
НЕВРОСОНОЛОГИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА

NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

Издание на Българската асоциация
по невросонология и мозъчна
хемодинамика

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics



Том 9/Брой 1
2013

Volume 9, Number 1
2013

Главен редактор

Екатерина Титянова (София)

Съредактори

Ирена Велчева (София)

Емилия Христова (София)

Почетен редактор

Иван Георгиев (София)

Секретар

Бойко Стаменов (Плевен)

Редакционен съвет

С. Андонова (Варна)

В. Божинова (София)

А. Буюва (София)

Е. Василева (София)

Г. Ганева (София)

К. Гиров (София)

Г. Гозманов (Пловдив)

Л. Гроздински (София)

М. Даскалов (София)

С. Каракънева (София)

С. Кастрев (Благоевград)

И. Петров (София)

Ив. Петров (Шумен)

Л. Петров (София)

К. Рамшев (София)

П. Стаменова (София)

З. Стойнева (София)

И. Търнев (София)

Л. Хараланов (София)

С. Черникова (София)

Международна колегия

Рюн Аслид (Берн, Швейцария)

Ева Бартелс (Мюнхен, Германия)

Натан М. Борнщайн (Тел Авив, Израел)

Ласло Циба (Дебрецен, Унгария)

Вида Демарин (Загреб, Хърватия)

Манфред Капс (Гисен, Германия)

Курт Нидеркорн (Грац, Австрия)

Е. Бернд Рингелщайн (Мюнстер, Германия)

Г.-М. фон Ройтерн (Бад, Германия)

Дейвид Ръсел (Осло, Норвегия)

Ина Тарка (Куопио, Финландия)

Тереза Корона Васкес (Мексико сити, Мексико)

Технически секретар

Р. Димова (София)

Editor-in-Chief

Ekaterina Titianova (Sofia)

Co-Editors

Irena Velcheva (Sofia)

Emilia Hristova (Sofia)

Honorary Editor

Ivan Georgiev (Sofia)

Secretary

Boyko Stamenov (Pleven)

Editorial Advisory Board

S. Andonova (Varna)

V. Bojinova (Sofia)

A. Bueva (Sofia)

E. Vassileva (Sofia)

G. Ganeva (Sofia)

K. Guirov (Sofia)

G. Gozmanov (Plovdiv)

L. Grozdinski (Sofia)

M. Daskalov (Sofia)

S. Karakuneva (Sofia)

S. Kastrev (Blagoevgrad)

I. Petrov (Sofia)

Iv. Petrov (Shumen)

L. Petrov (Sofia)

K. Ramshev (Sofia)

P. Stamenova (Sofia)

Z. Stoyneva (Sofia)

I. Tournev (Sofia)

L. Haralanov (Sofia)

S. Cherninkova (Sofia)

International Advisory Board

Rune Aaslid (Bern, Switzerland)

Eva Bartels (Munich, Germany)

Natan M. Bornstein (Tel Aviv, Israel)

László Csiba (Debrecen, Hungary)

Vida Demarin (Zagreb, Croatia)

Manfred Kaps (Giessen, Germany)

Kurt Niederkorn (Graz, Austria)

E. Bernd Ringelstein (Münster, Germany)

G.-M. Von Reutern (Bad Nauheim, Germany)

David Russell (Oslo, Norway)

Ina Tarkka (Kuopio, Finland)

Teresa Corona Vazquez (Mexico DF, Mexico)

Technical Secretary

R. Dimova (Sofia)

**©Невросонология
и мозъчна хемодинамика**
*Издание на Българската асоциация
по невросонология
и мозъчна хемодинамика*

Графичен дизайн: Елена Колева

Издател: "КОТИ" ЕООД

**©Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics**
*Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology and
Cerebral Hemodynamics*

Graphic Design: Elena Koleva

Published by: "KOTY" Ltd.

ISSN 1312-6431

Ултразвук и изследване на т. нар. „Хронична цереброспинална венозна недостатъчност“ при множествена склероза*

**Х. М. Валгуеса¹, Ф. Деп², С. Й. Шрайбер², Б. Ван Остен³,
К. Шмайер⁴, Ф. Пол^{5,6}, М. П. Уотъйс⁷**

¹Неврологичен център, Клиника „Segeberger“ – Бад Зегеберг, Германия, ²Категра по неврология, Медицински университет „Charité“ – Берлин, Германия, ³Център по множествена склероза, Категория по неврология, Медицински център на Свободен университет – Амстердам, Холандия,

⁴Институт „Blizard“, Център по невронауки и травми (група по невроимунология), Бартс и Институт по медицина и стоматология „Queen Mary“ – Лондон, Великобритания,

⁵Клиничен център за научни изследвания и експериментален и клиничен изследователски център, Медицински университет „Charité“, Център по молекулярна медицина „Max Delbrueck“ – Берлин, Германия,

⁶Изследователски център по клинична и експериментална множествена склероза, Категория по неврология, Медицински университет „Charité“ – Берлин, Германия,

⁷Център по множествена склероза, Категория по радиология, Медицински център на Свободен университет – Амстердам, Холандия

Ключови думи:

множествена склероза,
невросонология,
ултразвук

През 2006 г. Замбони въведе отново идеята, че множествената склероза (МС) е свързана с хронично нарушен венозен отток в ЦНС, въвеждайки понятието хронична цереброспинална венозна недостатъчност („ХЦВН“). Диагнозата на „ХЦВН“ се основава на ехографски критерии, които според автора се намират при пациентите с МС. Според тази концепция хроничната недостатъчност на венозното оттичане е свързана с венозен застой и рефлукс, водещи до отлагане на желязо и последващо възпаление и дегенерация на неврони. Възраждането на тази концепция предизвиква голям интерес в медиите и пациентските групи, главно поради надеждата, че ендоваскуларното лечение на „ХЦВН“ би могло да подобри симптомите на МС. Много изследователи са се опитали да възпроизведат резултатите на Замбони с дуплекс сонография, ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) и катетеризационна ангиография. Получените резултати като цяло не подкрепят теорията за „ХЦВН“. Освен това липсват методологически адекватни проучвания, които да докажат или опровергават благоприятното въздействие на ендоваскуларното лечение при пациенти с МС. Този обзор представя подробен преглед на недостатъците на концепцията за „ХЦВН“. По наше мнение в момента няма основание да се включва диагностициране или лечение на „ХЦВН“ при пациенти с МС.

Ultrasound and the Study of the so-called Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Multiple Sclerosis

**J. M. Valdueza¹, F. Doepp², S. J. Schreiber²,
B. W. van Oosten³, K. Schmierer⁴, F. Paul^{5,6}, M. P. Wattjes⁷**

¹Neurological Center, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Germany, ²Department of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany, ³MS Center Amsterdam, Dept. of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ⁴Blizard Institute, Centre for Neuroscience and Trauma (Neuroimmunology Group), Barts and The London Queen Mary School of Medicine and Dentistry, London, UK, ⁵Neurocure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Charité University Medicine Berlin and Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁶Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Department of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany, ⁷MS Center Amsterdam, Dept. of Radiology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

* Публикацията е част от статията "Какво се обърка? Погрешната концепция за цереброспиналната венозна недостатъчност". Valdueza JM, Doepp F, Schreiber SJ, van Oosten BW, Schmierer K, Paul F, Wattjes MP. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Feb 27. doi: 10.1038/jcbfm.2013.31. [Е-публ. предстои да излезе от печат].

* The article is a section of the article "What went wrong? The flawed concept of cerebrospinal venous insufficiency." Valdueza JM, Doepp F, Schreiber SJ, van Oosten BW, Schmierer K, Paul F, Wattjes MP. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Feb 27. doi: 10.1038/jcbfm.2013.31. [Epub ahead of print].

Ключови думи:

Multiple sclerosis,
Neurosonology,
Ultrasound

In 2006, Zamboni re-introduced the concept that chronic impaired venous outflow of the CNS is associated with multiple sclerosis (MS), coining the term of chronic cerebrospinal venous insufficiency ("CCSVI"). The diagnosis of "CCSVI" is based on sonographic criteria, which he found exclusively fulfilled in MS. The concept proposes that chronic venous outflow failure is associated with venous reflux and congestion and leads to iron deposition, thereby inducing neuroinflammation and degeneration. The revival of this concept has generated major interest in media and patient groups, mainly driven by the hope that endovascular treatment of "CCSVI" could alleviate MS. Many investigators tried to replicate Zamboni's results with duplex sonography, MRI, and catheter angiography. The data obtained here do generally not support the "CCSVI" concept. Moreover, there are no methodologically adequate studies to prove or disprove beneficial effects of endovascular treatment in MS. This review gives a comprehensive overview of the methodological flaws of the ultrasound based "CCSVI" concept. In our view, there is currently no basis to diagnose or treat "CCSVI" in the care of MS patients.

През 2006 г. съдовият хирург Паоло Замбони въведе отново патофизиологичното схващане за патология на венозния отток, водеща в крайна сметка до множествена склероза (МС) [71]. Той основава тази концепция (или „голяма идея“) на добре известните хистопатологични характеристики на възпалителните лезии при МС – перивенозната им локализация. Той въвежда термина хронична цереброспинална венозна недостатъчност („ХЦВН“) по аналогия с перивенозното възпаление при хронична венозна недостатъчност на краката. Схващането на Замбони не оспорва общоприетото разбиране за имунологията на МС [37], но я свежда единствено до крайния етап на болестната каскада. Според теорията за „ХЦВН“ патологичният процес при МС започва с вътречерепен венозен застой, базиран на проксимална обструкция на главните шийни и гръдни вени. Това води до перивенозна диapedеза на еритроцити в бялото вещество с последващо освобождаване на желязо, фактически катализатор на широко познатата и общоприета имунна каскада [37]. Теорията за промените във венозния отток ни връща към времето на Шарко, който през 1868 г. дава ранно хистопатологично описание на перивенозното възпаление при МС [16]. През 1947 г. Пътнам, считайки, че тромбозата на мозъчните вени е обичайна находка при пациенти с МС, публикува предварителни резултати от лечението на такива болни с дикумарин, след направени експерименти с индуцирана тромбоза на синусите при примати [50]. След това обаче, тези констатации не са потвърдени или преразгледани. През 1986 г. Шелинг представя хипотезата, че венозният интракраниален или интраспинален рефлукс играе важна роля в развитието на МС [53]. Впоследствие Замбони и сътрудници публикуват няколко изследвания, които подкрепят хипотезата за „ХЦВН“ [67,

In 2006, the vascular surgeon Paolo Zamboni re-introduced the pathophysiological concept of venous outflow pathology ultimately leading to multiple sclerosis (MS) [71]. He based this concept (or “the big idea”) on the well-known histopathologic features of a perivenous localization of inflammatory MS lesions. He coined the term “CCSVI” (chronic cerebrospinal venous insufficiency) in analogy to perivenous inflammation in chronic venous insufficiency of the legs. While Zamboni’s approach does not challenge the commonly accepted understanding of MS immunopathology [37], it does relegate it to the final stage in the disease cascade. According to the “CCSVI” concept, MS pathology starts with intracranial venous stasis based on a proximal obstruction of the main cervical and/or thoracic veins. This leads to perivenous diapedesis of erythrocytes in the white matter with subsequent release of iron, the actual catalyst of the widely known and accepted immune cascade [37]. The theory of venous outflow changes reaches back to the times of Charcot, who in 1868 provided an early histopathological description of perivenous inflammation in MS [16]. In 1947, Putnam, believing that thrombosis of the cerebral veins was a common finding in MS patients published preliminary results of treatment using dicoumarin in MS patients after experiments using induced sinus thrombosis in primates [50]. However, his findings have not been validated or revisited since this time. In 1986, Schelling posed the hypothesis that venous intracranial or intraspinal reflux plays a significant role in the development of MS [53]. Subsequently, Zamboni and colleagues published several studies which were meant to support the “CCSVI” hypothesis [67,69,70]. They applied catheter angiographies in order to demonstrate various extracranial venous outflow obstructions in the internal jugular veins (IJVs) or azygos veins (AVs) [66], and re-

69, 70]. Чрез прилагане на катетеризационна ангиография те демонстрират различни екстракраниални обструкции на венозния отток във вътрешните югуларни вени (ВЮВ) или вена азигос (ВА) [66] и отчитат взаимовръзка между клиничното протичане на МС и някои специфични модели на венозни обструкции [9]. При последващо 18-месечно проследяване чрез малко, моноцентрово, отворено, ангиопластично проучване, те отчитат подобрене в комбинираната функционална скала за оценка на множествена склероза (MSFC) при пристъпно-ремитентна форма и намаляване на гадолиниевите лезии при ЯМР на мозъка [66]. Теорията за „ХЦВН“ и предполагаемото и ефикасно лечение, наречено „освобождаващо лечение“, предизвика огромен интерес в научните среди, сред пациентските групи за подкрепа и в медиите. От тогава са започнали няколко клинични изпитвания за терапия чрез ангиопластика, а множество отчаяни пациенти с МС търсят лечение на неизлечимата си болест чрез съмнителни медицински процедури. В същото време броят на публикациите, които опровергават хипотезата за „ХЦВН“ далеч надвишава този на нейните поддръжници. Обзорът има за цел да анализира и критично коментира методологичните аспекти на теорията за „ХЦВН“ в контекста на (пато)физиологичната правдоподобност, отнасяща се главно до цветната дуплекс ултрасонография (УС), която според Замбони е единственият метод за дефиниране на „ХЦВН“.

Ултразвукови изследвания

Венозен дренаж и неврологични заболявания

В момента УС е популярна техника за изобразяване на венозната система. В областта на неврологията, в средата на деветдесетте години на миналия век научните изследвания започват да се фокусират първоначално върху нарушения венозен отток при първични венозни заболявания като церебрална венозна и синусна тромбоза [12, 55]. По-късно са изследвани и някои първично невенозни заболявания. При преходна глобална амнезия (ПГА) е установена повишена честота на клапна недостатъчност на ВЮВ (КНВЮВ) – при нормалната популация тя се наблюдава в 20-30%, а при ПГА – при до 70% от пациентите [1, 52, 54]. Напоследък значително повишен процент на КНВЮВ е доказан и при преходна монокулярна слепота [30], левкоарея [15], първично главоболие при физическо усилие [23], първична интракраниална

ported a correlation of the clinical course of MS with specific patterns of venous obstructions [9]. Subsequently, they reported improvement in the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in relapsing remitting MS and a reduction of Gadolinium enhancing lesions on brain MRI during a mean follow-up of 18 months in a small monocentric open angioplastic intervention study [66]. “CCSVI” and its presumed efficacious therapeutic approach termed “liberation treatment” caused enormous interest in the scientific community, amongst patient support groups and in the media. Several clinical trials on angioplasty have started since, and numerous desperate MS patients seek relief from their incurable disease through questionable medical procedures. However, in the meantime the number of publications that refute the “CCSVI” hypothesis has far exceeded that of its supporters. This review aims to analyse and critically comment on methodical aspects of “CCSVI” in the context of (patho-)physiological plausibility, which refers mainly to color-coded duplex ultrasonography (US), which is the only method according to Zamboni to define “CCSVI”.

Ultrasound studies

Venous drainage and neurological diseases

Currently, US is one popular technique for imaging the venous system. In the field of neurology, research begun to focus in the mid-nineties of the past century primarily on impaired venous drainage in primarily venous disorders like cerebral venous and sinus thrombosis [12, 55]. Subsequently, primarily non-venous disease entities were studied. In transient global amnesia (TGA) an increased prevalence of IJV valve insufficiency (IJVVI) was seen which occurs in 20-30% of the normal population, but in up to 70% of TGA patients [1, 52, 54]. A significantly increased prevalence of IJVVI was recently also shown for transient monocular blindness [30], leucoaraiosis [15], primary exertional headache [23], primary intracranial hypertension [40] and chronic obstructive pulmonary disease [19]. More recent research data suggest that the venous system may play a considerable role in arterial stroke. Yu and co-workers found that an impaired ipsilateral venous drainage due to a hypoplastic or aplastic lateral sinus (transversus and sigmoid sinus) was accompanied by pronounced infarction leading to higher morbidity and mortality [65]. A further study analysed whether collapsed veins as a result of intracranial artery occlusion might influence the extent of damaged brain tissue [48].

хипертензия [40] и хронична обструктивна белодробна болест [19]. По-нови изследвания сочат, че венозната система има значителна роля и за развитието на исхемичен инсулт. Уи и сътр. установяват, че нарушеният ипсилатерален венозен отток в резултат на хипопластичен или апластичен латерален синус (трансверзален или сигмоиден) е съпроводен от изразен инфаркт, водещ до висока болестност и смъртност [65]. По-нататъшно изследване анализира дали колабиралиите в резултат на интракраниалната артериална оклузия вени биха могли да повлияят върху размера на увредената мозъчна тъкан [48].

Критерии за диагноза на „ХЦВН“

През 2007 г. Замбони публикува първото си УС изследване за връзката между нарушения отток и МС. Изследването е ограничено само до интракраниалната циркулация и дава първото описание на интракраниален венозен рефлукс в дълбоките мозъчни вени, дефиниран като ретрограден ток от минимум 0.5 s [69]. Две години по-късно той публикува комбинирано екстра- и интракраниално УС изследване, формулиращо още 4 критерии за нарушен венозен отток, освен интракраниалния венозен рефлукс, който по-късно ще стане втори критерий за диагностика на „ХЦВН“ [67]. Като *първи критерий* Замбони посочва наличие на екстракраниален рефлукс (>0.88 s) във ВЮВ и/или вертебралните вени (ВВ) в седнало и легнало положение, като *трети критерий* – стеноза на ВЮВ, дефинирана като редукция на напречната площ с $\geq 50\%$, при заложен праг от 0.3 cm^2 [70]; *четвъртият критерий* е липса на кръвен ток във ВЮВ и ВВ в легнало и седнало положение, независимо от визуализиращия се съдов лумен; *последният критерий* е обърнатия постурален контрол, при който ВЮВ не колабира в права позиция, което се получава физиологично. Проучването, при което са въведени тези критерии, включва 109 пациенти и 177 здрави индивиди. Замбони намира, че всеки пациент с МС има най-малко 2 положителни критерия, докато контролната група няма нито един – т.е. сензитивността, специфичността, прогнозната и негативната прогнозна стойност са по 100%. Тези изненадващи резултати подтикват и други групи да потърсят потвърждение чрез използване на цветна дуплекс сонография. Някои проучвания също намират много висока честота на най-малко 2 позитивни критерии при пациенти с МС [2], други описват относително високо съотношение при здрави контроли [14, 63]

“CCSVI” criteria

In 2007, Zamboni published the first US study investigating the relationship between impaired drainage and MS. The study was limited to the intracranial circulation, and provided the first description of an intracranial venous reflux in the deep cerebral veins defined by a retrograde flow of at least 0.5 s [69]. Two years later, he published a combined extra-and intracranial US study, postulating four other criteria indicating impaired venous drainage, above the intracranial venous reflux which would later become his second “CCSVI” criterion [67]. He specified the *first criterion* as extracranial reflux (>0.88 s) in the IJVs and/or vertebral veins (VVs) in sitting and lying position; the *third criterion* as a stenosis defined by a reduction in the cross-sectional surface area (CSA) of the IJV $\geq 50\%$ or beyond a set threshold of 0.3 cm^2 [70]; the *fourth criterion* as a lack of flow in the IJV and VV again in supine and/or sitting posture despite visible vascular lumens; the *final criterion* as reverted postural control, in which the IJV does not collapse as would be physiologically expected in upright position. The study in which these criteria were presented and applied examined 109 patients and 177 non-affected people. Zamboni found that each MS patient met at least two criteria, while none of the control group did. Thus, the sensitivity, specificity, the predictive and negative-predictive values were each 100%. These astonishing results prompted other groups to attempt to confirm the findings using color-coded duplex sonography. Some research groups also found a very high prevalence of at least two positive criteria for MS patients alone [2], while others described a relatively high proportion of healthy controls [14,63] and patients with other neurological diseases fulfilling the criteria [73]. In contrast, several other groups found that no or only few MS patients and healthy controls fulfilled the “CCSVI” criteria [6-8, 21, 36, 47, 57]. Despite these contradictory results, balloon angioplasty and stenting treatments of the venous system were performed based on these findings and are currently performed around the world [35].

The experience in ultrasonographic examination of cerebral-venous hemodynamics is limited, despite the fact that the technique is quite simple, and consequently well-researched and validated results describing normal and impaired venous drainage are lacking. Substantial data describing the normal venous blood flow using US have been published by our Berlin Charité research group in the past 15 years. Zamboni and co-workers refer to our studies describing the ve-

и пациенти с други неврологични заболявания, покриващи тези критерии [73]. Обратно, множество други изследвания посочват, че няма или има много малко пациенти с МС и здрави контроли, изпълняващи критериите за „ХЦВН“ [6-8, 21, 36, 47, 57]. Независимо от тези противоречиви резултати, в момента по света се правят балонни ангиопластики и стентиращи манипулации, базиращи се на тях [35].

Опитът при ултрасонографното изследване на мозъчната венозна хемодинамика е ограничен, въпреки сравнително простата техника. Липсват добре проучени и валидирани резултати, описващи нормалния и патологичния венозен ток. През последните 15 години нашата изследователска група в Медицински университет „Charité“, Берлин, публикува съществени данни, описващи нормалния венозен кръвен ток, изследван чрез УС. Замбони и сътр. се позовават на нашите изследвания върху венозния кръвен ток при пациенти с МС и здрави контроли. От наша гледна точка, те интерпретират погрешно нашите данни, което води до логичния извод, че критериите на Замбони се основават отчасти на погрешно схващане на нашата работа. Поради тази причина ние считаме за свой приоритет методологичната критика на концепцията за „ХЦВН“. Ние смятаме също, че прибързаното въвеждане на понятието „ХЦВН“ и по-специално „синдром на ХЦВН“ [68] в научната литература е под въпрос, поради липса на научно потвърждение.

Наскоро Лаурасис и сътр. представиха първия мета-анализ на съществуващите резултати относно хипотезата за „ХЦВН“, от всички проучвания на пациенти с МС и контроли, публикувани досега [33]. Мета-анализът изрично обръща внимание на въпроса за качеството на ултразвуковото изследване и предполага, че една от възможните причини за малкия процент на доказана „ХЦВН“ в някои проучвания може да се окаже недостатъчният опит на изследователите [33]. Интересно е, че техният анализ показва значителна обратно пропорционална връзка между заявената квалификация/опит на някои изследователски групи и броя на публикуваните от тях ултразвукови проучвания в тази област.

