
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 10, Брой 1
2014

Volume 10, Number 1
2014

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. Бучева (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. Чернинкова (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



Том 10, 2014, Брой 1

NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics

Volume 10, 2014, Number 1

Съдържание

РЕДАКЦИОННИ

Година на мозъка
Е. Титянова

5

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Ултразвуково изобразяване
на хронични очни увреждания
след взривна травма: описание
на случай със синдром на Шарл Боне
**Ст. Николов, Е. Титянова, П. Попов,
С. Чернинкова, С. Каракънева, К. Генова**

Клинично, интраоперативно и мултимодално
ултразвуково изследване на меланом
в лицево-челюстната област
**Е. Алексиев, К. Гуров, Б. Гурова,
А. Михова, Е. Титянова**

7

15

Интравенозна тромболиза при
остър исхемичен мозъчен инсулт –
пет-годишен клиничен опит
**С. Андонова, Е. Калевска,
Цв. Димитрова, М. Петкова,
В. Аргирова, Цв. Цветков, Д. Георгиева**

23

Декомпресивна краниектомия при
остър исхемичен инсулт – клиничен случай
**С. Андонова, П. Кирилова,
Е. Калевска, М. Петкова,
Цв. Цветков, М. Новакова, Т. Георгиев**

33

Микроваскуларни нарушения
при вибрационна болест
от локално вибровъздействие
Зл. Стойнева

38

НАУЧНИ ОБЗОРИ

Кардиопулмонална ресусцитация
след сърдечен арест –
съвременни концепции и подходи
Н. Рамшев

44

ИНФОРМАЦИИ

16-ти Световен форум по невросонология
Ултразвуковите технологии –
предизвикателства пред младите медици

53

57

Contents

EDITORIAL

The Year of the Brain
E. Titianova

ORIGINAL PAPERS

Ultrasound Imaging
of Chronic Blast Eye Trauma:
A Case Report of
Charles Bonnet Syndrome
**St. Nikolov, E. Titianova, P. Popov,
S. Cherninkova, S. Karakaneva, K. Genova**

Clinical, Intraoperative and Multimodal
Ultrasound Imaging Study
of Facial Melanoma
**E. Alexiev, K. Guirov, B. Guirova,
A. Mihova, E. Titianova**

Intravenous Thrombolysis
in Acute Ischemic Stroke –
Five Years of Clinical Experience
**S. Andonova, E. Kalevska,
Tz. Dimitrova, M. Petkova,
V. Argirova, Tz. Tzvetkov, D. Georgieva**

Decompressive Craniectomy
in Ischemic Stroke – a Case Report
**S. Andonova, P. Kirilova,
E. Kalevska, M. Petkova,
Ts. Tsvetkov, M. Novakova, T. Georgiev**

Microvascular Disorders
in Hand-Arm
Vibration Syndrome
Z. Stoyneva

REVIEW ARTICLES

Cardiopulmonary Resuscitation
after Cardiac Arrest –
modern concepts and approaches
N. Ramshev

INFORMATIONS

16th World Neurosonology Meeting
Ultrasound Technologies
Challenges Before Young Doctors

Научна среща. Клетъчни рецептори –
методи за изследване, имунобиологични
характеристики и медицинско значение
Посветена на проф. д-р Рита Леви-Монталчини

60

Scientific Meeting. Cell Receptors –
Research Methods, Immunobiological
Characteristics and Medical Importance
Dedicated to Prof. Rita Levi-Montalcini

ПРЕДСТОЯЩИ ФОРУМИ

Regional Teaching Course
of the European Academy of Neurology
2-5 октомври 2014 г. София, България

62

Regional Teaching Course
of the European Academy of Neurology
October 2-5, 2014, Sofia, Bulgaria

Други научни форуми

63

Other scientific events

Инструкция към авторите

64

Instructions for authors



**©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

Година на мозъка The Year of the Brain



Уважаеми колеги,

Имам удоволствието да Ви информирам, че през 2014 г. по инициатива на „Европейския съвет по мозъка“ (ЕСМ) стартира проектът „Година на мозъка“ (YotB), който ще продължи до края на 2015 г. Целите на проекта са:

1. Да образова обществото как да развива и защитава мозъка от заболявания;
2. Да подобри грижите и достъпа до съвременно лечение на пострадалите от мозъчни заболявания;
3. Да увеличи инвестициите в областта на асоциираните с мозъка заболявания в полза на бъдещите поколения.

Проектът “YotB” се ръководи от д-р Мери Бейкър, член на Ордена на Британската империя и президент на Европейската година на мозъка. Организацията насърчава потенциалните си партньори да брандират своята дейност с логото “YotB” като солидарност към целите на проекта.

Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика е съпричастна към инициативата и има честта да обозначи своите събития и публикации до края на 2015 г. с логото „Година на мозъка“.

Прилагам адресираното до мен писмо от Европейската федерация на неврологичните дружества.

Искрено Ваша,

Dear Colleagues,

The European Brain Council (EBC) has launched the Year of the Brain project. It is beginning now and will run through into 2015. The Year of the Brain (YotB) has three key aims or “pillars”:

1. To educate society about how to nurture and protect the brain and prevent brain disease;
2. To improve care and treatment access for those affected by brain disease;
3. To increase investment in brain-related Research and Development (R&D) for the benefit of future generations.

The organisation of YotB is being led by Dr Mary Baker MBE, President of the Year of the Brain. The EBC encourages potential partners to brand brain-related activities with the YotB logo, provided these activities are non-promotional in nature. These may be regular events or events organised especially for YotB.

The Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics is committed to this initiative and has the honor to mark all of its events by the end of 2015 with the European YotB logo.

The letter from the European Federation of Neurological Societies addressed to me is attached below.

Sincerely Yours,

Акад. проф. Екатерина Титянова

Председател на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика

Академик на Българската академия на науките и изкуствата



Acad. Prof. Ekaterina Titianova

Chair of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Academician of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts

Ултразвуково изобразяване на хронични очни увреждания след взривна травма: описание на случай със синдром на Шарл Боне*

Ст. Николов¹, Е. Титянова^{1,2}, П. Попов^{1,2},
С. Черникова³, С. Каракънева², К. Генова⁴

¹Медицински Факултет на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ – София,

²Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, Военномедицинска академия – София,

³Клиника по неврология, Университетска болница „Александровска“ – София,

⁴M-TEX Отделение по образна диагностика, УМБАЛСМ „Пирогов“ – София

Ключови думи:

взривна очна травма,
невросонография,
синдром на Шарл Боне

Цел: да се демонстрират диагностичните възможности на мултимодалната 2D/3D/4D невро-офталмо-сонография при болен със слепота и синдром на Шарл Боне след хронична взривна очна травма.

Клиничен случай и методи: Изследван е мъж на 31 години, страдащ от зрителни халюцинации на фона на амавроза след преживяна взривна травма на 17-годишна възраст, последвана от множество операции и различни лечебни процедури. Проведено е паралелно изследване с мултимодална 2D/3D/4D невросонография, електроенцефалография (ЕЕГ), зрителни евокирани потенциали и магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозъка.

Резултати: Невроофталмологичният статус установява травматични поражения на очите с дългогодишна давност и практическа слепота. Дясното око е със състояние след витректомия и корнеална левкома, а левият булб е с фтиза. Не се визуализират очните дъна. Мултимодалното ултразвуково 2D/3D/4D изобразяване установява тежка деформация на очната ябълка, отлепване на ретината и атрофия на зрителния нерв вляво. Десният булб е с нормални размери, но анехогенен поради изпълването му със силикон, което не позволява визуализиране на лещата, оптичния диск и зрителния нерв. Двете офталмични артерии и вени са с нормални сонографни показатели. Репетитивната ЕЕГ-фотостимулация и изследването на зрителните евокирани потенциали се асоциира с поява на елементарни цветни халюцинации (синдром на Шарл Боне). Посочените резултати корелират с данните от невроизобразяващото МРТ изследване, което потвърждава наличието на тежка деформация на очните булби, двустранна атрофия на зрителни нерви и нормален окципитален кортекс.

Обсъждане: Мултимодалното ултразвуково изследване е високо информативен неинвазивен метод за скрининг и диагноза на хронични очни увреждания след взривна травма.

Ultrasound Imaging of Chronic Blast Eye Trauma: A Case Report of Charles Bonnet Syndrome*

St. Nikolov¹, E. Titianova^{1,2}, P. Popov^{1,2},
S. Cherninkova³, S. Karakaneva², K. Genova⁴

¹Medical Faculty of Sofia University “St. Kliment Ohridski” – Sofia,

²Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System, Military Medical Academy – Sofia,

³Clinic of Neurology, Alexandrovska University Hospital – Sofia,

⁴M-TEX Imaging Laboratory, University Emergency Hospital “Pirogov” – Sofia, Bulgaria

Ключови думи:

blast eye trauma,
Charles Bonnet syndrome,
ultrasound

Objective: To demonstrate the diagnostic abilities of multimodal 2D/3D/4D ultrasound imaging in chronic blast eye trauma associated with full blindness.

Materials and Methods: A 31-year-old man with amaurosis after eye blast trauma at

* Първа постерна награда на 16-я Световен форум по невросонология на Световната федерация по неврология, 17–20 октомври 2013 г., София.

* First Poster Award of the 16th World NSRG Meeting of the World Federation of Neurology, 17–20 October 2014, Sofia, Bulgaria.

the age of 17, underwent multiple operations and different eye-procedures (including a silicon vitreous filling) was studied by parallel application of multimodal 2D/3D/4D ultrasound eye-imaging, electroencephalography, visual and auditory evoked potentials and MRI.

Results: Neuro-ophthalmological status showed chronic traumatic damage of both eyes with complete blindness. The right eye was with pars plana vitrectomy and corneal leucoma and the left bulb was with phthisis. Ocular fundus was not visible on both sides. The 2D/3D/4D eye images showed severe deformation of the left eye with chronic retinal detachment and optic nerve atrophy. The right bulb was fully anechoic, with a normal shape but no images of the lens, optic disc and optic nerve were obtained due to silicon filling of the vitreous. Both ophthalmic arteries and veins had normal ultrasound pattern. The EEG repetitive visual stimulation and visual evoked potentials were associated with color hallucinations during and after the investigation (Charles Bonnet syndrome). These findings correlated with neuroimaging studies where normal occipital cortex, optic nerve atrophy and severe eye deformation were found.

Discussion: The multimodal ultrasound eye imaging can be used as a reliable non-invasive method for screening and topic diagnosis of chronic eye injury.

Синдромът на Шарл Боне е състояние, при което пациенти с нормална психика, но с изгубено зрение, имат зрителни халюцинации [2]. Той е описан за пръв път от швейцарския писател и натуралист Шарл Боне през 1760 г. [8].

Визуалните халюцинациите се дефинират като перцепция на предмет или въздействие при липса на външно дразнене и се наблюдават у хора с различни психични, неврологични и/или офталмологични отклонения [13]. Те се разграничават от визуалните илюзии, при които има външен стимул, но образът е променен – по големина (микropsия или макropsия), форма (дисморфopsия или метаморфopsия), позициониране (телопsия), брой на образите, цвят и др. Отделни са палинопсиите, при които визуалният образ персистира или се появява отново след преустановяване на възбудния стимул, най-често при различни психологични състояния [9].

Зрителните халюцинации биват прости (фотопсии, скотоми, обикновени цветни форми) и сложни (различни образи, лица) [6]. Причините за тяхното възникване са разнообразни – от различни психози, делири, деменции до състояния с неуточнена етиология и патогенеза при увреда на зрителния анализатор, към които се причислява синдромът на Шарл Боне [2, 5, 13]. Съвременни изследвания с функционална магнитнорезонансна томография (фМРТ) на мозъка хвърлят известна светлина върху тяхната патогенеза, която и досега остава непълно изяснена [4].

През последните години невро-офталмо-сонологията се прилага като бърз и високо информативен метод за изобразяване на нормални и болестно променени очни структури, което спомага за диференцирането на офталмологични от невроофталмологични симптоми и синдроми [1, 14].

Настоящото проучване цели да се демонстрират диагностичните възможности на мул-

Charles Bonnet syndrome is a condition when patients with normal psychics but visual loss have visual hallucinations [2]. It is described for the first time by the Swiss writer and naturalist Charles Bonnet in 1760 [8].

Visual hallucinations are defined as perception of an object or impact without real external stimulus and is seen in people with different mental, neurologic and/or ophthalmologic damage [13]. They differ from the visual illusions – the last are caused by external stimuli and the image may be altered in size (micropsia or macropsia), shape (dysmorphopsia or metamorphopsia), position (telopsia), number (polyopia), color etc. Palinopsias or visual perseverations are classified aside, described as persistence or recurrence of a visual image after the excitatory stimulus is withdrawn and very often they occur in different mental illnesses [9].

The hallucinations vary from simple (photopsias, scotoms, simple colored objects), to more complex (different pictures, faces) [6]. The causes of their occurrence are numerous – from different psychoses, deliria, dementias to conditions with unknown etiology as the Charles-Bonnet Syndrome [2, 5, 13]. Recent examinations via functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) of the brain try to explain their pathogenesis but it still remains insufficient [4].

Recently the neuro-ophthalmo-sonology has been applied as a fast and highly informative method for imaging normal and pathological eye structures aiding to distinguish the ophthalmological from the neuro-ophthalmological symptoms and syndromes [1, 14].

The aim of the study is to demonstrate the diagnostic abilities of multimodal 2D/3D/4D ultrasound imaging of chronic blast eye trauma associated with full blindness and visual hallucinations.

тимодалното 2D/3D/4D ултразвуково изобразяване на очните структури след преживяна взривна травма, причинила слепота и зрителни халюцинации.

Клиничен случай и методики

Изследван е 31-годишен мъж с амавроза след преживяна взривната травма на 17-годишна възраст (преди 14 години), когато буркан, пълен с барут, експлодира в дясната му ръка. Инцидентът причинява комбинирани наранявания и изгаряния по краката, ръцете, лицето и очните булбуси, както и набиване на множество стъклени частици по меките тъкани. В деня на злополуката се провежда спешна интервенция за екстракция на голяма част от тези частици в областта на очите. Два дни по-късно се установява тежка амблиопия на дясното око и амавроза вляво. След 3 месеца се провежда нова операция на дясното око за евакуиране на останала кръв и стъклени частици. Поради отлепване на ретината, очният булб се изпълва със силикон. Зрението на дясното око се възстановява слабо и преходно – за кратко време болният различавал предмети, силуети и някои цветове. Четири месеца по-късно се провежда нова операция в Белгия за отстраняване на останалите стъклени частици като отново десният булбус бива изпълван със силикон. През 2000 г. получава ново отлепване на ретината и процедурата със силикон се повтаря. Поради прогресивна загуба на зрението на дясното око през 2008 и 2009 г. са извършени експериментални имплантации на “Alloplant” в Русия с противоречиви резултати. От тогава до сега, пациентът е с практически двустранна слепота. Съобщава, че понякога има прости цветни халюцинации – вижда различни цветни кръгове в покой и след зрителни стимулации, които покриват критериите за синдром на Шарл Боне.

Проведени са паралелни клинични и невро-офталмологични изследвания за оценка на неврологичния и зрителния дефицит. Приложена е мултимодална невро-офталмо-сонография 2D/3D/4D с изобразяване на структурите на стъкловидното тяло, зрителния нерв и папили и В-флоу изобразяване на кръвния ток в офталмичните артерии, вени и ретиналните съдове. Сонографните резултати са сравнени с образното изследване на главата и мозъка с магнитнорезонансна томография (MPT).

За оценка на функционалната активност на мозъчната кора е извършено класическо електроенцефалографско изследване (ЕЕГ) с количествен бърз анализ по Фурие (FFT). Об-

Clinical Case and Methods

A 31-year-old man with amaurosis after eye blast trauma at the age of 17 (14 years ago) when a jar full with gun powder exploded in his right hand was examined. He had combine traumatic injury with partial burns of his legs, arms, face and ocular bulbs. Plenty of glass particles were sown in these regions. On the same day he underwent emergency surgery for extraction most of the particles from the eyes. Persistent right amblyopia and left amaurosis were established two days later. After three months a new surgery of the right eye was performed due to blood collection and residual glass particles. The same eye was filled with silicon as a treatment of retina detachment. After the last procedure the patient had temporal recovery of some visual abilities – barely seeing different subjects, silhouettes and even colors. Four months later in Belgium the patient underwent new surgery – the remaining particles were removed from his right bulb followed by new silicon filling. The same procedure was repeated in 2000 due to progressive visual loss and retina detachment. In 2008 and 2009 experimental implantation of “Alloplant” was made in Russia with controversial subjective effect. Since then the patient has color hallucinations known as Charles Bonnet Syndrome.

Parallel clinical and neuro-ophthalmological examinations for evaluation of his neurological and visual impairments were performed. The multimodal neuro-ophthalmo-sonography 2D/3D/4D was used for visualizing the structures: the vitreous bodies, the ophthalmic nerves and the ophthalmic papillae. The blood vessels of the eyes including the ophthalmic arteries and veins were evaluated by B-flow imaging. The results were compared with those obtained from brain Magnetic Resonance Imaging (MRI).

In order to evaluate the functional activity of the brain cortex classical electroencephalography was performed with quantitative Fast Fourier Transformation (FFT). The alpha power temporooccipitally was evaluated and analyzed after flash photostimulation at 9 Hz for both eyes and for each eye separately (while the other eye was covered with a patch). Thirty-second intervals of the conventional EEG record were analyzed. Pattern reversal evoked potentials were performed using standart parameters of the medical equipment.

Results

Clinical examination. The neurological examination showed amaurosis with apparent damaged ocular bulbs of both eyes and ophthalmic nerves. No other neurological signs were found (fig. 1).

работена и анализирана е мощността в алфа обхвата темпороокципитално след flash фотостимулация с честота 9 Hz за двете очи и за всяко око поотделно (след закриване на едното), като са обработвани по 30 s от конвенционалния запис. Проведено е изследване на зрителните предизвикани потенциали (ЗПП) след посменна монокуларна стимулация с шахматен патерн и отвеждания от окципиталната кора при стандартни параметри на регистриращата апаратура.

Резултати

Клинично изследване. Неврологичното изследване установява амавроза при двустранна видима увреда на очните ябълки и зрителните нерви без други патологични отклонения от страна на неврологичния статус (фиг. 1).

Невроофталмологичното изследване установява:

Дясно око: VOD=0; Преден очен сегмент – плътна нехомогенна левкома на роговицата, неравномерно дълбока предна камера. Други детайли от преден очен сегмент и очно дъно не се визуализират.

Ляво око: VOS=0; Преден очен сегмент – плътна левкома на роговицата, атрофия (phthisis) на булба.

Мултимодалното невро-офталмо-сонологично проучване показва нормално изобразяване на магистралните, офталмичните и базалните мозъчни артерии и вени. Лявото стъкловидно тяло е тежко деформирано, с хронично отлепване на ретината и атрофия на оптичния нерв. Десният очен булб е с окръглена форма и анехогенен. Поради изпълването му със силикон, който предизвиква засенчващ ефект, лещата, оптичният диск и зрителният нерв не се изобразяват (фиг. 2).

Магнитнорезонансната томография на мозъка установява нормален мозъчен паренхим, мозъчна кора и очни мускули. Налице е двустранна атрофия на зрителните нерви, тежка деформация на лявото око и запълнен със силикон десен очен булб (фиг. 3).

FFT анализът на EEG установява пик на мощността на основната (алфа) активност в 8.8 Hz. Преди фотостимулацията е налице незначима асиметрия в алфа мощността, която е по-голяма в дясната мозъчна хемисфера. При двустранна интермитентна фотостимулация (9 Hz) се регистрира значимо снижаване на алфа мощността темпороокципитално, по-изразено за лявата темпороокципитална кора. Посменната монокуларна фотостимулация установява значимо отслабване на алфа мощността двустранно,



Фиг. 1. Външен изглед на очите.
Роговична левкома вдясно и фтиза на булба вляво.

Fig. 1. Photo picture of the eyes.
Right corneal leucoma and phthisis on the left side.

The neuro-ophthalmic examination showed:

Right eye: VOD=0; Anterior ophthalmic segment – dense non homogenous leucoma of the cornea, uneven and deeper situated anterior chamber of the eye. Other details of the anterior segment were unable to be visualized.

Left eye: VOD=0; Anterior ophthalmic segment – dense leucoma of the cornea, atrophy (phthisis) of the bulb.

The multimodal neuro-ophthalmo-sonographic evaluation showed normal pattern of the main head, ophthalmic and basal cerebral arteries and veins. The left corpus vitreous was with great deformities, chronic retinal detachment and atrophy of the ophthalmic nerve. The right bulb was with smooth, round shape, anechoic. Because of the shadow effect of the silicon filling the lens, ophthalmic disc and optic nerve could not be visualized (fig. 2).

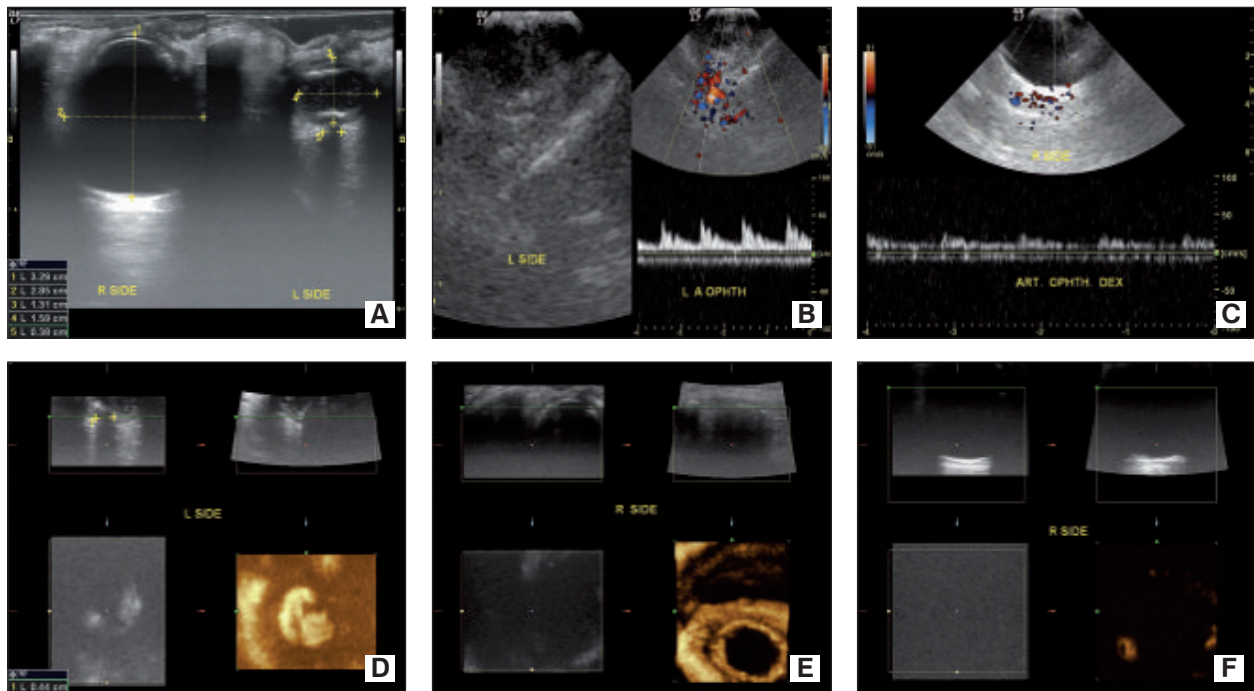
Magnetic Resonance Imaging of the brain showed normal brain parenchyma, cortex and ocular muscles. Bilateral atrophy of the ophthalmic nerves, left eye deformities and silicone filled right ocular bulb were observed (fig. 3).

FFT analysis of the EEG revealed frequency peak in 8.8 Hz. FFT before the photostimulation showed nonsignificant asymmetry in the alpha power, which is higher in the right brain hemisphere. During the bilateral intermittent photostimulation (9 Hz) significant reduction of the alpha power temporooccipally was registered. The changes were more prominent on the left cortex while stimulating the right eye. The examination was associated with simple visual hallucinations (colored circles) at the end of the photostimulation and lasting a couple of minutes after ceasing the stimuli (fig. 4).

No response was registered during examination of the visual evoked potentials.

Discussion

The present study shows that the multimodal ultrasound imaging is a reliable non-invasive method for screening and diagnosis of mor-



Фиг. 2. Мултимодална невро-офталмо-сонография на орбитите. В mode на двата очни булба (A); Нормални сонографни показатели на офталмичните артерии и вени (B, C); Тежка деформация на лявото око с отлепване на ретината и атрофия на оптичния нерв (D); Анехогенен десен очен булб поради изпълването му със силикон. Десният зрителен нерв не се визуализира (E, F).

Fig. 2. Multimodal 2D/3D/4D ultrasound of the orbits. B mode of both eye bulbs (A). Normal ultrasound pattern of the ophthalmic arteries and veins (B, C). A severe left eye deformation with chronic retinal detachment and optic nerve atrophy (D). The right bulb was fully anechoic with irregular contour. No ultrasound images of the lens, optic disc and optic nerve were obtained due to silicon filling of the vitreous (E, F).

по-изразено в лявата темпороокципитална област по време на стимулиране на дясното око. Изследването се асоциира с поява на елементарни зрителни халюцинации (цветни кръгове) в края на фотостимулацията и персистиращи минути след преустановяването ѝ (фиг. 4).

