
НЕВРОСОНОГРАФИЯ NEUROSONOLOGY И МОЗЪЧНА AND CEREBRAL ХЕМОДИНАМИКА HEMODYNAMICS

Издание на Българската асоциация
по невросонография и мозъчна
хемодинамика

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology and Cerebral
Hemodynamics



Том 3/Брой 2
2007

Volume 3, Number 2
2007

Редактори

НЕВРОСОНОГРАФИЯ
Екатерина Титянова (София)
МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА
Ирена Велчева (София)
ТРАНСФОНТАНЕЛНА ЕХОГРАФИЯ
Емилия Христова (София)

Почетен редактор

Иван Георгиев (София)

Секретар

Бойко Стаменов (Плевен)

Редакционен съвет

В. Божинова (София)
А. Бучева (София)
Е. Василева (София)
Ст. Байкушев (Пловдив)
Г. Ганева (София)
Г. Гозманов (Пловдив)
Л. Гроздински (София)
М. Даскалов (София)
Е. Енишейнова (София)
Л. Иванова (София)
Ю. Йотова (София)
С. Каракънева (София)
Н. Каракънев (София)
С. Кастрев (Благоевград)
М. Лесев (София)
Л. Палейков (София)
А. Петков (София)
И. Петров (Шумен)
Л. Петров (София)
К. Рамшев (София)
П. Стаменова (София)
Т. Страхилова (София)
Л. Хавезова (Варна)
Л. Хараланов (София)
Г. Христов (Варна)
С. Чернинкова (София)

Международна колегия

Рюн Аслид (Берн, Швейцария)
Натан М. Борнщайн (Тел Авив, Израел)
Курт Нидеркорн (Грац, Австрия)
Е. Бернд Рингелщайн (Мюнстер, Германия)
Ина Тарка (Куопио, Финландия)
Дейвид Ръсел (Осло, Норвегия)

Технически секретар

Р. Димова (София)

Editors

NEUROSONOLOGY
Ekaterina Titianova (Sofia)
CEREBRAL HEMODYNAMICS
Irena Velcheva (Sofia)
TRANSFONTANEL ECHOGRAPHY
Emilia Hristova (Sofia)

Honorary Editor

Ivan Georgiev (Sofia)

Secretary

Boyko Stamenov (Pleven)

Editorial Advisory Board

V. Bojinova (Sofia)
A. Bueva (Sofia)
E. Vassileva (Sofia)
St. Baykushev (Plovdiv)
G. Ganeva (Sofia)
G. Gozmanov (Plovdiv)
L. Grozdinski (Sofia)
M. Daskalov (Sofia)
E. Enisheynova (Sofia)
L. Ivanova (Sofia)
J. Yotova (Sofia)
S. Karakuneva (Sofia)
N. Karakunев (Sofia)
S. Kastrev (Blagoevgrad)
M. Lessev (Sofia)
L. Paleykov (Sofia)
A. Petkov (Sofia)
I. Petrov (Shumen)
L. Petrov (Sofia)
K. Ramshev (Sofia)
P. Stamenova (Sofia)
T. Strahilova (Sofia)
L. Havesova (Varna)
L. Haralanov (Sofia)
G. Hristov (Varna)
S. Cherninkova (Sofia)

International Advisory Board

Rune Aaslid (Bern, Switzerland)
Natan M. Bornstein (Tel Aviv, Israel)
Kurt Niederkorn (Graz, Austria)
E. Bernd Ringelstein (Münster, Germany)
Ina Tarkka (Kuopio, Finland)
David Russel (Oslo, Norway)

Technical secretary

R. Dimova (Sofia)

НЕВРОСОНОГРАФИЯ И МОЗЪЧНА ХЕМОДИНАМИКА

Издание на Българската асоциация по
невросонография
и мозъчна хемодинамика



Том 3, 2007, Брой 2

Съдържание

РЕДАКЦИОННИ

Антитромботична медикаментозна терапия
при болни с каротидни стенози
Ю. Сивениус

НАУЧНИ ОБЗОРИ

Хомоцистеин и риск от мозъчносъдова болест
Д. Колев, Е. Енишейнова, З. Рамшева, Е. Титянова

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Невросонографни и електроенцефалографски
промени при хепергравитационен стрес
Р. З. Златев, Е. Титянова

Каротидна патология и рискови фактори за
мозъчносъдова болест: корелативни клинични,
невросонографни и ехокардиографски проучвания
**Е. Титянова, И. Велчева, С. Каракънева,
Н. Дим. Димитров, К. Христова, П. Дамянов,
Р. Димова, П. Попов, К. Рамшев**

Хемореологични нарушения и рискови фактори
за мозъчносъдова болест: корелативни проучвания
**И. Велчева, Н. Антонова, Е. Титянова,
Н. Дим. Димитров, Н. Дос. Димитров,
В. Димитрова, П. Дамянов**

Ответа на премоторната и моторната мозъчна кора
при транскортикална магнитна стимулация
у болни с хемипарези, отчитани по моторния праг
Ст. Байкушев, А. Щруплер, Г. Узунов, Г. Гозманов

Хирургично и ендоваскуларно лечение
на гръбначно-мозъчни артериовенозни
малформации - представяне на три случая
с дорзални интрадурални артериовенозни фистули
**Ал. Петков, Т. Ефтимов,
Т. Шамов, М. Лилов, Ю. Йотова**

КОЙ КОЙ Е

Проф. Гюнтер Е. Клайн

IN MEMORIUM

Бележити български учени

ИНФОРМАЦИИ

Указания за вторична профилактика
при болни с исхемичен мозъчен инсулт
и транзитори исхемични атаки
Д. Димова

12 среща на Европейската асоциация
по невросонология и мозъчна хемодинамика
Е. Титянова

Клинични дни на неврологията
Г. Николова

Предстоящи научни форуми

Втора среща на Българската асоциация по
невросонография и мозъчна хемодинамика
с международно участие. Програма

Инструкция към авторите

NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS

Official Journal of the Bulgarian Society
of Neurosonology and
Cerebral Hemodynamics

Volume 3, 2007, Number 2

Contents

EDITORIAL

Antithrombotic Drug Therapy in Patients
with Carotid Artery Stenosis
J. Sivenius

REVIEW ARTICLES

Homocystein and the Risk of Cerebrovascular Disease
D. Kolev, E. Enisheynova, Z. Ramsheva, E. Titianova

ORIGINAL PAPERS

Neurosonographic and Electroencephalographic
Changes in Hypergravitational Stress
R. Z. Zlatev, E. Titianova

Carotid Pathology and Risk Factors for Cerebrovascular
Disease – Correlative Clinical, Neurosonographic
and Echocardiographic Studies
**E. Titianova, I. Velcheva, S. Karakaneva,
Dim. N. Dimitrov, K. Hristova, P. Damianov,
R. Dimova, P. Popov, K. Ramshev**

Hemorheological Disturbances and Risk Factors for
Cerebrovascular Disease: Comparative Studies
**I. Velcheva, N. Antonova, E. Titianova,
N. Dim. Dimitrov, N. Dos. Dimitrov,
V. Dimitrova, P. Damianov**

Premotor and Motor Brain Cortex Responses to
Transcranial Magnetic Stimulation in Hemiparetic
Patients Assessed by Motor Threshold
St. Baykushev, A. Struppler, G. Usunov, G. Gozmanov

Хирургично и ендоваскуларно лечение на
гръбначно-мозъчни артериовенозни
малформации - представяне на три случая с
дорзални интрадурални...
**Ал. Петков, Т. Ефтимов,
Т. Шамов, М. Лилов, Ю. Йотова**

WHO IS WHO

Prof. Günther E. Klein, M.D.

IN MEMORIUM

Notable Bulgarian Scientists

INFORMATIONS

Guidelines for Prevention of Stroke
in Patients with Ischemic Stroke
or Transient Ischemic Attack
D. Dimova

12 Meeting of the European Society
of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
E. Titianova

Clinical Neurological Days
G. Nikolova

Forecoming Scientific Events

Second Meeting of the Bulgarian Association of
Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
with International Participation. Programme

Instructions for authors

©Невросонография и мозъчна хемодинамика	©Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
<i>Издание на Българската асоциация по невросонография и мозъчна хемодинамика</i>	<i>Official Journal of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics</i>
Издател: "КОТИ" ЕООД	Published by: "KOTY" Ltd.

ISSN 1312-6431

Антитромботична медикаментозна терапия при болни с каротидни стенози

Ключови думи:

антитромботична терапия,
каротидна стеноза,
профилактика

Ю. Сивениус

*Департамент по неврология, Университетска болница Куопио,
Изследователски център за изучаване на мозъка и рехабилитация "Neuron",
Куопио, Финландия*

Antithrombotic Drug Therapy in Patients with Carotid Artery Stenosis

Key Words:

antithrombotic drug therapy,
carotid stenosis,
prophylaxis

J. Sivenius

*Department of Neurology, Kuopio University Hospital,
Brain Research and Rehabilitation Center "Neuron", Kuopio, Finland*

Болните със стеноза на каротидните артерии се нуждаят от профилактика поради високия риск от съдови усложнения. Резултатите от проведеното проучване NASCET [1] сочат, че при симптоматични пациенти със каротидни стенози над 70% рискът от ипсилатерален мозъчен инфаркт в следващите две години е 26%. Проучването ECST [2] от своя страна показва, че коронарната сърдечна смърт при такива болни достига до 30% за период от 10 години. По данни на проучването ACAS [3] при асимптомните пациенти годишният риск за развитие на ипсилатерален мозъчен инфаркт е 2%, на миокарден инфаркт е също 2%, но прогнозираната смъртност от коронарна сърдечна недостатъчност за 10 годишен период е не по-малка от 19%.

Симптомни стенози на каротидните артерии

Пациентите с мозъчен инфаркт са склонни към рецидиви. Следователно, за вторична профилактика трябва да се избере най-добрата антитромботична терапия, вземайки под внимание индивидуалните нужди на пациента и по-специално – поносимостта му към медикаментите. При симптоматичните пациенти антитромботичната терапия трябва да се започне веднага след поставяне на диагнозата транзиторна исхемична атака (ТИА) или мозъчен инфаркт [5]. Алтернативните варианти за лечение са: ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid

Patients with carotid artery stenosis need prevention, because the risk for vascular complications is high. In symptomatic patients in the NASCET study [1], two-year stroke risk was 26% in the ipsilateral artery (stenosis >70%) in the medical group, and 10-year CHD-mortality has been estimated to be as high as 30% in the ECST trial [2]. In asymptomatic patients of the ACAS study [3], the annual risk of ipsilateral stroke was 2%. Annual risk of MI or cardiac death was as well 2%, but estimated 10-year CHD mortality rate was not less than 19% [2].

Symptomatic carotid artery stenosis

Patients with stroke are prone to a recurrent stroke [4]. Therefore, the best possible antithrombotic therapy for secondary prevention should be selected according to the individual needs, especially tolerability in symptomatic patients with carotid artery stenosis, antithrombotic therapy should be initiated as soon as the diagnosis of a TIA or cerebral infarction has been made [5]. Alternative choices are acetylsalicylic acid (ASA) [6], a combination of ASA and extended release dipyridamole (DP) [7, 8], or clopidogrel [9]. At present, the first choice is the combination of ASA + extended release DP. The regimen used in ESPS2 trial [7] (ASA 25 mg x 2/d + DP 200 mg x 2/d) diminished the risk of brain infarct 21.3% when compared with treatment with ASA alone without increasing the risk of bleeding (absolute risk reduction 3.0% dur-

– ASA) [6], комбинацията от ASA и dipyridamole (DP) с удължено действие [7, 8] или clopidogrel [9]. Понастоящем първи избор е комбинацията ASA + DP с удължено действие. Това се потвърждава от проучването ESPS2 [7], при което използваната комбинация (ASA 25mg/ 2 пъти дневно + DP 200mg/ 2 пъти дневно) намалява риска от мозъчен инфаркт с 21.3% в сравнение с монотерапията с ASA, като същевременно рискът от кървене не се повишава (3.0% абсолютна редукция на риска при последващо двугодишно проследяване, NNT=33). Резултатите от мултицентровото проучване ESPRIT [8] подкрепят тези от ESPS2 относно по-добрите ефекти на комбинираната терапия ASA + DP в сравнение с монотерапията с ASA. Медикаментът Clopidogrel е подходяща алтернатива за болни, които не понасят добре ASA или DP. Според данни, обработени чрез анализ по Cochrane [10], прилагането на антитромботична терапия по време и след каротидна ендартеректомия (KEA) намалява значително риска за развитие на мозъчен инфаркт. Когато се обсъжда каротидна ендартеректомия, антитромботичната терапия трябва да се започне преди хирургичната интервенция. ASA трябва да се прилага преди, по време на и след KEA [11]. Лечението с Clopidogrel се спира 5 дни преди операцията. Прилагането на комбинацията Clopidogrel + ASA трябва да започне преди провеждане на каротидно стентирание и да продължи 3 месеца.

Ако причината за ТИА и мозъчен инфаркт е атеросклероза, антитромботичната терапия не трябва да се спира, ако няма контраиндикации (язва на стомаха, тромбоцитопения, трудно повлияваща се от медикаментозно лечение артериална хипертония). Във всички останали случаи лечението продължава докато рисковият фактор, предизвикал симптомите, изчезне. При наличие на рецидивиращи ТИА, трябва да се уточни етиологията на атаките (сърдечен произход, каротидна стеноза или друга причина, напр. тромбофилия и специално антифосфолипиден синдром), като се предприемат необходимите диагностични изследвания преди да се започне лечение с нов медикамент.

