
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 8/Брой 2
2012

Volume 8, Number 2
2012

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. Буева (София)

Е. Василева (София)

Ст. Байкушев (Пловдив)

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

Рун 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)

St. Baykushev (Plovdiv)

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



NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics

Том 8, 2012, Брой 2

Volume 8, 2012, Number 2

Съдържание

РЕДАКЦИОННИ

Тенденции в невросонологията:
миосонология 2012
М. Зиблер

69

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Миосонографна оценка на триглавия
мускул на подбедриците при
хронична пост-инсултна хемипареза
*Е. Титянова, Т. Чамова,
С. Каракънева, Р. Димова*

75

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Тромбоза на горния сагитален
и трансверзален синус –
представяне на случай
*С. Андонова, Е. Калевска, М. Петкова,
В. Аргирова, П. Кирилова, Цв. Цветков,
Ф. Киров, М. Новакова, Р. Георгиев*

81

НАУЧНИ ОБЗОРИ

Терапевтичната хипотермия
в медицината – защо и кога?
*Н. Рамшев, В. Енева, С. Андонова,
З. Рамшева, Е. Титянова*

87

Терапевтична хипотермия
при остър исхемичен инсулт
*С. Андонова, П. Кирилова,
Цв. Димитрова, Н. Рамшев, В. Енева,
Б. Стаменов, К. Рамшев, Е. Титянова*

95

КОЙ КОЙ Е

Проф. Марио Зиблер

103

ЮБИЛЕИ

Д-р Благой Титянов

104

ИНФОРМАЦИИ

XVII среща на Европейската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика
С. Андонова

105

VI Национален конгрес на Българската
диабетна асоциация с международно участие
Р. Димова

107

Седма среща на Българската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика
с международно участие

109

XVI Световен конгрес по невросонология
на Световната федерация по неврология

115

Предстоящи научни форуми

117

Инструкция към авторите

118

Contents

EDITORIAL

Trends in Neurosonology:
Myosonology 2012
M. Siebler

ORIGINAL PAPERS

Myosonographic Assessment
of Triceps Surae Muscle
in Chronic Post-Stroke Hemiparesis
*E. Titianova, T. Chamova,
S. Karakaneva, R. Dimova*

CASE REPORTS

Cerebral Venous Thrombosis of Straight
Sinus and Right Transverse Sinus –
a Case Report
*S. Andonova, E. Kalevska, M. Petkova,
V. Argirova, P. Kirilova, Zv. Zvetkov,
F. Kirov, M. Novakova, R. Georgiev*

REVIEW ARTICLES

Therapeutic Hypothermia in Medicine –
Why and When?
*N. Ramshev, V. Eneva, S. Andonova,
Z. Ramsheva, E. Titianova*

Therapeutic hypothermia
in acute ischemic stroke
*S. Andonova, P. Kirilova,
Zv. Dimitrova, N. Ramshev, V. Eneva,
B. Stamenov, K. Ramshev, E. Titianova*

WHO IS WHO

Prof. Mario Siebler, MD

ANNIVERSARY

Blagoy Titianov, MD

INFORMATIONS

XVII Meeting of the European Society of
Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
S. Andonova

VI National Congress of the Bulgarian Diabetes
Association with International Participation
R. Dimova

Seventh Meeting of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
with International Participation

XVI World Neurosonology Meeting
of the World Federation of Neurology

Forecoming Scientific Events

Instructions for authors

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

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

Графичен дизайн: Елена Колева Graphic Design: Elena Koleva
Издател: "КОТИ" ЕООД Published by: "КОТУ" Ltd.

ISSN 1312-6431

Тенденции в невросонологията: миосонология 2012

М. Зиблер

Клиника по неврорехабилитация, Медиклин Есен Кетвиг, Есен – Германия

Ключови думи:

насочено инжектиране,
миосонология,
мускулно движение,
скоростно изобразяване
на тъканите

С помощта на неинвазивни ултразвукови (УЗ) методи могат да се установят в реално време структурните и функционални свойства на мускулната тъкан при различни пациенти. Тъй като динамичният анализ в ехокардиографията е утвърден клиничен метод, миосонологията също е във фокуса на интерес за учени и невролози. Физиологичните и патологични структури на мускулната тъкан могат да се визуализират чрез B-mode изобразяване с висока резолюция. Ултразвукова диагностика на мускули е използвана за първи път при изследване на спортисти за откриване на мускулни травми (кървене, руптура на мускулни влакна). Нещо повече, използването на УЗ за определяне на позицията на иглените електроди при биопсия или при инжектиране на лекарства (ботулинов токсин, местни анестетици) води до качествено подобряване на лечението на пациентите. Чрез изобразяване на скоростта на тъканите (ИСТ) може да се изучи динамиката на движението в определени мускули. Ултразвуковият метод осигурява предимство в сравнение с електромиографията или ядрено-магнитния резонанс и компютърната томография, тъй като може да характеризира по-добре мускулното движение – скорост, ускорение, синхрон на мускулното съкращение. Това ще позволи не само мониториране на обема на мускулната тъкан при атрофия или след тренировка, но също и на ефекта от приложеното лечение и физиотерапията върху движенията, например по време на рехабилитация или спорт.

Trends in Neurosonology: Myosonology 2012

M. Siebler

Department of Neurorehabilitation, Mediclin Essen Kettwig, Essen – Germany

Key Words:

guided injection,
myosonology,
muscle movement,
tissue velocity imaging

By means of ultrasound (US) methods structural and functional properties of the muscle tissue could be detected in patients in real time and non-invasively. Since dynamic analysis in cardioechography is established in clinical routine myosonology is moving more and more in the focus of interest for scientists and neurologists. Using high resolution B-Mode the physiological and pathological structures of the muscle tissue could be visualized. US of muscles was first used during examinations of athletes to detect muscle injuries like bleedings or disruption after exercise. Even more, the position of needle electrodes for biopsy or injections of medications – e.g. botulinum toxins or local anesthetics opens new quality improvement for the treatment of patients. Using tissue velocity imaging (TVI) we are able to investigate the dynamics of movements in identified muscles. The US method provides advantage compared to EMG or MRI/CT, since the muscle motion could be better detected and quantified in terms of velocity and accelerations as well as synchronicity of muscle contraction. This will allow not only the monitoring of muscle tissue volume during processes of atrophy or after exercise, but also monitoring the effect of medical- or physiotherapies on movements e.g. during rehabilitation or sports.

На последните международни конгреси по ултразвукова диагностика бяха очертани тенденциите в невросонологията, които са насочени към разширяване на ултразвуковото (УЗ) изследване върху периферни нерви и

Publications and presentations during the last international US meetings, e.g. the ESNCH held in Munich 2012, reveal the trends in Neurosonology which focussed on the extension of ultrasound (US) imaging on peripheral nerves and muscles

мускули, освен рутинното му използване: описание на морфологията на съдовите плаки и рисковите фактори, определяне на степените на каротидни стенози, откриване на микроемболи, поведение при остър инсулт, изобразяване на мозъчната тъкан и мозъчната авторегулация. Техническото развитие на УЗ методи позволи подобряване на качеството и контраста на изображение, бърза обработка и увеличаване на пространствената и времевата резолюция. Лесното приложение на методиката позволи висококачественото и прилагане в ежедневието. Приложението на ултразвук и в други области, освен в неврологията, разширява диагностичните му възможности в сравнение с КТ / МРТ – напр. анализ на туморна тъкан чрез ултразвукови контрастни агенти, търсене на патологични лимфни възли, бъдещи аспекти на локалното приложение на медикаменти чрез заредени микромехурчетата и лечение чрез сонавапоризация [14].

Настоящи приложения на миосонологията

Ултразвуковото B-mode изобразяване със стандартни честоти на инсонирание между 7-18 MHz позволява достатъчен анализ на мускулната структура, измерване на дебелината на мускулите, откриване на кървене и тъканни дефекти след травми. Нормалната мускулна тъкан се състои от типични анатомични структури с хиперехогенни влакнести септални слоеве и фасция, показващи характерни модели (фиг. 1) [16]. Хранещите съдове, кръвоизливите и руптурите са хипоехогенни, докато по-старите лезии като ръбци и тумори са хиперехогенни. Патологични процеси като атрофия, оток или в някои случаи миопатия водят до промяна в мускулния модел.

Структура на мускулната тъкан и атрофия

Ултразвукова диагностика се използва понастоящем за измерване на дебелината на мускула в определени анатомични точки, което би могло да се използва за скрининг и мониториране на атрофията, напр. при пациенти в отделения за интензивни грижи. За редица мускули са установени нормални референтни стойности [9, 15, 19]. Нормалните стойности зависят от ко-фактори като възраст, пол, телесно тегло и рутинна физическа активност. Атрофичните мускули или отокът водят до загуба на нормалния структурен модел. Съществува специална техника за анализ на мускулната структура, основаваща се на геометрично измерване на сключения ъгъл между влакното и сухожилието. При пациенти с миопатия (напр. мускулна дистрофия) този специфичен ъгъл е

beside the descriptions of plaque morphology and risk factors, grading of carotid stenosis, microemboli detection, acute stroke management, brain tissue imaging and cerebral autoregulation. The technical development of the US equipment demonstrates further improvements of the image quality and fast processing leading to increased spacial and temporal resolution, improved contrast imaging, elastography and easy to use application to support the application of the US technology even in the daily routine with high quality. Ultrasound application in other than neurological indication extended more and more the diagnostic field in competition to CT/MRI e.g. analysis of tumour tissue using ultrasound contrast agents, searching for lymph node pathology and future aspects of local drug application by loaded microbubbles and treatment via sonovaporation [14].

Current Application in Myosonology

B-mode imaging with US probes using standard insonation frequencies between 7-18 MHz allows a sufficient analysis of the muscle structure, the measurement of muscle thickness and the detection of bleedings and tissue defects after trauma. Normal muscle tissue is composed of typical anatomical structures with hyperechogen fibrous septal layers and fascia revealing characteristic patterns (Fig. 1) [16]. The supplying vessels are hypoechogen as well as bleedings and ruptures whereas older lesions as scarfs or tumors are hyperechogen. Pathological processes like atrophy, edema or in some cases myopathy reveal a change of the muscle pattern.

Structure of muscle tissue and atrophy

Current application is the measurement of the muscle thickness on anatomical defined points which could be used to screen and to monitor the atrophy e.g. in patients on intensive care units. Normal values are given for a variety of muscles with acceptable interrater agreement [9,



Фиг. 1. B-mode изобразяване на нормална мускулна тъкан.
Fig. 1. B-mode imaging of normal muscle tissue.

по-голям в сравнение със здрави индивиди [18]. Освен това цялата нормална структура, т.е. отношението хипер-хипоехогенни части е променено значително. Морфологичните свойства на мускулната тъкан се променят по време на физическо усилие, което се установява чрез еластография и други техники [20, 21].

Мускулни травми

Ултразвуково изследване на мускули е използвано за първи път при спортисти за откриване на мускулни травми, като кървене или руптура на мускулни влакна [6, 11]. Предимство на метода е бързото и в реално време изследване в спортната и ветеринарната медицина за идентифициране и прогноза при лечение на наранявания, като кръвоизливи и разкъсвания на мускули. Оптималното време за проследяване на мускулни травми е между 2 и 48 часа [4]. Така УЗ може да се използва за контрол на спортната активност и физиотерапевтичните упражнения при пациенти [17].

Контрол на позицията на иглата при електромиеографско изследване

Една от трудностите на иглената електромиография (ЕМГ) при изследване на пациенти с мускулна атрофия или с наднормено тегло е правилното позициониране на електродите. Поставянето на игления електрод в определените точки единствено под слухов контрол, може да доведе до неправилно анатомично позициониране, особено при недостатъчно опитни ЕМГ специалисти. В две проучвания е доказано, че под ехографски контрол може да се постигне по-добро позициониране и точност при поставяне на иглените електроди в мускулите [5, 7]. Този метод е известен като УЗ изобразяване в реално време (УЗИРВ). Важно е да се отбележи, че изобразяването на позицията на игления електрод чрез ултразвук зависи основно от диаметъра му и фини електроди няма да бъдат визуализирани. Инжекционни игли, особено с малки мехурчета въздух или течност на върха на иглата, позволяват по-точна идентификация на позицията.

Инжекции и биопсия под УЗ контрол

Локалното инжектиране на ботулинов токсин е метод в неврологията, позволяващ успешно лечение на спастичност и дистония. Особено важно е да се инжектира в правилните мускули или жлези, за да се избегнат някои сериозни странични ефекти (напр. дисфагия с аспирация). Инжектираният обем може да бъде показан и добре документиран чрез B-mode изображение. В проспективно кли-

15, 19]. However, the normal values depend on cofactors like age, sex, body weight and routine physical activity. Atrophic muscles or edema have a lost of the regular pattern structure. In some special application the muscle structure analysis is based on the geometrical properties of the fiber angle in relation to the tendon. Patients with myopathy (like Dystrophy) had a larger degree of this specific angle compared to healthy subjects [18]. In addition, the whole regular structure which means the relationship of hyper- to hypoechogenic portions shifted substantially. The morphological properties of the muscle tissue are changing during exercise which can be detected by elastography or strain imaging [20, 21].

Muscle injuries

US of muscles was first used during examination of athletes to detect muscle injuries like bleedings or disruption after exercise [6, 11]. The advantage is the fast and online investigation in sports and veterinary medicine to identify injuries like bleedings and ruptures and give a prognosis of the healing process. The optimal time to survey muscle injuries lies in a time window of 2-48 hours [4]. Thus US could be used to control the sportive activity as well as physiotherapeutic exercise in patients [17].

Control of needle position for EMG examination

One difficulty of the needle EMG-examination of patients with muscle atrophy or of obese patients is the correct positioning of electrodes and derivation of the reference muscles. Practically many derivation positions or insertions are recommended with the EMG needle, in order to get security. A correct anatomical positioning of the needle electrode with reference to landmarks and trigonometry with the acoustic feedback alone can lead to misplacement especially when not experienced investigators perform the EMG. In two studies it was shown that under ultrasound guidance an improved positioning and accuracy of the needles in the muscle can be achieved [5, 7]. This method is now known as Real-time ultrasound imaging (RTUI). But it is important to note that the resolution of the needle position in the ultrasound is critically dependant on the needle diameter and fine electrodes will not be visualized. Due to movement artifacts of the needle in the ultrasound image an assignment is possible. Injection needles, especially when small air bubbles or liquid at the needle tip can be released enable a very accurate position identification.

US guided injections and biopsy

Local injection of botulinum toxin is one method of Neurology that allows successful treat-

нично проучване за правилно поставяне на инжекционна игла, УЗ е използван като референтен метод. При 272 инжекции, поставени с помощта на анатомични отправни точки, само в 79% е намерена правилната позиция в m. gastrocnemius medialis и в 65% – в m. gastrocnemius lateralis. Под УЗ контрол е било възможно значително подобрене на тези показатели [22].

Предимствата на УЗ контрол при позициониране на иглата се отчитат и при инжектиране на местни анестетици, за да се избегнат наранявания на съседните кръвоносни съдове. Публикувани са данни за анестезия на сплит, scalenus-синдром, дори за сложна местна анестезия на n. obturatorius [1]. Сонографски ръководената биопсия е метод на избор за черен дроб и щитовидна жлеза. Може да се използва също и за вземане на диференцирани проби от пространствозаемащи мускулно-скелетни тумори [8] или за мускулна биопсия [15].

Фасцикулации

При различни неврологични заболявания фасцикулациите и миоклонииите са типични патологични показатели за хронична аксонална лезия. Клиничният преглед се ограничава до повърхността на тялото, а доказването им може да бъде трудно при пациенти със затлъстяване или за по-дълбоко разположените мускули. В тези случаи B-mode на УЗ позволява да се видят по-малки или по-бавни спонтанни мускулни потрепвания в по-дълбоките слоеве, невидими при клиничен преглед. Настоящи проучвания сравняват УЗ изследване с ЕМГ при регистриране на фасцикулации и миоклонии [2, 12]. Междуетертното споразумение (капа-статистика) е с капа 0.65 (умерено сигнификантна стойност) със специфичност до 85%.

Регистриране на активни мускулни съкращения

Традиционният M-mode (режим на движение) показва едноизмерно движението на тъканите на различни дълбочини. По този начин типичните клапни движения на сърцето са ясно видими. M-режимът може да се използва и за документиране на активни мускулни контракции, но с ниска резолюция. Изобразяването на тъканната скорост (ИТС) се основава на възможността чрез Доплеровия ефект да се записват бавни движения на тъканите. По този начин кинетиката на сърдечните стени става видима, напр. идентифициране на хипокинетични области след инфаркт. Методът е приложим за регистриране и анализ и на дви-

ment of spasticity or dystonia. Here it is particularly important to inject into the right muscles or glands to avoid some serious side effects (e.g. dysphagia with aspiration). In addition, the volume injected can be shown and documented very well in the B-picture. In a prospective clinical study on the correct placement of the injection needle, the ultrasound was used as reference method.

At 272 injections placed by using anatomical reference points only in 79 % the correct position was found in the m. gastrocnemius medialis and in only 65 % the correct position was found in the m. gastrocnemius lateralis. By using ultrasound imaging a significant improvement had been possible [22].

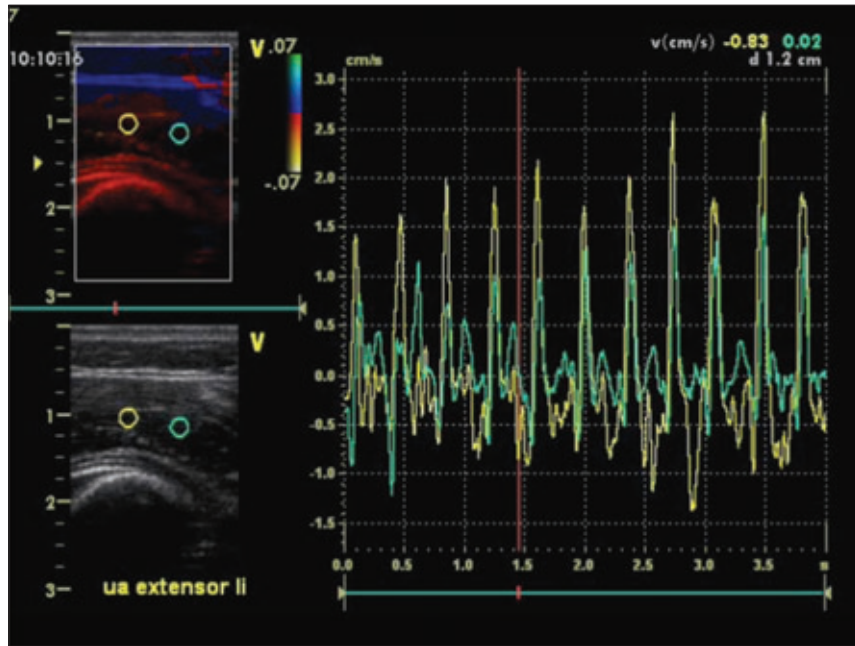
The advantages of the anatomical control of the needle position are being carried out also in injection of local anesthesia in order to avoid injuries of adjacent blood vessels. Published data are available for the anesthesia of the plexus, scalenus syndrome or even for the sophisticated local anesthesia of the n. obturatorius [1]. The sonographically guided biopsy is the method of choice for hepatic tissue or thyroid tissue. It can be used also for taking differentiated samples of space-occupying processes of musculo skeletal tumors [8] or for muscle biopsy [15].

Fasciculation

In a variety of neurological diseases fasciculations and myoclonus are typical pathological indicators for chronic axonal lesions. Clinical inspection is limited to the surface, but the assignment to the muscles or the even the recognition can be difficult in obese patients or for muscles lying in deeper areas. In these cases, B-mode US allows detection of smaller or slower spontaneous muscle movement in deeper layers, which can not be seen during clinical inspection. Recent studies compare ultrasound imaging versus EMG to detect fasciculations / myoclonus [2, 12]. The Interobserver agreement lays with the kappa value of 0.65 in the moderate significant range and reached a specificity of up to 85%.