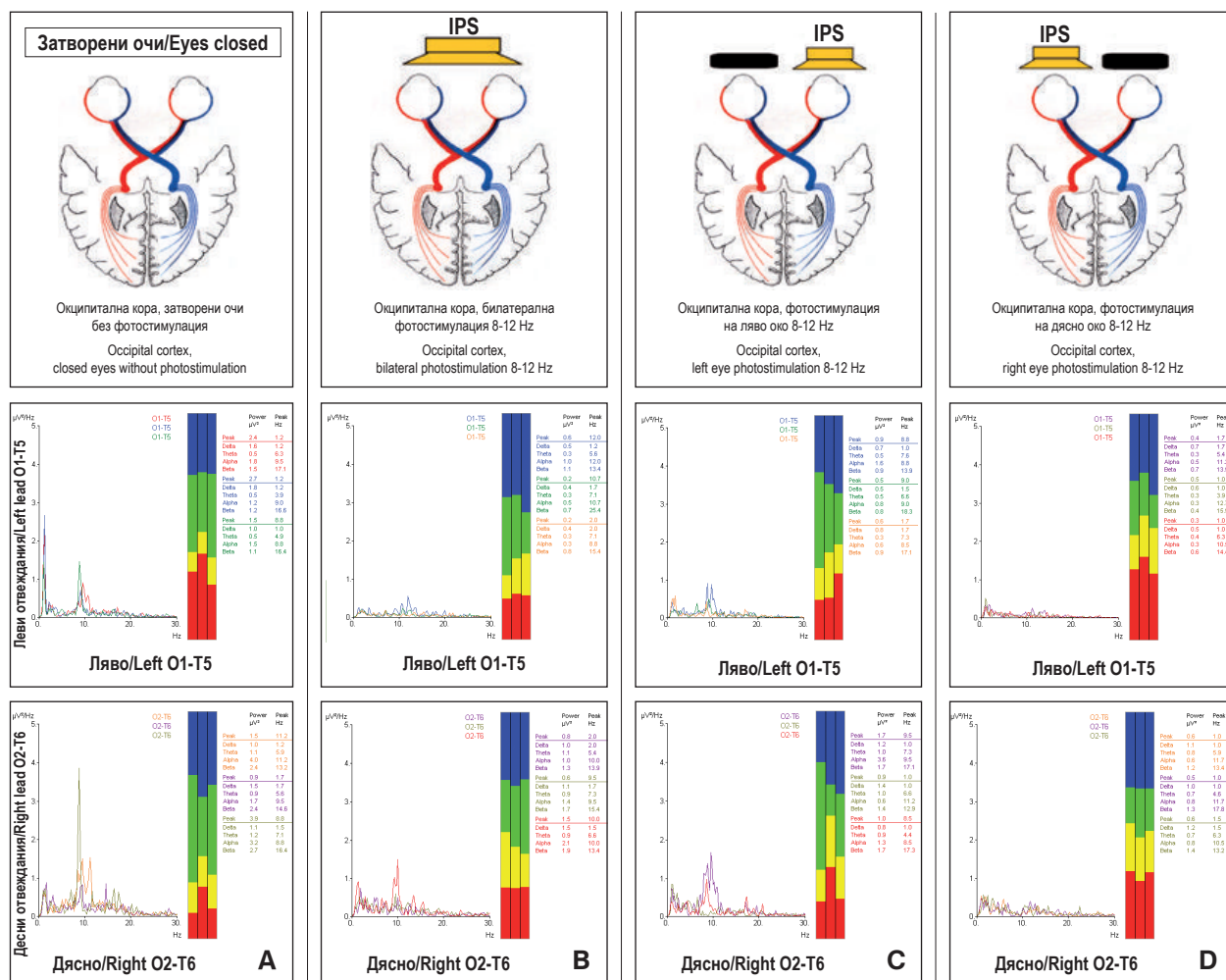
При изследване на зрителните предизвикани потенциали не се регистрира отговор от окципиталната кора.

phological eye changes associated with chronic blast trauma [7]. The application of multimodal 2D/3D/4D sonography with B-flow imaging of the ophthalmic blood vessels increases the diagnostic value of the routine B-scan and gives additional information about the topic, severity and characteristics of the pathological process and its vascularization [1, 14]. The study shows complete match between the ultrasound and the MRI imaging of the ocular structures in our patient.



Фиг. 3. МРТ на главата. Нормално изобразяване на мозъчния паренхим, очни мускули и зрителна кора (A). Двустранна атрофия на зрителния нерв, деформация на ляво око (B) и изпълване със силикон на дясното око (C).

Fig. 3. Brain MRI. Normal brain parenchyma, ocular muscles and occipital cortex (A). Bilateral atrophy of the optic nerves with severe deformation of the left eye (B) and silicon filling of the right orbit (C).



Фиг. 4. EEG с FFT. Фонова алфа активност с пик на мощността в 8.8 Hz. FFT преди фотостимулация (A). Асиметрия в алфа мощността, която е по-изразена в дясната мозъчна хемисфера. Двустранна интермитентна фотостимулация – значимо намаляне на алфа мощността темпорокципитално, по-изразено в ляво (B). Посменна фотостимулация – двустранно снижена алфа мощност, по-изразено в ляво темпорокципитално по време на десностранна фотостимулация (C, D). Пациентът споделя появата на цветни кръгове в края на стимулацията и минути след нея.

Fig. 4. Fast Fourier Transformation (FFT) of EEG. Background activity – peak of the power in 8.8 Hz (alpha). FFT analysis before stimulation showed left/right alpha power asymmetry (A). The bilateral intermittent photic stimulation showed a significant reduction of alpha frequency power in the temporooccipital region bilaterally. The reduction was more prominent on the left (B). The consecutive monocular intermittent photic stimulation revealed pronounced reduction of alpha power bilaterally more prominent in the left temporooccipital area during stimulation of the right eye (the patient had visual hallucination – colored rings during the photostimulation and after it) (C, D).

Обсъждане

Настоящото проучване потвърждава, че ултразвуковото изследване е надежден, неинвазивен метод за скрининг и диагноза на морфологични изменения на очните структури, причинени от взривна травма [7]. Прилагането на мултимодална 2D/3D/4D сонография с В-флоу изобразяване на очното кръвоснабдяване повишава диагностичната стойност на рутинното В-скениране и дава допълнителна информация за топиката, тежестта и характеристиката на болестния процес и неговата васкуларизация [1, 14]. Проучването показва пълно съвпадение между ултразвуковото и

The parallel application of EEG and visual evoked potentials gives additional information about the functional capacity of the retina, visual pathways and the occipital cortex after the trauma. Despite of the practical blindness established from the neuro-ophthalmological examination, during the repetitive photostimulation a change in the baseline alpha activity was registered on the occipital cortex, which is significant only in the left temporooccipital area during stimulation of the right eye. This electrophysiological sign for photic influence on the visual cortex allows us to assume the existence of some functional capacity reserve of the right eye and visual pathways, which matters for the prognosis of the illness.

MPT изобразяване на очните структури при изследвания болен.

Паралелното прилагане на ЕЕГ и ЗПП дава допълнителна информация относно функционалните възможности на ретината, очните пътища и окципитална кора след преживяната травма. Независимо от практическата слепота, която се установява с невроофталмологичното изследване, при репетитивната фотостимулация се регистрира промяна в основната алфа активност на окципиталната мозъчна кора, която е значима в ляво темпороокципитално при стимулация на дясното око. Този електрофизиологичен критерий за светлинно въздействие върху зрителната кора ни дава основание да предполагаме наличието на макар и минимален функционален резерв на десния булб и зрителните пътища, което има значение за прогнозата на заболяването.

Патогенезата на елементарните зрителни халюцинации под форма на цветни кръгове в края на изследването и тяхното персистирание след преустановяване на стимулацията остава неясна. Болният е получавал многократно подобни преживявания след практическото си ослепяване, които е трудно да бъдат определени и патогенетично изяснени с използваните от нас методи. Наличието на известен ефект върху окципиталната кора при зрителни стимули върху дясното око ни дава основание да предполагаме, че вероятно те се генерират от увредената хомолатерална ретина.

Известно е, че халюцинациите при синдрома на Шарл Боне могат да варират в широк диапазон – от прости, повтарящи се цветни петна, до сложни цветни образи на хора и предмети. Пациентите съзнават, че образите не са реални и ясно ги описват по форма и локализация. Повечето автори приемат, че те са резултат от деаферентация поради отсъствие на зрителен импут към мозъчната кора. Тази хипотеза се подкрепя от експериментално проучване, показващо поява на подобни халюцинации и при здрави лица, лишени от светлина [10]. Функционалните МРТ изследвания при болни със синдром на Шарл Боне демонстрират наличието на реорганизирана невронна мрежа с висока активност във вентралната зрителна кора по време и извън периода на халюцинации [5, 11]. Според Santhouse и съавт. [12] посредством фМРТ е възможно да се състави спекулативна „карта“ на халюцинациите – приема се, че комплексните халюцинации кореспондират с увреди предимно на предната темпорална кора, активирането на gyrus fusiformis се асоциира с образи на лица, вентралният окципитален кортекс – с халюцинации на обекти и сцени, а париеталният лоб – с палиоп-

The pathogenesis of the simple visual hallucinations in form of colored rings at the end of the examination and their persistence after the cease of the stimuli remains unclear. The patient has experienced such conditions many times after losing his vision that are difficult to be explained and their pathogenic pattern barely to be understood with the methods we have used in this study. The occipital cortex response to photic stimuli most likely supposed to be generated from the damaged ipsilateral retina.

It is known that the hallucinations in the Charles Bonnet syndrome can greatly vary – from simple, repeating colored spots to complex colorful images of people and objects. The patients understand that these images are not real and can describe them very detailed in shape and localization. Most authors consider them as being a result of deafferentation caused by absent visual impulses ascending toward the brain cortex. This hypothesis is supported by experimental research showing the appearance of such hallucinations in healthy sighted individuals deprived from light [10]. The functional MRI examinations within people with Charles Bonnet syndrome demonstrate presence of reorganized neuron network with high activity in the ventral visual cortex during and in the absence of hallucinations [5, 11]. According to Santhouse et al. [12] using fMRI it's possible to make mapping of the hallucinations – they assume that the complex hallucinations correspond to damage of the front-temporal cortex, the activation of gyrus fusiformis is associated with images of different faces, the ventral occipital cortex – hallucinations of objects and scenes and the parietal lobe – palipsias and perseverational images. The simple hallucinations (in a form of lines, dots, circles of light etc.) are associated with bilateral damage of the visual pathways from the retina to the primary visual cortex and very seldom appear after damaged associational visual fields [3, 5].

In conclusion, the study demonstrates the high diagnostic value of the parallel neuro-ophthalmo-sonographic and electrophysiological examination in chronic eye injuries after blast eye trauma. In order to clarify the pathogenesis of the simple colored hallucinations, associated with practical blindness, known as Charles Bonnet syndrome, further and more precise examinations using fMRI are needed.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Титянова Е, Черникова С, Каракънева С. Четири-измерно (4D) ултразвуково изобразяване на зрителните нерви и папили. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* 5, 2009:13–16.

сии и персеверационни образи. Елементарните прости халюцинации (под форма на линии, точки, светлинни кръгове и др.) се свързват с двустранна увреда на зрителните пътища от ретината до първичната зрителна кора и рядко възникват при увреди на асоциативните зрителни полета [3, 5].

В заключение, проучването демонстрира висока диагностична стойност на паралелното невро-офталмо-сонографно и електрофизиологично изследване при хронични очни увреждания след взривна травма. За изясняване на патогенезата на елементарните цветни халюцинациите, асоциирани с практическа слепота, известни като синдром на Шарл Боне, са необходими по-прецизни проучвания с използване на фМРТ.

2. Fernandez A, Lichtshein G, Vieweg V. The Charles Bonnet syndrome: a review. *J Nerv Ment Dis* **185**, 1997:195–200.
3. Feuer WJ, Folstein MF, Schein OD, Scott IU. Visual hallucinations in patients with retinal disease. *Am J Ophthalmol* **131**, 2001:590.
4. Ffytche DH, Howard RJ, Brammer MJ, David A, Woodruff P, Williams S. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nat Neurosci* **8**, 1998:738–742.

Адрес за кореспонденция:

Акад. проф. Е. Титанова, дмн
Военномедицинска академия – София
Бул. „Г. Софийски“ 3
1606 София
Тел./факс: +359 2 92 25 454
E-mail: titianova@yahoo.com

5. FineSmith R, Geller EB, Devinsky O. Simple Partial Epileptic Seizures and Their Nonepileptic Imitators. In: Kaplan PW, Fisher RS (eds). *Imitators of Epilepsy*. 2nd edition; New York: Demos Medical Publishing, 2005.
6. Fitzmaurice K, Vukicevic M. Butterflies and black lacy patterns: the prevalence and characteristics of Charles Bonnet hallucinations in an Australian population. *Clinical and Experimental Ophthalmology* **36**, 2008:659–665.
7. Gay D, Horne ST, Perry J, Ritchie JV. Ultrasound triage of ocular blast injury in the military emergency department. *Mil Med* **177**, 2012:174–178.
8. Hedges TR Jr. Charles Bonnet, his life, and his syndrome. *Surv Ophthalmol* **52**, 2007:111–114.
9. Jackson ML, Ferencz J. Charles Bonnet syndrome: visual loss and hallucinations. *CMAJ* **181**, 2009:175–176.
10. Merabet LB, Maguire D, Warde A, Alterescu K, Stickgold R, Pascual-Leone A. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J Neuro-ophthalmol* **24**, 2004:109–113.
11. Osório E, Bastos-Leite AJ, Brandão I. P-795 – Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) in Charles Bonnet syndrome. *European Psychiatry* **27**, 2012: 1 (suppl 1).
12. Santhouse AM, Howard RJ, Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the brain. *Brain* **123**, 2000:2055–2064.
13. Teeple R, Caplan J, Stern Th. Visual Hallucinations: Differential Diagnosis and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* **11**, 2009:26–32.
14. Titianova E, Cherninkova S, Karakaneva S, Stamenov B. Four-dimensional ultrasound imaging in neuro-ophthalmology. In: *Perspectives in Medicine. New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics – an Update* **1**, 2012:86–88.

Address for correspondence:

Acad. Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
Military Medical Academy – Sofia
3 “G. Sofiiski” Blvd.
1606 Sofia, Bulgaria
Tel./Fax: +359 2 92 25 454
E-mail: titianova@yahoo.com

Клинично, интраоперативно и мултимодално ултразвуково изследване на меланом в лицево-челюстната област

Е. Алексиев¹, К. Гиров², Б. Гирова³, А. Михова⁴, Е. Титянова^{5,6}

¹Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – София, ²Клиника по съдова хирургия и ангиология,

³Военномедицински отряд за бързо реагиране, ⁴Клиника по патохистология,

⁵Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, Военномедицинска академия – София,

⁶Факултет по медицина, Софийски университет „Св. Климент Охридски“ – София

Ключови думи:
лицев меланом,
ултразвуково
изобразяване

Цел: да се демонстрират диагностичните възможности на мултимодалното 2D/3D/4D ултразвуково изобразяване на малигнен меланом, локализиран в лицево-челюстната област, в сравнителен аспект с клинични компютърно-томографски (КТ), интраоперативни и хистологични изследвания.

Материал и методи: Проведено е клинично, мултимодално 2D/3D/4D ултразвуково изобразяване и КТ изследване при 39-годишен мъж с туморна формация в лявата половина на лицето. Резултатите са сравнени с интраоперативните и хистологични находки.

Резултати: Туморът ангажира меките тъкани на лявата лицева половина и е с форма на пясъчен часовник. Не обхваща лицевите кости. С КТ се изобразява тумор с плътна структура и слаба васкуларизация. Мултимодалното ултразвуково изследване показва формация с хетерогенна структура, капсула, псевдокисти и слабо кръвоснабдени области. Хистологичното изследване доказва напреднал малигнен меланом. Установява се висока корелация между ултразвуковия образ и хистологичната находка преди и след операцията.

Обсъждане: Мултимодалното ултразвуково изследване е надежден неинвазивен метод за диагностика на тумори в лицево-челюстната област и дава допълнителна информация за тяхната морфология, васкуларизация и инфилтрация.

Clinical, Intraoperative and Multimodal Ultrasound Imaging Study of Facial Melanoma

E. Alexiev¹, K. Guirov², B. Guirova³, A. Mihova⁴, E. Titianova^{5,6}

¹Department of Oral and Maxillofacial surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia,

²Clinic of Vascular Surgery and Angiology, ³Military Medical Detachment for Emergency Response,

⁴Department of Pathomorphology, ⁵Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System,

Military Medical Academy – Sofia, ⁶Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski” – Sofia, Bulgaria

Ключови думи:
facial melanoma,
ultrasound imaging

Objective: To demonstrate the diagnostic abilities of multimodal ultrasound imaging and its correlation to clinical, intraoperative, histological and CT imaging in a rare case of facial malignant melanoma.

Materials and Methods: A 39-year-old man with a tumor formation in the left facial half was studied with clinical, CT and multimodal (2D/3D/4D) and B-flow ultrasound imaging. The data were compared with the intraoperative and histological findings.

Results: The tumor infiltrated the soft tissue of the whole left facial half and was with sandglass-shape. It did not involve the facial bones. CT showed tumor formation with dense structure and weak vascularization. The multimodal ultrasound imaging presented heterogenic structure, part of which was less vascularized, with a distinct capsule and pseudocysts areas. The histological diagnosis was advanced malignant melanoma. A high correlation between ultrasound pattern and tumor histology was established before and after surgery.

Discussion: The multimodal ultrasound imaging is a reliable non-invasive method for facial tumor diagnosis providing additional information for tumor morphology, its vascularization and infiltration.

Меланомът е малигнена неоплазма от меланоцитен произход, която се развива от бенигни меланоцитни лезии или възниква de novo от меланоцити без предшестваща кожна или лигавична патология. Въпреки, че по-голямата част от меланомите са с кожна локализация, те могат да се развият във всяка област, където се откриват меланоцити [7].

В етиопатогенезата на заболяването водещо значение имат рискови фактори като вродено предразположение и фенотип на индивида, ултравиолетова радиация, диспластични и конгенитални меланоцитни невуси [1]. Клинико-патологично се различават 4 основни форми на малигнен меланом – повърхностно разпространяващ се меланом, нодуларен меланом, лентиго малигнен меланом и акрален лентигинозен меланом [4].

Меланомите показват двуизмерен модел на растеж – с радиална и с вертикална растежна фаза [8]. В ранните стадии радиалната растежна фаза доминира при повърхностно разпространяващия се меланом, лентиго малигнения меланом и акралния лентигинозен меланом. При тези лезии малигнените меланоцити проявяват тенденция за хоризонтално разпространение спрямо базалната мембрана на епидермиса. Когато малигнените клетки започнат да инвазират подлежащата съединителна тъкан, започва вертикалната растежна фаза. При нодуларния меланом преобладава вертикалната растежна фаза, а радиалната растежна фаза е много кратка или не съществува.

Критериите за ранна диагноза на малигнения меланом са обобщени от Американската академия по дерматология в ABCDE-системата, където: A (Asymmetry)=асиметричност на лезията, B (Border)=неправилен ръб, C (Color)=неравномерна пигментация, D (Diameter)=диаметър над 6 mm и E (Evolving)=развитие на лезията [3].

През последните години ултразвуковите методи се налагат все повече в скрининговата диагностика на различни кожни новообразувания [2, 5, 9]. Доброкачествените и злокачествените кожни лезии имат някои характерни особености при ултразвуковото изобразяване, което спомага за тяхното ранно и предоперативно диференциране [3]. Приложението им в лицево-челюстната хирургия е все още ограничено – предимно за контрол на растежа на регионалните метастази [5].

Цел на настоящото проучване е да се демонстрират диагностичните възможности на мултимодалното 2D/3D/4D ултразвуково изобразяване на малигнен меланом, локализиран в лицево-челюстната област, в сравнителен аспект с клинични, компютърно-томографски (КТ), интраоперативни и хистологични изследвания.

Melanoma is a malignant neoplasm of melanocytic origin, which arises from benign melanocytic lesions or de novo from melanocytes within otherwise normal skin or mucosa. Although most melanomas are on the skin, they may develop at any site where melanocytes are present [7].

Different risk factors play role in the etiopathogenesis of the disease with the leading significance of hereditary predisposition, individual's phenotype, ultraviolet radiation and dysplastic congenital melanocytic nevi [1]. Four clinicopathologic types of melanoma have been described – superficial spreading, nodular, lentigo maligna and acral lentiginous melanoma [4].

Melanoma shows two-dimensional pattern of growth – with radial and vertical growth phase [8]. In the early stages the radial growth phase predominates in superficial spreading, lentigo maligna and acral lentiginous melanoma. In these lesions malignant melanocytes tend to spread horizontally through the basal layer of the epidermis. The vertical growth phase begins when the malignant cells eventually invade the underlying connective tissue. In nodular melanoma the vertical growth phase is predominant and the radial growth phase is very short or non-existent.

Criteria for early diagnosis of malignant melanoma are summarized by the American Academy of Dermatology in the ABCDE system: A (Asymmetry)=asymmetry of the lesion; B (Border)=irregular edge; C (Color)=uneven pigmentation; D (Diameter)=diameter more than 6 mm and E (Evolving)=lesion evolution [3].

In recent years ultrasound methods have become more valid and significant in the screening diagnosis of a variety of skin tumors [2, 5, 9]. Benign and malignant skin lesions have some ultrasound characteristics that help their early and preoperative differentiation [3]. Their application in the field of maxillofacial surgery is still limited – mainly to control the growth of regional metastases [5].

The purpose of this study is to demonstrate the diagnostic abilities of multimodal 2D/3D/4D ultrasound imaging for malignant melanoma localized in the maxillofacial area in comparison to the CT, intraoperative and histologic results.

Clinical case and methods

The patient was a 39-year-old man admitted for surgery in the Department of Vascular Surgery of the Military Medical Academy because of a large painless formation in the left front half of his face. The mass caused cosmetic discomfort, but did not disturb his swallowing, speaking and breathing. Similar, but smaller formation was found in occipital area. The disease started

Клиничен случай и методики

Изследван е 39-годишен мъж, постъпил за оперативно лечение в Клиниката по съдова хирургия и ангиология на Военномедицинска академия по повод на голяма неболезнена формация в лявата лицева половина, създаваща козметичен дискомфорт, но без функционални смущения в гълтането, говора и дишането. Подобна, по-малка формация се открива в окципиталната област. Болестта дебютира преди 2-3 години с поява на малка подутина в лявото слепоочие, която постепенно обхваща цялата лицева половина.

Проведено е комплексно клинично проучване за търсене на туморни формации с друга локализация. С нативна и контрастна компютърна томография на глава и шия са оценени мозъчния паренхим, черепните кости и меките тъкани.

Магистралните, базалните мозъчни и лицевите артерии и вени са изследвани предоперативно с мултимодална 2D/3D/4D невро-сонография с B-flow изобразяване на кръвния ток и 4-измерно изобразяване на туморните формации.

Голямата лицева формация е отстранена оперативно и е фиксирана с 10% неутрален формалин. Извършено е рутинно хистологично изследване и са приложени имунохистохимични методи с Vimentin, S100 – protein, HMB – 45, Melan A и Ki 67. Фиксираният с формалин препарат е изследван с 4-измерен ултразвук като са потърсени корелации с макроскопското описание на формацията.

Резултати

Клинично изследване

При огледа се установява видима лицева асиметрия, дължаща се на голяма и с неравномерни очертания туморна формация, ангажираща лявата част на лицето (темпорална, зигоматична, паротидео-масетериална и букална области). Формацията е с мека консистенция, фиксирана към подлежащите тъкани и със свободна кожа над нея. Подобна значително по-малка формация (около 5 cm в диаметър) се открива в окципиталната област. Тя също е с мека консистенция и без флукуация. Двете формации са неболезнени, но лицевата – ограничава обема на активни движения на долната челюст без да засяга говора, гълтането и дишането. Не се откриват увеличени регионални лимфни възли, както и огнищна неврологична симптоматика (фиг. 1).

Изследването на назофаринкса не установява промяна във формата и обема на

2-3 years earlier with the appearance of a small bump on his left temple, which gradually covered the entire front half.

The patient underwent a complex clinical examination searching for tumor formations in other locations. The brain parenchyma, cranial bones and soft tissues were evaluated by native and contrast CT of the head and neck. The major basal cerebral and facial arteries and veins were examined preoperatively with multimodal 2D/3D/4D neurosonography with B-flow imaging of the blood stream and 4-dimensional imaging of the tumor.

The big facial formation was surgically removed, fixed in 10% neutral formalin and examined histologically. Immunohistochemical methods with Vimentin, S100-protein, HMB-45, Melan A and Ki 67 were applied. Formalin-fixed composition was studied with 4-dimensional ultrasound in search of correlations with the macroscopic description of the tumor.

Results

Clinical examination

The examination found a visible facial asymmetry due to the large and irregularly shaped tumor formation involving the left side of the face (temporal, zygomatic, parotideo-masseterial and buccal areas). The mass had soft consistency and was fixed to the underlying tissues but not to the overlaying skin. Similar but substantially smaller formation (about 5 cm in diameter) was discovered in the occipital region. It had soft texture too, and no fluctuation. Both formations were painless, but the frontal one limited the active movements of the lower jaw without affecting the speech, swallowing and breathing. Enlarged regional lymph nodes and focal neurological symptoms were not detected (fig. 1).

The examination of the nasopharynx did not establish any changes in the shape or size of structures and the lining mucosa had normal color and moisture. No suspicious pigmented lesions on the body skin were detected.

Imaging studies

Native CT scan of the head and neck performed preoperatively established normal brain parenchyma and cranial bones. A large heterogeneous tumor formation in the left facial area was displayed. It had hourglass shape above and below the zygomatic arch and was initially interpreted as lymphangioma. At the level of the lower jaw the tumor had solid structure with poor vascularization. No changes in the neighboring structures were detected. In the occipito-parietal area along the sagittal plane a second 35 mm in size formation was found. Isolated bilateral



Фиг. 1. Изглед на пациента – фас (А), профил (В), устна кухина (С) и интраоперативна находка (D).

Fig. 1. Clinical view of the patient – extraoral view full face (A), occipital lesion (B), intraoral view (C) and intraoperative finding (D).

структурите, а лигавицата е с нормален цвят и овлажняване. Не се откриват суспектни пигментни лезии по кожата на тялото и крайниците.

Образни изследвания

Нативното КТ изследване на главата и шията, проведено предоперативно, установява нормален мозъчен паренхим и черепни кости. Визуализира се голяма хетерогенна туморна формация в лявата лицева област с форма на пясъчен часовник над и под arcus zygomaticus, интерпретирана първоначално като лимфангиом. На нивото на долната челюст туморът е с плътна структура и слабо кръвоснабден. Няма данни за промени в структурите по съседство. В окципито-париеталната зона по сагиталната равнина се изобразява втора формация с размер около 35 mm. Откриват се единични уголемени лимфни възли двустранно в областта на шията (фиг. 2).