По настоящем няма научни доказателства за друга алтернативна терапия при болни с рецидивиращи ТИА или мозъчен инфаркт на фона на лечението с aspirin + DP, или с Clopidogrel. Ако пациентът е на лечение с Aspirin, терапията може да бъде интензифицирана чрез прибавяне на DP или да се премине на лечение с Clopidogrel. В тези случаи решението трябва да се вземе след внимателно обсъждане на показанията при всеки отделен пациент.

ing the 2-year follow-up in ESPS2 2, NNT=33). The results of a multicenter study ESPRIT [8] confirmed the results of ESPS2 about the superiority of ASA+DP over ASA alone. Clopidogrel may be a suitable alternative for those who can not tolerate aspirin or dipyridamole. In a Cochrane analysis [10], antiplatelet therapy during and after CEA reduced the outcome of stroke. When carotid endarterectomy is considered, antiplatelet therapy should always be started before surgery. ASA should be given before, during and following endarterectomy [11]. Clopidogrel should be terminated 5 days before surgery. A combination of clopidogrel plus Aspirin should be initiated prior to carotid stenting and continued for 3 months.

If the reason for TIA or brain infarction is atherosclerosis, antiplatelet therapy should be continued permanently, if there are no contraindications (e.g. ulcer, thrombocytopenia, therapy resistant elevated BP). Otherwise, therapy continues until the risk factor inducing symptoms disappears.

In the case of recurrent TIAs, the aetiology of the attacks should be evaluated (cardiac origin, carotid stenosis or other reason, e.g. thrombophilia and especially phospholipid antibody syndrome) and appropriate diagnostic investigations performed before starting a therapy with a new drug.

There is no scientific evidence for the secondary alternative for patients who experience new TIAs or a brain infarction while being treated with Aspirin + DP, Aspirin, or Clopidogrel. If a patient is on Aspirin, it may be possible to intensify the therapy by adding DP or by changing Aspirin to Clopidogrel. In this case, the therapeutic decisions must be taken with careful consideration according to each individual patient.

Asymptomatic carotid artery stenosis

There is evidence that antithrombotic therapy is not effective in prevention of ischemic events in asymptomatic patients with carotid artery stenosis [12, 13]. However, the patient with asymptomatic carotid stenosis is at even higher risk of acute myocardial infarction and vascular death than for stroke itself. Therefore, ASA in small dose is recommended for those patients who have increased risk of cardiovascular disease. The benefit of the drug is greater than adverse events if the calculated 10-year risk of MI is more than 10% [14]. Asymptomatic carotid stenosis of >50% with or without other symptoms and/or signs of atherosclerosis could be considered as a CHD equivalent. In this in-

Асимптомни стенози на каротидните артерии

Съществуват доказателства, че при болните с асимптомни каротидни стенози антиромботичната терапия не е ефективна за предпазване от мозъчна исхемия [12, 13]. Въпреки това, при тези пациенти рискът от остър миокарден инфаркт и съдова смърт е дори по-висок, отколкото от самия инсулт. Поради това при пациенти с повишен риск от кардиоваскуларни увреждания се препоръчва лечение с Aspirin в малки дози. Ползата от лекарството е по-голяма отколкото страничните му ефекти (за пациенти, при които изчисленият 10-годишен риск от миокарден инфаркт е по-голям от 10 %) [14]. Асимптомните каротидни стенози >50% със или без други симптоми и признаци на атеросклероза, могат да се считат за еквивалент на коронарна сърдечна болест. В тези случаи се препоръчват малки дози ASA. Когато ASA не се понася добре, медикаменът Clopidogrel е добра алтернатива за пациенти, които са прекарвали миокарден инфаркт или са със заболяване на периферните артериални съдове [9].

stance a low-dose ASA is recommended. When ASA is not tolerated, Clopidogrel may be a suitable alternative in patients who have had a MI or PAD [9].



Address for correspondence:

Prof. Juhani Sivenius, MD
Department of Neurology
Kuopio University Hospital
POB 1777, 70211 Kuopio, Finland
Tel: +358 17 173004
Fax: +358 173019
E-mail: Juhani.Sivenius@fimnet.fi

Brain Research and
Rehabilitation Center "Neuron"
71130 Kuopio
Tel: +358 17 460111
Fax: +358 17 460200

КНИГОПИС

1. Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* **332**, 1995:238-248.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**, 2001:2486-2497.
3. Executive Committee for the the Asymptomatic Carptid Atherosclerosis study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**, 1995:1421-1428.
4. Albers GW. Choice of endpoints in antiplatelet trials: which outcomes are most relevant to strokepatients? *Neurology* **54**, 2000:1022-1028.
5. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* **31**, 2000:1240-1249.
6. Algra A, van Gijn J. ASA at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**, 1996:197-199.
7. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143**, 1996: 1-13.
8. The ESPRIT Study Group. Aspirin plud dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* **358**, 2006:1665-1673.
9. The CAPRIE Steering Committee: A randomized trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* **348**: 1329-1339.
10. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, 2003:CD001458.
11. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, Feguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* **353**, 1999: 2179-2184.
12. Hansen F, Lindblad B, Persson NH, Bergqvist D. Can recurrent stenosis after carotid endarterectomy be prevented by low-doseacetylsalicylic acid? A double-blind, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Vasc Surg* **7**, 1993: 380-385.
13. Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Ann Intern Med* **123**, 1995:649-655.
14. Eidelman RS, Herbert PR, Weissman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* **163**, 2003:2006-2010.



Nootropil[®]

piracetam

Подобрява когнитивните функции



UCB S.A. Търговско представителство
1407 София, кв. Лозенец, ул. Любана 15, ап. 11
тел.: (02) 962.99.20, факс: (02) 962.99.24
e-mail: office.Bulgaria@ucb-group.com
www.ucb-group.com

По лекарско предписание.
Одобрена КХЛ:
23.02.2006 г. и 22.02.2006 г.
UCB-NOO/06-BG-03-06
A150/08.06.06

Хомоцистеин и риск от мозъчносъдова болест

Д. Колев¹, Е. Енишейнова¹, З. Рамшева², Е. Титянова¹

¹Катедра по неврология и неврохирургия,

²Катедра по клинична лаборатория и имунология,
Военномедицинска академия – София

Ключови думи:

мозъчносъдова болест,
рискови фактори,
хомоцистеин

През последните години повишените стойности на хомоцистеина се приемат като нов независим рисков фактор за възникване на процеса на атеросклероза. Ролята на хиперхомоцистеинемията в патогенезата на мозъчносъдовата болест и сърдечносъдовите заболявания е недостатъчно изяснена. Ретроспективни и проспективни проучвания показват, че съдовият риск следва линейно плазмените нива на хомоцистеина – за нормални се считат стойности под 10 $\mu\text{mol/l}$. Показано е, че покачването на стойностите му над 12 $\mu\text{mol/l}$ корелира значимо с нарастване на честотата на съдовите инциденти и се асоциира с изменение на съдовата морфология, подтискане на ендотелната антитромботична функция и индукция на прокоагулантните звена. Патогенетична основа за тези механизми е хомоцистеин-медирираният оксидативен стрес. Множество фактори на околната среда, редица заболявания и прием на лекарства, могат да повлияят на хомоцистеиновата обмяна. Сред хранителните фактори най-честата причина за хиперхомоцистеинемия е недостигът на фолиева киселина. Показано е, че редукцията на високите нива на хомоцистеин, намаляват с около 25% риска от мозъчносъдов или сърдечносъдов инцидент. Останалите рискови фактори: тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет и хиперлипидемия могат допълнително, самостоятелно или синергично, чрез взаимодействие с хомоцистеина, да увеличат общия риск от съдови заболявания на сърцето и мозъка.

Homocystein and the Risk of Cerebrovascular Disease

D. Kolev¹, E. Enisheinova¹, Z. Ramsheva², E. Titianova¹

¹Department of Neurology and Neurosurgery,

²Department of Clinical Laboratory and Immunology,
Military Medical Academy – Sofia

Key Words:

cerebrovascular disease,
homocysteine,
risk factors

The high plasma homocysteine levels have been recently accepted as a new independent risk factor for development of atherosclerosis. The role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of cerebrovascular and cardiovascular diseases remains still unclear. Retrospective and prospective studies have shown that the vascular risk follows a linear relationship with the plasma homocysteine concentration - the levels below 10 $\mu\text{mol/L}$ are considered as normal. It has been proved that the increase in homocysteine levels over 12 $\mu\text{mol/l}$ correlates significantly with the increase in the frequency of vascular events and these have been associated with changes of vascular morphology and induction of the endothelium blood clotting cascade. The pathogenetic background for this mechanism is the homocysteine-mediated oxidative stress. Various factors from the environment, different diseases and drugs could influence the homocysteine metabolism. Among the nutrition's factors the folic acid deficiency is considered as the most frequent reason for hyperhomocysteinemia. It has been shown that the reduction of elevated plasma homocysteine concentration may prevent the cerebrovascular and cardiovascular events up to 25%. Some other risk factors as smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia may increase additionally the overall risk for cerebrovascular and cardiovascular diseases.

Увод

Мозъчносъдовите и сърдечносъдовите заболявания са водеща причина за смъртност и трайна инвалидизация във всички страни по света. Основна причина за тяхното възникване е атеросклерозата [29]. Търсенето на рискови фактори за нейно възникване се препоръчва да започне в ранна възраст, като определянето на индивидуалния релативен риск е препоръчително да става най-късно до 40 годишна възраст. Откриването на различни маркери за атеросклероза спомага за ранен скрининг и първична профилактика на застрашените контингенти и допринася за намаляване на честотата на мозъчносъдовата болест (МСБ).

Хиперхомоцистеинемията като независим рисков фактор е отговорна за около 10% от общия риск при болни със сърдечни заболявания и МСБ [15]. Показано е, че снижаването на високите плазмени нива на хомоцистеина може да намали с 25% риска от съдов инцидент [22, 40], което предполага своевременна диагностика и лечение на хиперхомоцистеинемията във високорисковите популации [10, 11, 15]. Хомоцистеинът е и чувствителен диагностичен индикатор за недоимъчни състояния като фолиево-киселинна, витамин B_{12} и витамин B_6 недостатъчност [8, 25, 38].

Метаболизъм. Хомоцистеинът е сярсъдържащ, междинен продукт от метаболизма на аминокиселината метионин. "Активираният" S-аденозилметионин е най-важният донор на метилови групи при множество биохимични реакции (синтеза на ДНК, невротрансмитери, хормони, фосфолипиди) [6]. След придобиването на метилова група от 5-метилтетрафолат, хомоцистеинът се реметилира до метионин. Реакцията се катализира от ензима метионин-синтетаза, с участието на витамин B_{12} като ко-фактор. Освен по този път, хомоцистеинът може да кондензира с аминокиселината серин, през междинния продукт цистатион до цистеин и глутатион – процес, познат като транссулфурация. Този вторичен метаболитен път се катализира от ензимите цистатионин- β -синтаза (CBS) и γ -цистатионаза, активирани от витамин B_6 като ко-фактор. Освен, че участват като ко-фактори в метаболизма на хомоцистеина, фолиевата киселина, витамин B_{12} и витамин B_6 имат и своя важна независима роля [3]. Така например, фолиевата недостатъчност се асоциира и с процесите на нарушена генна експресия и клетъчна пролиферация, както и с риска от малигнени заболявания [36]. Витамин B_{12} , освен че участва като ко-фактор в метиониновия синтез, има важна роля и при метаболизма на фолиевата

киселина. Вследствие на това, недостатъчността на витамин B_{12} води до редуцирана реметилация, дори при адекватен прием на фолати и се илюстрира с високи нива на хомоцистеина [34].

Наличният в плазмата хомоцистеин съществува под три различни форми. По-голямата му част (80-90%) е във вид на оксигенирана белтъчно-свързана форма. Една малка част (около 2%) е в свободна форма и трета част – във вид на дисулфид [27]. Обикновено в урината на здрави лица се откриват само следи от хомоцистеин. Терминът хомоцистеинурия се свързва с вродени нарушения в метаболизма му, които водят до значително увеличени нива на хомоцистеина в кръвта и урината.

Причини за хиперхомоцистеинемия. Редица фактори – физиологични и патологични, могат да предизвикат повишаване на плазмените нива на хомоцистеина.

Възраст и пол. Плазменният хомоцистеин обикновено се увеличава с годините, като при еднаква възраст мъжете имат по-високи нива от жените. Около 40-годишна възраст, половото различие в нивата е $2 \mu\text{mol/l}$ и се обяснява с протективния ефект на естрогените при жените. След менопаузата, нивата на хомоцистеина в двата пола се изравняват. Наблюдаваното увеличение на хомоцистеина с напредване на възрастта се свързва с физиологичното намаление на бъбречната функция. Нарастването на плазмените концентрации е бавно до 60-65 годишна възраст, след което прогресията става по-бърза и стръмна. След тази възраст увеличението на хомоцистеина е средно с около 10% или $1 \mu\text{mol/l}$ на всеки 10 години. [10].

Генетични фактори. Ензимът 5,10-метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR), обратно редуцира 5,10-метилент-THF до 5-метил-THF. Хомозиготни носители на термолабилен вариант на MTHFR са 5% до 15% от европейската популация. При тях активността на MTHFR е редуцирана с около 70%. Хомозиготните носители на тази мутация са особено чувствителни на фолатен дефицит и показват увеличение на хомоцистеиновите нива с около 25% (или около $2.6 \mu\text{mol/l}$) [18]. Съвременни мета-анализи, базирани на значителен брой клинични случаи, отчитат от 16% до 23% увеличение на риска при хомозиготни носители [40]. Около 1% от общата популация са хетерозиготни носители на мутация на гена, кодиращ цистатионин- β -синтазата. Засегнатите от тази мутация индивиди показват увеличени хомоцистеинови нива след орално метиониново обременяване и крият увеличен риск от развитие на съдова патология. Останалите

мутации с отношение към хомоцистеиновия метаболизъм са редки и тяхното клинично значение не е изследвано [19].

