lesion. Primary leptomeningeal melanoma is an extremely rare spinal tumor. Its clinical presentation with signs of increased intracranial pressure but without cord symptoms is unusual. Clinical features of this case including the radiological and histologic findings are described. Diagnosis as well as management is discussed.

5. Petrov I., Kempf W., Stoilova D., Broshtilova V., Mateev G., Balabanova M. Disseminated dermatophytic pseudomycetomas arising in an immunocompromised patient. *British Journal of Dermatology*, 155, 2006: 628-630

Abstract: Skin infections due to dermatophytes are common and are generally associated with a low degree of morbidity in normal hosts. However, in immunocompromised patients dermatophyte infections are more extensive and often present an atypical clinical picture. Dermatophytes frequently invade the dermis 1–3 and even disseminate to internal organs. We report a case of disseminated dermatophytic pseudomycetomas, arising in an immunocompromised patient, as a result of an infection with a common dermatophyte – *Trichophyton mentagrophytes*.

6. Baleva M., Stoilova D., Shotekov P., Nikolov K. Annexin V antibodies in multiple sclerosis and SLE/APS. *Cent. Eur. J. Med.* 8(2), 2013: 225-228

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease with unclear etiopathogenesis. Some MS patients have anticardiolipin (ACL), anti-beta-2-

glycoprotein-I (B2GPI) and anti-annexin V (AnV) antibodies. These antibodies can also be found in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome (SLE/APS). The aim of our study was to compare the levels of ACL, B2GPI and AnV antibodies in MS and SLE/APS. Materials and methods: We investigated serum levels of IgG and IgM ACL, B2GPI and AnV in 21 MS patients, 30 SLE/APS patients and 30 controls using ELISA. Results: Mean levels of IgM and IgG ACL and B2GPI in MS were comparable with controls and lower than SLE/APS ($p < 0.05$). Mean levels of IgM AnV in MS were higher compared to SLE/APS and controls ($p < 0.05$); mean levels of IgG AnV in MS were higher than normal but similar to SLE/APS ($p > 0.05$). Discussion: The results show that MS with negative “classic” autoantibodies (ACL and B2GPI) and without clinical data for antiphospholipid syndrome may have other positive antiphospholipid antibodies, such as AnV. Larger studies are needed to clarify whether AnV are epiphenomenon of the vascular and organ damage or they play a pathogenic role in the development of MS.

7. Koleva I., Stoilova D., Shotekov P. Neurorehabilitation for amelioration of the quality of life of multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 2013; 333 Suppl 1, E539

Abstract: Structuration of a neurorehabilitation algorithm in MS and clinical approval of our physiotherapy programme and comparative evaluation of the effect of the application of different rehabilitation complexes; by a synergic combination of natural and preformed physical modalities: physiotherapy, kryotherapy, ergotherapy, pulsed magnetic field, electrostimulations, education of MS patients in activities of daily living.

III. ПУБЛИКАЦИИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ ИЛИ ПУБЛИКУВАНИ В РЕДАКТИРАНИ КОЛЕКТИВНИ ТОМОВЕ

8. Чернинкова С, Стоилова Д., Цеков Хр., Димова В. Ранна диагностика на мозъчни неоплазми с прилагане на автоматизирана (компютърна) периметрия. Българска неврохирургия 6, 2001, 1-3: 59-62

Резюме: Прилагане методът на автоматизирана (компютърна) периметрия за детекция на начални отпадания на зрителното поле с оглед ранна диагностика на мозъчни неоплазми, компримиращи аферентната зрителна система, е цел на настоящото изложение. Използван е компютърен периметър DICON TKS 5000 – програма 11/120 Pt. QMP – full field и 9/76 Pt. Threshold – central grid. Изследвани са две групи болни с диагностицирани и оперативно верифицирани /при повечето/ мозъчни неоплазми. Първата група се състои от 73 болни (15 мъже и 58 жени) със средна възраст 39.5 години, с данни за мозъчни тумори в хиазмална област. Шестдесет и пет болни са с хипофизарни аденоми, от които

19 - с микроаденоми; 4 са с менингиоми и 4 – с краниофарингиоми. Втората група се състои от 29 болни (15 мъже и 14 жени) със средна възраст 34.1 години, с данни за мозъчни тумори, компримиращи ретрохиазмалните отдели на зрителната система (с темпорална, парието-темпорална или окципитална локализация). Петнадесет болни са с глиални тумори (астроцитомы, олигодендроглиоми, глиобластоми); 8 са с менингиоми; 6 – с метастази. Разпределението на периметричния дефект при нашите 73 болни от I-ва група е следното: при 14 болни е установена битемпорална хемианопсия – пълна или непълна; при 16 болни е налице отпадане в горните темпорални квадранти; при 3 болни е установено долно битемпорално отпадане; при 8 – едно- или двустранен централен скотом + разнороден периферен дефект (2 от тях с “junctional scotoma”); при 3 – концентрично стеснено зрително поле; монокуларен дефект е установен при 4 болни. Нормална периметрична находка е налице при 25 болни (18 от тях са с микроаденом). При нашите 29 болни от II-ра група разпределението на дефекта е следното: пълна хомонимна хемианопсия е налице при 7 болни, непълна - съответно при 6 болни; наличие на горна или долна хомонимна квадрантопсия – при 9 болни; алтитудинални дефекти – при 2; концентрично стеснено зрително поле – при 2 пациенти. Нормална находка е установена при 3 болни. При голяма част от нашите болни от I-ва група и при част от II-ра, намереният дискретен периметричен дефект с метода на компютърна периметрия, по повод на нетипични зрителни оплаквания, е бил повод за провеждане на невроизобразяващи методи на изследване – СТ и MRI на главен мозък, довело до диагностициране на тумора.