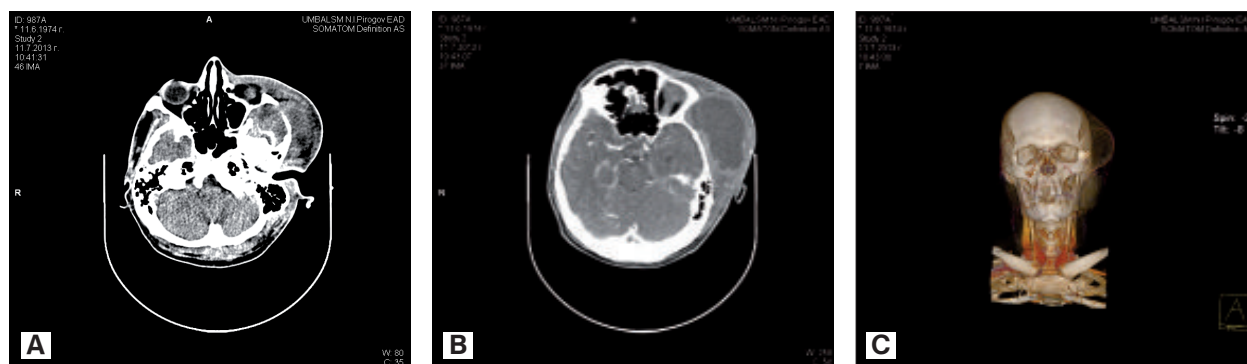
Мултимодалното ултразвуково изследване показва лицева формация с хетерогенна структура, която е аваскуларна в сърцевината си, а периферно е ограничена от добре кръ-

enlarged lymph nodes in the neck were present (fig. 2).

Multimodal ultrasound showed a formation in the facial area with a heterogeneous structure with avascular core and well vascularized peripheral capsule. Small portions of the tumor's caudal part were partially vascularized within the lateral segment (fig. 3). The medial part consisted of hypoechogenic zone with irregular size, anechogenic areas, lack of vascularization and formation of pseudocysts. The second formation showed predominantly homogeneous structure.

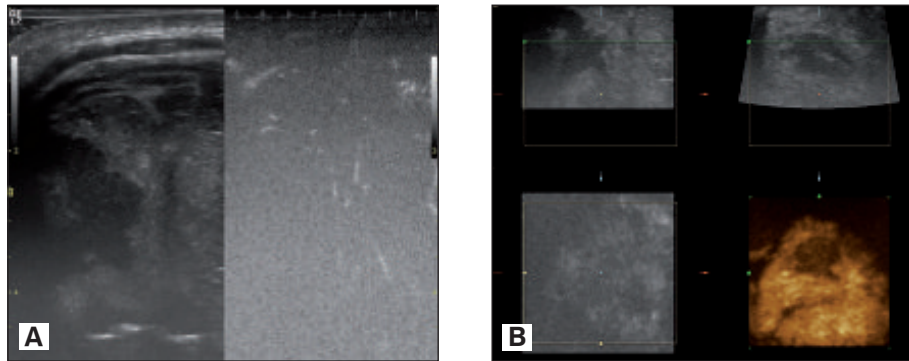
Intraoperatively a well encapsulated formation with expansive growth and deformed adjacent soft tissues and blood vessels were discovered (fig. 1D). The cut surface of the material showed a solid formation with presence of multiple pseudocystic areas with black color and uneven intensity.

Histopathology. Histomorphologically the tumor showed zones of deposited brown pigment and zones without pigment. In the achromatic zones the atypical cells were in nests (fig. 4A). The cells were mainly with oval and slightly elongated



Фиг. 2. С КТ се визуализира туморна формация с плътна структура и слаба васкуларизация – нативна компютърна томография (А). Контрастна компютърна томография (В). Триизмерната реконструкция на туморната формация показва експанзивен растеж и изместване на а. temporalis superficialis (С).

Fig. 2. CT showed a tumor formation with dense structure and sparse vascularization – native CT scan of the tumor (A), CT scan of the tumor with contrast (B), tridimensional reconstruction of the tumor lesion – expansive growth and shifting of a. temporalis superficialis were displayed (C).



Фиг. 3. Сонографното изследване на туморната формация преди операцията показва хетерогенна структура с аваскуларни участъци и наличието на псевдокисти (A), които се визуализират по-добре с 4-измерен ултразвук (B).

Fig. 3. The multimodal ultrasound imaging presented heterogenic structure, part of witch was less vascularized (A) with a distinct capsule and pseudocysts areas (B).

воснабдена капсула. Визуализират се малки участъци в каудалната част на тумора, които са частично васкуляризирани в латералния си сегмент (фиг. 3). В медиалната част се открива хипоехогенна зона с неправилни размери, анехогенни участъци, липса на съдове и оформяне на псевдокисти. Втората формация е с предимно хомогенна структура.

Интраоперативно се установява добре капсулирана формация, растяща експанзивно и деформираща прилежащите меки тъкани и кръвоносни съдове (фиг. 1D). Срезната повърхност на материала показва солидна формация с наличие на множество псевдокистозни зони с черен цвят и неравномерен интензитет.

Хистоморфологичното изследване на тумора показва зони на отлагане на кафяв пигмент и такива без пигмент. В ахроматичните полета атипичните клетки са групирани в гнезда (фиг. 4A). Клетките са главно с овални и издължени ядра, с широки базофилни нуклеоли и обилна цитоплазма (фиг. 4B).

Имунохистохимичното изследване на ахроматичните зони показва имунофенотип на малигнен меланом, експресиращ Vimentin (фиг. 4C), HMB 45 (фиг. 4D) и Melan-A (фиг. 4E). Не се установява експресия на S-100 протеин. Този протеин не е специфичен маркер на малигнен меланом. Туморът е с умерена пролиферативна активност – пролиферативен индекс – Ki 67 15 (фиг. 4F). В туморната тъкан се установяват множествени и разпространени некрози. Част от тях са с резорбция и формират псевдокисти.

Фиксираният с формалин нативен препарат от туморната тъкан е изследван допълнително с 4-измерен ултразвук. Сонографската находка съвпадна напълно с макроскопското описание на препарата. Псевдокистите се изобразяват като анехогенни зони (фиг. 5).

nucleus, with large basophilic nucleolus and abundant cytoplasm (fig. 4B).

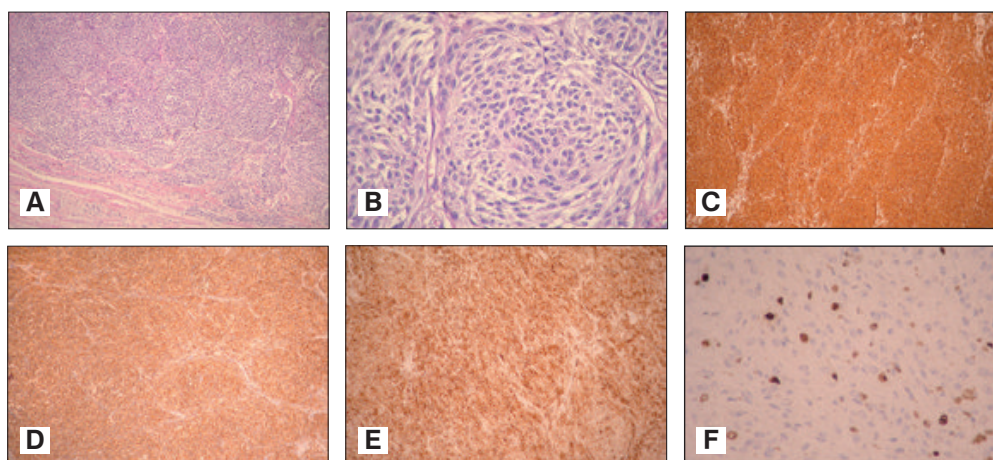
The immunohistochemical examination of the achromatic areas proved an immunophenotype of malignant melanoma expressing Vimentin (fig. 4C), HMB 45 (fig. 4D) and Melan-A (fig. 4E). No expression of S 100 protein was detectable. This protein is not a specific marker for malignant melanoma. The tumor had moderate proliferative activity – a proliferative index Ki 67 15 (fig. 4F). In the tumor tissue multiple and extensive necroses were detectable. Part of them were with resorption and formation of pseudocysts.

The formalin-fixed tumor tissue sample was further investigated by 4-dimensional ultrasound. The sonographic findings coincided perfectly with the macroscopic description of the tissue. The pseudocysts were detected as anechogenic zones (fig. 5).

Discussion

This study finds a high correlation between the ultrasound imaging, CT image and macroscopic characteristics of the tumor. All three methods show a heterogeneous solid tumor with pseudocysts and distinct areas of vascularization which are nonspecific and are found in other tumors – lymphangioma, hemangioma, cysts of the soft tissues etc. Our results support the necessity of histological examination, which remains the gold standard for type differentiation of the pathological processes.

The 4-dimensional ultrasound imaging of skin lesions is not routine in clinical practice and is applied mainly for prenatal diagnosis of large tumors [6]. This study shows that the method gives more information about the structure, density, shape and volume of the formation, the



Фиг. 4. Ахроматичен малигнен меланом с псевдоалвеоларна структура. Оцв. ХЕ (А). Ахроматичен малигнен меланом от атипични клетки с преобладаващо ядро и голяма базофилна нуклеола, с обилна гранулирана ацидофилна цитоплазма. Оцв. ХЕ (В). Ахроматичен малигнен меланом с цитоплазматична експресия Vimentin. Имунохистохимично оцветяване (С). Ахроматичен малигнен меланом с цитоплазматична експресия на HMB - 45. Имунохистохимично оцветяване (D). Ахроматичен малигнен меланом с цитоплазматична експресия на Melan - A. Имунохистохимично оцветяване (E). Ахроматичен малигнен меланом с ядрена експресия на Ki 67. Имунохистохимично оцветяване (F).

Fig. 4. Achromatic malignant melanoma with pseudoalveolar structure. Stain. H&E (A). Achromatic malignant melanoma with atypical cells with prevailing nuclei, large basophilic nucleoli and abundance of granular acidophilic cytoplasm. Stain. H&E (B). Achromatic malignant melanoma with cytoplasmic expression of Vimentin. Immunohistochemical staining (C). Achromatic malignant melanoma with cytoplasmic expression of HMB - 45. Immunohistochemical staining (D). Achromatic malignant melanoma with cytoplasmic expression of Melan - A. Immunohistochemical staining (E). Achromatic malignant melanoma with nuclear expression of Ki 67. Immunohistochemical staining (F).

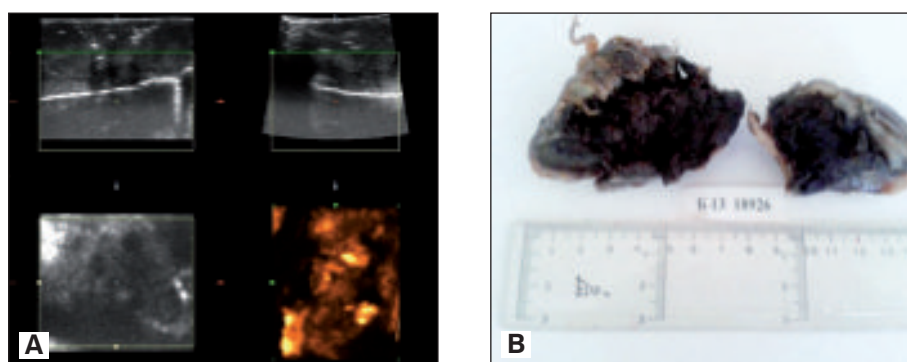
Обсъждане

Настоящото проучване установява висока корелация между ултразвуковото изобразяване, компютърно-томографския образ и макроскопската характеристика на туморната формация. И трите метода демонстрират хетерогенна солидна туморна формация с псевдокисти и ограничени васкуларни зони, които са неспецифични и могат да се открият и при други патологични процеси като лимфангиом, хемангиом, кисти на меките тъкани и др. Тези наши резултати подкрепят необходимостта от хистологично изследване, което остава зла-

presence of capsule and degree of infiltration into the surrounding tissues. The parallel use of ultrasound angiography (B-flow) objectifies the degree of vascularization of the tumor, its capsule and the surrounding tissues.

The ultrasound examination of the fixed tumor sample determines a high correlation between the macroscopic characteristics and the 4-dimensional image that justifies the use of ultrasound imaging as a navigating, noninvasive preoperative method with a similar to CT scan diagnostic value.

The localization of the tumor in the hypodermis and its good differentiation from the neighboring



Фиг. 5. Четириизмерното ултразвуково изследване (А) корелира с макроскопското описание на фиксирания с формалин нативен препарат на туморната формация (В).

Fig. 5. Four-dimentional imaging (A) correlated with the macroscopic description of the formalin fixed tissue of the extratced tumor (D).

тен стандарт за видовото (хистогенетично) диференциране на патологичния процес.

Изследванията с 4-измерно ултразвуково изобразяване на кожни образувания не са рутинни в клиничната практика – прилагат се рядко и предимно за пренатална диагностика на големи новообразувания [6]. Настоящото изследване показва, че методът дава допълнителна информация за структурата и плътността на болестния процес, неговата форма и обем, наличието на капсула и степен на инфилтрация в околната тъкан, а паралелното използване на ултразвукова ангиография (V-flow) – обективира кръвоснабдяването в областта на тумора и неговата капсула.

Ултразвуковото изследване на фиксирания туморен препарат установява висока корелация между макроскопската му характеристика и 4-измерния образ, което дава основание ултразвуковото образно изследване да се прилага като навигиращ неинвазивен предоперативен метод със сходна на КТ диагностична стойност.

Локализацията на тумора в хиподермата и добрата му ограниченост спрямо съседната дерма са характеристики на метастатичния меланом, който в нашия случай е с криптогенна генеза.

В заключение, изследването показва, че мултимодалното ултразвуково изследване е надежден диагностичен метод за откриване на туморни формации в лицевата област. То дава допълнителна информация за макроскопската структура, васкуларизацията и инфилтрацията на тумора в околната тъкан и може да се използва за периперативна навигация за редуциране на периперативните компликации. Точната диагноза, включваща хистологичния тип и биологично поведение на тумора, се доказват с микроскопско изследване и имунофенотипизиране.

derma are characteristic of metastatic melanoma which in our case is with cryptogenic genesis.

In conclusion this study shows that multimodal ultrasound is a reliable diagnostic method for detection of tumors in the facial area. It provides additional information about the macroscopic structure and the vascularization of the tumor and could be used for perioperative navigation and reduction of perioperative complications. The exact diagnosis, including the histological type and biological behavior of the tumor is proved by microscopic examination and phenotyping.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Угринов Р. Злокачествени невроектодермални тумори на кожата. В Лицево-челюстна и орална хирургия. Киви, София, 2006:501–503.
2. Aleksiev E, Guirov K, Mihova A, Guirova B, Titianova E. Clinical, intraoperative and multimodal ultrasound imaging study of facial melanoma. In: 16th World Neurosonology Meeting of the World Federation of Neurology, October 17-20, 2013, Sofia, Bulgaria. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **9**, 2013:125–126.
3. Badea R, Crişan M, Lupşor M, Fodor L. Diagnosis and characterization of cutaneous tumors using combined ultrasonographic procedures (conventional and high resolution ultrasonography). *Medical Ultrasonography* **12**, 2010:317–322.
4. Barnhill RL, Mihm MC Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol* **10**, 1993:47–75.
5. Koischwitz D, Gritzmam N. Ultrasound of the neck. *J. Radiologic Clinics of North America* **38**, 2000:1029–1045.
6. Lee S-H, Cho JY, Song MJ, Min J-Y, Han BH, Lee YH, Cho BJ, Kim SH. Prenatal Ultrasound Findings of Fetal Neoplasms. *Korean J Radiol* **3**, 2002:64–73.
7. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology, third edition, Saunders, St. Louise, Missouri, 2009: 443–439.
8. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition, Wiley-Blackwell, 2009, 51–53, 172–176.
9. Worstman X. Sonography of the Primary Cutaneous Melanoma: A Review. *Radiology Research and Practice*, 2012, www.dx.doi.org/10.1155/2012/814396.

Адрес за кореспонденция:

Ас. д-р Евгений Алексиев
Катедра „Орална и лицево-челюстна хирургия“
Факултет по Дентална Медицина
Медицински университет
Бул. „Георги Софийски“ 1
1431 София
Тел. +359 887 307587
E-mail: dr_aleksiev@yahoo.de

Address for correspondence:

Evgeniy Alexiev, MD
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Faculty of Dental Medicine
Medical University Sofia
1 “Georgi Sofijski” Blvd.
1431 Sofia, Bulgaria
Tel: +359 887 307587
E-mail: dr_aleksiev@yahoo.de

Интравенозна тромболиза при остър исхемичен мозъчен инсулт – пет-годишен клиничен опит

**С. Андонова, Е. Калевска, Цв. Димитрова,
М. Петкова, В. Аргирова, Цв. Цветков, Д. Георгиева**

*Втора неврологична клиника с отделение за интензивно лечение,
Университетска болница за активно лечение „Св. Марина“ – Варна*

Ключови думи:

остър исхемичен инсулт,
тромболиза

Цел: да се обобщи и анализира собствения петгодишен опит от прилагането на интравенозна тромболиза (ТЛ) с алтеплазе (Actilyse®) на болни с остър исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ).

Материал и методи: За периода от 2009–2013 г. в отделението за интензивно лечение на неврологичните заболявания (ОИЛНБ) на Втора неврологична клиника на УМБАЛ – Варна са проведени 166 (3.1%) тромболизи при болни с ОИМИ, от общо 5353 хоспитализирани пациенти с тази диагноза, определени по етиопатогенетичната класификация TOAST. Тежестта на неврологичния дефицит е оценявана по скалата NIHSS. Изследвани са лабораторни показатели, прилагана е двукратно нативна компютърна томография (КТ) на главния мозък (при хоспитализацията и на 24-тия час след ТЛ) и дуплекс-скениране на магистралните мозъчни артерии в първите 24 часа от началото на инцидента. Функционалният статус на пациентите е оценяван двукратно по модифицираната скала на Ранкин (mRS) – при дехоспитализацията и на третия месец от инцидента.

Резултати: Сред тромболизираните пациенти с ОИМИ най-висок относителен дял има тромботичният инсулт – 43.3% (72/166), следван от кардиоемболичният – 33.7% (56/166), криптогенният – 12.8% (20/166) и лакунарният – 10.8% (18/166) инсулт. Средното време от хоспитализацията до началото на ТЛ (door-to-needle time) е $75.2 \text{ min} \pm 28.3$. Неврологичният дефицит при постъпването, оценяван по скалата NIHSS, варира от 7 до 21 точки, средно 13.3 ± 6.9 точки, а при изписването стойностите му са в диапазона 1–19 точки, средно 6.12 ± 5.1 точки. Функционален статус на преживелите ТЛ по скалата на Ранкин (0–2) е регистриран при 27.6% (37/134), а с mRS (3–5) са 73.8% (99/134) от пациентите. На 90-я ден след инсульта болните без значим неврологичен дефицит с mRS (0–2) са 69.6% (85/122), а със значим неврологичен дефицит (mRS 3–5) – 27.9% (34/122) от преживелите инцидента. Симптоматични интрацеребрални хематоми, асоциирани с ТЛ, са наблюдавани при 11 (6.6%) болни. Починали по време на хоспитализацията са 19.7% (32/166) пациенти.

Обсъждане: Изследването показва релативно ниска честота на лечение с интравенозна ТЛ при ОИМИ и сходна честота на усложненията спрямо други международни проучвания.

Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke – Five Years of Clinical Experience

**S. Andonova, E. Kalevska, Tz. Dimitrova,
M. Petkova, V. Argirova, Tz. Tzvetkov, D. Georgieva**

*Second Clinic of Neurology with Intensive Care Unit,
University Hospital of Active Treatment “St. Marina” – Varna, Bulgaria*

Ключови думи:

acute ischemic stroke,
thrombolysis

Objective: To summarize and analyze our results of treating patients with acute ischemic stroke (AIS) with Actilyse® for the last five years.

Materials and Methods: From 2009 to 2013 on the territory of the Second Clinic of Neurology with ICU at the University Hospital “St. Marina” – Varna 166 (3.1%) thrombolyses from a total of 5353 patients with AIS were conducted, classified by the etiopathogenic classification TOAST. The neurological status of each patient was examined and estimated by NIHSS. Laboratory tests, a double CT scan of the brain

(after hospitalization and within 24 hours after the thrombolysis) and Duplex scanning of the main brain vessels in the first 24 hours after the onset of symptoms were performed. Evaluation of the functional status of the patients was performed twice with modified Rankin Scale (mRS) – before hospital discharge and 3 months after the incident.

Results: Among the thrombolysed patients with AIS thrombotic stroke has the highest relative part – 43.3% (72/166), followed by cardioembolic – 33.7% (56/166), cryptogenic – 12.8% (20/166) and lacunar – 10.8% (18/166) stroke. Summarized mean time from the admission of the patients in ER to the start of thrombolysis (door-to-needle time) is 75.5 ± 28.3 min. The neurological deficit in admission, estimated with NIHSS varied from 7 to 21 points, mean 13.3 ± 6.9 , after hospital discharge the rates were between 1 and 19 points, mean 6.12 ± 5.1 . The functional status of the survived patients with thrombolysis, according to mRS (0-2) was registered in 27.6% (37/134) and with mRS (3-5) were 73.8% (99/134) of the patients. On the 90-th day after the stroke with mRS (0-2) i.e. functional independence or without significant neurological deficit were 69.6% (85/122) of the patients, and with significant neurological deficit – mRS (3-5) were 27.9% (34/122). Symptomatic intracerebral hemorrhage was observed in 11 patients (6.6%) with thrombolysis. During the hospitalization 19.7% (32/166) of the patients died.

Discussion: The study suggests relative low rate of treatment with thrombolysis in patients with AIS and similar rate of complications, compared to other studies.

Мозъчно-съдовите заболявания са глобален медицински и социален проблем поради високата болестност, смъртност и инвалидност, които причиняват. По данни на Световната здравна организация годишно от мозъчен инсулт заболяват 15 млн. души по света, от които 5 млн. умират и 5 млн. остават трайно инвалидизирани. Исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е четвъртата водеща причина за смърт в САЩ и втората – в Австралия след исхемичната болест на сърцето с приблизителна честота 60 000 случая годишно [5, 15]. Смъртността е по-висока в Централна и Източна Европа в сравнение със Северна, Южна и Западна Европа [20]. През последните 2 години водещи по смъртност в Европа от мозъчно-съдови заболявания са България, Румъния, Латвия и Македония.

Според Националния център по здравна информация през 2009 г. от мозъчен инсулт у нас са заболели 50 678 болни, от които 95.8% (48 551) са хоспитализирани. Преобладават случаите на остър исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) – 85.6% (43 578) случая, като 51.2% от заболелите са жени [2, 23, 24].

Тромболиза (ТЛ) чрез използване на rt-PA е утвърдено диференцирано фармакотерапевтично лечение на ИМИ в острия му фаза. Редица мултицентрови международни проучвания потвърждават терапевтичната ефикасност и безопасност на медикамента Actilyse® в сравнение с плацебо при пациенти с ОИМИ [NINDS (1995), ECASS I,II,III (1995, 1999, 2003), ATLANTIS] и сравнително ниския процент на симптоматични интракраниални кръвоизливи [6, 11, 16, 21]. Базирайки се на резултатите от тези проучвания по препоръка на ANA (Амери-

Cerebrovascular diseases are global medical and social problem due to their high prevalence (morbidity), mortality and disability. According to the World Health Organization (WHO) every year 15 million people worldwide sicken from stroke, 5 mill. of them die and 5mill. stay with permanent disability. Ischemic stroke is the fourth leading cause for death in USA and second leading cause in Australia after the ischemic heart disease, with approximate rate of 60 000 cases per year [5, 15]. The mortality is higher in Central and Eastern Europe comparing to Northern, Southern and Western Europe [20]. For the last 2 years Bulgaria, Romania, Latvia and Macedonia are leading on mortality caused by cerebrovascular diseases.

According to the National Health Center in 2009 in our country 50678 patients suffered from stroke and 95.8% (48551) of them were hospitalized. The cases with acute ischemic stroke prevailed – 85.6% (43578) and 51.2% of them were women [2, 23, 24].

Thrombolysis with rt-PA is now an approved differentiated treatment for ischemic stroke in the acute phase. Different multicentre international studies have confirmed the therapeutic efficacy and safety of alteplase (Actilyse®), comparing to placebo and the relatively low percent of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with AIS: NINDS (1995), ECASS (1995, 1999, 2003), ATLANTIS [6, 11, 16, 21]. Based on these results and with recommendation of ANA (American Heart Association), ASO (American Stroke Organization) and ESO (European Stroke Organization), in 2010 the time for applying the thrombolytic agent was extended from 3 to 4.5 hours. In Bulgaria the first thrombolysis with rt-PA was conducted in 2005 in Plovdiv [2, 23, 24].

Таблица 1. Характеристика на болните, лекувани с ТЛ.
Table 1. Characteristics of patients, treated with thrombolysis.

Година/ Year	Болни с ИМИ/ Patients with ICI n	ТЛ/ TL n (%)	Средна възраст/ Mean Age (год/years)	Мъже/Жени Men/Women n
2009	1147	16 (1.4%)	54 (34-75)	11 / 5
2010	1123	27 (2.4%)	60 (32-73)	19 / 8
2011	1105	28 (2.5%)	63 (45-75)	18 / 10
2012	1019	46 (4.5%)	68 (43-89)	24 / 22
2013	959	49 (5.1%)	72 (35-85)	20 / 29

канска асоциация по сърдечни заболявания), ASO (Американска асоциация по инсулти) и ESO (Европейска асоциация по инсулти), през 2010 година времето за интравенозно приложение на тромболитика е удължено от 3 на 4,5 часа. В България първата ТЛ с rt-PA е проведена през 2005 година в град Пловдив [2, 23, 24].

Цел на настоящото проучване е да се обобщат и анализира собствения пет-годишен опит от прилагането на интравенозна ТЛ с алтеплазе (Actilyse®) при ОИМИ.

Контингент и методи

Първата интравенозна ТЛ в Университетската болница за активно лечение (УМБАЛ) „Св. Марина“ – Варна е проведена през април 2007 г. За периода 2007–2009 г. са хоспитализирани 2935 пациенти с ОИМИ и са проведени 20 интравенозни тромболизи (0.7%), които са анализирани в първо научно съобщение през 2010 г. [2]. Настоящото проучване обхваща 5-годишен период от 2009 до 2013 година, за който във Втора неврологична клиника с отделение за интензивно лечение на неврологичните заболявания (ОИЛНБ) са хоспитализирани 5353 пациенти с ОИМИ и рализирани 166 (15.9%) тромболизи (таблица 1).

Според етиопатогенетичната класификация TOAST болните, лекувани с ТЛ, се класифицират като: 43.3% (72/166) – тромботични, 33.7% – кардиоемболични (56/166), 12.8% (20/166) – криптогенни и 10.8% (18/166) – лакунарни. Техните рискови фактори са представени на таблица 2.

Водещи рискови фактори са артериалната хипертония, тютюнопушене, предсърдното мъждене и ИБС. Пациентите със съчетани два и три рискови фактори съставляват 71% от всички болни.