Недостиг на витамин B_{12} , витамин B_6 и фолиева киселина. Дължи се най-често на неадекватен прием, намалена абсорбция в гастроинтестиналния тракт или на медикаментозни взаимодействия и е водещ фактор при хиперхомоцистеинемията. Индивидите на небалансирана диета, възрастните хора, бременните жени, онкологично болните, както и болните с хронична бъбречна недостатъчност носят най-висок риск за развитие на клинично значима витаминна недостатъчност. Фолатният недоимък е най-разпространената витаминна недостатъчност в Европа. Най-добрият диетичен източник на фолиева киселина са плодовете, зеленчуците и житните растения, но при термична обработка, излагане на пряка слънчева светлина и при продължително съхранение 90% от фолатите се губят [31]. За оптимизиране на хомоцистеиновата обмяна професионалните диетологични асоциации препоръчват около 400 μg фолиева киселина оптимален дневен прием. Това се равнява приблизително на консумация от 600 g - 700 g плодове и зеленчуци дневно, разпределени в 4-5 приема. Статистически проучвания показват, че в западноевропейските страни фолатният дневен прием не надвишава 300 μg (от 197 μg до 235 μg за мъжете и от 168 μg до 214 μg за жените) [2].

Недостатъчността на витамин B_{12} също предизвиква отклонения в метаболизма на хомоцистеина. Тя се обуславя от неадекватна абсорбция вследствие на намалена секреция на солна киселина и увеличение на стомашната киселинност. Подобни изменения се наблюдават при около 30-40% от възрастното население, което е и най-рисковата група за този вид витаминна недостатъчност [21, 32]. Добър хранителен източник на витамин B_{12} са рибата, яйцата и млечните продукти. В сравнение с фолиевата киселина, витамин B_{12} е по-стабилен и остава относително непроменен при хранителната обработка.

Друг важен фактор за хомоцистеиновия метаболизъм е витамин B_6 . Той се съдържа основно в плодовете, зеленчуците, пълнозърнестите брашна, картофите и млечните продукти. Данни на Framingham Heart Study показват, че значимо увеличение на плазменния хомоцистеин се наблюдава при прием на витамин B_6 под 1.4 mg/дневно [32]. От 10 до 50% от витамин B_6 се губи при съхранение и термична обработка.

Другите фактори, участващи в метаболизма на хомоцистеина, са обобщени на Таблица 1.

Хомоцистеин и атероматоза. Хомоцистеиновият метаболизъм в съдовия ендотел е опосредстван основно от витамин B_{12} и фолиевата киселина (фолат-зависимия процес – реметилиране). Другият метаболитен път-транссулфуриране, не е застъпен в съдовата стена на човека [5]. Поради тази причина, ендотелната клетка, в сравнение с всички останали клетки, е много по-уязвима към покачване на ендоклетъчния хомоцистеин, водещо впоследствие до клетъчна смърт. Хиперхомоцистеинемията предизвиква нарушения в съдовата морфология, стимулира медиаторите на възпалителния процес, активира ендотелната кръвосъсирваща каскада и инхибира фибринолизата. Като резултат високите хомоцистеинови нива се асоциират със загуба на ендотелната антитромботична функция, с катализиране на факторите на оксидативния стрес, стимулиране на левкоцитната адхезия и тромботичната агрегация [37].

Хомоцистеин и МСБ. Редица проучвания намират корелация между умерената хиперхомоцистеинемия (измерена на гладно или след метиониново натоварване) и смъртността от МСБ и ССЗ [10, 24, 35, 39]. Приема се, че съдовият риск нараства линейно при плазмени нива на хомоцистеин над 10 $\mu\text{mol/l}$ [4, 20, 25, 36] и е сходен на този при тютюнопушене и хиперлипидемия [15]. Релативният риск от съдов инцидент, оценяван с odd ratio (OR), следва експоненциална прогресия, паралелно с увеличаване на плазмените нива на хомоцистеина. При концентрации под 10.3 $\mu\text{mol/l}$, той е 1.0, при нива от 10.3 до 12.5 $\mu\text{mol/l}$ OR е 1.2; от 12.5 до 15.4 $\mu\text{mol/l}$ OR е 2.6, а при нива над 15.4 $\mu\text{mol/l}$ OR нараства до 4.7. Изчислено е, че индивиди с хомоцистеинови нива по-високи от 13.8 $\mu\text{mol/l}$, имат по-висок релативен риск да получат мозъчен инсулт (OR-2.5) в сравнение с лица с концентрации под 8.5 $\mu\text{mol/l}$ [15]. В Rotterdam Scan Study е изследвана връзката между тежестта на хипокампалната и общомозъчната атрофия, когнитивните функции и общия плазмен хомоцистеин при 1077 недементни възрастни лица между 60 и 90 години посредством паралелни психологични изследвания (Mini-Mental State Examination) и магнитнорезонансна томография на главния мозък. Установява се, че високите хомоцистеинови нива (над 14 $\mu\text{mol/l}$) се асоциират с тежестта на когнитивния дефицит, но не и със степента на мозъчната атрофия [16]. Друго мултицентрово проспективно проучване върху 1092 лица намира, че хомоцистеиновите нива над 14 $\mu\text{mol/l}$ удвояват риска от развитието на съдова деменция и болестта на Алцхаймер [33]. Установява се и връзка между умерената

хиперхомоцистеинемия и релативния риск от дисекция на сънните и вертебралните артерии [13]. От значение са и допълнителните рискови фактори (тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет, хиперлипидемия, хронична бъбречна недостатъчност), които могат да увеличат общия съдов риск [1, 15]. При комбиниране на няколко независими рискови фактора с високи хомоцистеинови нива, релативният риск може да достигне 8.7. Показано е, че редукцията на хомоцистеина с $5 \mu\text{mol/l}$ намалява леталитета от белодробен тромбемболизъм, мозъчен инсулт и инфаркт на миокарда, с повече от 25% [40].

Хомоцистеин и високорискови популации. Умерена хиперхомоцистенемия (плазмени концентрации над $12 \mu\text{mol/l}$) се наблюдава

в 5% до 10% от населението и е по-честа при лица със съдова патология. [26, 32, 34]. Високият хомоцистеин се асоциира с увеличен риск от атеротромботични инциденти и определянето на плазмените му нива трябва да е част от индивидуалния профил при пациентите с мозъчносъдова и сърдечносъдова патология. Синергичната интеракция между хомоцистеина и останалите рискови фактори (тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет и хиперлипидемия) води до увеличение на общия риск [15], което подсказва, че болните със захарен диабет или с друг метаболитен синдром, би трябвало да се третират като такива със съдова патология. Скрининг за хиперхомоцистеинемия се препоръчва и при родственици на високорисковите контингенти.

Таблица 1. Фактори, повлияващи метаболизма на хомоцистеина.

Причини	Хц	Механизъм
Лекарства / Drugs		
Теофиллин (Theophylline)	↑	Антагонист на вит. B_6 , инхибира ензима пиридоксал киназа
Ниацин (Niacin)	↑	Антагонист на вит. B_6 , инхибира ензима пиридоксал киназа
Холестирамин (Cholestyramine)	↑	Смущава абсорбцията на вит. B_{12} и фолиева
Метотрексат (Methotrexate)	↑	Антагонист на фолиевата к-на, инхибира дихидрофолат редуктаза
Триметоприм (Trimethoprim)	↑	Инхибира дихидрофолат редуктазата
Орални контрацептиви	↑	Интерферира в метаболизма на фолатите
Антиепилептични препарати	↑	Антагонисти на фолиевата к-на, ензимна модулация
Омепразол (Omeprazole)	↑	Смущава абсорбцията на вит. B_{12} Impairment of vitamin B_{12} absorption
Леводопа (Levodopa)	↑	Леводопа е субстрат при SAM-зависимата метилация
D-пенициламин (D-Penicillamine)	↓	Подобрява дисулфидната обмяна
EDTA	↓	Подобрява дисулфидната обмяна
N-ацетилцистеин N-Acetylcysteine	↓	Подобрява дисулфидната обмяна
Аминоглутетимид Aminoglutethimide	↑	Ензимна индукция
Циклоспорин А /Cyclosporin A	↑	Инхибира бъбречната функция/Renal function inhibitor
Изониазид (Isoniazid)	↑	Антагонист на витамин B_6
Пролиферативни процеси		
Псориазис	↑	Клетъчна пролиферация
Остра лимфоцитна левкемия	↑	Клетъчна пролиферация
Ревматоиден артрит	↑	Клетъчна пролиферация
Заболявания на щитовидната жлеза		
Хипотиреоидизъм	↑	Ензимна индукция
Хипертиреоидизъм	↓	Ензимна индукция
Бъбречна увреда	↑↑	Нарушена реметилация
Тютюнопушене	↑	Интерферира в метаболизма на вит. B_{12} и вит. B_6 и фолатите
Caffeine	↑	Антагонист на вит. B_6 , акцептор на метилови групи
Алкохол	↑	Интерферира в метаболизма на вит. B_{12} , вит. B_6 и фолиевата к-на, ензимен инхибитор

Хц - хомоцистеин, ↑ - повишени стойности, ↓ - намалени стойности

Съществува международен консенсус по отношение на рисковите популации от населението в зависимост от плазмените нива на хомоцистеин (Таблица 2). Прието е стойностите на хомоцистеина от 12 $\mu\text{mol/l}$ до 30 $\mu\text{mol/l}$, да се интерпретират като “умерена хиперхомоцистеинемия”, а тези между 30 и 100 $\mu\text{mol/l}$ – като “средно-тежка хиперхомоцистеинемия”. Срещат се често при хомозиготно носителство на ензимен дефект или при болни с хронична бъбречна недостатъчност. Плазмени концентрации над 100 $\mu\text{mol/l}$, се дефинират като “тежка хиперхомоцистеинемия”. Характерна е за лица с тежки конгениални заболявания, съпроводжани обикновено и с хомоцистеинурия.

Профилактика и лечение на хиперхомоцистеинемията. Профилактиката на хиперхомоцистеинемичните състояния се реализира чрез оптимизиране на фолатния хранителен прием при здрави лица и рискови контингенти с нисък хомоцистеинов риск. Препоръчителните профилактични дози са – фолиева киселина от 0.2 до 0.8 mg/ден; витамин B₁₂ от 3 до 100 μg /ден; витамин B₆ от 2 до 25 mg/ден. Съществува консенсус, че при болните с манифестна съдова патология и при рисковите групи, плазмените концентрации на хомоцистеина не бива да надвишават 10 $\mu\text{mol/l}$ [2, 10, 14]. В случаите с хомоцистеинови нива над 12 $\mu\text{mol/l}$ се препоръчва да се изключи наличието на бъбречна недостатъчност, тиреоидна дисфункция и витаминен дефицит. При крайната преценка на резултатите трябва да се отчитат и другите фактори, посочени в Таблица 1, включително ефекта на приложеното медикаментозно лечение.

Според някои автори, необходимите 400 μg фолиева киселина дневно не могат да

бъдат набавени дори и при балансирано хранене поради слабата резорбция, което налага нуждата от допълнителен прием на синтетични фолати с висока степен на резорбция и с бионаличност до 95%. Приемът от 0.2 до 0.5 mg синтетична фолиева киселина дневно понижава от 16% до 39% плазмените нива на хомоцистеина (средната редукция за стандартизираната базисна концентрация от 12 $\mu\text{mol/l}$ е около 25%). За да се избегне фолатен дефицит вследствие нарушена фолатна утилизация [34] и за превенция на невро-дегенеративна увреда при болни в сенилна и пресенилна възраст се препоръчва и допълнителен прием на витамин B₁₂. Това се подкрепя от проведени клинични проучвания, които показват, че самостоятелният прием на фолати без витамин B₁₂ не дава задоволителни резултати. Запасите на фолати в организма са ограничени, поради което спирането на добавъчната витаминна терапия, бързо възвръща високите хомоцистеинови нива.

При стойности на хомоцистеина в границите на умерена хиперхомоцистеинемия, повторното изследване след 4 до 6 седмици е задължително за потвърждение на диагнозата. В тези случаи е необходимо да се започне добавъчна терапия с 0.2 до 0.8 mg фолиева киселина, 3 до 100 μg витамин B₁₂ и 2 до 25 mg витамин B₆. Обикновено един такъв курс от 4 седмици понижава стойностите на плазмения хомоцистеин под 10 $\mu\text{mol/l}$. Препоръчват се контролни измервания на всеки 6 месеца до 1 година. Ако след проведената витаминна корекция, стойностите на хомоцистеина останат високи, дозираната на фолиевата киселина се увеличава от 1 до 5 mg дневно, а дозите на витамин B₁₂ и витамин B₆, остават същите. Препоръчва се контрол на

Таблица 2. Рискови контингенти от населението, подлежащи на хомоцистеинов скрининг.

Популации с манифестна съдова патология	Популации с релативен риск от МСБ и ССЗ	Популации с релативен риск за витаминен недостиг
Коронарна болест	Фамилна анамнеза за МСБ и ССЗ	Сенилна и пресенилна възраст
Миокарден инфаркт	Артериална хипертония	Възпалителни стомашно-чревни процеси
Каротидна атеросклероза	Тютюнопушене	Преекламписия
Периферносъдови оклузивни заболявания	Хиперлипидемия	Бъбречни заболявания
Мозъчносъдова атеросклероза	Бъбречна недостатъчност	Злоупотреба с алкохол
Мозъчен инсулт	Захарен диабет	Небалансирано хранене
Венозна тромбоза	Метаболитен синдром	Лекарства
Белодробен емболизъм	Хипотиреозидизъм	Пролиферативни заболявания

МСБ - мозъчносъдови заболявания; ССЗ - сърдечносъдови заболявания

хомоцистеиновите нива след 4 седмици. При неуспех да се коригира хиперхомоцистенемията, се обсъжда възможността за наличие на витаминна недостатъчност, ренална или тиреоидна дисфункция. Трябва да се има предвид, че нормалните нива на витамин B_{12} не изключват наличието на интрацелуларен витамин B_{12} дефицит. В този аспект, серумните нива на метилмалониевата киселина и холотранскобаламин II са по-надеждни маркери за изключване на този вид дефицит [17, 30]. Друга възможна причина за повишени витаминни потребности са генните мутации, участващи в хомоцистеиновия метаболизъм. В тази насока допълнителна информация дават плазмените нива на специфичните метаболити цистатион, цистеин и глутатион.