Recording of voluntary muscle movements

In addition, traditional M-mode (motion mode) shows the one-dimensional movement of the tissue at different depths. Thus, typically valvular movements of the heart are clearly visible. The M-mode can also be used to document voluntary contractions of the muscles but with a low resolution. Tissue Velocity Imaging (TVI) is based on the Doppler effect to record slow movements of the tissue. Thus, kinetics of the heart walls become visible, for example, to identify hypokinetic areas after infarction. The method is now applicable for the detection and analysis of movements also of



Фиг. 2. Изобразяване на тъканната скорост на мускули на предмишницата при репетитивни активни движения в различни области, по време на флексия (нагоре) и релаксация (надолу).

Fig. 2. Tissue velocity imaging of the forearm muscles during voluntary repetitive movements in different regions during contraction (upward) and relaxation (downward).

женията на мускулите на крайниците, което позволява измерване на активното движение на мускули, мускулни групи или определена част от мускула. По този начин могат да се регистрират и измерят количествено синергични или асинхронни (спастичност, дистония) мускулни контракции (фиг 2).

С помощта на СИТ ние анализирахме активното свиване и разпускане на ръката при здрави доброволци и пациенти с инсулт. Регистрирането от определени мускули на предмишницата разкрива възпроизводими стойности за флексия, екстензия и честота на повторение. При пациенти с хемисфериални инсулти е регистрирано значително намаляване на тези параметри. Установен е и значителен спад на контралатералната "здрава" страна, т.е. налице е общо забавяне на движенията при тези пациенти. Тази УЗ техника е прост и мобилен метод, който позволява измерване на кинетиката на движенията при прогресиране на заболяването и проследяване на лечението и поради това е идеален за мониториране на двигателни и лекарствени терапии [13].

Заклучение

Миосонологията има възможност да се установи в клиничната практика и като метод за научна оценка, особено в рехабилитационната медицина.

the limb muscles, thus allowing the measurement of voluntary movement of the muscle, muscle groups or region of interests within the muscle.

In particular, synergistic contractions or dephasing (non-synchronous muscle activity as in spasticity and dystonia) can be detected and quantified (velocity of contraction and relaxation, repetition of movements) (Fig. 2).

We have analyzed by using TVI the contraction rate of voluntaric hand opening and closing movements in healthy subjects and stroke patients. The recording of indicated muscles of the proximal forearm reveals reproducible values for the contraction and relaxation behavior as well as a measure for the repetition frequency. In stroke patients with hemispheric strokes, a significant reduction in these parameters is found. It also reflects a significant decrease to the contralateral "healthy" side indicating a systematic slowing of movements in stroke patients. This US technique provides a simple and mobile method which also allows us measuring of the kinetic of movements during disease progression or as treatment monitoring and is therefore ideal for monitoring exercise therapies or drug effects [13].

Conclusion

Myosonology has a good chance to be established in clinical practice and as a tool for scientific evaluation especially in rehabilitation medicine.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Akkaya T, Ozturk E, Comert A, Ates Y, Gumus H, Ozturk H, Tekdemir I, Elhan A. Ultrasound-guided obturator nerve block: a sonoanatomic study of a new methodologic approach **108**, 2009:1037-1041.
2. van Alfen N, Nienhuis M, Zwarts MJ, Pillen S. Detection of fibrillations using muscle ultrasound: diagnostic accuracy and identification of pitfalls. *Muscle Nerve* **43**, 2011:178-182.
3. Benzon HT, Rodes ME, Chekka K, Malik K, Pearce WH. Scalene Muscle Injections for Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome: Case Series. *Pain Pract* 2011 Jun 2. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00468.x. [Epub ahead of print]
4. Blankenbaker DG, Tuite MJ. Temporal changes of muscle injury. *Semin Musculoskelet Radiol* **14**, 2010:176-193.
5. Boon AJ, Oney-Marlow TM, Murthy NS, Harper CM, McNamara TR, Smith J. Accuracy of electromyography needle placement in cadavers: Non-guided vs. ultrasound guided. *Muscle Nerve* **44**, 2011:45-49.
6. Carrillon Y, Cohen M Imaging findings of muscle traumas in sports medicine. *J Radiol* **88**, 2007:129-142.
7. Hodges PW, Kippers V, Richardson CA. Validation of a technique for accurate fine-wire electrode placement into posterior gluteus medius using real-time ultrasound guidance. *Electromyogr Clin Neurophysiol* **37**, 1997:39-47.
8. Loizides A, Widmann G, Freuis T, Peer S, Gruber H. Optimizing ultrasound-guided biopsy of musculoskeletal masses by application of an ultrasound contrast agent. *Ultraschall in Med* **32**, 2011, 32: 307-310.
9. McGaugh J, Ellison J. Intrasection and interrater reliability of rehabilitative ultrasound imaging measures of the deep neck flexors: A pilot study. *Physiother Theory Pract* **18**, 2011 Jun 18. [Epub ahead of print]
10. Park GY, Kwon DR. Application of Real-Time Sonoelastography in Musculoskeletal Diseases Related to Physical Medicine and Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 May 5. [Epub ahead of print]
11. Peetrons P. Ultrasound of muscles. *Eur Radiol* **12**, 2002:35-43.
12. Pillen S, Nienhuis M, van Dijk JP, Arts IM, van Alfen N, Zwarts MJ. Muscles alive: ultrasound detects fibrillations. *Clin Neurophysiol* **120**, 2009:932-936.
13. Philippon MJ, Decker MJ, Giphart JE, Torry MR, Wahoff MS, Laprade RF. Rehabilitation Exercise Progression for the Gluteus Medius Muscle With Consideration for Iliopsoas Tendinitis: An In Vivo Electromyography Study. *Am J Sports Med*, 2011 May 12. [Epub ahead of print]
14. Phillips LC, Klibanov AL, Wamhoff BR, Hossack JA. Localized ultrasound enhances delivery of rapamycin from microbubbles to prevent smooth muscle proliferation, 2011 Apr 23. [Epub ahead of print]
15. Reimers CD, Schlotter-Weigel B.. Muskelsonografie bei neuromuskulären Erkrankungen *Klin Neurophysiol* **41**, 2010: 240-252.
16. Siebler M, Marx R, Titianova E. Myosonographie: eine aktuelle Übersicht und Ausblick. *Klin Neurophysiol* **43**, 2012: 22-26.
17. Takebayashi S, Takasawa H, Banzai Y, Miki H, Sasaki R, Itoh Y, Matsubara S. Sonographic findings in muscle strain injury: clinical and MR imaging correlation. *J Ultrasound Med* **14**, 1995: 899-905.
18. Titianova E, Chamova T, Guerguelcheva V, Tournev I. Four-dimensional ultrasound calf muscle imaging in patients with genetic types of distal myopathy. *Perspectives in Medicine* **1**, 2012: 431-434.
19. Weber MA, Wormsbecher S, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound of skeletal muscle. *Radiologe* **51**, 2011:497-505.
20. Witte RS, Kim K, Martin BJ, O'Donnell M. Effect of fatigue on muscle elasticity in the human forearm using ultrasound strain imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **1**, 2006: 4490-4493.
21. Yanagisawa O, Niitsu M, Kurihara T, Fukubayashi T. Evaluation of human muscle hardness after dynamic exercise with ultrasound real-time tissue elastography: A feasibility study. *Clin Radiol*. 2011 Apr 27. [Epub ahead of print]
22. Yang EJ, Rha DW, Yoo JK, Park ES Accuracy of manual needle placement for gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy checked against ultrasonography. *Arch Phys Med Rehabil* **90**, 2009:741-744

Address for correspondence:

Prof. Dr. Mario Siebler
Department of Neurorehabilitation
Mediclin Essen Kettwig
Auf der Röttsch 2, 45219 Essen, Germany
E-mail: Mario.Siebler@mediclin.de



Миосонографна оценка на триглавия мускул на подбедриците при хронична пост-инсултна хемипареза

Е. Титянова^{1,2}, Т. Чамова³, С. Каракънева¹, Р. Димова¹

¹Клиника „Функционална диагностика на нервната система”,

²Медицински факултет при Софийски университет “Св. Кл. Охридски”,

³Клиника по неврология, Александровска болница – София

Ключови думи:

миосонология,
мозъчен инсулт,
хронична хемипареза

Цел: Да се анализират миосонографните промени на триглавия мускул на подбедриците при болен с хронична постинсултна хемипареза.

Контингент и методи: Представя се 54-годишен пациент с хронична десностранна хемипареза след исхемичен мозъчен инсулт в басейна на лява средна мозъчна артерия. Проведени са клинични, електромиографски и миосонографни изследвания с 4-измерно изобразяване на триглавия мускул на двете подбедрици. Резултатите са сравнени със съответна по възраст и пол здрава контрола.

Резултати: Клиничното изследване установява спастична десностранна хемипареза, хипотрофия на паретичната подбедрица и спастично-паретична походка (тип Wernicke-Mann). Миосонографското изследване показва намален контрактилитет на паретичния (десен) триглав мускул при плантарна флексия и електростимулация. Спрямо контролата при болния с инсулт се визуализират двустранни промени в миоархитектониката на триглавия мускул – дребнозърнестата мрежеста структура се замества с по-едро гранулирана, а хиперехогенните септи от фиброзна и мастна тъкан на перимизиума нарастват по размер и брой. Промените са значимо по-изразени на страната на парезата.

Обсъждане: Мултимодалната миосонография може да обективира настъпилите структурни и функционални промени в триглавия мускул при хронична хемипареза след мозъчен инсулт.

Myosonographic Assessment of Triceps Surae Muscle in Chronic Post-Stroke Hemiparesis

E. Titianova^{1,2}, T. Chamova³, S. Karakaneva¹, R. Dimova¹

¹Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System, Military Medical Academy – Sofia,

²Medical Faculty, Sofia University "St. Kliment Ohridski",

³Clinic of Neurology, Alexandrovska Hospital, Medical University – Sofia

Key Words:

chronic hemiparesis,
myosonology,
stroke

Objective: to analyze the myosonographic changes of triceps surae muscle of calves in a patient with chronic post-stroke hemiparesis.

Material and Methods: We present a 54-year-old patient with chronic right-sided hemiparesis after ischemic stroke in the left middle cerebral artery. Clinical, electromyographic and myosonographic 4-dimensional studies of both triceps surae muscles are performed. The results are compared to age and sex-matched healthy control.

Results: Clinical examination found right-sided spastic hemiparesis, hypotrophy of paretic leg and spastic-paretic gait (type Wernicke-Mann). Myosonographic study showed decreased contractility of the paretic (right) triceps surae muscle in plantar flexion and electrical stimulation. Compared to the control, the patient with stroke had bilateral changes in gastrocnemius muscle's myoarchitectonics – the fine granular reticular structure was replaced by more coarse granular one, the perimysium hyperechoic septa of fibrous and fatty tissue were increased in size and number. The changes were significantly more pronounced on the side of paresis.

Discussion: Multimodal myosonography can objectify the structural and functional changes in triceps surae muscles in chronic hemiparesis after stroke.

Известно е, че макар и лимитирана, възможността на човешкия мозък да се реорганизира продължава през целия му живот, което се асоциира с мозъчна пластичност на две функционални нива: сензоромоторна кора (корова пластичност) и невронална мрежа (невронална пластичност). Настъпилите промени в централната нервна система могат да се обективират с различни функционални невроизобразяващи и електрофизиологични методи [1, 7, 15]. Подобни проучвания през последните години установяват двустранни промени в двигателния контрол след инсулт, при които участието на непаретичната страна е пропорционално на тежестта на мозъчната увреда [2, 3, 7, 14] и се асоциира с функционални и структурни промени в паретичните мускули [6, 8, 9]. Бе показано, че миоархитектониката на скелетните мускули може да се изследва успешно с помощта на съвременни ултразвукови методи [12, 13, 14].

Цел на настоящото проучване е да се анализират миосонографните промени на триглавия мускул на двете подбедрици (паретична и непаретична) при болен с хронична спастична хемипареза след исхемичен мозъчен инсулт в басейна на средна мозъчна артерия.

Контингент и методика

Изследван е 54-годишен болен с остатъчна десностранна спастична хемипареза след исхемичен мозъчен инсулт в басейна на лява средна мозъчна артерия. Давността на инсулта е 1 година и 8 месеца, а причината за възникването му е тромбоза на лявата вътрешна сънна артерия. Тежестта на парезата е оценявана с мануално мускулно тестване (ММТ).

Електромиографското изследване е проведено посредством апарата Nicolet Viking Quest. Направена е стимулационна електромиография (ЕМГ) на *n. tibialis*. Отвеждан е сумарен мускулен акционен потенциал (СМАП) от двете глави на триглавия мускул на подбедрицата (*m. gastrocnemius medialis* и *lateralis*) с биполярен повърхностен електрод и стандартна количествена ЕМГ с концентричен иглен електрод. Оценявани са основните показатели на СМАП - латентно време, амплитуда и площ на отговора, наличието на активност в мускула в покой и характеристиките на акционните потенциали на двигателните единици при умерено и максимално мускулно съкращение.

Ултразвуковата характеристика на *m. triceps surae* е оценявана посредством мултимодален цветен дуплекс-сонограф (Logic 7, GE - Germany), окомплектован със сонда за 4-измерно изобразяване в реално време. Про-

It is known that although limited, the ability of the human brain to reorganize continues throughout life which is associated with brain plasticity on two functional levels: sensorimotor cortex (cortical plasticity) and neuronal network (neuronal plasticity). Changes in the central nervous system can be objectified with different functional neuroimaging and electrophysiological methods [1, 7, 15]. Recently, similar studies have established bilateral changes in motor control after stroke in which the participation of non-paretic side is proportional to the severity of brain injury [2, 3, 7, 14] and is associated with functional and structural changes in paretic muscles [6, 8, 9]. It has been shown that the myoarchitectonics of skeletal muscles may be successfully investigated by modern ultrasound techniques [12, 13, 14].

The aim of the present study was to analyze the myosonographic changes in triceps surae muscles of both legs (paretic and non-paretic) in a patient with chronic spastic hemiparesis after ischemic stroke in middle cerebral artery.

Material and Methods

A 54-year-old patient with right-sided spastic hemiparesis 1 year and 8 months after ischemic stroke in the left middle cerebral artery was studied. The cause was thrombosis of the left internal carotid artery. The severity of paresis was evaluated by manual muscle testing (MMT).

Electromyographic study was realized by Nicolet Viking Quest. Stimulation electromyography (EMG) of *n. tibialis* bilaterally was performed. A compound muscle action potential (CMAP) of *m. gastrocnemius medialis* and *lateralis* with bipolar surface electrodes was carried out. Standard quantitative EMG with a concentric needle electrode was done. The main characteristics of CMAP - latency time, amplitude and area of response were evaluated, as well as spontaneous activity of the muscle at rest and characteristics of motor units action potentials in mild, moderate and maximal muscle contraction.

Ultrasound characteristics of the triceps surae muscle were assessed by multi-color duplex sonography (Logic 7, GE - Germany), equipped with a transducer for 4-dimensional imaging in real time. Changes in both triceps surae muscles were measured in supine position of the patient at rest and during muscle contraction (spontaneous and induced by electric stimulation of *n. tibialis*) following a standard protocol [4]. The transducer was placed perpendicularly to the muscle to avoid echogenic artifacts. Qualitative and quantitative evaluation of myosonograms was performed by measuring the transverse diameter of the muscle's two heads (lateral and medial) in longitudinal pro-

мените на триглавия мускул на двете подбедрици са изследвани в легнало положение на болния в покой и при мускулно съкращение (спонтанно и провокирано чрез електростимулация на n. tibialis) по стандартен протокол [4]. Сондата е разполагана перпендикулярно върху мускула за избягване на ехогенни артефакти. Проведена е качествена и количествена оценка на миосонограмите с измерване на напречния диаметър на двете глави (латерална и медиална) на трицепса в лонгитудинален план, наклона на мускулните влакна спрямо повърхността на апоневрозата и техния строеж при 4-измерно миосонографно изобразяване.

Резултати

Клиничното изследване установява десностранна централна хемипареза и спастично-паретична походка (тип Wernicke-Mann). Налице е спастично повишен мускулен тонус в десните крайници, хиперрефлексия до поликинетични сухожилни и надкостни рефлексии и патологични рефлексии от групата на Бабински и Росолимо вдясно. При ММТ се установява мускулна слабост в десните крайници с флексия, абдукция, аддукция в раменната става 4+/5, флексия и екстензия в лакътна става 4/5, флексия, екстензия в киткова става и пръсти 4/5. Силата в десния крак е 4/5 за всички мускулни групи. Регистрира се лека хипотрофия на дясната подбедрица – нейната обиколка е 37.3 cm спрямо 38.1 cm на лявата подбедрица (фиг. 1).

Със стимулационна ЕМГ се обективира нормална скорост на провеждане по двигателните влакна на n. tibialis двустранно при отвеждане от триглавия мускул на подбедрицата. Иглената ЕМГ на мускула не показва данни за денервация. При опит за умерена и максимална плантарна флексия се регистрират единични акционни потенциали от паретичния



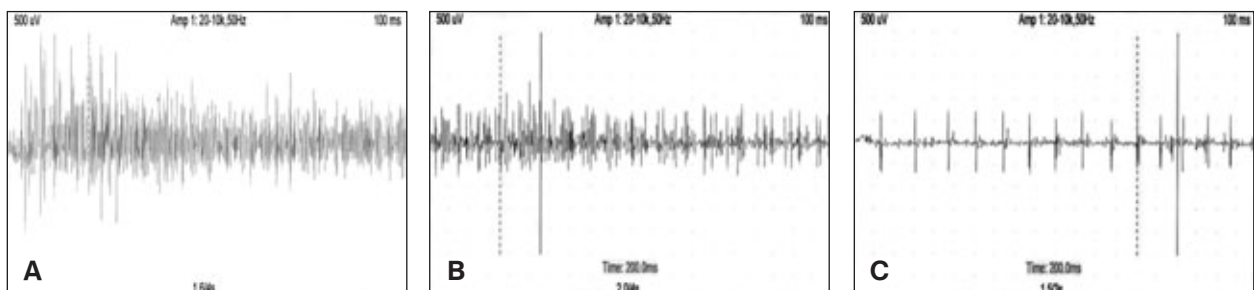
Фиг. 1. Хипотрофия на паретичната дясна подбедрица 20 месеца след преживян мозъчен инфаркт в басейна на лява средна мозъчна артерия.

Fig. 1. Parietic hypotrophy of the right calf 20 months after a cerebral infarction in the left middle cerebral artery.

jection, the inclination of the muscle fibers to the surface of the aponeurosis and their architectonics in 4-D myosonographic imaging.

