
**NEUROSONOLOGY
AND CEREBRAL
HEMODYNAMICS**

**НЕВРОСОНОЛОГИЯ
И МОЗЪЧНА
ХЕМОДИНАМИКА**

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics

Издание на Българската асоциация
по невросонология и мозъчна
хемодинамика



**Volume 13, Number 1
2017**

**Том 13, Брой 1
2017**

Editor-in-Chief	Главен редактор
Ekaterina Titianova (Sofia)	Екатерина Титянова (София)
Co-Editors	Съредактори
Irena Velcheva (Sofia)	Ирена Велчева (София)
Emilia Christova (Sofia)	Емилия Христова (София)
Honorary Editor	Почетен редактор
Ivan Georgiev (Sofia)	Иван Георгиев (София)
Secretary	Секретар
Boyko Stamenov (Pleven)	Бойко Стаменов (Плевен)
Editorial Advisory Board	Редакционен съвет
S. Andonova (Varna)	С. Андонова (Варна)
L. Grozdinski (Sofia)	Л. Гроздински (София)
S. Karakuneva (Sofia)	С. Каракънева (София)
D. Lubenova (Sofia)	Д. Любенова (София)
I. Petrov (Sofia)	И. Петров (София)
N. Petrov (Sofia)	Н. Петров (София)
Iv. Petrov (Shumen)	Ив. Петров (Шумен)
Z. Stoyneva (Sofia)	З. Стойнева (София)
I. Tournev (Sofia)	И. Търнев (София)
S. Cherninkova (Sofia)	С. Чернинкова (София)
Croatian Neurosonology	Хърватска невросонология
Guest Editor	Гост-редактор
V. Demarin (Croatia)	В. Демарин (Хърватия)
Georgian Neurosonology	Грузинска невросонология
Guest Editor	Гост-редактор
M. Alpaidze (Georgia)	М. Алпаидзе (Грузия)
Serbian Neurosonology	Сръбска невросонология
Guest Editors	Гост-редактори
N. Sternic (Serbia)	Н. Стернич (Сърбия)
M. Mijajlovic (Serbia)	М. Михайлович (Сърбия)
International Advisory Board	Международна колегия
Rune Aaslid (Bern, Switzerland)	Рюн Аслид (Берн, Швейцария)
Eva Bartels (Munich, Germany)	Ева Бартелс (Мюнхен, Германия)
Natan M. Bornstein (Tel Aviv, Israel)	Натан М. Борнщайн (Тел Авив, Израел)
László Csiba (Debrecen, Hungary)	Ласло Циба (Дебрецен, Унгария)
Vida Demarin (Zagreb, Croatia)	Вида Демарин (Загреб, Хърватия)
Manfred Kaps (Giessen, Germany)	Манфред Капс (Гисен, Германия)
Kurt Niederkorn (Graz, Austria)	Курт Нидеркорн (Грац, Австрия)
E. Bernd Ringelstein (Münster, Germany)	Е. Бернд Рингелщайн (Мюнстер, Германия)
G.-M. Von Reutern (Bad Nauheim, Germany)	Г.-М. фон Ройтерн (Бад, Германия)
David Russell (Oslo, Norway)	Дейвид Ръсел (Осло, Норвегия)
Mario Siebler (Essen, Germany)	Марио Зиблер (Есен, Германия)
Ina Tarkka (Kuopio, Finland)	Ина Тарка (Куопио, Финландия)
Teresa Corona Vazquez (Mexico DF, Mexico)	Тереза Корона Васкес (Мексико сити, Мексико)
Technical Secretary	Технически секретар
R. Dimova (Sofia)	Р. Димова (София)

NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

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



Volume 13, 2017, Number 1

Contents

CROATIAN NEUROSONOLOGY Intima-Media Thickness and Coronary Artery Bypass Grafting Surgery H. Budinčević, M. Meter, P. Črnac, K. Kordić, L. Marjanović, E. Galić, V. Govori, V. Demarin	5
GEORGIAN NEUROSONOLOGY Brain Focal Impairment and Hemodynamic Parameters in Patients with Unilateral High-Grade Internal Carotid Artery Changes F. Todua, D. Gachechiladze, M. Beraia	12
SERBIAN NEUROSONOLOGY Management of the “HYPER” triad in Acute Ischemic Stroke: Hypertension, Hyperglycemia, Hyperthermia M. Mijajlovic, V. Aleksic, N. Sternic, N. Bornstein	22
Principles of Three-Dimensional Bioprinting in Medicine Ts. Koleva, E. Titianova	35
NATIONAL CONSENSUS for Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Edited by: I. Petrov, E. Titianova, S. Andonova, L. Grozdinski, N. Petrov, K. Guirov, A. Postadjan, L. Spassov	43
INFORMATION Second National Congress of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics with International Participation E. Christova	65
IN MEMORIAM Prof. Ivan Kotzev Georgiev Dr. Blagoy Kostadinov Titianov	70 72
SCIENTIFIC EVENTS Regional Teaching Course of the European Academy of Neurology	77
Instructions for authors	78

НЕВРОСОНОЛОГИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА

*Издание на Българската асоциация
по невросонология
и мозъчна хемодинамика*

Том 13, 2017, Брой 1

Съдържание

ХЪРВАТСКА НЕВРОСОНОЛОГИЯ Дебелина на интима-медия комплекса и коронарен байпас с присадка Х. Будинчевич, М. Метер, П. Чърнац, К. Кордич, Л. Мариянович, Е. Галич, В. Говори, В. Демарин	
ГРУЗИНСКА НЕВРОСОНОЛОГИЯ Фокално увреждане на мозъка и хемодинамични параметри при пациенти с едностранни високостепенни промени на вътрешната сънна артерия Ф. Тодуа, Д. Гачечиладзе, М. Берая	
СРЪБСКА НЕВРОСОНОЛОГИЯ Контрол на „хипер“ триадата при остър исхемичен мозъчен инсулт: хипертония, хипергликемия, хипертермия М. Михайлович, В. Алексич, Х. Стернич, Н. Bornstein	
Принципи на триизмерното биопринтиране в медицината Цв. Колева, Е. Титянова	
НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт Под редакцията на: И. Петров, Е. Титянова, С. Андонова, Л. Гроздински, Н. Петров, К. Гиров, А. Постаджиян, Л. Спасов	
ИНФОРМАЦИИ Втори национален конгрес по невросонология и мозъчна хемодинамика с международно участие Е. Христова	
IN MEMORIAM Проф. Иван Коцев Георгиев Д-р Благой Костадинов Титянов	
НАУЧНИ ФОРУМИ Регионален обучителен курс на Европейската академия по неврология	
Инструкция към авторите	

Since 2016 the Journal
“Neurosonology and
Cerebral Hemodynamics”
is included in Emerging
Sources Citation Index.



От 2016 г. списанието
„Невросонология и
мозъчна хемодинамика“
е включено в Emerging
Sources Citation Index.

It is accredited
with 5 credits, category “D” by
the Bulgarian Medical Association.



То е акредитирано
от Българския лекарски съюз
с 5 кредитни точки, категория „Д“.



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

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

Graphic Design: Elena Koleva

Графичен дизайн: Елена Колева

Published by: “KOTY” Ltd.

Издател: „КОТИ“ ЕООД

ISSN 1312-6431

Intima-Media Thickness and Coronary Artery Bypass Grafting Surgery

**H. Budinčević^{1,2}, M. Meter³, P. Črnac¹, K. Kordić⁴,
L. Marjanović⁵, E. Galić^{2,3}, V. Govori⁶, V. Demarin⁷**

¹Stroke and Intensive Care Unit, Department of Neurology, Sveti Duh University Hospital – Zagreb, Croatia,

²School of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University – Osijek, Croatia, ³Department of Cardiology, Sveti Duh University Hospital – Zagreb, Croatia, ⁴Department of Cardiology, Sestre Milosrdnice University Hospital Center – Zagreb, Croatia, ⁵School of Medicine, University of Zagreb – Zagreb, Croatia,

⁶Department of Neurology, University Clinical Center, University of Pristina – Pristina, Kosovo,

⁷International Institute for Brain Health – Zagreb, Croatia

Key words:

atherosclerosis, coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, coronary artery surgery, intima media complex

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between common carotid artery intima-media thickness and risk factors in patients who underwent coronary artery bypass grafting surgery (CABG) based on extent of coronary artery disease.

Material and Methods: This study included all patients with coronary artery disease hospitalized in the Department of Cardiology during the period from 2007 to 2014, who underwent CABG. Two groups were formed: patients who underwent CABG of three and more vessels (CABG 3+) and patients who underwent CABG of two or less vessels (CABG 2-). Carotid intima-media thickness (C-IMT) was assessed by carotid ultrasound according to the Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus.

Results: The study included 66 patients. There were 35 patients in the CABG3+ group and 31 patients in the CABG2- group. We found no statistically significant difference in the mean intima-media thickness of the common carotid artery between these two groups ($p=0.5637$), neither between C-IMT and the extent of the coronary artery disease ($p=0.82612$). The CABG 3+ group had higher incidence of arterial hypertension ($p=0.0298$) and hyperlipidemia ($p=0.0388$). No statistically significant difference was found between age, gender, previous ischemic stroke, and smoking between groups.

Discussion: Our study did not show statistically significant relationship between common carotid artery (CCA) IMT and the extent of CABG surgery and coronary artery disease. Arterial hypertension and hyperlipidemia are more important risk factors, more commonly present in patients with greater extent of CABG surgery.

Дебелина на интима-медия комплекса и коронарен байпас с присадка

**Х. Бугинчевич^{1,2}, М. Метер³, П. Чърнац¹, К. Кордиц⁴,
Л. Марианович⁵, Е. Галич^{2,3}, В. Говори⁶, В. Демарин⁷**

¹Интензивно съдово отделение, Катедра по неврология, Университетска болница „Свети Дух“ – Загреб,

²Медицински факултет, Университет „Йосиф Щросмайер“ – Осиек, Хърватия,

³Клиника по кардиология, Университетска болница „Свети Дух“ – Загреб, Хърватия,

⁴Клиника по кардиология, Университетски клиничен център „Sestre Milosrdnice“ – Загреб, Хърватия,

⁵Медицински факултет, Загребски университет – Загреб, Хърватия,

⁶Клиника по неврология, Университетски клиничен център, Университет на Прищина – Прищина, Косово,

⁷Международен институт за мозъчно здраве – Загреб, Хърватия

Ключови думи:

атеросклероза, исхемична болест на сърцето, интима-медия комплекс, каротидна хирургия, коронарен байпас с присадка

Цел: Целта на тази статия е да се оцени връзката между дебелината на комплекса интима-медия на общата сънна артерия и рисковите фактори при пациенти, претърпели коронарен байпас с присадка (КБП), в зависимост от степента на коронарната болест на сърцето.

Материал и методи: Проучването включва всички пациенти с коронарна болест на сърцето, хоспитализирани в Клиниката по кардиология за периода 2007–2014 г. и подложени на операция за КБП. Формирани са две групи: паци-

енти с КБП на три и повече артерии (КБП 3+) и пациенти с КБП на две или по-малко съдове (КБП 2-). Дебелината на каротидния интима-медия комплекс (К-ИМК) е оценена чрез ултразвук според Манхаймския консенсус за дебелина на каротидната интима-медия.

Резултати: В проучването са включени 66 пациенти (35 с КБП 3+ и 31 с КБП 2-). Не се установява статистически значима разлика в средната дебелина на интима-медия комплекса на общата каротидна артерия между двете групи ($p=0.5637$), нито между К-ИМК и степента на увреждане на коронарната артерия ($p=0.82612$). В групата с КБП 3+ е налице по-висока честота на артериална хипертония ($p=0.0298$) и хиперлипидемия ($p=0.0388$). Не е установена статистически значима разлика във възраст, пол, предишен исхемичен инсулт или тютюнопушене между двете групи.

Обсъждане: Нашето изследване не показва статистически значима връзка между дебелината на интима-медия комплекса на общата каротидна артерия, обема на операцията за КБП и исхемичната болест на сърцето. Артериалната хипертония и хиперлипидемията са по-важни рискови фактори, които се наблюдават по-често при пациенти с по-широк обем на операцията.

Stable coronary artery disease (CAD) is the most common clinical manifestation of ischemic heart disease and one of the leading causes of mortality worldwide [10]. Myocardial revascularization is a mainstay in the treatment of symptomatic patients or those with ischemia-producing coronary lesions, and reduces ischemia to a greater extent than medical treatment [15]. Although percutaneous coronary intervention – coronary angioplasty (PCI) is feasible, safe, and effective in many patients with stable coronary artery disease, in specific subsets, such as patients with diabetes and advanced multivessel coronary artery disease, coronary artery bypass grafting surgery (CABG) remains the standard of care in view of improved protection against recurrent ischemic adverse events [15].

Atherosclerosis is the common pathophysiological cause for the development of coronary and carotid artery disease [13]. Intima media thickness (IMT) represents mainly medial layer hypertrophy and increased IMT is considered the earliest sign of carotid atherosclerosis [2].

Objective

The aim of this study was to evaluate the relationship between common carotid artery intima-media (C-IMT) thickness and risk factors in patients who underwent coronary artery bypass grafting surgery (CABG) based on extent of coronary artery disease.

Material and methods

Study population

This retrospective study analyzed medical records of 237 patients with CAD hospitalized at the Department of Cardiology in the period from 2007 to 2014 in which CABG was considered. Inclusion criteria were: patients' age over 18 years, data regarding comorbidities, available CIMT measures and performed CABG. We excluded

Стабилната коронарна болест на сърцето (КБС) е най-честата клинична проява на исхемичната болест на сърцето и една от водещите причини за смъртност в света [10]. Реваскуларизацията на миокарда е един от основните методи за лечение на симптоматичните пациенти или тези с исхемични коронарни лезии, като намалява исхемията в по-голяма степен, отколкото медикаментозното лечение [15]. Въпреки, че перкутанната коронарна ангиопластика (ПКА) е осъществим, безопасен и ефективен метод при много пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето, при някои специфични подгрупи (напр. пациенти с диабет и напреднала многоклонова коронарна болест на сърцето), хирургичният коронарен байпас с присадка (КБП) остава златен стандарт с оглед на предотвратяване на повтарящи се исхемични атаки [15].

Атеросклерозата е общ патофизиологичен механизъм за развитието на коронарна и каротидна съдова болест [13]. По-изразената дебелина на интима-медия комплекса (ИМК) дава информация основно за хипертрофията на средния слой и се счита за най-ранния признак на каротидна атеросклероза [2].

Цел

Да се оцени връзката между дебелината на интима-медия комплекса на общата сънна артерия и рисковите фактори при пациенти, подложени на хирургичен коронарен байпас с присадка (КБП), въз основа на степента на увреждане на коронарните артерии.

Материал и методи

Контингент

Това ретроспективно проучване анализира медицинските досиета на 237 пациенти с КБС, хоспитализирани в Катедрата по кардиология в периода 2007–2014 г. Критериите за включване са: възраст над 18 години, данни за съ-

those who underwent only percutaneous coronary intervention (PCI) with coronary stent implantation (n=109), previous heart valve replacement (n=6) and those who did not undergo any interventional procedure (n=56).

Carotid intima-media thickness measurement

Carotid ultrasound assessments were conducted using a commercially available linear array transducer (8.0 MHz linear probe, Acuson Antares Premium Edition C 512, Siemens). An experienced sonographer obtained images of the far wall of both common carotid arteries (CCA) and carotid bulbs according to the Mannheim common carotid IMT consensus [17]. On both sides CCA IMT was measured at three different points and the average value of CCA IMT was considered to be diagnostic. Thickness greater than 0.9 mm was considered to be increased CCA IMT.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SD and frequencies in percentages. The differences between measurements were tested using t-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables. A probability value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Among the 66 patients included in the study, 35 patients underwent CABG of three or more coronary arteries; 31 underwent CABG of two or less coronary arteries. Table 1 shows patients' characteristics. Our study showed that patients who underwent coronary artery bypass grafting of three and more

пътстващи заболявания, налични измервания на дебелината на каротидния ИМК и претърпяна операция за КБП. Изключващи критерии са: пациенти, подложени само на перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) с коронарна имплантация на стент (n=109), предхождащо клапно протезиране (n=6) и тези, които не са претърпели никаква интервенция (n=56).

Измерване на дебелината на каротидния интима-медия комплекс

За оценка на каротидните ултразвукови параметри е използван линеен трансдюсер с честота 8.0 MHz (Acuson Antares Premium Edition C 512, Siemens). Изследванията са направени от опитен сонолог. Получени са образи на стената на двете общи сънни артерии (ОСА) и каротидните булбуси, според Манхаймския консенсус за измерване на дебелината на ИМК на общата сънна артерия [17]. Дебелината на ИМК на ОСА е измерена в три различни точки двустранно, като средната стойност се счита за диагностична. Дебелина над 0.9 mm е показателна за увеличен размер на ИМК.

Статистически анализ

Данните са осреднени и представени в проценти. Разликите в параметрите са обработени чрез Т-тест за непрекъснати променливи и чрез хи-квадрат тест за категорични променливи. За статистически значима разлика е приета стойност на $p < 0.05$.

Резултати

От включените в проучването 66 пациенти, 35 са претърпели КБП на три или повече ко-

Table 1. Patients' characteristics / Характеристики на пациентите

	CABG 3+/ КБП 3+ n=35	CABG 2-/ КБП 2- n=31	P value
Age (years) – mean \pm standard deviation/ Възраст (години) средна \pm стандартно отклонение	64.94 \pm 7.10	64.54 \pm 7.01	0.8121
Male gender/Мъже	30 (85.7%)	28 (90,3%)	0.5668
Hypertension/Артериална хипертония	34 (97.1%)	25 (80,6%)	0.0298
Diabetes/Диабет	16 (45.7%)	14 (45,2%)	0.9643
Smoking/Тютюнопушене	6 (17,1%)	5 (16,1%)	0.9128
Hyperlipidemia/Хиперлипидемия	31 (88,6%)	21 (67,7%)	0.0388
Prior myocardial infarction/Предхождащ миокарден инфаркт	24 (68,6%)	19 (61,3%)	0.5355
Carotid endarterectomy/Каротидна ендартеректомия	1 (2,9%)	1 (3,2%)	0.9287
Pacemaker/Пейсмейкър	1 (2,9%)	0 (0%)	0.3430
Previous percutaneous angioplasty intervention performed/ Предшестваща перкутанна ангиопластика	10 (28,6%)	11 (35,5%)	0.5474

Table 2. Patients' angiographic findings / Ангиографски находки

	CABG 3+/КБП 3+ n=35	CABG 2-/КБП 2- n=31
	Frequency/Честота (%)	
LAD alone / ЛДА	0	3 (9,7%)
LAD+ACx+RCA / ЛДА+ЦА+ДКА	29 (82,9%)	6 (19,4%)
LAD+RCA / ЛДА+ДКА	0	5 (16,1)
LAD+ACx / ЛДА+ЦА	0	9 (29%)
RCA+ACx / ДКА+ЦА	0	1 (3,2%)
RCA alone / ДКА	0	1 (3,2%)
LMCA+ACx / ЛКА+ЦА	0	2 (6,5%)
LMCA+LAD / ЛКА+ЛДА	0	1 (3,2%)
LMCA+LAD+ACx+RCA / ЛКА+ЛДА+ЦА+ДКА	4 (11,4%)	3 (9,7%)
LMCA+ ACx+RCA / ЛКА+ЦА+ДКА	2 (5,7%)	0 (0%)
Normal angiogram / Нормална ангиограма	0	0

LMCA – left main coronary artery, LAD – left descending artery, RCA – right coronary artery, ACx – circumflex artery

ЛКА – лява коронарна артерия, ЛДА – лява дъсцендираща артерия, ДКА – дясна коронарна артерия, ЦА – циркумфлексна артерия

vessels (CABG 3+) have higher incidence of arterial hypertension and hyperlipidemia (n=31). We found no statistically significance between age, gender, previous ischemic stroke, smoking and performing coronary artery bypass surgery with two, three or more grafts. Table 2 shows patients' angiographic findings. Figure 1 shows relationship between mean carotid intima media thickness with the extent of coronary disease. Mean CCA IMT in patients with 1-vessel disease was 0.898 ± 0.16 , in patients with 2-vessel disease was 0.932 ± 0.15 , while in patients with 3-vessel disease was 0.96 ± 0.14 ($p=0.82612$). Mean C-IMT in the CABG 3+ group was 0.95 ± 0.13 , while mean C-IMT in the CABG 2- group was 0.93 ± 0.17 ($p=0.5637$).

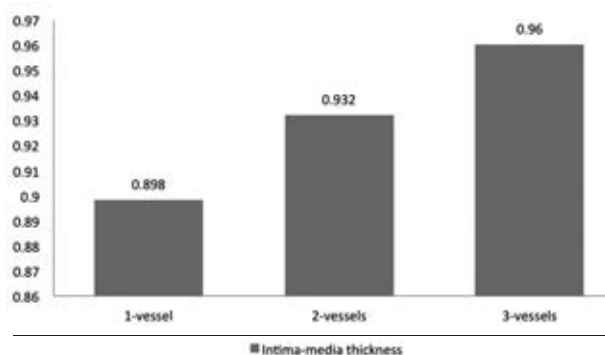


Fig. 1. Relationship between mean carotid intima-media thickness and the extent of coronary disease.

Фиг. 1. Съотношение между средната дебелина на ИМК и тежестта на коронарната болест.

ронарни артерии; а 31 – на две или по-малко артерии. Характеристиките на пациентите са показани на Table 1. Нашето изследване показва, че пациенти, подложени на коронарен байпас на три и повече артерии (КБП 3+) имат по-висока честота на артериална хипертония и хиперлипидемия ($n=31$). Не са доказани статистически значими разлики по възраст, пол, предхождащ исхемичен инсулт, тютюнопушене или извършен коронарен байпас с две, три или повече присадки. Ангиографските резултати на пациентите са представени на Table 2. Фигура 1 показва връзката на средната дебелина на каротидния ИМК и степента на коронарна болест. Средната дебелина на ИМК на ОСА при пациенти с едноклонова болест е 0.898 ± 0.16 , при пациенти с двуклонова болест – 0.932 ± 0.15 , а при пациенти с триклонова болест – 0.96 ± 0.14 ($p=0.82612$). Средната дебелина на К-ИМК в 3+ групата с КБП е 0.95 ± 0.13 , а в 2- групата – 0.93 ± 0.17 ($p=0.5637$).

Обсъждане

Нашето изследване показва, че няма статистически значима разлика в дебелината на ИМК на ОСА при пациенти, подложени на КБП на три или повече артерии, и тези с байпас на две или по-малко артерии. Голям брой проучвания са демонстрирали връзката между дебелината на К-ИМК и тежестта на коронарна стеноза, зависимост, която не е статистически значима в нашето изследване [6, 9, 11, 12]. Връзката между дебелината на ИМК и КБС ос-

Discussion

Our study demonstrated that there is no statistically significant difference in CCA IMT in patients who underwent CABG of three or more vessels, and those who underwent CABG of two or less vessels. Previously, a great number of studies demonstrated the relationship between carotid IMT and coronary stenosis severity, what was not statistically significant in our study [6, 9, 11, 12]. The association between IMT and CAD remains debatable [1]. The Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) has shown that the risk of CAD gradually increases with higher values of IMT [3], but a recent analysis of the ARIC study showed that coronary heart disease (CHD) risk prediction could be improved by adding all carotid artery segments IMT (A-C IMT) or common carotid artery IMT (CCA-IMT) with plaque information to traditional risk factors [14]. However, a recently published meta-analysis of 11 population-based studies has shown that the ultrasound assessment of carotid plaque has a significantly higher accuracy for predicting future myocardial infarction or CAD events compared with carotid IMT assessment [8]. The meta-analysis of 27 diagnostic cohort studies (4.878 patients) also showed a higher, but non-significant, diagnostic accuracy of carotid plaque compared with CIMT for the detection of CAD [8]. In uremic patients IMT does not appear to add more information regarding risk stratification of CAD [5]. IMT increases with advancing CAD, patients with mean IMT over 1.15 mm have a 94% likelihood of having CAD, and the coexistence of CAD with severe stenosis of aortic arch arteries is relatively high and was found in 16.6% of patients with three vessel CAD [9]. IMT incorporating data from common and internal carotid artery, carotid bifurcation and femoral artery are well correlated with the extent of coronary atherosclerosis, much better than individual IMT [11]. A high-risk IMT score predicted an extended coronary artery disease although a low or medium risk IMT score cannot exclude the possibility of multivessel disease [11]. The current guidelines prefer CABG surgery in patients with diabetes and multivessel diseases. [4, 7, 18]. According to the current studies, the number of diseased vessels is important, anatomical complexity may be more important in determining optimal treatment for patients with multivessel CAD, with PCI being reasonable for lower SYNTAX scores and CABG surgery for higher scores [4]. Trachiotis et al. showed that there is no statistical significance in number of grafts performed during CABG between patients with normal ejection fraction than those with decreased left ventricular ejection

тава спорна [1]. Проучването „Atherosclerosis Risk in Communities – ARIC” (риск от атеросклероза сред общностите) показва, че рискът от КБС постепенно се увеличава с повишаване на дебелината на ИМК [3]. Скорошен анализ на това проучване показва, че прогнозата на риска при КБС може да се подобри чрез добавяне на данни за наличието на плаки и за дебелината на ИМК от всички сегменти на вътрешната и общата каротидна артерия към традиционните рискови фактори [14]. Наскоро публикуван мета-анализ на 11 демографски-базирани проучвания показва обаче, че ултразвуквата оценка на каротидната плака има значително по-висока точност за прогнозиране на бъдещ инфаркт на миокарда или КБС, отколкото оценката на дебелината на К-ИМК [8]. Мета-анализът на 27 диагностични кохортни проучвания (4.878 пациенти) също показва незначимо по-висока диагностична точност на ултразвуквата оценка на каротидната плака в сравнение с изследването на К-ИМК за откриване на КБС [8]. При пациенти с уремия оценката на ИМК не дава допълнителна информация по отношение на риска за КБС [5]. Дебелината на ИМК се увеличава с напредване на КБС, пациенти със средна дебелина над 1.15 mm имат 94% вероятност за развитие на КБС, а комбинация на КБС и тежка стеноза на артериите на аортната дъга е намерена при 16.6% от пациентите с триклонова болест [9]. Параметрите на ИМК, включващи данни от общата и вътрешната каротидна артерия, каротидната бифуркация и феморалната артерия корелират по-добре с тежестта на коронарна атеросклероза, отколкото всеки показател поотделно [11]. Високорисковият сбор на ИМК прогнозира изразена исхемична болест на сърцето, но ниският или среден риск не може да изключи възможността за развитие на многоклонова болест [11]. Съвременните критерии за лечение препоръчват при пациенти с диабет и мултисъдови заболявания да се направи КБП [4, 7, 18]. Според настоящите проучвания, много е важен броят на увредените съдове. Анатомичната комплексност може да бъде по-важна при определяне на оптималното лечение на пациенти с многоклонова КБС – тези с по-нисък SYNTAX сбор са по-подходящи за ПКИ, а тези с по-висок – за КБП [4]. В проучване върху 11 830 пациенти след направен първичен КБП, Trachiotis и съавт. показват, че няма статистически значими разлики в броя на присадките, приложени при пациенти с нормална или намалена левокамерна фракция на изтласкване. Проучването разкрива също статистически по-висока честота на хипертония ($p=0.0298$) и хиперлипидемия ($p=0.0388$) в групата с КБП 3+. Това е дока-

fraction in 11 830 patients undergoing first time CABG.

The study also revealed statistically higher incidence of hypertension ($p=0.0298$) and hyperlipidemia ($p=0.0388$) in the CABG 3+ group which also indicates that comorbidities (in this particular case hypertension and hyperlipidemia) could be additional factors influencing the number of grafts placed during CABG, and that the severity of coronary artery disease is not the only factor for deciding on the number of grafts placed during coronary artery bypass surgery.

The study is limited by the small sample size and its cross-sectional nature. Mean IMT CCA was not measured automatically or semi-automated. However, most studies that provided reference values used manual reading techniques [16]. In our study 9 patients with 3-vessel disease revealed on coronary angiogram underwent single or double coronary artery bypass surgery and 4 patients among them underwent one or more stent implantation previously. These findings confirm that previously implanted stents can also influence the decision on the number of grafts placed during CABG. The number of grafts placed during CABG surgery does not only depend on the extent of coronary artery disease, but it can also be related to other factor, such as the number of previously implanted stents, vessel dominance, suitable targets as a part of coronary artery disease complexity, surgeon and patient preference, patient comorbidities, availability of grafts and local experience [4].

Conclusion

Our study did not show statistically significant relationship between common carotid artery (CCA) IMT and the extent of CABG surgery and coronary artery disease. Arterial hypertension and hyperlipidemia are more important risk factors more commonly present in patients with greater extent of CABG surgery.

Ethical Standards: All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Local Ethics Committee approved study protocol.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests.

зателство, че съпътстващите заболявания (в случая хипертония и хиперлипидемия) могат да бъдат допълнителни фактори, влияещи на броя на присадките, и че тежестта на исхемичната болест на сърцето не е единственият фактор при вземане на решение относно броя присадки, поставени по време на коронарен байпас. Изследването е ограничено от малкия размер на извадката и напречната му характеристика. Средната дебелина на ИМК на ОСА не е измервана автоматично или полу-автоматично. В повечето проучвания референтните стойности са измервани ръчно [16].

В нашето изследване 9 пациенти с доказана чрез ангиография триклонова болест са подложени на единичен или двоен коронарен байпас, а 4-ма от тях имат имплантиран по-рано един или няколко стента. Тези данни потвърждават, че по-рано имплантирани стентове могат също да повлияят на решението за броя на присадките, поставени по време на операцията за коронарен байпас. Броят на присадките зависи не само от степента на увреждане на коронарната артерия, но може да бъде свързан и с други фактори, като брой на предварително имплантираните стентове, вид на водещите артерии, определяне на подходящи цели като част от комплексното заболяване, предпочитания на хирурга и пациента, съпътстващи заболявания на пациента, наличие на присадки и предходен опит [4].

Заклучение

Нашето изследване не показва статистически значима връзка между дебелината на ИМК на общата каротидна артерия и тежестта на операцията за КБП и исхемичната болест на сърцето. Артериалната хипертония и хиперлипидемията са по-важни рискови фактори, които се наблюдават по-често при пациенти с по-тежки операции.

Етични стандарти: Всички процедури са в съответствие с етичните стандарти на комисията, регулираща изследвания с хора (институционална и национална) и с Декларацията от Хелзинки от 1975 г., преработена през 2008 г. Протоколът на изследването е одобрен от локалната етична комисия.

Конфликт на интереси: Авторите декларират, че няма конфликт на интереси.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, De Groot E, O'leary DH, Riley W, Kastelein JJ, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: Weak or strong relations? *Eur Heart J* **28**, 2007:398–406.
2. Budincevic H, Milosevic M, Loga Andrijic N, Asentic Musemic S, Bornstein NM. Carotid arteries ultrasound for predicting coronary artery disease. *IJCNMH* **1**, 2014:S06.
3. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk

- factors: The atherosclerosis risk in communities (aric) study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* **146**, 1997:483–494.
4. Deb S, Wijeysondera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: A systematic review. *JAMA* **310**, 2013:2086–2095.
 5. Fabbian F, Cacici G, Franceschini L, Russo G, Vassanelli C, Catzone L, Lupo A. The relationship between carotid and coronary atherosclerotic damage in dialysis patients. *Int J Artif Organs* **30**, 2007:315–320.
 6. Hallerstrom S, Larsson PT, Zuber E, Rosfors S. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scintigraphy. *Angiology* **55**, 2004:281–288.
 7. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM, Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 accf/aha guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. Developed in collaboration with the american association for thoracic surgery, society of cardiovascular anesthesiologists, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol* **58**, 2011:e123–210.
 8. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* **220**, 2012:128–133.
 9. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* **90**, 2004:1286–1290.
 10. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* **29**, 1972:154–163.
 11. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, Kanakakis J, Stamatelopoulos SF. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: Intima-media thickness and cad. *Int J Cardiovasc Imaging* **21**, 2005:495–501.
 12. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* **85**, 2000:949–952.
 13. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* **111**, 2005:3481–3488.
 14. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Eur Heart J* **33**, 2012:183–190.
 15. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: Revascularisation and invasive strategies. *Lancet* **386**, 2015:702–713.
 16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the american society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr* **21**, 2008:93–111; quiz 189–190.
 17. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th european stroke conferences, manheim, germany, 2004, brussels, belgium, 2006, and hamburg, germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* **34**, 2012:290–296.
 18. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* **31**, 2010:2501–2555.

Address for correspondence:

Valbona Govori, MD, PhD
 University Department of Neurology,
 University Clinical Center,
 Mother Theresa Str.,
 10000 Pristina, Kosovo
 E-mail: valbonag@hotmail.com

Brain Focal Impairment and Hemodynamic Parameters in Patients with Unilateral High-Grade Internal Carotid Artery Changes

F. Todua¹, D. Gachechiladze², M. Beraia²

¹Academy member, The Research Institute of Clinical Medicine,

²The Research Institute of Clinical Medicine – Tbilisi, Georgia

Key words:

atherosclerosis,
carotid artery,
collateral supply

Objective: The aim of our study was to evaluate the relationship between collateral flow via different pathways and cerebral hemodynamic parameters in patients with unilateral high-grade internal carotid artery (ICA) changes.