Abstract: The purpose of this exposition is the application of the method of automated (computed) perimetry for detection of early visual field abnormality and early diagnosis of brain neoplasms, compressing the afferent visual system. For the purpose is used a computed perimeter DICON TKS 5000 with application programs 11/120 Pt. QMP – full field and 9/76 Pt. Threshold – central grid. Two groups of patients have been examined, who are with diagnosed and surgical verified (most of them) brain tumors. The first group consists of 73 patients (15 men and 58 women) aged average 39.5 years, who have brain tumors in the chiasmal area. Sixty five patients have an adenoma of the pituitary gland (19 of them have a microadenoma), four – have a meningioma and four - have a craniopharyngioma. The second group consists of 29 patients (15 men and 14 women) aged average 34.1 years, who have brain tumors compressing the retrochiasmal areas of the visual system (with temporal, parieto-temporal or occipital location). Fifteen patients have glial neoplasms (astrocytoma, oligodendroglioma or glioblastoma), 8 have a meningioma, 6 have a metastatic tumor. The arrangement of the perimetric defect in our 73 patients from the first group is the following: in 14 patients is detected a bitemporal hemianopia – complete or not, in other 16 patients is detected a superior temporal quadrants loss; 3 patients have an inferior bitemporal defect; in 8 of the patients is found one or both eyes central scotoma together with varying peripheral defect (2 of them with a junctional scotoma); in 3 patients is found a concentric constriction visual field.

Monocular defect is found in 4 patients. Twenty five patients have normal results from the visual field testing (18 of them have a microadenoma). The arrangement of the visual field defect in our 29 patients from second group is as following: a complete homonymous hemianopia is found in 7 patients, incomplete – in six. Nine patients have an inferior or superior homonymous quadrantanopia; altitudinal defects are found in 2 patients; concentric constriction visual field – in two. Three patients have a normal results. In most of our patients from the first group and in part from second group the detected discrete visual field defect by the method of computed perimetry prompted by nontypical visual symptoms was the reason for neuroimaging examination.

9*. Кючуков М., Никоевски Н., Шотеков П., Божинов В., Янчева С., Стоилова Д. Възпалителни заболявания на ЦНС. Учебник по неврология (Ред. П. Шотеков), 2001, София, МИ „Арсо”, 163-189

10. Шотеков П., Стоилова Д. Невропротекция при мозъчен инфаркт. Българска неврология, 2, 2002, 1: 4-7

Резюме: Перспективите в съвременната терапия на мозъчния инфаркт се свързват с два основни лечебни подхода. Единият от тях – възстановяване на циркулацията в засегнатата територия чрез реканализация на запушената артерия с използване на ранна тромболитична терапия е вече реалност. Вторият перспективен терапевтичен подход – невропротекция, целящ повлияване на вътрешните тъканни механизми на исхемична мозъчна увреда е все още въпрос на бъдеще. Детайлното изясняване на патобиохимичните и патофизиологични механизми на исхемична невронална лезия ще даде възможност за разработване и въвеждане на ефективна невропротективна терапия на мозъчния инфаркт. Настоящото изложение разисква основните патогенетични механизми за исхемична мозъчна увреда и разработваните понастоящем потенциално невропротективни субстанции за тяхното повлияване.

Abstract: The perspectives in the contemporary therapy of acute ischemic stroke involve two major approaches. The first of them – restoration of circulation in the affected territory by recanalization of an occluded artery with administration of early trombolytic therapy is already reality. The second major therapeutic approach – neuroprotection, aiming to influence the intrinsic tissue mechanisms of ischemic brain injury is yet a question of future. Detailed study of pathobiochemical and pathophysiological mechanisms of ischemic neuronal injury will enable researchers to create and introduce effective neuroprotective therapy of acute ischemic stroke. The present exposition discusses the main pathogenetic mechanisms for ischemic brain injury and potential neuroprotective substances for their influences, which are tested nowadays.