Results

Clinical examination found a right-sided hemiparesis and spastic-paretic gait (type Wernicke-Mann). There was a spastically increased muscle tone in the right limbs, hyperreflexia to polykinetic tendon reflexes and pathological reflexes of the Babinski and Rossolimo group at right. MMT showed weakness in the right limbs with flexion, abduction and adduction of the shoulder 4+/5, flexion and extension of the elbow joint 4/5, flexion and extension in the fingers and carpo-metacarpal joint 4/5. The strength of all muscle



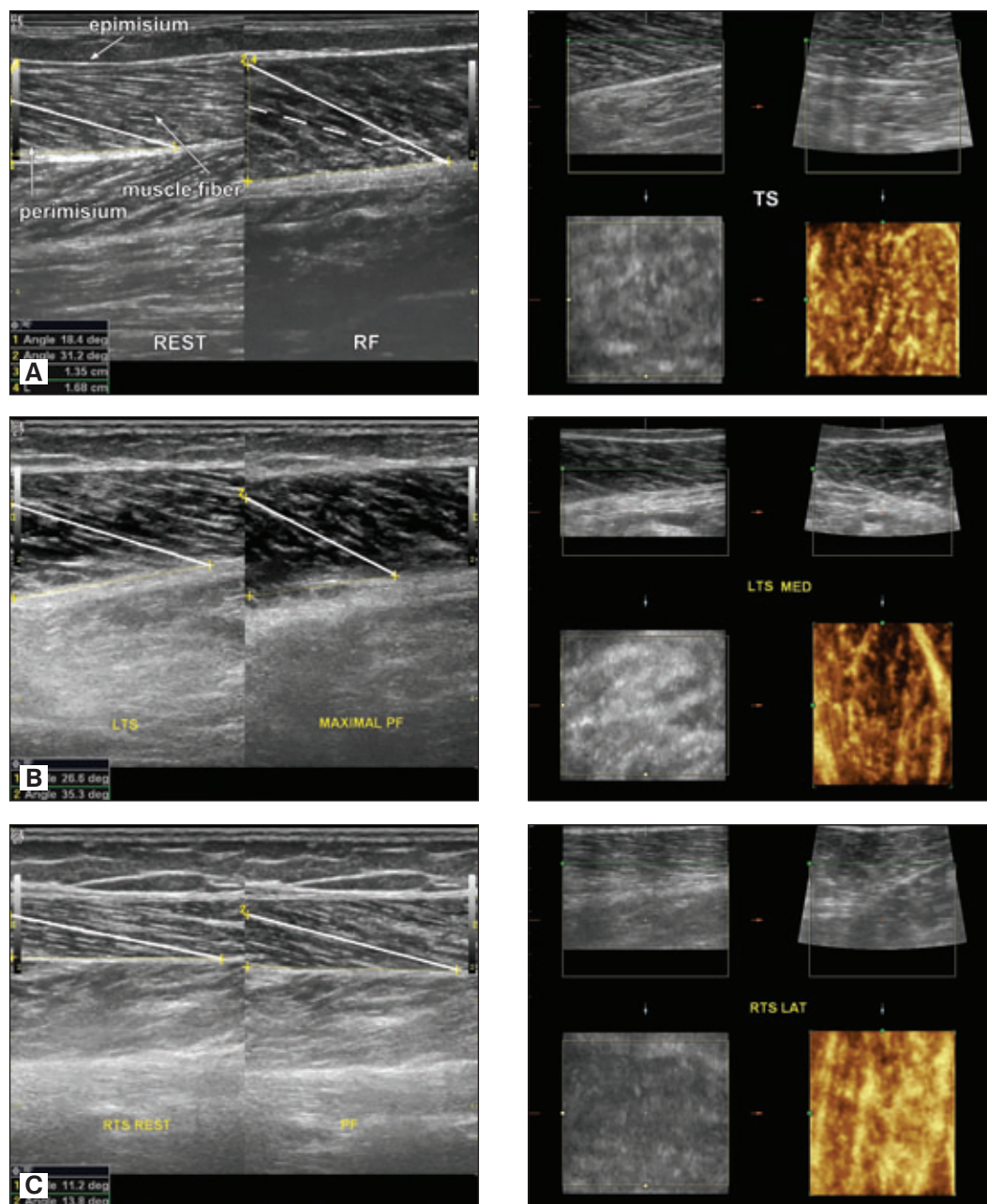
Фиг. 2. ЕМГ при максимално съкращение на *m triceps surae* при здрава контрола (А), непаретичния (В) и паретичния (С) крак. От паретичния мускул се отвеждат само единични акционни потенциали. Спрямо контролата непаретичният крайник е с намалена мускулна сила (намалена амплитуда на двигателните единици) при максимална контракция.

Fig. 2. EMG of *m triceps surae* at maximal contraction in healthy control (A) non-paretic (B) and paretic (C) leg. From paretic muscle only single action potentials are detected. Compared to the control non-paretic limb is with reduced amplitude of motor units action potentials at maximal contraction.

триглав мускул с нормална конфигурация и намалена амплитуда (фиг. 2). Спрямо контролата непаретичният крайник е с намалена амплитуда на двигателните единици аукционните потенциали при максимално мускулно съкращение и затруднено поддържане на контракцията след началния максимум.

groups of his right leg was 4/5. Slight hypotrophy of the right calf was registered – circumference of 37.3 cm compared to the left one – 38.1 cm (Fig. 1).

Stimulation EMG objectified normal motor conduction velocity of n. tibialis bilaterally, recording from both heads of triceps surae muscle (lat-



Фиг. 3. Нормална миосонограма на *m. triceps surae* при здрав индивид (А) и болния с постинсултна хемипареза (В и С). Паретичният крак (С) е с намален обем и контрактилитет на *m. triceps surae* спрямо непаретичния. Спрямо контролата при болния с инсулт се визуализират двустранни промени в миоархитектониката на триглавия мускул – дребнозърнестата ретикуларна структура се замества с едрогранулирана, хиперехогенните септи от фиброзна и мастна тъкан на перимизиума нарастват по размер и брой, което е значимо изразено на страната на парезата.

Fig. 3. Normal myosonogram of *m. triceps surae* in healthy subject (A) and patient with post-stroke hemiparesis (B and C). Paretic foot (C) is with reduced volume and contractility of *m. triceps surae* compared to non-paretic. Compared to the control in patient with stroke bilateral changes in *m. triceps surae* myoarchitectonics are seen – fine reticular structure is replaced by more coarse granulated one, hyperechoic septa of perimysium fibrous and fatty tissue increase in size and number, significantly expressed on the side of paresis.

В сравнение с непаретичната (лява) подбедрица миосонографското изследване установява намален напречен диаметър и снижен контрактилитет на триглавия мускул на паретичната (дясна) подбедрица при плантарна флексия и електростимулация (фиг. 3). Спрямо нормалната дребнозърнеста мрежеста миоархитектоника на триглавия мускул при контролата, при болния с хемипареза се установяват асиметрични двустранни промени в миосонограмите, които са значимо по-изразени на страната на парезата – хиперехогенните септи от фибозна и мастна тъкан са увеличени по брой и размери, миоархитектониката е по-едро гранулирана и с наличие на конфлуирани зони в паретичния мускул (фиг. 3).

Обсъждане

Настоящото проучване с четири-измерно ултразвуково изобразяване на суралния мускул при постинсултна хемипареза е първо по рода си. То установява двустранни асиметрични промени в миоархитектониката на триглавия мускул (на паретичната и непаретичната страна), което е в подкрепа на тезата за двустранна реорганизация на двигателния контрол след едностранен мозъчен инсулт [10, 11, 14]. Изследваният болен е с намален мускулен обем на паретичната подбедрица, асиметрично двустранно увеличени хиперехогенни септи от фибозна и мастна тъкан в перимизиума на триглавия мускул и сонографни данни за променена миоархитектоника, които са значимо изразени на страната на парезата - нормалната дребнозърнеста мрежеста структура на триглавия мускул се замества с по-едро гранулирана вследствие на настъпилата инактивитетна хипотрофия, интрамускулна пролиферация на съединителна тъкана и мастна дегенерация. Двустранни структурни промени в засегнатите мускули са установени и с други методи на изследване [5-7, 9].

Известно е, че скелетните мускули са с голям адаптивен потенциал като миоцитите могат да се приспособят към различни функционални натоварвания и заболявания [8]. Като правило, бавните мускулни влакна (тип 1) са богати на митохондрии и устойчиви на умора, докато бързите (тип 2) - са по-слабо устойчиви на умора поради засилените процеси на гликолиза, осигуряващи тяхната енергия [5]. С възрастта броят на мускулните влакна намалява (саркопения), а съотношението бавни/бързи мускулни влакна се променя в полза на бавните влакна [6]. За разлика от промените, асоциирани с нормалното стареене, в паретичните мускули се наблюдава инактивитетна хипотрофия, акумулиране на интрамускулна съединителна тъ-

eral and medial gastrocnemius muscle). Needle EMG did not show signs of denervation. Attempts for moderate and maximal plantar flexion led to registration of single action potentials with normal configuration and low amplitude from the parietic triceps surae muscle (Fig. 2). In comparison to the control motor units action potentials of non-parietic leg were with lower amplitude in maximal contraction and difficulty in sustaining contraction after the first maximum.

Compared to the non-parietic (left) calf the myosonographic study found decreased lateral diameter and reduced contractility of the right (parietic side) triceps surae muscle on plantar flexion and electrical stimulation (Fig. 3). Compared to the normal fine granular myoarchitectonics of this muscle in the control, in patients with hemiparesis bilateral asymmetrical changes in myosonograms were established, significantly more pronounced on the side of paresis - increased in number and size hyperechoic septa of fibrous and fatty tissue, more coarse granular myoarchitectonics and confluent areas in the parietic muscle (Fig. 3).

Discussion

This study by four-dimensional ultrasound imaging of triceps surae muscle in post-stroke hemiparesis is the first of its kind. It establishes bilateral asymmetrical changes in triceps surae muscle myoarchitectonics (on the parietic and non-parietic side), which supports the thesis for bilateral reorganization of motor control after unilateral stroke [10, 11, 14]. The patient we presented was with decreased muscle volume of the parietic calf, asymmetric bilaterally enlarged hyperechoic septa of fibrous and fatty tissue in triceps surae perimysium and sonographic data for changed myoarchitectonics significantly expressed on the side of paresis – replacement of the normal grain grid structure of triceps surae muscle by a more coarse granular one, due to the inactivity hypotrophy, intramuscular connective tissue proliferation and fatty degeneration. Bilateral structural changes in affected muscles are established with other research methods [5-7, 9].

It is known that skeletal muscle has a large adaptive potential as myocytes can adapt to different operational loads and conditions [8]. In general, slow twitch muscle fibers (type 1) are rich in mitochondria and resistant to fatigue and fast twitch fibers (type 2) are less resistant to fatigue due to increased glycolysis processes, ensuring their energy [5]. With age, the number of muscle fibers decreases (sarcopenia) and the ratio slow/fast muscle fibers changes in favor

кан и увеличаване на съотношението колаген/ мускулни влакна, натрупване на мастна тъкан, изразен дефицит на бавните тежки изоформи на миозина, скъсяване и релативна атрофия на бързите мускулни влакна [8, 9], които се засилват от процесите на физиологично стареене. Наблюдават се и промени в непаретичния крайник, който е с намалена мускулна сила при максимална контракция [6]. Посредством мултимодална невросонография посочените структурни и функционални нарушения в триглавия мускул след инсулт стават видими – те могат да се оценят количествено и изобразят структурно, което е от важно значение за ранната диагноза, избора и оценката на терапевтичния подход. Все още обаче, приложението на миосонологията при болни, преживели мозъчен инсулт, е предимно експериментално. Значението на метода за клиничната практика е обект на бъдещи проучвания.

to slow fibers [6]. Unlike changes associated with normal aging, in paretic muscle an inactivity hypotrophy, accumulation of intramuscular connective tissue, increase of collagen/muscle ratio, fat accumulation, severe deficiency of slow myosin isoforms, shortening and relative atrophy of fast muscle fibers are seen [8, 9], enhanced by physiological processes of aging. Changes in non-paretic limb are also observed – reduced muscle strength at maximum contraction [6]. By multimodal neurosonography structural and functional disturbances in triceps surae muscle after stroke become visible - they can be assessed quantitatively and displayed structurally, which is essential for early diagnosis, selection and evaluation of the therapeutic approach. However, the application of myosonology in patients who have experienced stroke is mostly experimental. The importance of the method to clinical practice is the subject of future studies.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Попов П, Димова Р, Тодорова С, Титянова Е. Транскраниална магнитна стимулация - настояще и перспективи. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **8**, 2012:22-33.
2. Титянова Е. Индикатори за двустранно променен двигателен контрол на походката при хронична хемипареза след супратенториален мозъчен инсулт. Дисертационен труд за присъждане на научна степен “доктор на науките”, С., 2007.
3. Титянова Е. Реорганизация на двигателния контрол след едностранен мозъчен инсулт. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* **3**, 2007:42-47.
4. Титянова Е, Гергелчева В, Михайлова В, Чамова Т, Търнев И. Миосонографни и клинично-генетични проучвания при болен с дистална миопатия. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* **6**, 2010:87-94
5. Bottinelli R. Functional heterogeneity of mammalian single muscle fibres: Do myosin isoforms tell the whole story? *Pflugers Arch* **443**, 2001:6–17.
6. Gracias JM. Pathophysiology of spastic paresis. I. Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* **31**, 2005:535-551.
7. Green JB. Brain reorganization after stroke. *Fall* **10**, 2003:1-20.
8. Hafer-Macko C, Ryan A S, Ivey F M, Macko R F. Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *J Rehab Res Dev* **45**, 2008:261-272.
9. Hortobágyi T, Dempsey L, Fraser D, Zheng D, Hamilton G, Lambert J, Dohm L. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans. *J Physiol* **524**, 2000: 293–304.
10. Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U, Byblow WD. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* **26**, 2012:594-603.
11. Nudo RJ, Weise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neuronal sub-strates for the effects of rehabilitative treating on motor recovery after ischemic infarct. *Science* **272**, 1996:1791-1794.
12. Siebler M, Marx R, Titianova E. Myosonographie: eine aktuelle Übersicht und Ausblick. *Klin Neurophysiol* **43**, 2012:22-26.
13. Titianova E, Chamova T, Guerguelcheva V, Tournev I. Four-dimensional ultrasound calf muscle imaging in patients with genetic types of distal myopathy. *Perspectives in Medicine* **1**, 2012:431-434 (www.sciencedirect.com).
14. Titianova E, Peurala S, Pitkanen K, Tarkka I. Gait reveals bilateral adaptation in motor control in patients with chronic unilateral stroke. *Aging Clin Exper Res* **20**, 2008:131-138.
15. Ward N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol* **589**, 2011 (Pt 23):5625-5632.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Е. Титянова, дмн
Клиника „Функционална диагностика
на нервната система“
Военномедицинска академия
бул. „Г. Софийски“ 3, 1606 София
e-mail: titianova@yahoo.com

Address for correspondence:

Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3 “Georgi Sofiiski” Blvd., 1606 Sofia
e-mail: titianova@yahoo.com

Тромбоза на горния сагитален и трансверзален синус – представяне на случай

С. Андонова¹, Е. Калевска¹, М. Петкова¹, В. Аргирова¹, П. Кирилова¹,
Цв. Цветков¹, Ф. Киров¹, М. Новакова², Р. Георгиев²

¹Втора клиника по неврология с ОИЛНБ,

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

Ключови думи:
МРТ, множествени
хеморагии,
тромбоза на
дурални синуси

Цел: Да се обсъдят диференциално диагностичните затруднения при диагнозата на мозъчна венозна патология.

Контингент и методи: Представен е 53-годишен пациент с прогресиращо главоболие, гадене и десностранна централна хемипареза за период от няколко дни. Проведени са рутинни кръвни изследвания и динамични образни изследвания – транскраниално дуплекс-скениране, МРТ на глава и МР-ангиовенография.

Резултати: Мозъчната МРТ и ангиовенография показва данни за множествени субкортикални интрапаренхимни хеморагии при тромбоза на синус сагиталис супериор и синус трансверзус в дясно.

Обсъждане: Представянето на този клиничен случай, базиран на клиничната картина (анамнеза, клинични симптоми, развитие) и промените при невроизобразяващите изследвания (типа на сигнални абнормности, локализация на промените) показва диференциално диагностичните проблеми при поставяне на диагнозата.

Cerebral Venous Thrombosis of Straight Sinus and Right Transverse Sinus – a Case Report

S. Andonova¹, E. Kalevska¹, M. Petkova¹, V. Argirova¹, P. Kirilova¹,
Zv. Zvetkov¹, F. Kirov¹, M. Novakova², R. Georgiev²

¹Second Clinic of Neurology, ²Centre of Radiology - University Hospital “St. Marina” – Varna

Key Words:
MRI,
multiple hemorrhages,
thrombosis of dural
sinuses

Aim: to discuss the diagnostic possibilities for evaluation of pathologic intracranial venous circulation.

Material and methods: The study was performed in a 53-year-old patient with headache, nausea and right sided hemiparesis a few days before hospitalization. MRI, MRI venography and color coded duplex sonography were performed.

Results: On MRI and MRI venography multifocal subcortical hemorrhages from cerebral venous thrombosis of sinus sagittalis superior and right sinus transversus were seen.

Discussion: The presentation of this clinical case, based on the clinical picture (history, clinical symptoms, development) and changes in neuroimaging studies (type of signal abnormalities, location of changes) shows the differential diagnostic problems in diagnosis.

Диагнозата на мозъчната венозна патология е трудна. Невроизобразяващите методи – ултразвуковото изследване на мозъчното венозно кръвообращение и магнитнорезонансната ангиовенография (МРА) намират все по-голямо приложение в клиничната практика за диагностика и проследяване на нарушенията

The diagnosis of intracranial venous pathology is difficult. Neuroimaging methods – ultrasound of cerebral intracranial venous circulation and Magnetic Resonance Angiography (MRA) are increasingly used in clinical practice for the diagnosis and monitoring of venous circulation disturbances. Neuroimaging methods have the leading

на венозното кръвообращение [1]. Водеща е ролята на невроизобразяващите методи, докато невросонографното изследване има предимно скринингова роля.

Прилагането на невросонографно изследване при тромбози на мозъчни вени и дурални синуси е трудно и изисква висок клас апаратура и добра подготовка на невросонолозите [1, 5, 6, 7]. Диагностичната стойност на отделните методи е представена в клиничен случай с венозна мозъчна патология.

Контингент и методи

Изследван е мъж на 53 години, постъпил за първи път във Втора неврологична клиника на УМБАЛ "Св. Марина" – Варна с оплакване от нарастващо по интензитет главоболие с давност от няколко дни, придружено от гадене без повръщане, изтръпване на пръстите на дясна ръка и развиваща се слабост в нея. С КТ на главния мозък в амбулаторни условия при появата на оплакванията се установява малък субкортикален хематом в ляво париеално. Пациентът е с вродена сърдечна патология – WPW-синдром, по повод на което е преживял радиофреквентна катетърна аблация на допълнителната връзка. Има множествени съдови рискови фактори – многогодишна артериална хипертония, постинфарктна миокардиопатия, пристъпно предсърдно мъждене с възстановен синусов ритъм, и подагра, усложнена с нефропатия и начална хронична бъбречна недостатъчност.

Проведено е насочено параклинично изследване на кръвна картина, биохимия, коагулационен статус, антитромбин III, протеин С, антифосфолипидни антитела – р-ANCA, с-ANCA, антикардиолипин Ig G, антикордиолипин Ig M, β 2 гликопротеин 1 Ig M, β 2 гликопротеин 1 Ig G. Ликворологичното изследване е с еритрохромен ликвор.

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 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 определяни скоростните параметри на кръвния ток.

Образно изследване на главния мозък е проведено с 1.5 Тесла МРТ (GE HTX Sigma-USA).

Резултати

При постъпването болният е в ясно съзнание, но с латентна десностранна хемипареза.

role, while neurosonography is mostly used as a screening tool.

The application of neurosonography in cases with thrombosis of intracranial veins and dural sinuses is difficult and requires high class medical equipments and good preparation of the neurosonologists [1, 5, 6, 7]. The diagnostic value of the different methods is presented in a clinical case with intracranial venous pathology.