Ултрасонографското изследване на вените, отговарящи за интракраниалния отток, изисква да се отчетат особеностите и специфичните характеристики на мозъчната и шийната венозна система, което е от съществено значение за правилното разграничаване между физиологичните варианти/аномалии и патологичните находки. Например, за разлика от други части на тялото, мозъчната венозна

nous outflow findings in MS patients and healthy controls [66, 67, 70]. However, from our point of view, they misinterpreted our data leading to the logical conclusion that the Zamboni criteria are based in part on a misconception of our work. For this reason, we consider a methodological critique of “CCSVI” concept a priority. We also consider the rash establishment of “CCSVI” and particularly the concept of a “CCSVI” syndrome [68] in the scientific literature, as questionable, because of the lack of scientific validation.

Recently, Laupacis and co-workers presented the first meta-analysis of existing results on the “CCSVI” hypothesis, including all studies with MS patients and controls published so far [33]. The meta-analysis explicitly addressed the question of ultrasound examination quality and suggests that one possible reason for a low prevalence of “CCSVI” in some studies might be the insufficient experience of the investigators [33]. Interestingly their analysis shows a significant negative association between the postulated qualification/experience of certain research groups and the number of their published ultrasound studies in this field.

US examination of veins responsible of the intracranial drainage requires the consideration of the particular features and specific characteristics of the cerebral and cervical venous system which is essential for correct differentiation between physiological variants/anomalies and pathological findings. For example, unlike to other parts of the body, the cerebral venous system is valveless allowing a reversal of blood flow direction [4, 45]. Furthermore, intracranial veins are not capacitance vessels like the veins of the extremities, as they only dilate to a limited degree. A further characteristic is that they do not collapse in a vertical body position, because the skull is a sealed cavity [12, 38]. The situation is similar in the spinal cavity so that the term “craniovertebral cavity” might be more accurate than the commonly referred to sealed “intracranial cavity”. Another unique feature of cerebral venous drainage is its dependence on posture. Whereas in supine position the IJVs are the main drainage pathways, in upright position the IJVs generally collapse with the VVs and intraspinal veins compensating to a large extent [3, 10, 26, 59]. However, the IJVs are not always the main drainage veins in the supine position. In approximately 30% of healthy subjects, the extrajugular drainage pathways are at least similarly important for cerebral venous drainage [22]. Finally, anatomical and angiographic studies have demonstrated that the drainage of the cerebral blood is asymmetric with a preferential outflow via the IJVs of the right side [13, 25]. These special characteristics are indispensable in the understanding of the

система е без клапи и позволява обръщане на посоката на кръвния ток [4, 45]. Освен това, интракраниалните вени не са капацитиращи съдове като вените на крайниците, т.е. те се разширяват в ограничена степен. Друга характеристика е, че те не колабират във вертикално положение на тялото, защото черепът е запечатана кухина [12, 38]. Подобна е ситуацията и в гръбначната кухина, така че терминът „краниовертебрална кухина“ е може би по-точен, отколкото обикновено използвания запечатана „интракраниална кухина“. Друга уникална характеристика на церебралния венозен дренаж е зависимостта му от позата. Докато в легнало положение БЮВ са основните дренажни пътища, в изправено положение те колабират и компенсират е до голяма степен за сметка на вертебралните и интраспиналните вени [3, 10, 26, 59]. Въпреки това, БЮВ не винаги са основните дренажни вени в легнало положение. При около 30% от здравите индивиди, екстраюгуларните пътища са не по-малко важни за церебралния венозен отток [22]. И накрая, анатомични и ангиографски изследвания са показали, че дренирането на кръвта от мозъка е асиметрично, по-често чрез БЮВ от дясно [13, 25]. Тези детайли са необходими за разбирането на краниовертебралния венозен отток, въпреки че много от неговите аспекти, например постуралните механизми, предстои да бъдат изяснени.

Методологична критика на критериите на Замбони

1) Интракраниален рефлукс

Замбони въвежда критерия за вътречерепния рефлукс през 2007 г. и не го е променял след това. Той определя вътречерепния рефлукс като ретрограден ток във вътрешната венозна система за повече от 0.5 s [69]. Що се отнася до интракраниалните вени, чиито нормални скорости на кръвоток и параметри са публикувани в миналото, в това проучване в раздела „Методи“ е написано: „използвайки транстемпорален прозорец, ние инсонирахме най-малко една от дълбоките средни мозъчни вени (ДСМВ), включително базалните вени на Розентал, голямата вена на Гален и вътрешните мозъчни вени, в съответствие с критериите, описани по-горе (Valdueza и сътр., 1996 г.; Stolz и сътр., 1999 г., Zipper и сътр. 2002г.)“ [56, 60, 72]. Въпреки това, нито една от тези вени не е представена на фигурите. Вместо това той представя цветни дуплекс сигнали на недефинирани съдове, намиращи се в бялото вещество около третия вентрикул, които са определени като ортоградни, т.е. нормални, ако са в синьо и ретроградни, т.е.

craniovertebral venous drainage, although many of its aspects, e.g. the postural mechanisms of the venous outflow have to be elucidated.

Point-by-point methodological critique of the Zamboni criteria

1) Intracranial reflux

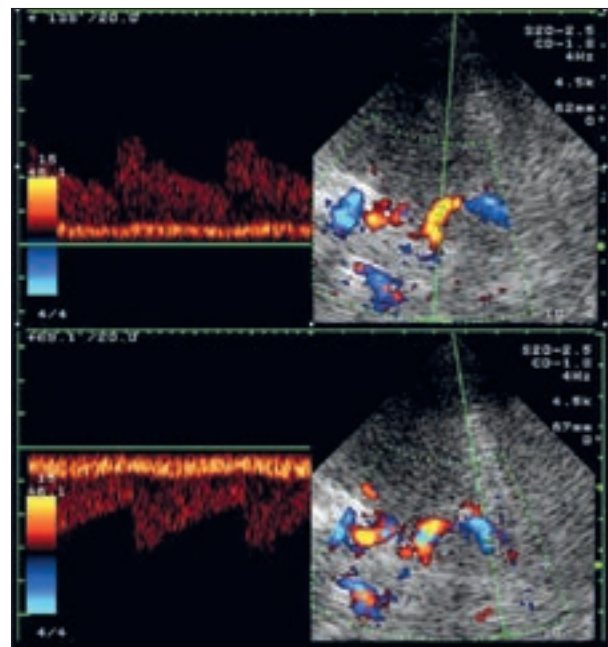
Zamboni introduced the criterion of intracranial reflux in 2007 and has not changed it afterwards. He defines intracranial reflux as a retrograde flow within the inner venous system of more than 0.5 s [69]. In this study, referring to intracranial veins, for which normal flow velocities and detection rates had been published in the past, is written in the methods section: “using the trans-temporal acoustic bone window, we insonated at least one of the deep middle cerebral veins (dMCVs), including basal veins of Rosenthal, great vein of Galen, and internal cerebral veins, according to criteria previously described (Valdueza et al., 1996; Stolz et al., 1999; Zipper et al. 2002)” [56, 60, 72]. However, none of these veins are presented in the figures. Instead he shows color-coded duplex signals of undefined vessels located in the white matter around the 3rd ventricle, that are simply designated as orthograde and thus normal if blue-coded and as retrograde and thus pathological if red-coded. The terminology used in the study is ambiguous. For instance, Zamboni refers to a group of veins as the “deep middle cerebral veins”, but presumably means the “deep cerebral veins”. The deep middle cerebral vein (DMCV) is a clearly distinguishable vein that runs parallel to the middle cerebral artery and generally flows into the basal vein of Rosenthal (BVR) [31]. In 2009, they again published a misleading image of an intracranial vein [67]. While the internal venous system, comprising the DMCV, the BVR, the internal cerebral vein (ICV), the vein of Galen (VG) and straight sinus (SS), is now correctly designated as the deep cerebral veins (DCVs), figure 2 of the paper presents a vein in the subcortical grey matter without any further identifying details. As the vein in the figure is coded red, Zamboni diagnoses venous reflux. A corresponding figure of a physiologic finding, which should in this case be coded blue, is not shown, although it is referred to in the figure legend. Another point of criticism is that a Doppler spectrum of a venous vessel is not shown although the methods section states that the flow spectra and velocities in the DCVs were measured. The Doppler spectrum is important for a reliable differentiation from arterial signals based on its pulsatility, which is generally clearly lower for veins. Besides that, the typically low venous blood flow velocity often requires the use of a Doppler spectrum for a correct analysis

патологични, ако са в червено. Терминологията, използвана в проучването, е двусмислена. Например, Замбони описва група вени като „дълбоките средни мозъчни вени“, но вероятно има предвид „дълбоките мозъчни вени“. Дълбоката средна мозъчна вена (ДСМВ) е ясно различима, разположена е успоредно на средната мозъчна артерия и като цяло се влива в базалната вена на Розентал (БВР) [31]. През 2009 г. той отново публикува подвеждащ образ на интракраниална вена [67]. Докато вътрешната венозна система, състояща се от ДСМВ, БВР, вътрешната мозъчна вена (ВМВ), вената на Гален (ВГ) и правия синус (ПС) сега е представена коректно като дълбоки мозъчни вени (ДМВ), то фигура 2 от тази публикация представя вена в субкортикалното сиво вещество без никакви допълнителни уточняващи детайли. Тъй като вената на тази фигура е оцветена червено, Замбони диагностицира венозен рефлукс. Съответна снимка на физиологична находка, която в този случай трябва да е оцветена в синьо, не е показана, въпреки че е посочена в легендата на фигурата. Друга критична забележка е, че доплеров спектрален анализ на венозен съд не е показан, въпреки че в раздел „Методи“ е посочено, че спектрите и скоростите на кръвния ток на ДМВ са били измерени. Доплеровият спектрален анализ е важен за надеждното диференциране на венозни от артериални сигнали, въз основа на пулсирането, обикновено значително по-слабо при вените. Освен това, обичайно ниската скорост на венозния кръвен ток налага често използването на доплеров спектрален анализ за правилно определяне на посоката на венозния ток. Следователно венозната анатомия и хемодинамика не могат да бъдат оценени единствено чрез цветни сигнали. Нещо повече, изображенията на артериите могат да се припокриват с тези на вените, което е още една причина доплеровият спектрален анализ да се прилага при всеки изследван съдов сегмент.

Замбони определя венозния рефлукс на ДМВ като червен цветен сигнал, или по-скоро като сигнал на тока към сондата. Това уточнение е много съществено. Въпреки че посоката на кръвотока в ДМВ и ПС е към тила, което дава предимно син цветен сигнал на отдалечаване от сондата, БВР например, показва червен сигнал на приближаване към сондата в проксималната си част и на отдалечаване от нея в средните и дисталните си участъци. Съответно, задната мозъчна артерия (ЗМА), която е успоредна на БВР, дава червен сигнал проксимално и син – дистално (фиг. 1). Благодарение на анатомичната си позиция по

of venous flow direction. Thus, venous anatomy and hemodynamic cannot be assessed just by color signals. Furthermore, arteries can overlap with veins in imaging, which is another reason that the Doppler spectrum should be derived for every vascular segment examined.

Zamboni defines venous reflux of DCVs as a red color-coded signal or rather as a flow signal towards the probe. This seems to be very crucial. Although the DCVs and the SS run towards the occiput, causing predominantly a blue color-coded signal away from the probe, the BVR, for example, shows a red signal running towards the probe along its proximal section. A flow away from the probe is seen in its middle and distal sections. Correspondingly, the posterior cerebral artery (PCA), which runs parallel to the BVR, shows a red signal proximally and a blue signal distally (Figure 1). Due to its anatomical position in relation to the midbrain and the PCA, the BVR is detectable in almost 100% using color-coded duplex ultrasonography, particularly



Фиг. 1. Транскраниална цветна дуплекс-сонография на базалната вена на Розентал (БВР) с ниска скорост и пулсиране на кръвния ток и на задната мозъчна артерия (ЗМА) с висока скорост и пулсиране на кръвния ток, чрез транстемпорален аксиален достъп в мезенцефална равнина. Обърнете внимание на физиологичната промяна на посоката на кръвотока с червен сигнал към сондата (горе) в проксималната, и син при отдалечаване от сондата (долу) в дисталната част на БВР и в ЗМА.

Fig. 1. Transcranial color-coded duplexsonography of the basal vein of Rosenthal (BVR) with low flow velocity and pulsatility together with the posterior cerebral artery (PCA) with high flow velocity and pulsatility using a transtemporal axial approach at the mesencephalic plane. Notice the physiological change of blood flow direction with a red-coded flow towards the probe (top) in the proximal and blue-coded away from the probe (bottom) in the distal part of the BVR as well as in the PCA.

отношение на средния мозък и ЗМА, БВР се открива в почти 100% чрез цветна дуплекс ултрасонография, особено в средните и дистални си участъци. За сравнение другите ДМВ са по-трудни за изследване чрез транскраниална УС. Това важи особено за ВМВ, със степен на откриване около 10 до 20% [111, 56]. Тъй като анатомията на БВР е изключително стабилна и формира част от вътрешната венозна система, венозен ток към сондата в дисталния и участък определено може да се разглежда като патологична находка. Въпреки това, изобразение на ретрограден кръвен ток в БВР никога не е показано от Замбони. Като странична забележка, сигнал на ретрограден ток в БВР може да е наличен и при церебрална венозна тромбоза [12, 56], предизвикани от тумори обструкции на ПС [5, 44] и артерио-венозни ангиоми [61].

Друг важен въпрос се отнася до определянето на Замбони за интракраниалния рефлукс като ретрограден ток за повече от 0.5 s. Този праг произтича от проучвания на венозна недостатъчност на краката, където рефлукс от най-малко 0.5 s след отпускане на компресионен маншет се определя като патологичен [56]. Ние сме съгласни, че спонтанен или предизвикан обратен кръвен ток от половин секунда в дълбоката венозната система вероятно не е физиологичен, но директното прехвърляне на изводите от краката към различна анатомична среда, а именно интракраниалния отток, остава проблематично.

2) Екстракраниален рефлукс на вътрешната югуларна и вертебралната вена

В проучване от 2009 г., Замбони и сътр. определят ретроградния кръвен ток във ВЮВ или ВВ като ток с продължителност повече от 0.88 s [67]. В раздел „Методи“ се посочва: „При всяко изследване посоката на кръвния ток е анализирана или с вълни с пулсов режим под ъгъл 60°, или с цветен режим, чрез сравняване на цвета на кръвния ток във ВЮВ/ВВ с прилежащата каротидна, респективно вертебрална артерия. И ВЮВ и ВВ могат да се изследват чрез напречен и/или надлъжен шиен достъп“. Отново подчертаваме, че от методологична гледна точка ние силно препоръчваме оценка чрез пулсов доплеров режим в допълнение към цветния режим. Надлъжно ориентираните шийни вени трябва да се изследват с помощта на ултразвук винаги в надлъжни равнини, защото според формулата на Доплер точните измервания зависят от ъгъла на ултразвука и ъгъл от 90° може да доведе до погрешния извод за нулев кръвоток. Представената в тази статия фигура показва единствено напречно

in its middle and distal sections. In comparison, the other DCVs are more difficult to investigate using transcranial US. This especially applies to the ICVs, showing a detection rate of approximately 10 to 20% [111, 56]. As the anatomy of the BVR is extremely stable and forms part of the internal venous system, a flow towards the probe in the distal BVR can definitely be regarded as a pathological finding. However, an image of a retrograde flow in the BVR was never shown by Zamboni. As a side note, a retrograde flow signal in the BVR can also be present in cerebral venous thrombosis [12, 56] and tumour-induced obstructions of the SS [5, 44], as well as in arterio-venous angioma [61].

Another crucial question regards Zamboni's definition of intracranial reflux as a retrograde flow of longer than 0.5 s. This threshold derives from studies on venous insufficiency of the legs, in which a reflux of at least 0.5 s after deflating a compression cuff was defined as pathological. Although we do agree that a spontaneous or induced retrograde flow of half a second in the deep venous system is probably not physiologic, a direct transfer from legs onto a different anatomical environment, namely intracranial drainage remains problematic.

2) Extracranial reflux in the internal jugular vein and the vertebral vein

In the 2009 study, Zamboni et al. defined a retrograde flow in the IJV or VV as lasting more than 0.88 seconds [67]. The Methods section states that: "For each assessment the direction of flow is [analyzed either with the pulsed wave mode and the sample placed in the vessel, at a 60° angle, or with the colour coded mode, by comparing the colour of the flow in the IJV/VV with that of the satellite carotid and/or vertebral artery, respectively. Either the IJVs or the VVs can be examined by using both the transversal and/or the longitudinal cervical access". Again, from the methodological point of view, we strongly recommend assessment by pulsed-wave Doppler mode in addition to color-coded mode. The longitudinal oriented cervical veins have to be examined by ultrasound in longitudinal planes in each case, as due to the Doppler formula, reliable measurements are dependent on the ultrasound angle, and ultrasound application at 90° can misleadingly suggest zero flow. The presented figure in this paper only shows a transversal section through the IJV and the common carotid artery, which both show a red signal, thereby suggesting a retrograde flow in the IJV. Transversal IJV examination may be adequate for determining flow direction in hurried routine examinations especially as using this method the probe can be adjusted

сечение през ВЮВ и общата сънна артерия, като и двете са с червен сигнал, което предполага обратен кръвоток във ВЮВ. Изследването на ВЮВ в хоризонтална равнина може да бъде достатъчно за определяне на посоката на кръвния ток в забързан рутинен преглед, където положението на сондата може да се коригира, за да се подобри ъгъла на ултразвуковия лъч. При клинични изследвания трябва да се прилагат строги методологични стандарти, шийните вени определено трябва да бъдат изследвани, за да се определи надлъжната посока на кръвния ток.

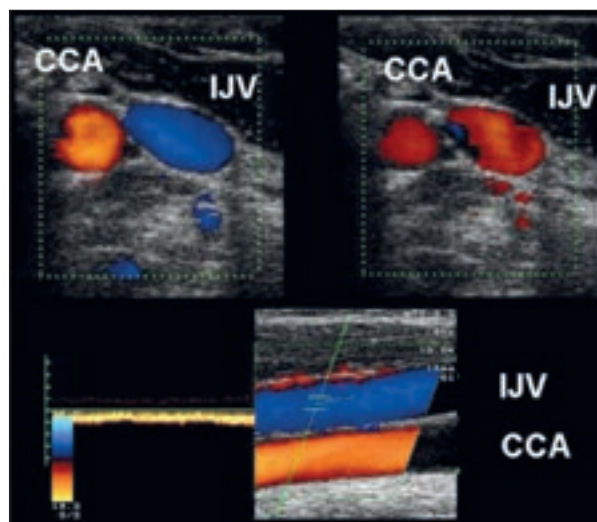
Освен това, ВЮВ могат да се представят и с непатологичен осцилиращ сигнал с положителен и отрицателен ток, който се наблюдава често, особено в старческа възраст. Това се с разпознава веднага чрез доплеров спектрален анализ с пулсов режим на вълната при надлъжно и напречно изображение, но може да наведе на мисълта за наличие на рефлукс, ако се използва само едномоментна снимка чрез цветна ултрасонография (фиг. 2).

Замбони и сътр. дефинират, че екстракраниалният рефлукс е с продължителност над 0.88 s, за разлика от интракраниалния, който е с продължителност над 0.5 s. Различните стойности на интра- и екстракраниалния рефлукс остават без обяснение. Те твърдят, че стойността от >0.88 s позволява да се разграничи физиологичния от патологичния рефлукс. Тази прагова стойност е адаптирана от проучване, което изследва клапна недостатъчност на ВЮВ (КНВЮВ) чрез метода на Вальсалва (МВ) [40]. Валидността на този подход е под въпрос, тъй като референтни стойности, получени чрез МВ вероятно не могат да се отнесат до ситуации, в които измерванията се извършват в състояние на покой. Позоваването на МВ е валидно само в смисъл, че към днешна дата единствено КНВЮВ се използва като критерий за нарушен венозен дренаж. Освен тази стойност от 0.88 s, предложена от изследователската група на Nedelmann като праг на рефлукса, съществуват и други методи за определяне на КНВЮВ [19, 51, 64]. Повишената честота на разпространение на КНВЮВ се наблюдава при различни неврологични (ТГА, преходна монокуларна слепота, левкоареяоза) [1, 15, 30, 52, 54] и неневрологични заболявания (първична белодробна хипертензия, хронична обструктивна белодробна болест, първично главоболие при физическо усилие) [19, 23]. Единствената публикация за пациенти с МС не съобщава за значителна разлика с контролната група [21]. Независимо от факта, че невролозите обсъждат значението на клапната недостатъчност в продължение

to improve the angle of the ultrasound beam. In clinical research, stringent methodological standards have to be fulfilled, and the cervical veins definitely have to be assessed to determine the longitudinal flow direction.

Additionally, the IJV can also exhibit a non-pathological oscillating signal with a positive and negative flow that is often observed, especially in the elderly. This is instantly identifiable in the longitudinal and transverse imaging analysing the Doppler spectrum in the pulsed wave mode, but which can suggest reflux using only a snap shot with the color-coded ultrasonography (Figure 2).

Zamboni et al. define extracranial reflux as having a duration of more than 0.88 s, in contrast to intracranial reflux, which is assigned a duration of more than 0.5 s. The different threshold for intra- and extracranial reflux remains unanswered. They argue that the value of >0.88 s allows to differentiate between a physiological and pathological reflux, adopting this threshold value from a study that examined IJVV during a Valsalva manoeuvre (VM) [40]. The validity of this approach is questionable, because reference values gained during a VM do likely not apply to situations where flow measurements take place in resting conditions. The reference to the VM is relevant to



Фиг. 2. Екстракраниална цветна дуплекс сонография на вътрешната югуларната вена (ВЮВ) и общата сънна артерия (ОСА) в напречна (горе) и надлъжна (долу) равнина. Посоката на кръвния ток във ВЮВ като че варира при напречна инсонация (горе ляво: ортограден ток, в синьо; горе дясно: ретрограден ток, в червено). Допълнителна инсонация в надлъжната равнина показва непрекъснат ортограден ток, в синьо.