Токсичността на фолиевата киселина е изключително ниска, дори след продължителната употреба на високи дози. Прилагането на 10 mg фолиева киселина дневно за период от 5 години се понася без поява на странични реакции. Заради риска от маскирането на латентно протичаща мегалобластна анемия, особено при възрастни индивиди, е необходимо предварителното изключване на витамин B_{12} недостатъчност. В САЩ е определена горна толерантна граница (ГТГ) от 1 mg дневно фолиева киселина, смята се за безопасна при продължителен прием. Витамин B_{12} , който от десетилетия се използва за лечение на пернициозна анемия, се смята за практически нетоксичен и няма ГТГ за неговата употреба. Витамин B_6 има също дългогодишна поливалентна употреба при различни заболявания и се понася добре от пациентите. Дозировката от 100 mg дневно, която е неговата ГТГ, се толерира добре при продължителна употреба, без появата на странични ефекти. Обикновено дозировките му, препоръчвани при умерена хиперхомоцистеинемия, са от 2 до 20 mg дневно.

Установено е, че ефективната редукция на високите хомоцистеинови нива с 3 до 5 $\mu\text{mol/l}$ може да намали с 10% съдовия риск сред населението и с най-малко 25% съдовия риск в рисковите групи [21]. Чрез подобна превенция настъпва подобрене в ендотелната функция при здрави и болни лица, забавяне на атеросклеротичните изменения в каротидните артерии и редукция на коронарната рестеноза след коронарна ангиопластика [12]. Ползата от редукция на високите хомоцистеинови нива се потвърждава от промени след едногодишно приложение на форсирано фолатно хранене (140 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), които констатираат значително по-малко случаи на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт при един и същи контингент сравнено с предходна година [22]. Обсъжда се и благоприятната намеса на тази терапия в патогенезата на някои конгениални малформации, неоплазми и деменции. Освен ефективността на витаминната превенция в намалението на съдовата смъртност и заболяемост се отчитат и значителни икономически предимства – в сравнение със скъпоструващите традиционни терапевтични подходи, този лечебен метод има ниска себестойност и висока ефективност особено сред възрастовите групи без проявена съдова патология над 45 години за мъжете и над 55 години – за жените.

В заключение, приетият патогенетичен модел за развитието на атеросклеротичните изменения в съдовия ендотел включва и концепцията за обратимост на промените чрез контрол на рисковите фактори [29]. Хиперхомоцистеинемията като важен независим рисков фактор за възникване на мозъчно-съдовите и сърдечносъдовите заболявания налага своевременно откриване, адекватно повлияване и лонгитудинално проследяване на рисковите контингенти.

КНИГОПИС

1. Becker A, Kostense J, Bos G et al. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med* **253**, 2003:293–300.
2. Beitz R, Mensink G.B, Fischer B et al. Vitamins dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* **56**, 2002:539–545.
3. Bender DA. Novel functions of vitamin B6. *Proc Nutr Soc* **53**, 1994:625–630.
4. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* **131**, 1999:352–355.
5. Chen P, Poddar R, Tipa EV. et al. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* **39**, 1999:93–109.
6. Chiang PK, Gordon RK, Tal J et al. S. Adenosylmethionine and methylation. *FASEB J* **10**, 1996:471–480.
7. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* **5**, 1998:249–255.
8. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* **324**, 1991:1149–1155.
9. De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA et al. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* **51**, 1997:643–60.
10. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* **54**, 2002:599–618.
11. Erbel R, Siffert W, Mohlenkamp S et al. Prevention der KHK durch Risikostratifizierung. *Dtsch Med Wochenschr* **128**, 2003:330–336.
12. Ford ES, Byers TE, Giles WH. Serum folate and chronic

- disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int J Epidemiol* **27**, 1998:592–598.
13. Gallai V, Caso V, Paciaroni M et al. Mild hyperhomocysteinemia: a possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* **32**, 2001:714–718.
 14. Genest J Jr. Hyperhomocysteinemia-determining factors and treatment. *Can J Cardiol* **15**:35B–38B.
 15. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* **277**, 1997:1775–1781.
 16. Heijer T, Vermeer SE, Clarke R et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* **126**, 2003:170–175.
 17. Herrmann W, Schorr H, Bodis M et al. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur J Clin Invest* **30**, 2000:1083–1089.
 18. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* **93**, 1996:7–9.
 19. Leclerc D, Campeau E, Goyette P et al. Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* **5**, 1996:1867–1874.
 20. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* **87**, 1993:1107–1113.
 21. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* **99**, 1999:178–182.
 22. Martin JA, Smith BL, Mathews TJ et al. Births and deaths: preliminary data for 1998. *Nat Vital Stat Rep* **47**, 1999:1–48.
 23. Nallamothu BK, Fendrick AM, Omenn GS. Homocysteine and coronary heart disease: pharmacoeconomic support for interventions to lower hyperhomocysteinemia. *Pharmacoeconomics* **20**, 2002:429–442.
 24. Nurk E, Tell GS, Vollset SE et al. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* **162**, 2002:1374–1381.
 25. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **337**, 1997:230–236.
 26. Refsum H, Ueland PM, Nygerd O et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* **49**, 1998:31–62.
 27. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* **31**, 1985:624–628.
 28. Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM. Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am J Public Health* **85**, 1995:667–676.
 29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* **362**, 1993:801–809.
 30. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP. et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* **96**, 1994:239–246.
 31. Schroede HA. Losses of vitamins and trace minerals resulting from processing and preservation of foods. *Am J Clin Nutr* **24**, 1971:562–573.
 32. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J Am Med Assoc* **270**, 1993:2693–2698.
 33. Seshardi S, Beiser A, Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **346**, 2002:476–483.
 34. Shane B, Stokstad EL. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr* **5**, 1985:115–1141.
 35. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* **268**, 1992:877–881.
 36. Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab* **3**, 2002:211–223.
 37. Stanger O, Semmelrock HJ, Wonisch W, Bos U et al. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects. *J Pharmacol Exp Ther* **303**, 2002:158–162.
 38. Ubbink JB, van der Merwe A, Delpert R et al. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* **98**, 1996:177–184.
 39. Wald NJ, Watt HC, Law MR et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* **158**, 1998:862–867.
 40. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis. *Br Med J* **325**, 2002:1202.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Колев
 Клиника по неврология
 Катедра по неврология и неврохирургия
 Военномедицинска академия
 бул. Г. Софийски № 3
 1606 София
 тел.: 0889 28 26 38
 e-mail: albireo_2000@yahoo.com

Address for correspondence:

D. Kolev, MD
 Clinic of Neurology
 Department of Neurology and Neurosurgery
 Military Medical Academy
 3, G. Sofiiski blvd.
 1606 Sofia
 tel.: +359 889 28 26 38
 e-mail: albireo_2000@yahoo.com

Невросонографни и електроенцефалографски промени при хипергравитационен стрес

Р. З. Златев¹, Е. Титянова²

¹Отдел по Авиационна Медицина,

²Клиника по функционална диагностика на нервната система,
Военномедицинска академия – София

Ключови думи:

ЕЕГ,
изпитание на
центрофуга,
мозъчна хемодинамика,
транскраниална
доплерова сонография,
G-LOG

Цел: Да се проучи биоелектричната активност на мозъка и се оценят промените в скоростта на кръвния ток на средна мозъчна артерия (СМА) при изпитание, симулиращо маневрен въздушен бой на центрофуга (СМВБ).

Материал и методи: Проучването е проведено при 15 летци, изследвани по метод СМВБ с максимално +Gz-8G натоварване. Сърдечната реактивност е оценявана посредством електрокардиографски (ЕКГ) запис в три отвеждания като паралелно е прилагана инфрачервена плетизмография на нивото на дясната темпорална артерия. Отчитано е закъснението на пулсовата вълна, измерена в милисекунди между зъбеца R на ЕКГ и пика на плетизмографията. Посредством транскраниална доплерова сонография е мониторирана скоростта на кръвния ток (сistolна, средна и диastолна) на дясна СМА на дълбочина 50-55 mm. Едновременно с това е регистрирана биоелектричната мозъчна активност посредством 8-канален електроенцефалограф. Провеждан е визуален и количествен електроенцефалографски (ЕЕГ) анализ.

Резултати: При претоварване до 3G се наблюдава увеличение на количеството бързовълнова активност в диапазона 12-14Hz. При последващо нарастване на ускорението в порядъка на 4.5-5G налице общо забавяне на ЕЕГ-трасето с изместване на честотните максимуми в диапазона на тета честотите - 6-8Hz. При хипергравитационен стрес 7-8G при някои от изследваните се появяват и максимуми в делта диапазона - 2-4Hz. Непосредствено преди появата на "черна пелена", систолната и диastолната скорост на СМА значимо намаляват. Използването на ППК и анти-G силови маньоври възпрепятства наблюдаваното драстично спадане на скоростта на мозъчния кръвен ток.

Обсъждане: Проучването показва характерни степени на промяна в електрофизиологичната мозъчна активност и мозъчната хемодинамика, които могат да се използват като обективен критерий за оценка на поносимостта към гравитационен стрес. Появата на максимуми в делта диапазона могат да бъдат прогностично значими за появата на "черна пелена" и последваща загуба на съзнание (т. нар. G-LOG).

Neurosonographic and Electroencephalographic Changes in Hypergravitational Stress

R. Z. Zlatev¹, E. Titianova²

¹Department of Aviation Medicine,

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

Key Words:

EEG,
G-LOG,
centrifuge training,
cerebral hemodynamics,
transcranial Doppler
sonography

Objective: To study the bioelectrical brain activity and to evaluate the blood flow velocity (BFV) changes of the middle cerebral artery (MCA) during a Simulating Air Combat Maneuvers (SACM) in human centrifuge.

Material and Methods: The study was performed in 15 pilots, tested by the method of SACM with maximal +Gz-8G load. The cardiac reactivity was assessed using 3-channels electrocardiography (ECG). A parallel infra-red pletismography at the level of the right temporal artery was applied and the delayed pulse wave (measured in milliseconds between R wave of the ECG and the peak of the pletismography) was estimated. By means of transcranial Doppler sonography the BFV of the right MCA at a depth of 50-55 mm was monitored. Simultaneously the bioelectrical brain activity was registered using 8-channel Holter-electroencephalography (EEG). A visual and

quantitative EEG analysis was performed.

Results: In overloading up to 3G an increase in the quantity of the fast wave activity within the range of 12–14 Hz was observed. The subsequent increase in the acceleration in the range of 4.5 – 5G resulted in a common delay of the EEG activity with shifting to 6–8 Hz teta frequency maximums. In some of the pilots an appearance of delta activity (2–4 Hz) was found during the 7–8 G hypergravitational stress. A decrease in the MCA BFV was preceded by the appearance of a “blackout” period. The usage of an antigravity suit and antigravity straining maneuvers prevented the severe reduction of brain circulation.

Discussion: The study shows typical gradual changes of electrophysiological brain activity and cerebral hemodynamics, which can be used as objective criteria for adaptation to the hypergravitational stress. The maximums in the EEG delta range can predict the appearance of “blackout” periods and the subsequent loss of consciousness (e.g. G-LOG).

Полетите на съвременните високоманеврени бойни самолети се съпровождат с комплексни въздействия върху летците, обусловени от високи, продължителни и циклично повтарящи се ускорения, които предизвикват претоварвания в посока “глава-таз” (+Gz), достигащи до стойности на хипергравитация +10G [6, 7, 9, 10, 13] (претоварването се дефинира като биомеханични и физиологични реакции и усещания на организма, обусловени от пилотажни ускорения). Интензивността на въздействието може да достигне и да превиши физиологичните човешки възможности и пилотът да реагира с изразени хемодинамични и биомеханични промени, които могат да доведат до тежки и фатални последици със загуба на човешки живот и авиационна техника. Въздействието на ускорението върху летеца зависи от неговата величина, продължителност и градиент на нарастването.

Главният патофизиологичен механизъм на хипергравитационното +Gz въздействие е преместването на кръвта от горната към долната половина на тялото. Това може да доведе до внезапно спадане на мозъчния кръвоток, в резултат на което да се получат феномените “сива пелена” (greyout), “черна пелена” (blackout), последвани от загуба на съзнание (G-LOG). G-LOG се дефинира като загуба на съзнание, предизвикано от въздействие на положителни радиални ускорения, създавани при полети с високоманеврени самолети или състояние на променящо се възприятие, в което усещането за реалност отсъства поради внезапно критично редуциране на мозъчния кръвоток под въздействие на хипергравитацията. Феноменът, описан за първи път от Н. Нead още по време на Първата световна война като “припадък във въздуха”, продължава да е основен проблем в Авиационната медицина, особено след въвеждане в експлоатация на изстребители от IV-то поколение. Проблемът се състои в това, че пилотът губи съзнание с или без предвестници – “сива и черна пелена” и е напълно недееспособен около 12 s след спи-

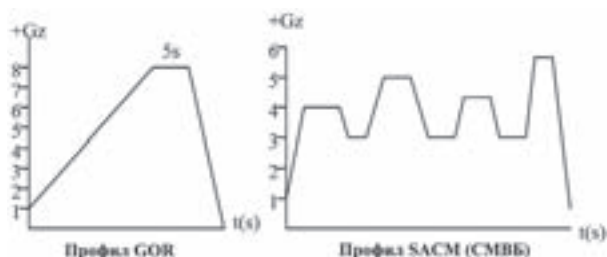
ране на въздействието от претоварването. При големите скорости на пилотиране този кратък период от време често се оказва фатален [4, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 15, 17].

Цел на настоящото изследване е да се анализират промените в хемодинамичните показатели и биоелектричната активност на мозъка спрямо +Gz стреса по време на изпитание тип “Симулиран маневрен въздушен бой на центрофуга” (СМБВ).