Material and Methods: 41 patients with severe stenosis and 30 patients with occlusion of ICA underwent brain MRT, 3D TOF-MR-angiography, Color Doppler of extra- and intracranial vessels to investigate collateral flow via the circle of Willis and via the ophthalmic artery (OphA). Maps of the cerebral perfusion parameters were calculated.

Results: In 50 (70%) cases “symptomatic” cerebral ischemia was noted. In symptomatic patients cortical middle cerebral artery (MCA) infarctions – 13 (26%), and border-zone infarctions – 10 (20%) prevailed. In cases of unilateral ICA occlusion compensatory dilatation of contralateral ICA and enhancement of flow volume by 60%, additional enhancement of the flow in vertebral arteries by 18% was observed. Thirteen patients (85%) without collateral flow via the circle of Willis or flow via the PComA only have a higher incidence of brain infarction and impaired hemodynamic parameters in the MCA (V mean-38cm/s, PI-0.69), than patients with collateral flow via the AComA (2 infarctions, Vmean-44cm/s, PI-0.77). Patients with reversed OphA could prove an additional risk for infarction.

Discussion: Patients with collateral flow via the PComA and reversed OphA flow have more impaired hemodynamic parameters and a higher risk of brain infarctions, than patients with collateral flow via the AComA. Complex use of TCCD, 3D TOF-MR-angiography and PWI gives all necessary information about the type and hemodynamic parameters of collateral supply in high-grade ICA changes.

Фокално увреждане на мозъка и хемодинамични параметри при пациенти с едностранни високостепенни промени на вътрешната сънна артерия

Ф. Тодуа¹, Д. Гачечиладзе², М. Берая²

¹Академичен член, Изследователски институт по клинична медицина,

²Изследователски институт по клинична медицина – Тбилиси, Грузия

Ключови думи:

атеросклероза,
каротидна артерия,
коллатерален кръвоток

Цел: да се оцени връзката между коллатералния мозъчен кръвоток и хемодинамичните мозъчни параметри при пациенти с едностранни високостепенни стенози на вътрешната сънна артерия (BCA).

Материал и методи: Изследвани са 41 пациенти с тежка стеноза и 30 пациенти с оклузия на BCA чрез мозъчна MRT, 3D TOF-MP-ангиография и цветна доплерова сонография на екстра- и интракраниалните съдове за прецизиране на коллатералния кръвоток през Вилизиевия кръг и през офталмичната артерия (OA). Изчислени са параметрите на мозъчна перфузия.

Резултати: При 50 пациенти (70%) е налице „симптоматична“ церебрална исхемия, като преобладават кортикалните инфаркти в басейна на средна мозъчна артерия (СМА) – 13 пациенти (26%) и инфаркти в граничните зони – 10 пациенти (20%). В случаите на едностранно запушване на BCA е налице компенсаторна дилатация на контралатералната BCA, увеличаване на обема на кръвотока с 60% и допълнително повишаване на кръвотока във вертебралните артерии с 18%. Пациентите без коллатерален кръвоток през Вилизиевия кръг или тези с

колатерален ток само през задната комуникантна артерия (ЗКА) имат по-висока честота на мозъчни инфаркти (13 пациенти – 85%) и променени хемодинамични параметри на СМА (средна скорост – 38см/сек; PI-0.69), от пациентите с колатерален кръвоток през предната комуникантна артерия (ПКА) (2 инфаркта, ср. скорост – 44 см/сек, PI-0.77). Пациенти с ретрограден кръвоток през ОА са с допълнителен риск за развитие на инфаркт.

Обсъждане: Пациенти с колатерален кръвоток през ЗКА и тези с ретрограден ток през ОА имат по-влошени хемодинамични параметри и по-висок риск от мозъчни инфаркти, отколкото пациенти с колатерален кръвоток през ПКА. Съчетаното използване на транскраниална цветна сонография, 3D-TOF МР-ангиография и перфузионни техники дава цялата необходима информация за вида и хемодинамичните параметри на колатералния кръвоток при високостепенни стенози на ВСА.

Severe atherosclerosis of the internal carotid artery (ICA) may lead to symptoms of transient retinal or cerebral ischemia and an increased risk of stroke. Therefore, knowledge of hemodynamic status may be important to elucidate the hemodynamic contribution of the symptoms.

In patients with occlusive disease of the internal carotid artery (ICA), collateral circulation is important to maintain adequate cerebral perfusion. The primary collateral pathway is the circle of Willis, with the possibility of redistributing flow from the contralateral ICA via the anterior communicating artery or from the vertebrobasilar arteries via the posterior communicating artery. Secondary collateral pathways include the external carotid artery via the ophthalmic artery and leptomeningeal anastomoses at the brain surface. When these collateral pathways are not adequate to maintain normal blood flow, vasodilatation of arterioles occurs and reduces cerebrovascular resistance for sustaining normal cerebral perfusion [1–3].

The results of several studies have demonstrated that adequate collateral circulation may prevent the development of hemodynamic failure. In contrast, findings from different studies showed that the presence of leptomeningeal collateral flow was associated with an increased risk of future ischemic stroke [1, 4–6]. The actual contribution of the individual collateral pathways is difficult to assess and quantify. Assessment of cerebral hemodynamics can be performed with different techniques. The non-invasive evaluation of the collateral circulation status became possible only after introduction into clinical practice of several neuro-angiography tools, as Computed Tomography angiography (CTA), Magnetic-resonance angiography ((MRA), Color Doppler sonography (CDUS), Transcranial Color Doppler (TCCD) modalities. All above-mentioned modalities give valuable information about the presence and efficiency of collateral supply in patients with ICA occlusive changes. Several studies have reported significant correlation ($r=0,64$) between TCCD and MRI findings in the

Изразената атеросклероза на вътрешната сънна артерия (ВСА) може да доведе до симптоми на преходна ретинална или церебрална исхемия и повишен риск от инсулт. Ето защо, уточняването на хемодинамичния статус може да допринесе значително за изясняване на симптомите.

При пациенти с оклузивна болест на ВСА, колатералната циркулация е важна за поддържане на адекватна церебрална перфузия. Първичният колатерален път е Вилизиевия кръг, с възможност за преразпределяне на кръвотока от контралатералната ВСА чрез предната комуникантна артерия (ПКА) или от вертебробазиларните артерии чрез задните комуникантни артерии (ЗКА). Вторичните колатерални пътища включват външната каротидна артерия чрез офталмичната артерия и лептоменингеалните анастомози по повърхността на мозъка. Когато тези колатерални пътища не са достатъчни за поддържане на нормалния кръвен ток, възниква вазодилатация на артериолите, която намалява мозъчно-съдовата резистентност за поддържане на нормалната мозъчна перфузия [1-3].

Резултатите от няколко проучвания показват, че добрата колатерална циркулация може да предотврати развитието на хемодинамична недостатъчност. Други проучвания обаче сочат, че наличието на колатерален лептоменингеален кръвоток е свързано с повишен риск от исхемичен мозъчен инсулт [1, 4–6]. Действителното значение на отделните колатерални пътища е трудно да се оцени и да се определи количествено. Мозъчната хемодинамика може да се оцени чрез различни техники. Неинвазивната оценка на колатералната циркулация стана възможно след въвеждането в клиничната практика на няколко невроангиоизобразителни метода, като компютърна томографска ангиография (КТА), магнитно-резонансна ангиография (МРА), цветна доплерова сонография (ЦДС) и транскраниална цветна доплерова сонография (ТЦДС). Всички горепосочени методики дават ценна информация за нали-

identification and evaluation of collateral supply sources in ICA occlusive changes patients [5–9].

The aim of our study was to show the relationship between collateral flow via different pathways and cerebral hemodynamic parameters in patients with unilateral high-grade internal carotid artery (ICA) changes.

Material and Methods

71 consecutive symptomatic or asymptomatic subjects (44 men, 27 women) with occlusion or severe (>70%) stenosis of the extracranial segment of the ICA were included in the study. Patients ranged in age from 39 to 73 years (mean age 62 ± 11 y), 41 patients had severe ICA stenosis (>70%) and 30 had unilateral occlusion (Fig. 1, Fig. 2).

All patients underwent a careful neurological and cardiological examination, ECG, transthoracic echocardiography, brain MRT, 3D TOF-MR-angiography, Color Doppler of extra- and intracranial vessels to investigate collateral flow via the circle of Willis: anterior communicating (ACoM) and posterior communicating (PCoM) arteries, and via the ophthalmic artery (OA).

In all cases contralateral ICA was normal, or a mild stenosis (mean $31 \pm 24\%$) was noted. Percent of ICA stenosis was determined by the use of NASCET criteria.

The control group consisted of 20 subjects (mean age 52 ± 9 years) without hemodynamically significant ICA obstruction.

MR imaging was performed by using a 3T (Magnetom Verio) and 1.5-T (Magnetom Avanto) whole-body systems (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Flow territory imaging was achieved by using a regional perfusion imaging

чието и ефективността на колатералния кръвоток при пациенти с оклузивни промени на ВСА. Няколко изследвания са доказали значима корелация ($r=0,64$) между резултатите от ТЦДС и МРТ при идентифициране и оценка на колатералното кръвоснабдяване при пациенти с оклузивни промени на ВСА [5–9].

Целта на нашето изследване е да се посочи връзката между различните пътища на колатерален кръвоток и мозъчните хемодинамични параметри при пациенти с едностранни високостепенни стенози на ВСА.

Материал и методи

В изследването са включени 71 симптоматични или асимптоматични пациенти (44 мъже, 27 жени) с оклузия или тежка (> 70%) стеноза на екстракраниалния сегмент на ВСА. Пациентите са на възраст от 39 до 73 год. (средна възраст 62 ± 11 г.). При 41 пациенти е налице тежка стеноза на ВСА (> 70%), а при 30 – едностранна оклузия (фиг. 1, фиг. 2).

Всички пациенти са подложени на внимателен неврологичен и кардиологичен преглед, ЕКГ, трансторакална ехокардиография, мозъчна МРТ, 3D-TOF МР-ангиография и ЦДС на екстра- и интракраниалните съдове, за да се изследва колатералния кръвен ток във Вилизиевия кръг през предната комуникантна (ПКА) и задната комуникантна (ЗКА) артерия и през офталмичната артерия (ОА).

Във всички случаи контралатералната ВСА е нормална или с лека стеноза (средно $31 \pm 24\%$). Процентът на стеноза на ВСА е определен чрез използването на критериите на NASCET.

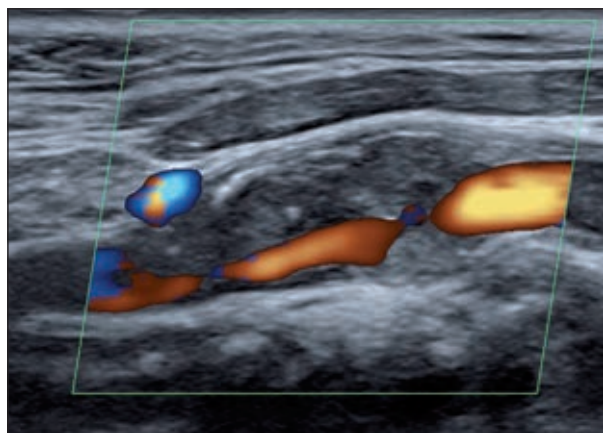


Fig. 1. Severe internal carotid artery stenosis (85%); Color Doppler ultrasound; severe narrowing of artery lumen.

Фиг. 1. Тежка стеноза на ВСА (85%); цветно дуплекс скениране – тежко стеснение на артериалния лумен.

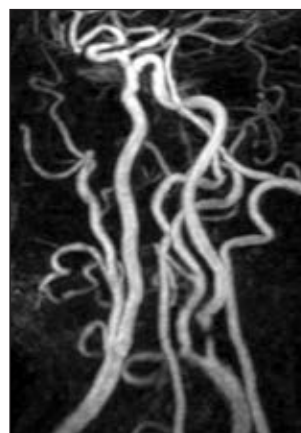


Fig. 2. Severe internal carotid artery stenosis (85%); MR-angiography; gad-fl3d-tof-MIP; interrupted flow signal from ICA proximal site.

Фиг. 2. Тежка стеноза на ВСА (85%); МР-ангиография; прекъсване на сигнала от проксималния сегмент на ВСА.

sequences. Contrast enhancement by 5% Magnevist (Schering) was used. Evaluation of intracranial vessels was performed by Tof-fl3d-multiple-tra TR 56ms, TE 10.4ms, F.A.40 programs, for the extracranial vessels tof -fl2d-tra-traw-sat. TR 52ms, TE 10ms, F.A. 70 program was used.

Color Doppler ultrasonography (CDUS) of the extracranial carotid and vertebral arteries was performed on the unit Toshiba Aplio 500, with 5–12MHz linear probes. Carotid artery disease was assessed and defined according to standardized criteria. Transcranial Doppler sonography (TCD) was performed on the Toshiba Aplio500 unit 2.1MHz probe.

Both ICA and VA diameter, peak systolic velocities, blood flow volumes (FV) were studied. The FV was calculated by the following formula: $FV = \pi D^2 (V/4) \times 60$, in which D is the diameter of the artery, and V- mean flow velocity.

Examination of vessels of the circle of Willis was performed as described by Aaslid et al. Blood flow velocities (V – cm/s) in the middle, anterior, posterior cerebral arteries (MCA, ACA, PCA) and pulsatile indexes (PI) were measured. The patency of major collateral vessels, namely OA, anterior (ACoA), and posterior (PCoA) communicating arteries, was evaluated.

Results

Of 71 eligible patients, 50 were symptomatic in the vascular territory of the middle cerebral artery (MCA) ipsilateral to the carotid artery pathology. Of these, 21 (30%) had a transient retinal or cerebral ischemia (TIA), and 29 (41%) suffered from stroke (12 of them minor stroke, Rankin Scale score 1 or 2). The symptomatic side was left in 40 cases (56%) and right in 31 (44%) cases. Patients with bilateral ICA high-grade changes were not included in the study. 21 (30%) patients with non-focal brain discirculation were defined as “asymptomatic” and were also enrolled.

According to the brain pathology site, infarctions were divided as cortical/subcortical, deep white matter, and near to the basal ganglia. The main vascular supply areas and so-called “border-zone” areas were defined.

As seen on Table 1, in asymptomatic patients MRT revealed only 2 cases of so-called “silent” infarctions; one in the MCA supply area, one- PCA supply area. In this group prevalence of lacunar infarctions: 8 patients (38%) and subcortical leukoencephalopathy: 6 patients (29%) was noted.

In symptomatic (n=50) patients MRT found prevalence of cortical or cortical\subcortical infarctions of the MCA supply area: 13 (26%), and 10 (20%) cases of border-zone infarctions, 4 of these cortical (MCA\ACA or MCA\PCA

Контролната група се състои от 20 пациенти (средна възраст 52 ± 9 г.) без хемодинамично значими обструкции на ВСА.

При МРТ са използвани 3Т (Magnetom Verio) и 1,5-Т (Magnetom Avanto) (Siemens Medical Systems, Erlangen, Германия). Изобразяването на територията на кръвоснабдяване е постигнато с помощта на последователни регионални перфузионни срезове. За повишаване на контраста е използван 5% Magnevist (Schering). Оценката на интракраниалните съдове е извършена чрез програмите Tof-fl3d multiple-tra TR 56ms, TE 10.4ms, F.A.40, а за екстракраниалните съдове е използвана програмата TOF -fl2d-tra-traw-sat TR 52ms, TE 10ms, F.A. 70.

Цветна доплерова сонография (ЦДС) на екстракраниалната част на сънната и на вертебралните артерии е проведена на Toshiba Aplio 500, с 5-12MHz линейни сонди. Патологията на каротидната артерия е оценена и определена съгласно стандартизирани критерии. При транскраниалната доплерова сонография (ТДС) е използвана 2.1MHz сонда Toshiba Aplio 500.

Измерени са диаметрите на ВСА и ВА, техните пикови систолични скорости и обема на кръвоток (ОК), който е изчислен чрез формулата: $OK = \pi D^2 (V/4) \times 60$, в която D е диаметърът на артерията, а V- скоростта на кръвоток.

Съдовете от Вилизиевия кръг са изследвани така, както е описано от Aaslid и сътр. Измерени са скоростта на кръвния ток (V – см/сек) и пулсатилните индекси (ПИ) на средната, предната и задната мозъчна артерия (СМА, ПМА и ЗМА). Оценена е също проходимостта на големите колатерални съдове, а именно офталмичната артерия (ОА), предната (ПКА) и задните (ЗКА) комуникантни артерии.

Резултати

От избраните 71 пациенти, 50 са със симптоми от съдовата зона на СМА, ипсилатерална на патологичната каротидна артерия. От тях, 21 пациенти (30%) са имали преходна ретинална или церебрална исхемия (ТИА) а 29 (41%) са преживели инсулт (12 – лек инсулт, със сбор по скалата на Rankin 1 или 2). Симптоматичната страна е лява при 40 пациенти (56%) и дясна – при 31 (44%) от случаите. Пациенти с двустранни високостепенни стенози на ВСА не са включени в изследването. Включени са обаче 21 пациенти (30%) с нефокална мозъчна дисциркуляция, които са определени като „асимптоматични“.

Според мястото на мозъчната патология, инфарктите са разделени на кортикални/субкортикални, в дълбокото бяло вещество и в близост до базалните ганглии. Дефинирани са

Table 1. Brain changes in patients with unilateral ICA high-grade stenosis or occlusion
Таблица 1. Мозъчни промени при едностранна високостепенна стеноза или оклузия на ВСА

Cortical infarction / Кортикален инфаркт	Asymptomatic / Безсимптоматични n=21	Symptomatic / Симптоматични n=50
MCA / СМА	1 (4.70%)	13 (26%)
ACA / ПМА	0	5 (10%)
PCA / ЗМА	1 (4.75%)	1 (2%)
Border-zone infarction / Гранична инфарктна зона	0	10 (20%)
Lacunar infarction / Лакунарен инфаркт	8 (3.80%)	9 (18%)
White matter infarction / Инфаркт на бялото в-во	0	5 (10%)
Leukoaraiosis / Левкоараидоза	6 (29.00%)	6 (12%)
Cortical atrophia / Кортикална атрофия	5 (24.00%)	1 (2%)

supply area) and 6 deep white-matter watershed infarctions (Table 1).

In the majority of patients with MCA area border-zone infarction, significant decrease of blood flow at the MCA was revealed using TCCD; V mean-29.8±8.4 cm/s. Furthermore, there was also a significant decrease of pulsatile or resistive indexes: PI mean-0.68. In contrary, in patients with cortical infarctions, lacunar infarctions or subcortical leucoencephalopathy hemodynamic changes were not so impaired: Vmean MCA-37.5±9.2 cm/s.

To assess the collateral flow in the circle of Willis we studied the presence and character of collateral flow in the so-called primary pathway- via anterior communicating artery (AComA) and secondary pathway- via ophthalmic artery (OA) (Table 2).

TCCD revealed presence of flow in the OA in all cases. In a majority of cases with ICA critical

основните области на кръвоснабдяване и т. нар. „гранични зони“.

Както се вижда от табл. 1, при асимптоматичните пациенти МРТ показва само два случая на т. нар. „мълчаливи“ инфаркти; един – в басейна на СМА и един – на ЗМА. В тази група превалират лакунарните инфаркти – 8 пациента (38%) и субкортикалната левкоенцефалопатия – 6 пациента (29%).

При симптоматичните пациенти (n=50), МРТ показва превалиране на кортикалните или кортикални/субкортикални инфаркти в басейна на СМА – 13 пациента (26%), и 10 случая (20%) с инфаркт в гранични зони, четири от които кортикални (зона на кръвоснабдяване от СМА/ПМА или СМА/ЗМА) и 6 – в дълбокото бяло вещество (табл. 1).

При по-голяма част от пациентите с инфаркт в граничните зони на басейна на СМА,

Table 2. Presence of collateral pathways in patients with unilateral ICA high-grade stenosis or occlusion

Таблица 2. Наличие на колатерални пътища при едностранна високостепенна стеноза или оклузия на ВСА

Circle of Willis / Вилизиев кръг	Stenosis / Стеноза n=41	Occlusion / Оклузия n=30
ACoA (-) / ПКА (-)	7 (19%)	8 (27%)
ACoA (+) / ПКА (+)	33 (81%)	23 (77%)
PcoA(-) / ЗКА (-)	13 (31%)	8 (27%)
PcoA(+) / ЗКА (+)	28 (69%)	22 (73%)
Ophthalmic artery / Офталмична артерия		
Anterograde flow / Антерограден ток	23 (56%)	8 (24%)
Reversed flow / Ретрограден ток	18 (44%)	22 (76%)

stenosis flow direction in the OA was antegrade. In contrast, with ICA occlusion cases, prevalence of OA reversed flow was noted: 22 patients (76%).

Investigation revealed collateral flow via the primary collateral pathway, AComA in 56 cases, and only via the PComA in 15 (21%) cases.

TCCD showed that in 16 (22%) patients with collateral flow via the AComA flow parameters in the ipsilateral MCA were near the normal levels – $V_{\text{mean}}=44\text{cm/s}$, $PI=0.77$. In this group only 2 cases of infarctions (1- cortical, 1- in deep white matter) were observed. In other 14 patients prevalence of multiple lacunar infarctions and subcortical leucoencephalopathy were distinguished.

We found that patients without collateral flow via the circle of Willis or flow via the PComA only ($n=15$) have a high incidence of brain infarction. Despite that in 11 (71%) cases PComA was patent, in 13 (85%) patients presence of infarction was noted: 8 (53%) border-zone and 5 (33%) cortical infarctions of the MCA supply area. TCCD showed significant decrease of flow in the MCA ($V_{\text{mean}}=38\text{cm/s}$, $PI=0.69$) in this group.

In other 2 patients with multiple lacunar infarctions and subcortical leucoencephalopathy beneficial function of PComA and compensatory enhancement of flow in vertebral artery was noted. Patients with reversed flow at the ophthalmic artery could prove an additional risk for brain infarction. Of 40 patients with reversed flow at the ophthalmic artery, in 20 (50%) cases brain infarctions were revealed, 7 of which, (17.5%) border-zone. In 31 patients with antegrade ophthalmic artery flow infarction was detected only in 9 (33%) cases.

Hemodynamic status tended to be worse in this group of patients. In patients with non-competent AComA or with reversed flow in the OA significant decrease of pulsatile index (PI) in the MCA was marked – 0.66-0.72 (mean 0.69 ± 0.27).

TCCD showed that in patients with antegrade ACA flow, flow velocity at the ACA (V_{ACA}) was normal or slightly low ($V_{\text{mean}}=44\text{cm/s}$, range – 34-53cm/s), hemispheric ratio of velocities in the ACA and MCA was normal – $V_{\text{ACA}}/V_{\text{MCA}}=0.76$; but where ACA flow was reversed, V_{ACA} was increased ($V_{\text{mean}}=67.5\text{cm/s}$, range – 59-73 cm/s) and hemispheric ratio tended to be abnormal – $V_{\text{ACA}}/V_{\text{MCA}}=1.35$.

In contrast to MCA, in ACA correlation of the pulsatile index changes with the type of collateral supply and infarction site were not revealed.

In order to assess the circle of Willis anatomy all patients underwent 3D-time-of-flight (TOF) MR-angiography. Investigation revealed the presence of classic circle of Willis in 38 (54%) patients; however, it must be mentioned, that in 10 cases one of the PComA was projected by thin (0.8–1.2 mm) line and

чрез ТЦДС е доказано значително намаляване на притока на кръв в СМА (средна скорост – $29.8\pm 8.4\text{cm/s}$). Доказано е също значително намаляване на пулсатилните и резистивни индекси ($PI=0.68$). Обратно, при пациенти с кортикални и лакунарни инфаркти или субкортикална левкоенцефалопатия, хемодинамичните промени не са толкова изразени (средна скорост в СМА – $37.5\pm 9.2\text{cm/s}$).

За оценка на колатералния кръвоток през Вилизиевия кръг ние изследвахме наличието и характера на колатералния ток в т.нар първичен (през предната комуникантна артерия) и вторичен път – през офталмичната артерия (ОА) (табл. 2).

При всички пациенти ТЦДС показва наличие на кръвоток в ОА. В голяма част от случаите с критична стеноза на ВСА кръвотока в ОА е антерограден. В случаите с оклузия на ВСА обаче, е регистриран ретрограден кръвоток в ОА при 22 пациента (76%).

Изследването показва колатерален ток през първичния колатерален път (ПКА) в 56 случаи и само през ЗКА в 15 случаи (21%).

Транскраниалната доплерова сонография сочи, че при 16 пациенти (22%) с колатерален кръвоток през ПКА, параметрите в ипсилатералната СМА са на почти нормални нива – $V_{\text{ср.}}=44\text{cm/s}$, $PI=0.77$. В тази група са регистрирани само 2 случая на мозъчни инфаркти (1- кортикален и 1- в дълбокото бялото вещество). При други 14 пациенти са описани множество лакунарни инфаркти и субкортикална левкоенцефалопатия.

В нашето изследване пациентите без колатерален кръвоток през Вилизиевия кръг или с такъв само през ЗКА ($n=15$) имат висока честота на мозъчен инфаркт. Въпреки че в 11 случаи (71%) ЗКА се оказа проходима, при 13 пациенти (85%) се регистрира наличие на инфаркт, при 8 от тях (53%) – в гранични зони и при 5 (33%) – кортикални (в басейна на СМА). Чрез ТЦДС в тази група се доказва значително намаляване на кръвотока в СМА ($V_{\text{ср.}}=38\text{cm/s}$, $PI=0.69$).

При други 2 пациенти с множество лакунарни инфаркти и субкортикална левкоенцефалопатия, е регистриран благоприятен ефект от функционирането на ЗКА и компенсаторно повишаване на кръвотока във вертебралната артерия. Пациенти с ретрограден кръвоток през ОА могат да се окажат с допълнителен риск за мозъчен инфаркт. От 40 пациенти с ретрограден ток през ОА, в 20 случаи (50%) са налице мозъчни инфаркти, от които 7 (17.5%) – в гранични зони. От 31 пациенти с антерограден кръвоток в ОА, мозъчни инфаркти са налице само в 9 случаи (33%).

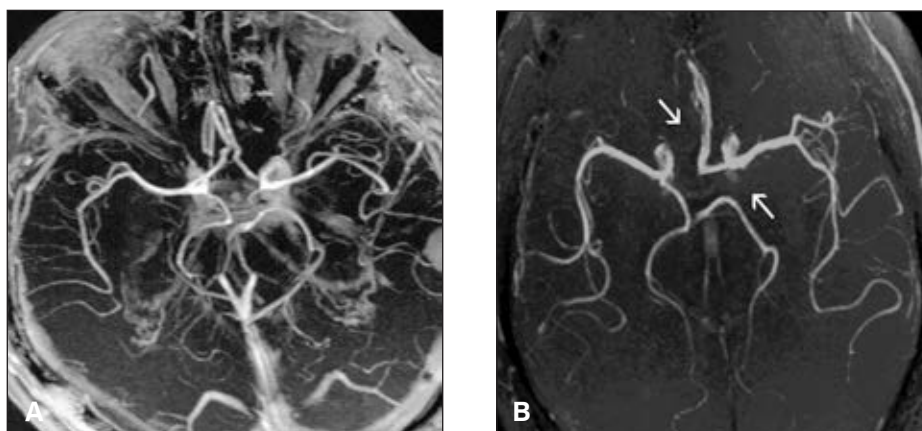


Fig. 3. A. Competent (closed) circle of Willis; MR-angiography, gad-fl3d-tof-MIP, **B.** Noncompetent circle of Willis; MR-angiography, gad-fl3d-tof-MIP; right AComA and left PComA are absent.

Фиг. 3. А. Функциониращ (затворен) Вилизиев кръг; МР-ангиография, gad-fl3d-tof-MIP, **В.** Нефункциониращ Вилизиев кръг; МР-ангиография, gad-fl3d-tof-MIP; липса на дясна ПКА и лява ЗКА.

was interpreted as hypoplasia of PComA (Fig. 3).

One of the main aims of our study was to determine whether there were changes in the hemodynamic parameters in the contralateral to occlusion ICAs and vertebral arteries.

Table 3 shows the comparison of the mean±SD values for diameter, BFVs of both ICAs and VAs and side-to-side differences for the patients with unilateral ICA occlusion.

As is seen from table 3, in cases of ICA occlusion (n=30), significant dilatation of the contralateral ICA (mean 7.6±2.2 mm) and enhancement of BFV (mean 432±36 ml/min) was noted, this seems about 60% higher compared to the control group (p<0.05). We did not find

При тази група пациенти хемодинамичният статус е по-лош. При пациентите с нефункционираща ПКА или с ретрограден ток в ОА се регистрира значително намаление на пулсатилния индекс (PI) в СМА – 0.66–0.72 (средно 0.69±0.27).

Транскраниалната цветна доплерова сонография показва, че при пациенти с антерограден ток през ПМА, скоростта (V) на МК на ПМА е нормален или леко снижен (Vср. – 44 cm/s, норма 34–53 cm/s), хемисферното съотношение на скоростите в ПМА и СМА е нормално: V ПМА/V СМА=0.76. Когато кръвотока в ПМА е ретрограден, скоростта се увеличава (Vср. – 67.5 cm/сек, норма – 59–73 cm/s) и хемисферното съотношение е променено – V ПМА/V СМА=1.35.

Table 3. Diameters and blood flow volumes in the ICAs and VAs in cases of unilateral ICA occlusion
Таблица 3. Диаметри и обеми на мозъчния кръвоток във ВСА и ВА при едностранна оклузия на ВСА

	Diameter / Диаметър, mm				Q / Кръвоток, ml/min			
	ICA dex Дясна ВСА	ICA sin Лява ВСА	VA dex Дясна ВА	VA sin Лява ВА	ICA dex Дясна ВСА	ICA sin Лява ВСА	VA dex Дясна ВА	VA sin Лява ВА
Control/ Контроли (n=25)	5.6±2.3	5.82±2.9	3.38±1.4	3.56±1.8	312±56	328±73	88±32	97±41
ICA dex occlusion/ Оклузия на дясна ВСА	–	7.8±3.2	4.3±2.0	3.9±1.8	–	464±52	108±44	98±28
ICA sin occlusion/ Оклузия на лява ВСА	7.5±2.4	–	3.7±1.6	4.4±1.8	428±45	–	94±36	115±42

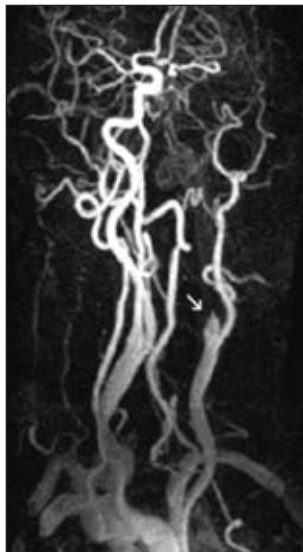


Fig. 4. Left internal carotid artery occlusion; MR-angiography, gad-fl3d-tof-MIP; absence of flow signal from ICA; compensatory enhancement of signal intensity at the contralateral carotid artery and posterior circulation arteries.

Фиг. 4. Оклузия на лявата ВСА; МР-ангиография; gad-fl3d-tof-MIP; липса на сигнал от ВСА; компенсаторно засилване на сигнала интензитет на контралатералната каротидна артерия и артериите на задната циркуляция.

significant side-to-side difference in the diameters and BFVs of the ICAs and diameters of the VAs.

In patients with unilateral ICA occlusion the mean BFV in the ipsilateral VA was higher than that on the contralateral side (mean 109 ± 38 ml/min vs. 96 ± 32 ml/min). Furthermore, there was also a significant increase of BFV as compared to the control group.

In all cases of the occlusion of the ICA revealed by CDUS, the diagnosis was confirmed by 3D-TOF MR-angiography (100% confirmation). In all cases of ICA occlusion dilatation of the contralateral ICA lumen and enhancement of the signal intensity as in the contralateral ICA and in the system of posterior circulation, as a sign of recruitment of posterior circulation flow was observed (Fig. 4).

Conclusion

The cerebral hemodynamic status of patients with severe occlusive carotid artery disease has been reported to play a significant role in the occurrence of stroke. Two mechanisms of cerebral ischemia in this disease have been identified: vascular occlusion from an embolism or propagating thrombus from an atherosclerotic plaque of the carotid artery (artery-to-artery embolism), and watershed or border-zone ischemia caused by critically reduced perfusion pressure (hemodynamic stroke) [2, 4, 10, 11].

За разлика от СМА, в ПМА не е доказана корелация между пулсатилния индекс, типа на колатерален кръвоток и инфарктната зона.

За да се оцени анатомията на Вилизиевия кръг, всички пациенти са изследвани и с 3D-TOF МР-ангиография. Изследването показва наличие на класически Вилизиев кръг при 38 пациенти (54%). При 10 пациенти едната ЗМА е описана като тънка линия (0.8-1.2 mm) и е интерпретирана като хипоплазия (фиг. 3).