Fig. 2. Extracranial color-coded duplexsonography of the internal jugular vein (IJV) and common carotid artery (CCA) in a transverse (top) and longitudinal (bottom) plane. Blood flow direction in the IJV seems to vary at different time points using a transverse insonation (top left: orthograde flow, blue coded; top right: retrograde flow, red-coded). Additional insonation in the longitudinal plane demonstrates the continuous orthograde flow, blue-coded.

на години, групата на Замбони все още не е разглеждала този въпрос при пациенти с МС, дори и под формата на критичен обзор на литературата към днешна дата.

На второ място, изглежда нелогично да се определя патологичен рефлукс в интра-и екстракраниални вени чрез две различни времеви стойности. Независимо от тези методически проблеми, подобно на вътречерепната система, ретрограден ток във ВЮВ и ВВ в покой следва да се тълкува като знак за нарушена венозна функция. Патологичен ретрограден кръвен ток във ВЮВ е описан при оклузия на *vena innominata* [17]. Това не винаги има клинични последици, тъй като в литературата са описани случаи на ортостатичен ретрограден кръвен ток във ВЮВ при натиск на лявата брахиоцефална вена в легнало положение [62]. Наскоро ние наблюдавахме такъв случай, в който ипсилатералните ВВ се представиха с ретрограден кръвоток в легнало положение, който се промени в ортограден в изправено положение (фиг. 3).

3) Проксимална стеноза на ВЮВ

През 2009 г. Замбони въведе два различни критерия за проксимална стеноза на ВЮВ. Първото му предложение беше намаляване на съдовата напречна площ на ВЮВ с най-малко 50% [67]. Малко след това, той започна да приема праг от 0.3 cm² от напречната площ на ВЮВ като стеноза [70]. И двата критерия могат да бъдат опровергани въз основа на методологични и анатомични съображения. Вътрешната югуларна вена е значително по-широка в началната и крайната си точка, при вливането си във вена субклавия [32]. Напречното сечение на средната част, която за разлика от интракраниалната винаги може да бъде изобразена с дуплекс сонография, варира значително в зависимост от позицията на главата, позата и централното венозно налягане. Определянето на 50% намаление на напречната площ на вената като стеноза, следователно, няма практическа стойност. Освен това, разположението на определяния като нормален лумен и до сега не е дефинирано.

Вторият подход изглежда по-правдоподобен, тъй като се основава на публикувано в САЩ проучване на Lichtenstein и сътр., в което напречно сечение на ВЮВ ≤ 0.3 cm² „не е намерено при нито един изследван субект“ [34]. В действителност обаче, в проучването се посочва, че 23% от лицата са имали напречна площ на ВЮВ ≤ 0.4 cm², а включената диаграма показва 21 измервания с напречен размер ≤ 0.3 cm² без патологично значение.

the extent that to date only the presence of IJVVI has been evaluated as criterion of compromised venous drainage. Apart from the 0.88 s proposed by the research group of Nedelmann as reflux threshold, other methods have been proposed to define IJVVI [19, 51, 64]. An increased prevalence of IJVVI has been found for several neurological (TGA, amaurosis fugax, leucoaraiosis) [1, 15, 30, 52, 54] and non-neurological diseases (primary pulmonary hypertension, COPD, primary exertional headache) [19, 23]. The sole publication on MS patients reported no significant difference to the control group [21]. Despite the fact that neurologists debate the significance of valve insufficiency for several years, the Zamboni group has not yet addressed this in MS patients, not even in the form of a critical discussion of the literature available to date.

Secondly, it seems inconsistent to define pathological reflux in the intra- and extracranial veins by two different time values. Despite these methodical problems, similar to the intracranial system, a retrograde flow in the IJV or VV during resting conditions should be interpreted as a sign of a compromised venous system. Pathological retrograde IJV flow has been described for innominate vein occlusion [17]. However, this does not necessarily have a clinical consequence, as the literature also includes a description of a postural retrograde IJV flow in response to compression of the left brachiocephalic vein in the supine position [62]. We recently observed such a case, in which the ipsilateral VV exhibited a retrograde flow in the supine position, turning in an orthograd flow in the upright position (Figure 3).

3) Proximal stenosis of the IJVs

Zamboni introduced two different criteria of proximal IJV stenosis in 2009. An at least 50 % reduction of the vascular CSA of the IJV was his first suggestion [67]. Shortly after, he considered a threshold of 0.3 cm² of the CSA of the IJV as a stenosis [70]. Both criteria can be refuted based on methodological and anatomic considerations. The IJV is significantly wider at its point of origin in the upper bulb and its confluence into the subclavian vein in the lower bulb [32]. The cross-section of the medium section, which unlike the cranial sections can always be imaged using duplex sonography, varies greatly depending on the position of the head, posture and the central venous pressure. Defining stenosis as a 50% reduction in the vein's CSA is therefore not practical. Additionally, the location of the designated normal reference lumen has never been defined.

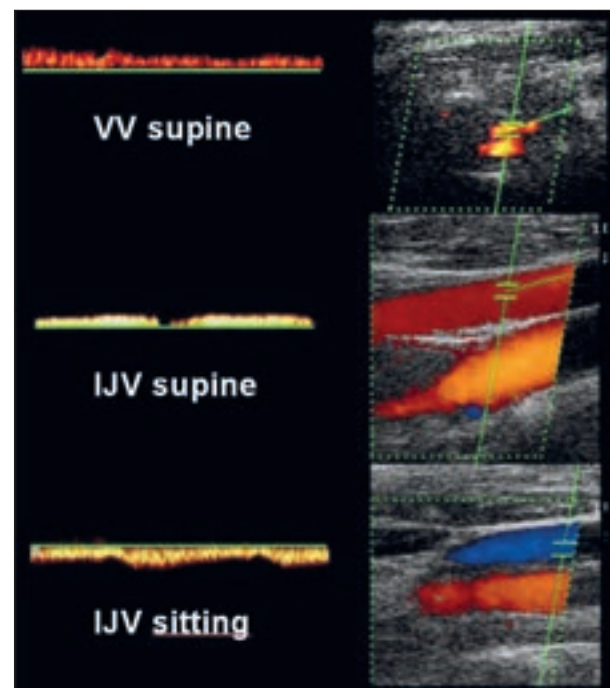
The second approach seemed more plausible, as it claimed to be based on a published US study by Lichtenstein et al., in which an IJV cross-

Нещо повече, интерпретацията на данните е ограничена, тъй като проучването е фокусирано върху пациенти в интензивни отделения и не включва здрави индивиди. Ето защо Замбони и сътр. основават заключенията си на погрешно тълкуване от предходно проучване. Трябва също така да се отбележи, че в това изследване площта на БЮВ е измервана на 15 mm над крикоидния хрущял, което не изключва малки стенози в по-проксимални или дистални области. Освен това, друго ултразвуково изследване на 10 здрави доброволци, измерващо напречния размер на БЮВ точно над каротидната бифуркация, показва стойности между 0.11 и 0.77 cm² вдясно и между 0.13 и 0.5 cm² вляво, което също противоречи на предложението на групата Замбони [46]. Това не е изненадващо, тъй като централният венозен отток зависи не само от позата, но както беше споменато по-горе, превалира вдясно [13, 25, 34]. Физиологичното обяснение е, че кръвта от двете полукълба тече от нечифтния сагитален синус предимно към единия трансверзален синус, предимно десния, и оттам – съответно в ипсилатералната БЮВ. За разлика от тях, нечифтният прав синус събира кръвта от централно разположените дълбоки мозъчните вени (темпоромезиални, от базалните ганглии и таламуса) и се оттича предимно в лявата БЮВ главно чрез левия напречен синус. Реалното състояние на кръвния ток и съдовия диаметър на БЮВ най-малкото зависи от анатомичната конфигурация на конfluиращия синус (КС). В най-простия случай, наблюдаван при аутопсионно проучване на 600 възрастни трупове, около 25% от случаите КС формира пълна връзка между горния сагитален и правия синус с почти равномерно разпределение на венозната кръв в двете БЮВ. В около 10% от случаите КС липсва, така че двете полукълба се дренират напълно поотделно [28]. Венозният дренаж е доминиран от дясната страна в около 50% от случаите и от лявата или е равномерно разпределен между двете страни в около 25%. Следователно, особено в лявата БЮВ, нисък обем на кръвотока и малък диаметър на съда трябва да се счита за физиологична, а не патологична находка.

4) Липса на кръвен ток във визуализиращи се вътрешни югуларни и вертебрални вени в легнало и/или изправено положение

Въпросът тук е, дали този критерий отразява патологично състояние. Фактът, че нормалният мозъчен венозен отток е силно зависим от позата, вече беше споменат по-горе. При

section of ≤ 0.3 cm² apparently “was not found in any examined subject” [34]. However, the study in fact stated that 23% of the subjects had an IJV area of ≤ 0.4 cm² and the included diagram shows 21 measurements with a CSA ≤ 0.3 cm² without pathological meaning. Furthermore, interpretation was already limited as the study focused on patients in intensive care and did not include healthy subjects. Therefore, Zamboni et al. based their conclusions on misinterpretation of a previous study. It has also to be mentioned that in this work the area of the IJV was measured 15 mm above the cricoid cartilage which does not exclude smaller areas at more proximal or distal locations. Moreover, one other ultrasound study done in 10 healthy volunteers measuring CSA of the IJV just above the carotid bifurcation showed a range of CSA on the right IJV between 0.11 and 0.77 cm² and on the left IJV between 0.13 and 0.5 cm² again refusing the proposal of the Zamboni group [46]. This is not surprising, as central venous drainage is not only dependent on posture, but as men-



Фиг. 3. Постурални промени в посоката на кръвния ток във вертебралната вена (ВВ) и вътрешната югуларна вена (БЮВ) при здрави индивиди. Ретроградният ток във ВВ (горе) и БЮВ (централно) в легнало положение се превръща в ортограден и в двете вени при преминаване в седнало положение (долу) (ВВ не е показана). Забележете ортоградния ток във вертебралната артерия (ВА) и общата сънна артерия (ОСА).

Fig. 3. Postural changes of blood flow direction in the vertebral vein (VV) and internal jugular vein (IJV) in a healthy subject. Retrograde blood flow in the VV (top) and IJV (central) in supine position turning into an orthograde flow in both vessels after postural change towards the sitting position (bottom) (VV not shown). Note the orthograde flow in the vertebral artery (VA) and common carotid artery (CCA)

повечето пациенти ВЮВ доминират в легнало положение, а екстраюгуларният дренаж, включително чрез ВВ, играе важна роля в изправено положение, когато ВЮВ се свива в различна степен. В това зависещо от позата взаимодействие между ВЮВ и екстраюгуларните вени, е физиологично разбираемо, че в една от тях може да не се установи кръвен ток, дори и ако луменът е видим. В първото наше проучване ние изследвахме 23 млади и здрави индивиди с дуплекс сонография при различни положения на тялото [59]. В легнало положение при 0°, при всички бе намерен венозен отток поне в една ВЮВ. В изправено положение при 9 човека се установи пълно спиране на притока на кръв в двете ВЮВ. При двама кръвният ток спря при 15°, с видими лумени. По този начин 39% от участниците показаха двустранно нулев дебит във ВЮВ поне в една поза. Установихме съпътстващо увеличение на кръвотока във ВВ, но недостатъчно да компенсира напълно разликата на тока във ВЮВ. В по-късни изследвания на нашата група сме описали липсващ кръвоток във ВЮВ дори и в легнало положение [22]. Ортостатичната зависимост на мозъчния венозен отток е доказана и с ЯМР [41] и вече е наблюдавана, използвайки традиционни катеризационни техники [18, 27].

Замбони и сътр. използват тези резултати, за да подкрепят своите аргументи, но ги представят погрешно: „Направихме оценка на липсата на доплеров сигнал за венозен кръвоток във ВЮВ и/или ВВ, въпреки многобройните дълбоки вдишвания. При нормални индивиди такива резултати никога не са наблюдавани при каквото и да е положение на главата [Valdueza и сътр. 2000 г.]“. Много е важно да се изясни, че прекратяването на притока на кръв в едната или двете ВЮВ в легнало или изправено положение не може да се счита за клинично значимо.

Вертебралните вени също изискват специално внимание. При ранните анатомични изследвания ВВ не са смятани за съществени съдове, а за венозен сплит около вертебралната артерия. За разлика от ВЮВ, които са във фокуса на анатомични и физиологични изследвания от първите дни на дуплекс сонографията [39, 49], до момента е публикувано само едно изследване върху ВВ с данни за скорости на кръвния ток при 138 здрави доброволци в легнало положение (средна възраст 42.1 ± 14.5 г.) [29]. Двустранен кръвен ток е наблюдаван при 62% от изследваните, а при 17% – едностранен. При 21% от доброволците не е установен кръвен ток двустранно, въпреки че лумена на ВВ е бил видим проксимално от вертебралната артерия. Промените в при-

тионите above, shows a preference for the right side [13, 25, 34]. This has a physiological basis, in that the blood of both hemispheres primarily flows via the unpaired superior sagittalis sinus into one transverse sinus, preferentially the right, and finally enters the ipsilateral IJV. In contrast, the unpaired straight sinus collects the blood of the centrally located deep cerebral veins (temporomesial, basal ganglia and thalamus) and flows preferable into the left IJV primarily via the left transverse sinus. The real flow conditions and vascular diameter of the IJVs at least depends on the anatomical configuration of the confluens sinuum (CS). In the simplest case seen in an autopsy study on 600 adult cadavers, about 25% of cases the CS forms a complete connection between the superior sagittal sinus and straight sinus with a similar distribution of venous blood to both IJVs. However, in about 10% of cases the confluens sinuum is missing, such that hemispheres drain completely separately [28]. Venous drainage is dominated by the right side in about 50% of cases and is dominated by the left side or is distributed evenly across both sides in about 25% of cases. Consequently, particularly in the left IJV, a low blood flow volume with small vessel diameter should be considered physiological, rather than pathological.

4) Absence of blood flow in otherwise detectable internal jugular or vertebral veins in lying and/or upright posture

The question arising here is whether this criterion reflects a pathological condition. The fact that normal cerebral venous drainage is strongly dependent on posture was already mentioned above. Whereas the IJVs dominates in most subjects in the lying position, the extrajugular drainage pathway, including the VVs, plays an important role in the upright position, while the IJV collapses to various degrees. In this posture-dependent interplay between the IJVs and the extrajugular veins, it is physiologically comprehensible that one of them may display no flow even if lumens are visible. In a first study, we examined 23 young healthy subjects with duplex sonography in different body positions [59]. While in the supine position at 0°, venous blood outflow was found in at least one IJV in all subjects. In the upright position, 9 subjects showed complete cessation of blood flow in both IJVs. In 2 subjects, flow already ceased at 15° with visible lumens. Thus, 39% of the subjects showed bilateral zero flow in the IJVs in at least one posture. A concomitant flow increase was found in the VVs, not compensating the complete difference of blood flow in the IJVs. An absent flow in the IJV even in the supine position has been described in a further investigation of our group [22]. The pos-

тока на кръв във ВВ изглежда са свързани с възрастта. При по-млади хора (средна възраст 27 ± 7 г.) само при 4% не се регистрира кръвоток [22].

Тези резултати подчертават, че мозъчният венозен отток е силно зависим от ортостатичния статус, в който БЮВ обикновено играят главна роля в легнало положение и значението им намалява, когато се преминава в по-изправена позиция поради колапса им, а притока на кръв във ВВ се увеличава като частична компенсация. По този начин, липсата на кръвоток във ВВ в легнало положение при неколабиран съд не е патологично. Обратно, липсата на компенсаторно увеличение на кръвотока във ВВ в изправено положение според нас е необичайно, а липсата му при видим лумен би било практически невъзможно.

Като странична забележка, критерият на нулев дебит във видима вена е ключов източник на несигурност за изследователските групи, които са прилагали ултразвуковия протокол на Замбони, тъй като не е ясно дали определението се отнася за липса на кръвен ток едно- или двустранно, в едната или двете пози или от двете страни и в двете пози. Нашата първоначална интерпретация на неговия аргумент беше, че липсата на кръвен ток трябва да е налице в двете БЮВ или двете ВВ, в двете позиции. Това би обяснило защо в нашето изследване прилагането на този критерий показва много по-нисък процент на разпространеност. Само случайна препратка към нашето издание в интернет, ни обърна внимание, че Замбони счита нулев дебит в една единствена вена, независимо от позата, за патологичен симптом [24].

Трябва също да се отбележи, че ултразвуковото изследване на ВВ често води до несъзнателно компресиране на БЮВ и по този начин да компенсаторно увеличение на кръвотока във ВВ. Ние наблюдавахме подобно явление при пациенти след операция на врата с резекция на една БЮВ [20]. Изглежда много вероятно групи, които не са установили липсата на кръвен ток във ВВ да са жертва на фалшиво положителни резултати. Дори опитни изследователи могат да намерят положителен кръвоток във ВВ, поради случайно компресиране на БЮВ, когато пациентът промени позата си. Трябва да се подчертае отново, че липсата на кръвен ток не е патологично състояние само по себе си.

5) Липса на колапс на вътрешната югуларна вена в изправено положение

Колабирането на БЮВ в изправено положение е физиологична последица от спада в

tural dependency of cerebro-venous outflow has also been demonstrated in MRI investigations⁴¹ and was already observed using a conventional catheter approach [18, 27].

Zamboni et al. used these results to support their arguments, but substantially misrepresented these findings: "We assessed the lack of a Doppler detectable venous flow in the IJVs and/or VVs despite numerous deep inspirations. In normal subjects this finding was never observed with the head in any position [Valdueza et al. 2000]..." It is crucial to clarify that a cessation of blood flow in one or both IJVs in supine or upright position cannot be considered to be clinically relevant.

The VVs also warrant particular attention. In early anatomical studies, the VV was not considered to be a relevant vessel, but instead as a venous plexus around the vertebral artery. In contrast to the IJVs, which have been the focus of anatomical and physiological research since the first days of duplex sonography [39, 49], up to now only one paper has been published reporting detection rates and flow velocities of 138 healthy subjects (mean age 42.1 ± 14.5 years) in supine position [29]. A bilateral flow was seen in 62% of the subjects, while 17 % showed unilateral flow. 21 % showed no flow bilaterally, although the VV lumens were generally visible proximal to the vertebral artery. The prevalence of blood flow changes in the VVs seems to be age-related. In a younger population (mean age 27 ± 7 years) only 4 % presented no flow in the VVs [22].

These results underline that the cerebral venous drainage is strongly dependent on the postural status, in which the IJVs usually assume the main role in supine position, whereas its significance decreased as the posture becomes more upright due to IJV collapse and blood flow in the VVs increases as partial compensation. Thus, a lack of flow in the VV in supine posture in a non-collapsed vessel is not pathological. In contrast, a lack of a compensatory flow increase in the VVs in upright position seems to be unusual in our experience, and a lack of VV flow in standing position when the lumens are visible would be practically impossible.

As a side note, the criterion of zero flow in a visible vein has been a key source of uncertainty for research groups that have applied the Zamboni ultrasound protocol, as it was unclear whether the definition referred to a lack of flow uni- or bilateral, in one or both postures or on both sides in both postures. Our initial interpretation of his argument was that a lack of flow had to present in both IJVs or both VVs in both positions. This would explain why our application of this Zamboni criterion found much lower prevalence than Zamboni himself. Only the accidental

хидростатичното налягане и не трябва да се счита за патологично явление. Следователно, липсата на ортостатичен колапс на БЮВ може да се дължи на проксимална венозна обструкция. В едно от нашите собствени проучвания ние сме описали няколко такива случая [21]. В последващи изследвания обаче, ние открихме, че вероятно сме взели други вени за БЮВ в изправено положение, тъй като БЮВ често е напълно колабира. За да определи със сигурност, че това е БЮВ, изследователят трябва или да продължи ултразвуковото мониториране докато пациентът сменя положението на тялото си, или да приложи за кратко МВ, с цел да дилатира вената. За да се оцени реалното хемодинамично състояние в случаите на отсъстващ венозен ортостатичен колапс, трябва да бъдат анализирани и различията в обема на кръвния ток в легнало и седнало положение. В една единствена публикация, представяща измервания на обема на кръвния ток, ние открихме значително по-голямо намаление на кръвния обем в седнало положение при здрави индивиди, което предполага още по-добър венозен дренаж чрез БЮВ в тази позиция при пациенти с МС [21].

Какво остава от критериите на Замбони?

Както броят на критериите (5), така и идеята, че два положителни критерия са достатъчни за диагнозата на „ХЦВН“ изглеждат доста произволни. Има някои доказателства, че ретрограден кръвен ток в дълбоките интракраниални венозни съдове трябва да се разглежда като патологичен критерий. Същото се отнася и за рефлукса на екстракраниалните вени на шията, въпреки че в някои случаи това може да се дължи на непатологична, зависеща от позата компресия на брахиоцефалната вена. Разбира се, всяко прилагане на критериите за рефлукс трябва да се базира на определения, които всъщност не са налични. И двата критерия на Замбони за рефлукс са недостатъчни и методологично неадекватни. Изследователски групи с дългогодишни научни познания в областта на ултразвуковия анализ на венозния мозъчен дренаж, като групата на Nedelmann/Mayer и нашата собствена група, не са в състояние да докажат екстра- или интракраниален рефлукс при пациенти с МС или здрави контроли [21, 36]. Това предполага, че такова явление не съществува при пациентите с МС.

Както бе посочено, липсата на кръвен ток и това, което Замбони нарича стеноза, са в действителност физиологични, а не патологич-

discovery of a reference to our publication on the internet brought to our attention that Zamboni considers zero flow in a single vein, independently of posture, to be a pathological symptom [24].

It should also be pointed out that ultrasound examinations of the VVs often lead to an unintentional compression of the IJVs and thus to a compensatory increase in the VV flow. We observed a similar phenomenon in patients with a postoperative status after neck dissection with resection of an IJV [20]. It seems very likely to us that groups unable to find a lack of flow in the VV fell victim to false-positive results. Even experienced investigators might find positive blood flow in the VVs due to accidental compression of the IJVs when the subject changes posture. But, again, we must emphasize that the absence of blood flow is not a pathological condition per se.