11. Черникова С., Стоилова Д. Към клиничната картина и диагнозата на тоничната зеница с описание на три случая. Български офталмологичен преглед, XLVI, 2002, 2: 18-21

Резюме: Представени са три клинични случая – на 17, 11 и 38 годишни пациентки с картина на изолирана едностранна „тонична зеница“ (tonic pupil), вследствие увреда на парасимпатиковите постганглионарни влакна. При болните е налице пълната констелация на тонична зеница, включваща следните симптоми: 1) едностранна широка зеница с неефективна, почти липсваща реакция на светлина; 2) съхранена, но забавена реакция на зеницата на близки стимули и тонична, забавена редилатация при повторна нагласа на погледа от близо надалече; 3) пареза на акомодацията; 4) денервационна хиперсензитивност към разредени холинергични разтвори. При двете болни най-вероятната причина за поява на тонична зеница е прекарана вирусна инфекция (варицела, грип), докато при третата болна етиологията остава неизяснена, т.е. налице е идиопатична тонична зеница.

Abstract: Three cases of a 17, 11 and 38 year - old female patients with unilateral isolated tonic pupil due to involvement of the postganglionic parasympathetic fibers are reported. The typical syndrome of a tonic pupil with following clinical signs is described: 1) a large pupil with poor reaction to light; 2) normal, but slow reaction to near stimuli with tonic and delayed redilatation after constriction; 3) accommodation paresis; 4) denervation hypersensitivity to cholinergic drugs. The presumable cause of a tonic pupil syndrome in two of our patients is a viral infection (varicella, grippe), while in the third patient the etiology is unclear and idiopathic tonic pupil is assumed.

12. Черникова С., Стоилова Д. Анализ върху пет случая със синдром „тонична зеница“. Българска неврология, психиатрия и неврохирургия, I, 2002, 3: 11-13

Резюме: Представени са пет случая с едностранна изолирана тонична зеница, вследствие на засягане на постганглионарните парасимпатикови влакна. Налице е типичен синдром на тонична зеница със следните клинични характеристики: 1) широка зеница с отслабена реакция на светлина; 2) съхранена, но забавена реакция на близки стимули с тонична, забавена редилатация след свиване на зеницата; 3) пареза на акомодацията; 4) денервационна свръхчувствителност към холинергични средства. Предполагаемата причина за синдрома на тонична зеница при трима от нашите пациенти е вирусна инфекция (варицела, грип), докато при двама болни етиологията е неясна и се предполага идиопатична тонична зеница.

Abstract: Five cases with unilateral isolated tonic pupil due to involvement of the postganglionic parasympathetic fibers are reported. The typical syndrome of a tonic

pupil with following clinical signs is described: 1) a large pupil with poor reaction to light; 2) normal, but slow reaction to near stimuli with tonic and delayed redilatation after constriction; 3) accommodation paresis; 4) denervation hypersensitivity to cholinergic drugs. The presumable cause of a tonic pupil syndrome in three of our patients is a viral infection (varicella, grippe), while in the two of patients the etiology is unclear and idiopathic tonic pupil is assumed.

13*. Шотеков П., Стоилова Д. Sermion и невропротекция. Стареещият мозък. Sermion в клиничната практика (Шотеков П., Стоилова Д., Янчева Ст., Даскалов М., Трайков Л.), 2002, София, 1-9

14. Шотеков П., Стоилова Д. COMT инхибиция при Паркинсонова болест. Българска неврология, 3, 2003, 1: 13-20

Резюме: Леводопа има два основни пътя за периферен метаболизъм. Конверсията на леводопа в допамин с участието на ензима допа декарбоксилаза (DDC) е главната катаболна реакция. Вторият път е O-метиране на леводопа от катехол-O-метилтрансфераза (COMT) до 3-O-метилдопа. При приложение на комбинирани препарати на леводопа с DDC, COMT придобива доминираща роля. Добавянето на COMT инхибитор към стандартната терапия с леводопа и DDC инхибитор обуславя редукция в периферния метаболизъм на леводопа, удължаване на елиминационния й полуживот, без промяна в нейната Сmax. В резултат на това се установява по-висока и константна бионаличност на леводопа при пациентите с Паркинсонова болест и като следствие се редуцира общата доза и се повлияват флукуациите в отговора на всяка доза леводопа, които обичайно съпътстват продължителната терапия с нея. Втората генерация COMT инхибитори (Entacapone, Tolcapone) са мощни, високо селективни, обратими и ефективни при перорално приложение агенти. Краткотрайното или дълготрайно добавяне на COMT инхибитор към терапията с леводопа и DDC инхибитор обуславя сигнификантно по-добър отговор към леводопа в сравнение със самостоятелното им приложение при пациенти с двигателни флукуации. Това подобрение се отчита като увеличение в ON периода, намаление на OFF фазата и по-нисък сбор по UPDRS – обща скала, двигателна и дневна активност. Дозите леводопа са сигнификантно понижени. Най-честите странични ефекти на COMT инхибиторите са допаминергични и се асоциират с потенциране на ефектите на леводопа. Но, COMT инхибиторът Tolcapone е свързан и със сериозни чернодробни увреждания – описани са 3 случая на остър, фатален фулминантен хепатит. Те стават причина за изтегляне на Tolcapone от Европейския пазар и за строги рестрикции за приложението му в САЩ.