Една от основните цели на нашето проучване е да се определи дали са налице промени в хемодинамичните показатели в контралатералните на запушването вътрешни сънни и вертебралните артерии.

Таблица 3 показва сравнение на средните стойности \pm SD за диаметър, скорост на МК на двете ВСА и ВА, както и двустранните разлики при пациенти с едностранна оклузия на ВСА.

Както се вижда от табл. 3, в случаите на оклузия на ВСА ($n=30$), е налице значителна дилатация на контралатералната ВСА (7.6 ± 2.2 mm) и повишаване на скоростта на МК (432 ± 36 ml/min), което е с около 60% повече в сравнение с контролната група ($p < 0.05$). Ние не успяхме да намерим значима разлика в диаметрите и скоростите на МК на ВСА и диаметрите на ВА двустранно.

При пациенти с едностранно запушване на ВСА, средната скорост на мозъчния кръвоток (МК) в ипсилатералната ВА е по-висока от тази контралатерално (средно 109 ± 38 ml/min, срещу 96 ± 32 ml/min). Скоростта на МК е увеличена значително и в сравнение с контролната група.

При всички случаи на оклузия на ВСА, диагностицирани с ЦДС, диагнозата е потвърдена и чрез 3D-TOF МР-ангиография (100% потвърждение). Във всички случаи на оклузия на ВСА е налице дилатация на лумена на контралатералната ВСА и повишаване на сигнала интензитет, както в контралатералната ВСА, така и в системата на задната циркуляция, като се наблюдава процес на въвличане на задната циркуляция (фиг. 4).

Заклучение

Мозъчният хемодинамичен статус на пациенти с тежка оклузивна болест на сънната артерия играе важна роля за появата на инсулт. При това заболяване са описани два механизма на церебрална исхемия: съдова оклузия от емболия или пропагиращ тромб от атеросклеротична плака на сънната артерия (артерио-артериален емболизъм) и исхемия в гранична зона, в резултат на критично понижено перфузионно налягане (хемодинамичен инсулт) [2, 4, 10, 11].

Пациентите с пълно запушване на сънната артерия може да нямат интракраниална хемоди-

Patients with complete carotid artery occlusion may show no evidence of intracranial hemodynamic compromise, because collateral circulation compensates for the decrease in cerebral blood flow (CBF). When these collateral pathways are not adequate to maintain normal blood flow, vasodilatation of arterioles occurs and reduces cerebrovascular resistance in order to sustain normal cerebral perfusion. This phenomenon is known as cerebrovascular autoregulation. Compromised CBF plays an important role in causing ipsilateral ischemic events in patients with occlusion of the ICA. As fact, cerebral ischemia frequently develops in areas of collateral pathways for blood supply from bordering vascular territories. As a result our study showed prevalence of cortical (19/38%) and border-zone infarctions (10/20%) in cases of ICA occlusion [3, 8, 12, 13].

In our opinion, somewhat frequent cases of deep white matter infarctions may be the result of hypoperfusion by carotid steno-occlusive disease. The reason of the deep white matter diffuse and focal changes may be hypoperfusion of corticomedullar arteries and transformation of their supply area in the "deep border-zone" [3, 10, 12].

In fact, there is evidence that cerebral hemodynamic status can predict the outcome of ICA occlusion. Anterior and posterior communicating arteries are considered the primary collateral pathways; the ophthalmic artery and blood flow via leptomeningeal vessels are considered the secondary pathways. Our study shows that the most important compensatory path in patients with unilateral ICA occlusion is collateral flow from contralateral ICA via AComA. CDUS shows that the mean BFV in the contralateral ICA is increased almost by 55%. The results of our study are in overall agreement with previously published results. On the other hand, our data show that the mean net flow volume in the VAs is increased by almost 18% when compared with the control ones, confirming that the vertebrobasilar circulation is also important in collateral supply in cases of ICA occlusion. Our data suggest that the anterior circle is a preferential mode of collateral supply in patients with ICA unilateral occlusion. Patients with collateral flow via the anterior communicating artery have less impaired hemodynamic parameters than those with collateral flow via the PComA (85% infarction in group without AComA vs. 12% infarction in patients with patent AComA). Secondary collateral pathways include the external carotid artery via the ophthalmic artery. Other leptomeningeal or extracerebral anastomoses play minor role in brain compensatory supply [13–15].

Our study shows, that patients with reversed

намична декомпенсация, поради добрата колатерална циркулация, компенсираща намаления МК. Когато тези колатерални пътища не са достатъчни за поддържане на нормалния кръвен ток, възниква вазодилатация на артериолите и намаляване на мозъчно-съдовата резистентност, за да се поддържа нормална церебрална перфузия. Този феномен е известен като мозъчно-съдова авторегулация. При пациенти с оклузия на ВСА сниженият МК играе важна роля за развитието на ипсилатерални исхемични нарушения. Всъщност мозъчна исхемия често се развива в райони с колатерално кръвоснабдяване от гранични съдови територии. Нашето изследване показва преобладаване на кортикални (19/38%) и гранични (10/20%) инфаркти в случаите на оклузия на ВСА [3, 8, 12, 13].

По наше мнение, малко по-честите случаи на дълбоки бели инфаркти са резултат от хипоперфузия при каротидна стено-оклузивна болест. Дифузните и локалните промени на дълбокото бяло вещество се дължат на хипоперфузия на кортикомедуларните артерии и трансформация на тяхната област на кръвоснабдяване в „дълбока гранична зона“ [3, 10, 12].

В действителност мозъчният хемодинамичен статус може да предвиди изхода от една оклузия на ВСА. Основните колатерални пътища са ПКА и ЗКА; офталмичната артерия и кръвния ток през лептоменингеалните съдове се считат за вторични пътища. Нашето изследване показва, че най-важният компенсаторен път при пациенти с едностранно запушване на ВСА е колатералния кръвоток от срещуположната ВСА чрез ПКА. Ултразвуковото изследване показва, че средната скорост на кръвотока в контралатералната ВСА се увеличава с почти 55%. Резултатите от нашето изследване са сходни с публикувани по-рано резултати. От друга страна, нашите данни сочат, че средният нетен обем на кръвотока във вертебралните артерии се е увеличил с почти 18% в сравнение с контролната група, което потвърждава, че вертебробазиларната циркулация е също важен колатерален път при оклузия на ВСА. Според нашите данни предната циркулация е най-честият път на колатерален кръвоток при пациенти с едностранна оклузия на ВСА. Пациентите с колатерален ток през ПКА имат по-добри хемодинамични параметри от тези с колатерален ток през ЗКА (85% инфаркти в групата без ПКА в сравнение с 12% инфаркти при пациентите с функционираща ПКА). Вторичните колатерални пътища включват външната сънна артерия чрез офталмичната артерия. Други лептоменингеални или екстрацеребрални анастомози играят второстепенна роля в компенсаторното кръвоснабдяване на мозъка [13–15].

ophthalmic artery flow have more impaired hemodynamic parameters than those without. In patients with OA reversed flow brain infarction was revealed in 51% of cases, compared to 32% in patients with anterograde OA flow. Hemodynamic status tended to be worse in patients with reversed flow of the ophthalmic artery. This finding corresponds with the hypothesis that the OA is a secondary collateral pathway, which is only recruited when the primary pathways fall short [14–17].

Our study allows us to conclude that adequate collateral circulation may prevent the development of hemodynamic failure. Collateral circulation via the AComA or both AComA and PComA is a sign of well-compensated hemodynamic status. However, recruitment of the PComA as the only primary pathway or recruitment of the OA can be regarded as an indication of an impaired perfusion status of the brain.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests.

Нашето изследване показва, че пациентите с ретрограден кръвоток през офталмичната артерия имат по-увредени хемодинамични параметри. При тях е налице мозъчен инфаркт в 51% от случаите, в сравнение с 32% при пациентите с антерограден кръвоток през ОА. Хемодинамичният статус е по-лош при пациенти с ретрограден ток през ОА. Тази констатация съответства на хипотезата, че ОА е вторичен колатерален път, който се включва, когато първичните пътища не функционират добре [14–17].

Нашето проучване показва, че добрата колатерална циркулация може да предотврати развитието на хемодинамична недостатъчност. Колатералните пътища през ПКА и/или ЗКА са знак за добре компенсирани хемодинамичен статус. Въпреки това, функционирането на ЗКА като единствен колатерален път или ретроградния ток през ОА могат да се приемат като индикация за нарушена мозъчна перфузия.

Конфликт на интереси: Авторите декларират, че няма конфликт на интереси.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* **30**, 1999:593-598.
- European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* **345**, 1995:209-12.
- Liebiskind D. Collateral Circulation. *Stroke* **34**, 2003:2279-2284.
- Maeda M, Yuh WTC, Ueda T, Maley JE, Crosby DL, Zhu MW, Magnotta VA. Severe occlusive carotid artery disease: hemodynamic assessment by MR perfusion imaging in symptomatic patients. *AJNR* **20**, 1999:43-51.
- Bornstein N, Gur A. The value of a combined TCD and the Diamox test in assessing intracerebral hemodynamics. *Stroke (rus)* **9**, 2003:27-29.
- Hofmeijer J, Klijn CJ, Kappelle LJ, Van Huffelen AC, Van Gijn J. Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.* **14**, 2002:22-26.
- Anzola GP, Gasparotti R, Magoni M, Prandini F. Transcranial Doppler Sonography and Magnetic Resonance angiography in the assessment of Collateral Hemispheric Flow in patients with carotid artery Disease. *Stroke* **26**, 1995:214-217.
- Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, Vernieri F, Bozzao A, Hagberg G, Caltagirone C, Masala S, Simonetti G. Cerebral Hemodynamics in Asymptomatic Patients with Internal Carotid Artery Occlusion: A Dynamic Susceptibility Contrast MR and Transcranial Doppler Study. *AJNR* **22**, 2001:1062-1067.
- Settakis G, Molnar C, Kerényia L, Kollar J, Legemate D, Csiba L, Fülesdi B. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *European Journal of Neurology* **10**, 2003:609-620.
- Todua F, Gachchiladze D, Akhvediani M. Carotid artery pathology and main risk-factor profile in patients with anterior circulation brain infarction (rus). *Angiol. And Vasc. Surg.* **1**, 2004:70-77.
- Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* **36**, 2005:253-257.
- Derdeyn C.P, Kosta F. Severe Hemodynamic Impairment and Border-Zone infarction. *Radiology* **220**, 2001:195-204.
- Kluytmans M, van der Grong et al. Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* **30**, 1999:14329.
- Nicolau C, Gilabert R, Garcia A, Blasco J, Chamorro A, Bru C. Effect of ICA occlusion on vertebral artery blood flow. *J Ultras Med* **20**, 2001:105-111.
- Neff A et al. Collateral pathways in Internal carotid artery unilateral occlusion. *MRA study. Eur. Rad. suppl(1)*, **96**, 2000.
- Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M, Dragovic L. Variability of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg* **77**, 1992:927-940.
- Hendrikse J, Van Raamt AF, Van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J. Distribution of Cerebral Blood Flow in the Circle of Willis. *Radiology* **235**, 2005:184-189.

Address for correspondence:

Fridon Todua, MD, PhD
The Research Institute of Clinical Medicine
13 Tevdore Mgvdlis Str.
0112 Tbilisi, Georgia
Call Center +995 32 2348119
Fax +995 32 2344923
e-mail: dudana32@gmail.com

Management of the “HYPER” triad in Acute Ischemic Stroke: Hypertension, Hyperglycemia, Hyperthermia

M. Mijajlovic^{1*}, V. Aleksic^{2*}, N. Sternic¹, N. Bornstein^{3,4}

¹Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia and School of Medicine University of Belgrade – Serbia

²Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun – Belgrade, Serbia

³Department of Neurology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel-Aviv University – Tel-Aviv, Israel

⁴Shaare Zedek Medical Center – Jerusalem, Israel

*M. Mijajlovic and V. Aleksic equally contributed to this work

Key words:

acute ischemic stroke, hypertension, hyperglycemia, hyperthermia, treatment

Significant number of patients with acute ischemic stroke suffers from hypertension, hyperglycemia or hyperthermia, particularly in hyper acute stage of ischemic stroke.

These conditions dramatically influence early and late outcome of acute ischemic stroke. That is why early recognition and adequate treatment of hypertension, hyperglycemia and hyperthermia are very important.

This review paper summarizes recent knowledge on association between acute ischemic stroke and hypertension, hyperglycemia and hyperthermia as well as emphasizes current treatment recommendations.

Контрол на „хипер“ триадата при остър исхемичен мозъчен инсулт: хипертония, хипергликемия, хипертермия

M. Михайлович^{1*}, В. Алексич^{2*}, Х. Стернич¹, N. Bornstein^{3,4}

¹Клиника по неврология, Клиничен център на Медицински факултет, Белградски университет, Сърбия

²Катедра по неврохирургия, Клиничен болничен център Земун – Белград, Сърбия

³Клиника по неврология, Тел Авивски Медицински център Сураски, Университет на Тел Авив – Израел

⁴Медицински център Шаарей Цедек – Йерусалим, Израел

*M. Михайлович и В. Алексич са с еднакъв принос за тази разработка

Ключови думи:

остър исхемичен мозъчен инсулт, хипертония, хипергликемия, хипертермия, лечение

Значителен брой болни с остър исхемичен мозъчен инсулт страдат от хипертония, хипергликемия или хипертермия, най-вече в острия стадий на инсулта.

Тези състояния повлияват драматично ранния и късния изход на острия исхемичен инсулт. Ето защо ранното разпознаване и адекватното лечение на хипертонията, хипергликемията и хипертермията са от изключителна важност.

Този обзор обобщава съвременните познания за връзката между острия исхемичен инсулт и хипертонията, хипергликемията и хипертермията и представя съвременните насоки за лечение.

About two thirds of acute stroke patients arrive at the emergency room with systolic blood pressure greater than 140 mmHg and in 58% of patients diastolic blood pressure is higher than 80 mmHg. About 32% of acute stroke patients have blood glucose level above 150 mg/dL (~7mmol/L). Also, 17% of patients have body temperature above 37 °C on admission.

Близо две трети от пациентите с остър инсулт пристигат в спешно отделение със систолно артериално налягане (АН) над 140 mmHg, а при 58% диастолното артериално налягане е над 80 mmHg. Около 32% от болните с остър инсулт имат ниво на кръвна захар над 150 mg/dL (~7 mmol/L). При хоспитализацията 17% от пациентите имат телесна температура над 37 °C.

Нипертензия

Within the first 24–48 h after stroke onset, up to 84% of patients have spontaneous elevation of blood pressure. Blood pressure elevation typically resolves within a few days or weeks [1]. A significant decline in blood pressure occurs in a third of patients in the first few days after stroke onset [2]. Explanations for high blood pressure are numerous: pre-existing hypertension, stress of hospitalization, neuroendocrine activation, Cushing reflex, and pain due to for example urinary retention [3]. There are two opposing opinions regarding the treatment of high blood pressure in acute ischemic stroke (AIS) [4]. Despite the prevalence of arterial hypertension following stroke, its optimal management has not been established [5]. However, it should be mentioned that there are a lot of deleterious effects of high blood pressure. There is an increased risk of hemorrhage into the infarcted area, malignant cerebral edema, recurrent stroke and hypertensive encephalopathy. On the other hand, low blood pressure can lead to shift of the cerebral auto regulation curve in chronically hypertensive patients, loss of normal cerebral auto regulation in ischemic brain, and extension of ischemic damage by hypoperfusion [5]. Leonardi-Bee et al. showed that both high blood pressure and low blood pressure were independent prognostic factors for poor outcome of AIS, relationships that appear to be mediated in part by increased rates of early recurrence and death resulting from presumed cerebral edema in patients with high blood pressure and increased coronary heart disease events in those with low blood pressure. This study was performed on 17 398 patients from the International Stroke Trial with confirmed ischemic stroke [6]. So, the question still remains, what is good for the patient? On the one side, the study of Oliveira-Filho et al. showed that blood pressure reduction in the first 24 h after stroke onset is independently associated with poor outcome after 3 months [7], and some studies suggest that induced hypertension is a treatment option in acute stroke. Denny-Brown was probably the first to note that improvement of neurological function following a brain ischemic episode is often associated with a rise in blood pressure [8]. In one study, Wise et al. administered vasopressor drugs (antihypotensive agents) to 13 patients soon after the development of focal brain ischemia even though there was no significant decrease in their blood pressure. The neurological function of five patients improved following an increase in their blood pressure. After this treatment was discontinued, significant recovery was maintained in three patients. Knowing the deleterious effects of high blood pressure one should always keep in

Хипертония

В първите 24–48 часа от началото на инсулта, до 84% от болните имат спонтанно повишаване на кръвното налягане, което обикновено се нормализира до няколко дни или седмици [1]. Значително спадане на налягането възниква при една трета от пациентите в първите няколко дни след инсулта [2]. Причините за високото АН са многобройни: предшестваща хипертония, стрес от хоспитализацията, невроендокринна активация, Кушинг-рефлекс и болка, дължаща се например на ретенция на урината [3]. Има две противоположни становища за лечение на високото кръвно налягане при остър исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) [4]. Въпреки честото комбиниране на артериална хипертония и инсулт, оптималното поведение в тези случаи все още не е уточнено [5]. Високото АН може да има множество вредни ефекти. Съществува повишен риск от кръвоизлив в инфарктната зона, злокачествен мозъчен оток, повторен инсулт и хипертонична енцефалопатия. От друга страна, ниското кръвно налягане може да доведе до промяна на мозъчната авторегулация при пациенти с хронична хипертония, загуба на нормалната мозъчна авторегулация в исхемичната зона и разширяване на исхемичното увреждане поради хипоперфузия [5]. Leonardi-Bee и сътр. доказаха, че както високото, така и ниското АН са независими прогностични фактори за неблагоприятен изход след ОИМИ. При пациенти с високо кръвно налягане това се дължи отчасти на по-високата честота на ранни рецидиви и смърт в резултат на мозъчен оток, а при тези с ниско кръвно налягане – на по-честото развитие на исхемична болест на сърцето. В това международно проучване (International Stroke Trial) са участвали 17 398 пациенти с потвърден исхемичен инсулт [6]. Въпросът „Какво е добро за пациента“ все още не е решен. От една страна, проучването на Oliveira-Filho и сътр. показва, че понижаването на кръвното налягане през първите 24 часа след началото на инсулта е свързано с неблагоприятен изход до 3-я месец [7], а някои проучвания сочат, че индуцираната хипертония е възможен вариант за лечение при остър инсулт. Denny-Brown вероятно е първият, които отбелязва, че подобряването на неврологичната функция след исхемичен мозъчен инсулт често е свързана с повишаване на кръвното налягане [8]. В едно проучване Wise и сътр. прилагат вазопресорни лекарства (антихипотензивни медикаменти) при 13 пациенти веднага след развитието на фокална мозъчна исхемия, въпреки липсата на значително понижено артериално налягане. Неврологичните

mind that vasopressor agents may cause edema or hemorrhage if they are administered after the stroke has already occurred. That is why Wise et al. suggest that it is probably better to discontinue vasopressor therapy in patients who do not have any clinical improvement after several hours of treatment [9]. Nowadays, induced hypertension has been abandoned as a treatment for ischemic stroke due to the perceived risk of hemorrhage and edema, but interestingly similar therapy has become the gold standard for management of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (triple H therapy) [10]. Rordorf and colleagues have conducted a retrospective study on 63 patients admitted to the neurological intensive care unit with a diagnosis of ischemic stroke. Thirty-three were not given a pressor agent, while 30 were treated with phenylephrine in an attempt to improve cerebral perfusion. The results of this study suggest that careful use of phenylephrine-induced hypertension is not associated with an increase in morbidity or mortality in AIS and that a subset of patients, particularly those with multiple stenoses of cerebral arteries, may improve neurologically upon elevation of the blood pressure [11]. A few years later the same author and his colleagues conducted a pilot study of drug-induced hypertension for the treatment of acute stroke. They concluded that induced hypertension in acute stroke is feasible and probably safe, and can improve the neurological examination in some patients [12]. Data about the safety of induced arterial hypertension therapy also came from the retrospective study by Marzan et al. These authors concluded that induced arterial hypertension is feasible and safe in patients with acute stroke [13]. In a randomized double-blind, placebo-controlled trial with 16 hypertensive patients, Lisk et al. found that hypertensive ischemic stroke patients with a moderate elevation of blood pressure in the first few days may not require antihypertensive therapy and that nifedipine and possibly other calcium channel blockers may cause an excessive fall in blood pressure and impair cerebral blood flow in these patients and should therefore be used with caution [14].

Based on the current data it is still unclear what should be the best management of blood pressure in AIS.

In 2003, Schrader et al. published the results of a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multicentre phase II study with 500 recruited patients. This study, called ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors), was designed to assess the safety of modest blood pressure reduction by candesartan cilxetil in the early treatment of stroke. Although this safety trial was stopped prematurely when

функции при петима пациенти са се подобрили след повишаването на кръвното им налягане. След преустановяване на лечението значителното възстановяване се е запазило при трима пациенти. Познавайки вредните ефекти на високото АН, винаги трябва да се има предвид, че вазопресорните средства могат да причинят оток или кръвоизлив, ако се приложат след вече настъпил инсулт. Поради това Wise и сътр. предлагат да се прекрати вазопресорната терапия при пациенти, които не показват клинично подобрение няколко часа след започването на лечението [9]. Понастоящем предизвиканата хипертония е изоставена като метод за лечение на исхемичен инсулт поради риск от кръвоизлив и оток, но интересното е, че подобна терапия се е превърнала в златен стандарт при лечение на мозъчен вазоспазм след субарахноидален кръвоизлив (тройна „Х“ терапия) [10]. Rordorf и негови колеги са провели ретроспективно проучване при 63 пациенти, приети в интензивно неврологично отделение с диагноза исхемичен инсулт. При тридесет и трима не е приложен пресорен медикамент, а 30 са лекувани с фенилефрин в опит да се подобри мозъчната перфузия. Резултатите от това проучване показват, че внимателното използване на фенилефрин-индуцирана хипертония не е свързано с увеличаване на заболяемостта или смъртността при ОИМИ, а някои подгрупи пациенти, особено тези с множество стенози на церебралните артерии, се подобряват неврологично при повишаване на кръвното налягане [11]. Няколко години по-късно същият автор и неговите колеги провеждат пилотно проучване за лекарствено-индуцирана хипертония при лечение на остър инсулт. Те стигат до заключението, че индуцираната хипертония при остър инсулт е възможна и вероятно безопасна и може да подобри неврологичния статус при някои пациенти [12]. Данни за безопасността на лечението с индуцирана артериална хипертония представя и ретроспективно проучване на Marzan и сътр. Тези автори идват до заключението, че индуцираната артериална хипертония е възможна и безопасна при пациенти с остър мозъчен инсулт [13]. В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на 16 пациенти с хипертония, Lisk и сътр. установяват, че пациентите с исхемичен инсулт и умерено повишено кръвно налягане в първите няколко дни може да не изискват антихипертензивно лечение, а прилагането на никардипин или други блокери на калциевите канали могат да доведат до силно понижаване на АН и да влошат мозъчния кръвоток при тези болни, и следователно трябва да се използват с повишено внимание [14].

342 patients (339 valid) had been randomized because of an imbalance in endpoints, the cumulative 12-month mortality and the number of vascular events differed significantly in favor of the candesartan cilexetil group. In conclusion, the authors suggested that candesartan cilexetil (angiotensin type 1 receptor antagonist) is a safe therapeutic option when there is need for or no contraindication against early antihypertensive therapy in AIS [15].

However, a larger efficacy trial on candesartan therapy conducted on 2004 in randomly allocated AIS patients with a similar study design showed a mean systolic blood pressure reduction of 7 mmHg and mean diastolic blood pressure of 5 mmHg at day 7 and no improvement in functional outcome. Favorable outcomes after 6 months, however, were less likely with candesartan than with placebo [16].

A few years later, Potter et al. evaluated the feasibility, safety and effects of two regimens for lowering blood pressure in patients who have had a stroke. Patients who had AIS or cerebral hemorrhage and were hypertensive (systolic blood pressure over 160 mmHg) were randomized to receive labetalol, lisinopril or placebo within 36 h of symptom onset in this double-blind pilot trial (called CHHIPS). The doses were titrated up if the target blood pressure was not reached. Of 179 patients, 58 received labetalol, 58 received lisinopril and the other 63 patients were the placebo group. There was no evidence of early neurological deterioration with active treatment, despite the significantly greater fall in systolic blood pressure within the first 24 h in this group compared with placebo. No increase in serious adverse events was reported with active treatment but 3-month mortality was halved, so the authors believe that early lowering of blood pressure with lisinopril and labetalol after acute stroke seems to be a promising approach to reduce mortality and potential disability. However, because of the small sample size, further evaluation in larger trials is needed [17].

Taking into account that about 50% of patients with acute stroke are taking antihypertensive drugs on hospital admission, Robinson et al. conducted a multicentre, prospective, randomized, open, blinded-endpoint trial on 763 patients to determine the efficacy and safety of continuing or stopping pre-existing antihypertensive drugs (COSSACS study) in patients who had recently had a stroke. In 379 patients antihypertensive therapy was continued, and in 384 it was stopped. Continuation of antihypertensive drugs did not reduce 2-week death or dependence, cardiovascular event rate or mortality at 6 months. Lower blood pressure levels in those who continued antihypertensive treatment

Въз основа на съществуващите в момента данни, все още не е ясно какъв би трябвало да бъде най-добрият контрол на кръвното налягане при ОИМИ.

През 2003 г. Schrader и сътр. публикуват резултатите от проспективно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано, многоцентрово проучване във фаза II, в което участват 500 пациенти. Проучването, наречено ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors), има за цел да оцени безопасността на лекото понижаване на кръвното налягане чрез прилагане на кандесартан цилексетил при началното лечение на инсулт. Въпреки, че проучването е спряно преждевременно при 342 рандомизирани пациенти (339 валидирани) поради дисбаланс в крайните цели, отчетената 12-месечна смъртност и броят на съдовите усложнения са по-ниски в групата с кандесартан цилексетил. В заключение авторите предполагат, че кандесартан цилексетил (ангиотензин 1 рецепторен инхибитор) е безопасна терапевтична възможност, когато има нужда или няма противопоказания за ранно антихипертензивно лечение след ОИМИ [15].

По-голямо проучване със сходен дизайн относно ефикасността на терапията с кандесартан, проведено през 2004 г. при случайно подбрани пациенти с ОИМИ, показва намаляване на средното систолно налягане със 7 mmHg и средното диастолно – с 5 mmHg на седмия ден, но липса на функционално подобрене. Благоприятен резултат в края на 6-я месец е по-малко вероятен при пациентите, лекувани с кандесартан, в сравнение с тези на плацебо [16].

Няколко години по-късно Potter и сътр. оценяват приложимостта, безопасността и ефективността на две схеми за понижаване на кръвното налягане при пациенти, преживели инсулт. Пациентите с ОИМИ или мозъчен кръвоизлив и хипертония (сistolно налягане над 160 mmHg) са рандомизирани в двойно-сляпо пилотно проучване (CHHIPS) и са лекувани с лабеталол, лизиноприл или плацебо в рамките на 36 часа след появата на симптомите. Дозите са титрирани ако желаното кръвно налягане не е постигнато. От 179 пациенти, 58 са получавали лабеталол, 58 – лизиноприл, а останалите 63 – плацебо. При активно лекуваните няма данни за ранно неврологично влошаване, въпреки значително по-голямото спадане на систолното кръвно налягане през първите 24 часа, в сравнение с групата на плацебо. Не се съобщава за увеличаване на сериозните нежелани реакции в групата на активно лечение, но смъртността на 3-я месец е била намалена наполовина. Авторите смятат, че ранното понижаване на кръвното налягане с лизиноприл и лабеталол след остър

after acute mild stroke were not associated with an increase in adverse events. These neutral results might be because COSSACS was underpowered owing to early termination of the trial, and support the continuation of ongoing research trials [18]. Anderson and other INTERACT2 investigators randomly assigned 2839 patients who had had a spontaneous intracerebral hemorrhage within the previous 6 h and elevated systolic blood pressure to receive intensive treatment to lower their blood pressure (with a target systolic level of <140 mmHg within 1 h) or guideline-recommended treatment (with a target systolic level of <180 mmHg) with the use of agents of the physician's choosing. The primary outcome was death or major disability, which was defined as a score of 3 to 6 on the modified Rankin scale (in which a score of 0 indicates no symptoms, a score of 5 indicates severe disability and a score of 6 indicates death) at 90 days. A pre-specified ordinal analysis of the modified Rankin score was also performed. The rate of serious adverse events was compared between the two groups. Among the 2794 participants for whom the primary outcome could be determined, 719 of 1382 participants (52%) receiving intensive treatment, compared with 785 of 1412 (55.6%) receiving guideline-recommended treatment, had a primary outcome event. The ordinal analysis showed significantly lower modified Rankin scores with intensive treatment. Mortality was 11.9% in the group receiving intensive treatment and 12.0% in the group receiving guideline-recommended treatment. Non-fatal serious adverse events occurred in 23.3% and 23.6% respectively of the patients in the two groups. So, in patients with intracerebral hemorrhage, intensive lowering of blood pressure did not result in a significant reduction in the rate of the primary outcome of death or severe disability. An ordinal analysis of modified Rankin scores indicated improved functional outcomes with intensive lowering of blood pressure [19]. New guidelines of the American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) on blood pressure management in acute stroke patients were issued in 2013, with only minor changes from the previous ones. Revised recommendations are given in Table 1 [20].

The optimal time after the onset of AIS to restart or start a long-term antihypertensive therapy has not been established. It may depend on various patient and stroke characteristics. Nonetheless, it is reasonable to initiate a long-term antihypertensive therapy after the initial 24 h from stroke onset in most patients [20].

Despite the many trials referred to, the management of high blood pressure in AIS still

инсулт изглежда обещаващ подход за намаляване на смъртността и потенциалната инвалидност. Въпреки това, поради малкия размер на извадката, е необходима допълнителна оценка в по-големи проучвания [17].

Като се има предвид, че около 50% от пациентите с остър инсулт приемат антихипертензивни медикаменти преди хоспитализацията, Robinson и сътр. провеждат мултицентрово, проспективно, рандомизирано, отворено, сляпо по крайни цели проучване на 763 пациенти, наскоро преживели инсулт, за определяне на ефикасността и безопасността от продължаване или спиране на предварително приемани антихипертензивни лекарства (COSSACS). При 379 пациенти антихипертензивната терапия е била продължена, а при 384 – спряна. Продължаването на антихипертензивните лекарства не е намалило 2-седмичната смъртност, честотата на сърдечно-съдовите инциденти или смъртността до 6-я месец. По-ниското кръвно налягане при пациенти, продължили антихипертензивната терапия след лек ОИМИ не е свързано с увеличаване на броя на нежелани усложнения. Тези неутрални резултати може би се дължат на факта, че COSSACS е прекратен предсрочно, и подкрепят необходимостта от продължаване на текущите научни проучвания [18]. Anderson и участниците в проучването INTERACT2 включват на случаен принцип 2839 пациенти със спонтанен втремозъчен кръвоизлив (в първите 6 часа) и повишено систолно кръвно налягане. Пациентите са получили или интензивно лечение за понижаване на кръвното налягане до нива <140 mmHg в рамките на 1 час, или лечение по съществуващите стандарти (с целеви систолни нива <180 mmHg) и използване на медикаменти по избор на лекаря. Първичният изход до 90-я ден е бил смърт или значително увреждане (от 3 до 6 според модифицираната скала на Rankin, в която резултат 0 показва липса на симптоми, 5 - тежка инвалидност, а 6 – смърт). Проведен е и преспецифичен реден анализ на модифицираната скала на Rankin. Честотата на сериозните усложнения е сравнена между двете групи – 52% при приемащите интензивно лечение и 55.6% при тези, получаващи препоръчано по стандарти лечение. Редният анализ показва значително по-малко точки по Rankin при пациентите на интензивно лечение. Смъртността е 11.9% в групата, получаваща интензивно лечение и 12.0% в групата, получаваща препоръчано по стандарт лечение. Нефатални сериозни усложнения се регистрират съответно при 23.3% и 23.6% от пациентите в двете групи. При пациентите с втремозъчен кръвоизлив интензивното понижаване на кръвното налягане не е дове-

Table 1. Revised recommendations of the AHA/ASA on blood pressure management in acute stroke

Recommendations	Classes and Levels of Evidence
In patients with markedly elevated blood pressure who do not receive fibrinolysis, a reasonable goal is to lower blood pressure by 15% during the first 24 hours after onset of stroke. The level of blood pressure that would mandate such treatment is not known, but consensus exists that medications should be withheld unless the systolic blood pressure is >220 mmHg or the diastolic blood pressure is >120 mmHg	Class I; Level of Evidence C
Initiation of antihypertensive therapy within 24 hours of stroke is relatively safe. Restarting antihypertensive medications is reasonable after the first 24 hours for patients who have pre-existing hypertension and are neurologically stable unless a specific contraindication to restarting treatment is known	Class IIa; Level of Evidence B
No data are available to guide selection of medications for the lowering of blood pressure in the setting of acute ischaemic stroke	Class IIa; Level of Evidence C
The management of arterial hypertension in patients not undergoing reperfusion strategies remains challenging. Data to guide recommendations for treatment are inconclusive or conflicting. Many patients have spontaneous declines in blood pressure during the first 24 hours after stroke onset. Until more definitive data are available, the benefit of treating arterial hypertension in the setting of acute ischaemic stroke is not well established. Patients who have malignant hypertension or other medical indications for aggressive treatment of blood pressure should be treated accordingly	Class IIb; Level of Evidence C

remains unclear. The results of an international multicentre prospective randomized single-blind blinded-endpoint parallel-group partial-factorial controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate (a nitric oxide donor, given for 7 days) versus no glyceryl trinitrate and of continuing versus stopping (temporarily for 7 days) pre-stroke

ло до значително намаление на честотата на летален изход или тежка инвалидност. Реден анализ на резултатите от модифицираната скала на Rankin показва подобрен функционален изход след интензивно понижаване на кръвното налягане [19]. През 2013 г. са публикувани нови препоръки на American Heart Association/

Таблица 1. Ревизирани препоръки на АНА/АКЗ за контрол на кръвното налягане при остър инсулт

Препоръки	Класове и нива на доказателства
При пациенти със значително повишено кръвно налягане, без приложена фибринолиза, разумна цел е кръвното налягане да се понижи с 15% през първите 24 часа след началото на инсулта. Не е уточнено при какво ниво на кръвно налягане трябва да се започне такова лечение, но съществува консенсус, че лекарствата трябва да се спрат, освен ако систолното кръвно налягане не е >220 mmHg или диастолното - >120 mmHg.	Клас I; Ниво на доказателства C
Започване на антихипертензивна терапия през първите 24 ч. на инсулта е сравнително безопасно. Рестартирането на антихипертензивните медикаменти е разумно след първите 24 ч. за пациенти, които имат предшестваща хипертония и са неврологично стабилни, освен ако не е известно конкретно противопоказание за повторно започване на лечението.	Клас IIa; Ниво на доказателства B
Няма данни, които да ръководят избора на медикаменти за понижаване на кръвното налягане в условията на остър исхемичен инсулт.	Клас IIa; Ниво на доказателства C
Контролът на артериалната хипертония при пациенти, които не подлежат на реперфузионно лечение, остава предизвикателство. Данните относно препоръките за лечение са неубедителни или противоречиви. Много от пациентите имат спонтанно спадане на кръвното налягане през първите 24 ч. след началото на инсулта. До получаване на по-точни данни, ползата от лечението на артериалната хипертония в условията на остър исхемичен инсулт остава не добре установена. Пациенти, които имат злокачествена хипертония или други медицински показания за агресивно лечение на кръвното налягане, трябва да бъдат съответно лекувани.	Клас IIb; Ниво на доказателства C

antihypertensive drugs if relevant, in patients with AIS and high systolic blood pressure (140–220 mmHg), are about to be issued by Bath and his collaborators in the ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke) study. The data from the trial will improve the precision of estimating the results (efficacy and safety) from completed trials of blood pressure management in acute stroke and provide the first large-scale randomized evidence on transdermal glyceryl trinitrate and on continuing (versus stopping) pre-stroke antihypertensive medications in AIS [21].