5) Lack of collapse of the V. jugularis interna in upright posture

Collapse of the IJVs in upright position is a physiological effect of the drop in hydrostatic pressure and should not be considered a pathological phenomenon. Therefore, lack of postural-dependent IJV collapse may indicate proximal venous obstruction and has been observed in a few cases in one of our own studies [21]. However, in subsequent examinations we found that we had probably mistaken other veins for the IJV in the upright position, as the IJV was frequently completely collapsed. To identify the IJV with certainty, researchers should either continue ultrasound monitoring of the IJV as the subject stands or sits up or perform a short VM to dilate the IJV. Furthermore, to assess the real hemodynamic relevance in cases of absent venous postural collapse the differences of blood flow volume between the supine and sitting body position should be analysed. In the only one published work using blood flow volume measurements we found a significant higher decrease of blood volume flow in the sitting position in normal subjects, suggesting an even better venous drainage via the IJVs in this position in MS patients [21].

What remains of the Zamboni criteria?

Both the number of criteria (5) and the idea that 2 positive criteria suffice for the diagnosis of „CCSVI“ seem quite arbitrary. There is some evidence that a retrograde flow in clearly defined intracranial venous vessels of the deep system should be considered as pathological criterion. The same is true for reflux in the extracranial veins of the neck, although in some cases the effect could be due to a non-pathological, pos-

ни явления. Включването им в критериите се основава на погрешно тълкуване на предишни проучвания.

Тъй като най-малко два от 5-те критерии (проксимална стеноза на БЮВ и липсата на кръвен ток във БЮВ и/или ВВ) в действителност не са патологично явление, не е изненада, че тяхното разпространение със сигурност е много широко. Делът на случаите, които отговарят на поне два от критериите, биха били по-високи и в нашето проучване, ако бяхме тълкували четвъртия критерий на Замбони по горепосочения начин.

След представените по-горе обяснения, концепцията на групата на Замбони от 2009 г. за „ХЦВН“ е в действителност неспасяема. Съвсем наскоро Замбони публикува така наречения консенсус, в който началният протокол за анализ на „ХЦВН“ беше адаптиран отново [42]. Подробно обсъждане на всички промени е извън рамките на настоящата публикация. Що се отнася до екстра-и интракраниалния рефлукс, новите критерии включват и двупосочния кръвен ток като патологичен модел. По наше мнение, това явление е по-скоро показателно за КНВЮВ и поради това също може да бъде регистрирано при здрави хора. Що се отнася до интракраниалните вени, се въвежда един необичаен и досега невалидиран подход на инсонирание. Критерият за „стеноза“ при напречно сечение $\leq 0.3 \text{ cm}^2$ е променен на задължително липсващо увеличение на напречната площ при прилагане на стандартен МВ. Те добавят и допълнителен алтернативен критерий, включващ „и/или други аномалии при B-mode изследване“, напр. вътрелуменни дефекти като прегради или малформации на клапи, съчетани с хемодинамични промени (блок, рефлукс, повишена скорост на кръвния ток). Освен това, критерият за нулев едностранен кръвен ток във БЮВ и/или ВВ в двете позиции на тялото позволява двупосочен ток в едната позиция и нулев ток в другата. Последно, макар че в началото критерий 5 изискваше увеличение на напречната площ в седнало положение, сега този критерий не е свързан с позицията на тялото, за да се отчете като патологичен.

Поради това, че „старите“ критерии за диагноза на „ХЦВН“ бяха опровергани, „новите“ изискват допълнителни изследвания за потвърждаване или отхвърляне на новите резултати [42]. Научното качество на критериите остава ниско, като основните доказателства на нашата критична дискусия могат да се приложат и към новите модифицирани критерии.

Венозната обструкция при неврологични

ture-dependent compression of the brachiocephalic vein. Of course, any application of the reflux criteria should be based on definitions which are actually not available. Both reflux criteria of Zamboni are insufficient and methodologically inadequate. Research groups with long standing scientific expertise in ultrasonic vein analysis of cerebral drainage, such as the group of Nedelmann/Mayer and our own group, have not been able to demonstrate extra- or intracranial reflux in MS patients or healthy controls [21, 36]. This suggests that the phenomenon does not exist in MS.

As outlined, the absence of blood flow and that what Zamboni called stenosis are in fact physiological and not pathological. Their inclusion in the criteria was based on misinterpretations of former studies.

As at least 2 of the 5 criteria (proximal IJV stenosis and absence of blood flow in the IJV(s) and/or VV(s)) are in fact a non-pathological phenomenon, it does not surprise that their prevalence can surely be observed widespread. The proportion of cases meeting at least two of the criteria would have been higher also in our study, if we had interpreted Zamboni's fourth criterion in the above mentioned manner.

Following the above explanations, the 2009 "CCSVI" concept of the Zamboni group is in fact not salvable. Very recently, Zamboni published a so-called consensus manuscript, in which the early "CCSVI" protocol for venous analysis was newly adapted [42]. A detailed discussion of all alterations would be out of frame for the current manuscript. Concerning the extra- and intracranial reflux the new criteria now also include a bidirectional flow as a pathological pattern. To our opinion, this phenomenon is rather indicative for an IJVI and should therefore also be a possible finding in the healthy population. Considering the intracranial veins, an unusual and so far non-validated insonation approach is being introduced. The $\leq 0.3 \text{ cm}^2$ "stenosis" criterion is modified to a mandatory missing CSA increase during a standard VM. They added an additional alternative criterion including "and/or other B-mode anomalies", like intraluminal defects such as flaps, septa or malformed valves combined with hemodynamic changes (block, reflux, increased blood flow velocity). Furthermore, the zero-flow criterion on one side in the IJVs and/or VVs in both body positions permits now a bidirectional flow in one position and a zero-flow in the other position. Finally, while the early criterion 5 required CSA increase in the sitting position, now a position-independent CSA is sufficient as a pathological criterion.

With the "old" "CCSVI" criteria being refuted, the "new" criteria seem to call for new confirmatory studies to confirm or refuse the new results

заболявания е вълнуваща област на научни изследвания и заблуждаващи хипотези и не трябва да се допусне да компрометира бъдещите изследвания. Ние сме загрижени, че концепцията на Замбони за „ХЦВН“ ще бъде възприета от него или други групи, като основа за изследвания и в други области на неврологията.

Заклучение

Сериозните методологични ограничения и неточното интерпретиране на заключенията от други групи трябва да бъде достатъчна причина, за да се спре напълно необоснованата интервенционална терапия, базирана на тезата за „ХЦВН“, при пациенти с МС. Призивът за контролирани проучвания пропуска най-важното, че интервенционалното лечение трябва да продължи (евентуално в продължение на много години), докато се получат окончателни резултати. Терапията, която струва хиляди долари, затруднява финансово пациентите с МС и представлява конкретен риск. Само пълното спиране на този тип лечение изглежда разумно.

Оповестяване / конфликт на интереси

Липсва конфликт на интереси.

[42]. However, the scientific quality appears unaltered low, as the core statements of our critical discussion also apply to the new modified criteria.

Venous obstruction in neurological diseases is an exciting area of research and misleading hypotheses should not be allowed to compromise future investigations. Therefore, we are concerned that Zamboni's concept of "CCSVI" will be adopted by himself or other groups for investigations in other fields in neurology.

Conclusion

The serious methodological limits and misinterpretations of other groups' findings should be reason enough to halt the completely unsubstantiated CCSVI-based interventional therapy for MS patients. Calling for controlled studies misses the point, because this suggests that the interventional therapies should be continued (possibly over many years) until definitive results are available. The therapy, which costs thousands of dollars, places a significant financial burden on MS patients and poses a concrete risk. Only a complete halt to the therapy seems sensible.

Disclosure/Conflict of Interest

No Conflict of Interest to disclose.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Akkawi NM, Agosti C, Rozzini L, Anzola GP, Padovani A. Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns. *Lancet* **357**, 2001:957.
- Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* **29**, 2010:115-120.
- Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Hushek SG. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies. *J Magn Reson Imaging* **22**, 2005:591-596.
- Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology* **38**, 1996:621-628.
- Asari S, Maeshiro T, Tomita S, Kawauchi M, Yabuno M, Kinugasa K et al. Meningiomas arising from the falcotentorial junction. *J Neurosurg* **82**, 1995:726-738.
- Auriel E, Karni A, Bornstein NM, Nissel T, Gadoth A, Hallevi H. Extra-cranial venous flow in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* **309**, 2011:102-104.
- Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* **69**, 2011:90-99.
- Baracchini C, Perini P, Causin F, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P. Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Neurology* **77**, 2011:844-850.
- Bartomolei I, Salvi F, Galeotti R, Salvato E, Alcanterini M, Menegatti E et al. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int Angiol* **29**, 2010:183-188.
- Batson OV. Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. *Fed Proc* **3**, 1944:139-144.
- Baumgartner RW, Gönner F, Arnold M, Müri RM. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**, 1997:1771-1781.
- Benabid AL, Persat JC, deRougemont J. Intracranial pressure: IV. relationship with postcapillary vascular pressures. *J Physiol* **74**, 1978:369-378.
- Browning H. The confluence of dural venous sinuses. *Am J Anat* **93**, 1953:307-329.
- Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M et al. Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity. *Ann Neurol* **70**, 2011:52-59.
- Chung CP, Wang PN, Wu YH, Tsao YC, Sheng WY, Lin KN. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol* **69**, 2011:553-559.
- Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **51**, 1988:1249-52.
- Conkbayir I, Men S, Yanik B, Hekimoglu B. Color Doppler sonographic finding of retrograde jugular venous flow as a sign of innominate vein occlusion. *J Clin Ultrasound* **30**, 2002:392-398.
- Dilenge D, Perey B. An angiographic study of the meningo-rachidian venous system. *Radiology* **108**, 1973:333-337.
- Doepf F, Bähr D, John M, Hoernig S, Valdueza JM, Schreiber SJ. Internal jugular vein valve incompetence in COPD and primary pulmonary hypertension. *J Clin Ultrasound* **36**, 2008:480-484.
- Doepf F, Hoffmann O, Schreiber S, Lammert I, Einhäupl KM, Valdueza JM. Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral radical neck dissection.

- Ann Otol Rhinol Laryngol* **110**, 2001:1055-1058.
21. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebro-cervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* **68**, 2010:173-183.
 22. Doepp F, Schreiber SJ, von Münster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* **46**, 2004:565-570.
 23. Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* **28**, 2008:182-185.
 24. Dr Scalfani's view on German and Swedish studies on CCSVI (posted in ThisisMS forum). <http://www.ccsvi.no/?p=241>.
 25. Durgun B, Ilgit ET, Cizmeli MO, Atasver A. Evaluation by angiography of the lateral dominance of the drainage of the dural venous sinuses. *Surg Radiol Anat* **15**, 1993:125-130.
 26. Eckenhoff JE. The physiologic significance of the vertebral venous plexus. *Surg Gynec Obst* **131**, 1970:72-78.
 27. Epstein HM, Linde HW, Crampton AR, Ciric IS, Eckenhoff JE. The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract. *Anesthesiology* **32**, 1970:332-337.
 28. Hempel KJ, Elmohamed A. Anatomie, Formvarianten und Typisierung des venösen intrakraniellen Systems beim Menschen. *Der Radiologe* **12**, 1971:451-457.
 29. Hoffmann O, Weih M, von Münster T, Schreiber S, Einhäupl KM, Valdueza JM. Blood flow velocities in the vertebral veins of healthy subjects: A duplex sonography study. *J Neuroimaging* **9**, 1999:198-200.
 30. Hsu HY, Chao AC, Chen YY, Yang FY, Chung CP, Sheng WY. Reflux of jugular and retrobulbar venous flow in transient monocular blindness. *Ann Neurol* **63**, 2008:247-253.
 31. Lang J, Köth R, Reiss G. On the origin, course and influx-vessels of the v. basalis and the v. cerebri magna. *Anat Anz Jena* **150**, 1981:385-423.
 32. Lang J. Skull base and related structures: Atlas of clinical Anatomy. Schattauer Verlag. Stuttgart, 1995.
 33. Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM et al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* **183**, 2011:E1203-E1212.
 34. Lichtenstein D, Saifi R, Augarde R, Prin S, Schmitt JM, Page B, Pipien I, Jardin F. The internal jugular veins are asymmetric. Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intensive Care Med* **27**, 2001:301-305.
 35. Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology* **25**, 2010:286-295.
 36. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**, 2011:436-440.
 37. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* **9**, 2007:913-917.
 38. Nakagawa Y, Tsuru M, Yada K. Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J Neurosurg* **41**, 1974:427-434.
 39. Nazarian GK, Foshager MC. Color Doppler sonography of the thoracic inlet veins. *Radiographics* **15**, 1995:1357-1371.
 40. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* **15**, 2005:70-75.
 41. Nedelmann M, Kaps M, Mueller-Forell W. Venous obstruction and jugular valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* **256**, 2009:964-969.
 42. Nicolaidis AB, Morovic S, Menegatti E, Viseiner G, Zamboni P. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound. Recommendations for a protocol. *Funct Neurol* **26**, 2011:229-248.
 43. Nicolaidis AN. The international consensus group. "The investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement." *Circulation* **102**, 2000:126-163.
 44. Otake G. Meningioma of the falcotentorial region: report of two cases and literature review of occlusion of the Galenic system. *Neurosurgery* **30**, 1992:788-794.
 45. Padgett DH. The cranial venous system in man in reference to the development, adult configuration, and relation to the arteries. *Am J Anat* **98**, 1956:307-355.
 46. Patra P, Gunness TK, Robert R, Rogez JM, Heloury Y, Le Hur PA et al. Physiologic variations of the internal jugular vein surface, role of the omohyoid muscle, a preliminary echographic study. *Surg Radiol Anat* **10**, 1988:107-112.
 47. Patti F, Nicoletti A, Leone C, Messina S, D'Amico E, Lo Fermo S et al. Multiple sclerosis and CCSVI: a population-based control study. *PLoS One* **7**, 2012:e41227.
 48. Pranevicius O, Pranevicius M, Liebeskind DS. Partial aortic occlusion and cerebral venous steal: venous effects of arterial manipulation in acute stroke. *Stroke* **42**, 2011:1478-1481.
 49. Pucheu A, Evans J, Thomas D, Scheuble C, Pucheu M. Doppler ultrasonography of normal neck veins. *J Clin Ultrasound* **22**, 1994:367-373.
 50. Putnam TJ, Chiavacci LY, Hoff H, Weitzen HG. Results of treatment of multiple sclerosis with dicoumarin. *Arch Neurol Psychiatry* **57**, 1947:1-13.
 51. Ratanakorn D, Tesh PE, Tegeler CH. A new dynamic method for detection of internal jugular valve incompetence using air contrast ultrasonography. *J Neuroimaging* **9**, 1999:10-14.
 52. Sander D, Winbeck K, Etgen T, Knapp R, Klingelhöfer J, Conrad B. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* **356**, 2000:1982-1984.
 53. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. *Med Hypotheses* **21**, 1986:141-148.
 54. Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 2005:509-513.
 55. Stolz E, Kaps M, Dorndorf W. Assessment of intracranial venous hemodynamics in normal individuals and patients with cerebral venous thrombosis. *Stroke* **30**, 1999:70-75.
 56. Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan SS, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. Reference data from 130 volunteers. *Stroke* **30**, 1999:1070-1075.
 57. Tsigoulis G, Mantatzis M, Bogiatzi C, Vadikolias K, Voumvourakis K, Prassopoulos et al. Extracranial venous hemodynamics in multiple sclerosis: A case-control study. *Neurology* **77**, 2011:1-5.
 58. Valdueza JM, Hoffmann O, Weih M, Mehraein S, Einhäupl KM. Monitoring of venous hemodynamics in patients with cerebral venous thrombosis by transcranial Doppler ultrasound. *Arch Neurol* **56**, 1999:229-234.
 59. Valdueza JM, von Münster T, Hoffmann O, Schreiber S, Einhäupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* **355**, 2000:200-201.
 60. Valdueza, JM, Schmierer, K, Mehraein, S, Einhäupl, KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* **27**, 1996:1221-1225.
 61. Viñuela F, Nombela L, Roach MR, Fox AJ, Pelz DM. Stenotic and occlusive disease of the venous drainage system. *J Neurosurg* **63**, 1985:180-184.
 62. Walter C. Duplexsonographischer Befund einer retrograden Strömung in der linken V. jugularis interna durch atem- und lageabhängige Kompression der V. brachiocephalica sinistra: Fallbericht und Literaturübersicht. *Ultraschall in Med* **23**, 2002:260-263.
 63. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Cutter G, Tamano-Blanco M, Marr K, Badgett D et al. Chronic cerebrospinal insufficiency is not associated with HLA DRB1*1501 status in multiple sclerosis patients. *PLoS One* **6**, 2011:e16802.
 64. Wu X, Studer W, Erb T, Skarvan K, Seiberger MD. Competence of the internal jugular vein valve is damaged by cannulation and catheterization of the internal jugular vein. *Anesthesiology* **93**, 2000:319-324.
 65. Yu W, Rives J, Welch B, White J, Stehel E, Samson D.

- Hypoplasia or occlusion of the ipsilateral cranial venous drainage is associated with early fatal edema of middle cerebral artery infarction. *Stroke* **40**, 2009:3736-3739.
66. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* **50**, 2009:1348-1358.
67. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 2009:392-399.
68. Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* **25**, 2010:269-279.
69. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G et al. Intracranial venous hemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurol Res* **4**, 2007:252-258.
70. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* **282**, 2009:21-27.
71. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* **99**, 2006:589-593.
72. Zipper, SG, Stolz, E. Clinical application of transcranial colour-coded duplex sonography-a review. *Eur J Neurol* **9**, 2002:1-8.
73. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* **77**, 2011:138-144.

Address for correspondence:

José Manuel Valdueza
Neurological Center, Segeberger Kliniken
Hamdorfer Weg 3, 23795 Bad Segeberg
Phone: ++49 802-5801
Fax: ++49 802-5905
Email: jose.valdueza@segebergerkliniken.de

Детерминанти за повишен риск от когнитивно влошаване при остър исхемичен мозъчен инсулт

М. Дановска¹, Б. Стаменов¹, М. Александрова², М. Вълкова¹

¹Клиника по неврология, Университетска болница – Плевен

²Сектор по физика и биофизика, Медицински Университет – Плевен

Ключови думи:

деменция,
когнитивно нарушение,
мозъчен инсулт,
С-реактивен протеин

Цел: да се идентифицират значими детерминанти за повишен риск от когнитивно влошаване в острата фаза на исхемичен мозъчен инсулт.

Контигент и методи: Изследвани са 47 пациенти (26 мъже и 21 жени на средна възраст 63 години), постъпили за лечение в Клиника по неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД, Плевен през първите 48 часа от началото на остър исхемичен мозъчен инсулт. Проведени са клинични, невропсихологични, компютъртомографски и рутинни кръвни изследвания. При постъпване на пациентите в клиниката е определяна серумната концентрация на hs-CRP.

Резултати: Когнитивно влошаване се установява при 57% от пациентите при изписването им от клиниката. Възрастта ($p=0.0001$), образованието ($p=0.001$), систолното артериално налягане ($p=0.015$), хипергликемията ($p=0.021$) и серумното ниво на hs-CRP ($p=0.050$) при приема на пациентите са значимите детерминанти за ранно когнитивно влошаване. Установяват се, че независими предиктори за възстановяване след инсулт са hs-CRP (OR 1,12 (1,00 – 1,25), $p=0,049$), полът (OR 5,97 (1,05 – 34,00), $p=0,044$) и възрастта (OR 1,30 (1,09 – 1,55), $p=0,004$).

Обсъждане: Измерването на серумния hs-CRP в корелация с други клинични параметри при остър исхемичен мозъчен инсулт е важен фактор за превенция на постинсултните когнитивни нарушения.

Determinants Associated with Increased Risk of Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke

M. Danovska¹, B. Stamenov¹, M. Alexandrova², M. Valkova¹

¹Neurology Clinic, University Hospital – Pleven

²Department of Physics and Biophysics, Medical University – Pleven

Ключови думи:

cognitive impairment,
dementia,
hs-CRP,
stroke

Objective: To identify significant determinants associated with increased risk of cognitive impairment in the acute phase of ischemic stroke.

Methods: The study was carried out on 47 patients (26 males and 21 females, mean age 63 years), admitted to the Neurology Clinic, University Hospital of Pleven, within the first 24 hours of stroke onset. Clinical, neuropsychological and neuroimaging studies were performed. Routine biochemical blood parameters and serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured on admission of the patients to the clinic.

Results: Our results showed that 57% of the patients had cognitive impairment at hospital discharge. Age ($p=0.0001$), education ($p=0.001$), baseline systolic blood pressure ($p=0.015$), hyperglycemia ($p=0.021$) and serum hs-CRP level ($p=0.050$) on admission were the significant determinants of early cognitive deterioration. Of all the variables, serum hs-CRP level (OR 1, 12 (1,00–1,25), $p=0,049$), gender (OR 5,97 (1,05–34,00), $p=0,044$) and age (OR 1,30 (1,09–1,55), $p=0,004$) were identified as independent predictors of post-stroke recovery.

Discussion: Measuring of serum hs-CRP in correlation with some clinical parameters in acute ischemic stroke is important factor for prevention of post-stroke cognitive disturbances.

Мозъчният инсулт е водеща причина за инвалидизация и втора по честота причина за когнитивни нарушения и деменция [1, 14, 32, 36]. Голяма част от пациентите след инсулт се възстановяват напълно от двигателния дефицит, но не могат да се върнат към обичайните си дейности поради настъпили когнитивни нарушения [13]. Има данни, че исхемичният инсулт увеличава двукратно риска от развитие на когнитивни нарушения независимо от други демографски и медицински фактори [6, 16]. Честотата на когнитивните нарушения в острата фаза на мозъчния инсулт понякога надхвърля 70% [25]. Ранните когнитивни нарушения след мозъчен инсулт се асоциират с дългосрочна функционална зависимост и деменция [25, 31].

Мозъчният инсулт въздейства върху когнитивните нарушения в зависимост от своята локализация, тежест и брой на лезиите [4, 9, 16, 21, 27]. Съпътстващи рискови фактори като атеросклероза, артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет утежняват когнитивните функции в острата и хроничната фаза на инсулта [2, 7, 22, 23]. Предполага се значима роля на възпалителните механизми, чийто причинно-следствени връзки не са достатъчно проучени [17]. Допуска се, че увеличението на някои възпалителни маркери при остър мозъчен инсулт предсказва последващо когнитивно влошаване [29]. Предполага се, че комплекс от фактори обуславя иска от съдови когнитивни нарушения след инсулт, но детерминантите и механизмите за постинсултно когнитивно влошаване след инсулт остават непълно неизяснени [6, 12, 20, 33].