Abstract: Levodopa has two main metabolic pathways. The conversion of levodopa to dopamine by the enzyme dopa decarboxylase (DDC) is the main catabolic reaction. The second is O-methylation of levodopa by catechol-O-methyltransferase (COMT)

to 3-O-methyldopa. During the combined administration of levodopa plus DDC inhibitor, COMT becomes the most important pathway. The coadministration of a COMT inhibitor with levodopa and a DDC inhibitor results in a decreased peripheral metabolism, longer elimination half-life and no increase in its C_{max}. As a result, there is a greater and more consistent bioavailability of levodopa in patients with Parkinson's disease and, therefore, reducing the total dose of levodopa and improving fluctuations in the response to each dose of levodopa, which usually develop after chronic treatment. The second generation COMT inhibitors (Entacapone, Tolcapone) are potent, highly selective, reversible and orally active agents. The short or long-term coadministration of COMT inhibitors with levodopa and a DDC inhibitor results in a significant improvement in patients response to levodopa compared with the administration of levodopa and a DDC inhibitor alone in patients with motor fluctuations. This improvement is observed as increased patient ON time, decreased OFF time and an improvement in the UPDRS - total, motor and activities of daily living scores. Levodopa doses are significantly decreased. The most common adverse events of COMT inhibitors are dopaminergic, which are related to their ability to potentiate the effects of levodopa. But, the COMT inhibitor Tolcapone has been associated with serious hepatic reactions - three cases of acute, fatal fulminant hepatitis are described. These cases led to the withdrawal of Tolcapone from the European market and the very rigid monitoring guidelines in the USA.

15*. Бусарски В., Романски К., Стоилова Д. Тумори на централната нервна система. Идиопатична интракраниална хипертензия. Неврология (Ред. П. Шотеков), 2004, София, МИ „Арсо”, 249-262

16. Райчева М., Трайков Л., Мехрабиан Ш., Петрова И., Крушков Х., Сарафов С., Андреева А., Ванева С., Стоилова Д., Никоевски Н., Шотеков П. Работна памет и езекутивен контрол при пациенти с Множествена склероза, лекувани с препарата Interferon beta 1 b. Българска неврология, 7, 2007, 1: 22-26

Резюме: Най-често наблюдаваните когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза (МС) са затруднено учене на нова информация, ограничената работна памет, нарушенията в сложните форми на внимание, забавената преработка на информацията. Предполага се, че намалените капацитет и скорост за обработка на информацията, като следствие от нарушеното предаване на импулса в нервната клетка, лежат в основата на наблюдаваните когнитивни дефицити. Приема се, че лечението с Interferon-beta-1b (INF-beta-1b) е ефективно за редуциране на честотата на пристъпите при пристъпно-ремитентен (ПР) ход на МС, но все още няма достатъчно категорични данни за благоприятното му въздействие и върху когнитивното функциониране. Целта на това отворено проучване е да се изследва влиянието на INF-beta-1b (Betaferon) върху работната памет и езекутивния контрол на

пациенти с пристъпно-ремитентен ход на протичане на МС и лека степен на инвалидизация (EDSS от 2 до 4). Проведено е четирикратно изследване с една и съща невропсихологична тестова батерия – Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Stroop Color-Word Test (тест на Струп), Digit Symbol Test, Trail Making Test (TMT). В първото изследване преди започване на лечението са обхванати 52 пациенти, от тях на шестия месец от лечението са изследвани 34, в края на първата година – 21, а само 15 са проследени до края на втората година. Постиженията на пациентите са съпоставени с контролна група от 23 здрави лица. Резултатите от това проучване показват нарушения в работната памет, екзекутивния контрол и вниманието при пациенти с лека степен на пристъпно-ремитентна форма на МС. След двегодишно проследяване на тези когнитивни процеси на фона на лечение с INF-beta-1b (Betaferon) се наблюдава тенденция към подобряване на постиженията както по отделните невропсихологични тестове, така и в зависимост от продължителността на приема на медикамента. Най-съществена промяна се отчита при теста PASAT по отношение на пропуските след шест месечното лечение, а след това подобрените показатели не достигат нива на значимост и се наблюдава относително задържане на постиженията.

Abstract: Patients with multiple sclerosis (MS) have been consistently found to display deficits on tasks combining elements of complex attention, working memory and information processing speed. Reduced information processing efficiency, consequent to impaired neural transmission, has been proposed as underlying various cognitive deficits in patients with MS. The study was aimed to evaluate the effects of Interferon-beta-1b (INF beta-1b) on the specified cognitive functions. The subjects were 52 patients with relapsing-remitting MS, mean age 31.2 and 23 healthy controls, corresponding to age and education. Patients were assessed with neuropsychological battery (Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT, Stroop Test, Trail Making Test Digit Symbol) at four time points - at baseline (52 patients), at 6th month of treatment (34 patients), after one year (21 patients) and 15 patients - two years after starting treatment with INF beta-1b. The results demonstrate significant difference between performance of MS group and control group at baseline assessment of all studied cognitive functions. Significant effect was found on PASAT (errors of omission) and Stroop Test at the second assessment (6 months after starting treatment) ($p < .05$). The follow up at the end of the first and the second year show slight improvement of the performance without reaching the significant level. The clear dynamic was evident in PASAT performance. **CONCLUSIONS:** Our results are in line with the evidence that INF beta-1b has beneficial effect on information processing speed and working memory capacity in patients with relapsing-remitting MS.