Тежестта на неврологичния дефицит е оценявана по скалата NIHSS. Изследвани са лабораторни показатели, прилагана е двукратно нативна компютърна томография (КТ) на глав-

The aim of this study is to summarize and analyze our own five-year experience results of applying intravenous thrombolysis with Actilyse® for treatment of AIS.

Materials and Methods

The first intravenous thrombolysis in the University Hospital “St. Marina” – Varna was conducted in April 2007. From 2007 to 2009 2935 patients with AIS were hospitalized and 20 intravenous thrombolyses (0.7%) were conducted, analyzed in our first scientific report in 2010 [2]. The current investigation covers a five-year period from 2009 to 2013. For this period in the Second Clinic of Neurology with ICU 5353 patients with AIS were hospitalized and 166 (15.9%) thrombolyses were conducted (table 1).

According to the etiopathogenic classification TOAST, patients treated with thrombolysis are classified as: 43.3% (72/166) – with thrombotic

Таблица 2. Рисков профил на болните с ТЛ (n=166).
Table 2. Risk Profile of the Patients with TL (n=166).

Рисков фактор/ Risk Factor	брой n	%
Хипертония/Hypertension	155	93.4
Захарен диабет/Diabetes Mellitus	30	18.7
ИБС/Ischemic Heart Disease	52	31.3
Дислипидемия/Dislipidemia	51	30.7
Затлъстяване/Obesitas	44	26.5
Тютюнопушене/Smoking	66	39.7
ХАНК/Chronic Arterial Insufficiency	1	0.6
Предсърдно мъждене/Atrial fibrillation	53	31.9
Съчетани РФ/Combined RF:		
1 РФ/1 RF	21	12.6
2 РФ/2 RF	52	31.4
3 РФ/3 RF	67	40.4
4 РФ/4 RF	26	15.6

ния мозък (при хоспитализацията и на 24-я час след ТЛ) и дуплекс-скениране на магистралните мозъчни артерии в първите 24 часа от началото на инцидента. Функционалният статус на пациентите е оценяван двукратно по модифицираната скала на Ранкин (mRS) – при дехоспитализацията и на третия месец от инцидента.

Резултати

Средното време (СВ) от началото на клиничните симптоми до хоспитализацията в спешно отделение, началото на интравенозното приложение на СПО Actilyse®, извършването на КТ и получаване на лабораторните резултати са отразени в таблица 3.

Средното време от постъпване на пациентите в СПО до започване на ТЛ (door-to-needle time) е 75.5 ± 28.3 min. Средното време от началото на симптомите до започване на лечение е 151.4 min. Една от причините за удължаване на средното време от началото на симптомите до започване на лечението през последните 2 години е удължаването на времевия прозорец в протокола за ТЛ през 2012 г. от 3 на 4.5 часа от началото на ОИМИ.

Неврологичният дефицит е оценяван по NIHSS-скалата при постъпването и изписването на пациента, а функционалният статус на преживелите – по скалата на Ранкин (mRS) при дехоспитализацията и на 3-ия месец след нея. Резултатите са обобщени на таблица 4.

При постъпването неврологичният дефицит по скалата NIHSS е средно 13.3 ± 6.9 точки. При изписването NIHSS за същия период е средно 6.12 ± 5.1 т. Подобрение с повече от

stroke, 33.7% (56/166) – cardioembolic stroke, 12.8% (20/166) – cryptogenic and 10.8% (18/166) – lacunar stroke. Their risk factors are presented in table 2.

The leading risk factors are arterial hypertension, smoking, atrial fibrillation and ischemic heart disease. The patients with combined two and three risk factors constitute 71% of all patients.

The severity of the neurological deficit in each patient is estimated with NIHSS. Laboratory tests, a double CT scan of the brain (after hospitalization and within 24 hours after the thrombolysis) and Duplex scanning of the brain vessels in the first 24 hours after the onset of the symptoms are performed. The evaluation of the patients' functional status is twice performed with modified Rankin Scale (mRS) – after hospital discharge and 3 months after the incident.

Results

The average time from the beginning of symptoms to the hospitalization in the emergency room (ER), the beginning of treatment with Actilyse®, CT performance and the receiving of the laboratory results are shown on table 3.

The mean time from the admission of the patients in ER to the beginning of thrombolysis (door-to-needle time) is 75.2 ± 28.3 min. The mean time from the onset of the symptoms to the start of the treatment is 151.4 min. One of the reasons for this prolonged mean time in the last 2 years is the prolonged time window for thrombolysis in the protocol – from 3 to 4.5 hours from the AIS onset.

The neurological deficit is established with NIHSS right after admission and before hospital

Таблица 3. Времеви показатели по стандартните процедури за ТЛ.

Table 3. Time Indicators by Standard TL Procedures.

Показатели / Indicators	Средно време / диапазон Mean time/ Range (min)				
	2009	2010	2011	2012	2013
Начало на ИМИ – постъпване в СПО/ Onset of symptoms – Hospitalization	62.8 ± 14.3 (25-120)	$65.5 \pm 13.9^*$ (30-120)	$71.4 \pm 16.7^*$ (0-135)	$92.4 \pm 19.4^{***}$ (0-200)	$84.4 \pm 17.9^{**}$ (25-185)
Постъпване в СПО – ТЛ / Door-to-needle time	57.1 ± 9.3 (25-115)	$72.5 \pm 11.6^*$ (40-120)	$66.7 \pm 15.6^{**}$ (40-114)	84.0 ± 11.9 (42-165)	$95.7 \pm 12.1^{**}$ (45-185)
Постъпване в СПО – КТ / Door to CT			25.6 ± 7.2 (5-48)	28.5 ± 8.6 (3-78)	28.0 ± 8.1 (5-90)
Постъпване в СПО – лабораторни резултати/ Door-to-labor results			48.8 ± 5.9 (10-103)	57.5 ± 7.9 (25-115)	51.7 ± 8.3 (14-134)
Начало на инсулта – ТЛ Onset of symptoms – TL	119.9 ± 11.9 (50-235)	$142.5 \pm 13.1^*$ (70-240)	$138.1 \pm 16.1^{**}$ (40-249)	$176.4 \pm 16.4^{***}$ (42-365)	$180.1 \pm 15.8^{**}$ (70-370)

* $p < 0.05$ – значима разлика спрямо 2009 г./significant difference compared to 2009, ** $p < 0.05$ – значима разлика спрямо 2009 и 2010 г./significant difference compared to 2009 and 2010, *** $p < 0.05$ – значима разлика спрямо 2013 г./significant difference compared to 2013.

10 точки имат 31 пациенти (23.1%) от всички изписани, а дефицит по-малък или равен на 4 точки по NIHSS – 62 пациенти (46,2 %). Установява се положителна корелация между времето от началото на ТЛ и точките по NIHSS ($r=+0.53$, $p<0.01$). Коефициентът на детерминация показва, че 63.2% от регистрираните подобрения са свързани с по-ранното време на постъпване.

При изписване mRS (0-2) е регистриран при 27.6% (37/134), а mRS (3-5) – при 73.8% (99/134) от преживелите болни. На 90-я ден след инсульта с mRS (0-2) и функционално независими или без значим неврологичен дефицит са 69.6% (85/122) болни, а със значим неврологичен дефицит – mRS (3-5) са 27.9% (34/122) от пациентите. Корелационните коефициенти между степента на функционалната независимост на пациентите и времето, за което те са проследени (при изписване и на 90-я ден), сочат наличието на значима отрицателна корелация между двете вариабилни, както за mRS (0-2), ($r=-0.56$, $p<0.05$), така и за mRS (3-5), ($r=-0.43$, $p<0.05$).

С нормален КТ на главен мозък при хоспитализацията са 31.3% от болните, а тези с ранни белези на остър ИМИ или вече оформена зона са 68.6% (таблица 5). Това би могло да се обясни с факта, че през последните години е увеличено времето от поява на симптомите до постъпване в СПО, и съответно – до извършване на КТ преди началото на ТЛ (таблица 3 и 5). Поради удължаване на терапевтичния прозорец от 3 на 4.5 часа, се наблюдава и увеличаване на пациентите с ранни белези на ОИМИ или с вече оформена исхемична зона, но не по-голяма от 1/3 от мозъчната хемисфера ($r=+0.32$; $p<0.01$). Контролният КТ на 24-я час след проведената тромболиза показва при 84.9% от пациентите оформена исхемична зона.

Сред болните с ТЛ за изследвания 5-годишен период симптоматични интрацеребрални хематоми са получили 11 пациенти (6,6%) от всички болни с ТЛ. Починали по време на хоспитализацията са 19.27% (32/166) пациенти, като интрацеребралният кръвоизлив е бил причина за смърт при 8 от тях. В останалите

discharge, and the functional status of the survivors – with modified Rankin Scale (mRS) – before hospital discharge and 3 months after the incident. The results are summarized on table 4.

In admission the neurological deficit with NIHSS is 13.3 ± 6.9 points. In discharge NIHSS for the same period is 6.12 ± 7.1 . Improvement with more than 10 points is seen in 31 patients (23.1% from all discharged patients) and with deficit lower or even to 4 points are 62 patients (46.2%). A positive correlation between the start time of thrombolysis and NIHSS points ($r=+0.53$, $p<0.01$) is established. Factors of determination show that 63.2% of registered improvements are connected to the time of admission.

Before hospital discharge mRS (0-2) is registered in 27.6% patients (37/134) and mRS (3-5) – in 73.8% (99/134) of the survived patients. On the 90th day after the stroke onset with mRS (0-2) i.e. functional independent or without significant neurological deficit are 69.6% (85/122) patients and with significant neurological deficit – mRS (3-5) are 27.9% (34/122). There is a significant negative correlation between the level of functional independence of the patients and the follow-up time (in discharge and after 90 days), for both mRS (0-2), ($r=-0.56$, $p<0.05$) and mRS (3-5), ($r=-0.43$, $p<0.05$). With normal brain CT in hospitalization are 31.3% of the patients and those with early signs of AIS or already formed ischemic region are 68.8% (table 5). This can be explained with the fact that during the last few years the time from the symptoms' onset to the arrival in the hospital and respectively to the CT performance has been increased (table 3 and 5). The prolonged therapeutic time from 3 to 4.5 hours allows to detect an increasing number of patients with early signs of AIS or already formed ischemic region, not larger than 1/3 of the cerebral hemisphere ($r=+0.32$; $p<0.01$). According to the protocol control CT is conducted on the 24th hour after the thrombolysis. In 84.9% of the patients an ischemic zone is observed.

Symptomatic intracerebral haematomas are observed in 11 (6.6%) of all thrombolysed patients for the described five-year period During hospita-

Таблица 4. Неврологичен дефицит по NIHSS-скалата при хоспитализация и при дехоспитализация.
Table 4. Neurological Deficit estimated by NIHSS Scale at Admission and Hospital Discharge.

NIHSS Точки/points	n	2009	2010	2011	2012	2013
при постъпване/Admission	166	12.0 ± 8.1 n=16	11.9 ± 9.7 n=26	13.5 ± 7.3 n=28	13.8 ± 7.1 n=47	15.5 ± 5.9 n=49
при изписване/Hospital Discharge	134	5.7 ± 4.7 n=15	6.4 ± 3.7 n=21	5.1 ± 4.5 n=22	6.7 ± 5.3 n=37	8.7 ± 6.7 n=39

случаи причината е липса на реканализация, развитие на малигнен мозъчен оток и последващо церебрално вклиняване, мозъчносъдова патология и тежка коморбидност, довела до леталния изход.

Обсъждане

Настоящото проучване потвърждава добрия терапевтичен ефект на лечението с интравенозната тромболиза с rt-PA, приложена до 4.5 часа от началото на ОИМИ. Както показват други проучвания, тя подобрява ранния и късния функционален изход от инсулта, има добър профил на безопасност и ниско ниво на хеморагични усложнения [26].

Международни проучвания показват, че редица обективни фактори ограничават приложението на ТЛ при ОИМИ [7, 8] – сред тях краткият терапевтичен времеви прозорец и множеството допълнителни контраиндикации играят ключова роля [25]. Проучването на Eissa и съавт. [7] при 2165 пациенти показва, че поради контраиндикации са били изключени 13% от кандидатите за ТЛ, а според Barber и съавт. [4] – броят им достига до 31%. Независимо от ТЛ лечение обаче една трета от болните са останали функционално зависими или са починали [8], което определя ниския процент на ТЛ дори сред хоспитализирани болни в рамките на времевия терапевтичен прозорец [25] – процентът им варира от 1 до 10 в различните държави (в Австралия е около 3%, в САЩ – около 2%, в Австрия – 12.8%) [9]. В някои страни това лечение все още не се прилага – например в Грузия.

Нашите резултати показват, че от всички пациенти с остър ИМИ, хоспитализирани през периода 2009–2013 г. във Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, ТЛ с Actilyse® са получили само 3.1%. Пациентите, подходящи за лечение с Actilyse, не пристигат навреме в

lization 19.27% (32/166) of the patients died, as the intracerebral hemorrhage was cause for death in 8 of them. In the other cases the reason is lack of recanalization, malignant brain edema, followed by herniation, cerebrovascular pathology and severe comorbidity, leading to death.

Discussion

Our current study confirms the good therapeutic effect of intravenous thrombolysis with rt-PA, applied up to 4.5 hours from the onset of AIS. As shown in other studies this treatment improves early and late functional outcome after stroke, has a good safety profile and low level of hemorrhagic complications [26].

International studies demonstrate that several objective factors limit the application of thrombolysis in AIS [7, 8], among them short therapeutic time window and many additional contraindications have a key role [25]. In Eissa et al. study [7] including 2165 patients, 13% were excluded due to contraindications, and in Barber et al. study [4] – the number of excluded achieved 31%. Regardless of thrombolytic therapy one third of the patients remain functional dependent or die [8], which indicates the low percentage of thrombolysis even in hospitalized patients [25] – the percentage varies from 1 to 10 in different countries (in Australia is around 3%, in USA – around 2%, in Austria – 12.8%) [9]. In some countries this kind of treatment is not even applied – for example in Georgia.

Our results demonstrate that from all patients with AIS, hospitalized between 2009 and 2013 in Second Clinic of Neurology with ICU at the University Hospital “St. Marina” – Varna, thrombolysis with Actilyse® received only 3.1%. Patients suitable for treatment with Actilyse don't arrive in time in the hospital's ER. The trend for small increase of i.v. thrombolysis between

Таблица 5. Резултати от КТ на глава при хоспитализацията и на 24-тия час след ТЛ.

Table 5. Results from CT Scan of the Brain by Hospitalization and 24 Hours after TL.

Резултати от КТ на глава/ Results from CT Scan of the Brain	n	%
КТ при постъпване/ by Hospitalization		
Нормален / Normal	52	114
Ранни белези или исхемична зона / Early Signs or Ischemic Zone	31.3	68.6
КТ на 24-тия час след ТЛ / within 24 hours after the TL		
Нормален / Normal	14	8.5
Исхемична зона / Ischemic Region	141	84.9
Кръвоизлив / Intracerebral Hemorrhage	11	6.6
Умрели / Died	32	19.27
Хирургична интервенция / Surgical Intervention	1	0.6

СПО на болницата. Тенденцията за слабо нарастване на интравенозната ТЛ през 2009–2013 г. се свързва със съвместните усилия на екипите на бърза медицинска помощ и създадения интердисциплинарен алгоритъм на поведение с 24-часова обезпеченост с лабораторни и невроизобразяващи изследвания.

Проучването SITS – VISTA при 30 000 пациенти установява, че лекуваните с ТЛ имат по-добри клинични резултати независимо от тяхната възраст [28]. Установява се, че благоприятният изход, оценяван със скалата на Ранкин на 3-я месец от лечението, е по-добър при по-ранно започване на ТЛ и по-лек неврологичен дефицит, оценяван с NIHSS скалата. Проучванията ECASS, NINDS, ATLANTIS и EPITHET показват, че няма полза от приложение на rt-PA след 270 min, тъй като рисковете могат да надвишат ползата [6, 11, 16, 21].

Нашите резултати показват, че в сравнение с 2009 година средното време от начало на симптомите до постъпване в СПО и започване на ТЛ нарастват, което е резултат от разширяване на терапевтичния прозорец за приложение на ТЛ до 4.5 часа. Въпреки удължаването на терапевтичния прозорец, процентът на интракраниални хеморагии не е нараснал – 6.6%. Такъв процент съобщават и повечето световни центрове, в които се провежда тромболиза. Това се отнася и за процента на смъртните случаи след лечението.

Средното време от начало на симптомите до започване на лечението е 151.4 мин. NIHSS при постъпване е средно 13.3 точки, а при изписване 5.9 точки, т.е. имаме намаление със средно 7.4 точки. Сравнение между резултатите в нашия център, с тези от други проучвания за ТЛ при болни с ОИМИ са показани на таблица 6.

В сравнение с международните проучвания, нашето изследване показва сходни резултати за средното време от начало на симптомите до започване на ТЛ, сходна тежест на инсульта, оценяван със скалата NIHSS

2009 and 2013 is a result of the joint efforts of the different emergency teams and created interdisciplinary algorithm of conduct with 24-hour secured laboratory and neuroimaging tests.

The SITS – VISTA study with 30,000 patients determines that treated with thrombolysis patients have better clinical outcome regardless of their age [28]. It is established that a favorable outcome, evaluated by mRS 3 months after the treatment, is more probable after early thrombolytic onset and in lighter neurological deficit estimated with NIHSS. The ECASS, NINDS, ATLANTIS and EPITHET studies demonstrate that there is no benefit from applying the rt-PA after 270 min., as the risks can surpass the benefit [6, 11, 16, 21].

Our results show, that in comparison to 2009 the mean time from the symptoms' onset to the arrival in ER and starting the thrombolysis have increased as result of prolonged therapeutic window to up to 4.5 hours. Despite of prolonged time window the percentage of intracranial hemorrhages has not increased – 6.6%. The same percentage is reported from the most world centers conducting thrombolysis. The same applies for mortality rate percentage after thrombolysis.

The mean time from the symptoms' onset to the treatment beginning is 151.4 min. The mean NIHSS in admission is 13.3 points and in discharge – 5.9 points, which means that we have a decrease of 7.4 points. Comparison between our results and the results from other centers is shown on table 6.

In comparison to international studies, our investigation shows similar results for mean time from the symptoms' onset to the start of the thrombolysis, similar severity of stroke, estimated with NIHSS and lower mean age of thrombolysed patients, which can be the reason for the lower mortality rate in our contingent. The frequency of the intracranial hemorrhages is in the same range as in literature's data.

The significance of early CT signs in AIS is contradictory regarding the risk of intracranial hemorrhages [1, 27, 28]. In our study 68.6% of

Таблица 6. Сравнителен анализ на резултатите от собствените и други проучвания с ТЛ.

Table 6. Analysis of own results and results of some thrombolytic studies.

Проучване	Брой пациенти/	Средна възраст/	NIHSS	Средно време до ТЛ Mean Time to TL (min)	Интрацеребрална хеморагия/ ICH	Смъртност - 90 ден/ Died in 90 th day
Study	Number of Patients	Mean Age				
STARS [1]	389	69	13	2h 44 min	3.3%	13.0%
CASES [27]	1135	73	14	2h 35 min	4,6%	22.3%
SITS-MOST [28, 29]	6483	68	12	2h 20 min	7.3%	11.3%
УМБАЛ „Св. Марина”	166	63	13	2h 52 min	6.6%	8.9%

и по-млада средна възраст на тромболизираните пациенти, която е възможна причина за по-ниската смъртност след нашия контингент. Честотата на симптоматичните интракраниални кръвоизливи сходна с цитираните в литературата данни.

Значението на раните КТ белези при ОИМИ са противоречиви по отношение на риска от интрацеребрални хеморагии [1, 27, 28]. При нашето проучване рани белези за исхемия са имали 68.6% от болните, което контрастира с релативно ниските проценти на смъртност и хеморагични компликации.

Европейската асоциация по инсулти (ESO) препоръчва непрекъснат контрол над рутинната употреба на тромболитично лечение при ОИМИ. Пример за това е регистърът International Stroke Thrombolysis Register (SITS), създаден за контрол на безопасността и ефикасността на рутинната терапевтична употреба на rt-PA при остър исхемичен инсулт. От 2011 г. Университетската болница за активно лечение "Света Марина" е регистрирана като център в регистъра SITS, в който към 2014 г. участват 1134 центъра. От края на 2013 г. са включени още пет центъра от България, които предстои да бъдат анализирани. Центърът във Варна е сред първите в Европа по брой на 3-месечно проследени пациенти след ОИМИ.

В заключение, изследването показва релативно ниска честота на лечение с интравенозна ТЛ при ОИМИ и сходна честота на усложненията спрямо други международни проучвания. Независимо от положителната тенденция за развитие на ТЛ в нашия център, необходими са комплексни усилия за обучение на населението, подобряване на работата и координиране на екипите, ангажирани с диагностиката и лечението на ОИМИ.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Albers G, Bates V, Clark W, Bell R, Verro P, Hamilton S. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *J Am Med Assoc* **283**, 2000:1145–1150.
2. Andonova S, Kirov F, Minchev D, Bachvarov Ch, Georgieva V, Bocheva D. Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Cerebral Stroke – a Pilot Study. *Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **6**, 2010:15–19.
3. Bansal S, Kiranpal S, Sangha KS, Pooja Khatri P. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiovasc Drugs* **13**, 2013:1–13.
4. Barber P, Zhang J, Demchuk A, Hill M, Buchan A. Why are stroke patients excluded from TPA therapy?: an analysis of patient eligibility. *Neurology* **56**, 2001:1015–1020.
5. Ciccone A. Consent to thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial to practice. *Lancet Neurology* **2**, 2003: 375–78.
6. Clark WM, Wissman S, Albers G. Intravenous rt-PA for acute ischemic stroke beyond 3-hours. (ATLANTIS). *JAMA* **282**, 1999:2019–2016.
7. Eissa A, Krass I, Bajorek B. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **37**, 2012: 620–629.
8. Eissa A, Krass I, Bajorek B. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **23**, 2012:211–221.
9. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matošević B. For the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Stroke Thrombolysis: Having More Time Translates Into Delayed Therapy. *Stroke* **41**, 2010:2–5.
10. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, Mishra NK, Shuaib A, Wahlgren NG, Weimar C, Lees KR. Thrombolysis in Stroke Despite Contraindications or Warnings? *Stroke* **44**, 2013: 727–733.
11. Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (ECASS). *JAMA* **274**, 1995:1017–1025.
12. Kirmani J. F., Alkawi A, Panezai S et al. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke. *Neurology* **79**, 2012:119–125.
13. Mishra N, Ahmed N, Andersen G. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* **40**, 2013:134–156.
14. Molina C. Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke: Current Pharmacological and Mechanical Approaches. *Stroke* **42**, 2011:16–19.
15. Mullen M, Pisapia J, Tilwa Sh. Systematic Review of Outcome After Ischemic Stroke Due to Anterior Circulation Occlusion Treated With Intravenous, Intra-Arterial, or Combined Intravenous + Intra-Arterial Thrombolysis. *Stroke* **43**, 2012:2350–2355.
16. NINDS Investigators – Donnan J, Davis S, Kaste M. Efficacy of tissue plasminogen activator for stroke. *N ENGL J Med* **333**, 1995:1581–1514.
17. Prazdnizkova V, Alashev M, Shalagina A, Volkova I. Analysis of factors influencing the early efficiency of systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* **3**, 2013: 32–35.

18. Ramaiah S, Yan B. Low-Dose Tissue Plasminogen Activator and Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations: A Review *Cerebrovasc Dis.* **4**, 2013:161–166.
19. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J. Update on the third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke and baseline features of the 3035 patients recruited. *Biomed central* **12**, 2011:1–9.
20. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R. Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke: Predicting Response to Thrombolysis and Clinical Outcomes. *Stroke* **44**, 2013:99–104.
21. Schellinger P, Hacke W, Fiebach J. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute stroke. (ECASSIII). *N Engl J Med* **359**, 2008:2839–2841.
22. Seet R, Rabinstein A. Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis* **34**, 2012:106–114.
23. Titianova E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **6**, 2010:9–14.
24. Titianova E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis problems and perspectives. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **5**, 2009:122–123.
25. Uyttenboogaart M, Luijckx J. Intravenous thrombolysis for patients with ischaemic stroke on antiplatelet therapy: a blessing in disguise? *European Journal of Neurology* **17**, 2010:177–178.
26. Willey J, Petersen N, Dhamoon M, Stillman J. Safety of thrombolysis in patients over the age of 80. *Neurologist* **18**, 2012:99–101.
27. Hill M, Buchan A. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* **172**, 2005:1307–1312.
28. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* **369**, 2007:275–282.
29. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford G, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Köhrmann M, Larrue W, Lees K, Machnig T, Roine R, Toni D, Vanhooren G. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* **39**, 2008:3316–3322.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Силва Андонова, дм
Втора Неврологична клиника
УМБАЛ „Св. Марина“
Бул. „Хр. Смирненски“ 1
9010 Варна
Тел: 052 978236
E-mail: drsilva@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. S. Andonova, MD, PhD
Second Neurology Clinic
University Hospital “St. Marina”
1 “Hristo Smirnenki” Str.
9010 Varna, Bulgaria
Tel: +359 52 978236
E-mail: drsilva@abv.bg

Декомпресивна краниектомия при остър исхемичен инсулт – клиничен случай

**С. Андонова¹, П. Кирилова¹, Е. Калевска¹, М. Петкова¹,
Цв. Цветков¹, М. Новакова², Т. Георгиев²**

¹Втора клиника по неврология с ОИЛНБ,

²Център по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Ключови думи:
декомпресивна
краниектомия,
исхемичен инсулт

Цел: Да се обсъдят терапевтичните възможности за лечение на малигнен инфаркт при остра оклузия на M₁ сегмента на средна мозъчна артерия.

Контигент и методи: Представен е 35-годишен пациент с внезапно настъпила левостранна централна хемиплегия, при който е проведена интравенозна тромболиза с rt-PA.

Резултати: Поради прояви на общомозъчна симптоматика, персистиране на тежък двигателен дефицит в първите 24 часа от лечение с тромболиза и МРТ данни за обширен мозъчен оток, при пациента е проведена декомпресивна краниектомия. Постоперативно се наблюдава пълно обратно развитие на общомозъчната симптоматика и частичен регрес на огнищните неврологични прояви.

Обсъждане: Представеният клиничен случай подкрепя необходимостта от провеждане на декомпресивна краниектомия при болни с исхемичен мозъчен инсулт и обширен мозъчен оток след тромболиза. Индикациите за провеждането на тази животоспасяваща процедура са обект на дискусия.