В настоящето проучване си поставихме за цел да определим когнитивния статус на пациенти в острата фаза на исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) и установим значими клинични детерминанти и надеждни предиктори за тяхното когнитивно влошаване.

Материал и методи

Изследвани са 47 пациенти (26 мъже и 21 жени) с исхемичен мозъчен инсулт (средна възраст 63 г.), постъпили за лечение в Клиника по неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен (2008 г.) през първите 48 часа от началото на инцидента. От проучването са изключени пациенти с мозъчен кръвоизлив, предхождаща деменция или съпътстващи психични отклонения, остра или хронична инфекция, съпътстващи злокачествени, чернодробни, бъбречни заболявания, заблуждавания или хирургични интервенции. Попълвана е анкетна карта, включваща подробна информация за съдови рискови фактори, медицинската история,

Stroke is a leading cause of disability, and ranks second among causes of cognitive disturbances and dementia [1, 14, 32, 36]. Some of the patients even recovered completely from motor deficit after stroke are often unable to manage with everyday living activities because of post-stroke cognitive disturbances [13]. Evidence exists that ischemic stroke doubles the risk of cognitive disorders regardless of other demographic and medical factors [6, 16]. The frequency of cognitive impairment in the acute period of stroke is over 70% [25]. Early cognitive deterioration after the stroke is a powerful predictor of long-term functional dependency and dementia [25, 31].

Stroke parameters such as location, severity and number of lesions play a crucial role in the development of cognitive dysfunctions [4, 9, 16, 21, 27]. Furthermore, concomitant risk factors, especially atherosclerosis, arterial hypertension, cardiovascular diseases and diabetes mellitus worsen cognitive functions in both acute and chronic period of stroke [2, 7, 22, 23]. Although inflammatory mechanisms are implicated in the pathogenesis of post-stroke cognitive impairment, the causal relationships have not been completely clarified yet [17]. Data published suggest that increased levels of some inflammatory markers in patients with acute ischemic stroke predict further cognitive deterioration [29]. Certain combinations of factors may enhance the risk of vascular cognitive impairment after stroke, but the determinants and mechanisms of post-stroke cognitive deterioration remain obscure [6, 12, 20, 33].

The objective of the study was to assess the cognitive state of acute ischemic stroke patients and identify significant determinants and reliable predictors of post-stroke cognitive deterioration.

Material and methods

We studied 47 (26 males and 21 females) ischemic stroke patients (mean age 63 years), who were admitted to the Neurology Clinic of University Hospital, Pleven (2008) within 24 hours of onset. Patients with brain hemorrhage, dementia, concomitant liver, kidney and cancerous diseases, and previous surgery were excluded from the study. A detailed questionnaire on the medical history and physical state of the patients was filled in by an experienced neurologist. Data regarding demographics, vascular risk factors, and concomitant treatment were also collected. CT scan of the brain was performed on admission to the clinic. An informed consent was obtained from the patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University Pleven.

предшестващо лечение и соматичен статус на пациентите. При постъпване в клиниката при всички болни е проведена компютърна томография (КТ) на главен мозък. Участниците в проучването са подписали информирано съгласие. Проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет Плевен.

Тежестта на неврологичния дефицит е оценявана с National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) при постъпване и изписване на пациентите от клиниката. Модифицираната скала на Ранкин (mRS) е използвана за определяне на клиничния изход от заболяването при изписване на пациентите. Когнитивният им статус е оценяван с помощта на Mini Mental State Examination (MMSE) двукратно – при постъпване и изписване от клиниката. Нормален когнитивен статус е приеман при MMSE > 28 точки. Депресията е оценявана по оценъчната скала на Хамилтон (HDRS) [15].

Проведен е стандартен биохимичен анализ на кръв и урина при постъпването и изписването на пациентите от клиниката. Серумната концентрация на hs-CRP е определяна чрез латексов имуно-турбидиметричен метод на биохимичен анализатор ABX Pentra 400 (референтни граници <5mg/l) [8].

Статистическият анализ е осъществен със Статистическата програма за социални науки, версия 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Използвани са Pearson χ^2 или Fisher's – exact test. Интервалните променливи са представени като средна стойност (стандартно отклонение) или медиана (25–75 пърсентил) в зависимост от типа разпределение на данните. Нормалността на разпределението е проверявана с теста на Shapiro-Wilk. Значимостта на разликите между групите при нормално разпределените данни е установявана със Student's t test и one way ANOVA, а при тези, отклоняващи се от нормалното разпределение – с теста на Mann-Whitney и Kruskal Wallis. При анализа на връзката между клиничните променливи и биохимичните показатели са използвани Spearman или Pearson product moment correlations.

Бинарна логистична регресия е използвана за оценка на предиктивната стойност на статистически значимите фактори върху дихотомната променлива „когнитивен статус при изписване“ (код 0 – нормален когнитивен статус, код 1 – наличие на съдово когнитивно нарушение). Калибрацията на моделите е оценена с Hosmer-Lemeshow Goodness of fit теста. Дискриминационната способност на моделите, а именно капацитетът им да разграничават болни с нормална когнитивна от такива с налично когнитивно нарушение, е определена с receiver operating characteristic (ROC) curve

Assessment of neurological deficit severity was made on admission and discharge using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The clinical outcome and prognosis were evaluated with the modified Rankin Scale (mRS) at discharge. Cognitive functions of the patients were assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) on admission and discharge. Patients with a score of MMSE > 28 points were considered with a normal cognitive state. All the patients were assessed for depression with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [15].

Routine biochemical blood and urine analyses were performed on admission and discharge. Serum concentration of hs-CRP was measured with latex immunoturbidimetric assay on ABX Pentra 400 (reference range <5mg/l) [8].

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Pearson χ^2 or Fisher's exact test were used. The interval variables were represented as mean (standard deviation) or median (25th–75th percentiles) depending on the type of distribution. Normality of data was checked with the Shapiro-Wilk test. The significance of differences between groups was assessed by Student's t-test and one-way analysis of variance for normally distributed data, and by the Mann-Whitney U-test and Kruskal Wallis test for the non-parametric data. The relationship between the clinical variables and biochemical parameters was analyzed with Spearman or Pearson product-moment correlations.

Binary logistic regression analysis was applied to assess predictive values of statistically significant factors on the dichotomous dependant variable “cognitive state at discharge” (coded 0 – normal, coded 1 – presence of vascular cognitive impairment). The calibration of the models was evaluated with a Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit Test. The discrimination ability of the models, i.e. the capacity to differentiate patients with normal cognitive state from patients with cognitive impairment was assessed with receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis by calculating the area below the ROC curves (Hanley, 1982).

Results

The clinical characteristics of ischemic stroke patients associated with their cognitive functions at discharge are presented in table 1.

Age, gender, level of education, systolic blood pressure, blood glucose and serum hs-CRP on admission to the clinic were found statistically significant factors for good cognitive state regis-

analysis посредством оценката на площта под ROC кривите.

Резултати

Клиничната характеристика на болните с ОИМИ в зависимост от когнитивните им функ-

tered at hospital discharge (table 1).

Two binary logistic regression models were constructed in order to identify independent predictors of vascular cognitive impairment registered at discharge (table 2). The model provided a good fit with the data ($\chi^2=28.27$; $p=0.0001$). According to Nagelkerke's R^2 analy-

Таблица 1. Основни фактори, свързани с когнитивни нарушения при изписване.

Table 1. Factors related to cognitive disturbances at hospital discharge.

Параметри/Parameters	Пациенти/ Patients n= 47		Когнитивен статус при изписване/ Cognitive status at hospital discharge				
			Нормален/ Normal n= 20		Дефицит/ Deficit n= 27		p value
Възраст/Age [г./years]	63	(59-69)	61	(57-63)	67	(63-71)	0.0001*
Мъжки пол/Male sex, n (%)	26	(55)	16	(80)	10	(37)	0.003*
Образование/Education, n (%)							0.001*
Основно/Basic	9	(19)	0	(0)	9	(33)	
Средно/Secondary	24	(51)	10	(50)	14	(52)	
Средно специално/Secondary special	5	(11)	5	(25)	0	(0)	
Университетско/University	9	(19)	5	(25)	4	(15)	
Васкуларни рискови фактори / Vascular risk factors							
Артериална хипертония/Arterial hypertention, n (%)	45	(96)	18	(90)	27	(100)	0.176
САН/SBP[mm Hg], median (25 th –75 th)	160	(140-180)	145	(123-160)	160	(158-190)	0.015*
ДАН/DBP [mm Hg], median (25 th –75 th)	90	(90-100)	90	(83-100)	100	(90-100)	0.213
Захарен диабет/Diabetes mellitus, n (%)	13	(28)	2	(10)	11	(41)	0.020
Алкохолна злоупотреба/Alcohol abuse, n (%)	10	(21)	5	(25)	5	(19)	0.723
Тютюнопушене/Smoking, n (%)	19	(40)	11	(55)	8	(30)	0.080
История за инсулт/Stroke history, n (%)	10	(21)	4	(20)	6	(22)	0.854
Неврологична оценка / Neurological status							
NIHSS [точки/points], median (25 th –75 th)	5	(4-6)	5	(3-6)	5	(4-7)	0.498
mRS [точки/points], median (25 th –75 th)	1	(1-2)	1	(1-2)	2	(1-2)	0.073
Неврорентгенологични показатели / Neuroimaging parameters							
Локализация/Stroke location, n (%)							0.244
Хемисфериална/Hemispheric	39	(83)	15	(75)	24	(89)	
Лакунарна/Lacunar	3	(6)	1	(5)	2	(7)	
Стволова/Brain stem	5	(11)	4	(20)	1	(4)	
Биохимични показатели / Biochemical parameters							
WBC [x10 ⁹ /L], (SD)	7.8	(1.7)	7.6	(1.3)	8.1	(2.2)	0.374
Glucose [mmol/L], median (25 th –75 th)	5.5	(5.1-6.8)	5.3	(4.9-5.9)	5.7	(5.3-6.9)	0.021*
Total Chol [mmol/L], median (25 th –75 th)	5.1	(4.5-5.6)	5.4	(4.8-5.7)	4.9	(4.5-5.3)	0.439
LDL [mmol/L], median (25 th –75 th)	3.3	(2.6-3.7)	3.4	(2.7-3.8)	2.9	(2.5-3.6)	0.576
HDL [mmol/L], median (25 th –75 th)	1.1	(1.0-1.3)	1.1	(1.0-1.3)	1.1	(1.0-1.3)	0.636
TG [mmol/L], median (25 th –75 th)	1.6	(1.2-2.0)	1.6	(1.3-2.0)	1.4	(1.2-1.9)	0.675
hs-CRP [mg/L], median (25 th –75 th)	2.5	(1.2-13.5)	2.0	(1.1-6.1)	8.0	(1.4-26.1)	0.050*

SD – стандартно отклонение; САН – систолично артериално налягане; ДАН – диастолично артериално налягане; mRS – модифицирана скала на Ранкин; WBC – левкоцити; Glucose – кръвна захар; Total Chol – общ холестерол; TG – триглицериди; LDL – липопротеини с ниска плътност; HDL – липопротеини с висока плътност; hs – CRP – високочувствителен C-реактивен протеин.

SD – standard deviation; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; NIHSS – the National Institutes of Health Stroke Scale; mRS – modified Rankin Scale; WBC – white blood cells; T Chol – total cholesterol; TG – triglycerides; LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoproteins; hs – CRP – high-sensitivity C-reactive protein.

ции при изписване от клиниката е представени на Таблица 1. Възрастта, полът, нивото на образуване, систолното артериално налягане, нивото на глюкоза в кръвта и серумното ниво на hs-CRP при постъпване в болницата са статистически значими фактори за добър когнитивен статус на болните при тяхното изписване.

За установяване на независими предиктори за съдово когнитивно влошаване при изписването бяха конструирани два бинарни логистични регресионни модела (Таблица 2). Такъв модел показва добро фитване към данните ($\chi^2=28.27$; $p=0.0001$). Съгласно Nagelkerke's R², 61% от вариационността може да бъде обяснена с участието на трите независими променливи. Възрастта, полът и hs-CRP са значими предиктори за когнитивно влошаване при изписване. Данните сочат, че нарастването на възрастта с 1 година води до почти 30% увеличение в odds пациентите да имат съдово когнитивно влошаване, а нарастването с 1 mg/L на серумното ниво на hs-CRP води до 12% увеличение в odds пациентите да имат когнитивен дефицит при изписване. Шест пъти по-вероятно е жените да имат когнитивно влошаване в острата фаза на инсульта в сравнение с мъжете. Дискриминационната способност на модела бе оценена с площта под ROC кривата (ROC площ = 0.937 (0.873-1.001)). Това означава, че в почти 94% от случаите на всички възможни двойки пациенти, при които единият е с нормален когнитивен статус, а другият с когнитивно влошаване, моделът ще покаже по-голяма вероятност за лицето с когнитивно нарушение. Оптималната чувствителност на модела е 90%, а специфичността – 82%.

sis, 61% of the variation in the cognitive state could be attributed to these three independent variables. Age, gender and hs-CRP were significant predictors of cognitive impairment at discharge. Our data revealed that an increase by 1 year in age and by 1 mg/L in serum hs-CRP level resulted in a 30% and 12% increase, respectively, in odds of a vascular cognitive deficit at discharge. Furthermore, the likelihood in female patients to develop cognitive impairment during the acute period of stroke was 6 times greater as compared to male patients. The discrimination ability of the model was assessed by the area under the ROC curve (ROC area=0.937 (0.873-1.001)). In almost 94% of all possible pairs of patients in which one had a normal cognitive state and the other had a cognitive impairment, the model would assign a higher probability to the patient with cognitive impairment. The optimal sensitivity of the model was 90%, and the specificity was 82%.

After arterial hypertension was added to the complex of independent significant variables (model 2), an improvement of data fitting was achieved ($\chi^2=34.64$; $p=0.000$). In model 2, four independent variables accounted for 70% of the variance. Age and hs-CRP remained significant predictors of cognitive state, while gender could not reach statistical significance. Systolic blood pressure on admission also proved to be a statistically significant predictor. The area under the ROC curve was 0.896 (0.806-0.986). The optimal sensitivity of the model was 80%, and the specificity was 81%, so that model demonstrated mild reduction in sensitivity as compared to the model without systolic blood pressure. A model with

Таблица 2. Логистична регресия, предсказваща когнитивно влошаване при изписване.

Table 2. Logistic regression for cognitive deterioration.

		B	S.E.	Wald	df	P	Exp (B)	95,0% C.I. за EXP(B)	
								Горна/ Upper	Долна/ Lower
Модел 1/ Model 1	Възраст/Age	0.261	0.090	8.318	1	0.004*	1.298	1.087	1.549
	Пол/Sex	1.786	0.888	4.046	1	0.044*	5.966	1.047	33.997
	hs-CRP	0.112	0.057	3.862	1	0.049*	1.118	1.000	1.250
	Constant	-19.592	6.112	10.276	1	0.001	0.000		
Модел 2/ Model 2	Възраст/Age	0.332	0.121	7.513	1	0.006*	1.394	1.099	1.767
	Пол/Sex	1.295	1.016	1.625	1	0.202	3.649	0.499	26.712
	hs-CRP	0.148	0.075	3.906	1	0.048*	1.159	1.001	1.342
	САН/SBP	0.052	0.026	4.189	1	0.041*	1.054	1.002	1.108
	Constant	-31.846	10.790	8.710	1	0.003	0.000		

S.E. – стандартна грешка, df – степен на свобода, CI – 95,0% доверителен интервал, Exp(B) – odds отношение

S.E. – standard error, df – degrees of freedom, CI – 95,0% confidential interval, Exp(B) – odds ratio

Добавяйки нивото на систолното артериално налягане към комплекса от независими променливи (модел 2) доведе до значимо подобрене във фитването на данните ($\chi^2=34.64$; $p=0.000$). В случая четирите независими променливи обясняват 70% от промените. Възрастта и hs-CRP остават значими предиктори за когнитивния статус, но полът не достига статистическа значимост. Статистически значим предиктор се оказва САН при постъпване на болните в клиниката. Площта под ROC кривата е 0.896 (0.806-0.986). Оптималната чувствителност на модела е 80%, а специфичността – 81%, т.е. този модел показва лека редукция в чувствителността в сравнение с модела без включването на САН. Модел с независима променлива ниво на глюкоза в кръвта не бе конструиран поради наличието на корелационна връзка със САН при постъпване в клиниката ($R_s=0.358$; $p=0.016$), а също и за да се отговори на изискването минималната стойност на отношението брой случаи/брой независими променливи да е >10 .

Обсъждане

Благоприятната еволюция на мозъчния инсулт се характеризира с пълно или частично двигателно и когнитивно възстановяване през първите седмици и месеци от началото на заболяването [5]. При някои пациенти в острата фаза на инсулта настъпва ранно когнитивно влошаване – предиктор за последващи деменция [25]. В настоящето изследване повече от половината пациенти (57%) имат лек до умерен когнитивен дефицит при изписване, което се потвърждава от други автори [15]. Когнитивният дефицит преобладава при жени в напреднала възраст с по-ниско образование с високи стойности на САН, повишена кръвна захар и високо серумно ниво на hs-CRP в първите 24 часа от началото на инсулта.

Има данни, че увеличеното ниво на CRP е свързано с тежестта на неврологичния дефицит и клиничния изход след ОИМИ [7, 24, 28]. Ние също установихме по-високи серумни нива на CRP при пациентите с по-тежък неврологичен и когнитивен дефицит при изписване. Получените резултати подкрепят предишни проучвания за повишено серумно ниво на CRP в острата фаза на исхемичния инсулт, корелиращо с влошен когнитивен дефицит [29, 38].

Показано е, че възрастта също е значим фактор за когнитивно влошаване [31, 35] в острата фаза на инсулта. Стареенето се асоциира с по-тежък когнитивен дефицит [13, 38], намалени компенсаторни функции при специ-

blood glucose as an independent variable was not constructed because it was found to correlate with systolic blood pressure on admission ($R_s=0.358$; $p=0.016$), and to meet the requirement for the ratio of the number of events per variable to be >10 .

Discussion

The clinical course of stroke is characterized by total or partial physical and cognitive recovery the first weeks or months after onset [5]. However, early cognitive deterioration is seen in some patients from the acute phase of stroke and this is a powerful predictor of further dementia [25]. We diagnosed a mild to moderate cognitive deficit at discharge in more than half of the patients studied (57%) as it is confirmed by other authors [15]. Cognitive deficit at discharge was mostly found in older female patients with lower level of education, high baseline systolic arterial hypertension, hyperglycemia and increased serum level of hs-CRP in the first 24 hours of stroke onset.

Data has been published that increased hs-CRP level is associated with the severity of neurological deficit and the clinical outcome of stroke [7, 24, 28]. We have also found higher serum hs-CRP level in patients with more severe neurological and cognitive deficit at discharge. Our study results confirm previous studies that enhanced serum hs-CRP concentration in the acute period is correlated to cognitive impairment at discharge [29, 38].

It was established that age is also a significant factor for cognitive decline in the acute phase of stroke [31, 35]. Normal ageing is associated with more severe cognitive deficit [13, 38] and reduced compensatory functions in specific deficits such as aphasia and neglect syndromes [13, 21].

Our results confirm that the level of education influences significantly the cognitive state of patients at discharge [21, 31, 35]. Patients with lower level of education probably have less functional cognitive reserve. Besides, the level of education determines lifestyle and risk behavior profiles of the patients.

The results we obtained indicated a 6-fold higher probability for female patients to develop cognitive impairment in the acute phase of stroke. The published data about the effect of gender on post-stroke cognitive state are still controversial [4, 13, 21, 30]. Usually ischemic stroke in female patients occurs at older age, when the role of genetic factors associated with gender-related specific variations of blood pressure has disappeared [11]. The existence of sexual dimorphism in blood pressure regulation is confirmed by the results of many population-based studies [19]. With age arterial hypertension in females becomes constantly

фични когнитивни дефицити (афазия, игнорирани и др.) [21, 13].

Нашите резултати потвърждават, че нивото на образование повлиява значимо когнитивния статус на пациентите при изписване [21, 31, 35]. Пациентите с по-ниска степен на образование вероятно имат по-малък функционален когнитивен резерв, а образователното ниво има определяща роля за начина на живот и рисковия профил на пациентите.

Проучването показва, че честотата на когнитивни нарушения е 6 пъти по-висока при жените с остър исхемичен инсулт. Публикуваните до момента данни за ефекта на пола върху постинсултния когнитивен статус са противоречиви [4, 13, 21, 30]. Обичайно исхемичните инсулти при жени настъпват в по-напреднала възраст, когато е отпаднала ролята на генетичните фактори, обуславящи полово-специфичните вариации на артериалното налягане [11]. Наличието на полов диморфизъм в регулацията на артериалното налягане е доказано при редица популационни проучвания [19]. С възрастта артериалното налягане при жените се повишава трайно и вариациите в артериалното налягане, дължащи се на ефектите на половите хормони, практически изчезват.

Известно е, че когнитивните нарушения при остра мозъчна исхемия зависят от локализацията и обема на лезията [6, 26, 30]. В нашето проучване локализацията на лезията не бе идентифицирана като значима променлива вероятно поради факта, че преобладаващата част от пациентите (83%) са с хемисфериални инсулти, лек до умерен неврологичен дефицит и добър функционален изход.

Ролята на променливите съдови рискови фактори за когнитивно влошаване при остър мозъчен инсулт е противоречива [10, 21, 37]. В нашето проучване значим предиктор за постинсултния когнитивен дефицит при изписване е систолната артериална хипертония. Съществуват индиректни доказателства, че колкото по-високо е артериалното налягане, толкова по-голям е рискът от развитие на деменция след инсулт [37]. Според проучването PROGRESS снижаването на артериалното налягане намалява риска от повторен инсулт и респективно риска от когнитивни нарушения [37]. Според други автори повишеното артериално налягане в остратата фаза на исхемичния инсулт оказва позитивен ефект върху когнитивията при пациенти с доказана магистрална съдова патология [21].