Material and methods

A 53-year-old male received for the first time in Second Clinic of Neurology in University Hospital "St. Marina" – Varna, with complaints of increasing headache during the past 3 days, nausea without vomiting, tingling of the right hand fingers and weakness of the same hand is presented. Ambulatory cerebral CT was performed with data for a small sub-cortical hematoma in left parietal area. The patient was with congenital cardiac pathology- WPW syndrome and for this reason he survived radiofrequency catheter ablation. There were many vascular risk factors - arterial hypertension, post-infarction cardiomyopathy, atrial fibrillation with recovered sinus rhythm and gout complicated by nephropathy and initial renal failure. A pointed laboratory examination of complete blood count (CBC), biochemistry, coagulation status, antithrombin III, protein C, antiphospholipid antibodies, p-ANCA, c-ANCA, anticardiolipin Ig G, anticardiolipin Ig M, beta 2 glycoprotein 1 Ig M and Ig G was performed. The cerebrospinal fluid was erythrochromic.

Main head arteries were examined with Sonix SP (Canada) by color coded duplex scanning using 7.5 Hz transducer. The thickness of intima-media complex of carotid arteries was measured by B-mode imaging in real time using a standard method with programs for automatic averaging of the values. The velocity parameters of blood flow were defined by pulse Doppler sonography.

Neuroimaging examination of the brain was conducted by 1.5 Tesla MRI (GE HTX Sigma-USA).

Results

In admission the patient was conscious, with a latent right-sided hemiparesis. A few hours later tonic extensional attacks appeared, followed by coma, intubation and pulmonary ventilation. The CBC, immunological and coagulation status results were normal. Dyslipidemia and first-degree chronic renal failure were detected.

Няколко часа по-късно се появяват тонични екстензионни пристъпи, последвани от коматозно състояние, което наложи интубация и включване на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ).

Резултатите от изследването на кръвната картина, имунологичния и коагулационния статус са в норма. Установява се дислипидемия и ХБН I ст на фона на подагрозна нефропатия.

При проведената спешна МРТ и МРА след клиничното влошаване на пациента се установиха 9 хеморагични огнища с перифокален оток, разположени двустранно париеално и парасагитално с размери от 10 до 21 mm (фиг. 1). На постконтрастните образи централно се визуализира дефект в изпълването на горен сагитален синус, десен трансверзален синус и десен сигмоидален синус, в резултат от тромбоза (фиг. 2).

Дуплекс скенирането на магистралните мозъчни артерии не показва патология. Транскраниална доплерова сонография не бе осъществена поради липса на добър темпорален прозорец.

След включване на антикоагулантна терапия в следващите дни състоянието на болния се подобри с пълно обратно развитие на общомозъчните прояви. Болният бе екстубиран и се започна специализирана невролеахилитация. Отчете се обратно развитие на огнищната неврологична симптоматика до лека десностранна централна хемипареза.

Обсъждане

Представянето на този клиничен случай, базиран на клиничната картина (анамнеза, клинични симптоми, развитие) и промените при невроизобразяващите изследвания (типа

Emergency MRI and MRA were performed after the patient's clinical deterioration, establishing 9 hemorrhagic areas from 10 to 21 mm with perifocal edema, located bilaterally in parietal and parasagittal zones (fig. 1).

On post contrast flair images central defects in the filling of sinus sagittalis superior, right sinus transversus and sinus sigmoideus due to thrombosis were visualized (fig. 1 and fig. 2).

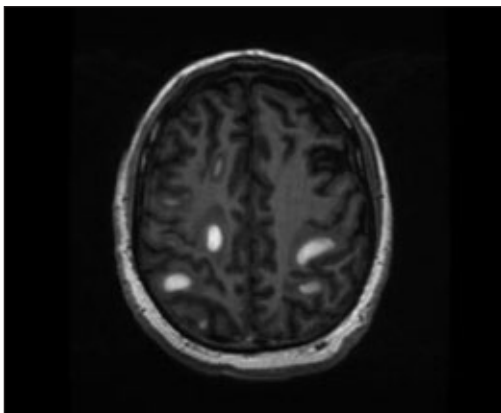
The duplex scanning of main cerebral arteries didn't show any pathology.

Transcranial doppler sonography wasn't realized because of the poor temporal window. After the start of anticoagulation therapy in next few days, the patient's condition improved with full reverse development of edema. The patient was extubated and a specialized neurorehabilitation was initiated. A converse development of focal neurological symptoms to mild central right-sided hemiparesis was reported.

Discussion

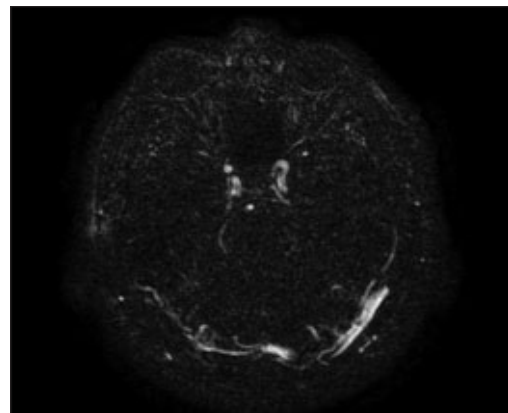
The presentation of this case, based on clinical data (anamnesis, symptoms, progress) and changes in neuroimaging examinations (types of signal abnormalities, localization of changes and association with other abnormalities) demonstrates the differential diagnostic problems [20]. Firstly it is necessary to differentiate thrombosis from thrombophlebitis, in which the cause and primary localization need to be identified. In differential diagnosis we can discuss brain metastases, abscesses, arterio-venous malformations and others [3].

As etiological cause it is necessary to search for different hematological conditions, including



Фиг. 1. МРТ и МРА с наличие на множество хеморагични огнища с перифокален оток, разположени двустранно париеално и парасагитално.

Fig. 1. MRI and MRA in the presence of multiple hemorrhagic areas with perifocal edema, located bilaterally in parietal and parasagittal zones.



Фиг. 2. Постконтрастно скениране с дефект в изпълването на десен трансверзален синус и десен сигмоидален синус.

Fig. 2. Post contrast scanning with a filling defect in the right transverse and right sigmoid sinus.

на сигнални абнормности, локализация на промените, асоциация с други абнормности) показва диференциално диагностичните проблеми при поставяне на диагнозата [20]. На първо място е необходимо да се разграничи тромбоза от тромбофлебит, като при тромбофлебит се идентифицира причинителят и първичната локализация. В диференциална диагноза могат да се обсъждат мозъчни метастази, абсцеси, артериовенозни малформации и други [3].

Като етиологична причина е необходимо да се търсят различни хематологични заболявания в т.ч. коагулопатии, по-рядко срещаните дефицит на антитромбин III, протеин С, антифосфолипиден синдром и др. Поставянето на етиологична диагноза е важно за определяне на терапевтичния подход и изхода от заболяването [8].

В заключение, диагнозата на мозъчната венозна патология е трудна. Крайният клиничен изход зависи от сложното взаимоотношение между етиологията, локализацията, тежестта и еволюцията на болестния съдов процес, приложената терапия и наличния коморбидитет [3, 4]. Съчетаното използване на съвременни невросонографни и невроизобразяващи изследвания допринася за своевременно поставяне на диагнозата и прогноза за изхода от заболяването в дългосрочен план.

Въз основа на литературни данни в публикация на Е. Титянова и М. Клисурски [2] са посочени критериите за ултразвукова диагноза на мозъчните венозни тромбози както следва:

- Визуализация на венозни съдове поради повишен венозен колатерален кръвоток – скоростта на венозния кръвоток е по-голяма от средните плюс две стандартни отклонения. Скоростното ускорение зависи от анатомичната локализация, възможността на венозните стени за разтягане, началния размер на колатералния съд и обема на кръвотока, съотнесен към общия колатерален кръвоток;
- Патологична посока на венозния кръвоток – напр. обратен кръвоток се инсонира в проксималната част на трансверзалния синус когато неговият дистален сегмент е обтуриран;
- Двустранна разлика в скоростните показатели над 50%. При здрави доброволци не се наблюдава значима двустранна разлика за дълбока средна мозъчна вена и базална вена на Розентал. Поради голямата честота на хипоплазия или нееднакъв калибър на дурални синуси, разликата между скоростните параметри между страните за чифтните синуси има диагностична стойност само при поява на патологично скоростно ускорение;

coagulopathies, more rare conditions, such as antithrombin III deficiency, protein C, antiphospholipid syndrome and others. Etiological diagnosis is important for defining the therapeutic approach and illness outcome.

In conclusion, the diagnosis of cerebral venous pathology is difficult. Final clinical outcome depends on complex interrelation between the etiology, localization, severity and evolution of vascular process, the applied therapy and the existing co-morbidity [3, 4]. The combined use of neurosonographic and neuroimaging methods contributes for the prompt diagnosis and long – term prognosis. Based on a publication of E. Titianova and M. Klisurski [2] the criteria for ultrasound diagnosis of cerebral venous thrombosis are pointed out as follows:

- Visualization of veins due to increased venous collateral flow – the speed of the venous flow is bigger than average plus two standard deviations. The speed acceleration depends on anatomic localization, possibility of venous walls for stretching, initial dimension of the collateral vessel and volume of circulation.
- Pathological direction of the venous flow – for example reverse flow in proximal part of transversal sinus when his distal segment is obturated.
- Bilateral difference in speed indexes over 50%. In healthy volunteers a significant bilateral difference between vena cerebri media profunda and vena basalis Rosenthal is not seen. By reason of large frequency of hypoplasia or unequal dural sinuses, the difference in speed indexes between the sides of pair sinuses would have diagnostic value only in appearance of pathological speed acceleration.
- A direct criterion is the absence of color signal on Doppler sonography, including after the application of contrast [2].

Thromboses of cerebral veins and dural sinuses are very rare comparing to arterial lesions. In 70 % of the cases, the thrombosis is in sinus sagittalis superior and sinus transversus, in 30 % the involvement is combined – sinuses, cortical and cerebellar veins.

Thromboses of cerebral veins and dural sinuses are primary idiopathic and secondary and represent a differential diagnostic problem. Secondary aseptic thromboses appear in connective tissue disorders, during pregnancy, after birth, using birth-control drugs, blood diseases (different coagulopathies, polycythemia, leukemia and others), opened or closed head injuries, dehydration, antithrombin III deficiency, protein C, antiphospholipid syndrome and others.

- Директен критерий е липсата на цветен сигнал от доплеровата сонография, включително и след приложение на контраст [2].

Тромбозите на мозъчните вени и дурални синуси са много по-редки от артериалните лезии. В средно 70 % от случаите тромбозират горният сагитален и трансверзалният синус, при 30% от случаите засягането е комбинирано – възвличат се синуси, кортикални и церебеларни вени.

Тромбозите на мозъчните вени и дуралните синуси са първични идиопатични и вторични и представляват диференциално диагностичен проблем. Вторичните асептични тромбози възникват при заболявания на съединителната тъкан, през бременността, след раждане, при употреба на антикоагулятивни медикаменти, кръвни заболявания (различни коагулопатии, полицитемия, левкемия и др), открити или закрити травми на главата, дехидратация, при дефицит на антифосфолипиден синдром и др [8].

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Атлас по невросонология. Титянова Е, Нидеркорн К, Христова Е. КОТИ ЕООД, София 2008.
2. Клисурски Т, Титянова Е. Ултразвукова диагностика на мозъчното венозно кръвообращение. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* **5**, 2009, 2: 69-77.
3. Хаджиев Д. Патология на венозното мозъчно кръвообращение В: Съдови заболявания на нервната система. Медицина и физкултура. София 1979, 195-210.
4. Цанкова Ц, Клисурски М, Рашева М, Ваврек Е, Орозова М, ХристовЯ, Стайков И, Тончева В, Миланова М, Радева М, Стаменова П. Клинична характеристика и изход при 23 болни с патология на венозното мозъчно кръвообращение. *Българска неврология* **4**, 2004: 21-25.
5. Baumgartner RW, Gonner F, Arnold M, Mari M. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses. *Am J Neuroradiol* **18**, 1997: 1771-1781.
6. Baumgartner RW, Nirrko A, Mari M, Gonner F. Transoccipital power-based and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins. *Stroke* **28**, 1997: 1319-1323.
7. Delker A, Haussermann P, Weimar C. Effect of echo-contrast media on the visualization of transverse sinus thrombosis with transcranial 3-D duplex sonography. *Ultrasound Med Biol* **25**, 1999: 1063-1068.
8. Deschiens M, Conard J, Horellow M, Ameri A, Peter M. Coagulation studies, factor leiden a and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* **27**, 1996: 1724-1730.
9. Perkin GD. Cerebral venous thrombosis & developments in imaging and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **59**, 1995: 1-3
10. Rhoton AL. The cerebral veins. *Neurosurgery* **51**, 2002: 159-205.
11. Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus thrombosis.
12. Schmidek h, Auer L, Kapp J. The cerebral venous system. *Neurosurgery* **17**, 1985: 663-678.
13. Stam J, Magjoie C, van Delden O, van Leiden K, Reekers J. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study.
14. Stolz E, Kaps M, Dorndorf W. assessment of intracranial venous hemodynamics in normal and patients with cerebral venous thrombosis. *Stroke* **30**, 1999: 70-75.
15. Stolz E, trittmacher S, Rahimi A, Geriets t, Ruttger C, Siekmann R, kaps M. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: A prospective study. *Stroke* **35**, 2004: 544-547.
16. Stolz E. Cerebral veins and sinuses. Handbook on neurovascular ultrasound. S. Karger AG. Basel, 2006, 182-193.
17. Valdueza J, Schmierer K, Mehraein S, Einhdupl K. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* **27**, 1996: 1221-1225.
18. Vogl T, Bergman C, Villringer A, Einhaupalk, Lissner J, Felix R. Dural sinus thrombosis: value of venous MRA for diagnosis and follow up. *Am J radiology* **162**, 1994: 1191-1198.
19. Wasay m, Kamal A. anticoagulation in cerebral venous sinus thrombosis: are we treating ourselves? *Arch Neurol* **65**, 2008: 985-987.
20. Zilkha A, Stenzler SA, Lin J. Computer tomography of normal and abnormal superior sagittal sinus. *Clin Radiol* **33**, 1982: 415-425.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Силва Андонова, дм
Катедра Неврология
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
Department of Neurology
University Hospital “St. Marina”
1 “Hristo Smirnenki” Blvd.
9010 Varna
tel. +359 52 978236
e-mail: drsilva@abv.bg

Терапевтичната хипотермия в медицината – защо и кога?*

Н. Рамшев¹, В. Енева², С. Андонова³, З. Рамшева⁴, Е. Титянова^{5,6}

¹Клиника по интензивна терапия, Военномедицинска академия – София,

²Медицински център „Изгрев“ – София,

³Втора клиника по неврология с ОИЛНБ, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,

⁴Централна клинична лаборатория, Военномедицинска академия – София,

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

⁶Медицински факултет при Софийски университет – София

Ключови думи:

клинични изпитвания,
невропротекция,
терапевтична
хипотермия

Статията е посветена на индуцираната хипотермия като терапевтичен метод в различни области на медицината и отговаря на въпроса защо и кога тази процедура може да се прилага в клиничната практика. Посочват се предимствата и недостатъците на хипотермията спрямо традиционните методи на лечение и се очертават перспективите за бъдещи проучвания на нейната ефективност.

Therapeutic Hypothermia in Medicine – Why and When?*

N. Ramshev¹, V. Eneva², S. Andonova³, Z. Ramsheva⁴, E. Titianova^{5,6}

¹Clinic of Intensive Therapy, Military Medical Academy – Sofia,

²Medical Centre “Izgreva” – Sofia,

³Second Clinic of Neurology – University Hospital “St. Marina” – Varna,

⁴Central Clinical Laboratory – Military Medical Academy – Sofia,

⁵Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System – Military Medical Academy – Sofia,

⁶Medical Faculty of Sofia University – Sofia

Key Words:

clinical trials,
neuroprotection,
therapeutic hypothermia

The present article provides a review of the use of hypothermia as a therapeutic approach in broad variety of medical specialties and answers the questions why to use hypothermia in different medical conditions and when that usage could be beneficial. It summarizes the experience available at the moment and figures out the opportunities of that therapeutic method for future investigations.

В най-общ смисъл хипотермията се дефинира като понижаване на телесната температура под нормални граници предизвикано от различни причини. В частност, терапевтичната хипотермия (ТХ) се определя като предизвикано и контролирано намаление на телесната температура на пациента под 36°C. Следваща класификация я разделя на базата на пониже-

Generally hypothermia is defined as a decrease of body temperature below the normal ranges caused by any reason. In particular, the therapeutic hypothermia (TH) is defined as intentional and controlled reduction of patient's body temperature below 36°C. Further classification divides it based on the temperature drop down to mild (34°C–35.9°C), moderate (32°C–33.9°C),

* По международен проект EuroHYP-1: "Мултицентрово рандомизирано, фаза III, европейско клинично проучване за комбинирано лечение на остър исхемичен инсулт с хипотермия и медикаментозна терапия и само медикаментозна терапия", предложен за финансиране от Седма рамкова програма на Европейската Комисия по бюджетна рамка за 2013 г. www.eurohyp1.eu. Координатор за България: проф. Е. Титянова, гмн. e-mail: titianova@yahoo.com

* An international project EuroHYP-1: "A European, multicenter, randomized, phase III, clinical trial of hypothermia plus medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischemic stroke", proposed for financing from the Seventh Framework Program of the European Commission on the budget framework for 2013. www.eurohyp1.eu. Coordinator for Bulgaria: Prof. E. Titianova, M.D., Ph.D., D.Sc. e-mail: titianova@yahoo.com

нието на температурата на лека (34°C – 35.9°C), умерена (32°C – 33.9°C), умерена/дълбока (30°C – 31.9°C) и дълбока ($< 30^{\circ}\text{C}$) хипотермия [20]. Целта на контролираното понижаване на телесната температура на пациента е да се предпази тъканта пострадала от недостатъчно кръвоснабдяване, както и да се намали риска от исхемична увреда.

Исторически данни

Хипотермията се е използвала с терапевтична цел от древни времена [22]. Известният гръцки лекар Хипократ е препоръчвал опаковането на рани на войници в сняг и лед, за да се намали кръвоизлива. Барон Доминик Жан Ларе – френски хирург в армията на Наполеон, е документирал интересно наблюдение – ранени войници в състояние на хипотермия, които са премествани близо до огнището, са загивали по-често от тези, които са оставали хипотермични. През 1945 г. е публикувана първата статия, фокусирана върху ефекта на хипотермията при пациенти с тежки увреждания на главата. Съществуват доказателства за първото медицинско приложение на хипотермията през 50-те години на миналия век. Този метод е бил използван в интракраниалната хирургия при аневризми за постигане на безкръвно оперативно поле. Ранните проучвания са били фокусирани предимно върху дълбоката хипотермия, която е предизвиквала сериозни странични събития, което от своя страна е ограничавало широкото ѝ приложение.

Невропротективният ефект на леката хипотермия е демонстриран при проучвания на животни и при хора в състояние на мозъчна исхемия и травматично мозъчно увреждане. В резултат на контролирани клинични изпитвания и мета-анализи са събрани значими доказателства за позитивния ефект на леката хипотермия за повишаване на преживяемостта на пациенти след сърдечен арест и за намаляване на риска от мозъчни увреждания при новородени с родилна асфиксия [21, 22].

Защо хипотермия

Хипотермията проявява неспецифичен протективен ефект към клетките, страдащи от исхемия. Патофизиологичните механизми, свързани с хипотермията, са проучвани върху клетъчни, животински и човешки модели, но все още не са напълно изяснени. По-долу са изброени някои от механизмите, водещи до ползи от хипотермията, както следва:

- Забавяне на мозъчния метаболизъм – клетъчният метаболизъм се понижава с

moderate/deep (30°C – 31.9°C) and deep ($< 30^{\circ}\text{C}$) hypothermia [20]. The purpose of controlled decrease of patient's body temperature is to preserve the tissue suffering from insufficient blood flow and to reduce the risk of ischemic injury.