Regardless of whether it is the acute phase or sometime after stroke onset, considering antihypertensive therapy, an individualized approach is probably the best.

Hyperglycemia

Hyperglycemia is common during AIS. Several studies have shown that admission blood glucose is elevated in over 40% of patients with AIS, most commonly among patients with a history of diabetes mellitus [22]. Recent observational studies have found that admission and in-hospital hyperglycemia have worse clinical outcomes than admission and in-hospital normoglycemia [23]. Also, several studies have found an association between AIS hyperglycemia and worse outcomes defined by magnetic resonance imaging infarct volume [24]. Although multiple observational studies consistently found this association, on the basis of such studies it cannot be determined whether this is a cause and effect relationship [20]. Similar to the high blood pressure, there are several detrimental effects of hyperglycemia, such as tissue acidosis, increased blood–brain barrier permeability, decreased vascular reactivity, and risk of hemorrhagic transformation, which are most probably pathophysiological substrates of poor outcome in stroke patients with hyperglycemia. First studies considering the effect of hyperglycemia on stroke outcome have been conducted on animal models [25]; there are many studies and much evidence that acute hyperglycemia predicts increased risk of in-hospital mortality and poor functional recovery after AIS in non-diabetic stroke survivors. This conclusion has been made by Capes and his colleagues, after a literature review of 32 studies [23, 26]. However, currently there is no clinical evidence that targeting the blood glucose to a particular level during AIS will improve outcomes. The main risk from aggressive hyperglycemia correction is the possible hypoglycemia. Avoidance of hypoglycemia requires frequent glucose monitoring; in many hospitals this necessitates admission to an intensive care unit, which may otherwise not be needed

American Stroke Association (AHA/ASA) за контрол на кръвното налягане при пациенти с остър инсулт, които са с минимални промени в сравнение с предходните. Ревизираните препоръки са представени в таблица 1 [20].

Оптималното време за започване или продължаване на дългосрочна антихипертензивна терапия след началото на ОИМИ не е установено. То зависи от различните пациенти и характеристиките на инсульта. Независимо от това, при повечето пациенти е разумно да се започне дългосрочна антихипертензивна терапия след първите 24 часа от началото на инсульта [20].

Въпреки множеството насочени проучвания, начинът за контрол на високото кръвно налягане при ОИМИ остава недостатъчно уточнен. Резултатите от международно многоцентрово, проспективно, рандомизирано, сляпо, със заслепени крайни цели, частично-факторно, контролирано проучване за прилагане на трансдермален нитроглицерин (източник на азотен оксид, даван в продължение на 7 дни) при паралелни групи, в сравнение с неприлагането му, и на продължаване срещу спиране (временно за 7 дни) на предшестваща антихипертензивна терапия (ако е необходимо), при пациенти с ОИМИ и високо систолно налягане (140–220 mmHg), ще бъдат публикувани скоро от Bath и неговите сътрудници в проучването ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke). Данните от проучването ще подобрят точността при оценяване на резултатите (ефикасност и безопасност) от вече завършени проучвания за контрол на кръвното налягане при остър инсулт и ще осигурят първото широкомащабно рандомизирано доказателство за лечение с трансдермален нитроглицерин и за продължаване/спиране на вече започнатата антихипертензивна терапия при ОИМИ [21].

Независимо от това, дали инсултът е в остра фаза или е изминало време от началото му, индивидуализираният подход за антихипертензивно лечение е може би най-добрият.

Хипергликемия

По време на ОИМИ често се наблюдава хипергликемия. Няколко проучвания показват, че първоначалните нива на глюкоза в кръвта са повишени при над 40% от пациентите с ОИМИ, най-често при тези с анамнеза за захарен диабет [22]. Наблюдателни проучвания в последните години сочат, че пациентите с хипергликемия при приемането и по време на хоспитализацията, са с по-лош клиничен изход в сравнение с тези с нормогликемия [23]. Други проучвания са намерили връзка

[20]. Multiple studies have found an association between AIS hyperglycemia and worse outcomes defined by magnetic resonance imaging infarct volume [27, 28]. One elegant study, in which 63 acute stroke patients were prospectively evaluated with serial diffusion-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging and acute blood glucose measurements, showed that acute hyperglycemia increases brain lactate production and facilitates conversion of hypoperfused at-risk tissue into infarction, which may adversely affect stroke outcome [27].

Based on the above-mentioned data the question is the following: High blood glucose in acute stroke: to act or not to act? Mesotten and Van den Berghe found that intensive insulin therapy in critically ill patients reduced mortality by more than 40% [29]; in 2004 Bruno et al. confirmed that good glycemic control during acute cerebral infarction in patients with diabetes mellitus type 2 was feasible and appeared to be relatively safe [30]. On the other hand, in a large, international, randomized trial (the NICE-SUGAR study), investigators found that intensive glucose control increased mortality among adult patients in the intensive care unit [31].

Only one large randomized efficacy trial of hyperglycemia treatment in acute stroke has been reported so far. In the Glucose Insulin Stroke Trial – UK (GIST-UK), 933 patients with AIS within 24 h of symptom onset, not previously treated with insulin, were randomized to unblinded intravenous treatment with insulin, potassium and glucose versus placebo – saline. Protocol treatment continued for 24 h. Although the results of this trial were neutral, the design was such that key questions remain unanswered. First, the trial was stopped early; 2355 subjects were originally planned and it was thus underpowered to detect a possible treatment effect. Second, the mean glucose level in the insulin-treated group was only 10 mg/dL lower than in the saline control group, and the control group was only with mild hyperglycemia (≈ 122 mg/dL between hours 8 and 24). This was probably because of the inclusion of predominantly non-diabetic patients (84%). Third, the median time to initiation of protocol treatment was 13 h. Although the optimal time to correct hyperglycemia during AIS has not been established, earlier treatment may have been therapeutic [32].

Bruno et al. tested the feasibility and tolerability of aggressive hyperglycemia correction with intravenous insulin compared with usual care during AIS in a study called THIS (Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke). This was a randomized, multicentre, blinded pilot trial for patients with cerebral infarction within 12 h after

между хипергликемията при ОИМИ и по-лошият изход, според големината на инфарктната зона, определена чрез магнитно-резонансна томография (МРТ) [24]. Въпреки, че няколко последователни наблюдателни проучвания намират такава връзка, въз основа тези изследвания не може да се определи дали тази връзка е причинно-следствена [20]. Подобно на високото кръвно налягане, хипергликемията има различни вредни ефекти – тъканна ацидоза, повишена пропускливост на кръвно-мозъчната бариера, намалена съдова реактивност и риск от хеморагична трансформация, които вероятно са патофизиологичните причини за неблагоприятен изход при пациенти с мозъчен инсулт и хипергликемия. Първите изследвания, доказващи въздействието на хипергликемията върху изхода от инсулта са проведени върху животински модели [25]. Съществуват много проучвания и доказателства, че острата хипергликемия при недиабетици с ОИМИ води до повишен риск от ранна смърт или незадоволително функционално възстановяване. До това заключение достигат Capes и негови колеги след литературен обзор на 32 проучвания [23, 26]. Въпреки това, в момента не съществуват клинични доказателства, че поддържането на кръвната захар в определени граници по време на ОИМИ подобрява изхода. Основният риск при агресивна корекция на хипергликемията е възможната хипогликемия. За да се избегне хипогликемия, се изисква често проследяване на кръвната захар. В много болници това налага приемане в интензивно отделение, което в противен случай може да не е необходимо [20]. Множество проучвания установяват връзка между хипергликемията при ОИМИ и по-лошите резултати относно големината на инфарктната зона, установена чрез МРТ [27, 28]. Едно елегантно проучване, в което 63 пациенти с остър инсулт са проспективно изследвани с ядрено-магнитен резонанс с програма за дифузия и перфузия на мозъчната тъкан и моментно измерване на кръвната захар показва, че острата хипергликемия увеличава производството на лактат в мозъка и улеснява превръщането на хипоперфузираната тъкан в инфарктна, което може да повлияе неблагоприятно на изхода на инсулта [27].

Въз основа на посочените по-горе данни, възниква следният въпрос: Да се действа или не при наличие на висока кръвна захар при пациенти с остър инсулт? Mesotten и Van den Berghe установяват, че интензивното инсулиново лечение при критично болни пациенти намалява смъртността с повече от 40% [29], а през 2004 г. Бруно и съавт. потвърждават, че добрият

onset and baseline glucose value over 150 mg/dL. The intravenous aggressive insulin protocol corrected hyperglycemia during AIS significantly better than usual care (subcutaneous insulin) without major adverse events [33]. This pilot study was a great introduction for a randomized, blinded, multicentre, phase III trial, called the SHINE trial, of approximately 1400 hyperglycemic patients who received either standard sliding scale subcutaneous insulin or continuous intravenous insulin for up to 72h, starting within 12h of stroke symptom onset. This trial will provide important novel information about preferred management of AIS patients with hyperglycemia. It will determine the potential benefits and risks of intensive glucose control during acute stroke [34].

In 2009, GRASP investigators (Glucose Regulation in Acute Stroke Patients trial) conducted a pilot prospective, randomized, multicentre, three-arm trial on 73 subjects (1, tight control, target 70–110 mg/dL; 2, loose control, target 70–200 mg/dL; 3, control usual care, 70–300 mg/dL) to assess the feasibility and safety of two insulin infusion protocols in patients with AIS. They found that this therapy is safe with only one symptomatic patient with hypoglycemia in the loose control group and zero in the tight control group. In conclusion they stated that insulin infusion for patients with AIS was feasible and safe [35].

In AIS many questions still remain open: What level of blood glucose is best for intervention? When to act? What is the optimal administration method of insulin? Will identification of the penumbra with computed tomography and magnetic resonance imaging help in selecting appropriate patients? How long should the insulin infusion last? These and many other questions require answers that are yet to be found.

The European Stroke Organization (ESO) guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack recommend the following [36]:

- Serum glucose level monitoring;
- Treatment of serum glucose levels over 180 mg/dL (over 10 mmol/L) with insulin titration;
- Severe hypoglycemia (below 50 mg/dL, 2.8 mmol/L) should be treated with intravenous dextrose or infusion of 10%–20% glucose [36].

AHA/ASA guidelines for the early management of blood glucose level in patients with AIS from 2013 are as follows:

- Hypoglycemia (blood glucose <60 mg/dL) should be treated in patients with AIS (Class I; Level of Evidence C). The goal is to achieve normoglycemia.
- Evidence indicates that persistent in-hospital hyperglycemia during the first 24 h after stroke is associated with worse outcomes than

гликемичен контрол по време на остър мозъчен инфаркт при пациенти със захарен диабет тип 2 е осъществим и относително безопасен [30]. От друга страна, в едно голямо международно, рандомизирано проучване (NICE-SUGAR) изследователите установяват, че интензивния контрол на глюкозата повишава смъртността сред възрастните пациенти в интензивно отделение [31].

До момента съществуват резултати само от едно голямо, рандомизирано проучване относно ефикасността на лечението на хипергликемията при остър инсулт. Проучването Glucose Insulin Stroke Trial – UK (GIST-UK), е проведено при 933 пациенти с ОИМИ, нелекувани преди това с инсулин, които са рандомизирани за заслепено интравенозно лечение с инсулин, калий и глюкоза в първите 24 часа от появата на симптомите в сравнение с плацебо (физиологичен разтвор). Протоколът за лечение е с продължителност до 24 часа. Въпреки, че резултатите от това проучване са неутрални, дизайнът е такъв, че ключовите въпроси остават без отговор. Първо, проучването е спряно рано: първоначално са планирани 2355 пациенти и спирането не е дало възможност да се разкрие евентуалния ефект от лечението. Второ, средното ниво на глюкозата в инсулин-третираната група е само с 10 mg/dL по-ниска, в сравнение с контролната група на физиологичен разтвор, като контролната група е само с лека хипергликемия (≈ 122 mg/dL между 8-я и 24-я час). Това вероятно се дължи на включването предимно на пациенти без захарен диабет (84%). На трето място, средното време за започване на лечението по протокол е 13 часа. Въпреки, че оптималното време за коригиране на хипергликемията при ОИМИ не е установено, по-ранното започване на лечението може да е било терапевтично [32].

В проучване, наречено THIS (Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke), Bruno и съавт. тестват приложението и поносимостта на агресивната корекция на хипергликемията чрез интравенозно прилагане на инсулин, в сравнение с обичайно лечение по време на ОИМИ. Това е рандомизирано, многоцентрово, заслепено пилотно проучване за пациенти с мозъчен инсулт в първите 12 часа след началото и базова стойност на глюкозата над 150 mg/dL. Протоколът за агресивно интравенозно лечение с инсулин коригира хипергликемията по време ОИМИ значително по-добре от обичайното лечение (подкожен инсулин), без сериозни странични реакции [33]. Това пилотно проучване е добро въвеждане за започване на рандомизирано, сляпо, мултицентрово, фаза III проучване, наречено SHINE, включващо около 1400 пациенти с хипергликемия, които получа-

normoglycemia and thus it is reasonable to treat hyperglycemia to achieve blood glucose levels in the range 140–180 mg/dL and to closely monitor to prevent hypoglycemia in patients with AIS (Class IIa; Level of Evidence C) [20].

Hyperthermia

It is well known that ischemic damage as well as cerebral infarct size are dependent on body temperature [37]. In 1996, Reith et al. conducted a prospective and consecutive study with 390 stroke patients. They showed an association between body temperature and initial stroke severity, infarct size, mortality and outcome [38]. Similarly, Prasad and Krishnan conducted a meta-analysis involving 2986 patients. This meta-analysis suggested that fever within the first 24 h of hospitalization in patients with AIS is associated with a doubling of the odds of mortality within 1 month of the onset of stroke [39]. On the other hand, experimental evidence and clinical experience showed that hypothermia protects the brain from damage during ischemia. There is a growing hope that the prevention of fever in stroke will improve outcome and that hypothermia may be a therapeutic option for the treatment of stroke [40]. Also, a favorable effect of hypothermia has been recognized in patients with cardiac arrest. In patients who have been successfully resuscitated after cardiac arrest due to ventricular fibrillation, therapeutic mild hypothermia increased the rate of a favorable neurological outcome and reduced mortality [41].

Guided by the above-mentioned facts, Kasner et al. conducted a randomized, controlled clinical trial at two university hospitals. They found that early administration of acetaminophen (3900 mg/day) to afebrile patients with acute stroke may result in a small reduction in core body temperature. Acetaminophen may also modestly promote hypothermia (below 36.5 °C) or prevent hyperthermia (over 37.5 °C) [42]. Similar results came from Dippel et al. who treated 75 acute stroke patients with a daily dose of 6000 mg acetaminophen. This treatment may result in a small, but potentially beneficial, decrease in body temperature shortly after ischemic stroke, even in normothermic and subfebrile patients [43]. Although many experts are guided by consensus – the lower the better – we should wait for the results of many randomized clinical trials that are being conducted at the present time, for example the EuroHYP-1: European multicentre, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia [44]. At the present time, insufficient evidence exists to recommend hypothermia for treatment of patients with acute stroke, but

ват или стандартна доза подкожен инсулин или продължителна интравенозна инсулинова инфузия за срок до 72 часа, започвайки в първите 12 часа от появата на симптомите на инсулта. Това проучване ще осигури нова важна информация относно предпочитаното лечение на пациенти с ОИМИ и хипергликемия. То ще определи потенциалните ползи и рискове от интензивния контрол на кръвната захар по време на остър инсулт [34].

През 2009 г. изследователи от GRASP (Glucose Regulation in Acute Stroke Patients) провеждат пилотно проспективно, рандомизирано, многоцентрово проучване с три рамена, за оценка на приложението и безопасността на два инсулинови протокола при пациенти с ОИМИ. Участват 73 пациенти (1-ва група – строг контрол и цел 70–110 mg/dL, 2-ра група – слаб контрол и цел 70–200 mg/dL, 3-та група – обичаен контрол и цел 70–300 mg/dL). Проучването показва, че приложената терапия е безопасна. Описан е само един пациент с хипогликемия в групата със слаб контрол и нито един в групата със строг контрол. В заключение се посочва, че инсулиновата инфузия при пациенти с ОИМИ е възможна и безопасна [35].

Много въпроси относно лечението при ОИМИ все още остават неуточнени. Какво ниво на глюкоза в кръвта трябва да се компенсира? Кога да се действа? Кой е оптималния метод за приложение на инсулин? Дали определянето на пенамбрата с компютърна и магнитно – резонансна томография ще помогне при избора на подходящи пациенти? Колко дълго трябва да продължава инсулиновата инфузия? Тези и много други въпроси изискват отговори, които предстоят да бъдат намерени.

Стандартът на Европейската организация по инсулти (ESO) за лечение на исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака включва [36]:

- мониториране на серумното ниво на глюкоза;

- лечение при серумни нива на глюкозата над 180 mg/dL (над 10 mmol/l) с инсулиново титриране;

- тежката хипогликемия (под 50 mg/dL; 2.8 mmol/l) трябва да бъде лекувана с интравенозна декстроза или инфузия на 10%–20% глюкоза [36].

Стандартът на АНА/ASA от 2013 г. за ранен контрол на нивата на кръвната захар при пациенти с ОИМИ включва:

- хипогликемията при пациенти с ОИМИ (глюкоза в кръвта <60 mg/dL) трябва да се лекува (клас I; ниво на доказателства C). Целта е да се постигне нормогликемия.

- доказателствата сочат, че продължител-

AHA/ASA recommendations are well defined for treatment of hyperthermia.

It is generally agreed that sources of fever should be treated and antipyretic medications should be administered to lower temperature in febrile patients.

Sources of hyperthermia (temperature >38 °C) should be identified and treated, and antipyretic medications should be administered to lower temperature in hyperthermic patients with stroke (Class I; Level of Evidence C) [20]. Medications such as acetaminophen can lower body temperature modestly, but the effectiveness of treating either febrile or non-febrile patients to improve neurological outcomes is not established. Additional research on the utility of emergency administration of antipyretic medications is under way.

ESO guidelines from 2008 suggest the following:

- The presence of pyrexia (temperature over 37.5 °C) should prompt a search for concurrent infection (Class IV, GCP).

- Treatment of pyrexia with paracetamol and fanning is recommended (Class III, Level C).

- Antibiotic prophylaxis is not recommended in immune competent patients (Class II, Level B) [45].

Conclusion

Hypertension: be careful; always be aware of the deleterious effects of high and low blood pressure. So, the best is an individualized approach.

Hyperglycemia: monitoring of serum glucose level is recommended. Treat serum glucose levels over 180 mg/dL (over 10 mmol/L) with insulin titration.

Hyperthermia: one may consider lowering body temperature as soon as it reaches 37.0 °C, but soon we shall have the results of large randomized controlled trials, and new guidelines will be issued.

ната хипергликемия в първите 24 часа след началото на инсулта е свързана с по-лоша прогноза, отколкото нормогликемията, т.е. при пациенти с ОИМИ хипергликемията е разумно да се лекува до постигане на нива на кръвна захар в диапазона 140–180 mg/dL и да се следи стриктно за предотвратяване на хипогликемия (клас IIa; ниво на доказателства C) [20].

Хипертермия

Добре е известно, че исхемичното увреждане и размерът на мозъчния инфаркт зависят от температурата на тялото [37]. През 1996 г. Reith и съавт. провеждат проспективно и последователно проучване при 390 пациенти с инсулт. Те показват наличие на връзка между температурата на тялото и първоначалната тежест на инсулта, размера на инфарктната зона, смъртността и изхода на заболяването [38]. Подобно на тях, Prasad и Krishnaп провеждат мета-анализ, включващ 2986 пациенти. Този мета-анализ сочи, че повишената температура в първите 24 часа от хоспитализацията на пациенти с ОИМИ е свързана с удвояване на коефициента на смъртност до 1 месец след инсулта [39]. От друга страна, експерименталните доказателства и клиничният опит показват, че хипотермията предпазва мозъка от увреждане по време на исхемия. Надеждите са, че предотвратяването на хипертермия при инсулт ще подобри крайните резултати и че хипотермията може да бъде терапевтична опция за лечение на инсулт [40]. Благоприятният ефект на хипотермията е установен и при пациенти със сърдечен арест. При пациенти, които са били успешно реанимирани след сърдечен арест поради камерно мъждене, леката терапевтична хипотермия увеличава вероятността за благоприятен неврологичен изход и намалява смъртността [41].

Водени от гореспоменатите факти, Kasner и съавт. провеждат рандомизирано, контролирано клинично изпитване в две университетски болници. Те установяват, че ранното прилагане на ацетаминофен (3900 мг/дн) на афебрилни пациенти с остър мозъчен инсулт може да доведе до леко понижение на телесната температура. Ацетаминофенът може да предизвика лека хипотермия (под 36.5 °C) или да предотврати хипертермия (над 37.5 °C) [42]. Подобни резултати съобщават Dippel и сътр., които са лекували 75 пациенти с остър инсулт с ацетаминофен в дневна доза 6000 мг. Това лечение може да доведе до леко, но потенциално полезно намаляване на телесната температура скоро след исхемичен инсулт, дори при пациенти с нормална или субфебрилна

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bath P, Chalmers J, Powers W et al.; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* **21**, 2003:665–672.
2. Broderick J, Brott T, Barsan W et al. Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia. *Ann Emerg Med* **22**, 1993:1438–1443.
3. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* **22**, 1991:527–530.
4. Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischemic strokes. Not to treat. *Arch Neurol* **42**, 1985:999–1000.
5. Klijn CJ, Hankey GJ; American Stroke Association and European Stroke Initiative. Management of acute isch-

- aemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* **2**, 2003:698–701.
6. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* **33**, 2002:1315–1320.
 7. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* **61**, 2003:1407–1451.
 8. Denny-Brown D. The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of “vasospasm”. *Med Clin North Am* **35**, 1951:1457–1474.
 9. Wise G, Sutter R, Burkholder J. The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. *Stroke* **3**, 1972:135–140.
 10. Kassell NF, Boarini DJ. Cerebral ischemia in the aneurysm patient. *Clin Neurosurg* **29**, 1982:657–665.
 11. Rordorf G, Cramer SC, Efid JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. *Stroke* **28**, 1997:2133–2138.
 12. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* **56**, 2001:1210–1213.
 13. Marzan AS, Hungerbühler HJ, Studer A, Baumgartner RW, Georgiadis D. Feasibility and safety of norepinephrine-induced arterial hypertension in acute ischemic stroke. *Neurology* **62**, 2004:1193–1195.
 14. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* **50**, 1993:855–862.
 15. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* **34**, 2003:1699–1703.
 16. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al.; SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* **377**, 2011:741–750.
 17. Potter JF, Robinson TG, Ford GA et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* **8**, 2009:48–56.
 18. Robinson TG, Potter JF, Ford GA et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* **9**, 2010:767–775.
 19. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* **368**, 2013:2355–2365.
 20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 2013:879–947.
 21. Adami A, Berezcki D, Berge E et al. Baseline characteristics of the 4011 patients recruited into the “Efficacy of Nitric Oxide in Stroke” (ENOS) trial. *Int J Stroke* **9**, 2014:711–720.
 22. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* **13**, 2006:174–180.
 23. Capes SE, Hunt D, Malmborg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* **32**, 2001:2426–2432.
 24. Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* **34**, 2003:2208–2214.
 25. LeMay DR, Gehua L, Zelenock GB, D’Alecy LG. Insulin administration protects neurologic function in cerebral ischemia in rats. *Stroke* **19**, 1988:1411–1419.

температура [43]. Въпреки че много експерти се ръководят от схващането – по-ниска температура е по-добре, ние трябва да изчакаме резултатите от множество рандомизирани клинични проучвания, които се провеждат в момента, например EuroHYPER-1: Европейско многоцентрово, рандомизирано, фаза III клинично изпитване на терапевтична хипотермия [44]. В момента не съществуват достатъчно доказателства, за да се препоръча хипотермията за лечение на пациенти с остър мозъчен инсулт, но препоръките на АНА/АСК за лечение на хипертермия са добре дефинирани.

Общоприето е, че източниците на висока температура трябва да се лекуват, а при фебрилните пациенти трябва да се прилагат антипиретични медикаменти до понижаване на температурата.

Източниците на хипертермия (температура >38°C) трябва да бъдат идентифицирани и да се лекуват с антипиретични медикаменти до снижаване на температурата на фебрилните пациенти с инсулт (клас I; ниво на доказателства C) [20]. Медикаменти като ацетаминофен могат да понижат леко температурата на тялото, но ефективността на лечението при фебрилни или нефебрилни пациенти за подобряване на неврологичните симптоми не е доказано. В ход са допълнителни проучвания относно ползата от спешно прилагане на антипиретични медикаменти.

Насоките на ESO от 2008 г. са следните:

- при наличие на пирексия (температура над 37.5°C) трябва да се търси съпътстваща инфекция (клас IV, добра медицинска практика);

- препоръчва се лечение на пирексията с парацетамол и охлаждане (клас III, ниво C);

- антибиотична профилактика не се препоръчва при имунонекомпрометирани пациенти (клас II, ниво B) [45].

Заклучение

Хипертония: бъдете внимателни; трябва винаги да сте наясно с вредните ефекти на високото и ниското кръвно налягане. Винаги най-добър е индивидуализирания подход.

Хипергликемия: препоръчва се следене на серумните нива на глюкоза. Да се прилага инсулиново титриране при нива на серумната глюкоза над 180 mg/dL (над 10 mmol/l).

Хипертермия: може да се обмисли понижаване на телесната температура, веднага след като тя достигне 37.0°C, но скоро ще бъдат налице резултати от големи рандомизирани контролирани проучвания, според които ще бъдат изработени нови стандарти.

26. Douketis J. Review: Stress hyperglycemia after ischemic stroke indicates a greater risk for death in patients without diabetes. *ACP J Club* **136**, 2002:114.
27. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* **52**, 2002:20–28.
28. Ginsberg MD. Hyperglycemia and stroke outcome: vindication of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* **52**, 2002:5–6.
29. Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* **63**, 2003:625–636.
30. Bruno A, Saha C, Williams LS, Shankar R. IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients. *Neurology* **62**, 2004:1441–1442.
31. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360**, 2009:1283–1297.
32. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA et al.; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* **6**, 2007:397–406.
33. Bruno A, Kent TA, Coull BM et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* **39**, 2008:384–389.
34. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke* **9**, 2014:246–251.
35. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke* **40**, 2009:3804–3809.
36. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS et al. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European stroke organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med* **41**, 2009:99–111.
37. Meden P, Overgaard K, Pedersen H, Boysen G. The influence of body temperature on infarct volume and thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Brain Res* **647**, 1994:131–138.
38. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* **347**, 1996:422–425.
39. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand* **122**, 2010:404–408.
40. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* **2**, 2003:410–416.
41. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346**, 2002:549–556.
42. Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke* **33**, 2002:130–134.
43. Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* **32**, 2001:1607–1612.
44. Van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM et al. EuroHYP1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* **9**, 2014:642–645.
45. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G et al.; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* **25**, 2008:457–507.

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Milija Mijajlovic, MD
Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia;
School of Medicine University of Belgrade, Serbia
6 “Dr. Subotica” Str.
11000 Belgrade, Serbia
Phone: +381 11 3064265
Fax: +381 11 2684577
E mail: milijamijajlovic@yahoo.com

Principles of Three-Dimensional Bioprinting in Medicine

Ts. Koleva¹, E. Titianova^{1,2}

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

²*Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski” – Sofia, Bulgaria*

Key words:
medicine,
3D-bioprinting

Three-dimensional bioprinting is a new method for identical reproduction of biological tissues and organs by layering living cells. The technological process consists of three stages: (1) pre-bioprinting includes biopsy of the desired organ or tissue, depiction by computer (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), creation of a virtual model, selection of cell culture, broths and technology; (2) bioprinting – setting a mixture of selected cells, broths and bioink in a special printer (Inkjet, Microextrusion or Laser-assisted), incubation and conversion of the mixture into a tissue with a subsequent nano-dimensional multi-layer printing of the target CT/MRI image; (3) post-bioprinting – a process of a biological stabilization of the resulting organ or tissue. The creation of biomaterials is achieved through different approaches: biomimicry (cultivation of identical microcellular and extracellular structures), autonomous self-assembly (through embryonic embedded replication of the corresponding cells, tissues and organs) and building “mini tissues” by integrating miniature structural and functional components. Nowadays, the application of the method is mostly experimental (for testing drugs, analyzing chemical, biological and toxic agents) and clinically limited in transplantology. It has been shown that a skin, bone, cartilage, and other tissues and some organs (ear, trachea, heart valves, blood vessels, etc.) can be successfully bioprinted. Recently the first human embryonic neural stem cells, GABAergic neurons and spontaneously active neural networks have been also reproduced. However the full bioprinting of liver and kidney is still incomplete.

Regardless the advantages of 3D-bioprinting (greater resistance of the organ, no risk of rejection and no need for immunosuppressive therapy), the method is still not routinely used mainly because of its very high price and the need for highly qualified multidisciplinary team. In the future, it is expected 3D-bioprinting to be combined with mini-invasive personalized robotic systems.

Принципи на триизмерното биопринтиране в медицината

Цв. Колева¹, Е. Тутянова^{1,2}

¹*Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, Военномедицинска академия – София*

²*Медицински факултет при Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ – София, България*

Ключови думи:
медицина,
3D биопринтиране

Триизмерното биопринтиране е нов метод за идентично възпроизвеждане на биологични тъкани и органи чрез насляване на живи клетки. Технологичният процес се състои от три етапа: (1) пре-биопринтиране – включва биопсия от желанния орган или тъкан, изобразяването му чрез компютърна (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ), създаване на виртуален модел, избор на клетъчна култура, хранителни среди и технология; (2) биопринтиране – поставяне на смес от избраните клетъчни култури, хранителни среди и биомастило в специален принтер (мастилен, пресовачен, лазерен), инкубиране и превръщане на сместа в тъкан с последващо нано-послойно принтиране на желанния КТ/МРТ образ; (3) пост-биопринтиране – биологично стабилизиране на получения орган или тъкан. Създаването на биоматериали се постига чрез различни подходи: биомимикрия (култивиране на идентични микроклетъчни и извънклетъчни структури), автономно възпроизводство (чрез ембрионално кодирана репликация на съответните клетки, тъкани и органи) и изграждане на “мини тъкани” чрез интегриране на миниатюрни структурни и функционални компоненти. В днешно време, прилагането на метода е най-вече експериментално (за тестване на лекарства, анализиране на химични, биологични и токсични агенти) и в трансплантологията. Съобщава се за успешно биопринтиране на кожа, кости, хрущяли и други тъкани,

някои органи (ухо, трахеята, сърдечни клапи, кръвоносни съдове и др.), човешки ембрионални невронни стволони клетки, ГАВА-ергични неврони и спонтанно активни невронни мрежи. Възпроизвеждането на черен дроб и бъбреци е все още непълноценно.