Decompressive Craniectomy in Ischemic Stroke – a Case Report

**S. Andonova¹, P. Kirilova¹, E. Kalevska¹, M. Petkova¹,
Ts. Tsvetkov¹, M. Novakova², T. Georgiev²**

¹Second Neurology Clinic, University Hospital “St. Marina” – Varna,

²Center of Diagnostic Imaging, University Hospital “St. Marina” – Varna

Ключови думи:
decompressive
craniectomy,
stroke

Objective: To discuss the therapeutic possibilities for treatment of malignant infarction after occlusion of M₁ portion of the Middle Cerebral Artery (MCA).

Material and methods: The study presents in a 35-year-old patient with acute ischemic stroke and acute left sided hemiparesis. Intravenous rt-PA thrombolysis by protocol is performed.

Results: A decompressive craniectomy is performed because of loss of consciousness, persisting severe motor deficit in the first 24 hours after the thrombolysis and MRI evidence of extensive brain edema. Postoperatively a complete restoration of consciousness and partial regression of focal neurological signs are observed.

Discussion: The presentation of this clinical case supports the necessity of decompressive craniectomy in patients with acute ischemic stroke and massive brain edema after thrombolysis. The indications for this potential life-saving procedure are still debated.

Развитието на малигнен мозъчен инфаркт при тромбоза на дисталната част на вътрешната сънна артерия или проксималната част на средна мозъчна артерия е терапевтично предизвикателство, тъй като масивната мозъчна исхемия ограничава ефективността на медикаментозната терапия. При случаи със

Development of malignant cerebral infarction in distal portion of the internal carotid artery or proximal middle cerebral artery thrombosis is a therapeutic challenge as the massive cerebral ischemia limits the effectiveness of medication therapy. In cases of supratentorial infarctions resulting in death, the autopsy shows severe

супратенториални инфаркти, завършили летално, патологоанатомично се описва наличие на тежък мозъчен оток, довел до херниране на мозъчните структури през тенториума или фалкса, както и на стволите структури през тилния отвор. Най-често транстенториалното херниране е посочено като вероятна причина за смърт в много от случаите със злокачествен мозъчен инсулт [4, 7, 9]. Клиничната картина се характеризира с нарастване на общомозъчните прояви до кома, прогресия на огнищната неврологична симптоматика и прояви на стволна дисфункция. В подкрепа на клиничната картина са и невроизобразяващите изследвания. Обширният инфаркт на средна мозъчна артерия (СМА), ангажиращ повече от 50% от територията на съда, може да се визуализира чрез компютърна томография (КТ) на главен мозък при 70% от пациентите [19, 21]. Откриването на хиподензна зона в паренхима с размери над 50% от територията на СМА е сигурен индикатор за малигнен инфаркт, свързан с тежка инвалидизация или смърт. Приема се, че белези на обширен исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) са хипердензен сигнал на СМА, исхемия с размери над 1/3 от басейна на СМА и хиподензни базални ганглии. Клинични проучвания при болни с малигнен инфаркт на СМА показват, че провеждането на декомпресивна краниектомия е животоспасяващо и може да намали значимо смъртността [1, 13]. Диагнозата се базира на клинични и КТ/МРТ промени. Представеният клиничен случай демонстрира терапевтичните възможности на декомпресивната краниектомия и поставя въпроси за времето и индикациите за нейното провеждане. Приема се, че ранното оперативно лечение е свързано с по-добра прогноза макар, че оптималният времеви прозорец за провеждане на интервенцията е все още дискутабилен [5, 6, 8, 11].

Контингент и методи

Изследван е мъж на 35 години, постъпил за първи път във Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна с оплакване от внезапно настъпила слабост на левите крайници на фона на високи стойности на артериалното налягане. Налице са множество рискови фактори за мозъчносъдова болест – артериална хипертония, дислипидемия, наднормено тегло. Проведено е насочено параклинично изследване на кръвна картина, биохимия и коагулационен статус. Магистралните артерии на главата са изследвани с цветно дуплекс-скениране при използване на 7.5 MHz сонда с апарат Sonix SP (Канада). С B-mode

cerebral edema leading to herniation of cerebral structures through the tentorium or falx and brainstem structures through the foramen magnum. Transtentorial herniation has been cited as the probable cause of death in many cases of malignant stroke [4, 7, 9]. The clinical picture is characterized by changes in consciousness, progressive focal neurologic symptoms and brainstem dysfunction. Neuroimaging studies support the clinical picture. Extensive MCA infarction (more than 50% of its territory) with edema can be identified on CT scans in approximately 70% of the cases [19, 21]. Parenchymal hypodensity in greater than 50% of MCA territory is highly indicative for a progressive clinical course, leading to severe disability or death. It's assumed that signs for extensive MCA infarction are: hyperdensity of the MCA, parenchymal hypodensity in greater than 1/3 of the MCA territory, hypodensity of basal ganglia. Clinical trials in patients with malignant MCA infarction show that decompressive craniectomy is life-saving and can significantly reduce mortality [1, 13]. Diagnosis is based on clinical and CT/MRI changes. The presented clinical case shows the therapeutic possibilities of the decompressive craniectomy and raises questions about this procedure's timing and indications. It's considered that the early treatment is linked with a better prognosis, although the optimal time window for performing surgery is still debated [5, 6, 8, 11].

Material and Methods

A 35-year-old male admitted for the first time in Second Neurology Clinic in the University Hospital “St. Marina” – Varna with sudden weakness of the left extremities based on high blood pressure was examined. There were many risk factors for cerebrovascular disease: arterial hypertension, dyslipidemia, obesity. A pointed laboratory examination of complete blood count, biochemistry and coagulation status was performed. Main head arteries were examined with Sonix SP (Canada) by color coded duplex scanning using 7.5 Hz transducer. The thickness of the carotid artery intima-media complex was measured by B-mode imaging in real-time using a standard program for automatic averaging of values. With pulse Doppler sonography speed parameters of blood flow were measured. Neuroimaging examination of the brain was conducted by 1.5 Tesla MRI (GE HTX Sigma – USA). An ischemic stroke in the territory of the MCA was diagnosed and confirmed by CT scan of the brain. All criteria of the National Health Insurance Fund for thrombolytic therapy

изобразяване в реално време е измервана дебелината на интима-медия комплекса на сънните артерии по стандартен метод с програма за автоматично осредняване на стойностите. С пулсова доплерова сонография са определени скоростните параметри на кръвния ток. Образно изследване на главния мозък е проведено с 1.5 Тесла МРТ (GE HTX Sigma-USA). Поради диагностициране на исхемичен мозъчен инсулт в басейна на СМА, потвърден с КТ на главния мозък, и покриване на всички критерии за тромболитично лечение по протокола на НЗОК, при болния е приложена интравенозна тромболиза с rt-PA.

Резултати

При постъпването болният е в ясно съзнание и с левостранна централна хемиплегия с давност от около час преди хоспитализацията. Резултатите от изследването на кръвната картина са в норма. Установява се дислипидемия. Поради липса на противопоказания и след подписано информирано съгласие от страна на близките при пациента е проведена интравенозна тромболиза. Следващите 24 часа показват стабилност на огнищната неврологична симптоматика. Поради влошаване на общомозъчна симптоматика и поява на сопор, се провежда спешна МРТ и МРА, които показват персистираща исхемия в басейна на дясна СМА, тежък мозъчен едем и белези за хеморагично инфарктиране (фиг. 1). След консулт с неврохирург на третия ден от хоспитализацията при пациента е проведена декомпресивна краниектомия. Постепенно състоянието на болния се стабилизира – наблюдава се пълно обратно развитие на общомозъчните прояви като персистира тежка левостранна централна хемипареза до плегия за ръката (Rankin score 5). Значително подобрение на функционалния двигателен дефицит (Rankin score 3) се отчита на третия месец след инцидента.

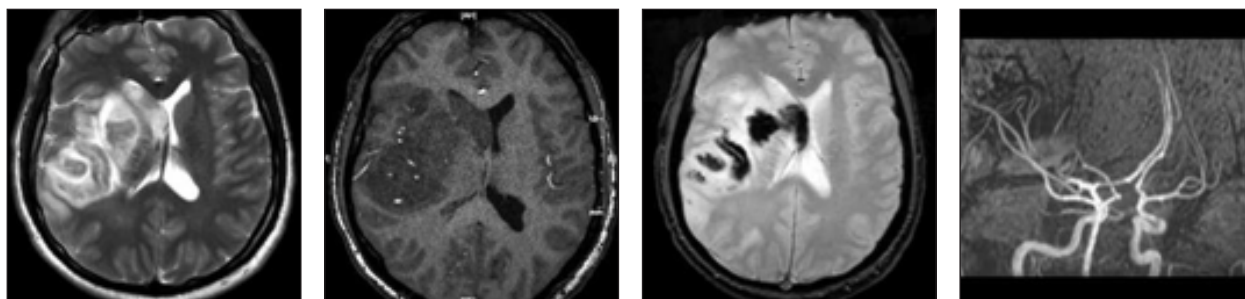
were met and the patient underwent intravenous thrombolysis with rt-PA by protocol.

Results

In admission the patient was conscious, with an acute left-sided hemiplegia. The laboratory blood results were normal except for dyslipidemia. In absence of contraindications and after signing an informed consent from the patient's relatives, intravenous thrombolysis was performed. In the next 24 hours after the thrombolysis there was no change in the focal neurological deficit. Emergency MRI and magnetic resonance angiography (MRA) were performed because of worsening signs of increased intracranial pressure, showing persisting ischemia in the MCA territory, severe cerebral edema and signs of haemorrhagic infarction (fig. 1). On the third day after the symptoms onset and following a neurosurgical consultation, the patient underwent decompressive craniectomy. In the next few days the patient's condition improved with full regression of edema but persisting severe left central hemiparesis to hand monoplegia (Rankin score 5). An improvement of focal neurological symptoms after three months to mild central left-sided hemiparesis was reported (Rankin score 3).

Discussion

Malignant cerebral ischemia occurs in a significant number of patients with acute cerebrovascular incidents. The mortality rate in those patients is very high due to progressive, severe cerebral edema. In these patients decompressive craniectomy is indicated and is applied after an exact clinical and neuroimaging evaluation. The optimal treatment of brain edema includes osmotherapy with mannitol, blood pressure control, head elevation to 30°, maintenance of normothermia, normoglycemia and normovolemia. It's considered that the early decompressive craniectomy leads to better



Фиг. 1. МРТ на главен мозък с данни за остър исхемичен инсулт в басейна на дясна СМА, хеморагично инфарктиране и дислокация.

Fig. 1. MRI of the brain – ischemic stroke in MCA territory with hemorrhagic transformation and displacement on the left.

Обсъждане

Малигнена мозъчна исхемия се среща при значителен брой пациенти с остър мозъчносъдов инцидент, при които смъртността е много висока поради прогресивно развитие на мозъчен оток. При тях е показано прилагането на декомпресивна краниектомия след преценка на клиничната картина и резултатите от невроизобразяващи изследвания. Оптималното лечение на мозъчния оток включва терапия с манитол, стриктен контрол на артериалното налягане, повдигане на главата на 30°, поддържане на нормотермия, нормогликемия, нормоволемия. Показано е, че ранната декомпресивна краниектомия води до по-добри резултати, а при някои пациенти – тя е животоспасяваща. Изходът от оперативното лечение се повлиява в значителна степен от усложненията от самата процедура – недостатъчна декомпресия, инфекция, кръвоизлив, субдурален кръвоизлив, развитие на контралатерална ликворна колекция [12, 14]. Напредналата възраст, по-тежкия двигателен дефицит, по-голямата продължителност на интензивното лечение и по-продължителната механична вентилация се асоциират с по-лоша прогноза за крайния изход от заболяването и качеството на живот при тези болни [2, 3, 16, 18].

В заключение, хирургичната декомпресия в рамките на първите 48 часа от началото на инсулта намалява значимо риска от смърт и тежката инвалидизация при пациентите с малигнен инфаркт в територията на вътрешната сънна артерия или M₁ сегмента на средна мозъчна артерия. Индикациите и времето за провеждане на такава процедура при пациенти с малигнени инфаркти са обект на дискусия. Необходими са бъдещи проучвания върху дългосрочния ефект от декомпресивната краниектомия, свързан с качеството на живот на пациентите и техния функционален дефицит.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Akins PT, Guppy KH. Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocrit Care* **9**, 2008: 269–276.
2. Arac A, Blanchard V, Lee M, Steinberg GK. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurg Focus* **26**, 2009:E3 1–6.
3. Arnaout OM, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Decompressive hemicraniectomy after malignant middle cerebral artery infarction: rationale and controversies. *Neurosurg Focus* **30**, 2011:E18 1–5.
4. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP. Mechanism and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke* **12**, 1981: 474–477.
5. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ. One-year outcome after decompressive surgery for nondominant hemispheric infarction. *Neurosurg* **40**, 1997:1168–1176.
6. Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D. Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg* **112**, 2010:1120–1124.
7. Danish SF, Barone D, Lega BC, Stein SC. Quality of life after hemicraniectomy for traumatic brain injury in adults. A review of the literature. *Neurosurg Focus* **26**, 2009: E2 1–5.
8. Doerfler A, Forsting M, Reith W, Staff C, Heiland S, Schaeßitz WR, von Kummer R, Hacke W, Sartor K. Decompressive craniectomy in a rat model of “malignant” cerebral hemispherical stroke: experimental support for an aggressive therapeutic approach. *J Neurosurg* **85**, 1996:853–859.
9. Engelhorn T, Doerfler A, Kastrup A. Decompressive craniectomy, reperfusion, or a combination for early treatment of acute “malignant” cerebral hemispheric stroke in rats? Potential mechanisms studied by MRI. *Stroke* **30**, 1999: 1456–1463.
10. Foerch C, Lang JM., Krause J, Raabe A, Sitzer M, Seifert V, Steinmetz H, Kessler KR. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg* **101**, 2004:248–254.
11. Forsting M, Reith W, Schaeßitz WR. Decompressive craniectomy for cerebral infarction: an experimental study in rats. *Stroke* **26**, 1995:259–264.
12. Frank JL, Krieger D, Chyatte D. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from massive hemispheric infarction: a proposed multicenter, prospective, randomized study. *Stroke* **30**, 1999:243.
13. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* **35**, 2004:539–543.
14. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* **53**, 1996:309–315.
15. Heros RC. Surgical treatment of cerebellar infarction. *Stroke* **23**, 1992:937–938.
16. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* **8**, 2009:326–333.

17. Jourdan C, Convert J, Mottolese C. Evaluation of the clinical benefit of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment. *Neurochirurgie* **39**, 1993:304–310.
18. Jattler E, Büssel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W, Unterberg A. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* **6**, 2011:79–86.
19. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abburi R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* **32**, 2001:2117–2123.
20. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* **30**, 1999:287–292.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Силва Андонова, дм
Втора Неврологична клиника
УМБАЛ „Св. Марина“
Бул. „Хр. Смирненски“ 1
9010 Варна
Тел: +359 52 978236
E-mail: drsilva@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. S. Andonova, MD, PhD
Second Neurology Clinic
University Hospital “St. Marina”
1 “Hristo Smirnenski” Str.
9010 Varna, Bulgaria
Phone: +359 52 978236
E-mail: drsilva@abv.bg

**Информация за обучение
по високоспециализираните дейности в неврологията
през 2014-2015 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
19–21 ноември 2014 г.

“Теоретични основи на невросонологията”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
1–5 декември 2014 г.

“Клинична невросонология”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
23–27 март 2015 г.

“Клинична електромиография”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
16–18 февруари 2015 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

Микроваскуларни нарушения при вибрационна болест от локално вибровъздействие

Зл. Стойнева

*Клиника по професионални заболявания, УМБАЛ "Св. Иван Рилски",
Медицински университет – София*

Ключови думи:

вибрационна болест
от локални вибрации,
капиляроскопия,
лазерна доплерова
флоуметрия,
термография

Цел: да се оценят микроваскуларните морфологични и функционални промени при болни с вибрационна болест от локално вибровъздействие.

Материал и методи: Изследвани са 30 болни с вибрационна болест от локално вибровъздействие и 30 здрави лица. След аклиматизация към лабораторните условия на всички е направена капиляроскопия и инфрачервена термография с последваща лазерна доплерова флоуметрия. Капиляроскопия на епонихиума на пръстите на ръцете е извършена със светлинен микроскоп с 30х до 60х увеличение. Кожният кръвен ток на воларната страна на върха на пръстите е мониториран чрез лазер-доплеров флоуметър Periflux4001 като изходна стойност и по време на спускане на ръцете под нивото на сърцето за изследване на вено-артериолария микроциркулаторен отговор.

Резултати: Преобладават спастични капиляри или капилярна дилатация и заплетеност при болните с вибрационна болест от локални вибрации ($p < 0.001$). Достоверно по-ниски са стойностите на изходната кожна перфузия и повърхностна температура на пръстите на болните спрямо контролните здрави лица. Вено-артериоларните показатели са значимо абнормни. Липса на вено-артериоларен рефлексен отговор е установен при 36.7% от болните, показателна за локална вазомоторна дисфункция вследствие постганглионарна симпатикова недостатъчност със снижен съдов тонус или променени микроваскуларни гладкомускулни отговори. Установена е отрицателна корелация между нарастващите капилярни абнормности с намалението на кръвния ток в покой и микроваскуларните отговори при вено-артериоларния рефлексен тест.

Обсъждане: Оценката на нутриционното капилярно кожно кръвообращение чрез капиляроскопия и общия кожен кръвен ток, включващ и нутриционните, и терморегулаторните кожни съдове, чрез лазерна доплерова флоуметрия и инфрачервена термография дава пълна информация за кожната микроциркулация и вазомоторна функция. Оценката на морфологията и функцията на кожните микросъдове има съществено значение за диагнозата, прогнозата и лечението на болните с вибрационна болест от локално вибровъздействие.

Microvascular Disorders in Hand-Arm Vibration Syndrome

Z. Stoyneva

*Clinic of Occupational Diseases, University Hospital "St. Ivan Rilsky",
Medical University – Sofia, Bulgaria*

Ключови думи:

capillaroscopy,
hand-arm vibration
syndrome,
laser Doppler flowmetry,
microcirculation,
thermography

Objective: to assess microvascular morphological and functional changes in patients with hand-arm vibration syndrome (HAVS).

Material and Methods: Thirty HAVS patients and 30 healthy controls were included. After acclimatization, all subjects underwent nailfold capillaroscopy (NFC) and infrared thermography followed by laser Doppler flowmetry measurement. NFC was performed with a microscope under 30x to 60x magnification in the eponychium of the fingers. Skin blood flow of the volar part of the fingertips was measured using laser Doppler flowmeter Periflux4001 at baseline and by lowering the arm from heart level hanging to test skin venoarteriolar microcirculatory responses.

Results: Spastic narrowed capillaries or capillary dilatation and tortuosity with pericapillary oedema prevailed in the HAVS patients ($p < 0.001$). The initial mean fingertip skin perfusion and skin temperatures in HAVS patients were significantly lower compared to the healthy controls. The veno-arteriolar indices were significantly

abnormal. Loss of veno-arteriolar reflex responses was established in 36.7% of vibration induced secondary Raynaud's phenomenon patients proving local vasomotor dysfunction reflecting either postganglionic sympathetic insufficiency with vascular tone failure or altered microvascular smooth muscle cells' responses. A negative correlation was found between increasing capillary abnormalities and decreasing flow rates at rest and skin blood flow responses in venoarteriolar reflex test.

Discussion: The assessment of nutritional capillary skin blood flow by capillaroscopy and global skin blood flow including thermoregulatory microcirculation by Doppler flowmetry and infrared thermography give thorough information about skin microvascular circulation and vasomotor function. Morphological and functional assessment of the cutaneous microvasculature has a crucial significance for diagnosis, prognosis and treatment of patients with hand-arm vibration syndrome.

Микроваскуларните увреждания и дисфункции са част от морфологичните и функционалните отличителни характеристики на вибрационната болест от локално вибровъздействие, която е специфично професионално заболяване, предизвикано от експозиция на вибрации в условията на труда. Характеризира се с периферни съдови, нервни и мускулно-скелетни нарушения в горните крайници. Микроваскуларните промени се изразяват в спазъм, феномен на Рейно или тромбоза вследствие експозиция на вибрации.

Редица регулаторни фактори участват в патофизиологичните механизми на вибрационно обусловените микроваскуларни промени. Установен е автономен дисбаланс с увеличена симпатикова активност или парасимпатикова депресия вероятно вследствие свръхстимулация на корпускулите на Пачини [1, 9]. Описани се механични увреждания на кръвоносните съдове, вазорегулаторните нервни елементи, особено на симпатиковите вазоконстрикторни нерви и рецептори в пръстите, на кожните периваскуларни нерви, съдържащи невропептида с мощно вазодилаторно действие – калцитонин генно-свързан пептид [2, 3, 6, 10]. Увреждат се нервните влакна и рецептори, медиращи болка, температурните нервни окончания, механорецепторите в пръстите на ръцете [5]. Невралният дефицит в кожата на пръстите на ръцете при болни с вибрационна болест функционално отговаря на редуцирана възможност за разпространяване на аксон-рефлексния вазодилаторен отговор [4]. Различни степени и форми на ендотелно увреждане и дисфункции произтичат в резултат на експозиция на локални вибрации [11].

Цел на проучването е да се оценят микроваскуларните морфологични и функционални промени при болни с вибрационна болест от локално вибровъздействие.

Материал и методи

Изследвани са 30 болни с вибрационна болест от локално вибровъздействие и 30 здрави лица. След аклиматизация към лабораторните

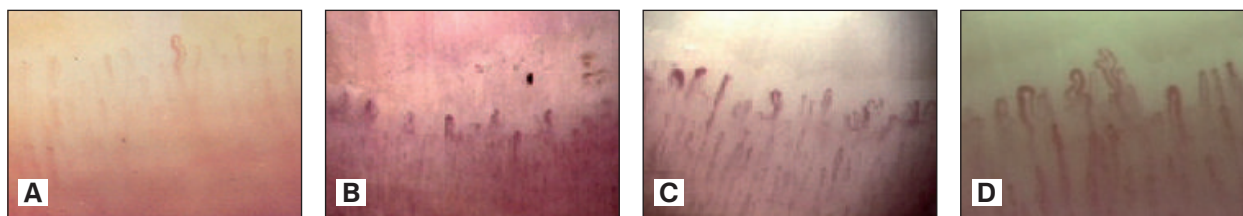
Microvascular damages and dysfunctions are some of the morphological and functional markers of hand-arm vibration syndrome (HAVS), a specific occupational disease caused by exposure to vibration at work, characterized by peripheral vascular, nervous and musculoskeletal abnormalities in the upper limbs. The microvascular changes are characterized by spasm, Raynaud's phenomenon, and thrombosis secondary to vibration exposure.

Many regulatory factors participate in pathophysiological mechanisms of vibration-induced microvascular changes. Autonomic dysbalance with increased sympathetic activity and/or parasympathetic depression, probably initiated by overstimulation of Pacinian corpuscles has been established [1, 9]. Mechanical damage to blood vessels, vasoregulatory nerve elements, especially sympathetic vasoconstrictor nerves and receptors in fingers and digital cutaneous perivascular nerves containing the neuropeptide with powerful vasodilator properties calcitonin gene-related peptide (CGRP) has been described [2, 3, 6, 10]. Pain-mediating nerve fibers and receptors, temperature nerve-endings, mechanoreceptors at the fingertips are affected by hand-arm vibration [5]. The neural deficit in digital skin of patients with VRP has a functional counterpart with reduced ability to propagate an axon-reflex vasodilator response [4]. Various degrees and forms of endothelial damage and dysfunctions may derive as a result of hand-arm vibration exposure [11].

The objective of the study is to assess non-invasively microvascular morphological and functional changes in patients with HAVS.

Material and Methods

Thirty HAVS patients and 30 healthy controls were included in the study. After acclimatization, all subjects underwent nailfold capillaroscopy, infrared thermography and fingertip laser Doppler flowmetry. The nailfold capillaroscopy was performed in the eponychium of the fingers with a microscope at 30x to 60x magnification. Skin blood flow of the volar part of the fingertips was measured in perfusion units (PU) using laser Doppler flowmeter Periflux4001 as initial values, at a temperature of 32°C with hands



Фиг. 1. Капилярографии при вибрационна болест. Спастични капиляри, единичен дилатиран капиляр (А). Къси, дилатирани, заплетени капиляри, намалени по брой или липсващи (В). Капилярен полиморфизъм – скъсени, спастични, дилатирани и аневризмални капиляри (С). Заплетени, дилатирани аневризмални капиляри (D).

Fig. 1. Capillarographies in HAVS patients. Spastic capillaries, a single dilated one (A). Shortened, dilated capillary loops, decreased number, loss of capillaries (B). Capillary polymorphism – shortened, spastic, dilated, aneurysmal capillaries (C). Tortuous, dilated and aneurysmal capillaries (D).

условия на всички е направена капиляроскопия и инфрачервена термография с последваща лазерна доплерова флоуметрия. Кожният кръвен ток на воларната страна на върха на пръстите на ръцете, изследван в перфузионни единици (PU), е мониториран чрез лазер-доплеров флоуметър Periflux4001 като изходна стойност, при температура от 32°C с ръце на нивото на сърцето върху стернума (PUh) и във висящо положение на ръката (PUd) за изследване на микроваскуларните рефлексни отговори (VAR). Изчислени са следните индекси: delta VAR (Δ VAR), изчислена чрез (PUd – PUh); процентна промяна на перфузията (%change) – $[(\Delta$ VAR/PUh).100] и веноартериоларен констрикторен отговор (VAC) – $[($ PUd/PUh)].

Резултати

Спастичните стеснени капиляри или капилярната дилатация и заплетеност с аневризми и перикапиларен оток са водещите отклонения при болните с вибрационна болест от локално вибровъздействие ($p < 0.001$) (фиг. 1).

Изходните стойности на кожната температура при болните с вибрационна болест са по-ниски от тези при контролните здрави лица. Установява се хипотермия в ръцете и особено в пръстите на ръцете при инфрачервена термография, представена на фиг. 2.

on the sternum (PUh) as a baseline and by lowering the arm from heart level hanging in dependency (PUd) to test skin venoarteriolar microcirculatory reflex responses (VAR). VAR indices were analyzed: delta VAR (Δ VAR) calculated as (PUd – PUh); percent change of perfusion (%change) – $(\Delta$ VAR/PUh).100; and venoarteriolar constriction response (VAC) – (PUd/PUh).