Материал и методи

Посредством центрофуга с радиус 7.5 m са изследвани 15 курсанти-летци с начална летателна подготовка по метод СМБВ с пикови площадки 4,5 и 6G. Веднага след завършване на профила е прилагано постепенно нарастване на +Gz до 8G (фиг. 1).

Изпитанието е проведено с и без противопретоварващ костюм (ППК). Пилотите са инструктирани да извършват анти-G силови маневри само при възникване на визуални проблеми и невъзможност да се издържи зададеното претоварване (с цел да не смущават регистрацията на физиологичните параметри). То се прекратява при поява на “черна пелена” или 5 s след достигане на 8G. Зрителните нарушения се обективират чрез реакция на светлинни сигнали, подавани чрез хронорефлексометър. Непрекъснато е регистриран ЕКГ запис в три отвеждания по метода на Neb и



Фиг. 1. Основни профили за изпитание на летци на центрофуга GOR – Gradual Onset Run (нисък градиент на нарастване на ускорението); SACM – Simulating Aerial Maneuvers (симулиран маневрен въздушен бой – СМБВ).

е провеждана инфрачервена плетизмография на нивото на дясната темпорална артерия. Отчитано е закъснението на пулсовата вълна, измерена в милисекунди (ms) между R зъбеца на ЕКГ и пика на плетизмографията.

Мозъчната хемодинамика по време на експеримента е оценявана чрез мониториране на скоростта на кръвния ток на средна мозъчна артерия (СМА) посредством транскраниален Доплеров сонограф (TCD 64-ЕМЕ, Германия). Използвано е специално устройство за прикрепване на сондата в областта на транстемпоралния прозорец по стандартна техника [2]. Отвеждан е доплеров сигнал от сегмент М₁ на дясна СМА на дълбочина 50-55 mm и са определяни скоростните показатели – максималната систолна (Vs), крайна диастолна (Vd) и средна скорост (Vm) на кръвния ток.

Мозъчната електрична активност е оценявана посредством непрекъснат електроенцефалографски (ЕЕГ) запис, визуално анализиран и количествено обработен чрез BERG-FOURIER анализатор (OTE-Biomedica).

Получените резултати са обработени статистически е вариационен анализ.

Резултати

Основните физиологични отговори, регистрирани по време на експеримента, са обобщени на таблица 1.

Под въздействие на хипергравитацията пулсовата честота се повишава значимо спрямо изходните стойности преди изпитанието, което е най-изразено за площадки 6G и 8G. Една минута след приключване на въздействието се наблюдава значително забавяне на пулсовата честота (от 173 ± 18 до 119 ± 27 уд/мин), която достига изходните си стойности в края на 5-та минута.

Средните стойности на реакция на светлинни сигнали при 6G варират в широк диапазон – от 0.37 до 0.53 s. Поява на “черна пелена” се наблюдава само при 5 от изследваните летци, която възниква при средно ниво на претоварване $7.68 \pm 0.44G$ с продължителност от 3.3 s. Закъснението на пулсовата вълна (между R зъбеца на ЕКГ и пика на плетизмографията) нараства с увеличаване на натоварването.

Типичните ЕЕГ промени за състоянието “черна пелена” при 8G са представени на фиг. 2А, а динамиката на промените в зависимост от натоварването са обобщени на фиг. 2Б. При претоварване до 3G се наблюдава увеличение на количеството бързовълнова активност в диапазона 12-14Hz. При последващо нарастване на ускорението до 4.5-5G се наблюдава общо забавяне на ЕЕГ-трасето с изместване на честотните максимуми в диапазона на тета честотите – 6-8Hz. При хипергравитационен стрес 7-8G при някои от изследваните се появяват и максимуми в делта диапазона – 2-4Hz. При петима от изследваните летци се установява изместване на максимумите от тета към делта диапазона в продължение на 1-2 минути непосредствено след прекратяване на + Gz въздействието.

Паралелно с нарастване на величината на претоварването в началото е налице леко увеличаване на систолната и средна скорост на кръвния ток (фиг. 3). Непосредствено преди появата на “черна пелена”, систолната и диастолната скорост на потока значимо намаляват, което е по-изразено за диастолната скорост при летците без ППК (фиг. 4).

При всички изследвани доброволци използването на ППК и анти-G силови маньоври възпрепятстват драстичното спадане на скоростта на мозъчния кръвен ток, което е демонстрирано на фиг. 5.

Таблица 1. Средни стойности и стандартни отклонения на основни физиологични отговори при изпитание (СМВБ).

Показатели	Средна стойност
Пулсова честота (уд/мин)	
преди СМВБ	73 ± 4
на 6G	$173 \pm 18^{***}$
на 8G	$170 \pm 14^{***}$
Реакции на светлинни сигнали (стотни/s)	
на 6G min/max	$37 \pm 8 / 53 \pm 17$
след СМВБ min/max	$30 \pm 6 / 57 \pm 15$
Закъснение на пулсовата вълна (мили/s)	
6G на СМВБ	60 ± 25
8G	87 ± 4

*** $p < 0.001$ – значими разлики спрямо изходните стойности

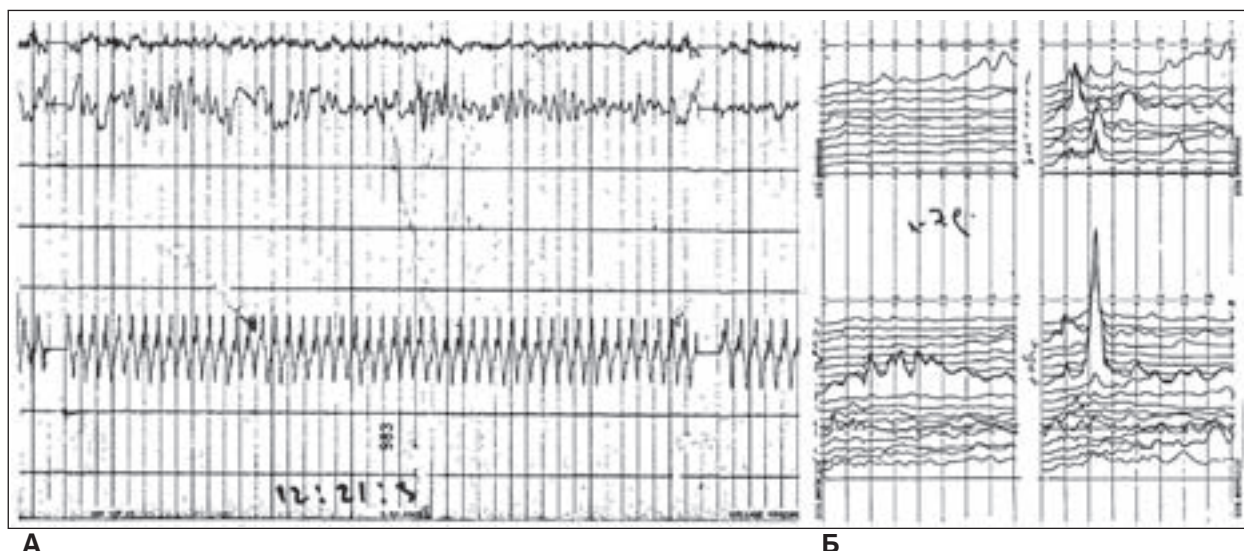
Обсъждане

Настоящото проучване потвърждава, че при здрави лица екстремните натоварвания предизвикват значими промени в мозъчната хемодинамика и биоелектрична активност [15, 16]. Възникналите отклонения могат да бъдат обяснени с временна исхемия на мозъка вследствие на влошена хемодинамика по време на предизвикания хипергравитационен стрес. Доказателство за това са резултатите от проведените изследвания, които показват закъснение на пулсовата вълна от плетизмографията при високи натоварвания от порядъка на 6-8G, влошена циркулация в басейна на СМА и ускоряване на пулсовата честота като компенсаторна реакция към настъпил хемодинамичен дефицит.

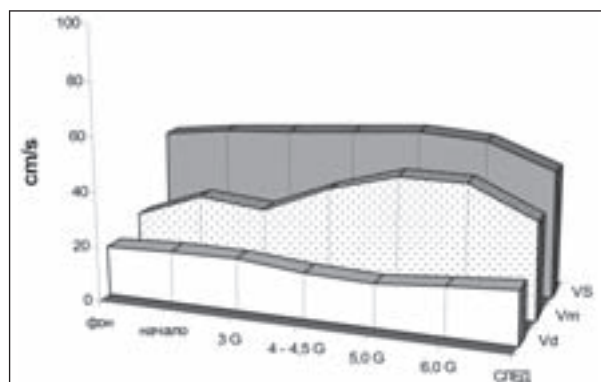
Нарастването на претоварването предизвиква характерни промени в скоростните показатели на кръвния ток на СМА - мозъчносъдовото съпротивление прогресив-

но нараства, което води до драстично намаляване на магистралния мозъчен кръвоток. Сонографните промени за влошена мозъчна хемодинамика се асоциират с клинични прояви на "черна пелена". Използването на ППК и анти-G силови манюври обаче възпрепятства драстичното спадане на мозъчния кръвоток, което предпазва от възникване на остра мозъчна исхемия. Нашите данни потвърждават необходимостта от тяхното задължително използване в летателната практика [1, 3].

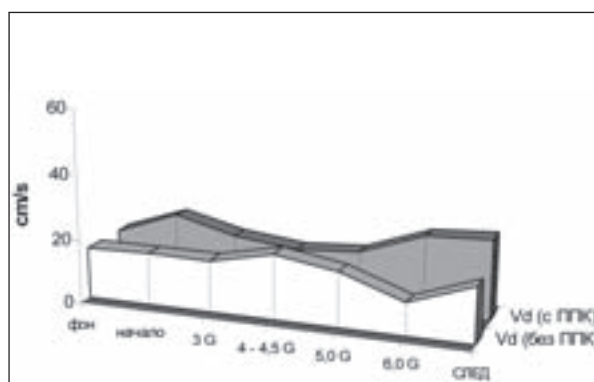
Електроенцефалографският анализ на резултатите подсказва, че реакцията на централната нервна система към +Gz е степенна: до 3G се наблюдава фаза на екситация, следвана от фаза на депресия при претоварвания от 4.5G до 7.5G, след което настъпва загуба на съзнание (G-LOG). Както показва нашето проучване появата на максимуми в делта диапазона могат да бъдат прогностично значими за последващо G-LOG. Наблюдаваните електрофизиологични



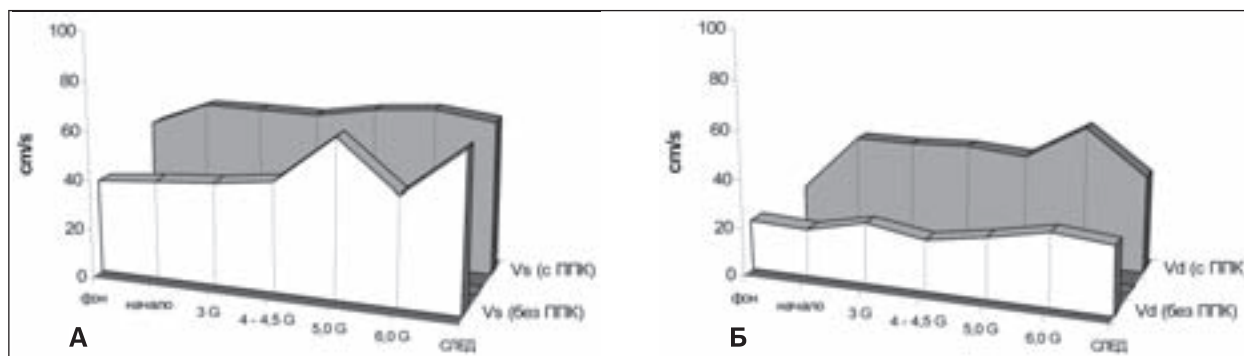
Фиг. 2. Рутинен ЕЕГ запис (А) и количествено обработен (Б) по BERG-FOURIER запис, асоцииран с появата на "черна пелена" при 8G.



Фиг. 3. Средни стойности на скоростните показатели на СМА по време на +Gz въздействие, симулиращо СМББ, при летците без поява на "черна пелена" (n=10)



Фиг. 4. Промени в средните стойности на диастолната скорост на кръвния ток в СМА при летците, получили "черна пелена" с (n=2) и без (n=3) ППК



Фиг. 5. Влияние на ППК върху систолната (А) и диастолната (В) скорост на кръвния ток на СМА (посочени са средните стойности на изследваните показатели).

промени кореспондират с регистрираните отклонения в пулсовата честота, величината на отговорите на светлинни сигнали и забавянето на пулсовата вълна.

Причините за остатъчната електрофизиологична депресия и високите стойности на реакции на светлинни сигнали, наблюдавани непосредствено след СМВБ при някои доброволци, са непълно изяснени. Приема се, че те са обусловени от въздействието на различни фактори, свързани с функционални промени в реактивността на мозъчната авторегулация, кориолисови ускорения, вибрации, психоемо-

ционален стрес и др.

В заключение, проучването показва характерни степени на промяна в електрофизиологичната мозъчна активност и мозъчната хемодинамика, които могат да се използват като обективен критерий за оценка на поносимостта към хипергравитационен стрес. Познаването на физиологията и патофизиологията на възникналите мозъчни нарушения при предзвикан хипергравитационен стрес спомага за оптималното и правилно използване на ППК и анти-G силите маневри в авиомедицинската практика.