17. Шунтева О., Андреева А., Стоилова Д., Ванева С., Ангов Г., Калпачки Р., Григорова О., Шотеков П. Тромбоза на долния сагитален синус. Българска неврологична и психиатрична практика, IV, 2007, 1: 3-4

Резюме: Тромбозата на интракраниални вени и синуси е по-рядка мозъчносъдова патология в сравнение с артериалните оклузии и стенози. По тази причина и поради факта, че венозното кръвообращение като топика се различава от артериалното, понякога диагнозата на подобни случаи е трудна. Клиничната картина е разнообразна и в основата си е в зависимост от локализацията на тромбозата. Тромбози и тромбофлебити на дуралните синуси възникват изолирано или при тромбози и тромбофлебити на мозъчни вени. По правило тромбофлебитите възникват по-често по съседство, отколкото при системни инфекции. При тромбофлебитите е налице и общоинфекциозен синдром. По отношение на поведението се препоръчва антикоагулантна терапия при липса на противопоказания, като спонтанната реканализация е възможна. Прилага се и антибиотична терапия при тромбофлебит. Представяме пациентка на 24 години, хоспитализирана и лекувана в нашата клиника, при която приехме, че се касае за тромбоза на долния сагитален синус. Прави се описание на анамнезата, клиничния ход, диагнозата и поведението при тази болна, след като са представени обобщено клиничните симптоми при тромбозите на различните мозъчни вени и синуси.

Abstract: Thrombosis of intracranial veins and sinuses is a less common cerebrovascular pathology than arterial occlusions and stenoses. For this reason, and due to the fact that anatomically venous circulation differs from arterial, the diagnosis of such cases is sometimes difficult. The clinical picture is diverse and basically depends on the location of thrombosis. Thrombosis and thrombophlebitis of the dural sinuses arise alone or in thrombosis and thrombophlebitis of cerebral veins. As a rule, thrombophlebitis occurs more often in neighboring infections than in systemic infections. There is also a general infectious syndrome in thrombophlebitis. Anticoagulant therapy is recommended in the absence of contraindications, and spontaneous recanalization is possible. Antibiotic therapy for thrombophlebitis is also used. We present a 24-year-old patient, hospitalized and treated in our clinic, where we assumed that it was thrombosis of the inferior sagittal sinus. The anamnesis, clinical course, diagnosis and treatment of the patient are described after the clinical symptoms of various cerebral veins and sinuses thrombosis are summarized.

18. Конова Л., Бочева А., Стоилова Д., Калпачки Р. Неврологична симптоматика при полихондрит – обзор и представяне на клиничен случай. Българска неврологична и психиатрична практика, IV, 2007, 1: 8-10

Резюме: Рецидивиращият полихондрит е епизодично и често пъти прогресивно възпалително заболяване с неизвестна етиология, засягащо предимно хрущяла

на ушите, носа и трахео-бронхиалното дърво, както и вътрешните структури на окото и ушите. Налице е и васкулит и затова при болните може да се наблюдава симптоматика от страна на централната и периферната нервна система, която да създаде сериозни диференциално-диагностични затруднения. По тази причина и поради факта, че рецидивирацият полихондрит е рядко и слабо познато заболяване сред невролозите, представяме кратко описание на заболяването, неговата патоморфологична и клинична картина, диагнозата и диференциалната диагноза. Описваме и един случай на пациентка от нашата клиника с двустранна амблиопия и картина на мултиинфарктна енцефалопатия, при която беше установен рецидивиращ полихондрит като етиология.

Abstract: Recurrent polychondritis is an episodic and often progressive inflammatory disease of unknown etiology, affecting mainly the cartilage of the ears, nose and tracheobronchial tree, as well as the internal structures of the eye and ears. There is also vasculitis and therefore patients may experience symptoms of the central and peripheral nervous system, which can cause serious differential diagnostic difficulties. For this reason and due to the fact that recurrent polychondritis is a rare and little-known disease among neurologists, we present a brief description of the disease, its pathomorphological and clinical features, diagnosis and differential diagnosis. We also describe a case of a patient from our clinic with bilateral amblyopia and a picture of multi-infarct encephalopathy, where recurrent polychondritis as an etiology was found.