Независимо от своите предимства (по-голяма устойчивост на органа, липсата на риск от отхвърляне и нужда от имunosупресивна терапия), триизмерното биопринтиране не се използва рутинно поради твърде високата си цена и необходимост от висококвалифициран мултидисциплинарен екип. Очаква се в бъдеще то да се съчетае с миниинвазивни роботизирани системи, които да бъдат персонализирани.

Brief historical data: The classic definition of “printing” is a process of repeated reproduction of identical text or other images using a printing press or peripheral device (printer) connected to a computer. Its foundations were laid in 1439 when the German goldsmith and pianist Johannes Gutenberg constructed the first mechanical printing press; by applying pressure to an inked surface he printed a pattern on a woodblock. This revolutionary discovery had a significant impact on the development of book printing, education, politics, religion and society. The world's first mechanical system was invented by the British mathematician Charles Babbage in the 19th century. By the end of the 20th century, 2D-printing dominated. It is only in the last 20 years that 3D-printing of mostly inorganic materials and objects is applied [32].

Historically, the principle of bioprinting has been known since 1986 when Chuck Hull patented a new method (U.S. Patent 4,575,330) called “stereolithography” [18]. It is based on printing thin layers of a given material under the influence of ultraviolet light, forming a solid three-dimensional structure. Three years later, the construction of different 3D-printers began. In the 1990s new materials were introduced: nanoparticles, polymer blend and powdered metals. In 1999 scientists from the Wake Forest Institute for Regenerative Medicine used a 3D printer to build a synthetic skeleton of human bladder [2] and in 2010, Organovo (San Diego, California), began manufacturing the first bioprinted blood vessels. For a short time, different tissues and organs were bioprinted, and in 2015 the first human embryonic stem cell [11].

A variation of the traditional bioprinting is the magnetic 3D-bioprinting. It uses biocompatible magnetic nanoparticles to print cells into 3D structures or cell cultures. Cells are tagged with magnetic nanoparticles (nanoshuttle) that magnetize them. Using external magnetic forces that mimic tissue structure and function, they can be quickly printed in specific 3D models [35].

Bioprinting technology. Bioprinting is a complex process involving three main stages: (1) pre-bioprinting, (2) bioprinting and (3) post-bioprinting (Table 1). Three approaches are used:

Кратки исторически данни. Класическото определение на „печатане“ (принтиране) е процес на многократно възпроизвеждане на идентичен текст или други изображения с използване на печатна преса или периферно устройство (принтер), свързан с компютър. Основите му са положени през 1439 година, когато германският златар и печетар Johannes Gutenberg конструира първата механично задвижвана печатна преса – чрез налягане върху мастилена повърхност той отпечатва зададен модел върху дървена подложка. Това революционно откритие оказва значим ефект върху развитието на книгопечатането, образованието, политиката, религията и обществото като цяло. Първият в света принтер, представляващ механично задвижван апарат, е изобретен от британския математик Charles Babbage през 19 век. До края на 20 век доминира двуизмерното принтиране. Едва през последните 20 години се прилага триизмерно принтиране предимно на неорганични материи и обекти [32].

В исторически аспект принципът на биопринтиране е известен от 1986 година, когато Chuck Hull патентова нов метод (U.S. Patent 4,575,330), наречен „стереолитография“ [18]. Той се базира на послойно принтиране на определен материал под въздействие на ултравиолетова светлина, формирайки твърда триизмерна структура. Три години по-късно започва изграждането на различни 3-измерни принтери. През 90-те години на миналия век се въвеждат нови материали – наночастици, смесени пластмаси и метали на прах и др. През 1999 г. учени от Wake Forest Institute for Regenerative Medicine използват 3D принтер за изграждане на синтетичен скелет на човешки пикочен мехур [1], а през 2010 г. компанията Organovo от Сан Диего (Калифорния) започва производство на първите биопринтирани кръвоносни съдове. За кратко време се биопринтират различни тъкани и органи, а през 2015 г. – и първата човешка ембрионална стволова клетка [11].

Разновидност на традиционното биопринтиране е магнитното триизмерно биопринтиране. При него се използват биосъвместими магнитни наночастици за отпечатване на клетки в

- *Biomimicry* – cultivation of identical microcellular and extracellular structures [18, 20, 34].

- *Autonomous self-assembly* – it is performed by embryonic embedded replication of the corresponding cells, tissues and organs [32]. Depending on their type, the cells create their own extracellular matrices. By cell signaling, sorting and modeling, they reproduce the tissue structure and function of the organ of origin (the so-called “scaffold-free” model) using their own cellular “spheroids” [30].

- *Building “mini-tissues”* – by integrating miniature structural and functional components [32].

Pre-bioprinting includes a biopsy of the desired organ or tissue. It starts with imaging the target structure by computer (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), creation of a virtual model, selection of the cell culture, broths and technology. At this stage, the main used approach is biomimicry for cultivation of identical microcellular and extracellular structures [15, 19, 22, 32].

The second stage is the *actual bioprinting*. In a special bioprinter (Inkjet, Microextrusion or Laser-assisted), a suitable broth, mixture of selected cells and bioink are placed. Incubation and conversion of the mixture into a tissue with a subsequent nano-dimensional multi-layer printing of the target CT/MRI image are performed [4, 8, 32].

The process finishes with *post-bioprinting* and biological stabilization of the organ or tissue. The end product is an identical copy of the required model, possessing to a great extent (except for kidney and liver) the anatomical and functional characteristics of the original organs and tissues [7, 32].

There are several principal differences between 3D-printing and bioprinting, which are shown in Table 2.

Regardless of the technological improvement of the bioprinting process observed in recent years, there are still a number of technological barriers related to creating a stable bioink, a suitable bio-environment for reproducing functional tissues and organs, minimisation and personalisation of printers, etc. [24].

3D структури или клетъчни култури. Клетките се маркират с магнитни наночастици (nanoshuttle), които ги магнетизират. С помощта на външни магнитни сили, които имитират тъканна структура и функция, те могат да бъдат бързо отпечатани в специфични 3D модели [35].

Технология на биопринтере. Биопринтереването е сложен процес, включващ три основни етапа – (1) пре-биопринтереване, (2) биопринтереване и (3) пост-биопринтереване (таблица 1). Използват се три подхода:

- *биомимикрия* – култивиране на идентични микроклетъчни и извънклетъчни структури [17, 33];

- *автономно възпроизводство* – осъществява се чрез ембрионално кодирана репликация на съответни клетки, тъкани и органи [32]. В зависимост от своя вид клетките създават собствени извънклетъчни матрици. Чрез клетъчно сигнализиране, подреждане и моделиране те възпроизвеждат тъканната микроархитектоника и функцията на органа, от който произхождат (т.нар. “scaffold-free” модел), използвайки собствени клетъчни „сфероиди“ [30].

- *изграждане на „мини тъкани“* – чрез интегриране на миниатюрни структурни и функционални компоненти [32].

Пре-биопринтереването включва биопсия на желан орган или тъкан. Започва се с изобразяване на таргетната структура чрез компютърна (КТ) или магнитнорезонансна (МРТ) томография, създаване на виртуален модел, селекция на клетъчни култури, хранителни среди и подбор на подходящи технологии. През този етап основният подход, който се използва, е биомимикрията за култивиране на идентични микроклетъчни и извънклетъчни структури [15, 19, 22, 32].

Вторият етап представлява същинското *биопринтереване*. В специален биопринтер (мастилен, пресовачен или лазерен) се поставя подходяща хранителна среда, смес от избрани клетки и биомасило. Извършва се инкубиране и преобразуване на сместа в тъкан с последващо нано-последователно триизмерно принтериране на таргетния КТ/МРТ образ [4, 8, 32].

Процесът завършва с *пост-биопринтереване*

Table 1. Schematic representation of the 3D-bioprinting main stages [32]

Таблица 1. Схематично представяне на основните етапи на триизмерното биопринтереване [32]

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 6
Imaging	Design approach	Material selection	Cell selection	Bioprinting	Application
X-ray	Biomimicry	Synthetic polymers	Differentiated cells	Inkjet	Maturation
CT	Self-assembly	Natural polymers	Pluripotent stem cells	Microextrusion	Implantation
MRI	Mini-tissues	Extracellular matrix	Multipotent stem cells	Laser-assisted	In vivo testing

Table 2. Differences between 3D-printing and bioprinting
Таблица 2. Различия между триизмерното принтиране и биопринтиране

3D-printing / 3D принтиране	3D-bioprinting / 3D биопринтиране
<ul style="list-style-type: none"> Plastic is used. / Използва се пластмаса. 	<ul style="list-style-type: none"> A bioink is used. / Използва се биомасило.
<ul style="list-style-type: none"> There is a risk of the graft rejection. / Съществува риск от отхвърляне на графта. 	<ul style="list-style-type: none"> There is no graft rejection reaction. / Липсва реакция на отхвърляне на трансплантанта.
<ul style="list-style-type: none"> Applied in aerospace, architecture, art, medicine, fashion, jewelry, education, science, etc. / Прилага се в космическата индустрия, архитектурата, изкуството, медицината, в модната индустрия, бижутерия, обучение, наука и др. 	<ul style="list-style-type: none"> Applied experimentally (for drug testing, chemical, biological and toxic agents) and in transplantology. / Прилага се експериментално (за тестване на лекарства, анализиране на химични, биологични и токсични агенти) и в трансплантологията.

Application. Nowadays, the use of three-dimensional bioprinting is primarily experimental and rarely clinical. In experimental conditions, drugs and chemical substances are being tested on bioprinting tissues and mini organs (hearts, liver, lungs, etc.), eliminating the need for experimental animals [5]. Magnetic three-dimensional bioprinting is mainly used in the pharmaceutical industry to screen for cardiovascular toxicity caused by drugs and drug substances. In clinical practice the application of three-dimensional bioprinting is limited to multi-layer skin, bones, vascular grafts, trachea, heart tissue and valves printing, etc. [24, 32].

A revolutionary achievement is the bioprinting of stem cells and, in particular, of embryonic stem cells [11]. Their main problem is the exact reproduction, maintenance of cellular activity, proliferative capabilities for pluripotent stem cells. By encapsulation of embryonic human stem cells in gelatin methacrylamide-based hydrogel, Levato et al. [29] created a high percentage (about 90%) of stem cells with up to 3 days viability after bioprinting, allowing the creation of different bones and cartilage. In 2016, GABAergic neurons and spontaneously active neural networks were reproduced, revealing the prospect of producing functionally active nerve tissue [13, 14].

Bioprinting of skin. This is one of the most developed directions in this area. 3D bioprinted skin has the same shape and elasticity as the original [28, 31]. Portable devices for local bioprinting of autologous skin graft on the damaged skin area have already been designed. In 2016, “L’Oreal” and “Poietis” announced a new project for a three-dimensional bioprinting of a hair follicle that could be used for hair transplantation and hair production.

Bioprinting of bones and cartilage. The aim is bioprinting of bones and cartilage with high precision (over 96%) using a biomaterial mainly from human umbilical and mesenchymal stem cells, osteoblasts

and biologically stabilized on obtained organ or tissue. The final product is an identical copy of the task model, as in a large degree (with exclusion of kidney and black lung) it possesses all anatomical and functional characteristics of the original organs and tissues [7, 32].

There are several principle differences between three-dimensional printing and bioprinting, which are shown in Table 2.

Independently of technological perfection of the bioprinting process, the lack of progress in the last few years, all still exist technological barriers, relating to the creation of a stable bio-ink, suitable bio-environment for the production of functionally good reproducing tissues and organs, minimization and personalization of printing on printers and others [24].

Приложение. В наши дни прилагането на триизмерно биопринтиране е предимно експериментално и рядко клинично. В експериментални условия все по-често се тестват лекарства и химически субстанции върху биопринтирани тъкани и мини органи (сърца, черен дроб, бели дробове и др.), което елиминира нуждата от опитни животни [5]. Магнитното триизмерно биопринтиране се използва предимно във фармацевтичната промишленост за скрининг на сърдечно-съдова токсичност, причинена от лекарства и лекарствени субстанции. В клиничната практика триизмерното биопринтиране се прилага ограничено – принтират се многослойна кожа, кости, съдови графтове, трахея, сърдечна тъкан и клапи и др. [24, 32].

Революционно постижение е биопринтирането на *стволови клетки* и в частност на *ембрионални човешки стволни клетки* [11]. При тях основен проблем е точното възпроизводство, запазването на клетъчната активност и нейните пролиферативни и плурипотентни възможности. Чрез капсулиране на ембрио-

and etc. [6, 12, 37]. There is a need to improve the physical properties of the used bioink [24].

Blood vessels, heart valves and muscles.

Bertassoni et al. [3] successfully bioprinted a blood vessel network, improving the metabolic transport and the formation of endothelial monolayers. Heart valves (most successful for the aortic valve), myocardial tissue, arteries and veins, grafts are produced for the cardiac surgery [9, 10, 16, 23, 26, 34].

Bioprinting of liver. This is a strategic direction that opens new perspectives on transplantology: bioprinting of hepatic tissue does not require the use of liver from live or death donor [24, 39]. Hepatocytes and stem hepatocyte derivatives are most commonly used for bioink [2]. Although the bioprinted organ may have the recipient's shape and size, complete functional compatibility has not been achieved yet [20]. Modern technology uses a hepatic tissue-like structure called "canaliculi", which mixed with primary hepatocytes, is placed in a collagen matrix. The functional properties of the resulting mixture are assessed, and the end product (liver cells, liver tissue, bile duct) can be stored for up to 4 weeks [24]. By perfecting the technology, it is expected to create a fully functional and functionally active liver which will have a significant impact on the development of liver transplantology in adults and children.

Bioprinting of kidney. At the end of 2016, Kimberly and co-authors [25] reported for bioprinting of proximal renal tubules, incorporated into an extracellular matrix with perfusion tissue and survival within two to three months. The epithelial barrier may be disturbed by a dose-dependent mechanism following administration of nephrotoxins and cyclosporine A. It is believed that this will contribute to the creation of a functionally active bioprinted kidney that has not been achieved yet [24, 36].

Other tissues and organs. Modern technology allows each tissue or organ to be three-dimensionally bioprinted. Successful creation of ear, leg, trachea, lung, etc. have been reported. [24, 32]. Their application is mostly experimental.

Ethical issues. The development of biotechnology and tissue engineering is interdisciplinary [21], posing a number of ethical issues. Vermuelen et al. [38] describe the advantages and disadvantages of the three-dimensional bioprinting through the prism of the ethical code. A major advantage of the method is that it can replace the need for a donor in transplantology without risk of rejection. It is an alternative to animal experiments and can be used in minors. On the other hand, there are a number of religious and other limitations that should be complied with. There is still no international consensus

нални човешки стволони клетки в желатин-метакриламид базирано биологично мастило, Levato и съавт. [29] създават висок процент (около 90%) жизнеспособни стволони клетки с годност до 3 дни след биопринтирането, което позволява създаване на различни по големина кости и хрущяли. През 2016 г. са репродуцирани GABA-ергични неврони и спонтанно активни неврални мрежи, което открива перспектива за произвеждане на функционално активна нервна тъкан [13, 14].

Биопринтиране на кожа. Това е едно от най-развитите направления в тази област. Триизмерно биопринтираната кожа има същата форма и еластичност като оригинала [28, 31]. Вече са конструирани портативни апарати за локално биопринтиране на автоложен кожен графт върху кожния участък, който е увреден. През 2016 г. фирмите „L'Oreal“ и „Poietic“ съобщават за нов проект за триизмерно биопринтиране на космен фоликул, което би могло да се използва за присаждане и производство на коса.

Биопринтиране на кости и хрущяли. То цели биопринтиране на кости и хрущяли с висока точност (над 96%), като за целта се използва биоматериал предимно от човешки умбиликални и мезенхимни стволони клетки, остеоласти и др. [6, 12, 37]. Отчита се необходимост от подобряване на физичните свойства на използваното биомастило [24].

Кръвоносни съдове, сърдечни клапи и мускули. Bertassoni и съавт. [3] успешно биопринтират мрежа от кръвоносни съдове, като подобряват метаболитния транспорт и формирането на ендотелни монослоеви. За целите на кардиохирургията се произвеждат сърдечни клапи (най-успешно за аортната клапа), миокардна тъкан, артерии и вени, графтове [9, 10, 16, 23, 26, 34].

Биопринтиране на черен дроб. Това е стратегическо направление, което открива нови перспективи пред трансплантологията – чрез биопринтиране на чернодробна тъкан не се налага ползване на черен дроб от жив донор или орган от починал [24, 39]. За биомастило най-често се използват хепатоцити и стволони хепатоцитни деривати [2]. Въпреки, че биопринтираният орган може да притежава формата и размерите на черния дроб на реципиента, все още не е постигната пълна функционална съвместимост [20]. Съвременните технологии използват подобна на чернодробна тъкан структура, наречена „canaliculi“ (каналчета), която смесена с първични хепатоцити, се поставя в колагенов матрикс. Оценяват се функционалните възможности на получената смес, като крайният продукт (чернодробни клетки, чернодробна тъкан, жлъчно каналче) може да се съхрани до

on the issues of three-dimensional bioprinting, which at this stage is not routinely applied in clinical practice. The method is associated with large financial costs that are unbearable for the patient. Clinical trials are needed to undoubtedly prove that biotransplants fit morphologically and functionally to replace the injured tissue or organ. There are additional requirements for the material and human resources associated with the transplantation process that are to be formulated and internationally accepted [21].

In conclusion, three-dimensional bioprinting contributes to significant advances in medicine and tissue engineering. By creating innovative bio-materials adapted and used to print three-dimensional objects, the original tissues and organs can be successfully replaced by more persistent and even improved biological copies. In the future, 3D bioprinting is expected to be combined with mini-invasive personalized robotic systems.

Despite the great advances in bioprinting technology and the significant benefits of bio-products (greater resistance of the organ, no risk of rejection and no use of immunosuppressive therapy), the method is still not routinely used mainly because of its very high price and the need of highly qualified multidisciplinary team.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. "Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty". *Lancet* **367**, 2006: 1241–1246
- Bale SS, Vernetti L, Senutovitch N, Jindal R, Hegde M, Gough A, McCarty WJ, Bakan A, Bhushan A, Shun TY, et al. In vitro platforms for evaluating liver toxicity. *Exp Biol Med* **239**, 2014:1180–1191.
- Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, Nikkiah M, Hjortnaes J, Cristino AL, Barabaschi G, Demarchi D, Dokmeci MR, Yang Y, Khademhosseini A. Hydrogel bioprinted micro-channel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip* **14**, 2014:2202–2011.
- Campbell PG, Miller ED, Fisher GW, Walker LM, Weiss LE. Engineered spatial patterns of FGF-2 immobilized on fibrin direct cell organization. *Biomaterials* **26**, 2005:6762–6770.
- Chang R, Emami K, Wu H, Sun W. Biofabrication of a three-dimensional liver micro-organ as an in vitro drug metabolism model. *Biofabrication* **2**, 2010:045004.
- Chen W, Zhou H, Tang M, Weir MD, Bao C, Xu HH. Gas-foaming calcium phosphate cement scaffold encapsulating human umbilical cord stem cells. *Tissue Eng Part A* **18**, 2012:816–827.
- Cohen DL, Malone E, Lipson H, Bonassar LJ. Direct freeform fabrication of seeded hydrogels in arbitrary geometries. *Tissue Eng* **12**, 2006:1325–1335.
- Cui X, Boland T, Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat Drug Deliv Formul* **6**, 2012:149–155.
- Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *J Biomed Mater Res A* **101**, 2013:1255–1264.
- Duan B, Kapetanovic E, Hockaday LA, Butcher JT. Three-

4 седмици [24]. Чрез усъвършенстване на технологията се очаква да се създаде пълноценен и функционално активен черен дроб, което безспорно ще окаже значимо въздействие върху развитието на чернодробната трансплантология при възрастни и деца.

Биопринтиране на бъбрек. В края на 2016 год. Kimberly и съавтори [25] съобщават за биопринтиране на проксимални бъбречни тубули, които са вградени в извънклетъчен матрикс с перфузионна тъкан и преживяемост до два-три месеца. След прилагане на нефротоксини и циклоспорин А, епителиалната бариера може да се наруши по дозозависим механизъм. Смята се, че това ще допринесе до създаването на функционално активен биопринтиран бъбрек, което на този етап не е постигнато [24, 36].

Други тъкани и органи. Съвременната технология позволява всяка тъкан или орган да бъдат триизмерно биопринтирани. Съобщава се за успешно създаване на ухо, крак, трахея, бял дроб и др. [24, 32]. Тяхното приложение е предимно експериментално.

Етични проблеми. развитието на биотехнологиите и тъканното инженерство е интердисциплинарно [21], като поставя редица етични проблеми. Vermuelen и съавт. [38] описват предимствата и недостатъците на триизмерното биопринтиране през призмата на етичния кодекс. Основно предимство на метода е, че може да замести изцяло нуждата от донор при необходимост от трансплантация без риск от отхвърляне. Той е алтернатива на експериментите с животни и може да се прилага при непълнолетни пациенти. От друга страна, налице са редица религиозни и други ограничения, които следва да бъдат съобразени. Все още не съществува международен консенсус по проблемите на триизмерното биопринтиране, което на този етап не се прилага рутинно в клиничната практика. Методът е свързан с големи финансови разходи, които са непосилни за редовия пациент. Необходими са клинични проучвания, които безспорно да докажат, че биотрансплантантите са морфологично и функционално годни да заместят увредената тъкан или орган. Съществуват и допълнителни изисквания към материалния и човешкия ресурс, свързани с процеса на трансплантация, които предстоят да бъдат формулирани и международно приети.

В заключение, триизмерното биопринтиране допринася за значителен напредък в медицината и тъканното инженерство. Чрез създаване на иновативни биоматериали, адаптирани и използвани за отпечатване на триизмерни обекти, оригиналните тъкани и органи могат да бъдат успешно заместени с по-устойчиви и

- dimensional printed trileaflet valve conduits using biological hydrogels and human valve interstitial cells. *Acta Biomater* **10**, 2014:1836–1846.
11. Duarte Campos DF, Blaeser A, Weber M, Jakel J, Neuss S, Jahn-Dechent W, Fischer H. Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid. *Biofabrication* **5**, 2013:015003.
 12. Gao G, Schilling AF, Yonezawa T, Wang J, Dai G, Cui X. Bioactive nanoparticles stimulate bone tissue formation in bioprinted three-dimensional scaffold and human mesenchymal stem cells. *Biotechnol J* **9**, 2014:1304–1311.
 13. Gu Q, Tomaskovic-Crook E, Lozano R, Chen Y, Kapsa RM, Zhou Q, Wallace GG, Crook JM. Functional 3D Neural Mini-Tissues from Printed Gel-Based Bioink and Human Neural Stem Cells. *Adv Healthc Mater* **12**, 2016:1429–1438.
 14. Gu Q, Tomaskovic-Crook E, Lozano R, Chen Y, Kapsa RM, Zhou Q, Wallace GG, Crook JM. Stem Cell Bioprinting: Functional 3D Neural Mini-Tissues from Printed Gel-Based Bioink and Human Neural Stem Cells. *Adv Healthc Mater* **12**, 2016:1428.
 15. Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev* **54**, 2002:13–36.
 16. Hockaday LA, Kang KH, Colangelo NW, Cheung PY, Duan B, Malone E, Wu J, Girardi LN, Bonassar LJ, Lipson H, Chu CC, Butcher JT. Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication* **4**, 2012:35–39.
 17. Huh D, Torisawa YS, Hamilton GA, Kim HJ, Ingber DE. Microengineered physiological biomimicry: organs-on-chips. *Lab Chip* **12**, 2012:2156–2164.
 18. Hull CW. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. US 4575330 A (Google Patents, 1986).
 19. Hull CW. Method of and apparatus for forming a solid three-dimensional article from a liquid medium. WO 1991012120 A1 (Google Patents, 1991).
 20. Ikegami T, Maehara Y. Transplantation: 3D printing of the liver in living donor liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **10**, 2013:697–698.
 21. Ingber DE, Mow CV, Butler D, Niklason L, Huard J, Mao J, Yannas I, Kaplan D, Vunjac-Novacovic G. Tissue engineering and developmental biology: going biomimetic. *Tissue Eng* **12**, 2006:3265–3283.
 22. Iwami K, Noda T, Ishida K, Morishima K, Nakamura M, Umeda N. Bio rapid prototyping by extruding/aspirating/refilling thermoreversible hydrogel. *Biofabrication* **2**, 2010:014108.
 23. Jana S, Lerman A. Bioprinting a cardiac valve. *Biotechnol Adv* **33**, 2015:1503–1521.
 24. Jipeng Li, Mingjiao C, Xianqun F, Huifang Z. Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. *J Transl Med* **14**, 2016:271.
 25. Kimberly A, David B, Mark A. Bioprinting of 3D Convoluted Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips. *Scientific Reports* **6**, 2016:34845.
 26. Kolesky DB, Truby RL, Gladman AS, Busbee TA, Homan KA, Lewis JA. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Adv Mater* **26**, 2014:3124–3130.
 27. Kruth JP. Material in-process manufacturing by rapid prototyping techniques. *CIRP Annals-Manufacturing Technology* **40**, 1991: 603–614.
 28. Lee V, Singh G, Trasatti JP, Bjornsson C, Xu X, Tran TN, Yoo SS, Dai G, Karande P. Design and fabrication of human skin дори подобрени биологични копия. Очаква се в бъдеще триизмерното биопринтере да се съчетае с миниинвазивни роботизирани системи, които да бъдат персонализирани.

Независимо от големия напредък в технологията на биопринтере и значимите предимства на биопроductите (по-голяма устойчивост, липса на риск от отхвърляне и използване на имunosupресивна терапия), методът не се прилага рутинно поради твърде високата си цена и необходимост от висококвалифициран мултидисциплинарен екип.

Конфликт на интереси: Авторите декларират, че няма конфликт на интереси.

- by three-dimensional bioprinting. *Tissue Eng Part C Methods* **20**, 2014:473–484.
29. Levato R, Visser J, Planell JA, Engel E, Malda J, Mateos-Timoneda MA. Biofabrication of tissue constructs by 3D bioprinting of cell-laden microcarriers. *Biofabrication* **6**, 2014:035020.
 30. Marga F, Neagu A, Kosztin I, Forgacs G. Developmental biology and tissue engineering. *Birth Defects Res. C Embryo Today* **81**, 2007:320–328.
 31. Michael S, Sorg H, Peck CT, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, Vogt PM, Reimers K. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS ONE* **8**, 2013:e57741.
 32. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology* **32**, 2014:773–785.
 33. Reed E.J, Klumb L, Koobatian M, Viney C. Biomimicry as a route to new materials: what kinds of lessons are useful? *Philos Trans A Math Phys. Eng. Sci* **367**, 2009:1571–1585.
 34. Skardal A, Zhang J, Prestwich G.D. Bioprinting vessel-like constructs using hyaluronan hydrogels crosslinked with tetrahedral polyethylene glycol tetracrylates. *Biomaterials* **31**, 2010:6173–6181.
 35. Souza GR, Molina JR, Raphael RM, Ozawa MG, Stark DJ, Levin CS, Bronk LF, Ananta JS, Mandelin J, Georgescu M, Bankson JA, Gelovani JG, Killian TC, Arap W, Pasqualini R. Three-dimensional tissue culture based on magnetic cell levitation. *Nat Nanotechnol* **5**, 2010:291–296.
 36. Steer DL, Nigam SK. Developmental approaches to kidney tissue engineering. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* **286**, 2004:F1–F7.
 37. Thein-Han W, Xu HH. Prevascularization of a gas-foaming macroporous calcium phosphate cement scaffold via coculture of human umbilical vein endothelial cells and osteoblasts. *Tissue Eng Part A* **19**, 2013:1675–1685.
 38. Vermeulen N, Haddow G, Seymour T, Faulkner-Jones A, Shu W. 3D bioprint me: a socioethical view of bioprinting human organs and tissues. *J Med Ethics* 2017:1–7.
 39. Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, Samaan M, Egtesad B, Quintini C, Miller C, Yerian L, Klatter R. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* **19**, 2013:1304–1310.

Address for correspondence:

Ts. Koleva, MD
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System,
Military Medical Academy,
3 Georgi Sofiiski Blvd., 1606 Sofia, Bulgaria
E-mail: koleva.cvetomila@gmail.com

Адрес за кореспонденция:

Д-р Цв. Колева
Клиника „Функционална диагностика
на нервната система“,
Военномедицинска академия
Бул. „Г. Софийски“ 3, 1606 София
E-mail: koleva.cvetomila@gmail.com

Penumbra System

ACE 68 Reperfusion Catheter

• **Beveled Tip**
Improves navigation

• **Optimised PTFE Liner**
Increases shaft flexibility

• **Extended Flexible Distal Shaft**
Enhances tracking through tortuosity

• **16 Transitions**
Enables 1:1 force transmission

• **Unique Coil Winding Geometry**
Creates optimal tracking profile

• **New Proximal Polymer Segment**
Maximises pushability

• **Pump MAX with High-Flow Aspiration Tubing**
Enables maximum aspiration

Penumbra 

www.penumbrainc.com

NATIONAL CONSENSUS for Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

At the initiative of
The Bulgarian Society
of Endovascular Therapy



НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт

По инициатива на
Българското дружество
по ендоваскуларна терапия

Edited by

Assoc. Prof. I. Petrov, MD, PhD
President of the Bulgarian Society
of Endovascular Therapy and
National Consultant in Cardiology

Acad. Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
President of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Prof. S. Andonova, MD, PhD, DSc
National Consultant in Interventional Neurology
and Chairman of the Section of Strokes
of the Bulgarian Society of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics

Prof. L. Grozdinski, MD, PhD, DSc
President of the Bulgarian National Society
of Angiology and Vascular Surgery

Corr. Member Prof. N. Petrov, MD, PhD, DSc
President of the Society
of Anesthesiologists in Bulgaria
and National Consultant
in Anesthesiology and Intensive Care

Prof. K. Guirov, MD, PhD
National Consultant in Vascular Surgery
and Member of the Board
of the Bulgarian National Society
of Vascular, Endovascular Surgery and Angiology

Prof. A. Postadjan, MD, PhD
President of the Bulgarian
Society of Cardiology

Prof. L. Spassov, MD, PhD
Dean of the Faculty of Medicine,
Sofia University „St. Kliment Ohridski“

Под редакцията на

Доц. И. Петров, г.м.
Председател на Българското дружество
по ендоваскуларна терапия
и национален консултант по кардиология

Акад. проф. Е. Титянова, г.м.н.
Председател на Българската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика

Проф. С. Андонова, г.м.н.
Национален консултант по интервенционална
неврология и председател на Секция
по инсулти към Българската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика

Проф. Л. Гроздински, г.м.н.
Председател на Българското национално
дружество по ангиология и флебология

Чл.-кор. проф. Н. Петров, г.м.н.
Председател на Дружеството на
анестезиолозите в България
и национален консултант по анестезиология
и интензивно лечение

Проф. К. Гуров, г.м.
Национален консултант по съдова хирургия
и член на Управителния съвет на Българското
национално дружество по съдова
и ендоваскуларна хирургия и ангиология

Проф. А. Постаджиян, г.м.
Председател на Дружеството
на кардиолозите в България

Проф. Л. Спасов, г.м.
Декан на Медицински факултет при
Софийски университет „Св. Климент Охридски“

The consensus was discussed and adopted
on October 1, 2016 during the Second National
Congress of the Bulgarian Society of
Neurosonology and cerebral hemodynamics
with international participation

Консенсусът е обсъден и приет
на 1 октомври 2016 г. по време на Втория
национален конгрес на Българската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика
с международно участие.

Sofia

София

ISBN 978-619-90419-4-9

National Consensus for Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

At the initiative of:

Bulgarian Society of Endovascular Therapy

Edited by:

**I. Petrov, E. Titianova, S. Andonova, L. Grozdinski,
N. Petrov, K. Guirov, A. Postadjan, L. Spassov**

Panel of experts:

**I. Petrov, E. Titianova, S. Andonova, L. Grozdinski,
N. Petrov, K. Guirov, A. Postadjan, L. Spasov, T. Eftimov,
M. Klisurski, I. Velcheva, B. Stamenov, R. Kalpachki,
E. Odiseeva, V. Velchev, S. Karakaneva, Iv. Petrov**

Key words:

acute ischemic stroke,
endovascular therapy,
mechanical thrombectomy,
stent retriever,
thrombolysis,
thrombectomy.

The consensus summarizes international and national criteria for endovascular and neurointerventional treatment of patients with acute ischemic stroke and the possibilities for their application in Bulgaria.