В остратата фаза на инсулта често се регистрира хипергликемия дори и при отсъствие на захарен диабет [3]. Повишената кръвна захар предизвиква повишено образуване на

increased and no variations due to the effects of sexual hormones are found.

It is well known that cognitive dysfunctions in acute cerebral ischemia are basically determined by the location and volume of the lesion [6, 26, 30]. In our study, however, the location of the lesion was not identified as a significant variable, probably due to the fact that most of the patients (83%) had supratentorial hemispheric infarctions, mild to moderate deficit and good functional outcome.

The effect of concomitant modifiable vascular risk factors on cognitive impairment in the acute period of stroke is debatable [10, 21, 34, 37]. We have found that systolic blood pressure on admission is a significant predictor of post-stroke cognitive deficit at discharge. Some indirect evidence exists, that the higher blood pressure is on admission, the greater is the risk of post-stroke dementia [37]. According to the PROGRESS study decreasing of blood pressure reduces the risk of stroke recurrence, respectively the risk of cognitive disturbances [37]. Other authors have found that increased blood pressure in the acute phase of stroke influences positively the cognition of patients with carotid stenosis [21].

Hyperglycemia is often found in acute stroke, even in cases without a history of diabetes mellitus [3]. It causes lactic acidosis, tissue acidosis and exerts direct neurotoxicity. Hyperglycemia worsens functional outcome of cerebral ischemia and influences negatively the cognitive state of patients in the acute phase of ischemic stroke [3] by impairing mainly the executive functions [18]. According to our results baseline hyperglycemia was a significant determinant of cognitive impairment at discharge due to its positive correlation with systolic arterial hypertension ($R_s=0.358$; $p=0.016$).

In conclusion, cognitive disorders after acute ischemic stroke are associated with complex interrelations between the acute cerebrovascular event, vascular risk factors and individual genetic characteristics of the patient. Our study results confirm the role of increased hs-CRP as significant predictor of cognitive deficit after acute ischemic stroke in female patients with systolic arterial hypertension. Future studies aiming at modification of risk factors and CRP are necessary to prevent or delay post-stroke cognitive decline.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Титанова Е, Велчева И, Стаменов Б. Лечение на острия исхемичен мозъчен инсулт с тромболиза в България. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* 6, 2010: 9-14.
2. Хаджиев Д. Първична профилактика на исхемичните инсулти и невропротекция. MD: 2003.

лактат, тканна ацидоза и има оказва пряко невротоксично въздействие. Хипергликемията влошава функционалния изход от церебралната исхемия и повлиява неблагоприятно когнитивния статус в острата фаза на исхемичния инсулт [3] като влошава предимно езекутивните функции [18]. В нашето проучване острата хипергликемия при постъпване е значим детерминант за когнитивно влошаване при изписване поради наличие на позитивна корелация между систолната артериална хипертония и хипергликемията при постъпване ($R_s=0.358$, $p=0.016$).

В заключение, когнитивните нарушения след ОИМИ се асоциират със сложно взаимодействие между острия мозъчносъдов инцидент, наличието на съдови рискови фактори и индивидуалните гнетични особености на пациента. Проучването потвърждава ролята на повишения hs-CRP като значим предиктор за когнитивен дефицит при остър ИМИ при жени със систолна артериална хипертония. Необходимо са нови проучвания, насочени към модифициране на рисковите фактори и CRP за предотвратяване или забавяне на постинсултния когнитивен упадък.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Baird T, Parsons M, Phan T, Butcher K, Desmond P, Tress B, Colman P, Chambers B. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* **34**, 2003: 2208-2214.
- Brian O, Grace J. Vascular dementia. *Medicine and Health* **80**, 1997: 150-154.
- Del Ser T, Barba R, Morin M, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, Vivancos J. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke* **36**, 2005: 2670-2675.
- Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Incidence of dementia after ischemic stroke. Results of a longitudinal study. *Stroke* **33**, 2002: 2254.
- Di Napoli M. C-reactive protein and vascular risk in stroke patients: potential use for the future. *Stroke* **34**, 2003: 2468.
- Dominici R, Luraschi P, Franzini C. Measurement of C-reactive protein: Two high sensitivity methods compared. *J Clin Lab Anal* **18**, 2004: 280-284.
- Dziedzic T. Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients. *Front Biosci* **13**, 2008: 2922-2927 (review).
- Erkinjuntii T. Vascular cognitive deterioration and stroke. *Cerebrovasc dis* **24**, 2007: 189-194 (Suppl 1).
- Franceschini N, MacCluer JW, Göring HH, Cole SA, Rose KM, Almasy L, Diego V, Laston S, Lee ET, Howard BV, Best LG, Fabsitz RR, Roman MJ, North KE. A quantitative trait loci-specific gene-by-sex interaction on systolic blood pressure among American Indians. *Hypertension* **48**, 2006: 266.
- Gorelick P, Bowler J. Advances in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke* **39**, 2008: 279-282.
- Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* **9**, 2010: 895-905.
- Hachinski V, Bowler J. Vascular dementia. *Neurology* **43**, 1993: 2159-2160.
- Hamilton M. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23**, 1960: 52-62.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Dementia after stroke. The Framingham Study. *Stroke* **35**, 2004: 1264-1269.
- Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, Gylling H, Nissinen A, Rauramaa R. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age and Aging* **36**, 2007: 443-448.
- Kruyt ND, Nys GM, van der Worp HB, van Zandvoort MJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Hyperglycemia and cognitive outcome after ischemic stroke. *J Neurol Sci* **270**, 2008: 141-147.
- Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systemic review and meta-analyses. *Lancet Neurol* **4**, 2005: 371-380.
- Lesniak M, Bak T, Czepiel W, Seniow J, Czlonkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**, 2008 356-363.
- Leys D, Henon H, Mackowiak M, Pasquier P. Post-stroke dementia. *Lancet Neurol* **4**, 2005: 752-759.
- Nakase T, Yamazaki N, Ogura A, Suzuki A, Nagata K. The impact of inflammation on the aetiology and prognosis of ischemic stroke. *J Neurol Sci* **271**, 2008: 104-108.
- Nikol M, Thrift A. Knowledge of risk factors and warning signs of stroke. *Vasc Health Risk Manag* **1**, 2005: 137-147.
- Noble J, Manly J, Schupf N et al. Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Arch Neurol* **67**, 2010: 87-92.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis* **23**, 2007: 408-416.
- Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L. Post-stroke dementia and cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci* **30**, 2012: 65-69.
- Pendlebury S, Rothwell P. Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **8**, 2009:1006-1018.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Brunetti N, Martelli M, Servadei L. Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers. *J Gerontol A Biol Sci Med* **60**, 2005: 1017-1021.
- Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W, Black SE, Tennen G, Kiss A, Gladstone DJ, Ween J, Sniderman A, Lanctôt KL. The Relationship Between Inflammatory Markers and Post Stroke Cognitive Impairment *J Geriatr Psychiatry Neurol* **23**, 2010: 199-205.
- Sachdev S, Brodaty H, Valenzuela M, Lorentz L, Looi J, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami A. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**, 2006 :275-283.
- Saxena, S K. Prevalence and Correlates of Cognitive Impairment in Stroke Patients in a Rehabilitation Setting. *Int J Psychosoc Rehab* **10**, 2006: 37-47.
- Serrano S, Domingo J, Rodríguez-García E, Castro M, del Ser T. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke. *Stroke* **38**, 2007: 105-110.
- Snaphaan L, de Leeuw F-E. Post-stroke memory function in non-demented patients: a systemic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke* **38**, 2007:198-203.
- Sundar U, Adwani S. Post-stroke cognitive impairment at 3 months. *Ann Indian Acad Neurol* **13**, 2010: 42-46.
- Tang W, Chan S, H Chiu, Ungvari G, Wong KS, Kwok TC, Mok V, Wong KT, Richards PS, Ahuja AT. Frequency and clinical determinants of post-stroke cognitive impairment in non-demented stroke patients. *J Geriatr Ps Neurol* **19**, 2006:65-71.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Groppen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JB, Mohr JP.

Determinants of dementia related to stroke. *Annal of Neurology* **33**, 1993:568-575.

37. Tzourio C, Anderson C, Chapman N. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indipamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovas-

cular disease. *Arch Intern Med* **163**, 2003:1069-75.

38. Xu G, Zhou Z, Zhu W, Fan X, Liu X. Plasma C-reactive protein is related to cognitive deterioration and dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2012 (in press).

Адрес за кореспонденция:

Гл. ас. М. Дановска, дм
Клиника по неврология
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД
бул. „Георги Кочев“ 8А, Плевен 5800
Тел.: 0887381827
E-mail: mdanovska@yahoo.com

Address for correspondence:

Ass. Prof. M. Danovska, MD, PhD
Department of Neurology
University Hospital “Dr Georgi Stranski”
8A Georgi Kochev Str., 5800 Pleven, Bulgaria
Phone: +359 887361827
E-mail: mdanovska@yahoo.com

**Информация за обучение
по високоспециализираната дейност “Невросонология”
през 2013-2014 г.**

Индивидуално обучение

продължителност: три месеца

база: Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
ежемесечно: по 2-ма специалисти

Краткосрочни курсове

“Теоретични основи на невросонологията”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
9–13 декември 2013 г.

“Клинична невросонология”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
24–28 март 2014 г.

*Курсовете включват лекции и практически упражнения съгласно програма
за обучение по ВСД “Невросонология”.*

Информация и записване

ВМА – София 1606, ул. “Георги Софийски” № 3, Учебно-научен отдел, ет. 1, стая 9, тел.: 02 92 25 316(866)
Медицински факултет на СУ “Св. Климент Охридски” – София, тел. 02 868 71 40

Промяна в храненето и стила на живот в алгоритъма на сестринските грижи при остър миокарден инфаркт

Д. Георгиева, Л. Иванова

Медицински факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

Ключови думи:

инфаркт на миокарда,
рискови фактори,
сестрински грижи

Цел: да се идентифицират рисковите фактори, свързани с храненето и стила на живот, при пациенти с остър миокарден инфаркт (ОМИ) и в рамките на сестринските грижи се предложат комуникационни стратегии за вторична профилактика.

Контингент и методи: Анкетирани са 100 болни – 64 мъже (средна възраст 67.7 ± 12.7 г.) и 36 жени (средна възраст 61.4 ± 16.8), хоспитализирани в УБ „Лозенец“ през периода декември 2011 – декември 2012 година. Анкетната карта включва въпроси, касаещи придружаващи заболявания, хранителни навици и поведение, тютюнопушене, консумация на алкохол и степен на двигателна активност преди инцидента.

Резултати: В проучването с диагноза ОМИ преобладават мъжете (64%), лицата с наднормено тегло (59%), захарен диабет (73%) и хипертония (84%). Повечето пациенти (62%) са пушачи, консумират ежедневно алкохол (74%) и при 55% консумацията на алкохол надхвърля 2 алкохолни единици. Анкетираните лица имат нездравословни хранителни предпочитания – месо и колбаси, пържени храни, допълнително солене и нередовен хранителен режим. Едва 2-9% от пациентите предпочитат пресните плодове и зеленчуци. Преди инцидента значителна част от пациентите са имали ниска физическа активност – 58% от болните не са упражнявали спорт ($MET < 1$), а 30% са имали незначителни инцидентни физически натоварвания ($< 3 MET$).

Обсъждане: Хоспитализацията по повод на ОМИ дава възможност за идентифициране на рискови фактори – хранене и стил на живот и изграждане на алгоритъм на обучение за модификация на риска като интегрална част от сестринските грижи и цялостното лечение на пациента.

Modification of Diet and Lifestyle in the Algorithm of Nursing Care in Acute Myocardial Infarction

D. Georgieva, L. Ivanova

Faculty of Medicine at Sofia University “St. Kliment Ohridski” – Sofia

Ключови думи:

myocardial infarction,
nursing care,
risk factors

Objective: to identify the risk factors related to diet and lifestyle of patients with acute myocardial infarction (AMI) and suggest communication strategies for secondary prophylactics within the nursing care.

Material and methods: Respondents were 100 patients – 64 men (mean age 67.7 ± 12.7 years) and 36 women (mean age 61.4 ± 16.8 years), hospitalized at the “Lozenets” University Hospital from December 2011 to December 2012. The questionnaire was especially elaborated, aiming to find out patients' history (related accompanying diseases), eating habits and behaviour, smoking and alcohol use, degree and frequency of physical activities before the myocardial infarction.

Results: The hospitalized patients diagnosed with acute myocardial infarction were predominantly male (74%), overweight (59%), diabetic (73%) and hypertensive (84%). A significant percentage of the tested patients were smokers – 62%, 74% consumed alcohol daily and 55% consumed more than two alcohol units per day (AU). As a whole, the inquired persons were found to have a number of noxious food preferences – meat and salami, fried food, adding excessive salt to their meals and overall unhealthy eating habits and regimen. Only 2-9% of the patients preferred fresh fruits and vegetables. The majority of inquired persons had low physical activity before the myocardial infarction; 58% did not even exercise at all ($MET < 1$) and 30% had only incidental physical exercise on rare occasions ($< 3 MET$).

Discussion: Hospitalization for AMI allows the identification of risk factors – diet and lifestyle and the building of a training algorithm for modification of risk as an integral part of nursing care and overall therapy of the patient.

Контролът на рисковите фактори (РФ) при остър миокарден инфаркт (ОМИ) и обучението на пациентите за промени в стила на живот са важна интегрална част от сестринските грижи, които могат да се адаптират според индивидуалния рисков профил на всеки болен.

По данни на Националния статистически институт болестите на кръвообръщението, в това число ОМИ, хипертонична болест и мозъчносъдова болест са на първо място сред причините за смърт – те са 67% от всички умирания в България през 2011 година. Смъртността от тези заболявания е достигнала 987.7/100 000 души население с малък превес за мъжкия пол – 987.7/100 000 мъже и 984.3/100 000 – жени [1]. Прогресивно увеличаващата се тенденция за нарастване на сърдечносъдовите (ССЗ) и мозъчносъдовите заболявания (МСЗ) създава сериозен проблем за общественото здраве и увеличава финансовите разходи на цялото общество. Намаляването на риска от ССЗ и тяхната вторична профилактика – предотвратяване на остър сърдечносъдов инцидент и адекватна рехабилитация на пациента след преживян сърдечен инфаркт и мозъчен инсулт е сериозно предизвикателство пред здравеопазването. Нужни са координирани усилия в рамките на болничната и извънболничната помощ за обучение и стимулиране на пациента за промяна към по-здравословно поведение [10].

Програма за рехабилитация на сърдечно болните в стационарни и домашни условия е въведена в САЩ за първи път през 1960 година, ориентирана основно към възстановяване на физическата активност [16]. По-късно концепцията за рехабилитация на пациентите се разширява и обхваща оценка на риска и модификация на РФ чрез адекватна комуникация от страна на медицинския персонал [6]. Доказано е, че комплексният подход – физически упражнения и промяна в храненето, повлиява по-благоприятно клиничната картина и протичането на възстановителния период след миокарден инфаркт (МИ) от самостоятелното прилагане на физически упражнения. Клинични наблюдения върху пациенти с МИ, които имат контролирани физически натоварвания и едновременно с това храненето им е консултирано от диетолог, показват забавяне на процеса на атерогенеза и намаляване честотата на повторен инфаркт и хоспитализация [15, 17]. Независимо от доказаната полза на тези интервенции, клиничните лекари нямат достатъчно време и съответни умения да обучават пациентите за здравословно хранене, контрол на телесното тегло и да препоръчват индивидуална физическа активност [2]. По-ефективно е създаването на алгоритъм на рехабилитационния процес след ОМИ и дефи-

The control of risk factors (RFs) in acute myocardial infarction (AMI) and patient education about changes in lifestyle are an important integral part of nursing care, which can be adapted to the individual risk profile of each patient.

According to the Bulgarian National Statistical Institute, cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction, hypertension and cerebrovascular disease, are the primary reasons for death (67% of all deaths) in Bulgaria for 2011. The mortality rate for these illnesses has reached 987.7 per 100,000 persons, with slight preponderance of men (987.7 per 100,000 persons) over women (984.3 per 100,000 persons) [1]. The progressively increasing upward trend in cardiovascular and cerebrovascular diseases creates a serious risk for public health and increases the community expenses. Reducing the risks of cardiovascular diseases and their secondary prophylaxis (prevention of acute cardiovascular accidents and adequate rehabilitation of the patient after that) is a serious challenge for public healthcare. Coordinated effort in the framework of inpatient and outpatient care is necessary for the proper training and stimulation of patient's improved, healthier lifestyle [10].

A rehabilitation program for cardiac patients, both in hospital and at home, was first introduced in the United States in 1960 and was essentially aimed at regaining physical activity [16]. With the advance of evidence-based medicine, patient rehabilitation has grown as a concept and now it includes risk assessment and modification of RFs through adequate communication of healthcare professionals [6]. Research shows that the complex approach – physical activity, diet and eating regimen, influences more positively the clinical presentation and the recovery process than physical exercise alone. Clinical observations on patients with myocardial infarction, who have abided by a physical activity and dietician-prescribed food regimen, indicate a deceleration in the process of atherogenesis and reduced incidence of recurrent accidents and hospitalization [15, 17]. Despite the benefits of these interventions, general practitioners do not have enough time and appropriate skills to teach patients about healthy eating, weight control and an individual workout regime [2]. It would be significantly more effective to elaborate an algorithm of rehabilitation after acute myocardial infarction and identify the nurse's role as a key factor in patient consultation for modification of the risk factors.

The purpose of this study is to identify the RFs related to nutrition and lifestyle habits of patients hospitalized with acute myocardial infarction and to offer communication strategies for secondary prophylaxis.

ниране ролята на медицинската сестра като ключов фактор за консултиране на пациентите за модификация на РФ.

Целта на настоящото проучване е да се идентифицират РФ, свързани с храненето и стила на живот при хоспитализирани пациенти след ОМИ.

Контингент и методи

Проведено е анкетно проучване върху 100 лежащо болни пациенти с диагноза ОМИ, постъпили на лечение в УБ „Лозенец“ през периода декември 2011 – декември 2012 година. Разработена е специална анкетна карта, която съдържа 13 въпроса, касаещи придружаващи заболявания, хранителни навици и поведение, вредни навици като тютюнопушене, консумация на алкохол и степен на двигателна активност преди инцидента.

Вида, количеството и честотата на обичайно консумирания алкохол са трансформирани в алкохолни единици (АЕ). Според възприетите критерии за стандартизиран прием на алкохол, една алкохолна АЕ съдържа 14 г чист алкохол, което съответства приблизително на 340 ml бира, 145 ml вино и 45 ml концентрат [3, 14]. Препоръките за безопасен прием на алкохол дневно са съответно 1 АЕ за жени и 2 АЕ за мъже.

Обичайната физическа активност на пациентите преди настъпване на ССЗ е определена чрез регистриране на видовете дейност и използване на съответните метаболитни еквиваленти (MET) за определяне на интензивността на физическата активност (Harvard School of Public Health). Ръстът и теглото са регистрирани чрез измерване на теглото с Tanita Body Composition Analyzer BC – 542 при стандартизирани условия, а ръста със стадиометър. Индексът на телесна маса е изчислен по формула (kg/m^2). Данните са интерпретирани по критериите на СЗО [18].

Резултатите са обработени с програма за статистически анализ SPSS (версия 10). Прилаган е алтернативен и вариационен анализ.

Резултати

На таблица 1 са представени основните характеристики на болните и наличието на някои РФ за възникване на ОМИ.

Сред хоспитализираните пациенти с диагноза ОМИ преобладават мъжете (64%), лица с наднормено тегло (59%), захарен диабет (73%) и артериална хипертония (84%).

Анализът на РФ (таблица 2) показва, че значителна част от хоспитализираните пациен-

Material and Methods

In the framework of nursing care, a questionnaire was spread among 118 patients, males and females, diagnosed with myocardial infarction and hospitalized at “Lozenets” University Hospital from December 2011 to December 2012. A case-specific questionnaire was elaborated, which contained 13 questions, concerning accompanying diseases, eating habits and behaviour, noxious habits, such as smoking and alcohol consumption, and degree of physical activity before the accident.

The type, quantity and frequency of usual alcohol consumption were all transformed in alcohol units. According to the criteria adopted for standardized alcohol intake, one alcohol unit (AU) contains 14 g pure alcohol, which corresponds to approximately 340 ml of beer, 145 ml of wine and 45 ml of liquor [13, 14]. The daily alcohol consumption, considered safe for human health is 1 unit for women and 2 units for men.

The regular physical activity of the patients before the accident was determined by registering the different types of activities and usage of the appropriate metabolic equivalents (MET) for defining the intensity of physical activity (Harvard School of Public Health). The patients' weight and height were measured by Tanita Body Composition Analyzer TBA 2115 in standardized conditions for the weight and by a stadiometer for the height. The body mass index was calculated based on the formula kg/m^2 , and the data were interpreted on the basis of WHO criteria [18].

The results were processed with a statistical analysis program SPSS (version 10). An alternative and variance analysis was applied.

Results

Table 1 demonstrates the essential characteristics of the patients and the presence of some RFs for acute myocardial infarction. The hospitalized patients are predominantly overweight (59%), diabetic (73%) and hypertensive (84%) males (74%). The analysis of risk factors (table 2) shows that 62% of patients are smokers, 74% consume alcohol daily and 55% consume more than two AUs per day. The questions about eating habits and preferences – intake of certain foodstuffs, adding extra salt, unhealthy food preparation and diet, suggest that a significant proportion of respondents have unhealthy eating habits. Nearly half of them (45%) prefer meat and salami, for 54% frying is the most common method of preparation, and 65% add excessive salt to their meals. Only 2-9% of the patients prefer fresh fruits and vegetables. The majority had low physical activity

ти са пушачи (62%), консумират ежедневно алкохол (74%) и при повече от половината (55%) консумираното количество надхвърля 2 АЕ. Въпросите, свързани с хранителни предпочитания и поведение – прием на определени храни, допълнително добавяне на сол, нездравословни кулинарни технологии и режим на хранене показват, че значителна част от анкетираните имат нездравословни хранителни навици. Близко половината (45%) предпочитат месо и колбаси, при 54% пърженето е основна кулинарна технология и 65% солят допълнително ястията си. Едва 2-9% от пациентите имат предпочитания към пресните плодове и зеленчуци. Голяма част от анкетираните лица имат неправилен режим на хранене – 62% се хранят два пъти дневно, а 13% – един път дневно. Болшинството от пациентите преди инцидента са имали ниска физическа активност – 58% изобщо не са упражнявали спорт (MET<1), а 30% са имали незначителни физически натоварвания и то инцидентно (<3 MET) (Таблица 3).