Historical data

Hypothermia has been used for therapeutic purposes since ancient times [22]. The famous Greek physician Hippocrates recommended packing of soldiers' wounds in snow and ice in order to reduce the hemorrhage. Baron Dominique Jean Larrey – a French surgeon in Napoleon's army recorded an interesting observation – injured soldiers in a status of hypothermia who were moved closer to the fire died more rapidly than those who remained hypothermic. The first article which focused on the effect of hypothermia in patients after severe head injuries was published in 1945. The first medical application of hypothermia was in 1950s. The method was used in intracranial aneurysm surgery for reaching of bloodless operational field. The early investigations were mostly focused on deep hypothermia leading to serious adverse events which limited its wide application. The neuroprotective effect of mild hypothermia was demonstrated in animal studies and in humans with brain ischemia and traumatic brain injuries. The positive effect of mild hypothermia for increasing survival of patients after cardiac arrest and newborns with birth asphyxia for lowering the risk of brain damage was proved in controlled clinical trials and meta-analyses [21, 22].

Why hypothermia

Hypothermia has a nonspecific protective effect on cells suffering from ischemia. The pathophysiological mechanisms associated with hypothermia have been investigated in cellular, animal and human models but not completely clarified yet. Some of hypothermia mechanisms leading to benefits of treatment are listed below:

- Slowing down of cerebral metabolism – every one degree of Celsius drop in body temperature reduces the cellular metabolism by 5-7% [13];
- Reduction of glutamate release;
- Stabilization of blood-brain barrier (BBB);
- Reduction of oxygen free radical production and lipid peroxidation (reduction of oxidative stress);
- Recovery of the cellular homeostasis by interruption of apoptotic pathway;
- Recovery of protein synthesis and gene expression;
- Inhibition of harmful inflammatory products

5-7% за всеки градус понижение на телесната температура [13];

- Намалено освобождаване на глутамат;
- Стабилизиране на КМБ (кръвно-мозъчна бариера);
- Намалена продукция на свободни радикали и липидна пероксидация (намаление на оксидативния стрес);
- Възстановяване на клетъчната хомеостаза чрез прекъсване на механизмите на апоптозата;
- Възстановяване на протеиновата синтеза и генната експресия;
- Инхибиране на увреждащите продукти на възпалението (т.е. цитокини, интерлевкини, крайни продукти на каскадата на арахидоновата киселина и др.).

Първоначалните наблюдения се базират на дълбоката хипотермия и на хипотезата, че съществува тясна връзка между терапевтичния ефект и нивото на намаление на температурата [19]. При следващи проучвания се установява, че дори леката хипотермия в първите часове след исхемичен инцидент има превантивен ефект за избягване или намаляване на постоянните увреждания. Този ефект е демонстриран ясно при пост-аноксична мозъчна увреда, но би бил валиден и за други органи като сърце и бъбреци. Събраните доказателства за клетъчна протекция, както и адитивният и поддържащият ефект към стандартната терапия, определят включването на TH към терапевтичните насоки. Като пример, през 2003 г. Американската сърдечна асоциация (AHA) и Международният координационен комитет по реанимация (ILCOR) включват хипотермията като терапевтичен подход към стандартната грижа за пациентите след сърдечен арест [5, 16].

Приложение на терапевтичната хипотермия при различни медицински състояния

Охлаждането се е използвало широко за запазване на органи при трансплантация, а индуцираната хипотермия се е използвала за лечение при неонатална енцефалопатия, сърдечен арест, миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт, травматични увреждания на мозъка и гръбначния стълб без треска и неврогенна треска в резултат на мозъчен инсулт или мозъчна травма [22]. Преглед на терапевтичния подход при различни индикации е представен по-долу:

Сърдечен арест

Ползата от терапевтична хипотермия при пациенти след сърдечен арест е обезпечава-

(i.e. cytokines, interleukins, arachidonic acid cascade end products at al.).

The initial observations were based on the deep hypothermia and on the hypothesis that there was a close relationship between the therapeutic effect and the level of temperature decline [19]. Further investigations suggested that even mild hypothermia in the first hours after an ischemic event had a preventive effect for avoiding or diminishing permanent injuries. This effect was shown most clearly for post-anoxic brain injury but could be also applicable to other organs such as heart and kidneys. The collected evidences for cells' protection as well as the additive and supportive effect to the standard therapy justified the application of TH in guidelines. For example, in 2003 the American Heart Association (AHA) and the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) included the hypothermia as a treatment option added to the standard care of patients following cardiac arrest [5, 16].

Application of therapeutic hypothermia in different medical conditions

Cooling is widely used for preserving organs for transplantation, the induced hypothermia is used as a treatment in neonatal encephalopathy, cardiac arrest, myocardial infarction, ischemic stroke, traumatic brain or spinal cord injury without fever and neurogenic fever after stroke or brain trauma [22]. An overview of these treatment options in different conditions is provided below:

Cardiac arrest

The benefit of TH in patients after a cardiac arrest is neuroprotection since the brain is at risk of ischemia during the incident [3, 4, 5]. The interpretation of results after completion of two landmark studies in patients after sudden cardiac arrest who were in coma (the first one in Europe and the second one – in Australia, both completed almost simultaneously with the results published in New England Journal of Medicine in 2002) showed the positive effect of mild TH on the short-term neurologic recovery and survival [3, 17]. The patients were cooled 3-4 hours after the incident to the target temperature of 32–34°C and then rewarmed 24 hours after initiation of the hypothermia. 55% of patients in the group treated with hypothermia in the European study had positive outcome compared to 39% in the group received a standard care. For comparison in the Australian study the correlation was: 49% for patients in the hypothermic group and 25% in the group of standard care. Meanwhile both studies were focused on a specific population of patients – witnessed cardiac

не на мозъчна невропротекция по време на инцидента [3, 4, 5]. Интерпретацията на резултатите след приключване на две значими проучвания при пациенти в кома след инцидент на внезапен сърдечен арест (първото проведено в Европа, а второто – в Австралия (приключили почти едновременно с публикуване на резултатите през 2002 г. в *New England Journal of Medicine*) са показали положителен ефект на леката хипотермия върху краткосрочното неврологично възстановяване и преживяемостта [3, 17]. Пациентите са били охлаждани в рамките на 3–4 часа от инцидента до таргетна температура от 32–34°C, след което те са били затопляни след 24 часа от инициране на хипотермията. 55% от пациентите в групата на хипотермия в Европейското проучване са постигнали положителни резултати в сравнение с 39% в групата на стандартно лечение. За сравнение, в Австралийското проучване корелацията е 49% от пациентите в групата на хипотермия към 25% от пациентите на стандартно лечение. Междувременно двете проучвания са били фокусирани върху специфична популация пациенти – сърдечен арест при наличие на свидетел на събитието, камерна фибрилация или камерна тахикардия с пулсов дефицит, спонтанно възвръщане на циркулацията в рамките на 60 минути. Съществуват все още отворени въпроси относно приложението на хипотермия при други, все още неизследвани видове сърдечен арест, най-добрият метод за охлаждане и такъв, който води до най-голяма полза чрез най-бързо и най-надеждно понижаване на телесната температура, продължителност на хипотермията и други [4, 5, 11]. Съвременните препоръки, заложили в насоките за терапевтично поведение на Американската сърдечна асоциация (AHA) и Международният координационен комитет по реанимация (ILCOR), се отнасят за лечение с хипотермия в случаи, когато първоначалният ритъм е камерна фибрилация [5, 16]. Другите видове ритъм са все още не напълно проучени, като някои проучвания дори показват по-лоши резултати в сравнение с неохладените пациенти. Липсата на данни изисква по-нататъшни изследвания в по-голяма популация пациенти за да се отговори на отворените въпроси като: оптимален метод за охлаждане, времеви интервал за започване на охлаждането, продължителност и темпо на затопляне и други [2, 16].

Остър миокарден инфаркт

Проучвания върху животни предоставят надежни данни за значимо намаляване на ин-

arrest; ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia, spontaneous return of circulation within 60 minutes. There are still open questions for the application of hypothermia: other not tested yet types of cardiac arrest; the best cooling and the best beneficial method, providing the fastest and most reliable drop down of body temperature, prolongation of hypothermia etc. [4, 5, 11]. The current recommendations included in the guidelines of AHA and ILCOR consider treatment with hypothermia when the ventricular fibrillation is the initial rhythm [5, 16]. The other rhythm types have not been fully studied yet, although some studies show worsening compared to non-cooled patients. The lack of data would require further studies in a larger patient population in order to answer the open questions – optimal method, time window for starting, duration and rewarming rate of cooling etc. [2, 16].

Acute myocardial infarction

Animal studies show very promising data that the decrease of myocardial temperature by only several degrees significantly reduces the infarct size [15]. The benefit of hypothermia depends on the achieved target temperature and the time of initiation and duration of cooling. Better results are achieved when TH is initiated soon after the patient's admission and before the start of revascularization [15, 18]. The available results are still insufficient to support the inclusion of this method in the guidelines for management of patients after acute myocardial infarction.

Neonatal encephalopathy

Hypothermic therapy for neonatal encephalopathy is proven to reduce brain damages and increase survival of newborns with birth asphyxia [10, 23]. Therapeutic hypothermia decreases brain tissue injury in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. Data from randomized controlled trials (CoolCap, NICHD, TOBY) and meta-analyses prove the benefits of hypothermia for survival of infants without neurologic deficit for 18 months and reduction of brain development impairment. The objective of another trial – ICE determines the effectiveness and safety of moderate whole-body hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy born in hospitals with and without newborn intensive care facilities or complex hypothermia equipment. The study main conclusion is that the whole-body hypothermia is effective and appears to be safe when started within 6 hours after birth at hospital for term or near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [12]. Additional evidences for persistence of ben-

фарктната зона чрез хипотермия [15]. Ползата от хипотермията зависи от достигането на таргетна температура, от времето на инициация и от продължителността на охлаждането. По-добри резултати са получени в случаи, когато хипотермията е иницирана скоро след постъпването на пациента и преди начало на реваскуларизацията [15, 18]. Наличните резултати са все още недостатъчни за да обосновават включването на този метод в насоките на терапевтично поведение при пациенти, преживяли остър миокарден инфаркт.

Неонатална енцефалопатия

Лечението с хипотермия при неонатална енцефалопатия е доказало редуция на мозъчните увреждания и повишаване на преживяемостта на новородени след родилна асфиксия [10, 23]. Терапевтичната хипотермия намалява увреждането на мозъчната тъкан при бебета с хипоксично-исхемична енцефалопатия. Съществуват данни, получени от контролирани, рандомизирани клинични изпитвания като CoolCap, NICHD, TOBY, а също и от мета-анализи за ползите от хипотермията за преживяване на новородени без неврологичен дефицит за 18 месеца и за намаление на уврежданията и мозъчното развитие. Друго проучване (ICE) определя ефикасността и безопасността на умерената хипотермия на цялото тяло при новородени с хипоксично-исхемична енцефалопатия, родени в болница при наличие на сектор за интензивно лечение на новородени или сложно оборудване за хипотермия. Основното заключение от проучването е, че хипотермията на цяло тяло е ефективен и безопасен метод, когато започва в рамките на 6 часа от раждането в болница на родени доносни или близо до термин новородени с хипоксично-исхемична енцефалопатия [12]. Допълнителни доказателства за задържане на ползата се очакват след приключване на продължителните проучвания за проследяване.

Мозъчен инсулт

Специфичното лечение на острия исхемичен мозъчен инсулт, като водещо социално значимо заболяване с висока смъртност може да се приложи успешно при по-малко от 10% от всички пациенти [9]. Клиничните изпитвания са обещаващи при прилагане на неспецифично лечение с индуцирана или контролирана хипотермия [13, 14, 25]. Проучванията при опитни животни дават перспектива за приложението на метода при болни с инсулт

efits are expected after completion of long-term follow-up studies.

Stroke

Stroke has a significant impact on the society since it is the second cause of dead or long lasting disabilities in industrialized countries. The treatment of acute ischemic stroke is a big challenge considering that the specific treatment could be successful in less than 10% of all patients [9]. There are promising evidences from clinical studies about application of a non-specific treatment – induced or controlled hypothermia [13, 14, 25]. Up to now clinical data about hypothermia and its application in acute ischemic stroke have been limited mostly to animal studies [14, 21] and only rudimentary tested in humans. A large Phase III study is ready to start focusing on clarification of the therapy parameters including optimal depth and duration of cooling, methods of cooling and management of adverse events [21]. Consideration of all factors should establish the place of hypothermia in the management of acute ischemic stroke. More detailed information about the non-specific method of TH and its place in treatment of acute ischemic stroke patients will be provided in a separate review article [1].

Traumatic injuries of the brain and spinal cord

The aim of the treatment of brain and/or spinal cord injuries is the recovering of adequate perfusion; surgical evacuation of hematomas (if necessary) and oedema prophylaxis. Animal studies show the positive effect of hypothermia in central nervous system injuries. Basic science evidence also suggests that cooling affects many secondary biochemical cascades that are activated after acute injury. The potential benefit of this non-specific therapy is based on the observation that hypothermia reduces brain metabolism and energy consumption which might be feasible for improving the outcome of the injury [2, 19]. Comparing with the pharmacologic treatment which acts to a single neurochemical process, hypothermia interferes and inhibits multiple pathological processes simultaneously acting non-specifically. The results from the studies in humans are quite controversial and inconsistent. The results are difficult to interpret due to the limited number of patients, lack of controls, concomitant surgical procedures or concomitant use of drugs etc. [2, 6, 19]. So far, there are no sufficient data from controlled studies in humans about the benefits of hypothermia in treatment of brain injuries in term to improve outcome and reduce mortality.

[14, 21]. Голямо, фаза III проучване е готово да стартира, което е фокусирано върху изясняване на параметрите на терапията, включително оптималната дълбочина и продължителност на охлаждането, както и оценка на методите за охлаждане и справяне със страничните събития [21]. Съобразяването на всички фактори би осигурило мястото на хипотермията при лечение на острия исхемичен инсулт. Подробна информация за терапевтичната хипотермия като неспецифичен метод и неговото място при лечение на пациенти, които са преживели остър исхемичен инсулт, се предоставя в отделен обзор [1]

Травматични увреждания на главния и гръбначния мозък

Целта на лечението на уврежданията на главния и/или гръбначния мозък е възстановяване на адекватната перфузия, хирургична евакуация на хематомите (при необходимост) и профилактика на отока. Проучванията върху животни са доказали позитивния ефект на хипотермията в случай на увреждане на централната нервна система. Базисни научни доказателства показват, че охлаждането оказва влияние върху множество вторични биохимични каскади, които се активират при остра травма. Потенциалната полза от такава неспецифична терапия се базира на наблюденията, че хипотермията намалява мозъчния метаболизъм и консумацията на енергия, което би оказало положително влияние върху резултата от травмата [2, 19]. В сравнение с фармакологичното лечение, което повлиява определен неврохимичен процес, хипотермията действа неспецифично като инхибира множество патологични процеси. Резултатите от проучванията при хора са противоречиви, разнообразни и трудни за интерпретация поради ограничения брой пациенти, липсата на контроли, съпътстващи хирургични интервенции, прием на медикаменти и други [2, 6, 19]. Няма достатъчно данни, получени до момента, от контролирани проучвания при хора, за ползите от хипотермията при лечение на мозъчни увреждания за подобряване на тяхната прогноза и смъртност.

Неврогенна треска

Наблюдавана е зависимост, свързана с телесната температура, измерена при приемане в интензивно отделение на пациенти, преживели исхемичен инсулт или мозъчна травма – пациентите с нормална температура след инцидента имат по-добра прогноза

Neurogenic fever

There is a correlation related to body temperature of patients with ischemic stroke or brain trauma, measured at admission to the Intensive Care Unit (ICU) – patients with normal body temperature after the incident have a better prognosis than the others with febrility regardless the time of occurrence. The body temperature at admission is considered to be an independent predictor of the short-term outcome and long-term mortality after stroke [9, 13]. Many studies show that elevated temperature is associated with a worse outcome in patients with acute ischemic stroke [9]. Clinical trials in patients with severe closed head injury demonstrate the benefits of moderate TH. Hypothermic therapy in early stages after the incident when body temperature is kept low for a longer period could be a long-lasting neuroprotective measure but the hypothesis should be proved in further controlled clinical trials [9, 13].

Side effects

Hypothermia leads to different physiologic and pathophysiologic changes and side effects in the human body as a result of the thermoregulatory system attempts to manage the decrease of normal body temperature. Some of these effects could be observed frequently – cardiovascular changes (increased blood pressure and central venous pressure, decreased heart rate and cardiac output), ECG changes (bradycardia, prolongation of PR and QT intervals, severe arrhythmias could be expected when the temperature decreases below 30°C) [7, 24], electrolyte disturbances (risk of high potassium levels in rewarming phase), shivering [25], insulin resistance, hyperglycemia, changes in laboratory parameters (slowing of liver enzymes, mild acidosis etc.) and decrease in drug clearance [8]. Other effects are observed less frequently (hypovolemia, hypotension, increased risk of infections, bed-sores, immunosuppression and immobilization) or rarely (bleeding) [20, 21]. Most of the side effects are well tolerated and do not require any treatment [20].

Summary

The use of TH is included in the guidelines for management of patients after cardiac arrest and newborns with neonatal encephalopathy after birth asphyxia. Although being used for ages the method is not been well investigated for other indications yet. Further controlled clinical trials are needed for collection of sufficient data about the place of TH in a wide spectrum of medical conditions.

от тези с фебрилитет, независимо от времето на изява. Телесната температура при приема на болния се счита за независим предиктор за ранни усложнения и късна смъртност [9, 13]. Много проучвания показват, че повишената температура се асоциира с лош изход при пациенти, преживели остър исхемичен инсулт [9]. Има клинични изпитвания при пациенти след инцидент на тежка, затворена травма на главата, където умерената терапевтична хипотермия е демонстрирала ползи. Хипотермичната терапия в ранния стадий след инцидента, когато температурата на тялото се поддържа ниска за по-дълъг период от време, би могла да бъде дълготрайна невропротективна мярка. Тази хипотеза трябва да бъде доказана от бъдещи контролирани клинични изпитвания [9, 13].

Нежелани реакции

Хипотермията води до различни физиологични и патофизиологични промени, както и до нежелани реакции в човешкото тяло като резултат на опитите на терморегулаторната система да се справи с понижението на нормалната телесна температура. Някои от ефектите се наблюдават често като сърдечно-съдовите промени (повишено кръвно и централно венозно налягане, намален пулс и сърдечен дебит), ЕКГ промени (брадикардия, удължаване на PR и QT интервалите, възможно е да се наблюдават тежки аритмии, когато температурата спадне под 30°C) [7, 24], електрически нарушения (риск от хиперкалиемия в стадия на затопляне), треперене [25], инсулинова резистентност, хипергликемия, промени на лабораторни параметри (повишаване на чернодробните ензими, лека ацидоза и др.) и намаление на екскрецията на медикаменти [8]. Наблюдават се и други, по-тежки ефекти (хиповолемия, хипотензия, повишен риск от инфекции, декубитуси, имunosупресия и имобилизация) и рядко кръвене [20, 21]. Повечето от нежеланите реакции са добре поносими и не изискват лечение [20].