19. Стоилова Д., Цеков Ст., Шотеков П. Тропическа спастична парапареза. Българска неврологична и психиатрична практика IV, 2008, 3: 2-6

Резюме: За първи път в България се описва случай на Тропическа спастична парапареза при пациент, заразен в Доминиканската република. Клиничната картина е с типично прогресивно хронично развитие на миелопатия с долна спастична парапареза, положителни серологични и ликворни имунологични тестове за Human T lymphotropic virus type I и характерна МРТ находка. Случаят е интересен с диференциално-диагностичните трудности, които може да предизвика поради слабата информация за това заболяване в нашата страна и възможностите за съвременна терапия при ранна диагноза на заболяването. Направен е широк преглед на съвременните познания за това тропическо ретровирусно заболяване.

Abstract: We described the first case in Bulgaria with Tropical spastic paraparesis, which is contagious in Dominican Republic. The clinical development is for typical progressive chronic myelopathy with spastic paraparesis of the legs, positive serological and liquor immunological tests for Human T lymphotropic virus type I and typical MRI images. The case is interesting with very difficult differential diagnosis, because of absent of information for this disease in our country and

possibility for contemporary therapy in early diagnosis. We reviewed the contemporary knowledges for this tropical retrovirus disease.

20*. Бусарски В., Стоилова Д. Тумори на централната нервна система. Идиопатична интракраниална хипертензия. Неврология (Ред. П. Шотеков), 2010, София, МИ „Арсо”, 287-306

21. Стоилова Д., Шотеков П., Търнев Ив. Th1/Th2 цитокини, хемокини и адхезионни молекули в патогенезата на Множествена склероза. Българска неврология, 10, 2010, 2: 46-49

Резюме: В патогенетичен план МС се разглежда като предоминантно Th1 имуномедирано заболяване. При човека CD4+ клетките се обособяват в зависимост от профила на цитокинова секреция на четири основни субтипа: Th1, Th2, Th3 и Th17. Цитокините, асоциирани основно с Th1 клетъчни реакции са проинфламаторните: интерферон гама (IFN- γ), тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- α), интерлевкин 2 (IL-2) и IL-15. Th2 асоциираните цитокини са антиинфламаторни и включват IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Хемокините и техните рецептори играят важна роля в трафика на инфламаторни Т клетки към ЦНС и се явяват ключови медиатори на възпалителния процес при МС. Хемокините индуцират и активират левкоцитните адхезионни молекули LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) и VLA-4 (very late antigen-4), които осигуряват плътната адхезия към ендотела, а също така създават хемотаксичен концентрационен градиент, който обуславя преминаването им към ЦНС. Установено е, че взаимовръзките с ендотелните адхезионни молекули VLA-4/VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) и LFA-1/ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) са решаващи за миграцията на активирани Т клетки към ЦНС и се явяват критично звено в запускането на болестния процес.

Abstract: In respect of pathogenesis MS is considered as predominantly Th1 immunomediated disease. In humans there are four major subtypes of CD4+ cells according to their cytokine secretion profile: Th1, Th2, Th3 and Th17. Cytokines associated mainly with Th1 cell reactions are proinflammatory: interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin 2 (IL-2) and IL-15. Th2 associated cytokines are antiinflammatory and include IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13. Chemokines and their receptors play a significant role in the traffic of inflammatory T-cells to the central nervous system and represent key mediators of inflammation process in case of MS. Chemokines induce and activate LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) and VLA-4 (very late antigen-4) white blood cell adhesion molecules which ensure strong adhesion to the endothelium and establish chemotaxis concentration gradient which enables their transportation to the CNS. It was found that the mutual relations with VLA-4/VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) and LFA-1/ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)

endothelium adhesion molecules are decisive for the migration of activated $\dot{\iota}$ -cells to the CNS and represent a critical point in disease inducing.

22. Стоилова Д., Шотеков П., Търнев Ив. Th1/Th2 цитокинов профил, ниво на хемокини и адхезионни молекули при пациенти с Множествена склероза – корелация с терапевтичния ефект на имуномодулиращото лечение с Interferon- β . Българска неврология, 10, 2010, 2: 50-53

Резюме: Възпалителният процес при МС, предшестващ развитието на демиелинизация, въвлича едновременно клетки на имунната система и ЦНС, както и продуцираните от тях възпалителни медиатори: цитокини, хемокини, адхезионни молекули на ендотелните клетки. Предполага се, че благоприятният терапевтичен ефект на интерферон бета (IFN- β) е опосредстван от няколко различни механизма, свързани с отделни звена от патогенезата на заболяването: модулаторен ефект спрямо цитокиновата секреция; индукция на невротрофични фактори; редукция на клетъчната миграция към ЦНС; инхибиторен ефект спрямо продукцията на матриксни металопроотеинази. В хода на терапията с IFN- β в редица проучвания е установено сигнификантно понижена секреция на проинфламаторни цитокини (TNF- α , IFN- γ , IL-12) и покачване нивото на антиинфламаторните (IL-4, IL-10). Данните от изследователите, както за цитираните по-горе цитокини, така и за повлияване нивото на хемокини и ендотелни адхезионни молекули от лечението с IFN- β са противоречиви. Настоящият обзор разглежда актуалните резултати от изследванията на биомаркери при пациенти с МС на терапия с IFN- β с оглед значението им за изясняване механизмите на действие на медикамента и оценка на възможността тези имунологични показатели да се използват като ранен предиктор за очаквания терапевтичен ефект.