На таблица 2 са представени резултатите от проучване на РФ за ССЗ, свързани с храненето и стила на живот на болните с ОМИ.

Обсъждане

Нашето проучване потвърждава значимата роля на наднорменото тегло и затлъстяването като РФ за развитие на ССЗ като ОМИ, коронарна болест на сърцето, внезапна сърдечна смърт, което е свързано и с намалена

before the accident; 58% did not exercise at all (MET<1) and 30% had only incidental physical exercise on rare occasions (MET<3) (table 3).

Table 2 presents the results from the analysis of the RFs for cardiovascular diseases, related to nutrition and lifestyle.

Discussion

Overweight and obesity are the most significant RFs for developing cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, coronary heart disease, sudden cardiac death, all associated with low survival rates [9]. The co-presence of more than one risk factor, as found in our patients, increases the risk of myocardial infarction, which is confirmed by several large-scale epidemiological studies in the United States [5]. In a significant number of patients overweight and obesity, hypertension and impaired glucose tolerance (IGT) are found, all leading to progressive atherosclerotic changes [12]. Even in the absence of other concomitant RFs, the relationship between obesity and impaired cardiac function has already been proved. It has also been determined that overweight (BMI 25-28.9) increases the risk of coronary heart disease by 50% as compared to individuals with normal BMI <25 [13]. Hypertension is largely due to obesity and it has been found that the risk of its development is 40-60% higher in persons with excess body mass index [8].

The dietary factors leading to obesity are complex and not fully explored yet. Emphasis is

Таблица 1. Клинична характеристика на пациентите с ОМИ (n=100).

Table 1. Clinical characteristics of patients with AMI (n=100).

Показатели /Parameters		%
Пол / Sex	Мъже / Men	64
	Жени / Women	36
Средна възраст / Mean age	Мъже / Men	67.7±12.7
	Жени / Women	61.4±16.8
Семейно положение / Marital status		
Семейни / Married	Мъже / Men	30
	Жени / Women	41
Несемейни / Unmarried	Мъже / Men	66
	Жени / Women	54
	Мъже / Men	4
	Жени / Women	5
Придружаващо заболяване / Accompanying disease	Захарен диабет, Тип I и II / Diabetes mellitus Type I, II	73
	Хипертония / Hypertension (RR > 140/90 mmHg)73	84
ИТМ (kg/m ²) / BMI (kg/m ²)	18.5-24.9	29
	25-30	59
	> 30	12

преживяемост [9]. Едновременно присъствие на повече от един РФ, както е при наблюдаваните от нас пациенти, увеличава относителната тежест на риска от МИ – факт, потвърден при големи епидемиологични проучвания в САЩ [5]. При значителен брой от наблюдаваните от нас лица е установено наднормено тегло и затлъстяване, хипертония и нарушен глюкозен толеранс – констелация, която се свързва с прогресиращи атеросклеротични промени [12]. Дори при липса на други съпътстващи РФ е доказана връзката между затлъстяването и нарушените сърдечни функции. Установено е, че наднорменото тегло (ИТМ 25-28.9) увеличава с 50% риска от коронарна болест на сърцето в сравнение с лица с нормален ИТМ <25 [13]. Хипертонията се дължи до голяма степен на наднорменото тегло и е доказано, че рискът за развитието и е 40-60% по-висок при лица

placed on several nutrients (fats, carbohydrates), food and beverages (soft drinks) and the overall eating habits (number of meals per day and portion size) [11]. The eating behaviour of our patients is characterized by an overall preference for foodstuffs rich in fat – meat and salami, salty foods and low intake of fruits and vegetables. Nutrition and smoking, excessive alcohol consumption and low physical activity are all modifiable factors. Their association with myocardial infarction has been demonstrated in a number of large-scale epidemiological studies [7]. The control and supervision of arterial hypertension, enhancement of physical activity and diet modification are among the modifiable factors for secondary prophylaxis of myocardial infarction.

During the hospital stay individual consultations could be integrated as part of nursing care in order to motivate patients to change their

Таблица 2. Хранителното поведение, тютюнопушене и употреба на алкохол при пациентите с ОМИ.
Table 2. Eating behaviour, smoking and alcohol consumption of the patients with AMI.

Рисков фактор / Risk factor	Положителни отговори Positive answers (%)
<i>Тютюнопушене / Smoking</i>	
• Пушач / smoker	62
• Непушач / non-smoker	38
<i>Употреба на алкохол / Alcohol consumption</i>	
• редовно, ежедневно / regularly, daily	74
• рядко, инцидентно / rarely, on occasion	26
<i>Вид алкохол / Type of alcohol</i>	
• концентрат / liquor, spirits	36
• вино / wine	20
• бира / beer	44
<i>Количество алкохол дневно / Quantity of alcohol per day</i>	
• до 1 алкохолна единица / up to 1 alcohol unit	25
• до 2 алкохолни единици / up to 2 alcohol units	20
• >2 алкохолни единици / >2 alcohol units	55
<i>Режим на хранене / Eating regimen</i>	
• един път дневно / Once a day	13
• два пъти дневно / Twice a day	62
• три пъти дневно / Three times per day	11
• четири пъти дневно / Four times per day	12
<i>Хранителни предпочитания и хранителен избор / Food choices and preferences</i>	
• месо и колбаси / meat and salami	45
• хляб и тестени храни / bread and baked goods	22
• сладкарски и захарни изделия / sweets and sugar	18
• плодове / fruit	9
• мляко и млечни храни / milk and dairy products	4
• зеленчуци / vegetables	2
<i>Прилагани кулинарни технологии / Methods of food preparation applied</i>	
• пържене / frying	54
• варене, печене, пържене / boiling, baking, frying	30
• предимно печене / mostly baking	10
• предимно варене / mostly boiling	6
<i>Допълнително солене / Additional salt</i>	
• да / yes	65
• не / no	12
• понякога / sometimes	23

Таблица 3. Физическа активност на болните с ОМИ.

Table 3. Physical activity of the patients with AMI.

Честота пъти/седмично / Frequency: times/week	Относителен дял (%) Proportion (%)	Ниво на физическа активност в MET* Level of physical activity by MET*
>3 пъти седмично / >3 times per week	12	3-6 MET
1-3 пъти седмично / 1-3 times per week	30	<3 MET
< 1 път седмично/инцидентно / Less than once per week/on occasion	58	<1 MET

MET = Метаболитен еквивалент за физическа активност; 1 MET е енергоразходът при липса на двигателна активност и е равен на 1 ккал/1 kg телесна маса/1 час.

MET = Metabolic equivalent for physical activity, 1 MET is the energy expenditure in the absence of physical activity and is equal to 1 kcal/1 kg body mass/1 hour.

с наднормен ИТМ [8]. Хранителните фактори, водещи до затлъстяване, са комплексни и непълно дефинирани. Акцентираща се върху редица нутриенти (мазнини, въглехидрати), храни и напитки (безалкохолни напитки) и хранителен режим (честота на хранене и размер на порциите) [11]. Хранителното поведение на наблюдаваните от нас пациенти се характеризира с предпочитания към богати на мазнини храни – месо и колбаси, солени храни и нисък прием на плодове и зеленчуци. Храненето и тютюнопушенето, прекомерната консумация на алкохол и ниската физическа активност са модифицируеми фактори. При големи епидемиологични проучвания е доказана тяхната връзка с МИ [7]. Сред изследваните модифицируеми фактори за вторична профилактика на МИ особено значение за редуция на риска има контролът на хипертонията, повишаване на физическата активност и модификация на хранителния режим. В рамките на болничния престой като елемент на сестринските грижи може да бъде интегрирана индивидуалната консултация за мотивиране на пациента за промяна на поведението и възприемане на някои здравословни практики. Медицинската сестра може да обучи пациента да идентифицира собствените си модифицируеми РФ, да формулира индивидуалните цели за подобряване на телесната маса, диетата и двигателна активност, както и да придобие конкретни умения за подобряване на хранителния режим и физическата активност и набележи цели и стратегии за постигането им [6, 8, 10].

Настоящото проучване доказва наличие на различни модифицируеми РФ сред болните с ОМИ и разкрива възможности за подпомагането на пациентите да придобият познания, поведенчески умения и самоотговорност чрез обучение като интегрална част на сестринските грижи. Идентифицирането на индивидуалните РФ и тяхното модифициране може адекватно да се включи в ежедневния алгоритъм на сестринските грижи при ОМИ.

behaviour and to adopt certain healthy practices. The nurse may help patients to identify their own modifiable RFs, in order to formulate individual goals to improve their weight, diet and physical fitness, acquire specific skills to improve their eating habits, elaborate a workout regimen and successfully outline appropriate objectives and strategies for the improvement of their overall health condition [6, 8, 10].

Conclusion

This study proves the presence of a number of modifiable RFs in patients hospitalized for AMI and provides opportunities for helping patients acquire knowledge, behavioral skills and self-responsibility by introducing patient training as an integral part of nursing care. Identification of individual RFs and their modification may adequately be included in the algorithm of daily nursing care for AMI.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Национален статистически институт на Република България. Население-данни, 2012. www.nsi.bg
2. Ades PA. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *New Engl J Med* **345**, 2001:892-902.
3. Alcohol and Public Health. www.cdc.gov/alcohol
4. Harvard Medical School. Measuring Physical Activity. MET hour equivalents of various physical activities. www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/mets-activity-table
5. He Y, Lorraine G, Ogden MS. Risk factors for Congestive Heart Failure in US. *Men and Women Arch Internal Medicine* **161**, 2001:996-1002.
6. Henning, M. Nursing's Role in Nutrition. *CIN: Computers, Informatics, Nursing* **27**, 2009:301-306.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case control study. *The Lancet* **364**, 2004:937-952.
8. Lazarou Ch, Kouta Ch. The role of nurses in prevention and management of obesity. *British Journal of Nursing* **19**, 2010:641-647.
9. Lavie C, Milani R, HO. Venture. *JACC* **53**, 2009:1925-1932.
10. Miller S, Alpert P, Cross C. Overweight and obesity on nurses advanced practice nurse and nurse education. *J Am Ac Nurse Pract* **20**, 2008:259-65.

11. Nicklas TA, Baranowski T, Cullen KW. Eating patterns, dietary quality and obesity. *J Am Coll Nutr* **20**, 2001:599-608.
12. The NHS Information Centre. Statistics on obesity, physical activity and diet. England 2010. www.ic.nhs.uk
13. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atherosclerosis Rep* **4**, 2002:448-53.
14. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and Public Health. *Lancet* **365**, 2005:519-30.
15. Schuler G, Hambrecht R, Schlier G. Regular physical exercise and low fat diet – effect on progression of coronary artery disease. *Circulation* **86**, 1992:1-11.
16. Wenger N et al. Uncomplicated myocardial infarction: current physician practice in patient management. *JAMA* **224**, 1973:511-514.
17. Wenger NK, Froehlicher ES, Smith LK. Cardiac Rehabilitation Clinical Practice Guidelines Rockville, MD Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, 1995, AHCPR, publication NO 96-0672.
18. WHO Technical Report Series 854. Physical Status. The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva 1995.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Л. Иванова, дм
УБ „Позенец“, Медицински факултет
1407 София, ул. Козяк 1
Тел: +359 882 02 38 68
E-mail: ludmilabivanova@gmail.com

Address for correspondence:

Assoc. Prof. L. Ivanova, MD, PhD
University Hospital „Lozenets“, Faculty of Medicine
1 Kozyak Str., 1407 Sofia, Bulgaria
Tel.: +359 882 02 38 68
E-mail: ludmilabivanova@gmail.com

Информация за обучение по високоспециализираните дейности в неврологията през 2013-2014 г.

Високоспециализирани дейности

Невросонология
Клинична електроенцефалография
Клинична електромиография
Диагностика на автономната нервна система

База на обучение

Клиника "Функционална диагностика на нервната система",
Военномедицинска академия – София

Продължителност на обучение

три месеца

Краткосрочни курсове**“Клинична електроенцефалография“**

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
27–29 ноември 2013 г.

“Теоретични основи на невросонологията“

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
9–13 декември 2013 г.

“Клинична невросонология“

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
24–28 март 2014 г.

“Клинична електромиография“

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
17–19 февруари 2014 г.

*Курсовете включват лекции и практически упражнения
съгласно програмите за обучение.*

Информация и записване

ВМА – София 1606, ул. “Георги Софийски” № 3, Учебно-научен отдел, ет. 1, стая 9, тел.: 02 92 25 316(866)
Медицински факултет на СУ “Св. Климент Охридски” – София, тел. 02 868 71 40

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ И ИЗКУСТВАТА



BULGARIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

На 20 април 2013 г. Общото събрание на Българската академия на науките и изкуствата удостои с почетни звания – академик, дописен член, член-наблюдател, почетен член и чуждестранен член на академията изтъкнати български и чуждестранни дейци в областта на науката и изкуството. За академици в областта на медицината бяха избрани:

On 20 April 2013 the General Assembly of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts awarded honorary titles of Bulgarian and foreign scientists in the field of science and art.

The title “Academician” in the field of Medicine was given to:



Академик проф. д-р Г. Велев връчва на проф. д-р Е. Титянова диплома „Академик“ на Българската академия на науките и изкуствата

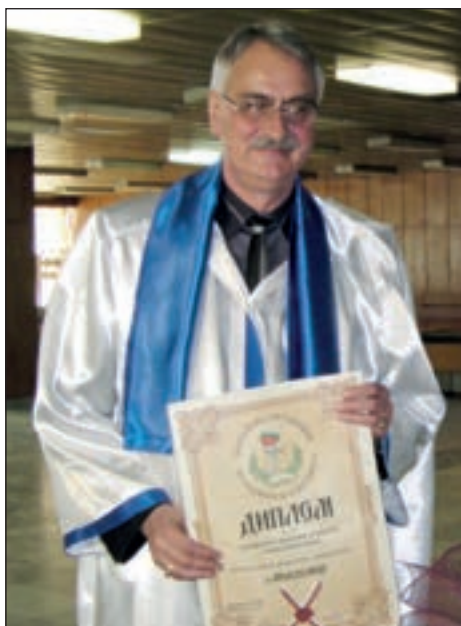
Academician Prof. G. Velev awarded Prof. E. Titianova with the title “Academician” of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts

Проф. д-р Екатерина Титянова, дм, дмн – невролог, ръководител на клиника „Функционална диагностика на нервната система“ при Военномедицинска академия, и.д. ръководител на катедра „Неврология, психиатрия, физиотерапия и рехабилитация, превантивна медицина и обществено здраве“ при Медицински факултет на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ и председател на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика.

Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD, DSc – Neurologist, Head of the Clinic “Functional Diagnostics of Nervous System” at the Military Medical Academy – Sofia, Acting Head of Department “Neurology, Psychiatry, Physiotherapy and Rehabilitation, Preventive Medicine and Public Health” at the Faculty of Medicine of Sofia University “St. Kliment Ohridski” and President of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.

Проф. д-р Тройчо Троев, дм, дмн – физиотерапевт, ръководител на клиника „Физиотерапия и рехабилитация“ при Военномедицинска академия – София, главен физиотерапевт на Българската армия и председател на Републиканското дружество по физиотерапия.

Prof. Troycho Troev, MD, PhD, DSc – Physiotherapist, Head of Clinic “Physiotherapy and Rehabilitation” at the Military Medical Academy – Sofia, Chief Physiotherapist of the Bulgarian Army and President of Bulgarian Society of Physiotherapy.



Проф. г-р Т. Троев с диплома „Академик“
Prof. T. Troev with his diplom for “Academician”

Дипломите бяха връчени на тържествена церемония от председателя на Българската академия на науките и изкуствата академик проф. д-р Григор Велев, дм, дмн.

От името на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика ние поздравяваме новите академици и им пожелаваме крепко здраве и творчески успехи.

Diplomas were awarded at an official Ceremony by the President of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts Academician Prof. Grigor Velev, MD, PhD, DSc.

On behalf of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics we welcome the new Academicians and wish them good health and creative successes.

От редакционната колегия

By the Editorial Board



**Проф.
Хосе М. Валдуеса**



**Prof. Dr. med.
José M. Valdueza, M.D.**

General Born 2/21/58 in El Escorial (Madrid), Spain

Present Affiliations Director, Centre of Neurology & Stroke Unit, Neurological Intensive Care Unit and Neurological Rehabilitation, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Germany

Board Certification German Board of: Neurology (1998), Neurosurgical ICU (1997), Neurosurgery (1993), Ultrasound in Medicine (2001), Clinical Neurophysiology – Electromyography (1999) and Ultrasound (2000)

Professional Experience

Since 2004 Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Germany Neurology & Neurorehabilitation

1993 – 2003 University Hospital Charité, Humboldt University, Berlin, Germany – Neurology (9 years) and Psychiatry (1 year)

1986 – 1992 University Hospital UKE, Hamburg, Germany Neurosurgery (5.5 years) and Neuroradiology (6 months)

1983 – 1986 University Hospital UKE, Hamburg, Germany Neuropathology

Education Hamburg University, School of Medicine, Hamburg, Germany (1977–1983)
Medical License, Hamburg, Germany (1993)
M.D., University of Hamburg,

Medical School, Hamburg, Germany (1989)
Assistant Professor, Humboldt University, Berlin, Germany (1998)
Associated Professor, Humboldt University, Berlin, Germany (2004)

Research & Interests

Ultrasound, Stroke, Cerebral venous and sinus thrombosis, Brain Tumours, Migraine

Publications 80 publications in peer reviewed journals. Book: “Neurosonology and Neuroimaging of Stroke”, Thieme Publishers, 2008

Reviewer Medical Journals

Stroke, Cerebrovascular Diseases, Intensive Care Medicine, Stroke, Journal of Neuroimaging, Journal of Neurological Sciences, Journal of Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Ultraschall in der Medizin, European Neurology

Professional Memberships

German Academy of Neurology, German Academy of Neurosurgery, German Society of Clinical Neurophysiology, German Stroke Society, German Society of Neurological Intensive Care, German Society of Ultrasound in Medicine, European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, World Stroke Organization



**Гл. ас. Людмила
Запрянова, дм**

**Ass. Prof. Ljudmila
Zaprianova, MD, PhD**

1958 – 2012

Измина една година от смъртта на гл.ас. д-р Людмила Запрянова, достоен човек, всеотдаен лекар и отличен преподавател. Родена е на 6 юни 1958 г. в София. Завършва медицина през 1982 г. с отличен успех. Професионалният ѝ път започва в болницата в гр. Любимец като ординатор. След спечелен конкурс за асистент към Катедрата по неврология на Медицински университет, София работи последователно в неврологичните клиники на Александровска болница и ИСУЛ (болница „Царица Йоанна“). През 1983 г. тя е назначена в отделението за дienceфална патология и заболявания на вегетативната нервна система при 3-та неврологична клиника (болница „Св. Наум“), където работи до смъртта си.

От 1990 г. д-р Запрянова има специалност по нервни болести. През 1993 г. тя защитава дисертационен труд на тема „Невровегетативни и невроендокринни аспекти на биологичния стрес – отговор при болни с хипоталамусни синдроми“ и придобива научна степен „доктор“. Автор е на множество публикации в областта на автономната физиология и патология. В своята клинична работа тя се наложи като задълбочен и уважаван професионалист при диагностиката и лечението на заболявания на автономната нервна система и гранични с ендокринологията и психиатрията болестни състояния.

Със своята отзивчивост към болните, трудолюбие и колегиалност д-р Людмила Запрянова ще остане завинаги в паметта ни.

От редакционната колегия

One year has passed since the death of Dr. Ljudmila Zaprianova, a worthy woman, a dedicated doctor and an excellent teacher. She was borne on June 6, 1958 in Sofia. She graduated from the High Medical School in Sofia in 1982 with excellent grades. Her professional career began in the Hospital of the Ljubimez town. After winning a competitive examination for Assistant Professor at the Department of Neurology of the Medical University she worked successively at the Alexandrovska and the ISUL (Tzaritza Jovanna) Hospitals. In 1983 she joined the Department for Diencephalic Pathology and Autonomic Nervous System Diseases at the 3rd Clinic of Neurology (St. Naum Hospital) where she worked until her death.

Since 1990 Dr. Zaprianova was a specialist in Neurology. In 1993 she defended her thesis

“Neurovegetative and Neuroendocrine Aspects of the Biological Stress- Response in Patients with Hypothalamic Syndromes” and acquired the scientific degree “Doctor”. She was an author of a number of publications in the field of the autonomic physiology and pathology. During her work as a clinician she was approved as a competent and respected professional in the diagnostics and treatment of the diseases of autonomic nervous system and borderline endocrinology and psychiatry pathological conditions.

Dr. Zaprianova will remain in our memory with her responsiveness to the patients, her hardworking and collegiality.

By the Editorial Board



Д-р Сотир Миронов

Sotir Mironov, MD

1948 – 2013

На 17. 02. 2013 г. след кратко боледуване загубихме един достоен български лекар и дългогодишен член на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика.

Д-р Сотир Миронов е роден на 27. 07. 1948 г. в с. Бели Извор, обл. Врачанска. Следва медицина във Висшия медицински институт – София. Дипломира се с отличен успех през 1975 г. Работи последователно като ординатор по неврология във Военномедицинска академия (1976–1977 г.), като авиолекар в поделение 30060 – Габровница (1977–1980 г.), а след придобиване на специалност нервни болести – като невролог във Военния санаториум в гр. Белово (1980–2000 г.). Бил е директор на дирекция в Районната здравноосигурителна каса – София, след което продължава да практикува като невролог на индивидуална практика.

Дълбок поклон пред живота и дейността му.

От редакционната колегия

On 17 February 2013 after a short illness we lost a decent Bulgarian doctor, a member of the Bulgarian Association of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.

Dr. Sotir Mironov was born on 27 July 1948 in the village of Beli Izvor. He studied Medicine at the Medical University – Sofia. He graduated with honors in 1975 and worked as an intern in Neurology in the Military Medical Academy (1976–1977), where he received his specialty in Neurology. He worked as a physician in the aviation unit 3006 in Gabrovnitz. In 1980 he was appointed as a neurologist in Military Sanatorium – Belovo (1980–2000). He was a Director of Sofia Regional Health Insurance Fund and then continued to practice as a neurologist in individual practice.