Обобщение

Терапевтичната хипотермия е включена в препоръките на поведение при пациенти след сърдечен арест и при новородени за лечение на неонатална енцефалопатия след родилна асфиксия. Въпреки, че се използва отдавна, методът не е добре проучен при други индикации. Рутинното приложение на хипотермията в неврологичната практика е обект на бъдещи контролирани клинични изпитвания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Андонова С, Кирилова П, Димитрова Ц, Рамшев Н, Енева В, Стаменов Б, Рамшев К, Титянова Е. Терапевтична хипотермия при остър исхемичен инсулт. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* **8**, 2012: 95–101.
2. Arcure J, Harrison E. Review Article of the Use of Early Hypothermia in the Treatment of Traumatic Brain Injuries. *J Spec Oper Med* **10**, 2009: 22–25.
3. Bernard S, Gray T, Buise M, Jones B, Silvester M, Gutteridge M, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* **346**, 2002: 557–563.
4. Cheung K, Green R, Magee K. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Canadian Journal of Emergency Medicine* **8**, 2006: 329–337.
5. Deakin C, Morrison L, Morley PT, Callaway C, Kerber R, Kronick S, Lavonas E, Link M, Neumar R, Otto C, Parr M, Shuster M, Sunde K, Peberdy M, Tang W, Hoek T, Böttiger B, Drajer S, Lim S, Nolan J. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* **81**, 2010: 93–174.
6. Dietrich W, Cappuccino A, Cappuccino H. Systemic hypothermia for the treatment of acute cervical spinal cord injury in sports. *Curr Sports Med Rep* **10**, 2011: 50–54.
7. Frank S, Higgins M, Fleisher L, Sitzmann J, Raff H, Breslow M. Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol* **272**, 1997: 557–62.
8. Frank S, Raja S, Bulcao C, Goldstein D. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* **86**, 1999:1588–1593.
9. Ginsberg M, Busto R. Combating Hyperthermia in Acute Stroke. *Stroke* **29**, 1998: 529–534.
10. Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn A, Yager J, Levene M, Hamrick S, Shankaran S, Thoresen M. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* **78**, 2008: 7–12.
11. Holzer, M. Mild hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346**, 2002: 549–556.
12. Jacobs S, Morley C, Inder T, Stewart M, Smith K, McNamara P, Wright I, Kirpalani H, Darlow B, Doyle L. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* **165**, 2011: 692–700.
13. Kammersgaard L, Jorgensen H, Rungby J, Reith J, Nakayama H, Weber U, Houth J, Olsen T. Admission Body Temperature Predicts Long-Term Mortality After Acute Stroke. *Stroke* **33**, 2002: 1759–1762.
14. Kollmar R, Schellinger P, Steigleder T, Kohrmann M, Schwab S. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *Stroke* **40**, 2009: 1907–1909.
15. Miki T, Liu G, Cohen M, Downey J. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* **93**, 1998: 372–383.
16. Nolan J, Morley P, Vanden Hoek T, Hickey R, Kloeck W, Billi J, Böttiger B, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen P, Weil M, Wenzel V, Hickey R, Carli P, Atkins D. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* **108**, 2003: 118–121.
17. Oddo M, Schaller M, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* **34**, 2006: 1865–1873.
18. Parham W, Edelstein K, Unger B, Mooney M. Therapeutic

- hypothermia for acute myocardial infarction: past, present, and future. *Crit Care Med* **37**, 2009: 234-237.
19. Polderman K. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* **371**, 2008: 1955-1969.
20. Polderman K, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* **37**, 2009: 1101-1120.
21. Van der Worp H, Macleod R, Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **30**, 2010: 1079-1083.
22. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present and future. *Chest* **133**, 2008: 1267-1274.
23. Wilkinson D, Casalaz D, Watkins A, Andersen C, Duke T. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* **119**, 2007: 422-423.
24. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner A. Mild Resuscitative Hypothermia to Improve Neurological Outcome After Cardiac Arrest. *Stroke* **31**, 2000: 86-94.
25. Zweifler R, Sessler D. Thermoregulatory vasoconstriction and shivering impede therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **6**, 1996: 100-103.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Н. Рамшев
Клиника по интензивна терапия,
Военномедицинска академия
Бул. Г. Софийски 3
1606 София, България

Координатор за България EuroHYP-1:

Проф. Е. Титянова, дмн
Клиника „Функционална диагностика
на нервната система“
Военномедицинска академия
бул. „Г. Софийски“ 3, 1606 София
тел./факс: +359 2 92 25 454
e-mail: titianova@yahoo.com

Address for correspondence:

N. Ramshev, MD
Clinic of Intensive Care
Military Medical Academy
3 G. Sofiiski Str.
1606 Sofia, Bulgaria

Coordinator for Bulgaria EuroHYP-1:

Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3 "Georgi Sofiiski" Blvd., 1606 Sofia
tel./fax: +359 2 92 25 454
e-mail: titianova@yahoo.com

**Информация за обучение
по високоспециализирана дейност “Невросонология”
през 2012-2013 г.**

Индивидуално обучение

продължителност: три месеца

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

Краткосрочни курсове

“Теоретични основи на невросонологията”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
3 – 7 декември 2012 г.

“Клинична невросонология”

Клиника “Функционална диагностика на нервната система”, ВМА – София
25 – 29 март 2013 г.

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

Информация и записване

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

Терапевтична хипотермия при остър исхемичен инсулт*

**С. Андонова¹, П. Кирилова¹, Цв. Димитрова¹, Н. Рамшев²,
В. Енева³, Б. Стаменов⁴, К. Рамшев², Е. Титянова^{5,6}**

¹Втора клиника по неврология с ОИЛНБ, УМБАЛ "Св. Марина" – Варна,

²Клиника по интензивна терапия, Военномедицинска академия – София,

³Медицински център „Изгрев“ – София, ⁴Клиника по неврология, Медицински университет – Плевен,

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

⁶Медицински факултет при Софийски университет – София

Ключови думи:

невропротекция,
остър исхемичен инсулт,
терапевтична хипотермия

Хипотермията (ХТ) е обещаваща терапевтична стратегия за лечение на острия исхемичен инсулт. Методът е с доказан невропротективен ефект при острия исхемична аноксична енцефалопатия след сърдечен арест и при перинатална асфиксия. Независимо от добрите резултати от ХТ при експериментална мозъчна исхемия, все още клиничните проучвания в тази насока са недостатъчни. Обзорът обобщава предимствата и недостатъците на лечението с ХТ при остър исхемичен мозъчен инсулт.

Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke*

**S. Andonova¹, P. Kirilova¹, Zv. Dimitrova¹, N. Ramshev²,
V. Eneva³, B. Stamenov⁴, K. Ramshev², E. Titianova^{5,6}**

¹Second Clinic of Neurology – University Hospital "St. Marina" – Varna,

²Clinic for intensive therapy, Military Medical Academy – Sofia,

³Medical Centre Izgrev – Sofia, ⁴Clinic of Neurology, Medical University – Pleven

⁵Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System – Military Medical Academy – Sofia,

⁶Medical Faculty of Sofia University – Sofia

Key Words:

acute ischemic stroke,
neuroprotection,
therapeutic hypothermia

Therapeutic hypothermia (TH) is one of the most promising treatment strategies for acute ischemic stroke. The method is well established as neuroprotective in treatment of acute ischemic brain injuries such as anoxic encephalopathy after cardiac arrest and perinatal asphyxia. Animal studies strongly demonstrate the benefit of hypothermia after focal cerebral ischemia, without indicating critical publication bias. TH has only been rudimentarily studied in stroke patients. The present article summarizes the place of hypothermia in the management of acute ischemic stroke.

Терапевтичната хипотермия (ТХ) се дефинира като преднамерено контролирано понижаване на температурата на тялото под 36°C. Макар, че прилагането ѝ в медицината дати-

Therapeutic hypothermia (TH) is defined as an intentional and controlled reduction of the patient's body temperature below 36°C. Hypothermia has been used for therapeutic purposes

* По международен проект EuroHYP-1: "Мултицентрово рандомизирано, фаза III, европейско клинично проучване за комбинирано лечение на остър исхемичен инсулт с хипотермия и медикаментозна терапия и само медикаментозна терапия", предложен за финансиране от Седма рамкова програма на Европейската Комисия по бюджетна рамка за 2013 г. www.eurohyp1.eu. Координатор за България: проф. Е. Титянова, гмн. e-mail: titianova@yahoo.com

* An international project EuroHYP-1: "A European, multicenter, randomized, phase III, clinical trial of hypothermia plus medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischemic stroke", proposed for financing from the Seventh Framework Program of the European Commission on the budget framework for 2013. www.eurohyp1.eu. Coordinator for Bulgaria: Prof. E. Titianova, M.D., Ph.D., D.Sc. e-mail: titianova@yahoo.com

ра от древността, клиничното ѝ приложение е ограничено – прилага се предимно при енцефалопатия след сърдечен арест и перинатална асфиксия [3, 8, 24]. Съвременни изследвания с експериментално индуцирана хипотермия показват ползи и при болни с остър исхемичен инсулт [12, 14, 19, 25].

Терапевтичната хипотермия е едно от най-добре проучените невропротективни средства, която може да предпази невроните от клетъчна смърт в условията на мозъчна исхемия [22]. Известно е, че минималното понижение на температурата на тялото се понася добре, предизвиква значима редукция на патологичните процеси в мозъка и води до подобрене на функциите на нервната система [14, 20, 25], докато фебрилитетът и субфебрилната температура през първите дни на инсулта се асоциират с неблагоприятна клинични резултати [20]. Предполага се, че ТХ оказва своя ефект чрез повлияване на метаболитните процеси в нервната клетка – снижаването на телесната температура до 35°–30°C води до намаляване на кислородната консумация и продукцията на въглероден оксид, понижава клетъчния метаболизъм, повишава мастната обмяна и подтиска инсулиновата секреция.

Съвременното лечение в първите часове на възникване на исхемичен мозъчен инсулт е насочено към ранна реканализация на тромбозиралата артерия, предотвратяване на възникването на инфарктна зона или нейното ограничаване чрез възстановяване на мозъчната перфузия в областта на исхемичната пенамбра [1, 4, 6, 15]. В наши дни това се постига чрез венозна или интра-артериална тромболиза с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (rt-PA) до 3-4.5 часа от началото на инсулта [1]. Използването на ХТ е нетрадиционно, макар да се знае, че хипотермията намалява инфарктната зона с над 40% при спадане на телесната температура до 34°C или по-ниска.

Ефектът на ХТ при хеморагичен мозъчен инсулт е по-малко проучен. Показано е, че при модел на интрацеребрална хеморагия, при която не е прилагана автоложна кръв или колагеназа, хипотермията намалява мозъчния оток и стабилизира кръвно-мозъчната бариера без да повлиява значимо крайния изход от заболяването. Ранното охлаждане се асоциира с влошаване на състоянието на пациента, като причините за това са все още недостатъчно проучени [10, 14, 25].

Дълбочината на ТХ оказва значимо въздействие върху крайните терапевтични резултати. Тя се класифицира като: лека

since the ancient time however its clinical application is limited – it is mainly applied for patients with cardiac arrest and of newborns with birth asphyxia for lowering the risk of brain damages [3, 8, 24]. As of the current moment, clinical data about hypothermia and its application in patients after an acute ischemic stroke showed good results [12, 14, 19, 25].

Therapeutic hypothermia (TH) is one of the most investigated neuroprotective method which prevents the neurons from cell's death in a status of cerebral ischemia [22]. Minimal decrease of body temperature is known to be well tolerated leading to a significant reduction of pathologic pathways in the brain as well as to improvement of the nervous system functions [14, 20, 25] while febrility and subfebrility in the first days after the stroke are associated with untoward clinical outcomes [20]. It is presumed that the therapeutic hypothermia exerts its effect by influencing of metabolic processes in a neuron – a decrease of body temperature to 35°–30°C is leading to a reduction of oxygen consumption and CO₂ production; slowing down the cellular metabolism; increasing of fat exchange and inhibiting of insulin secretion.

The modern approach of treatment of ischemic stroke in the first hours of occurrence of the event refers to an early recanalization of thrombotic artery occlusion; avoiding the formation of infarction zone or limitation the process by recovering the brain perfusion in the area of the ischemic penumbra [1, 4, 6, 15]. Nowadays this target is achieved by intravenous or intra-arterial thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within 3-4.5 hours of the stroke occurrence [1]. Hypothermia is not conventionally used method although it is known to reduce the infarct size by >40% when body temperature decreases to 34°C or below.

The effect of hypothermia for treatment of hemorrhagic stroke is less investigated. As it is shown in a model of intracerebral hemorrhage with no application of autologous blood or collagenases that hypothermia reduces the brain edema and stabilizes blood-brain barrier with no significant effect on the outcome of the disease. The early cooling is associated with worsening of the patient's condition however the reason for that is still not well investigated [10, 14, 25].

The deepness of TH significantly impacts the therapeutic outcomes. It is classified as mild (35°C), moderate (34°C–32°C), moderate/deep (32°C–28°C), or deep (< 28°C) TH. The animal studies show similar neuroprotective effect in a wide range of body temperature – from 34°C to 25°C but different side effects (shivering, arrhythmias, infections etc.) which are increased when temperature drops below 32°C. The best neuro-

(35°C), средна (34°C–32°C), умерено-дълбока (32°C–28°C) и дълбока (под 28°C) ТХ. Експериментални изследвания при животни показват сходни невропротекторни свойства в широк диапазон на телесната температура – от 34°C до 25°C, но различни нежелани реакции (треперене, аритмия, инфекции и др.), които нарастват при температура под 32°C. Най-добра невропротекция се постига при започване на индуцираната ТХ колкото се може по-рано след острия исхемичния инсулт. По отношение на оптималната ѝ продължителност няма единно становище – тя варира средно от 2 до 24 часа [2, 3, 10, 11, 18].

Понастоящем, единствената утвърдена терапия при остър исхемичен инсулт (в терапевтичния прозорец от 4,5 часа) е рекомбинантният тъканен плазминогенен активатор (rt-PA) [1, 6]. Хеморагията е най-честата причина за фатален изход след фибринолиза. По тази причина терапевтичните търсения са отправни към възможна комбинацията от тромболитична терапия и ТХ.

Фибринолитичната система, като каскада от температурно-зависими ензими, в голяма степен се повлиява от хипотермията. В организма лизирането на тромба е температурно-зависимо, като с всеки 1°C понижена температура, вероятността за самолизиране се повишава с 0.5%. Съществуват и проучвания при остър исхемичен инсулт, при които хипотермията се комбинира с аспирин. Тази комбинация се свързва с повишен риск от язва на стомаха, но все още не съществуват сигурни данни за такъв тип усложнения.

Методи на ТХ. Съществуват два основни метода за индуциране на системна хипотермия при инсулт – охлаждане на повърхността на тялото и интраваскуларно охлаждане [3, 5, 17]. Охлаждането на повърхността на тялото е с предимство по отношение на своята неинвазивност (процедурата не изисква осигуряване на централен или периферен венозен път), по-ниска себестойност и по-лесно изпълнение (табл. 1).

При охлаждане на тялото настъпва изразена вазоконстрикция на кожните съдове, която се преодолява чрез различни компенсаторни механизми [21]. Интраваскуларното охлаждане се започва чрез вливане на студени кристалоидни разтвори (физиологичен серум, рингер) с t° 4°C през периферен венозен път, седиране и обезболяване на болния, поставяне на ледени пакети под главата, около шията, на гърдите, под мишниците, в ингвиналните гънки и вливане на вода с температура 4°C през назогастрална сонда. Този метод осигурява по-бързо дос-

protection is achieved when the TH is initiated as early as possible after the acute ischemic stroke. There is no consensus about the optimal prolongation – it varies between 2 and 24 hours [2, 3, 10, 11, 18].

Currently, the only approved therapy for the acute ischemic stroke (within the therapeutic window of 4.5 hours) is a recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) [1, 6]. The hemorrhage is the most common cause for fatal outcome following the fibrinolysis. Thus the therapeutic searches are focused on the possible combination of thrombolytic therapy and TH.

The fibrinolytic system as a cascade of temperature dependent enzymes is largely influenced by the hypothermia. Thrombolysis in the human body is temperature dependent process as every 1°C of temperature decrease increases the possibility the own thrombolysis by 0.5%. There are studies for acute ischemic stroke and combination of hypothermia and aspirin. That combination is associated with an increased risk of gastric ulcer but still there is no reliable data for such complications.

Methods of TH. There are two major methods for inducing of systemic hypothermia in stroke patients: body surface cooling and endovascular cooling [3, 5, 17]. The body surface cooling method has an advantage of being noninvasive - the procedure does not require providing of a central or peripheral venous line; it has a lower cost and is easy for implementation (table 1).

Cooling of a whole body leads to manifested vasoconstriction of the skin vessels which is overcome by different compensatory mechanisms [21]. Endovascular cooling commences by infusion of cold crystalloid solutions (saline solution, ringer) with a temperature of 4°C through a peripheral venous line; sedation and analgesia of patient; placing of ice packs under the patient's head, neck, on the breast, under the armpits, at inguinal canals as well as application of a cold water with temperature of 4°C through a nasogastric tube. That method provides faster achievement of desired temperature; better precise and control. A lot of publications reported about a good tolerability by patients even when large quantities are infused [2, 5]. The rewarming should be slow and controlled within 6–8 hours until reaching of normothermia (increase of 0.5–1°C per hour). It could be passive or active process (a special device is used). Shivering is the most common and the most important complication of hypothermia and should be treated aggressively since that side effect could increase the oxygen consumption to 30% as well as the intracranial pressure. Long lasting shivering not only diminished the benefits of hypothermia but

тигане до желаната температура, по-точното ѝ прецизиране и контролиране. Редица публикации съобщават за добра поносимост от страна на пациентите, дори при вливане на големи количества разтвори [2, 5]. Затоплянето трябва да бъде бавно и контролирано с продължителност 6–8 часа до достигане на нормотермия (повишаване на t° с около 0.5–1 $^{\circ}$ C на час). То може да бъде пасивно или активно (използва се специална апаратура). Треперенето е най-честото и най-важното усложнение на хипотермията и трябва да се третира агресивно, защото може да увеличи консумацията на O_2 до 30% и да повиши интракраниалното налягане. Продължителното треперене не само ликвидира ползите от хипотермията, но може да бъде потенциално вредно за пациента. То започва в областта на шията и гърдите, когато се задълбочава обхваща и крайниците. Най-силно е при t° 34 $^{\circ}$ C, като при 33 $^{\circ}$ C намалява, а при 32 $^{\circ}$ C дори изчезва. За предотвратяване на това усложнение се използват различни фармакологични средства – меперидин (петидин), кормагнезин, ацетаминофен и буспирон и др. [20].

При температура 35 $^{\circ}$ –30 $^{\circ}$ C се регистрират промени в почти всички органи и сис-

also could be potentially harmful for the patient. It starts in neck and breast region and when gets deep spreads to the extremities. The effect is the most severe at the temperature of 34 $^{\circ}$ C, decreasing at 33 $^{\circ}$ C and at 32 $^{\circ}$ C it disappears. Different pharmacological agents are used to cope with the side effect – Meperidine (Pethidin); Cormagnesin; Acetaminophen; Buspirone etc. [20].

There are changes at almost all organs and systems registered at body temperature of 35 $^{\circ}$ C–30 $^{\circ}$ C – increase of cortisol, adrenalin and noradrenalin. The hypothermia complicates the renal tubular dysfunction; leads to loss of electrolytes and electrolyte disturbance. When temperature drops below 35 $^{\circ}$ C the thrombocytes decrease and below 33 $^{\circ}$ C – a leukopenia is expressed [9]. Changes in gastro-intestinal tract could be observed relating to disturbances of peristalsis and a potential risk of ileus although an increase of liver enzymes is also possible. Low temperatures disturb the function of phagocytes and macrophages as well as there is a risk of infections (more frequently pneumonias and wound infections). The patients are with depressed level of consciousness; lethargic and even in coma. The impact of TH on the cardiovascular system is presented in table 2.

Several parallel controlled clinical trials investigate the effect of moderate TH in acute ischemic

Таблица 1. Включващи и изключващи критерии за ТХ.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for therapeutic hypothermia.