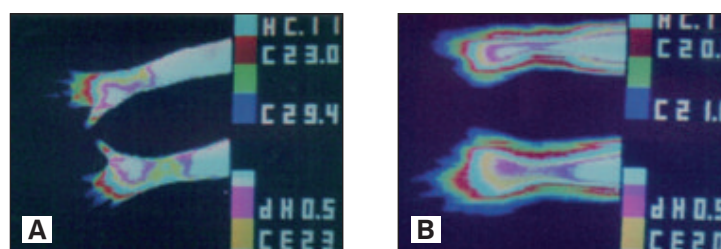
Results

The spastic narrowed capillaries or capillary dilatation and tortuosity with aneurysms and pericapillary oedema prevailed in the HAVS patients ($p < 0.001$) (fig. 1).

The initial mean skin temperatures in HAVS patients were significantly lower compared to the healthy controls. Hypothermy of the hands and especially of the fingers in HAVS patients was established by infrared thermography, seen in fig. 2.

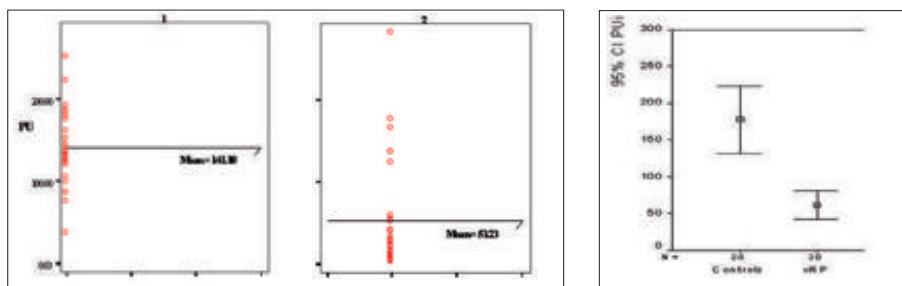
The fingertip skin perfusions were also significantly lower in patients than in healthy controls (fig. 3), but with wide overlap of the values in individual cases.

Changes in bodily parts' position related to the level of the heart cause local neural regulatory vasomotor responses. The dynamics of skin perfusion during venoarteriolar test is presented in figure 4. Venoarteriolar reflex responses to lowering the hands below heart's level suppose a decrease



Фиг. 2. Инфрачервена термография при болни с вибрационна болест. Термоампутация на дисталните фаланги на пръстите с температурен градиент китка-пръсти до 4°C (А). Термоампутация на пръстите и дисталната част на китката с температурен градиент китка-пръсти до 4.5°C (В).

Fig. 2. Infrared thermography in HAVS. Thermoamputation of the distal phalanges of the fingers with temperature gradient wrist-fingers up to 4°C (A). Thermoamputation of the fingers and distal palms with temperature gradient wrist-fingers up to 4.5°C (B).



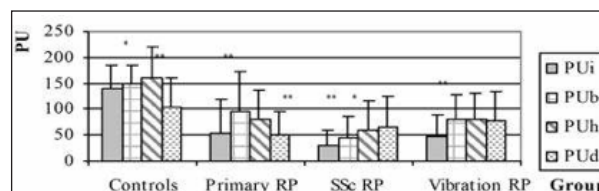
Фиг. 3. Изходна кожна перфузия. PU – перфузионни единици; 1 – група на здрави контроли; 2 – група на пациенти с вибрационна болест.

Fig. 3. Initial fingertip skin perfusion. PU – perfusion units; 1 – group of healthy controls, 2 – HAVS group.

Достоверно по-ниски са и стойностите на кожната перфузия на върховете фаланги на пръстите на ръцете при болните спрямо здравите лица (фиг. 3), но с широко припокриване на стойностите между индивидуалните случаи.

Промените в позицията на части от тялото спрямо нивото на сърцето предизвикват локални неврални регулаторни вазомоторни отговори. Динамиката на кожната перфузия по време на веноартериоларния тест е представена на фиг. 4. Веноартериоларните рефлексни отговори при спускане на ръцете под нивото на сърцето би трябвало да предизвикват намаляване на кожната перфузия. Този рефлексен отговор е нарушен при болните с вибрационна болест. Достоверно намален е симпатиково медирираният аксон-рефлексен отговор без промени в стойностите на кожния кръвен ток или дори увеличаване вместо намаляване на кожната перфузия.

Веноартериоларните индекси при болните от вибрационна болест са достоверно абнормни спрямо здравите лица. Процентните промени и делта перфузионните индекси са достоверно по-високи в контролната група от здрави лица спрямо групата на болните. Вазоконстрикторните индекси са също различни между групите. По-високи са при болните с вибрационна болест ($p < 0.0001$). Липса на ве-



Фиг. 4. Динамика на кожната перфузия при веноартериоларния тест. PU – перфузионни единици (ПЕ), PU_i – начални ПЕ, PU_b – базални ПЕ при 32°C, PU_h – ПЕ на нивото на сърцето, PU_d – ПЕ под нивото на сърцето, RP – феномен на Рейно (ФР), Ssc – склеродермия, $p \leq 0.0001$ сравнена с предходната перфузионна стойност.

Fig. 4. Dynamics of skin perfusion during venoarteriolar test. PU – perfusions units; PU_i – initial PU; PU_b – basal PU at 32°C; PU_h – at heart level; PU_d – in dependency; RP – Raynaud's phenomenon; Ssc – scleroderma; $*-p < 0.05$; $** - p < 0.0001$ compared to former perfusion value.

of microvascular skin perfusion. In HAVS patients this reflex was quite abnormal. Significantly reduced sympathetically mediated axon-reflex response was established in HAVS patients without changes in skin blood flow values or even an increase instead of a decrease of skin perfusion.

The venoarteriolar indices were significantly different between HAVS patients and healthy controls. The percent changes and delta perfusion indices were significantly higher in the control group compared to the HAVS group. The vasoconstriction indices between patients and

Таблица 1. Кожна перфузия и веноартериоларни индекси.

Table 1. Data about age, skin perfusion during var, var indices.

Групи/Groups	Възраст/Age (години/ years±SD)	Перфузия на нивото на сърцето/Perfusion at heart level (PU±SD)	Перфузия под нивото на сърцето/Perfusion in dependency (PU±SD)	$\Delta PU \pm SD$ (PU _h – PU _d)	%промяна/ %change±SD ($\Delta PU/PU_h$).100	VAC (PU _d /PU _h)
Контролна група / Control group	44.1±9.3	161.1±60.2	105.6±55.0	55.5±47.9	35.0±22.8	0.6±0.2
$p < 0.0001$						
Група с ФР, предизвикан от вибрации / Vibration-induced RP group	48.2±8.2	79.8±51.2***	77.5±57.2	2.3±19.9***	5.2±24.8***	0.9±0.3***
$p > 0.05$						

PU±SD – средна кожна перфузия±стандартно отклонение / mean skin perfusion±standard deviation;

*** $p < 0.0001$ – значимост между болните и контролите (Mann-Whitney U test) / significant difference between patients and controls (Mann-Whitney U test).

ноартериоларен рефлексен отговор ($\Delta PU \geq 0$) е установен при 36.7% от болните.

Дискусия

Морфологичните промени на нутриционните кожни микросъдове, наблюдавани *in vivo* чрез капилароскопия, отразяват и функционални спастични и структурни аневризмени и нагънати капилляри при болните с вибрационна болест. Те съответстват на снижените стойности на изходната повърхностна кожна температура – хипотермия на пръстите и ръцете при инфрачервена термография, и на ниската изходна кожна перфузия на върховете фаланги на пръстите в покой. Достоверно по-голямата честота на нарушаване на веноартериоларния рефлекс при болните с вибрационна болест показва локална вазомоторна дисфункция с постганглионарна симпатикова недостатъчност, намален съдов тонус или нарушени съдови гладкомускулни отговори. Представените данни потвърждават вибрационно обусловените микроциркулаторни нарушения, установени от редица изследователи [7, 8].

В заключение, оценката на нутриционното капиллярно кожно кръвообращение чрез капилароскопия и на общия кожен кръвен ток чрез лазерна доплерова флоуметрия и инфрачервена термография дава пълна информация за кожната микроциркулация и вазомоторна функция. Оценката на морфологията и функцията на кожните микросъдове има съществено значение за диагнозата, прогнозата и лечението на болните с вибрационна болест от локално вибровъздействие.

controls differed, too, being higher in patients ($p < 0.0001$). Loss of venoarteriolar reflex ($\Delta PU \geq 0$) was established in 36.7% of HAVS patients.

Discussion

Morphological changes of nutritional skin microvessels observed *in vivo* by nailfold capillaroscopy established both functional spastic and structural aneurismal and tortuous capillaries in HAVS patients. They corresponded to the decreased initial mean superficial skin temperatures and hypothermies of the hands and especially of the fingers in HAVS patients by infrared thermography, and lower initial mean skin perfusions of the fingertips. The significantly higher prevalence rate of impaired venoarteriolar reflex in HAVS patients proved local vasomotor dysfunction and reflected either postganglionic sympathetic insufficiency with vascular tone failure or altered vascular smooth muscle cells' responses. Presented data confirm vibration-induced microcirculatory disorders established by many investigators [7, 8].

In conclusion, the assessment of nutritional capillary skin blood flow by capillaroscopy and global skin blood flow including thermoregulatory microcirculation by Doppler flowmetry and infrared thermography give thorough information about skin microvascular circulation and vasomotor function. Morphological and functional assessment of the cutaneous microvasculature has a crucial significance for diagnosis, prognosis and treatment of hand-arm vibration syndrome patients.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bovenzi M. Some pathophysiological aspects of vibration induced white finger. *Eur J Appl Physiol* **55**, 1986:381–389.
2. Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* **134**, 1996:399–406.
3. Dowd PM, Goldsmith PC, Burnstock G, Marshall I, Bull H, Foreman JC. Raynaud's phenomenon. *Lancet* **346**, 1995:283–290.
4. Dowd PM, Goldsmith PC, Chopra S, Bull HA, Foreman JC. Cutaneous responses to endothelin-1 and histamine in patients with vibration white finger. *J Invest Dermatol* **110**, 1998:127–131.
5. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibrating tools. *Nagoya J Med Sci* **57**, 1994:87–97.
6. Goldsmith PC, Molina FA, Bunker CB, Terenghi G, Leslie TA, Fowler CJ, Polak JM, Dowd PM. Cutaneous nerve fiber depletion in vibration white finger. *J R Soc Med* **87**, 1994:377–381.
7. Harada N, Mahbub MH. Diagnosis of vascular injuries caused by hand-transmitted vibration. *Int Arch Occup Environ Health* **81**, 2008:507–518.
8. Heaver C, Goonetilleke KS, Ferguson H, Shiralkar S. Hand-arm vibration syndrome: a common occupational hazard in industrialized countries. *J Hand Surg Eur* **36**, 2011:354–363.
9. Heinonen E, Fakkila M, Forsstrom J, Antila K, Jalonen J, Korhonen O, Pyykko I. Autonomic neuropathy and vibration exposure in forestry workers. *Br J Ind Med* **44**, 1987:412–416.
10. Shawket S, Dickerson C, Hazleman B, Brown MJ. Selective suprasensitivity to calcitonin-gene-related peptide in the hands in Raynaud's phenomenon. *Lancet* **8676**, 1989:1354–1357.
11. Stoyneva Z, Lyapina M, Tzvetkov D, Vodenicharov E. Current pathophysiologic views on vibration induced Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* **57**, 2003:615–624.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Зл. Стойнева, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
Бул. „Акад. Иван Гешов“ № 15, София 1431
Тел. + 359 889438123
e-mail: zlatka_stoyneva@yahoo.com

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Z. Stoyneva, MD, PhD
University Hospital “St. Ivan Rilsky”
15 “Acad. Ivan Geshov” Str., 1431 Sofia, Bulgaria
Phone +359 889438123
e-mail: zlatka_stoyneva@yahoo.com

Кардиопулмонална ресусцитация след сърдечен арест – съвременни концепции и подходи

Н. Рамшев

*Клиника по интензивна терапия, Катедра по кардиология,
Военномедицинска академия – София*

Ключови думи:
кардиопулмонална
ресусцитация,
предиктори,
преживяемост,
сърдечен арест

Настоящата статия дава съвременен поглед върху внезапния сърдечен арест и представя модерните концепции и подходи за успешен изход след кардиопулмонална ресусцитация. Фокусът е насочен към прогностичните фактори за преживяемост, както и определяне на адекватен мултидисциплинарен терапевтичен подход.

Cardiopulmonary Resuscitation after Cardiac Arrest – Modern Concepts and Approaches

N. Ramshev

Clinic of Intensive Therapy, Department of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia

Ключови думи:
cardiopulmonary
resuscitation,
cardiac arrest,
predictors, survival

The present review article provides contemporary perspectives on the sudden cardiac arrest and presents the modern concepts and approaches for successful outcome after cardiopulmonary resuscitation. It is focused on prognostic factors of survival and determination of an adequate multidisciplinary therapeutic approach.

Сърдечно-съдовите заболявания са причина за около 40% от смъртните случаи в Европа във възраст под 75 години [22]. По епидемиологични данни внезапният сърдечен арест (BCA) е отговорен за над 60% от смъртните случаи при възрастни (над 75 години) като усложнение на коронарна сърдечна болест [26, 31]. Приемат се три основни форми на сърдечно-съдови усложнения, водещи до внезапна сърдечна смърт (BCC): остър миокарден инфаркт, исхемия без инфаркт и структурни промени (миокардна склероза или камерна дилатация като вторични промени на стар миокарден инфаркт или хронична исхемия). Над 7 милиона случаи на BCC годишно се отчитат в световен мащаб. 300 хиляди от тях са в САЩ, а 700 хиляди са в Европа [22]. Патоанатомични данни за миокардна некроза се откриват в 19-27% от аутопсираниите, а предимно стабилни плаки и хронични миокардни промени – при около 50% от случаите [7].

Cardiovascular diseases cause about 40% of all deaths in Europe below 75 years of age [22]. Based on epidemiological data the Sudden Cardiac Arrest (SCA) is responsible for 60% of all deaths in elderly group (above 75 years) as a result of coronary artery disease complication [26, 31]. Three basic types of cardiovascular complications are assumed to lead to Sudden Cardiac Death (SCD): acute myocardial infarction, ischemia without infarction and structural changes (myocardial sclerosis or ventricular dilatation as a secondary transformation of old myocardial infarction or chronic ischemia). Over 7 billion events of SCD worldwide are reported on annual basis. 300 thousands of them occur in USA and 700 thousands in Europe [22]. In 19-27% of autopsies pathoanatomical evidences of myocardial necrosis are identified; predominantly stable plaques and chronic myocardial changes in 50% of all cases [7].

Different other non-ischemic cardiac (hypertrophic cardiomyopathy, coronary artery abnormal-

Различни други неисхемични сърдечни (хипертрофична кардиомиопатия, коронарна артериална аномалия, миокардит, нарушен сърдечен ритъм, хипертонична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност и др.) и не-сърдечни (травма, нетравматично кървене, удавяне, отравяне и др.) причини повишават риска за ВСА [14, 18, 31].

Техниката на изкуствено дишане комбинирано с гръдни компресии като ключова част от кардиопулмоналната ресусцитация (КПР) след спиране на сърдечната дейност, се признава и препоръчва от широката медицинска общност към средата на XX век. Модерното лечение, свързано с усъвършенстване на методиката на КПР е резултат от обогатяване на познанието за сърдечния арест (СА). В съвременната медицина се използват различни термини, които се обогатяват непрекъснато и трябва да се познават в клиничната практика.

Сърдечен арест. С този термин се обозначава спирането на помпената функция на сърцето, потвърдена от липсата на пулс и липса на дишане или агонални дихателни движения. То е по-широко понятие, което включва всички случаи на спиране на сърцето, независимо от причината (включително и терминалните стадии на рефрактерна сърдечна недостатъчност). Сърдечният арест настъпва в резултат на различни причини, обединени в три клиничко-електрокардиографски групи:

- Тахи форма: камерно мъждене (КМ), камерно трептене (КТ) и безпулсова камерна тахикардия (БКТ);
- Брадикардно-асистолна форма: асистолия и екстремна брадикардия (високостепенен сино-атриален блок, сино-атриален арест, високостепенен атрио-вентрикуларен блок при липса на ефективен заместителен ритъм);
- Безпулсова електрическа активност (БЕА) – състояние, при което има електрическа активност (регистрирана на монитор) при липса на механично сърдечно съкращение и циркулация (без пулс). БЕА възниква при тежки механични нарушения на сърдечната функция (контракtilна недостатъчност при масивен инфаркт, тампонада след руптура на свободната стена на лявата камера в хода на остър миокарден инфаркт, компресия върху миокарда при тензионен пневмоторакс, обтурация на ствола на пулмоналната артерия или главните ѝ клонове и др.) и е обратимо състояние при корекция на причините (хиповолемия, хипоксия, хипотермия и др.).

Ритъмните нарушения при СА се делят на шокови (КМ и безпулсова КТ) и нешокови (БЕА и асистолия) [22].

lities, myocarditis, heart rhythm abnormalities, hypertensive heart disease, congestive heart failure, etc.) and non-cardiac causes (trauma, non-traumatic bleeding, drawing, intoxication, etc.) increase the risk of SCA [14, 18, 31].

The wide medical community started recognizing and promoting the technique combining the artificial respiration and chest compressions being a key part of cardiopulmonary resuscitation (CPR) after cardiac arrest in the middle of 20th century. The modern treatment related to development of CPR technique is a result of increasing the knowledge about the cardiac arrest (CA). Different terms are used in the modern medicine which comprehension is enriched constantly and their meaning should be known for the clinical practice.

Cardiac arrest. This term defines the stop of cardiac pumping function, confirmed by lack of pulse and lack of breathing or agonal breathing. It has wider meaning including all cases of cardiac arrest independently of the cause (including terminal stages of refractory heart failure). The cardiac arrest is a result of different causes which are combined in three electrocardiographic clinical groups:

- Tachy-form: ventricular fibrillation (VF), ventricular flutter (VFI) and pulseless ventricular tachycardia (PVT);
- Bradycardia-asystole form: asystole and extreme bradycardia (high grade of sinoatrial block, sinoatrial arrest, high grade of atrioventricular block and lack of effective replacement rhythm);
- Pulseless Electrical Activity (PEA) is a condition with electrical activity (registered on the monitor) and lack of mechanical cardiac contraction and circulation (no pulse). PEA is observed when severe mechanical cardiac function disturbances are present (contractility failure in massive infarction, cardiac tamponade after rupture of the free wall of the left ventricle after acute myocardial infarction, myocardial compression due to tension pneumothorax, obturation of pulmonary artery trunk or its main branches, etc.) and it is reversible after correction of the conditions (hypovolemia, hypoxia, hypothermia etc.).

Arrhythmias after CA are shockable (VF or PVT) and non-shockable (PEA or asystole) [22].

Sudden Cardiac Death (SCD). It is an unexpected death occurring very fast (in an hour after the beginning of acute symptoms). It has cardiac origin with or without prior cardiac disease. Cardiac arrest is the clinical presentation due to cardiac causes only (Ischemic Cardiac Disease, Heart Failure or systolic left ventricular dysfunction, cardiomyopathy, arrhythmias, cardiac

Внезапна сърдечна смърт (ВСС). Това е неочаквана смърт, която настъпва много бързо (до 1 час от началото на остри симптоми). Резултат е на сърдечни причини с или без предшестващо сърдечно заболяване. Клинично тя се извява като СА в резултат само на сърдечни причини (ИБС, СН и систолна левокамерна дисфункция, КМП, ритъмни нарушения, сърдечни пороци и др.). Най-характерните клинични признаци за ВСС са: внезапна загуба на съзнание, липса на аускултаторно доловим пулс, пулсации на големите артерии и липсата на дишане. Състоянието е необратимо, ако не се приложи КПР и води до биологична смърт. Тъй като ВСС е неочаквана, се изключват сърдечни заболявания в терминален стадий на сърдечна недостатъчност и травматични причини.

Кардио-пулмонална ресусцитация е комплекс от спешни диагностични и терапевтични дейности след СА за възстановяване на циркулацията и осигуряване на оксигенирана кръв до мозъка. Уейстфелд и съавтори определят 3 последователни фази от началото на СА в зависимост от прогресията на исхемията: електрическа фаза (0-4 минути), следвана от циркулаторна фаза (4-10 минути) и метаболитна фаза (над 10 минути) [29].

Електрическата фаза се извява с ритъмни нарушения, процесът е обратим, а незабавната дефибрилация има значителен шанс за успех, особено до третата минута. По време на циркулаторната фаза се натрупват исхемични метаболити в миокарда, предизвикващи камерно мъждене (КМ). Без предшестваща КПР шансовете за успешна дефибрилация намаляват. Камерното мъждене се характеризира с липса на извънрефрактерен период („свободен от възбуждение“), поради което дефибрилацията не може да прекъсне ре-ентри механизма. По време на метаболитната фаза няма възможност за възстановяване на сърдечен ритъм, осигуряващ ефективна циркулация. До 5 минути от началото на СА настъпва биологичната смърт. Този времеви интервал може значително да се удължи при провеждане на адекватна КПР.

Международните препоръки за КПР, актуализирани през 2010 г. остават почти непроменени от 2005 г., поради липса на значим нов доказателствен материал. През последните години се утвърждава мултидисциплинарният подход на провеждане на КПР. През 2013 г. се обединяват препоръките на Американската сърдечна асоциация (АСА) и Американската асоциация по инсулт.

Исхемично-реперфузионен синдром след СА (ИРС). Той е резултат от възстановяване

vices etc.). The most typical clinical manifestation of SCD is: sudden loss of consciousness, missing perceptible pulse in auscultation, no pulsations of large arteries and no breathing. The condition is irreversible if CPR is not administered and results in biological death. Since SCD is a sudden condition the cardiac diseases in terminal stage of heart failure and traumatic events are excluded.

Cardiopulmonary Resuscitation is a complex of diagnostic and therapeutic procedures in emergency setting after CA for restoring of circulation and providing of oxygenated blood to brain. Weisfeldt et al. defined three consecutive phases after CA according to ischemia progression: electrical phase (0-4 min) following by circulatory phase (4-10 min) and metabolic phase (more than 10 min) [29].

The electrical phase is manifested by arrhythmias; the process is reversible and immediate defibrillation is significantly successful especially if it starts in 3 minutes. Ischemic metabolites are accumulated in the myocardium during the circulatory phase leading to VF. The defibrillation might not be successful without prior CPR. Ventricular fibrillation features with lack of out-of-refractory period („free of excitation“) thus the defibrillation could not cease the re-entry mechanism. There is no possibility for recovering of cardiac rhythm supporting the active circulation during the metabolic phase. Biologic death occurs in 5 minutes after the CA. The timeframes could be extended considerably when applying an adequate CPR.

The International Guidelines for CPR lastly updated in 2010 remained almost unchanged compared to those from 2005 due to lack of considerably significant new evidence data. During the last years a multidisciplinary approach for CPR has been established. The American Heart Association (AHA) and American Stroke Association (ASA) Guidelines are unified in 2013.

Ischemia-Reperfusion Syndrome after CA (IRS, post-arrest syndrome). It is a result of the Return of Spontaneous Circulation (ROSC) during development of ischemia of tissues [5]. Clinically the condition manifests with [22]:

- Myocardial Dysfunction (MD) with hypotension, low cardiac index and arrhythmia. Controlling of mean blood pressure is critical for providing of an adequate urine output and normalizing of lactate plasma levels;
- CNS symptoms – coma, seizures, myoclonus, cognitive dysfunction and brain death. Seizures after ROSC are observed in 5-15% of adults and in up to 40% of patients in coma (generalized, non-generalized, myoclonuses,

на спонтанната циркулация (ВСЦ) на фона на вече развиваща се исхемия на тъканите [5]. Клинично се извява с [22]:

- Миокардна дисфункция (МД) – хипотония, нисък сърдечен индекс и аритмия. Контролт на средното артериално кръвно налягане (СрАН) е ключов за адекватното отделяне на урина и нормализиране стойностите на лактата в плазмата;
- Прояви от ЦНС – кома, гърчове, миоклонус, когнитивна дисфункция и мозъчна смърт. При 5-15 % от възрастните пациенти с ВСЦ и до 40% от пациентите в кома се наблюдават гърчове (генерализирани, негенерализирани, миоклонуси и др.). Те повишават трикратно мозъчния метаболизъм и водят до допълнителна мозъчна увреда.
- Полиорганна недостатъчност поради намален вътресъдов обем, вазодилатация и увеличен риск от инфекции (резултат на активиране на имунологични и коагулационни механизми);
- Перистираща патология (остър коронарен синдром, кардиомиопатии, ХОББ, токсикологични/тромбоемболични/инфекциозни заболявания и хиповолемия) [22].

Тежестта на ИРС варира в зависимост от продължителността и причината за спиране на сърдечната дейност. В случаи, когато СА е много кратък, ИРС може и да не се прояви. Симптомите на мозъчна увреда може да се задълбочат от нарушения в микроциркулацията, нарушена авторегулация, хиперкапния, хипероксия, пирексия, хипергликемия и гърчове. Значима МД се среща често след СА като обикновено се възстановява в рамките на 2-3 дни. Неврологичните усложнения са причина за смърт на 2/3 от пациентите със СА преди приема в Интензивно отделение и на 1/4 от хоспитализираните пациенти [22].

Терминалните състояния се класифицират според времето след началото на СА и неуспешна КПР, най-общо както следва: 0-5 минути – клинична смърт (КС), 5-10 минути – КС без неврологичен дефицит, 10-15 минути – КС с неврологичен дефицит, 15-20 минути – кортикална смърт, над 20 минути – мозъчна и биологична смърт.

Клиничната смърт е резултат на прекъсване на ефективното мозъчно кръвообращение с проява на обратимо и временно отпадане на мозъчните функции. СА се отъждествява с КС. Алвеоларната аноксия води до клинична смърт след 2-3 минути, поради изчерпване на кислородните резерви на организма [30]. Тя може да е резултат на премахването на апаратната поддръжка на кръвообращението и дишането.

etc.). They increase the brain metabolism three times leading to additional brain damage.

- Polyorgan insufficiency as a result of decreased intravascular volume, vasodilation and increased risk of infections (result of activation of immunologic and coagulative pathways);
- Precipitating pathology (acute coronary syndrome, cardiomyopathies, COPD, toxicological/thromboembolic/infectious diseases and hypovolemia) [22].

The severity of IRS varies depending on the continuation and the cause of the cardiac arrest. In case of short term CA, the IRS might not be displayed. Symptoms of brain damage might deepen by impaired microcirculation, impaired autoregulation, hypercarbia, hyperoxia, pyrexia, hyperglycemia and seizures. Significant MD is often observed after CA and usually recovers in 2-3 days. Neurologic complications are a cause of death in 2/3 of patients after CA before being admitted to an Intensive Care Unit and in 1/4 of hospitalized patients [22].