КНИГОПИС

1. Златев Р, Иванов А, Райчева В. Физиологични признаци на умора при летци под въздействието на радиални ускорения, симулиращи маневрен полет. *Военномедицинско дело* **18**, 1989: 28-32.
2. Титанова Е. Ултразвукова диагностика в неврологията. КОТИ ЕООД, С., 2006.
3. Albery W. Human Centrifuges: The Old and the New. *Safe Journal* **29**, 1999: 2.
4. Burton RR, Whinnery JE. Operational G-induced loss of consciousness: something old something new. *Aviat Space Environ Med* **56**, 1985:812-817.
5. Burton RR. G-induced Loss of Consciousness: Definition, History, Current Status. *Aviat Space Environ Med* **59**, 1988: 2-55.
6. De Hart R (ed). *Fundamentals of Aerospace Medicine. Second edition*, Williams & Wilkins, 1996
7. Dornheim M. F-22 test flights begin at Edwards. *Aviation Week & Space Technology* **7**, 1998: 23-24.
8. Forster E.M., Whinnery J.E. Recovery from Gz-induced loss of consciousness: psychophysiologic Considerations. *Aviat. Space Environ. Med.* **59**, 1988:517-522.
9. Gal-Or. Western vs Eastern fighter technologies beyond 2000. *International Journal of turbo and jet engines* **11**, 1994: 113-118.
10. Herbst W. Dynamics of aircombat. *Journal of Aircraft* **20**, 1982: 4-9.
11. Jonson D.C., Pheeny H.T. A new Look at the Loss of Consciousness Experience Within the U.S. Naval Forces. *Aviat Space Environ Med.* **59**, 1988: 6-8.
12. McGown D "A-LOG" – Almost Loss of consciousness and its importance to fighter aviation. *Aviat Space Environ Med* **68**, 1997: 631.
13. Repperger D. A study of supermaneuverable flight trajectories through motion field simulation of a centrifuge simulator. *Journal of Dynamic systems, measurement and control*, 1992: 114.
14. Rickards CA, Newman DG. G-induced visual and cognitive disturbances in a survey of 65 operational fighter pilots. *Aviat Space Environ Med.* **76**, 2005:496-500.
15. Whinnery J. Observations on the neurophysiologic theory of acceleration. *Aviat Space Environ Med.* **60**, 1989:589-593
16. Whinnery AM, Whinnery JE, Hickman JR. High +Gz centrifuge training: the electrocardiographic response to +Gz-induced loss of consciousness. *Aviat Space Environ Med* **61**, 1990:609-614.
17. Wood E. Operational requirements for avoidance and eventual elimination of Gz-induced loss of consciousness (G-LOC) in flight. *Physiologist* **36**, 1993: 106-109.

Адрес за кореспонденция:

Н.с. I ст. д-р Румен Златев
Отдел "Авиационна медицина"
Военномедицинска академия
Бул. "Г. Софийски" №3
1606 София
тел. 0888933471
e-mail: roumenzlatev@abv.bg

Address for correspondence:

Ass. Prof. Roumen Zlatev, MD
Department of Aviation Medicine,
Military Medical Academy
3 G. Sofiiski Blvd
1606 Sofia
tel. +359 888933471
e-mail: roumenzlatev@abv.bg

Каротидна патология и рискови фактори за мозъчносъдова болест: корелативни клинични, невросонографни и ехокардиографски проучвания

**Е. Титянова¹, И. Велчева³, С. Каракънева¹, Н. Дим. Димитров³,
К. Христова³, П. Дамянов³, Р. Димова¹, П. Попов¹, К. Рамшев²**

¹Клиника по функционална диагностика на нервната система,

²Катедра по кардиология и интензивна терапия, Военномедицинска академия – София

³СБАЛНП "Свети Наум", Медицински университет – София

Ключови думи:

дуплекс скениране,
ехокардиография,
каротидна патология,
корелативни проучвания,
мозъчносъдова болест,
рискови фактори

Цел: да се проучи взаимоотношението между каротидната патология и рисковите фактори (РФ) за мозъчносъдова болест (МСБ).

Материал и методи: Проучването е проведено при 924 болни: 368 с РФ за МСБ, 126 с транзиторни исхемични атаки (ТИА), 287 с хронични едностранни мозъчни инфаркти (ХЕМИ) и 143 с мултиинфарктна енцефалопатия. Посредством цветно дуплекс-скениране на магистралните артерии на главата е определяна скоростта на екстракраниалния кръвен ток и морфологията на съдовата стена - дебелината на интима-медия комплекса (ИМК) на общите (ОСА) и вътрешните сънни (ВСА) артерии, наличието на атероматозни плаки, тяхната степен на изразеност, ехогенност и стабилност. Оценявани са неизменяемите (възраст и пол) и някои изменяеми (артериална хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни заболявания, каротидни стенози, затлъстяване) РФ за МСБ. При 67 лица с РФ, 57 болни с МСБ (31 с ТИА и 26 с ХЕМИ) и 16 клинично здрави лица са проведени корелативни клинични, невросонографни и ехокардиографски (ЕхоКГ).

Резултати: Артериалната хипертония е най-честият РФ при всички болни с МСБ. Обичайна ЕхоКГ находка при тях е асиметричната левокамерна хипертрофия със снижен контрактилитет. При всички изследвани групи преобладават нискостепенните стенози на сънните артерии. Симптоматични тромбози на ВСА се наблюдават едва при 4.5% от болните с ХЕМИ. Задебеляването на ИМК на ВСА на страната на мозъчния инфаркт се асоциира с нарастване на артериалното налягане. Снижението на сърдечната фракция на изтласкване корелира със забавяне на диастолния кръвен ток на ОСА при болните с ТИА и ХЕМИ, а повишаването на средното артериално налягане се асоциира със зачестяване на нестабилните плаки на ВСА на страната на инфаркта.

Обсъждане: Проучването потвърждава многофакторната патогенеза на възникване на МСБ, при която ролята на каротидната патология самостоятелно или в съчетание с други РФ не е еднозначна.

Carotid Pathology and Risk Factors for Cerebrovascular Disease – Correlative Clinical, Neurosonographic and Echocardiographic Studies

**E. Titianova¹, I. Velcheva³, S. Karakaneva¹, Dim. N. Dimitrov³,
K. Hristova³, P. Damianov³, R. Dimova¹, P. Popov¹, K. Ramshev²**

¹Clinic of Functional Diagnostics of Nervous System,

²Department of Cardiology and Intensive Care, Military Medical Academy – Sofia

³Medical University, Specialized Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum" – Sofia

Key Words:

duplex scan,
echocardiography,
carotid pathology,
cerebrovascular disease,
correlative studies,
risk factors

Objective: To study the relationship between carotid pathology and risk factors (RF) for cerebrovascular disease (CVD).

Material and methods: Color duplex sonography of carotid arteries was performed in 924 patients: 368 with RF for CVD, 126 with transient ischemic attacks (TIAs), 287 with chronic unilateral infarction (CUI) and 143 with multiple infarctions. The intima media thickness (IMT) of the common carotid (CCA) and the internal carotid (ICA) arteries was measured in B-mode and M-mode scanning. Nonmodifiable (age and

sex) and some modifiable (hypertension, diabetes, atrial fibrillation or other cardiac conditions, dyslipidemia, carotid artery stenoses, obesity) RF for CVD were evaluated. In 67 subjects with RF, 57 patients with CVD (31 with TIAs and 26 with CUI) and 16 healthy volunteers correlative clinical, neurosonographic and echocardiographic investigations were performed.

Results: Arterial hypertension was the most common RF in all patients. An asymmetrical hypertrophy of the left ventricle of the heart and a decrease of its contractility was found as a typical cardiac dysfunction in most of them. Mild stenoses of ICA predominated in all groups while moderate and severe carotid stenoses were relatively rare. Symptomatic thromboses of ICA were seen in 4.5% from the patients with CUI. IMT of the ICA on the side of infarction correlated positively with the arterial blood pressure ($r=+0.60$, $p<0.05$). A positive correlation was established between CCA diastolic blood flow and cardiac ejection fraction in patients with TIAs and CUI. In the group with CUI the increase in mean arterial blood pressure correlated with the frequency of the non-stable ICA plaques on the infarcted side.

Discussion: The study confirms multifactorial pathogenesis of CVD where the clinical impact of carotid pathology alone or its association with other RF is under consideration.

Каротидната патология е добре известен рисков фактор за възникване на мозъчносъдова болест (МСБ). Показано е, че в сравнение с асимптомните високостепенни (над 70%) стенози на вътрешната сънна артерия (ВСА), симптоматичните високостепенни каротидни стенози се асоциират със значимо по-висок риск от ипсилатерални рецидивиращи транзиторни атаки (ТИА) или мозъчен инсулт (3.3% срещу 26%) [8]. Тяхното своевременно обективизиране спомага за ранно идентифициране на рисковите контингенти и допринася за правилния избор на терапевтичния подход особено в случаите, когато се обсъжда оперативното лечение [9].

През последните години обект на интензивни проучвания е взаимодействието между отделните рискови фактори (РФ) за МСБ - неизменяеми (възраст и пол) и изменяеми (артериална хипертония, тютюнопушене, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни заболявания, каротидни стенози, постменопаузна хормонотерапия, хиперхомоцистеинемия, затлъстяване, застоял живот) [6, 11].

Цел на настоящото изследване е да се проучи взаимоотношението между каротидната патология, оценявана с дуплекс-скениране, и някои РФ за възникване на МСБ.

Материал и методи

Проучването е проведено при 924 болни: 368 с РФ за МСБ, 126 с ТИА, 287 с хронични едностранни мозъчни инфаркти (ХЕМИ) и 143 с мултиинфарктна енцефалопатия, постъпили на лечение във ВМА – София и СБАЛНП “Свети Наум” – София през периода 2000-2006 г.

Използвана е батерия от неинвазивни методи за фоново изследване на болните: подробно описание на характеристиката на

РФ, соматичен и неврологичен статус, рутинни лабораторни изследвания, ЕКГ, компютърна (КТ) или магнитно резонансна томография, екстра-и транскраниална доплерова сонография. Оценявани са най-честите РФ за МСБ: възраст, пол, артериална хипертония, захарен диабет, предсърдно мъждене и други сърдечни заболявания, каротидни стенози, затлъстяване.

Магистралните артерии на главата са изследвани с цветно дуплекс-скениране при използване на 5 MHz сонда с апаратите VersaPlus (Siemens) и Logiq 7 (GE). С В-скениране в реално време е измерван диаметъра на лумена на общата сънна (ОСА), вътрешната сънна (ВСА) и вертебралните (ВА) артерии в надлъжен размер като разстояние между интимата на съдовата стена. Измервана е дебелината на интима-медия комплекса (ИМК) на сънните артерии (mm) в В-mode и М-mode изобразяване поотделно в систола и диастола. С пулсова доплерова сонография са определяни систолната (СС), средната (СрС) и диастолната (ДС) скорости на кръвния ток при разположение на пробния обем в центъра на съда и при ъгъл на инсонирание от 45°. За ОСА измерванията са проведени на 1 cm проксимално от бифуркацията, а за ВСА – непосредствено след *bulbus caroticus*. В групата с ХЕМИ са сравнявани скоростните показатели на страната на инфаркта (инфарктна страна – ИС) и контралатерално (неинфарктна страна – НС). Степента на стенозите е определяна посредством морфологичния метод в надлъжен и напречен срез на изследвания съд [2]. Те са категоризирани като: нестенозиращи плаки (1-24%), нискостепенни стенози (25-49%), средностепенни стенози (50-74%), високостепенни стенози (75-99%) и тромбози. Морфологията на плаките е оценявана по тяхната ехогенност, която е стандар-

тизирана спрямо тази на кръвта (анехогенни), мастоидния мускул (изеохогенни) или костта (хиперехогенни). По консистенция плаките са разделени на хомогенни, хетерогенни, смесени и калцирани, а повърхността им оценявана като гладка (регулярна), неравна (ирегулярна) или кухинна (над 2 mm вдлъбнатост и разязвеност). В клиничен аспект плаките са характеризирани като стабилни (с хомогенна структура, гладка повърхност и фиброзно покритие) и нестабилни (с хетерогенна структура, вътрешни хеморагии и отлагане на холестерол без покритие от фибротична субстанция). Отчитани са патологичните извивки на сънните артерии, наличието на бримки и хипоплазия.

При 67 лица с РФ за МСБ, 57 болни (31 с ТИА и 26 с ХЕМИ) и 16 клинично здрави лица са проведени паралелни изследвания на общата хемодинамика, магистралните артерии на главата и сърдечната функция. При тях са регистрирани стойностите на систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане по маншетния способ и пулсовата честота (ПЧ) на фона на обичайната за пациента медикаментозна терапия. Средното артериално налягане (СрАН) е изчислявано по формулата на Wiggers. Измервани са ръстът (m) и телесното тегло (kg) и е изчисляван индексът на телесна маса – body mass index (BMI) (kg/m²). В деня на изследването е провеждана конвенционална КТ на главния мозък.

При контролите, болните с ТИА и ХЕМИ е прилагана трансторакална ЕхоКг за измерване в mm на размерите на аортата, лявото предсърдие (ЛП), междукламерната преграда (МКП), задната стена на лява камера (ЗСЛК), теледиастолния размер (ТДР) на лява камера

(ЛК) и телесистолния размер (ТСР) на ЛК. Изчислявани са сърдечната фракция на изтласкване (ФИ) в %, ударния обем (УО) на ЛК в cm³ и сърдечния минутен обем (СО) в l/min. Клапната недостатъчност е оценявана с дуплекс-скениране чрез определяне на степента на регургитация на митралната (MP), аортната (AP) и трикуспидалната (TP) клапи. Тя е класифицирана като лека, средна и тежка.

Резултатите от изследването са обработени статистически посредством непараметричен, вариационен и корелационен анализи.