Включващи критерии	Inclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> След сърдечен арест (VF/VT без пулс) < 15 мин. от колапса до започване на КПП (кардио-пулмонарна ресусцитация) < 1 час от колапса до спонтанно възстановяване на сърдечния ритъм Начало на хипотермията < 6 часа от сърдечния арест Не изпълнява команди Неврологичен статус – моторен отговор по GCS скалата < 4 точки MAP > 65 mm Hg само на 1 вазопресор Възраст \geq 18 години 	<ul style="list-style-type: none"> After cardiac arrest (pulseless VF/VT) <15 min from collapses to CPR (cardio pulmonary resuscitation) <1hour from collapses to spontaneous restore heart rhythm The onset of hypothermia < 6 hours from cardiac arrest Don't fulfill the commands GCS – motor answer < 4 points MAP > 65 mm Hg only 1 vasopressor \geq 18 years old
Изключващи критерии	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> MAP < 60 mm Hg за повече от 30 мин., изискващ над 1 вазопресор Персистираща аритмия O_2 сатурация < 85% за > 15 min Криоглобулинемия Бременност Тежко остро кървене Коагулопатия INR>1.7, aPTT >1.5 x норма Тромбоцити < 50 000 g/l Терминално състояние, полиорганна дисфункция, тежка инфекция Голяма операция направена преди <14 дни 	<ul style="list-style-type: none"> MAP < 60 mm Hg more then 30 min, over 1 vasopressor Persistent arrhythmia O_2 sat < 85% for > 15 min Crioglobulinaemia Pregnancy Hard bleeding Coagulopathy Platelets< 50 000 g/l Terminal status, polyorgan dysfunction, hard infections Big operation before <14 days

теми – повишава се кортизола, адреналина и норадреналина. Хипотермията задълбочава тубулната дисфункция на бъбреците, води до електролитни загуби и електролитни нарушения. При спадане на t под 35°C намаляват тромбоцитите, а под 33°C – възниква изразена левкопения [9]. Наблюдават се и промени от гастро-интестиналния тракт, свързани с нарушения в перисталтиката и риск от илеус, като е възможно и завишаване на чернодробните ензими. Ниските температури нарушават функцията на фагоцитите и макрофагите, като съществува риск от инфекции (по-често пневмонии и раневи инфекции). Болните са с потиснато съзнание, летаргични или дори в кома. Влиянието на ТХ върху сърдечно-съдовата система са представени на таблица 2.

Няколко паралелни контролирани клинични проучвания изследват ефекта на средната ТХ при остър исхемичен инсулт [13, 23, 25]. Половината от тях са нерандомизирани, а две – са двойно-слепи. Използваните методи са за външно или ендоваскуларно охлаждане, а някой от тях използват и двата метода. Определената температура е 33°C за хипотермия и около 36.5°C за нормотермия. При сравняване на данните от проучванията, повечето от тях съобщават за леко и временно подобрене на пациентите с остър исхемичен инсулт, но без съществена промяна по отношение на огнищната неврологична симптоматика (използвайки стандартни скали за оценка на неврологичен дефицит, след 7–30 дни или 3 месеца след прилагането на ТХ). Само едно проучване показва подобрене по NIHSS. Все още клиничните проучвания в тази насока са недостатъчни.

От началото на 2012 година в ход е международен проект EuroHYP-1 – Европейско мул-

stroke [13, 23, 25]. A half of them are non-randomized and two are double blind. Body surface cooling or endovascular cooling methods are used as well as both methods are used at some of the trials. The specified temperature for hypothermia is 33°C and for normothermia – 36.5°C . When comparing the results, most of them report about mild and temporary improvement of patients after acute ischemic stroke although there is no significant change in the focal neurologic symptoms (standard scales for assessment of neurologic deficit were used after 7–30 days or 3 months after the application of hypothermia). Only one trial demonstrates an improvement according to NIHSS. The clinical trials on that topic are still insufficient.

Since the beginning of 2012 a new international project – EuroHYP-1 (A European multicentre, randomised, phase III, clinical trial of hypothermia plus medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischaemic stroke) has been running, funded by a Consortium of not-for-profit organizations and proposed for funding under the Seventh Framework Program of the European Commission on Budgetary Framework 2013.

25 countries are participating in this project: Austria, UK, Belgium, Bulgaria, Germany, Greece, Denmark, Estonia, Croatia, Spain, Italy, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Norway, Poland, Romania, Turkey, Hungary, Finland, France, Netherlands, Sweden and Luxemburg. Three University centers participate from Bulgaria as follows: Clinic of Intensive Therapy, Military Medical Academy – Sofia; Second Clinic of Neurology – UMHAT Sveta Marina – Varna, Clinic of Neurology – Medical University – Pleven. The National Coordinator for Bulgaria is Prof. Ekaterina Titianova.

The aim of the project is to evaluate the effect of TH (from 34°C to 35°C), started within 6 hours of symptom onset and maintained for 24 hours,

Таблица 2. Промени върху сърдечната функция при терапевтична хипотермия.

Table 2. Changes in heart function by therapeutic hypothermia.

Температура/ Temperature	Промени в сърдечната функция / Changes in heart function
> 35°C	Тахикардия / Tachycardia
$\leq 35^{\circ}\text{C}$	Брадикардия / Bradycardia
$\leq 34^{\circ}\text{C}$	Леко \uparrow на кръвното налягане / Mild \uparrow blood pressure
$\leq 33^{\circ}\text{C}$	ЕКГ / ECG – \uparrow PQ, \uparrow QRS, \uparrow QT
$\leq 32^{\circ}\text{C}$	Аритмии при някои пациенти / Arrhythmia in some patients
$\leq 28^{\circ}\text{C}$	Висок риск от тахиаритмии, започващи с предсърдно трептене / High risk for tachyarrhythmia, beginning with atrial flutter
$\leq 35^{\circ}\text{C}$	\uparrow CVP, \downarrow сърдечен дебит / \uparrow CVP, \downarrow cardiac output

тицентрово, рандомизирано, фаза III клинично проучване с допълнителна хипотермия, срещу най-доброто медицинско лечение при остър исхемичен инсулт (EuroHYP-1: A European, multicentre, randomised, phase III, clinical trial of hypothermia plus medical treatment versus best medical treatment alone for acute ischaemic stroke), финансирано от Консорциум от неправителствени организации и предложено за финансиране по Седма рамкова програма на Европейската Комисия по бюджетна рамка 2013.

В него участват 25 държави – Австрия, Англия, Белгия, България, Германия, Гърция, Дания, Естония, Хърватия, Испания, Италия, Ирландия, Латвия, Литва, Люксембург, Норвегия, Полша, Румъния, Турция, Унгария, Финландия, Франция, Холандия, Швеция, Турция. България участва с три университетски центъра: Клиника по интензивна терапия, Военномедицинска академия – София, Втора клиника по неврология, УМБАЛ “Св. Марина” – Варна и Клиника по неврология – МУ, Плевен. Национален координатор за България е професор Е. Титянова д.м.н.

Целта на проекта е да се оцени ефекта на ТХ (от 34°C до 35°C), приложена в рамките на 6 часа от началото на симптомите и поддържана за 24 часа, върху функционалния изход 3 месеца след началото на исхемичния инсулт. Предвидено е според протокола на проучването да бъдат включени 1500 болни на възраст над 18 години, получили остър исхемичен инсулт (NIHSS между 6 и 18 точки), лекувани с или без тромболитично лечение и отговарящи на критериите за прилагане на ТХ до 6-я час от инцидента. ТХ ще започне като допълнителна към основното лечение интравенозна инфузия на 4°C физиологичен разтвор, дозиран 20 ml/kg за период от 30 до 60 min, последвана от повърхностно или интравенозно охлаждане до 34-35°C, поддържана за период от 24 часа. Основният оценяван показател 90 дни след инсульта е функционалният дефицит по модифицирана скала на Rankin. Допълнително ще се оценяват големината на инфарктната зона, качеството на живот и сериозните странични ефекти. Очаква се проучването да приключи през 2017 г.

Заключение. Посочените данни показват, че ТХ е обещаващ метод за невропротекция и лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт, която може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други лечебни методи. Рутинното му приложение в неврологичната практика е обект на настоящи и бъдещи международни многоцентрови проучвания.

on the functional outcome at 3 months after the beginning of the ischemic stroke. According to the protocol it is planned to enroll 1500 patients who are 18 years of age or above after an incident of acute ischemic stroke (NIHSS from 6 to 18); treated with or without thrombolysis and eligible for starting of TH within 6 hours of the incident. TH will be initiated as additional to the main treatment intravenous infusion of 4°C saline solution, dosed 20 ml/kg over 30–60 minutes, followed by either surface or endovascular cooling to 34-35°C and maintained for 24 hours. The primary outcome assessed 90 days after the stroke is the functional deficit on the modified Rankin scale. Secondary outcome measures include the infarct volume, quality of life and serious adverse events. The end of the study is expected to be in 2017.

Conclusion. The reviewed data demonstrates that the therapeutic hypothermia is a promising method for neuroprotection and treatment of acute ischemic stroke which could be applied alone or in combination with other treatment methods. Its routine application in neurology practice would be based on the results from the present and future international multicenter clinical trials.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Рамшев Н, Енева В, Андонова С, Рамшева З, Титянова Е. Терапевтична хипотермия в медицината – защо и кога. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **8**, 2012: 87-94.
2. Alexandrov A, Molina C, Grotta G, Garami Z, Ford S, Alvares J, Montaner J, Sazqur M, Jesper P. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **351**, 2004: 2170-2178.
3. Baena R, Busto R, Dietrich W, Globus M, Ginsberg M. hypothermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia. *Neurology* **48**, 1997: 768-773.
4. Bernard S, Gray T, Buist M, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose patients. *Resuscitation* **56**, 2003: 9-13.
5. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001247.
6. De Georgia M, Krieger d, Abou A, Devlin T, Jauss M Davis S, Koroshetz W, Rondorf G, Warach S. *Endovascular cooling. Neurology* **63**, 2004: 312-317.
7. Donnan G, Fisher M, Macleod M, Davis S. Stroke. *Lancet* **371**, 2008: 1612-1623.
8. Emsley H, Hopkins S, Acute ischemic stroke and infection: recent and emerging concept. *Lancet Neurol* **7**, 2008: 34-37.
9. HASA. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346**, 2002: 541-550.
10. Hessel E, Schmer G, Dillard D, Platelet kinetics during deep hypothermia. *J Surg Res* **28**, 1980: 23-34.
11. Hindman B, Todd M, Gelb A. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery* **44**, 1999: 23-32.
12. Hutchison E, Ward R, Lacroix J, Hebert P, Barnes M, bohn D, Dorks P. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* **358**, 2008: 2447-2456.
13. Yenari M, Iwayama S, Maier C. Influence of mild hypothermia on Bcl-2/Bax expression and cytochrome C release following experimental stroke. *Neurology* **54**, 2000: 118-123.
14. Kammersgaard I, Rasmussen B, Jergensen H, Reith J, Webber U, Olsen T. Induced hypothermia in awake patients

- with acute stroke. A case-control study. The Copenhagen Stroke Study (COST). *Stroke* **31**, 2000: 60-67.
15. Kollmar R, Schwab S. Hypothermia in focal ischemia; implication of experiments and experience. *J Neurotrauma* **6**, 2009: 54-61.
 16. Krieger D, De Georgia M, Abou A, Silva C, Katzan I, Mayberg M. Hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* **32**, 2001: 1847-1854.
 17. Love S, Barber R, Wilcock G. Neuronal death in brain infarcts in man. *Neuropathol Appl Neurobiol* **26**, 2000: 55-66.
 18. Lyden P, Allgren R, Akins P, Meyer B, Al Sanafi F, Lutsep H. Intravascular cooling therapy. *Cerebrovasc Dis* **14**, 2005: 107-114.
 19. Metz C, Holzschuh M, Bein T. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurgery* **85**, 1996: 533-541.
 20. Ohta S, Yukioka T, Miyagatani Y, Matsuda H, Shimadzaki S. Effect of mild hypothermia on the coefficient of oxygen delivery in hypoxemic dogs. *J Appl Phys* **78**, 1995: 2095-2099.
 21. Sessler D. Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke* **40**, 2009: 614-622.
 22. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1995; **7**: 139-147.
 23. Schwab M, Bauer R, Zwiener U. Physiological effects and brain protection by hypothermia and cerebrolysin after moderate forebrain ischemia in rats. *Exp Toxicol Pathol* **49**, 1997: 105-116.
 24. Schwab M, Schwarz S, Aschoff A, Keller E, Hacke W. Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochirurg* **71**, 1998: 131-134.
 25. Shum T, Nagaschima M, Shinoka T. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* **116**, 1998: 780-792.
 26. van der Worp H, Macleod R, Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *Journal of Cerebral blood flow and metabolism* **30**, 2010: 1079-1083.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Силва Андонова, дм
Катедра Неврология
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
Department of Neurology
University Hospital “St. Marina”
1 “Hristo Smirnenski” Str., 9010 Varna
tel: +359 52 978236
e-mail: drsilva@abv.bg

Координатор за България EuroHYP-1:

Проф. Е. Титянова, дмн
Клиника „Функционална диагностика
на нервната система“
Военномедицинска академия
бул. „Г. Софийски“ 3, 1606 София
тел./факс: +359 2 92 25 454
e-mail: titianova@yahoo.com

Coordinator for Bulgaria EuroHYP-1:

Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3 “Georgi Sofiiski” Blvd., 1606 Sofia
tel./fax: +359 2 92 25 454
e-mail: titianova@yahoo.com

Информация за обучение по високоспециализирани дейности в неврологията през 2012/2013 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

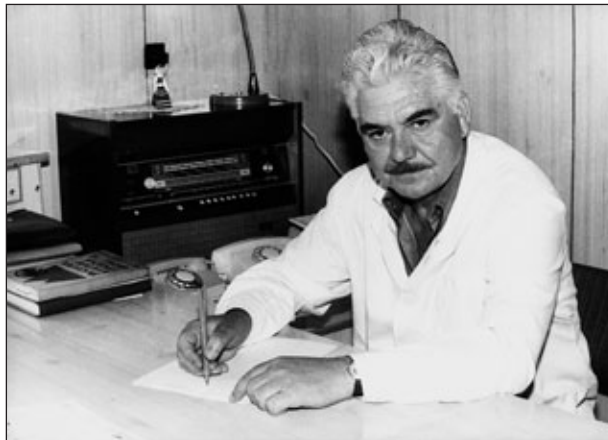
три месеца

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

**Д-р Благой
Костадинов
Титянов**



**Blagoy
Kostadinov
Titianov, MD**

На 4 юни 2012 г. д-р Благой Титянов чества своя 85-годишен юбилей. Като лекар, невролог, основател на неврологичната помощ в Гоце Делчевския район и дългогодишен ръководител на районната болница – гр. Гоце Делчев (1958-1988) той изгражда и модернизира здравеопазването в района. Създава висококвалифицирани кадри във всички области на медицината – достойно наследство за неговия професионален житейски път.

За цялостната си дейност като лекар и общественик д-р Титянов е удостоен с държавни отличия и награди, със златен медал на Българския червен кръст и със званието "Заслужил лекар". И днес със своята енциклопедична осведоменост, широта на идеите, аналитичност на мисълта и нестихващ интерес към живота, той е пример за нас, по-младите, за активно дълголетие.

Желаем му още дълги години здраве и активно присъствие в живота на БАНМХ!

On June 4, 2012 D-r Blagoy Titianov celebrates his 85th Anniversary. As a physician, neurologist, founder of neurological care in the Gotse Delchev region and longtime head of the Regional Hospital – Gotse Delchev (1958–1988) he built and modernized health care in the region. He created highly skilled professionals in all areas of medicine – a decent legacy for his professional life path.

For his overall activity as a physician and public figure Dr. Titianov was honored with state awards, a gold medal of the Bulgarian Red Cross and the title "Honored Doctor".

Today, with his encyclopedic awareness, broadness of ideas, analytical thought and undying interest for life, he is an example for us, the younger with his active longevity.

We wish him many more years health and active presence in the life of the Bulgarian Association of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics!

Честит 85-годишен юбилей!

Happy 85th Anniversary!

От Редакционната колегия

From the Editorial Board



17-20 май 2012 г.
Венеция, Италия

XVII среща на Европейската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика (ESNCH)

17-20 May 2012
Venice, Italy

XVII Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH)



От 17 до 20 май 2012 г. във Венеция, Италия се проведе XVII среща на ESNCH. Събитието бе организирано под председателството на професор Claudio Baracchini и съпредседателството на професор Giorgio Meneghetti от Клиниката по Невронауки към Университета в Падуа. Още веднъж след 4та среща на ESNCH през 1999 г., Венеция стана център на невросонологичната общност.

В 79-те лекции и презентации организаторите и лекторите фокусираха вниманието върху клиничното приложение на невросонологията и обещаващите терапевтични стратегии в тази област. Лектори на срещата бяха изтъкнати невросонолози: М. Капс (Германия), Д. Еванс (Англия), Е. Рингелщайн (Германия), К. Нидеркорн (Австрия), Е. Бартелс (Германия) и др. Бъдещи идеи се разкриха в богатия лекционен спектър, обхващащ теми в различните сесии: „Сърце и Мозък“ (артериални фибрилации при инсулт, ролята на невросонологията в терапевтичното поведение при пациенти с асимптомна каротидна патология, взаимовръзката между каротидната патология и сърдечносъдовите заболявания), „Нестабилната каротидна плака“ (идентификация на стабилността на каротидните плаки чрез дуплекс скениране, оценка на тяхната васкуларизация, оценка на

From 17 to 20 May 2012 Venice, Italy held the Seventeenth Meeting of ESNCH. The event was organized under the chairmanship of Professor Claudio Baracchini and co-chaired by Professor Giorgio Meneghetti from the Department of Neuroscience at the University of Padua. Once again, after the Fourth Meeting of ESNCH in 1999, Venice became the center of neurosonologic community.

In 79 lectures and presentations organizers and speakers focused their attention on the clinical application of Neurosonology and promising therapeutic strategies in this area. Speakers at the meeting were highlighted neurosonologists – M. Caps (Germany), D. Evans (England), E. Ringelstein (Germany), K. Niederkorn (Austria), E. Bartels (Germany) and others. Future ideas were revealed in the rich variety of lectures covering topics in various sessions: “Heart and Mind” (arterial fibrillations in stroke, role of Neurosonology in the therapeutic approach in patients with asymptomatic carotid pathology, correlation between carotid pathology and cardiovascular diseases), “Unstable Carotid Plaque” (identification of the stability of carotid plaques by duplex scanning, assessment of their vascularization, risk of stroke, etc.), “Neuromyosonology” and others. In this session, Professor E. Ti-

риска от инсулт и др.) и др. В сесията „Невромиосонология“ проф. Е. Титянова (България) представи възможностите на мултимодалната невросонология за диференцирането на вида и тежестта на лезиите на m. triceps surae при различни заболявания. Много интересна и иновативна бе сесията „Телемедицина“. Представени бяха възможностите на телесонологията за превенция от инсулт, мониториране по време на операции и в обучението по невросонология. Форумът се предхождаше от обучителен курс по невросонология, последван от теоретичен и практически изпит за получаване на международен сертификат.

Повече от 450 участници от 40 страни допринесоха с тяхната научна дейност за успеха на форума. От БАНМХ участие взеха невросонологи от София, Варна, Стара Загора, Благоевград. От името на Изследователската група по невросонология (NSRG) на Световната федерация по неврология професор М. Капс (Германия) покани участниците на 16-та Световна среща по невросонология, която ще се проведе в София от 17 до 20. 10. 2013 г. под председателството на проф. Е. Титянова. Всички участници бяха омагьосани и от прекрасния град, който спомагаше за усещането да си част от картина.