Abstract: Inflammation process in MS precedes the development of demyelination and implicates both immune system and CNS cells, as well as the inflammation markers produced by them: cytokines, chemokines and endothelium cell adhesion molecules. It is supposed that IFN- β advantageous therapeutic effect is mediated by several different mechanisms associated with different components of disease pathogenesis: modulation effect on cytokine secretion; induction of neurotrophic factors; reduction of cell migration to CNS; inhibitory effect on the production of matrix metalloproteinases. A number of studies demonstrate that in the course of IFN- β therapy secretion of proinflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-12) is significantly decreased while there is significant increase in the levels of antiinflammatory cytokines (IL-4, IL-10). Reported data from various authors are contradictory in respect with the aforementioned cytokines, as well as with the way IFN- β influences the levels of chemokines and adhesion molecules. The present review deals with the latest results from the studies on biomarkers in cases of patients with MS treated with IFN- β in order to clarify the mechanisms of action of the agent

and in order to estimate the possibility these immunological indicators to be used for the early prediction of the expected therapeutic effect.

23. Стоилова Д., Стоянова К., Ванева С., Карамешев А., Шотеков П. Прогресиращ когнитивен дефицит след лечение с Natalizumab - Мултиплена склероза или Прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия. Българска неврологична и психиатрична практика, VI, 2010, 2: 6-9

Резюме: Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) е заболяване с неблагоприятна прогноза и в големия процент случаи завършва фатално в рамките на няколко месеца след поставяне на диагнозата. С въвеждането на терапията с Natalizumab при пациенти с Множествена склероза (МС) честотата на ПМЛ се увеличи няколкократно и разграничаването на това тежко състояние от рецидив на МС е от критично значение за определяне на терапевтичния подход при такива болни. Представяме случай на пациент с пристъпно-ремитентна форма на МС, при когото след провеждане на терапия с Rebif, с минимален ефект и без постигане на съществена редукция в тежестта или честотата на пристъпите, за период от 2 години е приложено лечение с Natalizumab като монотерапия. Паралелно с прилаганото лечение при него се появяват когнитивни нарушения с флукуиращ характер, които въпреки прекратяване на терапията с Natalizumab прогресират до степен на умерено изразен дементен синдром в рамките на няколко месеца.

Abstract: The progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a devastating disease with severe prognosis and poor outcome in less than several months. With the approval of Natalizumab for treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), the incidence of PML increased significantly and the early diagnosis of this serious condition is critical for clinical decision making and therapy. We report a clinical case of patient with RRMS, treated with Rebif with minimal or no effect, and consequently – Natalizumab as a monotherapy was applied. Concomitant with the treatment the patient developed a fluctuating cognitive impairment. The treatment with Natalizumab was discontinued instantly, nevertheless the patients cognitive impairment deteriorated further.

24*. Bussarski V., Stoilova D. Tumors of the central nervous system. Idiopathic intracranial hypertension. Neurology (Ed. P. Shotekov), 2015, Sofia, Arso MPC, 252-269

25. Стоилова Д. Имуномодулаторно лечение при мултиплена склероза – съвременни терапевтични възможности. Медикарт, XI, 2017, 5: 52-56

Резюме: Лечението на мултиплената склероза (МС) отбеляза съществен прогрес в последните години, през които в клиничната практика се въведоха няколко

високоэффективни и с приемлив профил на безопасност нови терапии. Тези медикаменти повлияват отделни звена в патогенезата на МС, като въздействат основно върху възпалителните процеси в периферията и в централната нервна система (ЦНС), без да постигат контрол върху всички аспекти на заболяването (невропротекция, ремиелинизация). Целта на настоящия обзор е да представи възможностите на съвременната имуномодулираща терапия при МС.

Abstract: The treatment of multiple sclerosis (MS) has made significant progress over the last years, when several highly effective and with an acceptable safety profile new therapies have been introduced in clinical practice. These medications affect individual components of the pathogenesis of MS, acting mainly on inflammatory processes in the periphery and central nervous system (CNS), without achieving control over all aspects of the disease (neuroprotection, remyelination). The purpose of this review is to present the possibilities of the current immunomodulatory treatment in MS.

26. Стоилова Д. Прогресивна множествена склероза – терапевтични възможности и предизвикателства. Медикарт, XII, 2018, 6: 44-46

Резюме: Прогресивната множествена склероза (ПМС) обхваща пациентите с МС с прогресивен ход на болестта: още от началото на заболяването (първично прогресивна МС) и тези, които развиват прогресия след период с пристъпи и ремисии (вторично прогресивна МС). Предизвикателството да се намери ефективно лечение за ПМС е пряко свързано с прецизното изясняване на механизмите, които стоят в основата на прогресията. Това ще доведе до идентифициране на потенциалните цели за терапия, тъй като към настоящия момент терапевтичните възможности са ограничени до наличие на един медикамент за поддържаща терапия при двете форми на ПМС.