Резултати

Честота на каротидната патология

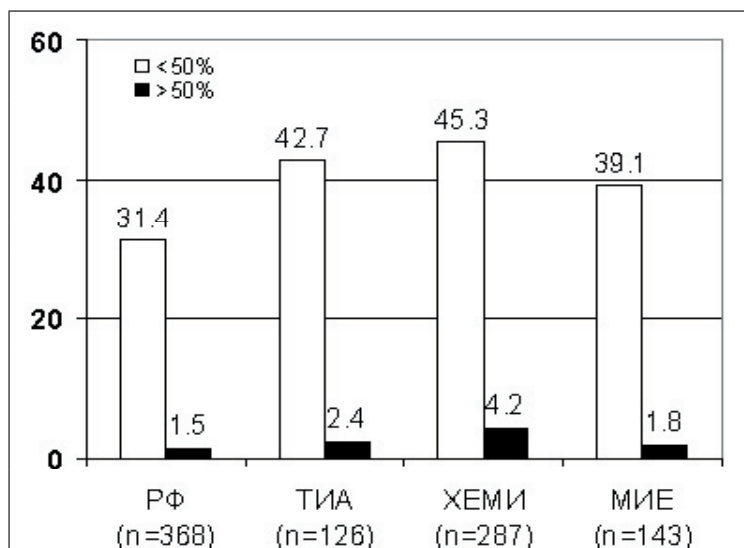
Здравите лица имат нормална сонографна находка на сънните и вертебралните артерии.

В общата група с РФ и болните с МСБ преобладават нестенозиращите атероматозни плаки и нискостепенните стенози в областта на каротидната бифуркация (фиг. 1, 2)

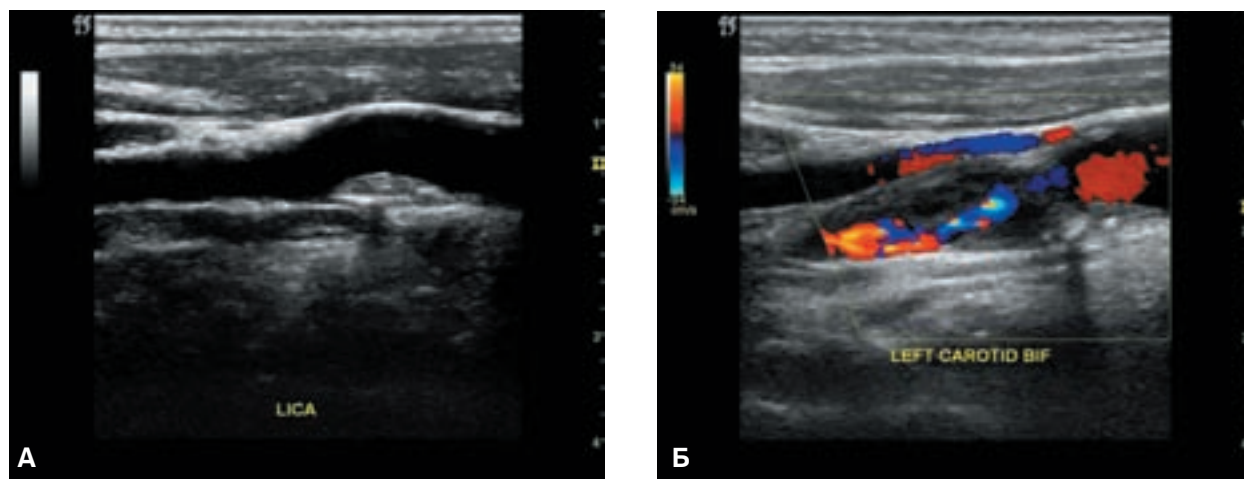
При всички групи болни се откриват предимно нискостепенни хетерогенни, нестабилни плаки, които са по-често двустранни и в ляво при болните с ТИА (71% за лява ВСА и 45% за дясна ВСА) и двустранно в групата с ХЕМИ (69,2% за ВСА на ИС и 34,6 за ВСА на НС). За ОСА (предимно в дисталния сегмент) доминират стабилните (гладки) плаки. Процентът на симптоматичните високостепенни стенози или тромбози на ВСА е най-висок при болните с ХЕМИ, но и в тази група той остава релативно нисък – едва 4.5%.

Корелативни проучвания

Клинична характеристика. Сравнителната характеристика на основните соматични пока-



Фиг. 1. Процентно разпределение на каротидните стенози при изследваните групи.



Фиг. 2. Цветно дуплекс-скениране на каротидните бифуркации. **А.** Нискостепенна изоехогенна атероматозна плака с добро фибриново покритие в устието на лява ВСА. **Б.** Хетерогенна по плътност нестабилна атероматозна плака в областта на лява каротидна бифуркация, предизвикваща високостепенна стеноза на лява ВСА при болен с ХЕМИ в басейна на лява СМА.

затели на комплексно изследваните подгрупи е представена на таблица 1.

Здравите лица са без рискови фактори за МСБ, имат нормални показатели на артериалното налягане и ПЧ, нормално телесно тегло, нормален соматичен и неврологичен статус.

При всички 124 комплексно изследвани болни артериалната хипертония е най-честият РФ. Захарен диабет се установява при 28 от тях (22.6%). В сравнение с контролите болните с МСБ са с наднормено тегло, което е значимо за групата с РФ и ТИА.

Болните с ТИА са преживели преходни клинични симптоми от различни съдови басейни: 9 са с клинична симптоматика от каротисната система, а при 22 болни симптоматика е от вертебробазиларната система. Соматичното изследване установява при всички болни с ТИА артериална хипертония, 2 от тях са преживели миокарден инфаркт, а 7 са с ритъмни и проводни нарушения при изследването.

Болните с ХЕМИ са прекарвали едностранен супратенториален мозъчен инфаркт, възникнал при основно заболяване артериална хипертония и/или атеросклероза - 15 от тях в басейна на лява СМА и 11 в басейна на дясна СМА. Един болен е преживял допълнително миокарден инфаркт, а 3 болни са с ритъмни нарушения. Към момента на изследването всички болни са с остатъчна неврологична симптоматика, кореспондираща с локализацията на мозъчната исхемия, обективизирана с мозъчна КТ.

Невросонографни показатели. Средните стойности и стандартните отклонения на сонографните показатели на магистралните артерии на главата са представени на таблица 2.

Спрямо здравите лица болните с ТИА и ХЕМИ имат по-широк лумен на ОСА и двустранно по-голям индекс между диаметрите на ОСА и ВСА артерии. Значими асиметрии в скоростните показатели на ВСА се наблюда-

Таблица 1. Клинична характеристика на изследвания контингент.

Контингент	Брой жени/ мъже	Възрастов диапазон	Средна възраст год.	Ръст m	Тегло kg	BMI kg/m ²	САН mm Hg	ДАН mm Hg	СрАН mm Hg
Контроли	16 (12/4)	33-71	51.8±10	1.67±0.7	68.3±10.5	24.5±3.7	125±22	75±9	92±12
РФ	67 (38/29)	34-80	62.6±10.5	1.68±0.08	77.4±13.5*	27.2±4.09*	143.1±20**	86±11***	102±20**
ТИА	31 (17/14)	27-82	62.1±13.1**	1.70±0.1	82.5±17.7*	27.8±6.2*	145.8±23.6***	93.8±19.3***	108.8±11.8**
ХЕМИ	26 (5/21)	33-83	60.9±11.6	1.73±0.08	79.4±9.7*	26.5±2.8	139±23*	81±9*	95±26*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ – значими разлики между болните и контролите

ват в случаите със съдова патология, което обуславя големите стандартни отклонения на средните стойности на скоростните показатели.

В сравнение със здравите лица при всички изследвани групи болни се установява значимо задебеляване на ИМК на сънните артерии.

Ехокардиографски изследвания. Здравите лица са с нормални ЕхоКг показатели. При 16 болни с ТИА се установява умерена, а при 9 болни – тежка левокамерна хипертрофия. При 2 жени е налице изразена дилатация на ЛП. Митрална регургитация се открива при 30 болни (11 са с лека и 7 са със средна МР, 12 са с тежка МР), при 5 болни е налице средна степен на ТР и при 3-ма болни – на АР. Спрямо жените с ТИА при мъжете се установяват по-големи размери на аортата и по-малка ФИ ($p<0.001$).

ЕхоКг изследване на болните с ХЕМИ показва при 8 болни умерена и при 1 – тежка

хипертрофия на ЛК. При 9 от болните се открива умерена МР и при други 2 – умерена АР. В отличие от контролите и при двете групи болни се установява несиметрична хипертрофия и намален контрактилитет на ЛК, както и значимо снижение на ФИ, УО на ЛК и СО (табл. 3).

Влияние на възрастовия фактор. При здравите лица с възрастта се увеличава съдовия диаметър на ОСА ($r=+0.60$, $p<0.05$) и стойностите на САИ ($r=+0.66$, $p<0.05$) без да се повлияват съществено показателите на ЕхоКг.

При болните с ТИА стареенето увеличава значимо съдовия диаметър на дясна ОСА ($r=+0.38$, $p<0.05$), забавя двустранно кръвния ток на сънните и вертебралните артерии, което е най-изразено за ДС на левите ОСА и ВСА (корелационните коефициенти варират от $r=-0.38$ ($p<0.05$) до $r=-0.50$ ($p<0.01$) и се увеличава индексът ДОСА/ДВСА ($r=+0.38$, $p<0.05$). Възрастовите промени се съпровождат от

Таблица 2. Сонографни показатели на магистралните артерии на главата при болните с РФ, ТИА, ХЕМИ и контролитет.

Артерия	Контингент	Брой	Диаметър (mm)	ИМК (mm)	СрС (cm/s)
ЛОСА	Контроли	16	5.79±0.84	0.55±0.08	35±18
	РФ	67	6.48±0.92	0.95±0.29***	34±14
	ТИА	31	6.72±0.75***	1.00±0.26**	29±11
	ХЕМИ	26	6.91±1.05*	1.1±0.18***	32±16
ДОСА	Контроли	16	5.95±0.89	0.51±0.11	34±16
	РФ	67	6.55±0.76	0.96±0.26***	35±14
	ТИА	31	6.77±0.93*	1.17±0.25***	31±13
	ХЕМИ	26	6.81±0.98	1.15±0.15***	34±22
ЛВСА	Контроли	16	5.08±0.92	0.49±0.11	40±10
	РФ	67	5.61±0.97	0.94±0.3**	43±13
	ТИА	31	4.71±0.61		46±25
	ХЕМИ	26	5.25±0.86	1.27±0.42***	49±39
ДВСА	Контроли	16	4.96±0.87	0.48±0.09	40±12
	РФ	67	5.60±0.94	0.99±0.32**	44±16
	ТИА	31	4.64±0.59		49±54
	ХЕМИ	26	5.03±0.76	1.27±0.36***	48±20
Индекс ЛОСА/ЛВСА	Контроли	16	1.23±0.14		
	РФ	67	1.16±0.19		
	ТИА	31	1.44±0.23***		
	ХЕМИ	21	1.32±0.25*		
Индекс ЛОСА/ЛВСА	Контроли	16	1.13±0.14		
	РФ	67	1.19±0.18		
	ТИА	31	1.43±0.24***		
	ХЕМИ	21	1.38±0.24*		

* $p<0.05$, *** $p<0.001$ – значими разлики между болните с МСБ и контролите

Таблица 3. Ехокардиографски показатели при болните с ТИА, ХЕМИ и контролите.

Показател	Контингент		
	Контроли n=11	ТИА n=31	ХЕМИ n=26
Аорта (mm)	31.1±4.1	30.3±6.9	34.5±5.3*++
ЛП (mm)	35.6±4.8	41.8±7.4*	42.8±5.7**
МКП (mm)	7.6±1.6	10.1±1.7***	11.9±2.9*
ТДР (mm)	45.8±2.9	48.4±6.6	50.9±8.0***++
ТСР (mm)	26.9±2.9	31.5±5.7**	33.5±5.5***+
ЗСЛК (mm)	7.73±1.6	11.1±2.0***	12.4±2.1***
ФИ (%)	71.3±5.24	59.9±8.6***	56.1±8.7***
УО (cm ³)	75.7±13.2	68.4±21.2	53.7±17.5**
СО (l/min)	5.8±1.3	4.7±1.3*	3.6±1.0***++

*** $p < 0.001$ – значими разлики между болните с МСБ и контролите + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ – значими разлики между болните с ТИА и ХЕМИ

задебеляване на ЗСЛК ($r = +0.48$, $p < 0.01$), увеличаване на МР ($r = +0.75$, $p < 0.001$) и намаляване на ФИ ($r = -0.56$, $p = 0.002$).

В групата с ХЕМИ с възрастта нараства дебелината на ИМК на ОСА на ИС ($r = +0.73$, $p < 0.01$) и на ВСА на ИС ($r = +0.67$, $p < 0.05$). По-възрастните болни имат двустранно по-голям индекс ОСА/ВСА ($r = +0.69$, $p < 0.01$ (ИС) и $r = +0.60$, $p < 0.05$ (НС)) и по-голям размер на ЛП ($r = +0.68$, $p < 0.01$).

Влияние на СрАН. При болните с ТИА е налице слаба отрицателна корелация между СрАН и ФИ ($r = -0.40$, $p < 0.05$). Нарастването на СрАН в групата с ХЕМИ се асоциира със задебеляване ИМК на ВСА на ИС ($r = +0.60$, $p < 0.05$), увеличаване на ФИ ($r = +0.55$, $p < 0.05$), на СО ($r = +0.64$, $p < 0.05$) и на степента на АР ($r = +0.64$, $p < 0.05$). Честотата на нестабилните атероматозни плаки на ВСА е по-голяма у болни с повишени стойности на СрАН ($r = +0.66$, $p < 0.05$ (ИС, НС)).

Корелации между сонографните и ЕхоКг показатели. При здравите лица диаметърът на ОСА корелира положително с дебелината на МКП ($r = +0.64$, $p < 0.05$ (Л), $r = +0.81$, $p < 0.01$ (Д)) и ЗСЛК ($r = +0.68$, $p < 0.05$ (Л), $r = +0.86$, $p < 0.001$ (Д)). Не се установяват значими зависимости между сонографните параметри, ФИ, УО и СО на сърцето.