В заключение: това успешно събитие ще остане в паметта ни за дълго време благодарение на изключителния научен, социален и културен принос на всички участници.

titanova (Bulgaria) presented the possibilities of multimodal neurosonology for differentiating the severity of m. triceps surae lesions in various diseases. A very interesting and innovative session was “Telemedicine”. Different opportunities of Telesonology were presented: prevention of stroke, monitoring during operations and Neurosonology training. The forum was preceded by a course of Neurosonology followed by a theoretical and practical examination to obtain an international certificate.

More than 450 participants from 40 countries contributed their research to the success of the forum. The Bulgarian Association of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (BANMH) participated with neurosonologists from Sofia, Varna, Stara Zagora, Blagoevgrad. On behalf of the Neurosonology Research Group (NSRG) of the World Federation of Neurology Professor M. Caps (Germany) invited all participants to the 16th World Neurosonology Meeting, which will be held in Sofia from 17 to 20 October 2013 under the chairmanship of Prof. E. Titianova.

All participants were enchanted by the beautiful city, which helped to feel part of the picture.

In conclusion, this successful event will remain in our memories for a long time thanks to the exceptional scientific, social and cultural contributions of all participants.

*Доц. г-р С. Андонова, гм
УМБАЛ „Св. Марина“, Варна*

*Assoc. Prof. S. Andonova, MD PhD
University Hospital “St. Marina”, Varna*



VI Национален конгрес на Българската диабетна асоциация с международно участие

11-13 май 2012 г.
Русе, България

VI National Congress of the Bulgarian Diabetes Association with International Participation

11-13 May 2012
Russe, Bulgaria



От 11 до 13 май 2012 г. в гр. Русе по инициатива на Българската диабетна асоциация се проведе Шестия национален конгрес с международно участие и Втора годишна международна среща за лечение на захарен диабет тип 2 с инсулин помпи. В срещата взеха участие лекари от различни специалности – ендокринология, неврология, съдова хирургия, физиотерапия, клинична психология и др. Пленарни лектори на срещата бяха доц. д-р Ивон Даскалова, началник на клиника „Ендокринология“ при ВМА – София, проф. Соо-Бонг Чой, проф. Адел Абдел Азис ел-Саед, проф. Лео Прумбум, проф. д-р Екатерина Титянова, д.м.н. и др.

Основните теми на срещата бяха: „Промени в концентрацията на серумен С-пептид при захарен диабет тип 2, при лечение за дълъг период от време чрез подкожно влияние на инсулина“, „Ефектът от постоянната субкутанна инсулинова инфузия и гликемичния контрол при новооткрити пациенти със захарен диабет“, „Диабетна полиневропатия“ и др. С интерес аудиторията проследи развитието и съвременните тенденции в патогенезата и лечението на захарния диабет. Дискутирани бяха ранните и късните усложнения на захарния диабет, които са основен интердисциплинарен проблем в медицината, обединяващ специалистите от различни области. Доц. Алексиев от ВМА представи специфичните здравни, социални и трудово-правни аспекти на болните от захарен диабет, работещи в сферата на авиацията.

Беше организирана богата културна програма, която приключи с посещение на Ивановските скални църкви от XIV век – един от паметниците на културата, намиращи се под егидата на ЮНЕСКО.

From 11 to 13 May 2012 in Rousse the Sixth National Congress with International Participation and the Second Annual International Meeting for Treatment of type 2 Diabetes Mellitus with Insulin Pumps were held, on the initiative of the Bulgarian Diabetes Association. The meeting was attended by doctors from different specialties – Endocrinology, Neurology, Vascular Surgery, Physiotherapy, Clinical Psychology, etc. Plenary lecturers at the meeting were Prof. Dr. Yvona Daskalova, Head of the Department „Endocrinology“ in MMA – Sofia, Prof. Soo-Bong Choi, Professor Adel Abdul Aziz al-Sayed, Professor Leo Pruumbum, Prof. Dr. Ekaterina Titianova, MD, PhD, Head of the Department „Functional Diagnostics of Nervous System“ in MMA – Sofia and Chairman of the Bulgarian Association of Neurosology and Cerebral Hemodynamics and others.

The main topics of the meeting were: „Changes in Concentration of Serum C-peptide in Type 2 Diabetes during Long-term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy“, „Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Glycemic Control and Beta-cell Function in Patients with New Onset of Type 2 Diabetes“, „Diabetic Neuropathy“ and others. With great interest the audience followed the contemporary trends and developments in pathogenesis and treatment of diabetes. Early and late complications of diabetes – a major interdisciplinary problem in medicine, bringing together experts from different fields were discussed. Prof. Alexiev from MMA presented specific health, social and law problems of diabetic patients working in aviation field.

For the participants a rich cultural program was organized, which ended with a visit to Ivanovo rock churches of the fourteenth century – one of the monuments of culture under the auspices of UNESCO.

г-р Р. Димова

R. Dimova, MD

**Седма среща
на Българската асоциация
по невросонология
и мозъчна хемодинамика
с международно участие**



**Seventh Meeting
of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics with
International Participation**

Под егидата на
Изследователската група
по невросонология към Световната
федерация по неврология
Европейското дружество по
невросонология и мозъчна хемодинамика
Медицински факултет
на Софийски университет
Военномедицинска академия

Under the Aegis of the
Neurosonology Research Group
of the World Federation
of Neurology
European Society of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics
Medical Faculty of
Sofia University
Military Medical Academy

28 – 30 септември 2012
Хотел Родина, София

28 – 30 September, 2012
Rodina Hotel, Sofia

**ПРОГРАМА
PROGRAMME**

Спонсори/Sponsors



Генерален спонсор/General Sponsor

Организационен комитет

Почетен председател
проф. Ив. Георгиев, гмн

Председател
проф. Е. Титянова, гмн

Заместник-председатели
доц. И. Велчева, гм
проф. Е. Христова, гм

Секретар
г-р С. Каракънева

Членове
доц. С. Андонова, гм
доц. Б. Стаменов, гм
доц. З. Стойнева, гм
г-р С. Кастрев
г-р И. Петров
К. Титянов

Organizing Committee

Honorary President
Prof. Iv. Georgiev, MD, PhD, DSc

President
Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc

Vice Presidents
Assoc. Prof. I. Velcheva, MD, PhD
Prof. E. Christova, MD, PhD

Secretary
S. Karakaneva, MD

Members
Assoc. Prof. S. Andonova, MD, PhD
Assoc. Prof. B. Stamenov, MD, PhD
Assoc. Prof. Z. Stoyneva, MD, PhD
S. Kastrev, MD
I. Petrov, MD
K. Titianov

Гост-лектори/Guest Lecturers



Prof. M. Siebler
(Germany)



Prof. Kurt Niederkorn
(Austria)



Уважаеми колеги,

Ежегодните срещи на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика с международно участие станаха традиция. Тази година ние отбелязваме Седмия научен форум, в който гост-лектори са отново изтъкнати европейски специалисти – проф. Марио Зиблер (Германия) и проф. Курт Нидеркорн (Австрия). Участници във форума са специалисти от различни области на медицината – невролози, кардиолози, ендокринолози, съдови хирурзи и др.

Научната програма е посветена на новите направления в невросонологията с акцент към четири-измерното ултразвуково изобразяване, прогреса в съвременната неврореабилитация, прилагането на тромбектомия и/или терапевтична хипотермия при остър исхемичен мозъчен инсулт. Участниците във форума ще се запознаят с най-новите достижения в тези направления и с възможностите за тяхното приложения в света и у нас.

Срещата се съпровожда от два сателитни симпозиуми, посветени на нови терапевтични стратегии за профилактика и лечение на мозъчносъдовите заболявания, организирани с любезното съдействие на нашите спонсори – фирмите Пфайзер и Астра Зенека.

От името на Организационния комитет ви пожелавам ползотворна работа.

Искрено Ваша,

*Проф. д-р Е. Титянова, д.м.н.
Прегседател на БАНМХ*

Dear colleagues,

Annual meetings of the Bulgarian Association of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics with International Participation have become tradition.

This year we celebrate the Seventh scientific forum of the Society in which guest speakers are again prominent European experts – Professor Mario Siebler (Germany) and Professor Kurt Niederkorn (Austria).

The participants in the forum are professionals from various fields of medicine – neurologists, cardiologists, endocrinologists, vascular surgeons and others.

The scientific program is devoted to new directions in Neurosonology focusing on Four-dimensional ultrasound imaging, progress in modern Neurorehabilitation, applying thrombectomy and / or therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke. Participants will learn about the latest developments in these areas and the possibilities of their applications worldwide and in Bulgaria.

The meeting is accompanied by two satellite symposia devoted to new therapeutic strategies for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases, organized with the support of our sponsors – Pfizer and Astra Zeneca.

On behalf of the Organizing Committee, I wish you a fruitful work.

Sincerely yours,

*Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD, DSc
President of the BSNCH*

Програма

28 септември 2012 г.

Заседание на Управителния съвет на БАНМХ 17.00 – 18.00

29 септември 2012 г.

Регистрация на участниците 9.00 – 14.30

Общо събрание на БАНМХ
(за членове на Асоциацията) 14.30 – 16.00

Откриване на срещата 16.30 – 16.40

Кръгла маса
„Нови направления в неврологията”
Модератори:
проф. Е. Христова, доц. И. Велчева 16.40 – 17.30

Четири-измерно ултразвуково
изобразяване в неврологията
проф. Е. Титянова 16.40 – 17.00

Терапевтична хипотермия при остър
исхемичен инсулт – международен проект
EuroHyp по Седма рамкова програма
на Европейската комисия
*доц. С. Андонова, доц. К. Рамшев,
доц. Б. Стаменов, ас. Н. Рамшев,
проф. Е. Титянова* 17.00 – 17.20

Дискусия 17.20 – 17.30

Кафе пауза 17.30 – 18.00

**Сателитен симпозиум
на Pfizer Luxemburg Bulgaria –
партньор в профилактиката
и лечението на мозъчносъдовата болест**
Модератори:
*проф. С. Торбова, проф. Е. Титянова,
доц. Б. Стаменов* 18.00 – 19.30

Оригинал или генерик –
кое определя крайния избор?
доц. Б. Стаменов 18.00 – 18.20

Norvasc – меуикаментът,
който не остарява
проф. С. Торбова 18.20 – 18.40

Caduet и Sermion – интегриран подход
за профилактика и лечение
на мозъчносъдовата болест
проф. Е. Титянова 18.40 – 19.00

Дискусия 19.00 – 19.30

Гала вечеря 19.30

Programme

September 28, 2012

Meeting of the Executive Committee

September 29, 2012

Registration

Meeting of BSNCH
(for members only)

Opening Ceremony

Round Table
„New Directions in Neurology”
Moderators:
Prof. E. Christova, Assoc. Prof. I. Velcheva

Four-Dimensional Imaging
in Neurology
Prof. E. Titianova

Therapeutic Hypothermia in Acute
Ischemic Stroke – International Multicenter
Project EuroHyp (Seventh Framework
Programme of the EC)
*Assoc. Prof. S. Andonova, Assoc. Prof. K. Ramshev,
Assoc. Prof. B. Stamenov, Ass. Prof. N. Ramshev,
Prof. E. Titianova*

Discussion

Coffee break

**Satellite Symposium
of Pfizer Luxemburg Bulgaria –
Partner in the Prevention and Treatment
of Cerebrovascular Disease**
Moderators:
*Prof. S. Torbova, Prof. E. Titianova,
Assoc. Prof. B. Stamenov*

Original or Generic -
What Determines the Final Selection?
Assoc. Prof. B. Stamenov

Norvasc –
Drug that Is Not Old
Prof. S. Torbova

Caduet and Sermion – Integrated Approach for
Prevention and Treatment
of Cerebrovascular Diseases
Prof. E. Titianova

Discussion

Gala Dinner

Програма

Programme

30 септември 2012 г.

**Международен симпозиум
“Иновации в неврологията”**

Модератори:

**проф. Е. Титянова,
доц. И. Петров**

Иновации в неврорехабилитацията
проф. М. Зиблер (Германия)

9.00 – 9.45

Тромбектомия при остър
исхемичен мозъчен инсулт
проф. К. Нидеркорн (Австрия)

9.45 – 10.30

Дискусия

10.30 – 11.00

Кафе пауза

11.00 – 11.30

**Сателитен симпозиум
на Astra Zeneca**

Модератор:

доц. С. Андонова

Аханум – комбинирана протекция
при мозъчносъдова болест
проф. Е. Титянова

11.30 – 12.30

Закриване на срещата

12.30 – 12.40

Обяг с Gedeon Richter

12.40 – 14.00

September 30, 2012

**International Symposium
“Innovations in Neurology”**

Moderators:

**Prof. E. Titianova,
Assoc. Prof. I. Petrov**

Innovations in Neurorehabilitation
Prof. M. Siebler (Germany)

Thrombectomy in
Acute Stroke
Prof. K. Niederkorn (Austria)

Discussion

Coffee break

**Satellite Symposium
of Astra Zeneca**

Moderator:

Assoc. Prof. S. Andonova

Axanum – Combined Protection
of Cerebrovascular Disease
Prof. E. Titianova


Closing Ceremony

Lunch with Gedeon Richter





BC BALKAN ENDOVASCULAR COURSE 2012

 INTERNATIONAL SOCIETY OF
ENDOASCULAR SPECIALISTS

Dear Friends and Colleagues,

We are excited to announce the Balkan Endovascular Course 2012 to be held on December 14-16, Sofia, Bulgaria. It is our great honor to invite you to participate as an attendee of this important endovascular meeting organized by the International Society of Endovascular Specialists (ISES) and the Bulgarian Society for Endovascular Therapy (BSET).

BEC 2012 will offer update on the state of the art in the field of endovascular treatment through comprehensive lectures, broad discussions, and live case demonstrations and interactions from leading hospitals in Bulgaria, Serbia and Macedonia. The real-time discussion between the endovascular specialist from the Cath Labs, international faculty panel and the audience should stand out as the most engaging and beneficial aspects of the meeting.

Participants in this multidisciplinary meeting will be clinicians treating the basic vascular issues, interventional cardiologists, vascular surgeons, advanced endovascular specialists and interventional radiologists. In addition will include special live-case sessions for nurses and allied health care providers interested in endovascular procedures as well as poster session of challenging cases.

The faculty board members will present and discuss the newest approaches of vascular diseases treatment, the wide variety of diagnostic procedures, various endovascular intervention techniques. During interactive live case presentations, the faculty will provide an overview of the challenges facing endovascular specialists, explore cutting edge technology in the field of interventional cardiovascular treatment and discuss safety and efficacy of newly developed devices to improve early and late procedural outcome after endovascular procedures.

Very special thanks goes to our attendees, specialty society members, our staff, commercial supporters, and exhibitors. Without their generous assistance and continued enthusiasm for our program, BEC 2012 would not be able to assemble its outstanding faculty and scientific sessions.

We look forward to welcoming you to Sofia!

Assoc. Prof. Ivo Petrov, PhD

Assoc. Prof. Vassil Chervenkov, PhD

Dr. Vassil Velchev, PhD



**BULGARIAN SOCIETY FOR
ENDOASCULAR THERAPY**

16 СВЕТОВЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОСОНОЛОГИЯ на Световната федерация по неврология

17-20 октомври 2013 г.
София, България

16th WORLD NEUROSONOLOGY MEETING of the World Federation of Neurology

October 17-20, 2013
Sofia, Bulgaria



Уважаеми колеги и приятели,

От името на Изследователската група по невросонология (NSRG) на Световната федерация по неврология и на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика имаме честта да Ви поканим на 16-та Световна среща по невросонология, която ще се проведе в София от 17 до 20 октомври 2013 г. Участници от целия свят ще имат възможност да се насладят на историята и красотата на София – една от най-старите столици в Европа.

Целта на форума е да предложи на експертите от целия свят платформа за обединение и дискусия относно съвременните възможности на невросонологията, да поощри учебните програми и да актуализира алгоритмите и стандартите в това направление. Надяваме се, че срещата ще продължи традицията на обединяване на международните специалисти с интерес към невросонологията и терапевтичния ултразвук в неврологията. Ние вярваме, че тази среща ще допринесе за пренасянето на модерната ултразвукова технология до клиничната практика. На делегатите ще бъде дадена възможност да придобият Меж-

Dear Colleagues and Friends,

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

The aim of the NSRG meetings is to offer a platform for experts from all over the world to come together to talk about the present state of the art in Neurosonology, to stimulate teaching programs and to update and discuss guidelines and standards. We hope to continue the successful tradition of bringing together worldwide specialists who are interested in Neurosonology and therapeutic ultrasound in Neurology. We believe that this meeting will contribute to translate the advanced ultrasound technology to clinical practice. During the meeting delegates will be given the pos-

дународен сертификат по невросонология.

Всеки форум на Изследователската група по невросонология към Световната федерация по неврология има свой собствен характер, различен състав на участници и различни предпоставки за развитие на невросонологията. Това прави нашето общество уникално, а срещите ни – вълнуващи. Като представители на Изпълнителния комитет на Световната група, на местния Организационен комитет и на БАНМХ с нетърпение очакваме да Ви срещнем в красивата Европейска и Балканска столица София.

**Маркирайте календара си сега...
Ще се видим в София!**



Prof. Manfred Kaps, M.D., Ph.D.

*President
Neurosonology Research Group
of the World Federation
of Neurology
www.nsrsg.net*

sibility to acquire an International Certificate in Neurosonology.

According to varying circumstances every NSRG meeting has its own character, different composition of participants and different predispositions for Neurosonology. This makes our society unique and meetings so exiting.

On behalf of the NSRG Executive Committee, the Local Organizing Committee and the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, we look forward to meeting you in the beautiful European and Balkan capital Sofia.

**Mark your diaries now...
See you in Sofia!**



Prof. Ekaterina Titianova, M.D., Ph.D., D.Sc.

*Meeting Chair
President of
the Bulgarian Society of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics
www.neurosonology-bg.com*

REGISTRATION

MEETING NSRG	EARLY FEE (Up to June 30, 2013)	LATE FEE (from July 1 to October 1, 2013)	ONSITE FEE (From October 2, 2013 and onsite)
Members (NSRG, ESNCH, BSNCH)	360 €	420 €	480 €
Non Members	420 €	480 €	540 €
Technicians	80 €	100 €	120 €
Students	10 €	10 €	10 €
Accompanying Person	100 €	120 €	140 €

Предстоящи научни форуми Forecoming Scientific Events

2012

8th World Stroke Congress

10-13 October 2012
Brazil, Brasilia
www.stroke2012-congress.com

9th Karolinska Stroke Update Conferece

11-13 November 2012
Stockholm, Sweden
Website: www.strokeupdate.org

66th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

30 November – 4 December 2012
San Diego, California, USA

Balkan Endovascular Course 2012

14-16 December 2012
Sofia, Bulgaria
e-mail: ivo_e_andreev@yahoo.com

18th Meeting of the ESNCH

25-27 May 2013
Porto, Portugal

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

22-25 July 2013
Lima, Peru

XXI World Congress of Neurology

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

World Parkinson Congress - WPC 2013

1-4 October 2013
Montreal, Canada

16th World Neurosonology Meeting

17-20 October 2013
Sofia, Bulgaria
www.nsrq2013.net

2013

11th International Conference on Alzheimers & Parkinsons Diseases (AD/PD)

6-10 March 2013
Florence, Italy

65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)

16-23 March 2013
San Diego, California, USA

7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

11-14 April 2013
Istanbul, Turkey
www.comtecmec.com/cony/2013/

22nd European Stroke Congress

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

2014

17th Congress of the European Federation of Neurological Societies

31 May - 3 June 2014
Istanbul, Turkey

2015

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

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

Указания към авторите

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примери:

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

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

За справки:

Д-р Р. Димова

e-mail: rddimova@abv.bg

www.neurosonology-bg.com

Ръкописи, неприети за печат, не се връщат.

Instructions for authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples:

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

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

For more information:

R. Dimova, MD

e-mail: rddimova@abv.bg

www.neurosonology-bg.com

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