Abstract: Progressive multiple sclerosis (PMS) includes MS patients with a progressive course of the disease: from the disease onset (primary progressive MS) and those who develop progression after a period of relapses and remissions (secondary progressive MS). The challenge of finding an effective treatment for PMS is directly related to the precise elucidation of the mechanisms underlying progression. This will lead to the identification of potential treatment targets, as currently therapeutic options are limited to the availability of a single medication for disease modifying therapy in both forms of PMS.

27. Стоилова Д. Имуновъзстановяваща терапия – нова алтернатива за лечение на множествена склероза. Медикарт Неврология и Психиатрия, XII, 2018, 8: 22-26

Резюме: Терапевтичният спектър при множествена склероза се разшири съществено в последните пет години. Наличните към днешна дата медикаменти се подразделят, според механизма им на действие и начина на приложение, на непрекъсната (поддържаща терапия) и периодична (имуновъзстановяваща, имунореконституираща терапия). Този терапевтичен подход включва използване на имunosупресори за минимален период от време, необходим за осигуряване на адекватен контрол върху активността на болестта. Принципът е, че след първоначално изчерпване на специфичните популации имунни клетки, тази терапия позволява на имунната система да се възстанови към по-толерантен имунен профил. Освен това, тази стратегия за лечение позволява използване на високоефективна терапия за кратък период от време, което свежда до минимум експозицията към медикамента и свързания с това риск.

Abstract: The therapeutic spectrum in multiple sclerosis has expanded significantly over the last five years. Currently available medications are subdivided, according to their mechanism of action and method of administration, into continuous (maintenance therapy) and periodic (immune reconstitution therapy). This therapeutic approach involves the use of immunosuppressants for the minimum period of time necessary to ensure adequate control of disease activity. The principle is that after the initial depletion of specific populations of immune cells, this therapy allows the immune system to recover to a more tolerant immune profile. In addition, this treatment strategy allows the use of highly effective therapy for a short period of time, which minimizes exposure to the medication and the associated risk.

28. Стоилова Д. Терапия при първично прогресивна множествена склероза. GP Medic; 2020; 2: 58-62

Резюме: Патогенните механизми, които лежат в основата на пристъпите и на прогресията при множествена склероза (МС) се различават помежду си. Това е възможното обяснение защо терапиите, прилагани при пристъпно-ремитентна МС, нямат ефект при първично прогресивна МС (ППМС). При тази форма е необходимо лечение, което предотвратява прогресията на заболяването - вероятно поне отчасти независима от острата възпалителна патология. Настоящите терапевтични възможности при ППМС са ограничени до един единствен медикамент, докато бъдещите лечебни стратегии са тясно свързани с цялостното изясняване на патогенезата на болестта.

Abstract: The pathogenic mechanisms underlying the relapses and progression of multiple sclerosis (MS) differ from each other. This is a possible explanation why therapies used in relapsing-remitting MS have no effect in primary progressive MS (PPMS). This form requires treatment that prevents the progression of the disease - probably at least partially independent of the acute inflammatory pathology. Current therapeutic options for PPMS are limited to a single medication, while future

treatment strategies are closely related to the overall elucidation of the disease pathogenesis.

29. Стоилова Д. Ескалиращ подход в лечението на пристъпно-ремитентна мултиплена склероза - предимства и рискове. PRO MEDIC Неврология, Психиатрия, Ревматология III, 2021, 2: 34-38

Резюме: Дискусията относно двата основни терапевтични подхода при МС (ескалираща и ранна интензивна терапия), все още е отворена. Ранна интензивна (индукционна) терапия означава да се започне лечение с висока ефективност възможно най-скоро, за да се предотврати развитието на активност и прогресия на болестта. Ескалиращият подход предполага стартиране на терапията с медикамент с най-благоприятен рисков профил и при наличие на субоптимален терапевтичен отговор – ескалиране към високоефективна терапия. Следователно, при индукционната стратегия за лечение фокусът е върху терапевтичния ефект, като се толерира по-висок терапевтичен риск. При ескалиращия подход, целта е пациентът да се изложи на минимален терапевтичен риск, докато се преследва оптимален терапевтичен ефект.

Abstract: The discussion concerning the two main therapeutic approaches in MS (escalating and early intensive therapy) is still open. Early intensive (induction) therapy means to start with a high efficacy treatment as soon as possible to prevent disease activity and progression. Escalating approach assumes the initiation of therapy with a drug with the most favorable risk profile and in the presence of a suboptimal treatment response - escalation to highly effective therapy. Therefore, in the induction treatment strategy, the focus is on the therapeutic benefit, while tolerating a higher therapeutic risk. In the escalating approach, the aim is to expose the patient to minimal therapeutic risk, while pursuing an optimal treatment effect.

*- колективни тонове (формат без резюмета)