Terminal Conditions are classified based on the time after the beginning of CA and unsuccessful CPR, as follows: 0-5 min – clinical death (CD); 5-10 min – CD without neurological deficiency; 10-15 min – CD with neurological deficiency; 15-20 min – cortical death; and over 20 min – brain and biologic death.

Clinical Death is a result of discontinuation of the effective brain circulation demonstrated with reversible and temporary failure of brain functions. CA is identified with the clinical death. After 2-3 minutes the alveolar anoxia leads to clinical death due to oxygen depletion of body reserves [30]. It might be a result of removal of the technical support of circulation and respiration.

Cortical Death is a result of severe destruction of the brain cortex and a loss of its functional connections with the other brain structures (apallic syndrome, chronic vegetative status). The patient is in bed and all living systems might operate for a long period of time [30].

Biologic Death is the death of all cells of the human body (cell and organ death).

Brain Death is a result of stopping of brain circulation and irreversible changes of brain functions and brain stem presenting with three main events: coma, absence of stem reflexes and apnea [2, 13, 30]. As of the current moment in medical regulation (Regulation No.14/ 15.04.2004) and in term of transplantation, the locally accepted definition of this condition is: "irreversible and permanent cessation of all functions of the brain in the presence of heartbeat".

Chain of Survival – this terminology is used for the activities after the CA until patient's survival

Кортикалната смърт е резултат на тежка деструкция на кората на главния мозък и загуба на функционалните им връзки с останалите мозъчни структури (апалиен синдром, хронично вегетативно състояние). Пациентът е на легло, но всичките жизнени системи могат да функционират за дълъг период от време [30].

Биологичната смърт е загиване на всички клетки на човешкия организъм (клетъчна и органна смърт).

Мозъчната смърт е резултат на спиране на мозъчното кръвообръщение и необратими промени на мозъчните функции и мозъчния ствол с три основни прояви: кома, липса на стволни рефлекс и апнея [2, 13, 30]. Към настоящия момент в медицинското право (Наредба № 14 от 15.04.2004 г.), за целите на трансплантацията, у нас понятието е дефинирано като: “необратимо и трайно спиране на всички функции на главния мозък при налична сърдечна дейност”.

Спасителна верига (Chain of Survival) – с този термин се обозначават действията от възникването на СА до преживяването на пациента, които целят:

- Ранно диференциране на проблема и мерки за превенция на сърдечен арест;
- Ранна КПР с цел да се удължи времето на обратимата фаза на СА;
- Ранна дефибрилация за възстановяване на сърдечната дейност;
- Пост-реанимационни грижи за възстановяване на качеството на живот на пациента.

Съвременни концепции за оценка на преживяемостта след сърдечния арест

Сърдечният арест е глобален социално значим медицински проблем, свързан с висока смъртност и тежка инвалидизация. Характеризира се с разнообразие от етиологични фактори и патогенеза на протичане, които определят възможността за възстановяване след КПР. Усилията за постигане на по-добри терапевтични резултати са насочени в две основни направления:

- предиктори за изход от КПР;
- определяне на рисковите фактори, довели до СА, чрез ретроспективни анализи, метаанализи и проспективни проучвания са събрани голямо количество данни, които се групират по различни показатели. Прави се оценка на преживяемостта след СА по: време, демографски данни, форми на СА, рискови фактори и оценка на изхода от КПР (количествени и качествени показатели).

В **анализа на преживяемостта** при пове-

with the aim of:

- Early recognition of the event and taking measures for preventing CA;
- Early CPR in term to prolong the time of reversible phase of CA;
- Early defibrillation for recovering of cardiac rhythm;
- Post-resuscitation care for restoring the quality of life of the patient.

Modern concepts for survival evaluation after cardiac arrest

The cardiac arrest is a global, socially significant medical condition associated with high mortality rate and severe disability. It is characterized with a high variety of etiological factors and pathogenesis which define the possibility for recovering after CPR. The efforts for achieving better therapeutic results have been focused in two directions:

- Predictors of CPR outcomes;
- Defining of risk factors causing CA.

For that purpose retrospective analyses, meta-analyses and prospective studies have been performed and a lot of data had been collected, grouped by different parameters. The survival rate after CA is assessed in analyses considering: time; demographic data; types of CA; risk factors and assessment of CPR outcome (quantitative and qualitative parameters).

A similar approach is observed in most **survival analyses** – grouping of results by absolute value and by percent. The largest observational study is published in 1977, 1063 patients have been observed for 10 years analyzing the survival after CA in a Multiprofile Hospital excluding Coronary and Intensive Care Units. The reported results after CPR were, as follows: died after unsuccessful CPR (65%); died later in hospital (23%) and discharged alive (7%)[25, 28]. In an observational study published in 2001, 557 patients are analyzed for a 5-year period in Cardiology Hospital and the *survival by time* after CA has been assessed in details. The patients after CPR have been divided in the following groups (in absolute value and in %): immediate death (52.4%); death in 24 hours (17%); survival more than 24 hours (30,6%) – death in 1 month (14.4%) and survival after 1 month (16.2%) incl. death up to and above 1 year [28]. In England, 2002 the largest up till now single site study has been completed in 1633 patients after CPR performed out-of-hospital by an emergency team. The survival has been assessed in three groups: until hospitalization (41%); up to 24 hours (28%) and until discharge (19%) [6]. Completed studies demonstrate a high level of immediate death

чето проучвания се наблюдава общ подход на групиране на резултатите по абсолютна стойност и в проценти. Най-мощното наблюдение е публикувано през 1977 г., при което са описани 1063 пациента за 10 години с анализ на оцелелите след сърдечен арест в многопрофилна болница, без коронарно и интензивно отделение. При това проучване, непосредствено след КПР са починали 65% от пациентите, от болничните – 23%, а преживели и изписани са 7% [25, 28]. В публикувано 2001 година наблюдение за 5-годишен период на 557 пациента в кардиологична болница се прави анализ с детайлно разделяне на *преживяемостта по време след СА*. Пациентите след КПР се разделят на следните групи (в абсолютна стойност и %): незабавна смърт (52.4%); смърт до 24 часа (17%); преживяли повече от 24 часа (30,6%) – смърт до 1 месец (14.4%) и преживяли след 1 месец (16.2%) вкл. смърт до и след 1 година [28]. През 2002 г. в Англия е приключило най-голямото едноцентрово проучване – при 1633 пациенти, на които е направено КПР извън болница от екип на спешна помощ. Прави се оценка на преживяемостта в три групи: до хоспитализация (41%); до 24 часа (28%) и до дехоспитализация (19%) [6]. Наблюденията показват най-висок процент на незабавната смърт след КПР. Останалите показатели не могат да се анализират поради следните причини: анализират се данни от КПР, направена при различни условия; включени са пациенти с различни характеристики; при сходни показатели има статистически значима разлика в резултатите и наличие на разнородни, несравними помежду си показатели.

Анализът на *преживяемостта по демографски данни* показва, че пациентите се разпределят по пол и по възрастови групи (0-10 години, 11-60 години и над 70 години), като се отчита и средната възраст (47.2 години) на пациентите със СА. Най-висока смъртност се наблюдава в крайните възрастови групи (0-10 години – няма оцелели; 11-60 години – 19.7% и над 70 – 5.7%). Не е установена значима разлика в смъртността по пол [28]. Ретроспективно проучване върху преживяемостта и демографските фактори установява, че възрастта, пола и расата не са предиктори на преживяемостта и не са критични за ефективността на реанимацията [17].

Според *формите на СА* и преживяемостта до месец се установява, че при възрастни пациенти (над 75 години) с по-добра прогноза са били тези с асистолия следвана от КМ. При оцелелите над 1 месец се наблюдава обратната зависимост – по-добрата прогноза

after CPR. The rest of the parameters could not be analyzed due to the following reasons: the analyzed data are from CPR which is performed in different circumstances; the included patients have different characteristics; statistically significant differences are observed in results from similar parameters as well as the existence of heterogeneous, incomparable parameters.

During a survival analysis by *demographic data* the patients have been divided by gender and by age (0-10 y/a, 11-60 y/a, and above 70 y/a) and the mean age of patients after CA (47.2 years) has been reported. The highest level of mortality has been observed in the extreme age groups (0-10 y/a – no survival; 11-60 y/a – 19.7% and above 70 – 5.7%). No statistically significant difference in mortality rate by gender has been observed [28]. In a retrospective analysis of the influence of demographic factors on survival it was identified that the age, the gender and the race were not predictors of survival and those factors were not critical for the efficacy of reanimation [17].

In survival analysis within a month by CA forms it is identified that the elderly patients (over 75 years) the better prognosis is for patients with asystole followed by those with VF. An inverse correlation has been observed for patients survived more than a month and better prognosis is for VF compared to asystole. No patient with PEA survived more than a month [28]. In 2006 an analysis was published based on observation of 36 902 adults and 882 children experienced pulseless CA, using data from the National Registry of CPR (NRCPR), USA. First documented arrhythmias in both age groups have been asystole or PEA whereas the children had better survival than adults. Respiratory failure with progressing tissue hypoxia and acidosis leading to circulatory shock is the typical cause of PCA in children rather than a coronary disease. The rhythm of pulseless CA in children usually progresses from bradyarrhythmia to asystole or PEA and rarely to VF [21]. The first documented rhythm of CA in the age group above 75 y/a is VF or PVT in 36% of hospitalized and in 24% of ambulatory patients. VF or PVT is registered in 25% during the reanimation stages or after the first documented rhythm of asystole or PEA [22]. Relation is observed between VF and PVT as well as between PEA and asystole in case identical risk factors are present. For example, acute myocardial infarction is associated with firstly documented VF or PVT; the acute respiratory failure and hypotension correlate with PEA and asystole [20]. Mild therapeutic hypothermia improves survival after CA providing brain neuroprotection. The up-to-date guidelines

за е била при КМ спрямо асистолия. Никой от пациентите с БЕА не е оцелял повече от 1 месец [28]. През 2006 г. е публикуван анализ на 36 902 възрастни и 882 деца след БСА като са ползвани данни от Националния регистър за КПР (NRCPR – САЩ). И при двете възрастови групи най-ранно документираните ритъмни нарушения са асистолията или БЕА, като децата имат по-добра преживяемост от възрастните. Характерно за децата е, че основната причина за БСА е дихателна недостатъчност с прогресираща тъканна хипоксия и ацидоза, водеща до циркулаторен шок и рядко е резултат на коронарно заболяване. При децата с БСА ритъмът обикновено прогресира от брадиаритмия към асистолията или БЕА, рядко към КМ [21]. При възраст над 75 години първият документиран ритъм на СА е КМ или КТ в 36% от хоспитализираните и в 24% при извънболничните пациенти. КМ или КТ се появява около 25% и при някои от етапите на реанимация или след първоначално документиран ритъм на асистолия или БЕА [22]. Установява се сходство на изявата на КМ и КТ, както и между БЕА и Асистолия при идентичен рисков фактор. Така например, остър миокарден инфаркт се асоциира с изявата на първо документираните КМ и КТ, а острите респираторни нарушения и хипотензията – с БЕА и асистолия [20]. Умерената терапевтична хипотермия подобрява преживяемостта след СА като осигурява мозъчна невропротекция. Съвременните препоръки на АСА и Международния координационен комитет по реанимация (ILCOR) са за случаите на първоначално регистриран ритъм на КМ, като някои проучвания показват по-лоши резултати за другите видове ритъмни нарушения [1].

Количествена оценка на изхода от КПР се формира на база на самостоятелни рискови фактори. Фактори на заболяемостта преди СА, които са показали отрицателно повлияване на изхода от КПР, са затлъстяването; сърдечно-съдовите заболявания в по-голяма степен в сравнение с хирургичните и тези с дихателна етиология. Неврологично заболяване, травма и електролитен дисбаланс са показали по-добра преживяемост [17]. Някои автори определят, че факторите по време на реанимация влияят в по-голяма степен на изхода от КПР в сравнение с факторите на заболяемост преди СА [6]. Рискови фактори по време на реанимация за лош изход от КПР са: начало на КПР над 3 минути от СА; продължителност на КПР над 15 минути; СА с асистолия и БЕА при възраст над 75 години и СА без свидетел [28]. Наблюдава се зависи-

of AHA and the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) refer to the cases with initially registered rhythm of VF, some studies even demonstrate worse results for another types of rhythm [1].

Quantitative assessment of CPR outcome is formed based on independent risk factors. Morbidity factors before CA having negative impact on CPR outcome are: obesity; cardiovascular diseases more frequently than those with surgical or respiratory etiology. Concomitant neurologic disease, trauma or electrolyte disbalance are associated with better survival rate [17]. According to the opinion of some authors the factors during the reanimation have greater impact on the CPR outcome than the comorbidity factors before CA [6]. Risk factors during reanimation predicting the poor outcome of CPR are: initiation of CPR later than 3 min after CA; CPR duration over 15 min; CA with asystole or PEA in adults over 75 y/a and unwitnessed CA [28]. A correlation is observed between the high levels of blood glucose after reanimation due to cardiac arrest and the severity of the neurological deficiency. In a large randomized trial in patients admitted to a general intensive care unit the conventional glucose control ($\leq 10\text{mmol/L}$) is compared with the intensive one ($4.5\text{--}6.0\text{ mmol/L}$). The 90-day mortality is higher in the group of patients with intensive glucose control [10]. According to the recent guidelines for adult patients after ROSC the level of blood glucose should be kept $\leq 10\text{mmol/L}$ and the intensive glucose control should be avoided due to the risk of hypoglycemia. Hyperthermia is common during the first 48 hours of IRS and associates with poor outcomes. Up to now no randomized, controlled trials have assessed the effectiveness of pyrexia control. [22].

For the purpose of a *Quantitative assessment of CPR outcome*, different scales and indexes have been developed for predicting of survival after CPR. All of them include a complex of risk factors resulting in CA as well as influencing factors during the reanimation. Most of the attempts for developing a scale or index for predicting of survival after CA have failed. Examples are: Resuscitation Predictor Scoring Scale (RPS); Karnofsky Performance Status (KPS) and Kentsch index [4, 6, 15, 16, 19]. RPS scale has not been widely implemented due to the fact that even a small present possibility for survival could not justify stopping of CPR. KPS has not demonstrated an accurate assessment of the physical performance thus it has not been implemented, including in patients with oncology diseases [4, 15]. The low sensitivity and specificity of the Kentsch index have been proved in a retrospective analysis for both – in-

мост между високите нива на кръвата захар след СА и реанимация и тежестта на неврологичния дефицит. Голямо рандомизирано проучване, при пациенти в общ интензивен сектор сравнява конвенционалния глюкозен контрол ($\leq 10\text{mmol/L}$) с интензивен ($4,5\text{--}6,0\text{ mmol/L}$). Пациентите с интензивен глюкозен контрол (ИГК) имат увеличена 90 -дневната смъртност [10]. Съвременните препоръки при възрастни пациенти след ВСЦ са за поддържане на ниво на кръвната захар $\leq 10\text{mmol/L}$ и избягване на интензивния глюкозен контрол, поради повишен риск от хипогликемия. Хипертермията се наблюдава често в първите 48 часа на ИРС и се свързва с лоши крайни резултати. Към момента няма рандомизирани контролирани проучвания, които да оценят ефективността от контрола на пирексията [22].

За количествена оценка на изхода от КПР са създадени различни *скали и индекси* за предвиждане на преживяемостта след СА. Всички съдържат комплекс от рискови фактори довели до СА и такива, които влияят по време на реанимацията. Голяма част от опитите за създаване на скала или индекс за предвиждане на преживяемостта след СА са се оказали неуспешни. Примери за това са Скалата за предвиждане на изхода от ресусцитация (Resuscitation Predictor Scoring Scale – RPS); индексът за Функционално състояние по Карновски (Karnofsky Performance Status) и Индексът на Кенч (Kentsch) [4, 6, 15, 16, 19]. Скалата за предвиждане на изхода от ресусцитация не намира широко приложение поради факта, че наличието дори на нисък процент вероятност за преживяване не може да оправдае спирането на КПР. Индексът на Карновски не отчита достатъчно точно физикалното състояние, поради което не се прилага, включително и при онкологично болни [4, 15]. Индексът на Кенч е доказал ниската си сензитивност и специфичност чрез ретроспективен анализ при болнични и амбулаторни пациенти, поради което не се прилага в клиничната практика [16, 19]. Индекс за Заболеваемост преди арест (Pre Arrest Morbidity – PAM index) е създаден 1989 г. и включва следните показатели, свързани с по-висока вътреболнична смъртност: пневмония, хипотония, бъбречна недостатъчност, карцином и заседнал начин на живот като има отрицателна връзка с преживяемостта до дехоспитализация. По време на болничния престой и стойност на индекса 0, преживяемостта е до 50,6%, а при стойност над 8 пациентите умират [3, 11]. Индекс за Прогноза след ресусцитация (Prognostics After Resuscitation-PAR index) е създаден 1992 година като модифи-

hospital and out- hospital patients thus it has not been implemented in the clinical practice [16, 19]. Pre Arrest Morbidity (PAM) index was developed in 1989 including the following parameters which are associated with higher in-hospital mortality rate: pneumonia, hypotension, renal insufficiency, cancer and sedentary lifestyle; it has a negative relation with survival until discharge. During the hospitalization and 0 score of the index, the survival rate is up to 50.6% and the patients die with a score above 8 [3, 11]. Prognostics After Resuscitation (PAR index) is developed in 1992 by modification of PAM index based on a meta-analysis of 14 studies (2643 patients) assessing the in-hospital survival after CPR. The modified index is a better predictor of ineffective CPR [8, 23]. The reliability of PAR index as a predictor of CPR failure has not been sufficiently clinically proven and some controversial results have been reported [23, 24, 27]. No index or scale is available in order to be used in the practice in countries where a decision for “do” or “do not” resuscitate is defined by the locally acting regulation which requires searching for more reliable predictors of CPR outcome.

Qualitative assessment of CPR outcome after CA is a complex of diagnostic methods for prognosis of neurological status, cardiologycal status and respiration. Prognostic factors for poor neurological outcome are based on: electroencephalographic data; somatosensory evoked potentials; bispectral index (BIS); increased pressure of the cerebrospinal fluid; biochemical markers: neuron-specific enolase (NSE) and S-100 β ; sonography for cerebral circulatory arrest; Computed Tomography; CT angiography; digital subtraction angiography; isotope angiography and isotope scanning of brain [2, 22, 27]. A reliable prognosis could not be done based on only clinical signs, electrophysiological tests and biomarkers. Cerebral Performance Categories and Glasgow Outcome Scoring System are scales developed for assessment of neurological functions after CA, however they are not applicable in the first hours/days after SCA [22, 27].

Summary

Over the past years patients' treatment after CA has considerably progressed due to improved organization and development of the CPR procedure. Independently of the registered progress, the mortality rate remains high, reaching 75% in developed countries [12]. The focus is directed on identifying the reliable and clear predictors of survival after CA and even before the CPR. For this purpose, it is necessary to grant conditions for retrospective and meta-

кация на индекса за Заболеваемост преди арест въз основа на метаанализ от 14 проучвания (2643 пациента) за преживяемост след вътреболнична КПР. Модифицираният индекс е по-добър предиктор за неефективна КПР [8, 23]. Достоверността на индексът за Прогноза след ресусцитация, като предиктор за неуспеха на КПР, не е достатъчно клинично потвърдена, като са получени и обратни на очакванията резултати [23, 24, 27]. Към момента не съществува индекс или скала, който би могъл да намери практическо приложение в страни, където е законово уредено вземането на решение за провеждане или не на КПР. Това налага търсене на по-надеждни предиктори за изход от КПР.

Качествената оценка на изхода от КПР след СА включва диагностични методи за прогнозиране на неврологичния, кардиологичния статус и дишането. Прогностичните фактори за неврологично възстановяване се базират на: електроенцефалографски данни, соматосензорни евокирани потенциали, биспектралния индекс (BIS), повишено ликворно налягане, биохимични маркери: неврон – специфична енолаза (NSE) и S-100 β , сонография за мозъчен циркулаторен арест, компютърна томография, КТ ангиография, дигитална субтракционна ангиография, изотопна ангиография и изотопно скениране на мозъка [2, 22, 27]. Към момента не може да се направи надеждна прогноза само на база на клинични признаци, електрофизиологични изследвания и биомаркери. Създадените скали (Cerebral Performance Categories и Glasgow Outcome Scoring System) за оценка на неврологичните функции след СА не са приложими в първите часове/дни след ВСК [22, 27].

Обобщение

Лечението на пациентите след СА е претърпяло сериозно развитие през последните години свързано с подобряване на организацията и усъвършенстване на процедурата за КПР. Независимо от регистрирания напредък, смъртността продължава да бъде висока, достигаща до 75% в развитите държави [12]. Фокусът е насочен към определяне на надеждни и ясни предиктори за преживяемост след СА дори още преди КПР. За целта е необходимо създаване на условия за ретроспективни и мета-анализи на широкомащабна база данни, тъй като за момента такава съществува само в САЩ – Националният регистър за КПР (NRCPR). Очакват се данни и от нови, проспективни, контролирани клинични изпитвания и наблюдения.

analysis on a large-scale database since such has been established only in USA (NRCPR). Information obtained by new, prospective and controlled clinical trials and observations is expected as well.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Рамшев Н, Енева В, Андонова С, Титянова Е. Терапевтична хипотермия в медицината – защо и кога. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **8**, 2012:87–94.
2. Титянова Е, Каракънева С, Петров Н, Кирвиков З, Петков А, Петров Л, Димова Р. Ултразвукова характеристика при мозъчна смърт. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **4**, 2008:69–73.
3. Bedell S, Delbanco T, Cook E, Epstein F. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* **309**, 1983:569–576.
4. Brezinski D, Stone P, Muller J, Tofler G, Davis V, Parker C, Hartley L, Braunwald E. Prognostic significance of the Karnofsky performance status score in patients with acute myocardial infarction: comparison with the left ventricular ejection fraction and the exercise treadmill test performance. *Am Heart J* **121**, 1991:1374–1381.
5. Carden D, Granger D. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* **190**, 2000:255–266.
6. Cooper C, Evans C. Resuscitation Predictor Scoring Scale for in-hospital cardiac arrests. *Emerg Med* **20**, 2003:6–9.
7. Deo R, Albert C. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation* **125**, 2012:620–637.
8. Ebell M. Prearrest predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *J Fam Pract* **34**, 1992:551–558.
9. Edward C, Jauch M, Edward C, Jeffrey L, Harold P, Bruno A, Connors J, Demaerschalk B, Khatri P, McMullan P, Qureshi A, Rosenfield K, Scott P, Summers D, Wang D, Wintermark M, Yonas H on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology, Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke, A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 2013:870–947.
10. Finfer S, Chittock D, Su S, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson W, Hebert P, Heritier S, Heyland D, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh J, Norton R, Potter J, Robinson B, Ronco J. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360**, 2009:1283–1297.
11. George J, Folk B, Crecelius P, Campbell W. Pre-arrest morbidity and other correlates of survival after in-hospital cardiopulmonary arrest. *Am J Med* **87**, 1989:28–34.
12. Girotra S, Nallamothu B, Spertus J, Li Y, Krumholz H, Chan P. Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators Trends in Survival after In-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* **367**, 2012:1912–1920.
13. Goila A, Pawar M. The diagnosis of brain death. *Indian J Crit Care Med* **13**, 2009:7–11.
14. Kannel W, Wilson P, D'Agostino R, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* **136**, 1998:205–212.
15. Karnofsky D, Ablemann W, Craver L, Burchenal J. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* **1**, 1948:634–641.
16. Kentsch M, Stendel M, Berkel H, Mueller-Esch G. Early prediction of prognosis in out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* **16**, 1990:378–383.
17. Koldobskiy D, Groves S, Scharf S, Cowan M. Validation of Factors Affecting the Outcome of Cardiopulmonary Arrest in a Large, Urban, Academic Medical Center. *Journal of Critical Care Medicine* **1**, 2014:1–7.

18. Kuisma M, Alaspaa A (July 1997). Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. *Eur Hear J* **18**, 1997:1122–1128.
19. Martens P, Mullie A, Buylaert W, Calle P, Van Hoeyweghen R. Early prediction of non-survival for patients suffering cardiac arrest: a word of caution. *Intens Care Med* **18**, 1992:11–14.
20. Meaney P, Nadkarni V, Kern K, Indik J, Halperin H, Berg R. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* **38**, 2009:101–108.
21. Nadkarni V, Larkin G, Peberdy M, Carey S, Kaye W, Mancini M, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato J, Berg R. For the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. *JAMA* **295**, 2006:50–57.
22. Nolan J, Soar J, Zideman D, Biarent D, Bossaert L, Deakin C, Koster R, Wyllie J, Bottiger B, on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* **81**, 2010:1219–1276.
23. O'Keefe S, Ebell M. Prediction of failure to survive following in-hospital cardiopulmonary resuscitation: comparison of two predictive instruments. *Resuscitation* **28**, 1994:21–25.
24. O'Keefe S, Redahan C, Keane P, Daly K. Age and other determinants of survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Quar. J Med* **81**, 1991:1005–1010.
25. Peatfield R, Taylor D, Sillet A, McNicol M. Survival after cardiac arrest in hospital. *Lancet* **1**, 1977:1223–1225.
26. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* **18**, 1997:1231–1248.
27. Temple A, Porter R. Predicting neurological outcome and survival after cardiac arrest. *Critical Care & Pain* **12**, 2012:283–287.
28. Timerman A, Sauaia N, Piegas L, Ramos R, Gun C, Santos E, Bianco A, Sousa J. Prognostic Factors of the Results of Cardiopulmonary Resuscitation in a Cardiology Hospital. *Arq Bras Cardiol* **77**, 2001:142–160.
29. Weisfeldt M, Becker L. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* **288**, 2002:3035–3038.
30. Wijdicks E, Varelas P, Gary S, Gronseth D, Greer D. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **74**, 2010:1911–1918.
31. Zheng Z, Croft J, Giles W, Mensah G. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* **104**, 2001:2158–2163.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Никола Рамшев
Катедра Кардиология
Клиника по интензивна терапия
Военномедицинска Академия – София
ул. „Георги Софийски“ 3
1606 София
Тел: +359 888 543 101
E-mail: nramshev@mail.bg

Address for correspondence:

Nikola Ramshev, MD
Department of Cardiology
Clinic of Intensive Therapy
Military Medical Academy – Sofia
3 “Georgi Sofiiski” Str.
1606 Sofia, Bulgaria
Tel: +359 888 543 101
E-mail: nramshev@mail.bg

World Federation of Neurology

16th WORLD NEUROSONOLOGY MEETING

October 18–20, 2013 | Sofia, Bulgaria



*Организаторите на Световната среща по невросонология (от ляво на дясно):
Й. Фандъкова, акад. проф. Е. Титянова и проф. М. Канс.*

*The organizers of the World Neurosonology Meeting (left to right):
Mrs. Y. Fandakova, Acad. E. Titianova and Prof. Kaps.*

За първи път в историята на българската неврология у нас се проведе световен научен форум, чийто домакин и организатор бе Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика съвместно с Изследователската група по невросонология към Световната федерация по неврология. Научният форум бе под егидата на кмета на София г-жа Йорданка Фандъкова и протече под мотото „Да направим невросонологията приложима за пациента“. В него се регистрираха 428 делегати от 36 държави от Европа, Азия, Африка, Австралия, Северна и Южна Америка. Над 300 учени участваха с пленарни доклади или постери. Във форума участваха 101 студенти от медицинските университети – показател за значимостта на проблема сред студентите и младите медици. В пленарната програма на срещата се дискутираха ключови проблеми, отнасящи се до приложението на диагностичния и терапевтичния ултразвук при съдови и несъдови болестни процеси, изготвянето на международни стандарти и др.