Deep reverence to his life and work.

By the Editorial Board





16th WORLD NEUROSONOLOGY MEETING of the World Federation of Neurology

jointly with



8th Meeting of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

October 17–20, 2013 | Sofia, Bulgaria



Call for Abstracts

Deadline for Submission of Abstracts: June 30th, 2013

Early Registration Deadline: June 30th, 2013



The Neurosonology Research Group
www.nsrg.org.tw



Bulgarian Society of Neurosonology and
Cerebral Hemodynamics
www.neurosonology-bg.com

Under the Aegis



Sofia Municipality
Bulgaria



Mayor of Sofia

Mrs. Yordanka Fandakova

Welcome Message

Dear Colleagues and Friends,

On behalf of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology and the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics we are honored to invite you to the 16th World Neurosonology Meeting in Sofia from October 17th to 20th 2013. The participants from all over the world will have the opportunity to enjoy the history and the beauty of Sofia – one of the oldest capitals in Europe.

The objectives of the NSRG meetings are to offer a platform for experts from all over the world to discuss the present state of the art in Neurosonology, to standardize and advance teaching programs and to update and discuss guidelines and standards. We hope to continue the successful tradition of bringing together worldwide specialists who are interested in Neurosonology and application of therapeutic ultrasound in Neurology. We believe that this meeting will contribute to translation of the advanced ultrasound technology to clinical practice. During the meeting delegates will be given the possibility to acquire an International Certificate in Neurosonology.

Every NSRG meeting has its own character, diverse participants and consideration of different clinical applications of Neurosonology. The members of faculty of these meetings consisted of foremost experts in the field of Neurosonology as well as prominent neurologists from the Europe and country that hosts NSRG meetings. This makes NSRG society unique and meetings so exciting. On behalf of the NSRG Executive Committee, the Local Organizing Committee and the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, we look forward to meeting you in the beautiful European and Balkan capital Sofia.

Mark your calendar now... See you in Sofia!



Prof. Manfred Kaps

President
Neurosonology Research Group
of the World Federation of Neurology



Prof. Ekaterina Titianova

Meeting Chair
President of the Bulgarian Society of
Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Committees

Meeting Chair

Ekaterina Titianova (Bulgaria)

President of NSRG

Manfred Kaps (Germany)

Local Organizing Committee

President:

E. Titianova (Bulgaria)

Treasurer:

E. Christova (Bulgaria)

Program Secretary:

I. Velcheva (Bulgaria)

Members:

S. Andonova (Bulgaria)

S. Karakaneva (Bulgaria)

B. Stamenov (Bulgaria)

NSRG Executive Committee

President:

M. Kaps (Germany)

Secretary:

T. Shiogai (Japan)

Treasurer:

W. Mess (Netherlands)

Members:

N. Bornstein (Israel)

M. Del Sette (Italy)

D. Evans (UK)

M. Goertler (Germany)

A. Hetzel (Germany)

Y. Huang (China)

J. Navarro (Philippines)

F. Perren (Switzerland)

N. V. Ramani (Singapore)

A. Razumovsky (USA)

E. Titianova (Bulgaria)

P. Traubner (Slovakia)

L. K-S Wong (China)

M. Yasaka (Japan)

NSRG Advisory Board

A. Persson (USA)

J. Toole (USA)

G. von Reutern (Germany)

International Scientific Committee

R. Aaslid (Switzerland)

A. Allah (Egypt)

M. Alpaidze (Georgia)

E. Azevedo (Portugal)

C. Barrachini (Italy)

E. Bartels (Germany)

N. Bornstein (Israel)

E. Bor-Seng-Shu (Brasil)

L. Csiba (Hungary)

M. Del Sette (Italy)

V. Demarin (Croatia)

D. Evans (UK)

M. Goertler (Germany)

W. Mess (Netherlands)

A. Hetzel (Germany)

S. Horner (Austria)

E. Christova (Bulgaria)

Y. Huang (China)

M. Kaps (Germany)

L. K-S Wong (China)

M. Lange (Brasil)

J. Hong Lee (Korea)

C. Levi (Australia)

M. Mijajlovic (Serbia)

J. Navarro (Philippines)

M. Nedelmann (Germany)

K. Niederkorn (Austria)

V. Oliveira (Portugal)

D. Pankov (Russia)

F. Perren (Switzerland)

A. Persson (USA)

J. Powers (USA)

N. V. Ramani (Singapore)

A. Razumovsky (USA)

E. B. Ringelstein (Germany)

T. Rundek (USA)

D. Russel (Norway)

T. Shiogai (Japan)

M. Siebler (Germany)

E. Stolz (Germany)

E. Titianova (Bulgaria)

F. Tranguart (Switzerland)

P. Traubner (Slovakia)

N. Uzuner (Turkey)

J. Valdueza (Germany)

T. C. Vazques (Mexico)

I. Velcheva (Bulgaria)

J. Villacura (Chile)

G. von Reutern (Germany)

W. Xu (China)

M. Yasaka (Japan)

V. Zetola (Brazil)

Abstract Submission Guidelines

Original contributions according to the meeting topics will be accepted for oral or poster presentation. Please, indicate your preferred form of presentation.

The Organisers reserve the right to assess and decide whether the presentation should be delivered as an oral or poster communication.

- Abstracts should be submitted electronically by **June 30, 2013** using the online registration system available at www.nsrg2013.net

Acknowledgement of submission receipt will be sent to the e-mail address of the corresponding author.

- The corresponding author will receive all correspondence concerning the abstract and is responsible for informing the other authors of the status of the abstract.
- The presenter of the abstract has to be registered for the meeting. Failure to register will result in the exclusion of your paper.

All authors should follow the editorial guidelines for the abstract submission:

- The abstract must be in English; MS Word for Windows, font Arial 10 points.
- The abstract should not exceed 300 words or 2500 characters.
- The scientific topic should be specified.
- Use capitals only at the start of each sentence.
- The text should be single spaced and justified.
- The name(s) of the author(s) must be indicated by the initial of the first name with a dot followed by the surname (e. g. P. Smith). Reference numbering should indicate which authors belong to each Institute/Hospital or Department

mentioned in the field Affiliation of all Authors as per the example.

Example:

Treatment of acute ischemic stroke with thrombolysis in Bulgaria

E. Titianova¹, I. Velcheva², B. Stamenov³

¹Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System, Military Medical Academy – Sofia, ²State University Hospital of Neurology and Psychiatry “St. Naum”, Medical University – Sofia, ³Clinic of Neurology, Medical University – Pleven

- The abstract should be submitted by filling out the following categories: Objective, Material and Methods, Results, Discussion.
- Keywords should be up to 4 words no more than 50 characters.
- All abstracts submitted electronically can be modified by the corresponding author till **30 June, 2013**.

Notification of acceptance

Acceptance or rejection of an abstract and the type of presentation (oral or poster) will be communicated to the e-mail address of the corresponding author by **August 1st, 2013**.

All accepted abstracts will be published in the Journal “Neurosonology and Cerebral Hemodynamics”.

- In case of difficulty to submit your abstract electronically, please send it via e-mail to nsrg2013@aimgroup.eu

Deadline for Submission of Abstracts – June 30th, 2013

Abstract Topics

Educational Topics

1. Comprehensive Tutorial
2. International Certification in Neurosonology

Scientific Topics

Vascular Neurosonology

- Atherosclerotic occlusive disease including plaque assessment and IMT
- Non atherosclerotic vascular disease (dissection, vasculitis)
- Ultrasound in acute stroke
- Sonothrombolysis
- Ultrasound contrast agents
- Microembolic signals in clinical setting
- Cerebral venous disorders
- Pitfalls and case reports
- Sickle Cell Disease
- Clinical studies

Non-Vascular Neurosonology

- Imaging of brain parenchyma
- Muscle & Nerve
- Sonography of the orbita
- Transfontanel echography
- Neurodegenerative diseases
- Genetics

Monitoring and Functional Studies

- Orthostatic intolerance
- Endovascular procedures
- Neuro-Cardio-Sonology (Heart & Brain)
- Functional TCD
- Cerebral vasomotor reactivity
- Ultrasound guided neurosurgery & biopsy
- Ultrasound guided botulinum toxin injection

New technologies in Neurosonology

Others

Registration

Meeting Fees (include 20% VAT)

Registration	Early Fee (Up to June 30)	Late Fee (July 1 – October 1)	Onsite Fee (October 2 & onsite)
Members (NSRG, ESNCH, BSNCH)	€ 360	€ 420	€ 480
Non members	€ 420	€ 480	€ 540
Low income countries *	€ 50	€ 50	€ 50
Technicians	€ 80	€ 100	€ 120
Students **	€ 10	€ 10	€ 10
Accompanying Person ***	€ 110	€ 110	€ 110
Gala Dinner	€ 60	€ 60	€ 60

* According to the World Bank Classification of Low Income Countries, <http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups>

** Valid Student ID is required; *** Includes Opening Ceremony, Welcome Reception, Gala Dinner, Exhibition Area and Meeting Coffee Breaks.

All Registration fees include (if not stated differently with an asterix (*)) Opening Ceremony, Welcome Reception, meeting materials and program, access to the scientific sessions and the exhibition area, certificate of attendance, coffee breaks and VAT.

Tutorial Fees

Registration	Early Fee (Up to June 30)	Late Fee (July 1 – October 1)	Onsite Fee (October 2 & onsite)
For Registered Meeting Participants	€ 100	€ 120	€ 150
Tutorial only (Meeting Registration is not included)	€ 130	€ 150	€ 180

Cancellation

Early Fee (Up to June 30)	Late Fee (July 1 – October 1)	Onsite Fee (October 2 & onsite)
Full refund, less handling fees	50% refund, less handling fees	No refund

Accommodation

We have selected a range of accommodation options in Sofia City, with specially reduced rates available only to the participants.

Individual Bookings

Hotels	Category	Room Type	SGL Room	DBL Room
Hilton (limited availability)	5★	Standard (Guest)	€ 89	€ 116
Kempinski	5★	Deluxe	€ 97	€ 110
Grand Hotel Sofia	5★	Superior	€ 103	€ 121
Sheraton	5★	Standard (Classic)	€ 106	€ 110
Central Park	4★	Standard (Classic)	€ 83	€ 110
Lozenetz (limited availability)	3★	Standard (Classic)	€ 45	€ 55

Reservation, cancellation policies and payment terms are available at www.nsrg2013.net

Group bookings

For group bookings (10 rooms or more) please contact the meeting organizer directly or write an e-mail to: nsrg2013@aimgroup.eu

Preliminary Program

Time	Thursday, October 17	Friday, October 18	Saturday, October 19	Sunday, October 20	Time
8.30		Registration	Executive Meeting		8.30 – 9.00
9.00 – 10.30		Bulgarian Neurosonology Update (Bulgarian Language)	Furuhata Lecture Treatment & Targeting	Nerve, Muscle & Eye	9.00 – 10.30
10.30 – 11.00		Coffee Break	Coffee Break	Coffee Break	10.30 – 11.00
11.00 – 11.30		Teaching Course (English Language)	Implementation of Ultrasound in Stroke Treatment (Translational Neurology)	Neurodegenerative Disease Genetics & Dissection	11.00 – 11.30
11.30 – 12.00		Satellite Symposium (Bulgarian Language)	Lunch		11.30 – 12.00
12.00 – 12.30				Lunch	12.00 – 12.30
12.30 – 13.00					12.30 – 13.00
13.00 – 14.00		Lunch	Poster Session 1	General Meeting	13.00 – 14.00
14.00 – 16.00	Registration Joint 8 th Meeting of the BSNCH	Satellite Symposium (Bulgarian Language) Coffee Break	New Technologies in Neurosonology	ESNCH Joint Session: Late Breaking News	14.00 – 15.30
16.00 – 17.30	Executive Meeting BSNCH (Bulgarian Language)	Registration (08.30 – 20.00)	Coffee Break	Closing Ceremony	15.30 – 16.00
17.30 – 18.00	Coffee Break	Certification Committee Meeting	Latin American Chapter Stroke Prevention	Executive NSRG Meeting	16.00 – 17.30
18.00 – 19.30	Satellite Symposium (Bulgarian Language)	Opening Ceremony Key Lecture	Coffee Break		17.30 – 18.00
19.30 – 20.00	Break	Break	Asian Chapter Intracranial Diseases		18.00 – 19.30
20.00	Dinner	Welcome & Exhibition	Gala Dinner		19.30 – 20.00
					20.00

Payment

Payment is available by Credit Card or Bank Transfer. See www.nsrg2013.net

General Information

Meeting Dates

October 17 – 20, 2013, Sofia, Bulgaria

Meeting Venue



National Palace of Culture – Congress Center Sofia
1, Bulgaria Sq., Sofia 1463, Bulgaria. www.ndk.bg

Language

The official language of the meeting is English.

Participation

The Meeting will be open to all physicians, residents and students.

Access to the meeting

Participants should wear the identification badge collected at the Secretariat Desk upon registration during all meeting sessions and events.

Certificate of Attendance

A certificate of attendance will be given to all participants.

CME Accreditation

An application will be submitted to the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide CME credits. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists. www.uems.net

Final Program

The printed version of the final program will be available to all registered participants directly on-site.

Exhibition & Sponsorship

During the meeting an exhibition of medical equipment and pharmacological companies will be organized. For further details, please visit the meeting website www.nsrg2013.net

Visa Requirements for Bulgaria

For information, please visit website of the Ministry of Foreign Affairs of The Republic of Bulgaria, www.mfa.bg/en/pages/109/index.html

City Accessibility

The Sofia Airport is an international facility that receives flights from Europe and the world.

In the city of Sofia it is recommended to use Public transportation or Taxi. The transfer time to the city center is approximately 20 minutes. More information can be obtained in www.bulgariatravel.org

Climate

The average temperature in October ranges from 6° C (43° F) to 17° C (63° F).

Travel Health

Meeting participants should arrange an insurance policy on their own (in regards to personal insurance, insurance for luggage, valuables and for third party damages). The Organisers will not be responsible for this. No responsibility will also be accepted for problems resulting from strikes, climate conditions or any other circumstances beyond the Organisers' control.

Social Program and Meeting Tours

The social program and Meeting tours will be available on the website www.nsrg2013.net

Contacts

Head Office

Local Organizing Committee

Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD, DSc

Meeting Chair

President of the Organizing Committee

23, Yanko Sofiyski Voyvoda Str.,
Sofia 1164, Bulgaria
E-mail: titianova@nsrg2013.net
Tel.: +359 887 284 554
Fax: +359 2 92 25 454

Prof. Emilia Christova, MD, PhD

Treasurer (emichristov@nsrg2013.net)

Assoc. Prof. Irena Velcheva, MD, PhD

Program Secretary (nsrg2013@aimgroup.eu)

Professional Meeting

Organizer



**AIM Group International
Sofia office**

28, Khan Krum Str.,
Sofia 1000, Bulgaria
E-mail: nsrg2013@aimgroup.eu
Tel.: +359 2 983 52 44, +359 2 983 69 16
Fax: +359 2 983 31 50

Contact person:

Mrs. Julieta Trifonova

Други научни форуми Other Scientific Events

2013

18th Meeting of the ESNCH

25 – 27 May, 2013
Porto, Portugal
www.neurosonology2013

22nd European Stroke Congress

28 – 31 May, 2013
London, UK
www.eurostroke.eu

23rd Meeting of the ENS

08 – 11 June, 2013
Barcelona, Spain
www.ensinfo.org

17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

16 – 20 June, 2013
Sydney, Australia
www.mdscongress2013.org

7th World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies (WCBCT)

22 – 25 July, 2013
Lima, Peru
www.wcbct2013

Asia Pacific Stroke Congress (APSC)

August 30 – September 1, 2013
Hong Kong
www.apsc2013hk.com

XXI World Congress of Neurology

21 – 26 September, 2013
Vienna, Austria
www.wcn-neurology.com

World Parkinson Congress - WPC 2013

1 – 4 October, 2013
Montreal, Canada

29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

2 – 5 October, 2013
Copenhagen, Denmark
www.ectrims.eu/conferences-and-meetings

16th World Neurosonology Meeting of the WFN Jointly with 8th Meeting of the BSNCH

17 – 20 October, 2013
Sofia, Bulgaria
www.nsrsg2013.net

Neuroscience 2013

9 – 13 November, 2013
San Diego, CA, USA
www.sfn.org

Controversies in Cerebrovascular Disorders

16 November, 2013
Leuven, Belgium

3rd International Congress on Neurology and Epidemiology (ICNE)

21 – 23 November, 2013
Abu Dhabi, United Arab Emirates
www.icne2013.com

XX WFN World Congress on Parkinsons Disease and Related Disorders

08 – 11 December, 2013
Geneva, Switzerland

2014

8th World Congress for NeuroRehabilitation – WCNR

8 – 12 April, 2014
Istanbul, Turkey
www.wcnr2014.org

17th Congress of the European Federation of Neurological Societies

31 May – 3 June 2014
Istanbul, Turkey
www.wcnr2014.org

8th Symposium on Neuroprotection and Neurorepair

09 – 14 April, 2014
Magdeburg, Germany
www.neurorepair-2014.de

66th Annual Meeting of the AAN

28 April – 03 May, 2014
Philadelphia, USA
www.aan.com/go/home

ESC - European Stroke Conference 2014

04 – 09 May, 2014
London, UK
www.eurostroke.org

Joint Congress of European Neurology (EFNS-ENS)

31 May – 03 June, 2014
Istanbul, Turkey
www.efns2014.efns.org

9th FENS Forum of Neuroscience

July 05 2014 – July 09 2014
Milan, Italy
www.fens2014.neurosciences.asso.fr

10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

24 - 27 August, 2014, Singapore
www.epilepsysingapore2014.org

Указания към авторите

Списанието "Невросонология и мозъчна хемодинамика" е официален орган на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика. То публикува оригинални статии в областта на ултразвуковата диагностика в неврологията, неонатологията и ангиологията, както и актуални проучвания върху мозъчната хемодинамика и други свързани проблеми. Списанието съдържа следните рубрики:

- редакционна статия, възложена от редколегията.
- оригинални статии – до 6–8 страници, включително таблици, фигури, книгопис.
- кратки научни съобщения – до 4 страници.
- обзорни статии – до 10 страници, включително книгопис.
- информации за научни форуми.
- рецензии на нови книги.
- кой кой е – представяне на изтъкнати учени и организации.

Статиите (с изключение на редакторските) от български автори трябва да бъдат написани на български и английски език. Те се адресират до главния редактор и се изпращат на електронен носител и разпечатка в два екземпляра на адрес:

Проф. Екатерина Титанова, гмн
Клиника „Функционална диагностика
на нервната система“
Военномедицинска академия
Бул. "Георги Софийски" 3
1606 София, България
E-mail: titianova@yahoo.com

Статиите трябва да съдържат заглавна страница, резюме, ключови думи, експозе и книгопис.

1. Заглавна страница – съдържа пълно заглавие, имена и инициали на авторите, академични степени, месторабота (институция, град, държава). Отбелязва се името и точен адрес, телефон и e-mail на автора, отговарящ за кореспонденцията. Посочва се съкратено заглавие на български и английски език.

2. Резюме – на български и английски език, не повече от 500 думи, последвано от ключови думи (до 6), подредени по азбучен ред.

3. Експозе – оригиналните статии и кратките научни съобщения съдържат увод, цели, контингент и методи, резултати, обсъждане. Таблиците и илюстрациите се представят на отделен лист, номерирани и с кратък обяснителен текст. Измерителните единици се обозначават по SI системата, десетичният знак се обозначава с точка.

4. Книгопис – авторите се подреждат по азбучен ред, заглавията се посочват изцяло, съкращенията и имената на списанията се представят както в Index Medicus. Цитираните автори се отбелязват с поредния им номер от книгописа.

Примери:

[1] Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* **60**, 1984:37-41.

[2] Ringelstein E, Otis S. Physiological testing of vasomotor reserve. In: Newell D, Aaslid R (eds). *Transcranial Doppler*. Raven Press. New York, 1992, 83-99.

За справки:

Д-р Р. Димова

e-mail: rddimova@abv.bg

www.neurosonology-bg.com

Ръкописи, неприети за печат, не се връщат.

Instructions for authors

"Neurosonology and Cerebral Hemodynamics" is the official Journal of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. The journal is published original papers on ultrasound diagnostics in neurology, neonatology and angiology, as well as articles on the cerebral hemodynamics and related problems. It contains the following categories:

- editorials, assigned by the Editorial Board.
- original papers – up to 6–8 pages, including tables, figures and references.
- short reports – up to 4 pages.
- review articles – up to 10 pages, including references.
- information for different scientific forums.
- new books reviews.
- who is who – presentation of outstanding scientists and organizations.

The papers (with exception of editorial) should be written in Bulgarian and English for Bulgarian authors, or English for authors from other countries. They should be submitted on electronic carrier with two printouts, and be sent to the following address:

Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD, DSc
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3, "Georgi Sofiyski" Blvd.
1606 Sofia, Bulgaria
E-mail: titianova@yahoo.com

The papers should contain a title page, abstract, key words, original report, references.

1. Title page – consists of full title (followed by a short title in Bulgarian and English), names and initials of the authors, their academic degrees, institution of work (institution, city, country). It should contain also the name, address, phone number and e-mail address of the author, responsible for the correspondence.

2. Abstract – written in Bulgarian and English, containing up to 500 words, followed by key words, arranged alphabetically.

3. The original papers and short scientific reports include introduction, objective, material and methods, results, discussion. The tables and illustrations should be presented on a separate sheet of paper, numbered, with a short explanation. All measurements should be in international units, using a decimal point.

4. References – presented on a separate sheet of paper, with authors' names arranged in alphabetical order, full titles, abbreviations and journals' names mentioned as in Index Medicus. The authors are cited in the text by their number from the reference list.

Examples:

[1] Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* **60**, 1984:37-41.

[2] Ringelstein E, Otis S. Physiological testing of vasomotor reserve. In: Newell D, Aaslid R (eds). *Transcranial Doppler*. Raven Press. New York, 1992, 83-99.

For more information:

R. Dimova, MD

e-mail: rddimova@abv.bg

www.neurosonology-bg.com

Manuscripts not approved for publishing, are not returned to the authors.