The protocol is based on the results from main randomized trials in the field of endovascular treatment of acute ischemic stroke, their advantages and disadvantages (angiographical, endovascular and clinical) to minimize the patient's risk. Referred are the mandatory criteria for training and certification of endovascular specialists, indications and contraindications for the procedure, the types of methods and overall organization of the stroke units and stroke centers for interventional procedures.

Национален консенсус за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт

По инициатива на:

Българското дружество по ендоваскуларна терапия

Под редакцията на:

**И. Петров, Е. Титянова, С. Андонова, Л. Гроздински,
Н. Петров, К. Гуров, А. Постаджиян, Л. Спасов**

Експертна група:

**И. Петров, Е. Титянова, С. Андонова, Л. Гроздински,
Н. Петров, К. Гуров, А. Постаджиян, Л. Спасов, Т. Ефтимов,
М. Клисурски, И. Велчева, Б. Стаменов, Р. Калпачки,
Е. Огисеева, В. Велчев, С. Каракънева, ИВ. Петров**

Ключови думи:

ендоваскуларна терапия,
механична тромбекто-
мия, остър исхемичен
мозъчен инсулт, стент
ретривър, тромболиза,
тромбоаспирация

Консенсусът обобщава международните и националните критерии за ендо-
васкуларно и невроинтервенционално лечение на болни с остър исхемичен
мозъчен инсулт и възможностите за приложението им в Република България.

Протоколът се базира на информацията от значими рандомизирани проуч-
вания за ендоваскуларно лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт, техни-
те предимства и недостатъци (ангиографски, ендоваскуларни и клинични) за
минимизиране на пациентския риск. Посочени са задължителните критерии за
обучение и сертифициране на ендоваскуларните специалисти, показанията и
противопоказанията за провеждане на процедурата, видовете методи и общата
организация за ендоваскуларно лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт и
центровете за интервенционални процедури.

Острият мозъчен инсулт е спешно състояние в медицината. Той е резултат от остро нарушение на мозъчното кръвообращение, което може да доведе до смърт или до тежки и необратими морфологични и функционални увреждания на централната нервна система. Необходима е спешна хоспитализация и незабавно диференцирано лечение, целящо постигане на своевременно реканализация, функционална стабилност, пълно възстановяване на неврологичния дефицит или неговото предотвратяване.

Механичната тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) е диференциран ендоваскуларен метод за реканализация чрез отстраняване на тромба при обструкция на голям артериален съд (интракраниална оклузия на дисталната част на вътрешна сънна артерия (ВСА) и/или средна мозъчна артерия (СМА), включително M₂ сегмент). Използването му позволява удължаване на терапевтичния прозорец за реканализация, който при интравенозната тромболиза (ИВТ) е ограничен до 3–4.5 часа от началото на симптомите. Механичната тромбектомия се осъществява от интердисциплинарен екип, ангажиращ различни специалисти – невролози, интервенционални/ендоваскуларни специалисти, неврохирурзи, съдови хирурзи, кардиолози, рентгенолози, анестезиолози, неврорехабилитатори и др.

Настоящият консенсус обобщава опита от експерименталното и клиничното приложение на метода и се базира на действащия международен консенсус, приет от Европейската организация по инсулти (ESO), Европейската организация по минимално инвазивно неврологично лечение (ESMINT), Европейската организация по неврорадиология (ESNR) и Европейската Академия по неврология (EAN). Той е съобразен с изискванията на Министерството на здравеопазването към органи-

зационните структури, дейностите и човешкия ресурс за прилагане на интервенционално лечение при мозъчен инсулт (Заповед № РД–01–213/28.06.2016 г.), с медицинските стандарти по „Нервни болести“, „Неврохирургия“, „Анестезия и интензивно лечение“ и „Спешна медицина“. Консенсусът служи за практическо ръководство на поведение, което е предпоставка за ранна диагноза, избор на правилен терапевтичен подход при остър исхемичен инсулт в резултат на оклузия на голям артериален съд и дългосрочно проследяване на пациентите, при които е проведена спешна ревакуларизация. Прилагането му от различни специалисти допринася за високо качество на диагностичните, лечебните и профилактичните здравни услуги във всички звена в доболничната и болничната помощ, които са съобразени с нивото на компетентност на здравното заведение и локализацията, вида и тежестта на съдовата патология.

Консенсусът включва препоръки, базиращи се на мултицентрови рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи (**ниво на доказателства А**), едноцентрови или нерандомизирани проучвания (**ниво на доказателства В**) и експертни препоръки или терапевтични стандарти (**ниво на доказателства С**). Терапевтичните и процедурни препоръки са градиращи като задължителни (клас I), препоръчителни (клас II) и без ефект (клас III).

Консенсусът съдържа три раздела. Те включват информация за ендоваскуларното лечение при остър исхемичен инсулт, индикациите за механична тромбектомия, изискванията към организационните структури, дейности и човешкия ресурс и принципите на поведение. Той подлежи на периодична актуализация при настъпили съществени промени в националните и международните медицински стандарти и алгоритми на поведение.

Раздел първи

МЕХАНИЧНА ТРОМБЕКТОМИЯ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ. КРИТЕРИИ ЗА ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ

1.1. МЕХАНИЧНА ТРОМБЕКТОМИЯ

Системна (венозна) тромболиза чрез използване на rt-PA понастоящем е единственото базирано на доказателства диференцирано медикаментозно лечение на исхемичен мозъчен инсулт в острата му фаза, но то има ограничена ефикасност при инсулти в резултат

на оклузия на проксималния сегмент на вътрешната сънна артерия – успешна реперфузия се постига едва при 10%, а при оклузия на средна мозъчна артерия – тя е средно 30%. Ограниченият терапевтичен прозорец, честата реоклузия и незадоволителните резултати при тези пациенти са причина за търсене на други методи за лечение.

Механичната тромбекстракция е ендovasкулярно отстраняване на кръвен съсирек от кръвоносен съд в мозъка, прилагана за лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт при строго подобрани пациенти. Процедурата включва използването на катетри за тромбаспирация (по време на ангиография) или стент-ретривъри за извличане на тромба, запушил мозъчната артерия. При механична тромбектомия реканализация се постига обичайно за няколко минути, докато при използването на фармацевтични тромболитици, дори и тези, приложени интраартериално (на мястото на оклузията), реканализацията е значимо по-бавна – до 2 часа. Използването на стент-ретривъри (извличащи стентове) подобрява темповете на реканализация в сравнение с класическата механична (Merci) ендovasкулярна емболектомия.

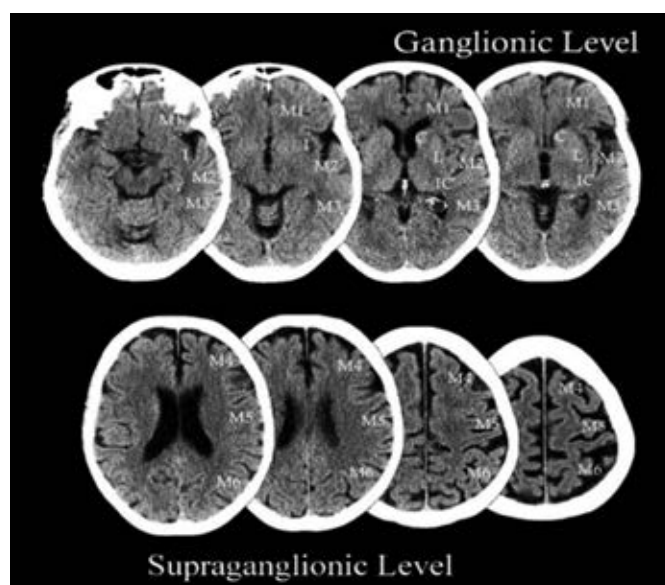
Показано е, че за крайния изход от инсулта от значение са методът на реканализация, времето до началото на тромбектомията, наличието на съчетана мозъчносъдова патология (напр. тромбоза на СМА и хомолатерална оклузия на ВСА), възрастта на пациента и видът на анестезия по време на интервенцията. Най-добри резултати се наблюдават при тромбектомия до 3.5 часа от началото на симптомите, като ползите от нея намаляват след това. Увеличаването на времето до реперфузията се свързва с намаляване на шанса за добър функционален изход (mRS 0–2), поради което процедурата се препоръчва да се при-

лага по възможност до 6-ия час от началото на инсулта.

Изборът на анестезия при провеждане на механична тромбектомия също е от значение за изхода от заболяването. Ретроспективен анализ на пациенти, получили обща анестезия или съзнателна седация, показва, че съзнателната седация се свързва с по-добър клиничен изход. Пациентите с обща анестезия имат по-висока вътреболнична смъртност и пневмония, сравнено с болните със съзнателна седация, но подобна честота на симптомните интрапаренхимни хеморагии.

Експертен консенсус на Асоциацията по невроинтервенционална хирургия (SNIS – Society of Neurointerventional Surgery) и Асоциацията на невроинтензивните специалисти (NCCS – Neurocritical Care Society) препоръчва използването на обща анестезия само при болни, които са силно ажитирани, с ниско ниво на съзнание (GCS<8), загуба на рефлексии, респираторно компрометирани и при съдови инциденти в басейна на задното мозъчно кръвообращение.

Въпреки високата болестност и смъртност, свързани с оклузия на базиларната артерия, ползите от ендovasкулярното лечение не са категорично доказани от проведените рандомизирани многоцентрови проучвания. Едноцентрови проучвания с извадка под 100 пациенти установяват при 30–48% от тях добър функционален изход след тромбектомия на базиларната артерия.



Фиг. 1. Скала ASPECTS – оценяват се два стандартни региона на територията на СМА – ниво базални ганглии (thalamus, basal ganglia, nucleus caudatus) и супраганглионерно ниво, което включва centrum semiovale и corona radiata. Разклоненията на СМА (M_1 – M_6) са на нивото на базалните ганглии, а M_4 – M_6 – на нивото на вентрикулите над базалните ядра.

1.2. КРИТЕРИИ ЗА ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ ЗА МЕХАНИЧНА ТРОМБЕКТОМИЯ

Критериите за избор на пациенти, подходящи за механична тромбектомия, са свързани с промени в образните изследвания – компютърна томография (КТ) на глава и/или КТ-ангиография, магнитнорезонансна томография (МРТ) на глава и/или магнитнорезонансна ангиография (МРА) на мозъчните артерии. Провеждането на механична тромбектомия е показано при болни с интракраниална оклузия на дисталната част на ВСА и/или ствола на СМА или M_2 сегмент. Ако неинвазивна ангиография не може да се извърши, пациентът е с NIHSS над 9 т. през първите 3 часа и над 7 т. между 3-ти и 6-ти час, се приема, че това е признак за оклузия на голяма интракраниална артерия.

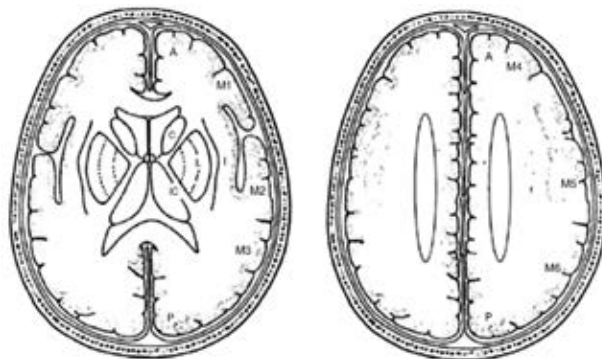
1.2.1. Определяне големината на мозъчния инфаркт чрез скалата ASPECTS

В повечето проучвания, свързани с оценка на ефективността и безопасността на механичната тромбектомия, за подбор на болните е използвана 10-точковата скала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score). Тя е разработена при стандартната КТ на глава като възпроизводим системна за оценка на ранни исхемични промени при остър исхемичен инсулт в територията на предната циркуляция. Скалата оценява два стандартни региона на територията на СМА: ниво базални ганглии (thalamus, basal ganglia, nucleus caudatus) и супраганглионерно ниво (включващо centrum semiovale и corona radiata). Оценява се площта на мозъчна промяна в най-малко два последователни среза (фиг. 1).

При липса на мозъчна исхемия и нормална КТ на глава броят на максималните точки по скалата е 10. При наличието на остра исхемия за всяка територия, посочена по-долу, се изважда по 1 точка (фиг. 2 и фиг. 3):

1. n. caudatus;
2. putamen;
3. capsula interna;
4. инсуларен кортекс;
5. M_1 – предна мозъчна кора (фронтален оперкулум);
6. M_2 – мозъчна корова зона, латерално от инсуларния кортекс (преден темпорален лоб);
7. M_3 – заден темпорален лоб;
8. M_4 – непосредствено над M_1 ;
9. M_5 – непосредствено над M_2 ;
10. M_6 – непосредствено над M_3 .

ASPECTS < 7 е показател за повишен риск от симптоматично кървене и се асоциира с

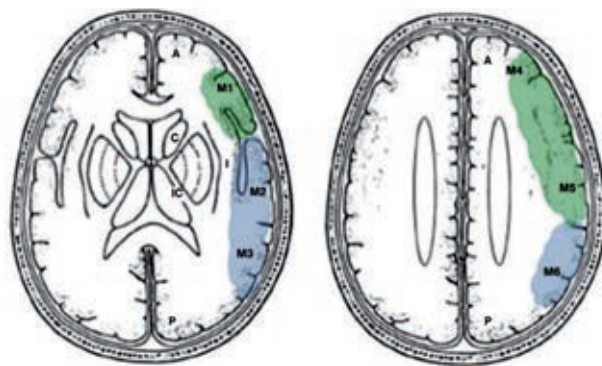


Barber et al. Lancet 2000; 355 (9216): 1670-1674.

Фиг. 2. Територии, ангажирани от патологични промени по скалата ASPECTS: A – предна циркуляция; P – задна циркуляция; C – n. caudatus; L – n. lentiformis; IC – internal capsula; I – insular ribbon. Корови зони на мозъка, кръвоснабдявани от средна мозъчна артерия (СМА): M_1 – предна; M_2 – латерално от insular ribbon; M_3 – задна; M_4 , M_5 и M_6 – предна, странична и задна част на територията на СМА непосредствено над M_1 , M_2 и M_3 ; от M_1 до M_3 – зони на нивото на базалните ганглии; от M_4 до M_6 – зони на нивото на вентрикулите непосредствено над базалните ганглии. Субкортикалните структури са разпределени в 3 точки (C, I, IC). Мозъчната кора, кръвоснабдявана от СМА, съдържа 7 точки (insular cortex, M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 и M_6).

лоша прогноза до 3-тия месец след инсулта. ASPECTS > 8 се свързва с благоприятен изход от тромболиза. Резултат 0 показва обширен инсулт, ангажиращ цялата територия на СМА. Скалата има някои ограничения, които се отнасят до:

- територия само на СМА;
- затруднена интерпретация на промените в M_2 сегмента на СМА поради артефакти по базата на черепа;
- трудно оценяване на инфаркти в граничните зони (т.нар. Watershed infarcts);
- грешно интерпретиране на възрастови субкортикални и перивентрикуларни



Фиг. 3. Предната територия на СМА (зелено) отговаря на M_1 , M_4 , M_5 област по скалата ASPECTS. Задната територия на СМА (синьо) отговаря на M_2 , M_3 , M_6 област по скалата ASPECTS.

промени в бялото мозъчно вещество;

- артефакти в образа от движение или промени в наклона.

1.2.2. Препоръки за провеждане на механична тромбектомия

- Когато е приложима, механичната тромбектомия се препоръчва до 6-ия час от началото на клиничните симптоми като добавка към интравенозната тромболиза (ИВТ) през първите 4.5 часа, за лечение на остър исхемичен инсулт с оклузия на голяма артерия в предната циркулация при строго спазване на определени критерии (Клас 1, Ниво А) (виж 2.2.2.);
- Механичната тромбектомия не трябва да пречи на започването на интравенозна тромболиза, когато тя е показана. Преценката за избор на механична тромбектомия пред ИВТ до 4.5 часа от началото на симптомите се прави от мултидисциплинарен екип (Клас 1, Ниво А);
- При показания механичната тромбектомия трябва да се извърши възможно най-скоро (Клас 1, Ниво А);
- Като средство на първи избор за механична тромбектомия се използват стент ретривъри, одобрени от местните здравни служби и МЗ (Клас 1, Ниво А);
- Други подходи и средства за тромбекто-

мия или аспирация, одобрени от местните здравни служби, могат да се използват, ако се постига бърза, пълна и безопасна реваascularизация на прицелните съдове (Клас 2, Ниво С) (виж 2.4.5.);

- Ако интравенозната тромболиза е противопоказана (пациенти на синтром с надтерапевтичен INR и др.), механичната тромбектомия се препоръчва като първо средство на избор за лечение при оклузия на големи мозъчни съдове (Клас 1, Ниво А);
- При остра оклузия на базиларната артерия се препоръчва провеждане на механична тромбектомия в добавка към интравенозната тромболиза до 6-ия час от началото на симптомите (Клас 4, Ниво С);
- Решението за започване на механична тромбектомия се взема от мултидисциплинарен екип, включващ невролог с опит в лечението на острите инсулти, неврохирург, анестезиолог и невроинтервенционалист с опит в ендоваскуларни процедури на мозъчни артерии. Процедурата трябва да се извърши в опитен център с перипроцедурни усложнения под 3%, осигуряващ адекватна грижа и невроанестезиология (Клас 4, Ниво С);
- Изборът на анестезия зависи от индивидуалната ситуация. Всички усилия трябва да бъдат положени да се избегне забавяне на тромбектомията (Клас 2, Ниво С).

Раздел втори

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ОРГАНИЗАЦИОННИТЕ СТРУКТУРИ, ДЕЙНОСТИ И ЧОВЕШКИ РЕСУРСИ

Изборът на диагностичен и терапевтичен подход при острия исхемичен мозъчен инсулт се основава на редица рандомизирани проучвания, въз основа на които са приети международни консенсуси и са създадени конкретни указания. Диагнозата остър исхемичен инсулт се базира на подробна анамнеза, соматичен статус, щателно неврологично изследване, провеждане на допълнителни кардиологични и параклинични изследвания, прилагане на невроизобразяващи (КТ/МРТ), неинвазивни (невросонографни, КТА и МРА) и инвазивни образни методи.

Съгласно Заповед на МЗ № РД-01-213/28.06.2016 специализираното интервенционално лечение при остър мозъчен инсулт се осъществява в съответствие с регламентираните изисквания, посочени в заповедта и

медицинските стандарти по „Нервни болести“, „Неврохирургия“, „Анестезия и интензивно лечение“, „Образна диагностика“ и „Физикална и рехабилитационна медицина“. То се осъществява във Високотехнологичен мозъчносъдов център, отговарящ на следните изисквания:

2.1. ОРГАНИЗАЦИЯ

2.1.1. Лечебните заведения създават необходимата организация в структурите за спешна медицинска помощ в обхвата на специалността „Спешна медицина“ за осъществяване на спешна диагностика и лечение на инсулт, в т.ч. с необходимост от провеждане на интервенционално лечение.

Със заповед на ръководителя на лечебното

заведение се създава на функционален принцип Високотехнологичен мозъчносъдов център, при наличие на всяко едно от посочените условия:

- Определя се ръководител на Високотехнологичния мозъчносъдов център, отговорен за цялостната организация на дейността по интервенционално лечение на пациенти с остър инсулт;
- Формират се мултидисциплинарни екипи от специалисти от следните специалности: нервни болести, неврохирургия, анестезиология и интензивно лечение, образна диагностика, физикална и рехабилитационна медицина и лекари с професионална квалификация за високоспециализираната дейност „Ендоваскуларно лечение на мозъчен инсулт“.
- Високотехнологичният мозъчносъдов център следва да е осигурен с функциониращи на територията на лечебното заведение:
 - Клиника/отделение за ендоваскуларна (интервенционална) терапия на мозъчен инсулт, разполагаща с ангиографски апарат с висока резолюция и дигитална субтракция (да отговаря на условията, залегнали в точка 2.4.3.);
 - Клиника/отделение по анестезиология и интензивно лечение, III ниво на компетентност;
 - Клиника/отделение по нервни болести от III ниво на компетентност и клиника/отделение по неврохирургия от III ниво на компетентност (включително по договор за тях с други лечебни заведения при допустима териториална близост) с неврохирургична операционна и неврохирургичен екип (на повикване при усложнения) на разположение 24/7;
 - Клиника/отделение по кардиология III ниво на компетентност и/или Клиника по съдова хирургия III ниво на компетентност;
 - Клиника/отделение по образна диагностика, III ниво на компетентност, оборудвана с ангиографска апаратура с денонощен екип 24/7; КТ мулти слайс с денонощен екип 24/7; МРТ с възможност за дифузия, перфузия, МРА;
 - Клиника/отделение по физикална и рехабилитационна медицина, III ниво на компетентност;
 - Клинична лаборатория, III ниво на компетентност;
 - Специализирано невросонологично

оборудване от III ниво на компетентност (цветен дуплекс сонограф с възможност за транскраниално мониториране) и лекар с придобита квалификация по невросонология, обособени в клиника/отделение или кабинет по функционална диагностика на нервната система;

- Устройството и обзавеждането на помещенията са съобразно специфичните изисквания и действащите стандарти „Нервни болести“, „Неврохирургия“, „Анестезия и интензивно лечение“, „Образна диагностика“, „Физикална и рехабилитационна медицина“.

2.2. ОСНОВНИ ДЕЙНОСТИ

2.2.1. Основните дейности се извършват в мултипрофилно или профилирано спешно отделение (спешен мозъчносъдов център) спешен болничен комплекс при спазване на медицинския стандарт „Спешна медицина“ и изискванията:

- Изричен протокол за поведение при остър инсулт, съдържащ:
 - Процедура за сигнал за инсулт, съгласувана със съответния център за спешна медицинска помощ;
 - Процедура за осъществяване на контакт с лекар-специалист преди пристигането на пациента;
 - Процедура за предварително информиране на лабораторията и структурата по образна диагностика;
 - Процедура за спешен достъп до образни изследвания с приоритет на пациентите с остър инсулт.
- При всички пациенти с предполагаем инсулт се извършват задължително следните дейности, свързани с диагностично-лечебния алгоритъм:
 - *Соматичен статус* (двустранно измерване на артериалното налягане, пулс, ЕКГ, кислородна сатурация);
 - Поставяне на *първоначална диагноза* от невролог, преминал специализирано обучение за оценяване на остър инсулт, който извършва:
 - Пълен неврологичен статус;
 - Попълва протокол за бърза селекция на пациентите, подходящи за диференцирано лечение;
 - Определя тежестта на инсульта съгласно стандартизираните скали

(NIHSS, GCS, GLCS, mRS);

- Документира състоянието и насочва пациента към образно изследване.

➤ *Образни изследвания:*

- По спешност се извършват КТ и/или МРТ на глава по преценка на специалиста по инсулти. При показания се извършват по спешност КТА или МРА;
- В случаите, в които се провежда МРТ, задължително се включва diffusion weighted imaging (DWI) и T2 – weighted gradient echo sequence;
- КТА/МРА и/или мултимодално дуплекс скениране на магистрални съдове се провежда незабавно при транзиторни исхемични атаки (ТИА), леки ОИМИ или инсулти с флукуация на симптомите;
- При показания за интервенционално лечение се провежда дигитална субтракционна ангиография (ДСА).
- Повторна КТ/МРТ на глава е показана при влошаване на пациента.

➤ *Лабораторни изследвания:*

- Пълна кръвна картина с диференциално броене;
- Електролити;
- Оценка на бъбречната функция;
- Чернодробна функция;
- Липиден профил;
- СУЕ, С-реактивен протеин;
- Кръвнотехарни нива;
- Коагулационен статус;
- При необходимост (ИВТ, интервенционално лечение) – кръвна група.

➤ *Препоръчителни времеви интервали за съответните дейности (по АНА/АSА):*

- Време от хоспитализация до провеждане на образно изследване – до 25 min;
- Време от хоспитализацията до получаване на лабораторните показатели – до 45 min.
- Време от хоспитализацията до започване на лечението – до 60 min;

2.2.2. Решение за спешно ендovasкулярно лечение на остър исхемичен мозъчен инсулт

- Оклузията на интракраниалните съдове трябва да се диагностицира с неинвазивни образни изследвания, когато е възможно, преди решението за меха-

нична тромбектомия (Клас 1, Ниво А);

- Ако образните изследвания не са налични, тежест на неврологичната симптоматика по NIHSS > 9 точки през първите 3 часа и NIHSS > 7 точки между третия и шестия час са индиректен показател за оклузия на големи мозъчни съдове (Клас 2, Ниво В);
- Пациентите с белези от образните изследвания за големи инфарктни зони по ASPECTS скалата може да са неподходящи за тромбектомия (Клас 2, Ниво В);
- За оценка на граничната зона на мозъчна перфузия (penumbra), като допълнителен метод за избор на пациенти, подходящи за ендovasкулярно лечение, се препоръчват функционални образни изследвания (КТ/МРТ дифузия и перфузия). Същите могат да се използват и за корелации с функционалния изход след механична тромбектомия (Клас 1, Ниво В);
- Напредналата възраст не е противопоказание за механичната тромбектомия като допълнително лечение. Преценката се прави внимателно въз основа на неврологичния статус, невроизобразяващите изследвания и наличния коморбидитет, като се оцени съотношението полза/риск (Клас 1, Ниво А);
- Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт, при които е проведена спешна реvasкуларизация (ИВТ, интраартериална тромболиза (ИАТ) и/или тромбектомия), е препоръчително да се включват в локални/национални и/или международни регистри (Клас 1, Ниво А).

2.2.3. Противопоказания за ендovasкулярно лечение

2.2.3.1. Анамнеза за:

- Тежък мозъчен инсулт (или миокарден инфаркт) през последните 3 месеца или тежка черепномозъчна травма с давност до 21 дни;
- Голяма хирургична интервенция или тежка травма през последните 14 дни;
- Интракраниална хеморагия, мозъчна аневризма или артериовенозна малформация;
- Артериална пункция на недостъпно за компресия място;
- Многократна или усложнена лумбална пункция през последните 7 дни;
- Тежки соматични хеморагии през последните 21 дни.

2.2.3.2. Клинични критерии:

- Обратно развитие на неврологичната симптоматика в първите 3 часа от началото на симптомите или минимален дефицит (NIHSS<4);
- Неконтролируемо артериално налягане над 180/110 mmHg или тежка хипертонична криза в момента;
- Интраартериален достъп, недостъпен за надеждна локална хемостаза;
- Тежко чернодробно, бъбречно, хематологично или метаболитно заболяване;
- Епилептичен припадък в началото на симптоматиката, който имитира ОИМИ;
- Симптоми за субарахноиден кръвоизлив или интракраниално кървене;
- Перикардит, ендокардит, пресен миокарден инфаркт до 3 месеца (относителен критерий при значима емболизация);
- Медицинска документация за тежки соматични хеморагии (от гастро-интестиналния, уринарния тракт и др.) през последните 21 дни.

2.2.3.3. Лабораторни критерии:

- Употреба на антикоагуланти – протромбиново време над 15 s или INR>2.0 (относителен критерий);
- Прием на хепарин (над 15 000 Е) 48 часа преди началото на инсулта и високи стойности на aPTT (относително противопоказание);
- Тромбоцитен брой под $100\ 000 \times 10^9/l$;
- Кръвна захар < 2.77 mmol/l (50 mg/dl) или > 22.2 mmol/l (400 mg/dl);
- Бременност, позитивен тест за бременност, или когато вредата за майката е по-голяма от евентуалната полза.

2.2.3.4. Технически критерии за изключване:

- Непреодолима (недилатируема) проксимална артериална стеноза или вариация, която е пречка за безопасен достъп с ендоваскуларни средства до мястото на интракраниалната оклузия.

2.2.3.5. Предиктори за интрацеребрален кръвоизлив/хеморагична трансформация след ендоваскуларно лечение:

- КТ хиподензна зона или MPT DWI исхемична зона > 1/3 за територията на MCA;
- MPT изобразяване с DWI/ADC и обем на исхемията > 100-500 ml;
- NIHSS > 21 т. и възраст над 80 години;

- Време от началото > 180 min при венозна тромболиза или над 360 min при ИАТ;
- Високо и трудно контролируемо кръвно налягане, данни за хиперперфузионен синдром през последните две седмици;
- Висок HAS-BLED score;
- Анамнеза за предшестваш интракраниален хематом;
- MPT данни за микрохеморагии и дифузна левкоарайоза;
- Серумна глюкоза над 10 mmol/l;
- Паралелно приложение на няколко антиагреганти в съчетание с антикоагулант и/или гликопротеин IIb/IIIa инхибитори.

2.2.3.6. Решението за започване на механична тромбектомия трябва да се вземе съвместно в мултидисциплинарен екип, включващ невролог с опит в лечението на остри инсулти, неврохирург (при необходимост), анестезиолог, невроинтервенционалист (сертифициран или с необходимия опит в ендоваскуларното лечение), като процедурата се извършва в опитен/акредитиран център, осигуряващ адекватна грижа (Заповед на МЗ № РД-01-213/28.06.2016 г.)

- Интервенционалното лечение при остър инсулт се осъществява след получаване на информирано съгласие от пациента или негов законен представител.
- При невъзможност на пациента да разбере и подпише информирано съгласие, както и при липса на близки, ендоваскуларното лечение следва да се извърши при условията на точка 2.2.6.

2.2.4. Хирургия и ангиопластика (съгласно Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология)

- Каротидна ендартеректомия:
 - В подострия стадий на исхемичен мозъчен инсулт каротидна ендартеректомия се препоръчва да се проведе в специализирани клиники при пациенти със 70–99% каротидни стенози.
 - Желателно е тя да се проведе възможно най-скоро след остро исхемично събитие, най-добре в рамките на 2 седмици.
- Каротидна транслуминална ангиопластика
 - Каротидната транслуминална ангиопластика и стентирание е алтернатива на хирургията при пациенти с висок оперативен (анатомичен и клиничен) риск.

2.2.5. Декомпресивна хемикраниектомия

- Осъществява се при клинични и невроизобразяващи данни за нарастваща интракраниална хипертензия, водеща до кома, прогресия на огнищната неврологична симптоматика и прояви на стволова дисфункция;
- Декомпресивната терапия в първите 48 часа след началото на симптоматиката се препоръчва при пациенти до 60-годишна възраст със злокачествен еволюиращ инфаркт на средна мозъчна артерия;
- Интервенцията се предхожда от осмотична диуретична терапия за намаляване на повишеното интракраниално налягане;
- При обширни церебеларни инфаркти с компресия на мозъчния ствол е показана вентрикулостомия или хирургична декомпресия;
- Същата е приложима при ограничен контингент от болни.

2.2.5.1. Критерии за декомпресивна хемикраниектомия

- Възраст ≤ 60 години;
- Начало на симптоми < 24 часа (по изключение < 48 часа);
- Наличие на инфарктна зона на проведената КТ или МРТ с големина над $\frac{1}{2}$ от хемисферата;
- Липса на контраиндикации за оперативно лечение;
- Неуспешна реканализация, в т.ч. неуспешна тромболиза, тромбектомия и др.
- Съгласие на близките за извършване на процедурата.

2.2.5.2. Краниектомия при малкомозъчен инфаркт

- Клиника за постепенно прогресираща интракраниална хипертензия с прояви на стволова дисфункция;
- Невроизобразяващи данни за генерализиран мозъчен оток;
- Съгласие на болния или близките за извършване на процедурата;
- Липса на контраиндикации за оперативно лечение.

2.2.5.3. Контраиндикации за провеждане на декомпресивна хемикраниектомия

- Кома с двустранна немедикаментозна

мидриаза и зенична арефлексия;

- Наличие на повече от 3 неблагоприятни прогностични фактори: възраст > 60 години; инфаркти с дислокация на срединната линия, едностранна мидриаза, GCS < 5 ;
- Клинични или невроизобразяващи прояви на вклиняване;
- Тежък коморбидитет;
- Тежко предшестващо увреждане;
- Отказ на близките за извършване на процедурата.

2.2.6. Изисквания за информирано съгласие на пациента

- Интервенционално лечение и/или декомпресивна краниотомия при остър инсулт се осъществяват след получаване на информирано съгласие от пациента или негов упълномощен представител;
- При невъзможност на пациента да разбере и подпише същото, както и при отсъствие на близки или упълномощен представител на пациента, процедурите следва да се извършат по витални индикации въз основа на преценка от мултидисциплинарния екип, отразена стриктно в медицинската документация.

2.3. ЧОВЕШКИ РЕСУРС И ОБУЧЕНИЕ

2.3.1. Човешки ресурс

Интервенционалното лечение при ОИМИ се извършва от лекари с необходимата професионална квалификация в болнични заведения от трето ниво на компетентност с акредитирани Високотехнологични мозъчносъдови центрове, отговарящи на нормативните изисквания за провеждане на невроинтервенционално лечение, съгласно Заповед на МЗ № РД-01-213/28.06.2016 г.

2.3.1.1. Ръководен персонал

За ръководител на Високотехнологичния мозъчносъдов център се определя хабилитирано лице с призната специалност по нервни болести или неврохирургия, с опит в диагностицирането и лечението на мозъчносъдовите заболявания над 5 години, с участие в квалификационни курсове и наличие на научни публикации по темата.