Световната среща бе съпътствана от обучителен курс по невросонология на Световната федерация по неврология с полагане на

For the first time in the history of Bulgarian Neurology a world scientific forum was held in our country hosted and organized by the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics in cooperation with the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. This scientific Forum was under the aegis of the Mayor of Sofia Mrs. Yordanka Fandakova and went under the motto “*Making Neurosonology applicable to the patient.*” Delegates from 36 countries from Europe, Asia, Africa, Australia, North and South America were registered. Over 300 scientists took part with plenary reports or posters. The forum was attended by 101 students from medical universities – indicating the interest of students and young doctors to this topic. The plenary program of the meeting discussed key issues related to the application of diagnostic and therapeutic ultrasound in diagnosing vascular and non-vascular pathological processes, the development of international standards, etc.

The World Meeting was accompanied by a Neurosonology Training Course of the World Federation of Neurology with a theoretical and practical examination. Only four of all



The Neurosonology Research Group
of the World Federation of Neurology
www.nsrq.net



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



Акад. Е. Титянова и проф. М. Капс откриват изложбата на апаратура по време на Световната среща по невросонология, която се състоя в НДК на 17 октомври 2013 г. Откриването бе последвано от богата фолклорна програма.

Academician E. Titianova and Prof. M. Kaps open the exhibition of medical equipment during the World Neurosonology Meeting in Sofia on October 17, 2013. The opening ceremony was followed by a folklore program.

теоретичен и практически изпит. От явилите се 11 кандидати само четирима получиха световен сертификат, което ги прави „посланици“ на световната невросонология в техните страни. Сред тях е името на българския сонолог д-р Марко Клисурски.

По време на форума се проведе нов избор на Управителен съвет и председател на Групата по невросонология към Световната федерация по неврология. За председател на групата бе избран проф. Масимо дел Сетте – председател на Италианското дружество по невросонология и мозъчна хемодинамика. В Управителния съвет бе преизбрана с нов мандат акад. проф. Екатерина Титянова – председател на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика. Основана бе Латиноамериканска секция по невросонология към Световната федерация по неврология (вече има Европейска и Азиатска секция).

Членовете на БАНМХ взеха активно участие във всички международни прояви като пълноправни делегати, което допринесе за

11 candidates received a world certificate, which made them “ambassadors” of the world Neurosonology in their countries. Among them was the Bulgarian sonologist Dr. Marco Klisurski.

A new election for Board and Chairman of the Neurosonology Group of the World Federation of Neurology was held during the Meeting. Prof. Massimo Del Sette – President of the Italian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics was elected for Chairman of the Group. Academician Prof. Ekaterina Titianova – President of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics was reelected for another term. A Latin American section of Neurosonology of the World Federation of Neurology (European and Asian sections already existed) was founded.

The members of BSNCH participated actively in all international events as delegates, which contributed to increase their skills and to promote national and international prestige of Bulgarian Neurosonology.



Наг 150 лекари и студенти участваха в Световния обучителен курс по невросонология, който се проведе в зала 7 на НДК.

Over 150 doctors and students participated in the World Neurosonology Training Course held in Hall 7 of the National Palace of Culture.



*Лектори по невросонология (от ляво на дясно):
проф. Зиблер, проф. Нидеркорн, проф. фон Ройтер, проф. Капс, проф. Хетцел и акад. проф. Титянова.*

*Lecturers in Neurosonology (left to right):
Prof. Siebler, Prof. Niederkorn, Prof. von Reuter, Prof. Kaps, Prof. Hetzel and Acad. Titianova.*

повишаване на тяхната квалификация и за утвърждаване на националния и международния престиж на родната невросонология.

Световният форум беше широко отразен в българските медии с многобройни публикации и интервюта в Българската национална телевизия и БТВ. Проф. Манфред Капс отправи благодарствено писмо до членовете на Световната федерация по неврология, в което изказва благодарност на организаторите: патрона на форума г-жа Фандъкова, професионалния конгресен организатор – AIM International Bulgaria, съорганизаторите на форума – фирмите Atlas Consulting Ltd и MediaCross и спонсорите на форума.

Програмата на форума и снимков материал от проведените мероприятия са публикувани в научното списание „Невросонология и мозъчна хемодинамика“, в сайта на Сдружението www.neurosonology-bg.com и в сайта на XVI световен форум по невросонология www.nsrg2013.net.

The World Meeting was widely presented in different Bulgarian media with numerous publications and interviews for the Bulgarian National Television and bTV.

Prof. Manfred Kaps directed a Thank you Letter to the members of the World Federation of Neurology. He expressed his gratitude to the Organizing Committee, the patron of the forum Mrs. Fandakova, the professional congress organizer – AIM International Bulgaria, the co-organizers – Atlas Consulting Ltd and MediaCross and the sponsors. The programme and pictures from different events are published in the Journal “Neurosonology and Cerebral Hemodynamics”, on the website of the Society www.neurosonology-bg.com and on the site of the XVI World Neurosonology Meeting www.nsrg2013.net.

От Редакционната колегия

From the Editorial Board



*Тримата учени, получили награда за най-добър постер от Световния форум по невросонология:
г-р Виктор Оливейра от Бразилия, Дмитрий Резников от Русия и г-р Стойко Николов от България.*

*The three scientists who received the award for Best Poster of the World Neurosonology Meeting:
Dr. Victor Oliveira from Brazil, Dmitrii Reznikov from Russia and Dr. Stoyko Nikolov from Bulgaria.*

УЛТРАЗВУКОВИТЕ ТЕХНОЛОГИИ предизвикателства пред младите медици



ULTRASOUND TECHNOLOGIES Challenges Before Young Doctors

Project № BG13/A3.1.2/225/R2

15–20 октомври 2013 г.
София, България

October 15–20, 2013
Sofia, Bulgaria



Участници в Младежкия форум по програмата „Младежта в действие“ на Европейската комисия „Ултразвуковите технологии – предизвикателства сред младите медици“ (BG13/A.3.1.2/225/R2)

The participants in the “Youth in Action Programme” of the European Commission – “Ultrasound Technologies – Challenges Before Young Doctors” (BG13/A.3.1.2/225/R2).

Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика (БАНМХ) бе домакин на обучителен семинар на тема: „Ултразвуковите технологии – предизвикателства сред младите медици“ (BG13/A.3.1.2/225/R2), финансиран от програмата „Младежта в действие“ на Европейската комисия и администриран от Националния център „Европейски младежки програми и инициативи“ в София. В него участваха 4 партньорски организации: Медицински университет – Грац (Австрия), Българска асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика (България), Грузинска асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика (Грузия) и Сръбско национално сдружение по невроангиология (Сърбия) с подкрепата на воде-

The Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (BSNCH) hosted a training seminar “Ultrasound Technologies – Challenges Before Young Doctors” (BG13/A.3.1.2/225/R2) funded by the “Youth in Action Programme” of the European Commission and managed by the “European Youth Programmes and Initiatives” National Centre in Sofia. It was attended by partners from: Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (Bulgaria), Medical University of Graz (Austria), Georgian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics – GSNCH (Georgia) and Serbian National Society for Neuroangiology (Serbia) with the support of leading Bulgarian universities: Faculty of Medicine of Sofia University “St. Kl. Ohridski”, Medical University of Varna “Prof.



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



Youth
in Action
Programme





щите университети у нас: Медицински факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, Медицински университет – Плевен, Национална спортна академия „В. Левски“ и Военномедицинска академия – София. Над 50 млади лекари и студенти по медицина обмениха опит по превенцията на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите заболявания чрез използване на ултразвукови технологии. Чрез обединяване на представителите от различни държави на Европейския съюз и държави, граничещи със Съюза, за решаването на този общ социален проблем участниците в семинара прекрачиха границите на културните и националните си различия в името на общата хуманитарна цел: *пред заболяването всички хора са равни без значение на техните расови, полови и религиозни различия – те имат нужда от еднаква специализирана помощ, което е мисията на младите лекари!* Проектът засяга основополагащ принцип на Съюза – правото на достъп до здравеопазване и гарантирането на високо качество на живот, и кореспондира изцяло с Европейската харта за сърдечно здраве.

Участниците в семинара представиха заболяемостта и смъртността от инсулти в техните страни и споделиха добри практики за превенция на социално значимите заболявания. Модератори на дискусиите бяха проф. Курт Нигеркорн, ръководител на клиниката по неврология на Университета в Грац; Грузия,

Dr. P. Stoyanov”; Medical University of Pleven, National Sports Academy “V. Levski” and Military Medical Academy – Sofia. Over 50 young doctors and medical students shared their experience on prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases by using ultrasound technologies. By bringing together representatives from different countries of the European Union and countries neighboring the Union to address this common social problem, the participants overstepped their cultural and national differences in the name of this common humanitarian goal: *all are equal before the disease regardless racial, gender and religious differences – all need the same specialized care, that’s the young doctors’ mission!* The project concerns the founding principle of the Union – the right of access to health care and a high quality of life, and corresponds fully to the European Heart Health Charter.

Seminar participants presented their own presentations on stroke morbidity and mortality in their countries and shared best practices for prevention of socially significant diseases. Moderators were: Prof. Kurt Niederkorn, Head of the Department of Neurology at the University of Graz, Assoc. Prof. Marina Alpaidze, President of the Georgian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Assist. Prof. Milija Mijajlovic, national expert on Neuroangiography, Acad. Prof. Ekaterina Titianova, Project Manager and Chairman of BSNCH, Assoc. Prof. Silva Andonova, Head of the Neurology Clinic at the Medical University – Var-





гоц. Марина Алпаугзе, президент на Грузинското дружество по невросонология и мозъчна хемодинамика; гл. ас. г-р Милия Михайлович, национален експерт по невроангиология, акад. проф. Екатерина Титянова, ръководител на проекта и председател на БАНМХ; гоц. Силва Андонова, ръководител на неврологична клиника в МУ – Варна; г-р Соня Каракънева – началник на сонографска лаборатория и секретар на БАНМХ, и г-н Евгени Каракановски – маркетинг директор на М-тел, който представи възможностите на телемедицината.

Участниците във форума посетиха Медицинския факултет на Софийския университет и болница „Лозенец“, изложбата на ултразвукова апаратура в НДК по време на XVI световен форум по невросонология и световния курс на обучение в тази област.

Срещата завърши с подписване на меморандум от всички участници, който е адресиран до здравните институции, националните и Европейския парламенти. Меморандумът насърчава младите хора в чувство за европейско гражданство и принадлежност при формиране на европейските здравни политики. Чрез интернет базираната мрежа Wiggio участниците в Европейския младежки проект имат възможност за непрекъснат обмен на информация и снимков материал.

Повече информация може да намерите на www.neurosonology-bg.com

От Редакционната колегия

на, Dr. Sonia Karakaneva, MD – Chief of Sonology Laboratory and BSNCH Secretary and Mr. Evgeni Karakanovski – Marketing Director of M-tel who presented the possibilities of telemedicine.

Participants visited the Medical Faculty of Sofia University Hospital “Lozenets”, the exhibition of ultrasound equipment in the National Palace of Culture during the XVI World Neurosonology Meeting and the accompanying World Teaching Course.

The seminar ended by signing a Memorandum, addressed to health institutions, national and European parliaments. This Memorandum encourages young people to develop a sense of European citizenship and identity in formulating European health policies. Through Internet-based network Wiggio participants in the youth project have the opportunity to continuously exchange information and pictures. For more information see www.neurosonology-bg.com

From Editorial Board



НАУЧНА СРЕЩА

**Клетъчни рецептори –
методи за изследване,
имунобиологични характеристики
и медицинско значение**

13. 04. 2013 г.
София, България

Посветена на проф. д-р Рита Леви-Монталчини

SCIENTIFIC MEETING

**Cell Receptors –
Research Methods,
Immunobiological Characteristics
and Medical Importance**

April 13, 2013
Sofia, Bulgaria

Dedicated to Prof. Rita Levi-Montalcini



На 13. 04. 2013 г. в Аулата на Медицинския факултет към Софийски университет „Св. Климент Охридски“ се проведе научна среща на студентите по медицина на тема: „Клетъчни рецептори – методи за изследване, имунобиологични характеристики и медицинско значение“, посветена на проф. д-р Рита Леви-Монталчини (Нобелов лауреат). Бяха представени обзорни и оригинални научни резултати в областта на експерименталната и клинична рецепторология. Събитието бе организирано от Комитета по медицинско образование към Асоциацията на студентите по медицина в България – Софийски университет, заедно с Катедрата „Биология, медицинска генетика и микробиология“ към Медицински факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Научната среща бе открита от председателя на АСМБ – СУ Методия Секуловски, а презентаторите бяха представяни от Теодор Василев – член на организационния екип. В работата й взеха участие над 85 студенти и преподаватели.

On April 13, 2013 in the Medical Faculty of Sofia University “St. Kliment Ohridski” a scientific meeting of medical students on: “Cell Receptors – Research Methods, Immunobiological Characteristics and Medical Importance”, dedicated to Prof. Rita Levi-Montalcini (Nobel Prize in Medicine) was held. Scientific reviews and original research results in the field of experimental and clinical Receptology were presented. The event was organized by the Committee for Medical Education of the Medical Students Association in Bulgaria (MSAB) – Sofia University, jointly with lecturers from the Department “Biology, Medical Genetics and Microbiology” at the Medical Faculty of Sofia University “St. Kliment Ohridski”.

The conference was opened by the President of the MSAB at Sofia University Metodija Sekulovski with Teodor Vasilev, member of the organizing team as a moderator. More than 85 students and lecturers took part in this meeting. The conference

Гости на форума бяха: проф. д-р Д. Терзииванов, проф. д-р В. Ганев и проф. д-р Ц. Маринова – зам. декани на Медицинския факултет, проф. д-р Е. Титянова, проф. д-р Хр. Чучков, проф. д-р И. Алтънкова, доц. д-р Г. Железова, доц. д-р Л. Иванова, доц. д-р И. Атанасова, асистенти по микробиология, фармакология, физиология, анатомия, биофизика, биология на човека, физика и др.

На научната среща бяха представени 18 научни доклада в областта на рецепторологията, а някои от темите бяха онагледени с постери.

Проф. Маринова изнесе научен доклад на тема „Експресия и ултраструктурна локализация на TrkA и p75 рецептори за невморастежен фактор (NGF) в тимуса на пациенти с Myasthenia gravis“. Проф. Алтънкова представи нови данни за „Toll-Like рецептори и автоимунни болести“, а ас. Л. Беленска – „Роля на C5a рецептора в ремоделирането на костта при зимозан-индуциран ревматоиден артрит“.

В срещата участваха предимно студенти от първи и втори курс с презентации на различни теми – „Опиоидни рецептори“ (Радостина Джалева), „Глутаматови рецептори“ (Деяна Жекова), „N-метил-D-аспартат рецептори“ (Лилия Петрова), „Клетъчни рецептори на тромбоцитите: PAR и ADP рецептори“ (Жанет Райчева), „Адренергични рецептори“ (Джем Фърънджъ), „Инсулинови рецептори“ (Евелин Стоянова), „Иматиниб – възможен инхибитор на BCR-ABL рецептор?“ (Климент Паскалев), „Хипотези за функционалното значение на лиганд-рецепторните взаимодействия при формирането на поведението на болни от шизофрения“ (Димитрина Каменова), „Възможности за модулиране на лиганд-рецепторното свързване с терапевтични цели“ (Деница Цанова), „Свърхекспресия на клетъчните рецептори“ (Ивелина Сотирова), „Биологична роля на G-протеина в процеса на лиганд-рецепторното взаимодействие“ (Мария Маринова) и др.

Научен доклад на тема „Два експериментални подхода за изучаване на връзката на метаболитния синдром и рака на простата – възможна роля на рецепторите, активирани от пероксизомни пролифератори PPARs“ представи студентът от трети курс на Медицинския факултет – Михаил Михайлов, а Стойко Николов (шестокурсник), участва с презентация на тема „Expression of Platelet Membrane Receptors as Pharmacological Targets“, представена на английски език.

На срещата се изказа проф. Хр. Чучков, който сподели лични впечатления за нобеловия лауреат проф. Рита Леви-Монталчини. Гл. ас. Д. Дарданов изрази своите позитивни впечатления и направи някои предложения относно организирането и провеждането на бъдещи студентски научни срещи. Проф. д-р Терзииванов сподели впечатления от работата си със сътрудници на проф. Рита Леви-Монталчини и закри съботната проява с поздравления за работата на участниците и организационния екип.

От Организационния комитет

was attended by Prof. Dr. D. Terziivanov, Prof. Dr. V. Ganey and Prof. Marinov – Vice Deans of the Medical Faculty, Prof. Dr. E. Titianova, Prof. Dr. H. Chuchkov, Prof. I. Altankova, Assoc. Prof. Dr. G. Zhelezova, Assoc. Prof. Dr. L. Ivanova, Assoc. Prof. Dr. I. Atanasova and assistants in Microbiology, Pharmacology, Physiology, Anatomy, Biophysics, Human Biology and Physics.

Eighteen scientific reports on Receptology were presented and some topics were illustrated with posters.

Professor Marinova presented “Expression and Ultrastructural Localization of TrkA and p75 Receptors for Nerve Growth Factor (NGF) in the Thymus of Patients with Myasthenia Gravis”. Professor Altankova showed new data about “Toll-Like Receptors and Autoimmune Diseases” and Ass. Prof. L. Belenska – about “Role of the C5a Receptor in Bone Remodeling in Zymosan-induced Rheumatoid Arthritis”.

The meeting was attended by first and second year enthusiastic and curious students, who presented diverse and important topics: “Opioid Receptor” (Radostina Dzhaleva), “Glutamate Receptors” (Deana Zhekova), “N-methyl-D-aspartate Receptors” (Lilia Petrova), “Cellular Receptors on Platelets: PAR and ADP Receptors” (Janet Raicheva), “Adrenergic Receptor” (Jem Farandja), “Insulin Receptors” (Evelyn Stoyanova), “Imatinib – a Possible Inhibitor of the BCR-ABL Receptor?” (Climent Paskalev), “Hypotheses about the Functional Significance of Ligand-receptor Interactions in Forming the Behavior of Patients with Schizophrenia” (Dimitrina Kamenova), “Possibilities for Modulating Ligand-receptor Binding for Therapeutic Purpose” (Denitza Tzanova), “Overexpression of Cell Receptors” (Ivelina Sotirova), “Biological Role of G-protein in the Process of Ligand-receptor Interaction” (Maria Marinova) and other.

Mihail Mihailov, a third year student of the Faculty of Medicine presented an interesting report entitled “Two Experimental Approaches to Study the Relationship of Metabolic Syndrome and Prostate Cancer – a Possible Role of Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs)”. Stojko Nikolov (graduating student) participated with “Expression of Platelet Membrane Receptors as Pharmacological Targets” presented in English.

Professor Hristo Chuchkov shared personal impressions of the Nobel laureate Prof. Rita Levi Montalcini to whom this meeting was dedicated. Assistant Prof. D. Dardanov expressed his positive impressions and made some suggestions about the organization of future student scientific meetings. Prof. Terziivanov described his experience about working together with Prof. Montalcini's collaborators and closed the Saturday event with congratulations for the work of participants and organizing team.

On behalf of the Organizing Committee

Regional Teaching Course of the European Academy of Neurology

October 2-5, 2014 | Sofia, Bulgaria

WELCOME MESSAGE

Dear Colleagues and Friends,

On behalf of the European Academy of Neurology (the new unified organisation for Neurology in Europe formed by the EFNS and ENS) and the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics we are honored to invite you to the EAN Regional Teaching Course in Sofia from October 2nd to 5th 2014.

The course aims to provide a very high level of scientific and practical knowledge in the following scientific topics:

1. Aging brain, Stroke and Dementia
2. Modern Aspects of Neurorehabilitation
3. Advance of Neurosonology

Leading experts are invited to present lectures and organize workshops. Their names and the final program are announced on the sites: www.neurosonology-bg.com and www.eaneurology.org.

All delegates will have the opportunity to enjoy the history and the beauty of Sofia – one of the oldest capitals in Europe.

We look forward to welcoming you in Sofia, 2014!



Acad. Prof. Ekaterina Titianova

Chair of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Academician of the Bulgarian
Academy of Sciences and Arts



EUROPEAN ACADEMY
OF NEUROLOGY



BULGARIAN SOCIETY
OF NEUROSONOLOGY
AND CEREBRAL
HEMODYNAMICS





Други научни форуми Other Scientific Events

2014

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

National Conference of the Bulgarian Society of Neurology

12 – 15 June, 2014
Golden Sands Resort, Bulgaria
www.nevrologiabg.com/events

9th FENS Forum of Neuroscience

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

10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

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

World Congress on NeuroTherapeutics: Dilemmas, Debates & Discussions (DDD)

4 – 7 September, 2014
Basel, Switzerland
www.congressmed.com/neurology/

9th Meeting of the BSNCH

2 October, 2014
Sofia, Bulgaria
www.neurosonology-bg.com

Regional Teaching Course in Sofia

2 – 5 October, 2014
Sofia, Bulgaria
www.efns.org/Regional-Teaching-Course-in-Sofia-Bulgaria.1246.0.html

10th Collegium Praxis Neurologicae

10 – 12 October, 2014
Shumen, Bulgaria
www.nevrologiabg.com/events/bulgaria

9th World Stroke Congress

22 – 25 October, 2014, Istanbul, Turkey
www2.kenes.com/stroke2014/

2015

8th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine

6 – 11 June, 2015
Berlin, Germany
www.isprm2015.org

1st Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

20 – 23 June, 2015
Berlin, Germany
www.eaneurology.org/berlin2015

Указания към авторите

Списание "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 проблематики. Списание 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 по e-mail или на електронен носител на адрес:

Акад. проф. Екатерина Титанова, гмн

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“
Военномедицинска академия, бул. "Св. Георги Софийски" 3
1606 София, България, e-mail: titianova@yahoo.com

Статиите трябва да съдържат: придружаващо писмо, главна страница, резюме, ключови думи, експозе и книгопис.

1. Придружаващо писмо – всички автори декларират писмено, че са съгласни с текста, предложен за публикуване.

2. 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.

3. Резюме – на български и английски език, не повече от 500 думи, последвано от максимум 5 ключови думи, подредени по азбучен ред.

4. Експозе – оригиналните статии и кратките научни съобщения съдържат увод, цели, контингент и методи, резултати, обсъждане.

4.1. Измерителни единици – обозначават се по SI системата, десетичният знак се обозначава с точка.

4.2. Таблицы и текст към илюстрациите – представят се на отделен лист, номерирани и с кратък обяснителен текст.

4.3. Илюстрации – подават се отделно в един от следните файлови формати: tiff, jpeg, bmp psd, eps, ai.

5. 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.

Общи условия. Всички ръкописи подлежат на рецензиране. Изпращането на ръкопис за публикуване означава прехвърляне на авторското право от автора към издателя. Приетите публикации стават собственост на списанието „Невросонология и мозъчна хемодинамика“ и не могат да се препубликуват изцяло или частично без писменото съгласие на издателя. Отговорност на автора е да получи разрешение за възпроизвеждане на илюстрации, таблици и т.н. от други публикации.

Конфликт на интереси. Авторите са задължени да оповестят всяко спонсорство или финансови договорености, свързани с тяхната разработка. Декларирането на конфликт на интереси се отразява в края на публикацията.

Етични норми. Авторите задължително посочват, че участниците в проучването са дали информирано съгласие, а изследователският протокол е одобрен от локалната етична комисия.

Коректури. Коректурите се изпращат на авторите и следва да бъдат върнати в най-кратки срокове.

Препечатки. Заявки и ценова листа се изпращат заедно с коректурите. Заявки, подадени след отпечатване на съответния брой, се таксуват на по-високи цени.

За справки:

Д-р Р. Димова, e-mail: rddimova@abv.bg

Списание е достъпно онлайн на www.neurosonology-bg.com

Instructions for authors

"Neurosonology and Cerebral Hemodynamics" is the official Journal of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. The journal publishes 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 by e-mail or on electronic carrier sent to the following address:

Acad. Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD, DSc

Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System
Military Medical Academy, 3, "St. Georgi Sofiiski" Blvd.
1606 Sofia, Bulgaria, e-mail: titianova@yahoo.com

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

1. Cover letter – includes the affiliation and contact information for the corresponding author. All authors declare in writing that they agree with the text.

2. 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 corresponding author.

3. Abstract – written in Bulgarian and English, containing up to 500 words, followed by up to 5 key words, arranged alphabetically.

4. The original papers and short scientific reports include introduction, objective, material and methods, results, discussion.

4.1. Measurements – should be in international units, using a decimal point.

4.2. Tables and the text of illustrations – should be presented on a separate sheet of paper, numbered, with a short explanation.

4.3. Illustrations – must be submitted separately in one of the following formats: tiff, jpeg, bmp psd, eps, ai.

5. 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.

General conditions. All manuscripts are subject to editorial review. Submission of an article for publication implies transfer of the copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the property of Journal of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Publisher. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

Conflicts of Interest. Authors are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research. Conflict of interest statements will be published at the end of the article.

Ethics. Authors should state that subjects have given their informed consent and that the study protocol has been approved by the institute's committee on human research.

Proofs. Proofs are sent to the corresponding author and should be returned with the least possible delay.

Reprints. Order forms and a price list for reprints are sent with the proofs. Orders submitted after the issue is printed are subject to higher prices.

For more information:

R. Dimova, MD, e-mail: rddimova@abv.bg

The Journal is available online on www.neurosonology-bg.com