Ръководителят трябва да обезпечи 24/7 (часа/седмично) изпълнение на своите ръко-

водни задължения, отнасящи се до медицински, административни и диагностично-терапевтични проблеми. Той изпълнява следните функции:

- Планира, организира, контролира и отговаря за цялостната дейност на функционално обособената структура;
- Контролира качеството на дейностите, съответстващи на изискванията на добрата медицинска клинична практика;
- Участва в преките дейности на структурата;
- Развива необходимите организационни връзки между функционално обособената структура с останалите структурни звена на лечебното заведение;
- Осъществява контрол върху стриктното спазване на вътрешните алгоритми и протоколи;
- Изработва и периодично актуализира програмата за контрол върху качеството и ефективността на дейността и я представя на изпълнителния директор за утвърждаване;
- Контролира следдипломното обучение и квалификация на медицинските специалисти в центъра.

2.3.1.2. Мултидисциплинарен екип

Интервенционалното лечение при ОИМИ се провежда от предварително подготвен мултидисциплинарен екип от специалисти с достатъчно теоретични познания, практически опит и професионална квалификация, посочени в учебните програми и нормативните разпоредби за придобиване на специалност в системата на здравеопазването. В центровете работят медицински сестри и/или лаборанти, преминали специализиран курс на обучение.

Мултидисциплинарният екип се състои от:

- Минимум един невролог за 24/7;
- Неврохирург на разположение с минимална годишна активност над 10 краниотомии за клипсиране на мозъчни аневризми и дежурен екип на повикване (до 30 min);
- Съдов хирург на разположение при необходимост от интервенции върху екстракраниалните съдове (ако не се осъществяват от неврохирург);
- Интервенционален/ендоваскуларен специалист (невролог, неврохирург, рентгенолог, интервенционален кардиолог, съдов хирург и др.), преминал специализирано обучение и/или сертифициран по програмата „Ендоваскуларно лечение на мозъчен инсулт“ (виж т. 2.3.2);
- Специалист по анестезиология и интензивно лечение за 24/7;
- Кардиолог на разположение;
- Рехабилитатори под ръководството на специалист по физикална терапия и рехабилитация, чийто брой се определя съгласно медицински стандарт „Физикална и рехабилитационна медицина“;
- Логопед – при необходимост от говорна рехабилитация;
- Медицински сестри с допълнителна квалификация за здравни грижи при инсулт, удостоверено със сертификат;
- Старша медицинска сестра с образователно квалификационна степен „бакалавър“ или „магистър“ по специалността „Управление на здравни грижи“ в съответствие с чл. 68, ал. 6 от Закона за лечебните заведения;
- Социален работник.

2.3.1.3. Технически умения и квалификация на ендоваскуларните специалисти, осъществяващи интервенционално лечение:

- Документирано обучение за диагностика и лечение на мозъчни инсулти, съгласно учебните програми;
- Документирано обучение и предходен опит с катетър артериография с поне 100 мозъчни ангиографии. Усложненията от процедурите не трябва да надхвърлят действащите стандарти;
- Документирано обучение и предходен опит за навигация с микрокатетър (≤ 3 French) и микроводач ($\leq 0,014$ инча);
- Документиран предходен опит за оценка и осъществяване на ендоваскуларни интервенционални процедури при остър инсулт – изискват се минимум 50 екстракраниални и 20 интракраниални самостоятелни процедури като главен изпълнител;
- Специалистите, провеждащи интраартериални катетеризации при остри инсулти, трябва да документират процедурните и клинични резултати и перипроцедурни усложнения, съгласно утвърдените национални и/или международни стандарти.
- Посочените изисквания подлежат на периодично допълнение и актуализиране и могат да бъдат част от други програми и консенсуси, при които се включва механична тромбектомия.

2.3.2. Обучение

Обучението за придобиване на професионална квалификация за извършване на високоспециализирана дейност „Ендоваскуларно лечение на мозъчен инсулт“ се провежда по единни учебни програми с полагане на държавен изпит. Конкретните условия са посочени в програмите за обучение и действащите нормативни разпоредби за придобиване на специалност в системата на здравеопазването.

- Изисква се теоретична и практическа подготовка по диагностика и лечение на мозъчен инсулт, интерпретация на мозъчни ангиографии и други невроизобразяващи методики;
- Обучението се провежда от преподаватели – хабилитирани лица по съответната специалност (нервни болести, неврохирургия, неврорадиология и др.), съгласно учебната програма;
- Конкретните срокове за обучение се определят от учебната програма, но не трябва да бъдат по-малко от 12 месеца.

2.4. ТЕХНИЧЕСКО ОБОРУДВАНЕ (съгласно Заповед № РД-01-213/28.06.2016 г.)

2.4.1. Мултидетекторен компютърен томограф (КТ) с квалифициран денонощен екип

- Възможност за провеждане на КТ на глава до 25 min от постъпване в спешно приемно отделение (СПО) със/без КТ-ангиография;
- Висока сензитивност и специфичност при изобразяване на екстракраниална съдова патология и мозъчни аневризми;
- Обхват на скениране – минимум 150 cm с пространствена резолюция над 0,4 mm за по-малко от 20 s (отнася се за едно КТ скениране с ангиография по време на един инспириум);
- Възможност за ЕКГ-синхронизация при скениране на целия торакс за период до 20 s, което улеснява диференциалната диагноза на болки в гърдите (инфаркт на миокарда, белодробна емболия и дисекция на аортата);
- Софтуер за високо качество на КТ-образите и тяхната реконструкция; DICOM 3.0 интерфейс, с DICOM функции – Send, Receive, Query/Retrieve, Basic print, Get Worklist, Storage Commitment (SC), DICOM MPPS;

- Двуглав инжектор с автоматично приложение на контраст;
- Архивираща система с възможност за трансляция на образите.

2.4.2. Магнитнорезонансна (1,5 Т и/или 3 Т) томография (МРТ) с квалифициран денонощен екип и възможност при необходимост за провеждане в рамките до 2 часа на:

- МРТ дифузия (за обективизиране на остра мозъчна исхемия) и МРТ ангиография (за доказване на каротидна патология, мозъчни аневризми над 5 mm и венозни тромбози).
- Апаратът трябва да е задължително окомплектован с:
 - Модул за дистанционно мониториране на пациента, МР обдишващ апарат, МР инжектор, фарадеева клетка, озвучителна система, интерактивно изобразяване в реално време над 16 кадъра/s, програми за Diffusion Tensor Imaging и Diffusion Tractography и др. (виж Заповед № РД-01-213/28.06.2016 г.);
 - Интегриране на МРТ-результатите в локалната болнична мрежа за пренос на медицински образни данни (HIS/RIS/PACS), DICOM worklist Server class и техния архив;
 - Анестезиологичен апарат, валидиран за работа в условията на магнитно поле с интегриран монитор, отговарящ на посочените изисквания в Заповед № РД-01-213/28.06.2016 г.

2.4.3. Конвенционална ангиография

- Провежда се като „златен стандарт“ при доказване на мозъчни аневризми, артерио-венозни малформации и фистули, стеноза и тромбози на мозъчни артерии до 90 минути от постъпването в СПО в рамките на допустимия терапевтичен прозорец и при перипроцедурни усложнения на центъра ≤ 3%.
- Болничната ангиографска система трябва да отговаря на изискванията на Заповед № РД-01-213/28.06.2016 г.

2.4.4. Мултимодално ултразвуково изобразяване на мозъчните съдове от III ниво на компетентност, съгласно медицински стандарт „Нервни болести“ и „Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология“:

- Мултимодален дуплекс-сонограф, окомплектован с различни изобразяващи ултразвукови методи (B-mode, B-flow,

power Doppler, M-mode и др.) и система за транскраниално мониториране;

- Лекар с придобита професионална квалификация „Невросонология“ от III ниво на компетентност, на разположение 24/7;
- При липса на квалифициран персонал и качествена апаратура процедурата не се провежда и болният се насочва към друг невроизобразяващ метод (КТА и/или МРА);

2.4.5. Осигуреност с консумативи и медицински изделия за механична тромбектомия

- Диагностичен сет за мозъчна ангиография – включва покривен сет, система за контраст и серум, артериален интродюсер, диагностичен катетър, хидрофилен водач – 0,035“ ;
- Интервенционален интродюсер (дезиле) – 90 или 100 cm; 6,7,8 Fr;
- Въвеждащ катетър за дълбока катетеризация на ВСА – позволяващ преминаването на тромбаспиратор и/или устройство за стент-асистирана екстракция на тромби (УСЕТ);
- Твърди обменни водачи тип Амплац (Amplatz superstiff) 0,035“ с дължина не по-малко от 260 cm;
- Въвеждащ катетър с балон за оклузия по време на аспирация;
- Тромб-аспирационни катетри за интракраниална тромбаспирация;
- Интервенционални водачи, предназначени за навигация на интракраниалната циркулация – 0,010–0,014“;
- Микрокатетри за навигация на интракраниалната циркулация;
- Устройство за стент-асистирана тромбекстракция с доставящ катетър – т.нар. „Stent Retrievers“;
- Фибринолитик за интраартериална употреба rt PA;
- Устройство за затваряне на достъпа през феморалната или друга артерия.

2.5. ОЦЕНЯВАНИ ПОКАЗАТЕЛИ

2.5.1. За оценка на качествените показатели се създава задължително локален регистър на всеки център за проведено диференцирано лечение за спешна ревазуларизация при ОИМИ – ИБТ, тромбектомия, ИАТ. Препоръчва се до две години да се създаде единен национален регистър и текущо отра-

зване на данните в международния регистър SITS.

2.5.2. В зависимост от организационната структура се оценяват следните качествени показатели:

2.5.2.1. Спешно приемно отделение/Спешен болничен комплекс

- Процент на пристигнали болни във времевия прозорец за реперфузионна терапия (до 4.5 часа за ИБТ или до 6 часа за интервенционално лечение);
- Процент на обажданията на Център за спешна медицинска помощ (ЦСМП);
- Процент на телефонен контакт между ЦСМП и дежурния лекар или невролог преди пристигането в болницата;
- Процент на прилагане на скалите NIHSS, GCS, GLCS, Hunt и Hess от дежурния невролог;
- Точно определяне на времевите параметри (в минути):
 - Между пристигането в болницата и първия контакт с медицински специалист;
 - Между пристигането в болницата и времето на първата кръвна проба;
 - Между пристигането в болницата и получаването на лабораторните резултати от лекаря, вземащ решение (времето от хоспитализацията до получаване на лабораторните резултати);
 - Между пристигането в болницата и консултацията с лекар специалист (време от хоспитализацията до консултацията с лекар специалист).

2.5.2.2. Функционален високотехнологичен център за лечение на остри мозъчни инсулти (виж т. 2.1.):

- Процент постъпили болни с остър инсулт (исхемичен, хеморагичен, смесен);
- Процент интравенозни тромболизи годишно;
- Процент ендоваскуларни процедури при субарахноидни кръвоизливи годишно;
- Процент невроизобразяващи изследвания на мозъчни съдове в острия стадий;
- Процент ендоваскуларни процедури, от тях:
 - Тромбектомии
 - Интраартериални тромболизи
 - Каротидна ендартеректомия
 - Каротидна транслуминална ангиопластика
 - Интервенционално лечение при субарахноиден кръвоизлив

- Други
- Точно определяне на времевите параметри (в минути):
 - Средно време от началото на симптомите до СПО;
 - Средно време от постъпване в СПО
- до начало на лечението;
- Средна продължителност на болничния престой (в дни);
- Изход от проведеното лечение (инвалидизация при дехоспитализацията – оценена със скалата на Rankin (mRS).

Раздел трети

ПРИНЦИПИ НА ПОВЕДЕНИЕ

3.1. ДИФЕРЕНЦИРАНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ

Диференцираното лечение на ОИМИ включва самостоятелно или последователно прилагане на ИВТ, ИАТ и механична тромбектомия. Изборът на лечебния подход е строго индивидуален и съобразен с възможностите на здравното заведение. Започналата ИВТ може да бъде продължена с ИАТ и/или механична тромбектомия в най-близкия териториално разположен Високотехнологичен мозъчносъдов център, ако са спазени всички условия за това, липсват противопоказания и е осигурен специализиран медицински транспорт.

3.1.1. Венозна тромболиза – виж клинична пътека № 51 (времеви прозорец до 4.5 часа от началото на симптомите)

3.1.2. Интервенционално лечение при остър исхемичен инсулт (времеви прозорец до 6 часа от началото на симптомите)

- Прилагат се следните подходи:
 - механична емболектомия от средна мозъчна артерия или базилярна артерия със стент ретривър;
 - тромбоаспирация от средна мозъчна артерия или базилярна артерия със съответна система;
 - интраартериална тромболиза – супраселективно интраартериално приложение на Actilyse (t-PA) болус 10 mg. След болусното приложение, се включва Actilyse като константна инфузия на перфузор за 1 час I.A., максимална доза 25–35 mg;
 - балонна дилатация или стентирание на интракраниална стеноза;
 - мултимодално ендovasкулярно лечение, съчетаващо някои от предходните техники.
- Препоръки, свързани с ендovasкулярната процедура:
 - Времето „от приемането в СПО до пункцията на артериалния съд“ трябва да бъде под 60 минути във времеви прозорец за ендovasкулярно лечение;
 - Допускат се до три маневри за механична тромбектомия, корелиращи с времето за реканализация;
 - Степента на реперфузия се оценява по TICI скалата, базираща се на ангиографски критерии:
 - Клас 0 – без перфузия;
 - Клас 1 – минимална реперфузия;
 - Клас 2 – частична реперфузия: Клас 2a – само частично изпълване, като се визуализират по-малко от 2/3 от цялата съдова територия; 2b – пълно изобразяване на цялата съдова територия, но по-бавно изпълване;
 - Клас 3 – пълна реперфузия.
 - Критерий за успешна реканализация според скалата TICI е оценка 2b или 3. Клиничната полза намалява при скорост на кръвотока под 2b.
 - Функционалният изход от ОИМИ се оценява по модифицираната скала на Rankin при дехоспитализацията и на 90-ия ден след лечението. Той е благоприятен при mRS < 2 точки;
 - При тандемна оклузия (съчетана обструкция на СМА и хомолатералната ВСА) се прилага първо реканализация и ангиопластика на проксималната стеноза или оклузия, последвана от реваскуларизация на мозъчната артерия във времеви прозорец и при спазване на критериите за ендovasкулярна терапия. При значима остатъчна проксимална стеноза в края на процедурата може да се приложи стентирание на артерията.

- Препоръки, свързани с анестезия/седация:
 - препоръчва се обща анестезия при болни, които са силно ажитирани, с ниско ниво на съзнание (GCS<8), загуба на рефлексии, респираторно компрометирани и при съдови инциденти в басейна на задното мозъчно кръвообращение;
 - по преценка в останалите случаи процедурата може да се извърши при седация на пациента.
- Постпроцедурно наблюдение на пациента – при необходимост то се провежда в ангиографската зала до 1 час след ендоваскуларната терапия;
- Функционално мониториране:
 - на виталните показатели (пулс, артериално кръвно налягане, дишане, сатурация, ЕКГ) през 15-30 минути в първите 12 часа. Препоръчва се поддържане на систолично артериално налягане (АН) < 180 и на диастолично АН < 110 mm Hg;
 - на неврологичен статус по скалата NIHSS на 15–30 минути през първите 12 часа;
 - Транскраниално ултразвуково мониториране на СМА за оценка на реканализацията до 3-ия час и на 12-ия и 24-ия час (в първите 24 часа);
 - Проспективна оценка на мозъчния паренхим и съдове с невроизобразяващи методи (КТ/КТА, МРА или ДСА) на 24-ия час след ендоваскуларна терапия и по-често при индикации;
 - При риск за реоклузия и нисък риск от кървене се продължава с хепарин в доза 500 Е/kg или 12 000/24 часа;
 - При повишен риск от интракраниално или системно кървене (относителна контраиндикация), не се прилагат антикоагуланти (syntrom, pradaxa, xarelto, eliquis) и антиагреганти 12–24 часа (acetysal, clopidogrel) след интраартериална тромболиза;
 - Поставянето на централен венозен път или пунктиране на артерия през първите 2–24 часа след ИАТ не е препоръчително (относителна контраиндикация!);
 - До 30 минути след ИАТ се избягва поставянето на балонен уринарен катетър и до 24 часа – поставянето на назо-гастрална сонда (относителна контраиндикация!);
 - Артериалният интродюсер се отстра-

нява след нормализиране на хемостазните показатели до 24-ия час.

3.2. ПОКАЗАНИЯ ЗА ХОСПИТАЛИЗИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ В НЕВРОИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ ИЛИ КЛИНИКА/ОТДЕЛЕНИЕ ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ (КАИЛ/ОАИЛ)

- след ендоваскуларно лечение;
- обща анестезия и/или седирание;
- при систолно АН > 185 mm Hg или < 110 mmHg;
- при GCS < 10 точки или под 12 точки по GCLS;
- при инсулти с гълтателни нарушения преди или след процедурата;
- при дихателни нарушения и/или съмнение за обструктивна сънна апнея;
- при клинични данни за изразен мозъчен оток;
- поява на перипроцедурни усложнения.

3.2.1. Поведение след ендоваскуларно лечение

- Контрол на кръвното налягане и пулса
 - При повишаване на систолното АН над 185 mm Hg или на диастоличното – над 110 mm Hg се препоръчва контрол през 5 минути до стабилни стойности;
 - Препоръчителни медикаменти за намаляване на АН:
 - Бета блокери
 - Nitroprussid iv на перфузор (индивидуализиран подход).
 - ACE – инхибитори
 - Таргетни стойности на АН:
 - систола <180 mm Hg, диастола <110 mmHg при поддържане на оптимално за болния перфузионно налягане (респективно средно артериално налягане);
 - снижението на кръвното налягане през първия час от процедурата не се препоръчва да бъде с повече от 25% от изходните стойности;
 - При хемодинамична нестабилност и нарастващ неврологичен дефицит се препоръчва повишаване на АН под непрекъснат мониторинг.
- Зеници и съзнание
 - Съзнанието се проследява непрекъс-

- нато по скалата GCS;
- Регистрира се големината на зениците и реакцията им на светлина.
- Контрол на дишането и O₂-сатурация
- при O₂-сатурация < 95% е необходимо подаване на O₂ чрез назален катетър;
 - при апноични паузи > 10–15 s до 20/h се включва към CPAP с маска;
 - при температура над 37.5° към терапията се добавят антипиретици (Paracetamol, Metamizole).
 - Подробен неврологичен статус по NIHSS се снима непосредствено след приемане в интензивно отделение/клиника за лечение на инсулти, 24 часа след това и при всяко влошаване в неврологичния статус.
- Невроизобразяващи и лабораторни изследвания
- при влошаване в неврологичния статус спешно се провежда КТ/МРТ;
 - контролни лабораторни изследвания (Hb, Leuc, Thr, хематокрит, CRP, Glu, Na, K, Kreatinin, INR) се назначават 12–24 часа след тромбектомия;
 - по преценка се повтарят специфични биохимични показатели.

3.3. НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЛЕЧЕНИЕ

Недиференцирано лечение в острия стадий на исхемичния инсулт се провежда с антикоагуланти и/или антиагреганти. Приема се, че лечението може да предотврати разрастването на тромба към исхемичната пенамбра, да намали размерите на инфаркта и тежестта на неврологичния дефицит. То понижава риска от ранни рецидиви на исхемичния инсулт и от екстрацеребрални тромбоемболични усложнения – тромбоза на дълбоките вени и белодробна емболия.

- Пациентите следва да получават анти-тромботична терапия;
- Пациенти, при които не се налага лечение с антикоагуланти, следва да получават терапия с антиагреганти. Където е възможно, се прилага Acetysal или Clopidogrel самостоятелно;
- Комбинацията на Acetysal с Clopidogrel не се препоръчва при пресен исхемичен инсулт, освен в специални случаи (напр. нестабилна стенокардия, Non-Q миокарден инфаркт или скорошно стентирание). Лечението следва да бъде провеждано

до 9 месеца след събитието;

- Орално антикоагулантно лечение с индиректен антикоагулант или нов орален антикоагулант (INR 2.0–3.0) се препоръчва след исхемичен инсулт, свързан с предсърдно мъждене. То не е показано при пациенти с ко-морбидни състояния (припадъци, лош къмплайънс, неконтролирана епилепсия или гастроинтестинално кървене);
- Напредналата възраст, сама по себе си, не е контраиндикация за лечение с орален антикоагулант;
- За пациенти с кардиоемболичен инсулт, несвързан с предсърдно мъждене, се препоръчва лечение с орални индиректни антикоагуланти (INR 2.0–3.0), ако рискът за рецидив е висок;
- Не се препоръчва лечение с орален антикоагулант след некардио-емболичен исхемичен инсулт, освен в случаите с някои специфични състояния – аортен атером, фузиформена аневризма на базиларната артерия, дисекация на шийна артерия или персистиращ форамен овале с наличие на доказана дълбока венозна тромбоза, както и при атриална септална аневризма.

3.3.1. Недиференцирано лечение по време на хоспитализацията

- Мониторирание на неврологичния статус чрез “NIH Stroke Scale” – на 4-часови интервали в първите 72 часа след инсулта;
- Протекция на дихателните пътища и белодробна функция:
- Адекватна кръвна оксигенация – при сатурация под 95% приложение на 2–4 литра кислород назално;
 - При тежко увредена дихателна функция се провежда индивидуална преценка за изкуствена вентилация.
- Грижи за сърдечната функция:
- Сърдечно мониториране (с цел откриване на евентуално предсърдно мъждене);
 - Регулиране на сърдечния ритъм (медикаментозно, чрез кардиоверзио или имплантация на сърдечен стимулатор);
 - Коригиране на хиповолемиа чрез плазмозаместващи разтвори;
 - Поддържане на високо нормално кръвно налягане и нормална сърдечна честота – с оглед оптимизиране на сърдечния дебит.

- Мониториране на кръвното налягане:
 - Рутинно понижаване на артериалното налягане не се препоръчва след остър инсулт;
 - Внимателно и постепенно понижаване на кръвното налягане при стойности над 220/120 mm Hg, при болни със сърдечна недостатъчност, дисекция на аортата, остра бъбречна недостатъчност, злокачествена хипертония или хипертензивна енцефалопатия;
 - При артериална хипотония като резултат от хиповолемия или асоциирана с неврологична увреда се препоръчва приложение на повишаващи обема плазмозаместващи разтвори.
- Поддържане на оптимален водно-електролитен баланс
 - Мониториране на водно-електролитния баланс;
 - Приложение на интравенозен физиологичен разтвор, избягване на декстроза в ранния стадий след инсулта.
- Мониториране на серумно ниво на кръвната захар
 - Лечение с инсулин при ниво на кръвната захар >10 mmol/l
 - При хипогликемия < 2.8 mmol/l се прилага вливане на 10-20% глюкоза.
- При пирексия над 37.5° се добавя Paracetamol. Търси се съпътстваща инфекция.

3.3.2. Лечение на мозъчен оток и повишено интракраниално налягане

- Хирургична декомпресивна терапия се прилага при строго избрани пациенти:
 - възраст от 18 до 60 години, NIHSS >15 точки, прогресивно нарушение на съзнанието, КТ данни за мозъчен инфаркт над 50% от територията на СМА или >145 cm³ на DWI до 48-ия час от началото на инсулта;
 - при обемно нарастващи малкомозъчни инфаркти;
- Консервативно лечение
 - повдигане на главата на пациента до 30°;
 - избягване на болкови стимули;
 - нормализиране на телесната температура;
 - подходяща оксигенация;
 - поддържане на церебрално перфузи-

- онно налягане над 70 mm Hg;
- венозно приложение на 10% Mannitol (25–50 g на всеки 3–6 часа);
- болусно приложение на Thiopental.

3.3.3. Подходи за стимулиране на ендогенната невропротекция

- Използването на невропротективни (немедикаментозни и/или медикаментозни) средства при ОИМИ е спорно. То се очаква да ограничи неврологичния дефицит чрез подпомагане на процеса на реституция в перинфарктните зони на penumbra;
 - Пациенти, които са били на терапия със статини преди началото на ОИМИ е уместно да продължат терапията по време на острия стадий на инсулта (Клас 2a, Ниво В);
 - Хипербарна оксидинация не се препоръчва при ОИМИ с изключение на мозъчна емболизация от газов произход (Клас 3, Ниво В);
 - Индуцираната хипотермия и транскраниалната лазер терапия в перинфарктната зона са в процес на проучване (Клас 2b, Ниво В);
 - Понастоящем останалите невропротективни медикаменти не са доказали ефективност, поради което не се препоръчват (Клас 3, Ниво А).

3.3.4. Лечение и превенция на усложненията

- Лечение на инфекциите с подходящи антибиотици;
- Превенция на аспирационна пневмония
 - чести промени на позата в леглото и провеждане на пулмонална физикална терапия;
 - хранене с назогастрална сонда или перкутанна ентeрална гастростома;
 - ранно раздвижване;
- Превенция на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия
 - ранно раздвижване;
 - ранна рехидратация и приложение на компресиращ чорап;
 - нискофракционирани хепарини, или ниски дози нефракциониран хепарин подкожно – при пациенти с висок риск (затлъстяване, диабет, предишен инсулт и т.н.);
- Гърчове
 - не се препоръчва профилактика с антиконвулсанти на пациенти с инсулт,

- които нямат история за гърчове;
- при парциални или вторично генерализирани гърчове в острата фаза на исхемичния инсулт се прилагат антиконвулсанти за превенция на повторни гърчове;
- При възбуда и обърканост като симптом на самия инсулт или постинсултно усложнение се прилага седация и антипсихотично лечение, които трябва да се предшества от адекватно лечение на подлежащата причина;
- Инконтиненция и инфекции на пикочните пътища
 - Избягва се профилактика с антибиотици;
 - при диагностицирана пикочна инфекция се прилагат подходящи антибиотици;
 - при поява на инконтиненция се провежда консултация с подходящ специалист;
- Хранене и орофарингеална дисфагия
 - изследване на гълтателната функция;
 - препоръчва се ранно започване на назогастрално хранене (в рамките на първите 48 часа);
 - в първите две седмици от началото на инсулта не е показано хранене с перкутанна ентерална гастростома;
 - Рани от пролежаване и декубитуси – за профилактиката им се препоръчва честа репозиция, оптимизиране на хранителния режим, употреба на овлажняващи кремове и използване на антидекубитални дюшеци.

3.3.5. Рехабилитация

- Условия за рехабилитация
 - приложение на координирана мултидисциплинарна рехабилитация в отделенията за лечение на остри инсулти;
 - ранно започване на специализирана и специфично ориентирана невроре-

- хабилитация (още в първите няколко дни) и продължаването ѝ през първата година след инсулта;
- Трудова терапия
- Специфични направления, повлияващи рехабилитацията:
 - изследване за когнитивен дефицит, дефицит на комуникацията и депресия;
 - Препоръчват се медикаментозни и/или немедикаментозни средства за подобряване на настроението, лечение на невропатната болка и депресия;
- Ранно изписване от Отделение за лечение на остри инсулти е възможно при стабилизирани пациенти с леко до умерено увреждане при условие, че са налични възможности за продължаване на рехабилитацията извън болницата от специалисти в областта на мозъчния инсулт.

3.4. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Всички болни с остър инсулт, при които е проведено ендovasкулярно лечение, подлежат на диспансеризация и лонгитудинално наблюдение съгласно посочения алгоритъм.

3.5. ТРУДОВО-ЕКСПЕРТНА ОЦЕНКА

Провежда се от лекарските консултативни комисии (ЛКК), териториалните експертни лекарски комисии (ТЕЛК) и Националната експертна лекарска комисия (НЕЛК).

3.6. СОЦИАЛНИ ГРИЖИ

Оказват се от съответните социални служби съгласно нормативните разпоредби.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Андонова С. Механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **12**, 2016: 5–12.
2. Андонова С. Диагностика и лечение на остри инсулти. – практическо ръководство. Стено, 2016.
3. Заповед на министъра на здравеопазването РД-01-213, за изменение и допълнение на Заповед номер ПД-01-95/01/04.2016 за утвърждаване на Методика за субсидиране на лечебните заведения през 2015 г., София 28.06.2016.
4. Клисурски М, Петров И. Протокол на Сити клиник Кардиологичен център МБАЛ София за провеждане за невротерапевтично ендovasкулярно и/или интраартериално тромболитично лечение с Actilyse (rt-PA) при болни с остър исхемичен мозъчен инсулт: Версия 2013 – 2014. *MEDICAL* **16**; 2015: 94-98.
5. Медицински стандарт „Нервни болести“. Наредба №2 от 06.02.2014, за утвърждаване на стандарта, издадена от министъра на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 15 от 21.02.2014 г., изм. бр. 106 от 23.12.2014 г., в сила от

- 1.01.2015 г.
6. Медицински стандарт „Анестезия и интензивно лечение“. Наредба No 10 от 4.03.2010 г. за утвърждаване на стандарта, издадена от министъра на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 24 от 26.03.2010 г., доп. бр. 64 от 17.08.2010 г., изм. и доп. бр. 92 от 23.11.2010 г., изм. бр. 32 от 8.04.2014 г., в сила от 1.01.2014 г.
 7. Медицински стандарт „Неврохирургия“. Наредба No 37 от 20.08.2010 г. за утвърждаване на стандарта, издадена от министъра на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 67 от 27.08.2010 г., изм. и доп. бр. 92 от 23.11.2010 г., бр. 32 от 8.04.2014 г., в сила от 1.01.2014 г.
 8. Медицински стандарт „Физикална и рехабилитационна медицина“. Наредба No 30 от 19.07.2004 г. за утвърждаване на стандарта, издадена от министъра на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 85 от 28.09.2004 г., в сила от 1.10.2004 г., изм. бр. 102 от 22.12.2009 г., изм. и доп. бр. 67 от 27.08.2010 г., бр. 92 от 23.11.2010 г.
 9. Миланов Ив, Стаменова П, Трайков Л, Титянова Е, Миланова М, Стайков Ив, Петров И, Митрев В, Пенев Л, Киров Ф. Проект за развитие на интервенционална неврология в Република България. Индикации, професионална квалификация и практически умения за ендоваскуларно лечение на мозъчносъдовите заболявания. Експертно становище на работна група към сдружение „Българско дружество по неврология“, 2012.
 10. Петров Н, Христова К, Христов Я. Кома. Интензивно лечение. Интензивни грижи. Военномедицинска академия, София, 2005.
 11. Титянова Е, Стаменова П, Гиров К, Петров И, Велчева И, Гроздински Л, Станкев М, Червенков В, Христова Е, Стаменов Б, Каракънева С, Стайков И, Даскалов М, Василева Е, Петрова Ю, Божинова В, Станева М, Велчев В, Стойнева З, Гозманов Г, Делева Н, Андонова С, Петров Ив, Кастрев С, Миланов И, Трайков Л, Търнев И, Хараланов Л, Клисурски М, Захариев Т, Кенаров П. Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. София, КОТИ ЕООД, 2011.
 12. Титянова Е, Велчева И, Андонова С. Мозъчен инсулт в България: съвременни проблеми. *Невросонология и мозъчна хемодинамика* **111**, 2015: 7–14.
 13. Титянова Е, Любенова Д. Хемипаретична походка след мозъчен инсулт. Съвременни методи за изследване и рехабилитация. КОТИ ЕООД, С., 2016.
 14. American Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/Stroke Association 2013 Recommendations. *Stroke* **44**, 2013: 870–947.
 15. Campbell BCV, Donnan GA, Mitchell PJ, Davis SM. Endovascular thrombectomy for stroke: current best practice and future goals. *Stroke and Vascular Neurology* **1**, 2016: 16–22.
 16. Flodmark O, Grisold W, Richling B et al. Training of Future Interventional Neuroradiologists The European Approach. *Stroke* **43**, 2012: 2810–2813.
 17. Jayaraman MV, Hussain MS, Abruzzo T et al. Embolectomy for stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the NeuroInterventional Surgery Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J NeuroIntervent Surg* **7**, 2015:316–321.
 18. Kloudfeld E, Zerna C, Al-Ajlan FS et al. The Future of Endovascular treatment: Insights from the ESCAPE investigators. *IJS* **11**, 2016:156–163.
 19. Lazzaro MA, Novakovic RL, Alexandrov AV et al. Developing practice recommendations for endovascular revascularization for acute ischemic stroke. *Neurology* **79**, 2012, 13 Suppl 1: S243–S255.
 20. Meyers PM, Schumacher HC, Alexander M et al. Performance and training standards for endovascular ischemic stroke treatment. *J Neurosurg* **113**, 2010: 149–152.
 21. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES et al. Current Status of Endovascular Stroke Treatment. *Circulation* **123**, 2011: 2591–2601.
 22. Mokin M, KV. Snyder, AH. Siddiqui, El Levy, LN Hopkins. Recent Endovascular Stroke Trials and Their Impact on Stroke System of Care. *J Am Coll Cardiol* **67**, 2016: 2645–2655.
 23. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al.; 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association; *Stroke* **46**, 2015: 3020–3035.
 24. Sacks D, Black CM, Cognard C et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intra-Arterial Catheter-Directed Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **24**, 2013: 151–163.
 25. Tahir A, Pabaney A. Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: A literature review. *Surg Neurol Int* **7**, 2016: 381–386.
 26. Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International multi-society consensus document. *J NeuroIntervent Surg* **0**, 2016: 1–3.
 27. Wahlgren N et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke* **11**, 2016: 134–147.

ПРИЛОЖЕНИЯ

NIHSS скала

National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS Точки	
1a	– ниво на съзнание (количествени нарушения в съзнанието) 0 – буден, адекватен; 1 – сомнолентен; 2 – сопор; 3 – реагира само с рефлексни моторни или автономни отговори; или е напълно нереагиращ кома
1b	– въпроси при нарушение на съзнанието 0 – правилно отговаря и на двата въпроса; 1 – правилно отговаря на 1 въпрос; 2 – неправилно отговаря и на двата въпроса
1в	– команди при нарушение на съзнанието 0 – правилно изпълнява и двете команди; 1 – правилно изпълнява 1 команда; 2 – неправилно изпълнява и двете команди
2	– очни движения/погледни парези 0 – нормални очни движения; 1 – частична погледна пареза; 2 – тотална погледна парализа
3	– зрителни нарушения/зрителни полета 0 – без зрителни нарушения; 1 – частична хемиянопсия; 2 – пълна хемиянопсия; 3 – билатерална хемиянопсия
4	– лицева парализа – лезия на VII чмн 0 – нормални симетрични движения; 1 – лека парализа; 2 – частична парализа; 3 – тежка парализа на едната или двете страни
5	– двигателна дейност ръка; 5a лява ръка; 5b дясна ръка 0 – няма пронация; 1 – задържа крайника до 10 сек; 2 – не може да задържи, отпуска до леглото; 3 – няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 – невъзможно движение; 5 – ампутация, контрактура
6	– двигателна дейност крак; 6a ляв крак; 6b десен крак 0 – няма пронация; 1 – задържа крайника до 10 сек; 2 – не може да задържи, отпуска до леглото; 3 – няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 – невъзможно движение; 5 – ампутация, контрактура
7	– атаксия на крайниците 0 – липса на атаксия; 1 – атаксия в един крайник; 2 – атаксия в два крайника
8	– сетивност 0 – нормални сетивни функции; 1 – лека до умерена сензорна увреда; 2 – тежка или тотална сетивна увреда
9	– най-добро езиково представяне 0 – няма афазия; 1 – лека до умерена афазия; 2 – тежка афазия, 3 – мутизъм, глобална афазия
10	– дизартрия 0 – нормална артикулация; 1 – лека до умерена дизартрия; 2 – тежка дизартрия
11	– рестрикция и невнимание 0 – без абнормности; 1 – зрително, тактилно, слухово, пространствено или персонално (соматично) невнимание; 2 – изразено хеминевнимание или хемиигнориране за повече от една сензорна модалност
Обща NIHSS оценка (0–42 т.)	

Скала за оценка на коми по Glasgow–Liege

Вид реакция	Симптоми	Оценка (точки)
Отваряне на очи	Спонтанно	4
	При повикване	3
	При болево дразнение	2
	Липсва реакция	1
Вербален отговор	Ориентиран	5
	Объркан	4
	Неадекватен	3
	Неразбираем	2
	Липсва вербален (словесен) отговор	1
Моторен отговор	Изпълнява команди	6
	Локализира	5
	Отдръпва се при болка	4
	Абнормна флексия	3
	Абнормна екстензия	2
	Липсва моторен отговор	1
Стволови рефлекс	Фронтоторбуларен	5
	Вертикален окулоцефален	4
	Зенична реакция на светлина	3
	Хоризонтален окулоцефален или окуловестибуларен	2
	Окулокардиален	1
	Липсват стволови рефлекс	0
Общо	

>17 точки: лека степен, 16–12 точки: умерена степен, <12 точки: тежка степен.

Скала на Rankin

Скала	Степен на инвалидност
0	Липса на клинична увреда и функционален дефицит;
1	Липса на изразена инвалидност, но са налице отделни клинични симптоми – болният е способен да извършва самостоятелно обичайните си задължения и активности;
2	Лека степен на инвалидност – невъзможност за извършване на предишните си задължения, но възможност за самостоятелно обслужване без чужда помощ;
3	Средна степен на инвалидност – болният се нуждае от известна помощ в ежедневието, но може да ходи самостоятелно;
4	Средно тежка степен на инвалидност – невъзможност за самостоятелно ходене и обслужване без чужда помощ;
5	Тежка степен на инвалидност – болният е прикован на легло, има инконтиненция и се нуждае от постоянни сестрински грижи и внимание;
6	Смърт

**Оценка на риска от инсулт и кървене.
Препоръки за поведение при предсърдно мъждене**
Европейско кардиологично дружество (ESC), актуализация 2012

Препоръка	Клас	Ниво
Антитромботична терапия за предотвратяване на тромбоемболизъм се препоръчва за всички пациенти с ПМ, с изключение на пациенти (и мъже, и жени), които са с нисък риск (възраст <65 години и единични случаи на ПМ) или при които съществуват противопоказания.	I	A
Изборът на антитромботична терапия трябва да се основава на абсолютните рискове от инсулт/тромбоемболизъм и кървене и нетната клинична полза за даден пациент.	I	A
Резултатът CHA ₂ DS ₂ -VASc се препоръчва като средство за оценка риска от инсулт при неклапно ПМ.	I	A
При пациенти с резултат CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 (т.е. възраст <65 години с единични случаи на ПМ), които са с нисък риск, без рискови фактори, не се препоръчва антитромботична терапия.	I	B

**CHA₂DS₂-VASc скала
за болни с предсърдно мъждене**

Параметри	Точки
C Застойна сърдечна недостатъчност. Левокамерна дисфункция	1
H Хипертония	1
A Възраст ≥ 75 години	2
D Диабет	1
S Инсулт, транзиторна исхемична атака, тромбоемболизъм	2
V Съдово заболяване	1
A Възраст между 65 и 74 години	1
S Женски пол	1
Максимален брой точки	9

Преди започване на ендоваскуларна терапия се прави оценка на риска от кървене – HAS-BLED score:
при HAS-BLED score ≥3 – наличие на висок риск от кървене,
0 точки – липса на риск от кървене,
1 точка – наличие на нисък риск от кървене,
над 3 точки – висок риск от кървене.

**HAS-BLED скала за оценка на риска
от кървене от орални антикоагуланти при ПМ**

Параметри	Точки
H Хипертония	1
A Бъбречна или чернодробна дисфункция (всяко дава 1 точка)	1 или 2
S Инсулт	1
B Кървене	1
L Нестабилна INR контрол	1
E Възраст над 65 години	1
D Прием на лекарства или алкохол (всяко дава 1 точка)	1 или 2
Максимален брой точки	9

SECOND NATIONAL CONGRESS OF NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

with International Participation

ВТОРИ НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОСОНОЛОГИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА

с международно участие

September 30 – October 2, 2016 | Sofia, Bulgaria
Bulgarian Red Cross



The Second National Congress of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics with international participation was held in the halls of the Bulgarian Red Cross in Sofia from September 30 to October 2, 2016. The event was under the auspices of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology, European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Medical Faculty of Sofia University "St. Kl. Ohridski", Military Medical Academy, Bulgarian Academy of Sciences and Arts, Bulgarian Society of Neurology, Bulgarian Medical Association and Bulgarian Red Cross. Over 160 delegates from Austria, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Germany, Israel, Macedonia, Serbia, Sudan and Croatia, medical, nursing, physical therapy, medical rehabilitation and occupational therapy students from various Bulgarian medical universities and the National Sports Academy "V. Levski" were registered for participation. The forum was dedicated to the developments in diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases with a focus on differentiated stroke treatment (thrombolysis and thrombectomy). The event was accredited with 12 points by

От 30 септември до 2 октомври 2016 година в залите на Българския червен кръст в град София се проведе Втория национален конгрес с международно участие на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика. Форумът бе под егидата на Изследователската група по невросонология към Световната федерация по неврология, Европейското дружество по невросонология и мозъчна хемодинамика, Медицинския факултет на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“, Военномедицинска академия, Българската академия на науките и изкуствата, Българското дружество по неврология, Българския лекарски съюз и Българския червен кръст. Регистрирани за участие бяха над 160 делегати от Австрия, Босна и Херцеговина, България, Германия, Израел, Македония, Сърбия, Судан и Хърватия, студенти по специалностите медицина, медицинска сестра, кинезитерапия, медицинска рехабилитация и ерготерапия от различни български медицински университети и Националната спортна академия „В. Левски“. Форумът бе посветен на новостите в диагностиката и лечението на мозъчносъдовите заболявания с фокус върху диференцираното



Acad. Prof. E. Titianova (Bulgaria)
Акад. проф. Е. Титянова (България)



Prof. K. Niederkorn (Austria)
Проф. К. Нидеркон (Австрия)



Prof. V. Demarin (Croatia)
Проф. В. Демарин (Хърватия)

the Bulgarian Medical Association Program for continuous postgraduate training.

Prominent foreign experts from different countries were guest speakers at the forum – Prof. K. Niederkorn (Austria), Prof. V. Demarin (Croatia), Prof. N. Bornstein (Israel), Prof. M. Mijajlovic (Serbia) and Prof. S. Schreiber (Germany). They presented the latest innovations in prevention, diagnosis and treatment of cerebrovascular disease.

Acad. Prof. Ekaterina Titianova opened the forum with the lecture “Folk Wisdoms and Scientific Discoveries.” The latest scientific discoveries and Nobel Prize topics were presented associated with famous proverbs. Assoc. Prof. Ivo Petrov and Prof. Silva Andonova presented the Bulgarian experience in the differentiated treatment of strokes. Prof. Sylvia Cherninkova summarized the neuro-ophthalmologic events in acute ischemic stroke.

On the initiative of the Bulgarian Society of Endovascular Therapy chaired by Assoc. Prof. Ivo Petrov a discussion was held and the first interdisciplinary national consensus for mechanical

лечение на мозъчния инсулт (тромболиза и тромбектомия). Той бе акредитиран с 12 кредитни точки от Българския лекарски съюз по програмата за продължително следдипломно обучение.

Гост лектори на форума бяха изтъкнати чуждестранни специалисти от различни страни – проф. К. Нидеркон (Австрия), проф. В. Демарин (Хърватия), проф. Н. Борнщайн (Израел), проф. М. Михайлович (Сърбия) и проф. С. Щрайбер (Германия). Те представиха най-новите достижения в профилактиката, диагностиката и лечението на мозъчносъдовите заболявания.

Форумът бе открит с лекция от акад. проф. Екатерина Титянова на тема „Народни мъдрости и научни открития“. Бяха представени най-новите научни открития и Нобелови награди, които се асоциират с известни народни поговорки. Българският опит в диференцираното лечение на мозъчните инсулти бе представен от доц. Иво Петров и проф. Силва Андоно-



Prof. N. Bornstein (Israel)
Проф. Н. Борнщайн (Израел)



Prof. M. Mijajlovic (Serbia)
Проф. М. Михайлович (Сърбия)



Prof. S. Schreiber (Germany)
Проф. С. Щрайбер (Германия)



Prof. Silva Andonova (Bulgaria)
Проф. Силва Андонова (България)



Prof. Sylvia Cherninkova (Bulgaria)
Проф. Силвия Черникова (България)



Assoc. Prof. Ivo Petrov (Bulgaria)
Доц. Иво Петров (България)

thrombectomy in acute ischemic stroke was adopted. The algorithm was presented by Prof. S. Andonova, a National Consultant for Interventional Neurology of the Department of Health.

Prof. S. Schreiber (Germany) held a theoretical training and a practical seminar dedicated to ultrasound imaging of peripheral nerves in normal and pathological conditions.

Two poster sessions were organized and two first prizes were awarded: to Smajlovic D. et al. (Bosnia and Herzegovina) and I. Takeva et al. (Bulgaria).

ва. Невроофтальмологичните прояви при остър исхемичен инсулт бяха обобщени от проф. Силвия Черникова.

По инициатива на Българското дружество по ендоваскуларна терапия с председател доц. Иво Петров беше проведена дискусия и приет първия интердисциплинарен национален консенсус за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт. Алгоритъмът бе представен от проф. С. Андонова, национален консултант по интервенционална неврология на Министерството на здравео-



Signature of the National Consensus on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke

Погнисуване на националния консенсус за механична тромбектомия при остър исхемичен мозъчен инсулт



Training course on health care
for nurses and physiotherapists

Обучителен курс по здравни грижи
за медицински сестри и кинезитерапевти



Poster awards: Dzevdet Smajlovic (Bosnia and Herzegovina),
and Iskra Takeva (Bulgaria)

Постерни награди: Джевдет Смайлович
(Босна и Херцеговина) и Искра Такева (България)

The Congress was accompanied by a Satellite Symposium entitled "Innovations in Medicine", organized jointly with the study circle of Neurology at the Medical Faculty of Sofia University "St. Kl. Ohridski", Bulgarian Academy

пазването.

Проф. Ст. Шрайбер (Германия) проведе теоретично обучение и практически семинар, посветени на възможностите на ултразвуковата диагностика за изобразяване на периферните нерви в норма и патология.

Организиран бяха две постерни сесии, отличени с две първи награди – на Д. Смайлович и съавт. (Босна и Херцеговина) и И. Такева и съавт. (България).

Конгресът бе съпътстван от сателитен симпозиум на тема „Иновации в медицината“, организиран съвместно с кръжока по неврология на Медицинския факултет на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“, Българската академия на науките и изкуствата и Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика. В него бяха представени най-новите научни открития, отнасящи се до огледалните неврони, 3-измерното биопринти-



Honorary diplomas for the participants in Symposium "Innovations in Medicine"
Marina Dimcheva, Monica Peshevska, Petar Karazapryanov

Почетни дипломи на участниците в симпозиума „Иновации в медицината“
Марина Димчева, Моника Пешевска, Петър Каразапряннов



*Participants in Symposium "Innovations in Medicine"
Участници в симпозиума „Иновации в медицината“*

of Sciences and Arts and Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. The latest scientific discoveries related to mirror neurons, 3-dimensional bio printing of tissues and organs, and high-intensity ultrasound in medicine were presented. Medical students Marina Dimcheva (MF of SU), Monica Peshevska (MF of SU) and Petar Karazapryanov (MF of MU – Sofia) were awarded with honorary diplomas for active student activity and preparation of reports for the symposium.

A training course on health care for nurses and physiotherapists, accredited with 8 credit points was organized during the forum.

ране на тъкани и органи и високоинтензивния ултразвук в медицината. С почетни дипломи за активна студентска кръжочна дейност и подготовка на доклади в симпозиума бяха удостоени студентите по медицина Марина Димчева (Медицински факултет на Софийски университет), Моника Пешевска (Медицински факултет на Софийски университет) и Петър Каразапрянков (Медицински факултет на Медицински университет – София).

По време на форума бе организиран обучителен курс по здравни грижи за медицински сестри и кинезитерапевти, акредитиран с 8 кредитни точки.

*Acad. Prof. Emilia Christova, MD
Vice-President of BSNCH*

*Акад. проф. Емилия Христова, гм
Зам. председател на БАНМХ*

**Honorary President
of the BSNCH
Prof.
Ivan Georgiev
MD, PhD, DSc**



**Почетен председател
на БАНМХ
Проф. д-р
Иван Георгиев
дм, дмн**

1917 – 2016

The honorary president of the Bulgarian Society of Neurosology and Cerebral Hemodynamics and Doyen of the Bulgarian Neurology, Professor Dr. Ivan Georgiev died in 2016.

Professor Ivan Georgiev, M.D. graduated from the Medical Faculty of Sofia University. His academic career began in 1949 as an assistant professor at the Department of Neurology and Psychiatry under the direction of Prof. G. Uzunov and Prof. N. Shipkovenski. Later, he was their associate. In 1962 he became an associate professor and in 1969 a professor of Neurology. Prof. Georgiev was the Head of the Department of Neurology, Director of the National Institute of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery and a member of the Presidium of the Medical Academy. Prof. Georgiev was an author or co-author of more than 300 scientific publications: monographs, study guides, articles in Bulgarian and foreign journals (French, German, English, Italian, Russian). The main directions in his scientific activity were the problems of neuroinfections, neurodystrophic processes and evolutionary neurology.

Prof. Georgiev was in the Management Boards of the World Federation of Neurology, the European Association of the Neurologic Scientific Societies, the Curatorium of the Danube Neuroscience Symposiums, the Union of Scientists in Bulgaria, the Association of Scientific Medical Societies and participated in working groups at the World Federation of Neurology, The European Association of Neurological Societies, the American Psychosomatic Society, the International Pavlov Society (USA), the Foundation for Stroke Prevention, and others. He was an honorary member of the French Neurological Society, the German Society of Psychiatrists

През 2016 г. почина почетния председател на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика и доайена на българската неврология професор д-р Иван Георгиев, дм, дмн.

Проф. Георгиев е възпитаник на Медицинския факултет при Софийски университет. Академичната му кариера започва през 1949 г. като асистент в Катедрата по неврология и психиатрия под ръководството на професорите Г. Узунов и Н. Шипковенски. По-късно става техен сътрудник. От 1962 г. е доцент, а от 1969 г. – професор по неврология. Бил е ръководител на Катедрата по неврология, директор на Националния институт по неврология, психиатрия и неврохирургия и член на Президиума на Медицинската академия. Той е автор и съавтор на над 300 научни публикации – монографични трудове, учебни ръководства, статии в български и чуждестранни списания (френски, немски, английски, италиански, руски). Основни направления в научната му дейност са проблемите на невроинфекциите, невродистрофичните процеси и еволютивната неврология.

Проф. Георгиев е бил в ръководствата на Световната федерация по неврология, Европейската асоциация на научните дружества по неврология, Кураториума на дунавските симпозиуми по невронауки, Съюза на учениците в България, Съюза на научните медицински дружества и е участвал в работни групи към Световната федерация по неврология, Европейската асоциация на неврологичните дружества, Американското психосоматично дружество, Международното Павловско дружество (САЩ), Фондация „Предпазване от мозъчни инсулти“ и др. Бил е почетен член на Френското неврологично дружество, Немско-

and Neuroscientists, and the "Purkinje" Society, Prague.

From 2004 to 2016 Prof. Georgiev was an Honorary President of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics and Honorary Editor-in-Chief of the "Neurosology and Cerebral Hemodynamics" journal.

The life and work of Prof. Georgiev leave a lasting trace in the Bulgarian Neurology and the history of our society.

Rest in peace.

From the Editorial Board

то дружество на психиатрите и невролозите, Дружеството „Пуркиние“ – Прага и СНМД.

От 2004 до 2016 г. проф. Георгиев е бил почетен председател на Българската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика и почетен главен редактор на списание "Невросонология и мозъчна хемодинамика".

Животът и делото на проф. Георгиев оставят трайна следа в българската неврология и историята на нашето дружество.

Поклон пред светлата му памет.

От Редакционната колегия

**Honored doctor
Dr. Blagoy
Titianov**



**Заслужил лекар
Д-р Благой
ТИТЯНОВ**

1927 – 2017

The honored doctor and neurologist Dr. Blagoy Titianov, a long-time Head of the Gotse Delchev municipal hospital, died in 2017.

Dr. Titianov was born on June 4, 1927 in the town of Gevgelija (now Republic of Macedonia). He graduated from the French College "St. Poisserie" in Buca (now district of Izmir) in 1935. In 1941 he joined the class IV in the Nevrocope School (Gotse Delchev), became a member of the Bulgarian Red Cross (BRC), graduated from high school in 1946 and was admitted to study medicine in Sofia. He graduated in 1952. As a member of the distribution committee for graduated doctors, he got the right to remain in a department by choice at the Medical Academy and was offered a job at the Ministry of Public Health. His choice was to return to Gotse Delchev, where his family lived.

In 1952 Dr. Titianov went to work as a physician at the Department of internal medicine of the regional hospital. In 1953 he was appointed district physician. As Head of the district hospital he approved free health care, completed and commissioned regional hospitals in three villages Satovcha, Hadjidimovo and Obidim (village Mesta) and created 12 maternity wards (with 2–3 beds) to rural areas. In 1959 he was elected Chairman of the district committee of the Red Cross, being on this position until his retirement in 1987.

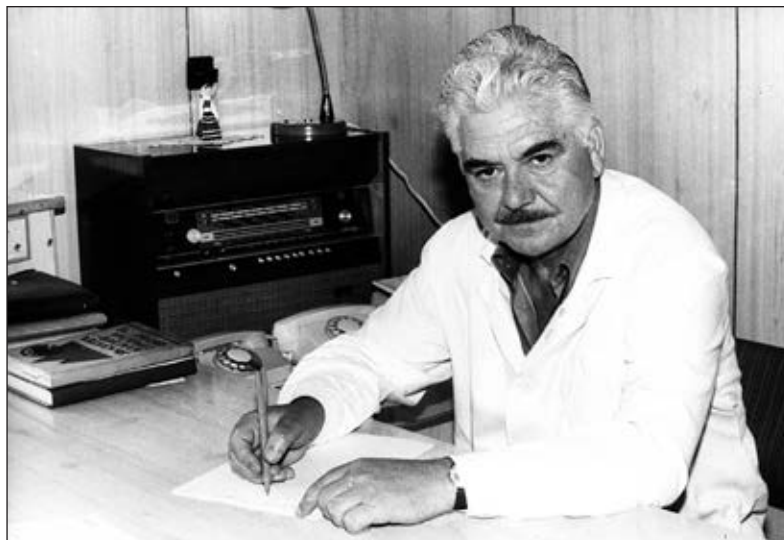
In 1958 Dr. Titianov was appointed as Chief physician and Head of the municipal hospital in the town of Gotse Delchev. This position he held for 30 years until his retirement in 1987. As Head of the Hospital he founded an Outpatient Unit, built superstructure above the main hospital building and increased hospital beds from 200 to 320. A modern office building and dental laboratory were constructed. On his initiative the Emergency Care Unit (ECU) was expanded and modernized.

През 2017 г. почина заслужилият лекар и невролог д-р Благой Титянов – дългогодишен главен лекар на районната болница в гр. Гоце Делчев.

Д-р Титянов е роден на 4 юни 1927 г. в град Гевгели (днешна Република Македония). Завършва френския колеж „Сент Пюасери“ в Буджа (сега квартал на Измир) през 1935 г. През 1941 г. той постъпва в IV клас на Неврокопската гимназия (град Гоце Делчев), става член на Българския червен кръст (БЧК), завършва Гимназията през 1946 г., когато е приет да учи медицина в София. Дипломира се през 1952 г. Като член на разпределителната комисия на завършилите лекари, той получава правото да остане на работа в катедра по избор на Медицинска академия и получава предложение за работа в Министерството на народното здраве. Избира да се върне в Гоце Делчев, където живее семейството му.

През 1952 г. д-р Титянов постъпва на работа като ординатор във вътрешно отделение на околийската болница. През 1953 г. е назначен за околийски лекар. Като ръководител на здравното заведение в околията той утвърждава безплатното здравеопазване, за 2 години довършва и пуска в експлоатация 3 участъкови болници в селата Сатовча, Хаджидимово и Обидим (село Места) и създава 12 родилни отделения (с по 2–3 легла) към селските участъци. През 1959 г. е избран за председател на Околийския комитет на БЧК, която длъжност изпълнява до пенсионирането си през 1987 г.

През 1958 г. д-р Титянов е назначен за главен лекар на общинската болница в град Гоце Делчев. Този пост заема 30 години до пенсионирането си през 1987 г. Като ръководител на здравното заведение той създава



A kitchen block, disinfection chamber and repair shop were built. Machine-washing of laundry was introduced and hospital facilities were modernized. The health network in rural areas was secured with a doctor or paramedic.

One of the most significant works of Dr. Titianov in the 80's of the last century was the construction of the Center for hemodialysis with 5 dialysis machines. The hospital was equipped with modern for its time equipment, laboratory devices and supplies, which significantly increased the quality of medical care in the district. In 1986 the construction of a new hospital complex began, but remained incomplete.

As Chief physician and Head of the Municipal Hospital Dr. Titianov worked as a neurologist, maintained his skills through courses of postgraduate training in Neurology, individual courses at the Medical Academy and exchange of experience in Romania, Poland, Hungary and the Czech Republic. The qualification of doctors and nurses was Dr. Titianov's priority. During his management he created dozens of highly qualified experts – physicians, associate professors and professors, heads of hospitals, deputy ministers and ministers.

Dr. Titianov was socially active. He had been awarded many times with different honors: "Outstanding doctor of the Ministry of Health", "National Medal of Labor – Gold", and "Red Banner of Labor". In 1982 he was awarded the title "Honored doctor"; in his retirement he was awarded the medal "People's Republic of Bulgaria". As an activist of the Red Cross he had been awarded dozens of diplomas.

As a hunter-activist he was awarded the title "Honored activist of the Bulgarian Hunters and Fishermen Union" and was given a "Memorial

поликлиничната база, изгражда надстройка над главния корпус на болницата и увеличава легловия фонд от 200 на 320 легла. Построява се административна сграда и модерна зъболечебна лаборатория. По негова инициатива се разширява и модернизира звеното за Бърза и неотложна медицинска помощ (БНМП). Изгражда се кухненски блок, дезинфекционна камера и ремонтна работилница. Въвежда се машинно пране на бельото и се модернизира болничната апаратура. Здравната мрежа в селата се обезпечават с лекар или фелдшер.

Едно от значимите дела на д-р Титянов през 80-години на миналия век е изграждането на Център за хемодиализа с 5 апарата за диализа. Болницата е оборудвана с модерна за времето си апаратура, лабораторна техника и пособия, което повишава значително качеството на медицинското обслужване в околията. През 1986 година започва строителството на нов болничен комплекс, който остава незавършен.

Като главен лекар на общинската болница д-р Титянов работи и като невролог, поддържа своята квалификация чрез курсове за следдипломно обучение по неврология, индивидуални курсове в Медицинска академия и ИСУЛ и обмяна на опит в Румъния, Полша, Унгария и Чехия. Приоритет на д-р Титянов е квалификацията на лекарите и медицинските сестри. През своето управление той създава десетки висококвалифицирани медицински специалисти – ординатори, доценти и професори, ръководители на здравни заведения, заместник-министри и министри.

Д-р Титянов е активен общественик. Награждаван е многократно с трудовите отличия.



*Beginning the construction of the Center for hemodialysis
Първа копка на Центъра по хемодиализа*



streamer” for special merits to the Union. He had awards and medals as a figure of “Civil Protection”, a participant in hunting competition activities and many others.

All these years Dr. Titianov remained faithful to his professionalism, kindness and universal human values and worked to elevate the prestige of healthcare in the region.

A deep bow of respect to his life and achievements, which shall forevermore be remembered by his family, colleagues, followers and close ones as a shining example of a life lived with dignity.

From the Editorial Board

чия – „Отличник на МНЗСГ“, „Народен орден на труда – златен“, орден „Червено знаме на труда“. През 1982 година му присъждат званието „Заслужил лекар“, а при пенсионирането му е награден с орден „НР България“.

Като деятел на БЧК е награждаван с десетки грамоти – „Отличник на БЧК“, „Заслужил деятел на БЧК“ и „Медал за заслуги към БЧК – златен“ (2006 г.).

Като ловен деятел му е присъдено званието „Заслужил деятел на Българския ловно рибарски съюз“ и му е връчен „Възпоменателен вимпел“ за особени заслуги към Българския ловно рибарски съюз. Притежава награди и медали като деятел на „Гражданска отбрана“, участник в ловна спортно-състезателната дейност и др.

През всички тези години д-р Титянов остава верен на своя професионализъм, доброта и общочовешките ценности и работи за издигане на престижа на здравеопазването в региона.

Дълбок поклон пред живота и делото му, които остават в паметта на семейството, неговите колеги, последователи и близки като светъл пример за достойно изживян живот.

От Редакцияната колегия

**Информация за обучение
по високоспециализираните дейности в неврологията
през 2017–2018 г.**

**Високоспециализирани дейности за лекари
със специалност „Нервни болести“**

Невросонология
Клинична електроенцефалография
Клинична електромиография
Диагностика на автономната нервна система

База на обучение

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

Продължителност на обучение – три месеца

Краткосрочни курсове

„Клинична електроенцефалография“

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
19–21 март 2018 г.

„Теоретични основи на невросонологията“

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
15–17 ноември 2017 г.

„Клинична невросонология“

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
26–28 февруари 2018 г.

„Каротидна патология – съвременни диагностични и терапевтични подходи“

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
26–27 октомври 2017 г.

„Клинична електромиография“

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
26–28 март 2018 г.

Високоспециализирани дейности за медицински сестри

Клиника „Функционална диагностика на нервната система“, ВМА – София
2–4 април 2018 г.

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

Информация и записване

ВМА – София 1606, бул. „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

Other Scientific Events

Други научни форуми

2017

**69th Annual Meeting
of the American
Academy of Neurology**

April 22–29, 2017
Boston, Massachusetts, US
www.eurolink-tours.com/2017/aan

**57th International Neuropsychiatric
Congress**

May 24–27, 2017
Pula, Croatia
www.pula-cong.com

**21st International Congress
of Parkinson's Disease and
Movement Disorders**

June 4–8, 2017
Vancouver, British Columbia
www.mdscongress2017.org

**59th Annual Scientific Meeting
of the American Headache Society**

June 8–11, 2017
Boston, Massachusetts, USA
[www.americanheadachesociety.org/
events/59th-annual-scientific-meeting](http://www.americanheadachesociety.org/events/59th-annual-scientific-meeting)

**3rd Congress of the European
Academy of Neurology (EAN 2017)**

June 24–27, 2017
Amsterdam, Netherlands
www.ean.org

**Alzheimer's Association International
Conference (AAIC17)**

July 16–20, 2017
London, England
www.alz.org/aaic

**30th European College of
Neuropsychopharmacology
Congress**

September 2–5, 2017
Paris, France
www.eurolink-tours.com/2017/ecnp

**32nd International Congress on
Epilepsy**

September 2–6, 2017
Barcelona, Spain
www.eurolink-tours.com/2017/ece

**18th Congress of the International
Headache Society (IHC 2017)**

September 7–10, 2017
Vancouver, British Columbia
www.ihc2017.com

23th World Congress of Neurology

September 16–21, 2017
Kyoto, Japan
www.wfneurology.org

**3rd Congress of the Bulgarian
Society of Neurosonology
and Cerebral Hemodynamics**

October 5, 2017
Sofia, Bulgaria
www.neurosonology-bg.com

**Regional Teaching Course
of the European Academy of Neurology**

October 5–8, 2017
Sofia, Bulgaria
www.ean.org/RTC-in-Sofia-Bulgaria

**14th Congress of the World Federation
of Interventional and Therapeutic
Neuroradiology**

October 16–19, 2017
Budapest, Hungary
www.wfiitn2017.hu

**The European Committee
for Treatment and Research
in Multiple Sclerosis Conference**

October 25–28, 2017
Paris, France
www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses

**22nd World Congress on Parkinson's
Disease and Related Disorders**

November 12–15, 2017
Ho Chi Minh City, Vietnam
www.kenes-group.com/events

**American Epilepsy Society:
AES Annual Meeting**

December 1–5, 2017
Washington, DC, USA
www.aesnet.org/annual_meeting

2018

International Stroke Conference 2018

January 24–26, 2018
Los Angeles, California, USA
[www.professional.heart.org/professional/
EducationMeetings](http://www.professional.heart.org/professional/EducationMeetings)

**American Academy of Neurology
Annual Meeting (AAN 2018)**

April 21–28, 2018
Los Angeles, California, USA
[www.columbianeurology.org/2018-american-
academy-neurology-annual-meeting](http://www.columbianeurology.org/2018-american-academy-neurology-annual-meeting)

Regional Teaching Course of the European Academy of Neurology

October 5–8, 2017 | Sofia, Bulgaria

WELCOME MESSAGE

Dear Colleagues and Friends,

On behalf of the European Academy of Neurology and the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics we are honored to invite you to the EAN Regional Teaching Course in Sofia from October 5th to 8th 2017.

The event is in cooperation with the Medical Faculty of Sofia University “St. Kl. Ohridski”, Military Medical Academy – Sofia and under the aegis of the Bulgarian Society of Neurology.

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

1. Interventional Vascular Neurology;
2. Nonvascular Neurosonology update;
3. Mixed Topics (pain and headache, neurorehabilitation, autonomic dysfunction).

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

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

We are looking forward to welcoming you again in Sofia, 2017!

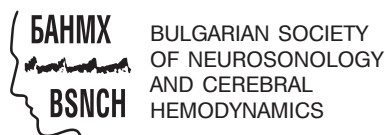


Acad. Prof. Ekaterina Titianova, PhD, MD, DSc

President of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Academician of the Bulgarian
Academy of Sciences and Arts

Academician of the Serbian Royal
Academy of Sciences and Arts



Instructions for authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples:

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

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

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

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

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

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

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

For more information:

R. Dimova, MD, e-mail: rddimova@abv.bg
The Journal is available online on www.neurosonology-bg.com

Указания към авторите

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

- редакционна статия, възложена от 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 по e-mail или на електронен носител на адрес:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примери:

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

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

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

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

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

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

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

За справки:

Д-р Р. Димова, e-mail: rddimova@abv.bg
Списание е достъпно онлайн на www.neurosonology-bg.com