При болните с ТИА увеличаването на диаметъра на ОСА се асоциира със снижение на ФИ ($r = -0.60$, $p < 0.001$ (Л), $r = -0.41$, $p < 0.05$ (Д)) и повишаване на ТДР ($r = +0.46$, $p < 0.01$ (Л), $r = +0.53$, $p < 0.01$ (Д)) и ТСР ($r = +0.38$, $p < 0.05$ (Л), $r = +0.48$, $p < 0.01$ (Д)) на ЛК. СрС на кръвния ток на ОСА корелира положително с ФИ ($r = +0.41$, $p < 0.05$ (Л), $r = +0.51$, $p < 0.01$ (Д)), УО ($r = +0.41$, $p < 0.05$ (Л)) и СО ($r = +0.44$, $p < 0.01$ (Л), $r = +0.39$, $p < 0.05$ (Д)) и отрицателно със степен-

та на МР ($r = -0.44$, $p < 0.01$ (Л,Д)). Увеличаването на честотата на атеросклеротичните плаки корелира с тежестта на МР ($r = +0.41$, $p < 0.05$ (Л,Д)) и АР ($r = +0.65$, $p < 0.001$ (Л)).

В групата с ХЕМИ се установяват значими зависимости между сонографните показатели и контрактилитета на ЛК – намаляването на ФИ забавя кръвния ток (предимно ДС) на ОСА двустранно и на ВСА на НС и се асоциира със задебеляване на съдовата стена на ВСА на ИС ($r = -0.59$, $p < 0.05$).

Обсъждане

Настоящото проучване показва нееднозначната роля на каротидната атероматоза в патогенезата на МСБ. То подкрепя резултатите от предишни наши проучвания [2, 3], които установяват, че при болните с ТИА и ХЕМИ преобладават нестенозиращите плаки и нискостепенните стенози в областта на каротидната бифуркация. Подобно на други автори [10] се установява относително нисък процент на хемодинамично значими стенози на ВСА, който достига едва 4.5% в групата с ХЕМИ.

Макар, че съдовата стена на сънните артерии задебелява с възрастта при всички изследвани лица, спрямо контролите болните с РФ и МСБ имат значимо по-задебелен ИМК на ОСА и ВСА, което корелира с нарастване на СрАН в групата с ХЕМИ на страната на инфаркта. Показано е, че при наличие на МСБ задебеляването на съдовата стена се асоциира и с отклонения в някои хемореологичните показатели [4, 13].

При болните с ТИА и ХЕМИ се установява пряка зависимост между сърдечната функция и каротидния кръвен ток, между атероскле-

ротичните поражения на съдовата стена, МР и АР. Каротидната атеросклероза при изследваните болни се съчетава в част от случаите с аортна атероматоза – нейният риск от мозъчен инфаркт нараства, ако тя е над 5 mm и проминава в лумена на артерията, но подобни измервания не са провеждани в това проучване [5]. За разлика от здравите лица при болните с МСБ се открива асиметрична хипертрофия на ЛК и различна степен на сърдечна декомпенсация, които по данни на Фрамингамското проучване повишават четирикратно рискът от мозъчен инсулт [14].

Установяването на значими корелации между сонографните и ЕхоКг показатели при болните с МСБ потвърждава, че сърдечните заболявания могат да предизвикат преходна мозъчна исхемия или мозъчен инфаркт посредством хемодинамични механизми, които в много случаи действат синергично с емболенни фактори. Показано е, че кардио-емболизъм е причина за мозъчен инфаркт при 20% до 57% от болните със сърдечни заболявания, а рискът от инсулт при сърдечна недостатъчност зависи от сърдечната ФИ – при снижаване на ФИ на ЛК под 28% релативният риск нараства до 1.86, а при снижение на ФИ под 10% – той е 4.2 [7]. При нашите болни е налице пряка зависимост между сърдечната ФИ и скоростта на каротидния кръвен ток, като при ХЕМИ тази корелация е по-изразена на неинфарктната страна. Това предполага, че в стадия на хронична мозъчна исхемия намаленият контрактилитет на ЛК и снижаването на ФИ може да влоши колатералното кръвообращение и да предизвика допълнителни неблагоприятни промени в мозъчната хемодинамика.

При всички изследвани болни артериалната хипертония е водещ РФ за възникване на МСБ. Известно е, че тя предизвиква морфологични промени в мозъчните артериоли, функционални нарушения на мозъчното кръвообращение, засилване на атерогенезата, зачестяване на каротидните лезии и повишаване на авторегулаторния праг на мозъчното кръвообращение [12]. Нашето проучване показва, че колебанията в СрАН, което отразява промените в мозъчното перфузионно налягане, могат да окажат неблагоприятно въздействие върху сърдечната функция и мозъчната хемодинамика в зависимост от

стадия на МСБ и тежестта на сърдечното заболяване. При болните с ТИА, които имат относително съхранен УО, нарастването на СрАН предизвиква снижение на ФИ, което може да допринесе за появата на преходен кардиоцеребрален синдром. Болните с ХЕМИ, които са с намален контрактилитет на ЛК и умерена сърдечна недостатъчност, на фона на релативно снижените стойности на артериалното налягане увеличават своята ФИ при повишаване на СрАН и могат да подобрят мозъчната перфузия. В тези случаи обаче се повишава рискът от мозъчна емболизация поради зачестяване на нестабилни атероматозни плаки на страната на инфаркта.

Проучването потвърждава влиянието на възрастта върху съдовия диаметър на ОСА и скоростните показатели на мозъчния кръвоток при контролите и болните с МСБ [1] – наблюдаваното увеличение на лумена се свързва с намаляване на еластичността и контрактилитета на съдовата стена и отслабване на афинитета на ендотелните рецептори към вазоконстрикторни агенти. Докато при здравите лица дилатацията на ОСА не предизвиква хемодинамични промени, то при болните с МСБ тя се съпровожда от забавяне на каротидния кръвен ток и намаляване на сърдечната ФИ. Промените се асоциират с нарастване на съотношението между диаметрите на ОСА и ВСА, което при контролите е относително постоянна величина. Това показва, че в условията на МСБ стареенето на организма оказва допълнително неблагоприятно влияние върху екстракраниалната мозъчна хемодинамика и може да утежни хода на болестта.

В заключение, проведеното проучване потвърждава многофакторната патогенеза на възникване на МСБ, при която ролята на каротидната патология самостоятелно или в съчетание с други РФ не е еднозначна. При болните с МСБ са налице значими зависимости между степента на атеросклероза на магистралните артерии на главата, системното артериално налягане, каротидния кръвен ток и сърдечната функция. Съчетаното използване на дуплекс-скениране на магистралните артерии на главата и трансторакална ехокардиография допринася за оценка на тези зависимости и спомага за ранната профилактика и избора на адекватен терапевтичен подход, съобразен с патогенезата на възникване на МСБ.

КНИГОПИС

1. Велчева И, Титанова Е, Дамянов П, Димитров Н, Антонова А, Димитрова В. Възрастта като рисков фактор за мозъчносъдова болест. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* 3, 2007: 27-33.
2. Титанова Е. Диагностична стойност на невросонографията при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Канд. Дис., С., 1990.
3. Титанова Е, Велчева И., Христова К, Дамянов П, Топалов

- Н, Матеев П. Каротиден кръвен ток и сърдечна функция при болни с транзиторни исхемични атаки и хронични едностранни мозъчни инфаркти: проучвания с цветно дуплекс-скениране, компютърна томография и ехокардиография. *Българска неврология* 4, 2004: 26-32.
4. Титянова Е, Велчева И, Дамянов П, Христова К, Димитрова В. Сонографна оценка на промените на каротидната съдова стена и асоциирания риск от мозъчносъдова болест. *Neurologia Balkanica* 8, 2004: 23-27.
5. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French study of aortic plaques in stroke group. *N Engl J Med* 334, 1996: 1216-1221.
6. Chong JY, Sacco RL. Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. *Stroke Prevention. Continuum. Life long learning in neurology. America Academy of Neurology* 11, 2005: 18-46.
7. Loh E, Sutton MSJ, Win CCC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 336, 1997: 251-257.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325, 1991: 445-453.
9. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22, 1991: 1485-1490.
10. Rappeport Y, Simonsen L, Christianen H, Boysen G. Prevalence of significant carotid artery stenosis in patients with transient ischemic attack. *Med Sci Monit* 8, 2002: CR317-320.
11. Sacco R, Adams R, Albert G, Albert M, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for Healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. CO-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* 37, 2006: 577-617.
12. Sutton-Tyrrell K, Alcorn H, Wolfson S, Kesley Sh, Kuller L. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 24, 1993: 355-361.
13. Velcheva I, Titianova E, Antonova N. Evaluation of the hemorheological and neurosonographic relationship in patients with cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 30, 2004: 373-380.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 1991: 983-988.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Е. Титянова, дмн
Клиника "Функционална диагностика
на нервната система"
Военномедицинска академия
Бул. "Г. Софийски" 3, 1606 София
тел/факс: (+3592) 9225454
e-mail: titianova@yahoo.com

Address for correspondence:

Assoc. Prof. E. Titianova, MD, PhD, DSc
Clinic of Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3 G. Sofiiski Blvd, 1606 Sofia
tel/fax: (+3592) 9225454
e-mail: titianova@yahoo.com

**Информация за обучение по учебна програма
"Ултразвукова диагностика на нервната система"**

През учебната 2007-2008 година се организира

индивидуално обучение

с продължителност минимум един месец в следните бази:

ВМА - София, Клиника "Функционална диагностика на нервната система" и
УСБАЛ по неврология и психиатрия "Свети Наум" -
ежемесечно по 2-ма специализанти.

тематични краткосрочни курсове

"Ултразвукова диагностика на нервната система"

ВМА - София, Клиника "Функционална диагностика на нервната система"

19 - 23 ноември 2007 г.

18 - 22 февруари 2008 г.

Ръководител на курсовете е доц. д-р Е. Титянова, дмн. Те включват лекции, семинари и практически упражнения и носят 36 кредитни точки. В тях могат да участват лекари със специалност по неврология, както и други специалисти с интереси в тази област.

тематичен курс

"Каротидна патология - съвременни диагностични и терапевтични подходи"

ВМА - София, Клиника "Функционална диагностика на нервната система"

20 - 21 март 2008 г.

Курсът включва лекции и практически упражнения по посочената тема и носи 14 кредитни точки. В него могат да участват невролози, ангиолози, общопрактикуващи лекари.

Информация и записване:

ВМА - София 1606, ул. "Георги Софийски" № 3, Учебен отдел, ет. 1, стая 4,
тел.: 02 9225865 (6), 02 9222454

СБАЛНП "Свети Наум" - София 1113, ул. "Л. Русев" № 1, Втора неврологична клиника,
тел. 02 9702209 (214)

Ответа на премоторната и моторната мозъчна кора при транскортикална магнитна стимулация у болни с хемипарези, отчитани по моторния праг

Ст. Байкушев¹, А. Щруплер², Г. Узунов³, Г. Гозманов⁴

¹Сектор по неврофизиология, Медицински център "Свети Врач" – Пловдив, България

²Сензимоторна изследователска група, Клиникум р.г. Изар – Мюнхен, Германия

³Частна медицинска практика – Мюнхен, Германия

⁴Неврологична клиника, Военна болница – Пловдив, България

Ключови думи:

премоторна кора,
транскраниална
магнитна стимулация,
хемипареза

Цел: Посредством транскраниална магнитна стимулация (ТМС) да се изследва възбудимостта и функцията на премоторната и моторната мозъчна кора чрез определяне на моторният праг (МП) за получаване на двигателни отговори в четирите крайника на болни с постинсултна хемипареза.

Материал и методи: Изследвани са 10 болни с остатъчна хемипареза след исхемичен мозъчен инсулт, провеждана е ТМС върху Cz, C₃ и C₄ и CF₁ и CF₂ на нормалната или увредена хемисфера (съчетана с фацилация посредством лека мускулна контракция в четирите крайника). Сравняван е МП за получаване на контракция в здравите и паретични крайници.

Резултати: При увреди на първичните моторни полета на мозъка се установява липса на двигателен отговор или той се получава при по-висока стимулация. При стимулация на увредената премоторна кора при някои болни с хемипареза се наблюдава смутена нормална реакция едновременно в четирите крайника. Стимулацията на премоторната кора на здравата страна предизвиква засилени проекции към ипсилатералните паретични крайници, повече към крака и проксималните мускули на ръката.

Обсъждане: Прилагането на ТМС дава възможност за тестване на отговорите на първичната моторна и премоторната мозъчна кора у болни с постинсултна хемипареза. Новият метод на сравнение на МП в четирите крайника е функционален тест, който дава информация за състоянието, а оттам и за прогнозата на възстановяване на двигателния дефицит при тези болни, доколкото премоторната зона има значение за масовите движения, синергиите и при патология – за феномена на „освобождение“, проявен със спастицитет, клонуси, патологична статична синергия и походка от типа Вернике-Ман.

Premotor and Motor Brain Cortex Responses to Transcranial Magnetic Stimulation in Hemiparetic Patients Assessed by Motor Threshold

St. Baykushev¹, A. Struppler², G. Usunov³, G. Gozmanov⁴

¹Department of Neurophysiology, Medical Center "Sveti Vrach" – Plovdiv, Bulgaria

²Sensimotor research group, Klinikum r.d. Isar – Munich, Germany

³Privat Medical Practice – Munich, Germany

⁴Clinic of Neurology, Military Hospital – Plovdiv, Bulgaria

Key Words:

hemiparesis,
premotor cortex,
transcranial magnetic
stimulation

Objective: To assess the excitability and the function of premotor and primary motor brain cortex by determination of the motor threshold (MT) of gaining arms and legs motor responses using transcranial magnetic stimulation (TMS).

Material and methods: The study was performed in 10 patients with residual hemiparesis after ischemic stroke. A comparison have been made of MT for muscle contraction in the sound and paretic arm and leg by TMS at Cz, C₃, or C₄ and CF₁ or CF₂ of the normal or damaged hemisphere (combined with facilitation by light muscle contraction in four limbs).

Results: In primary motor cortex involvement the responses have been lacking or elicited by higher intensity. In some patients the normal reactivity to TMS in the four limbs at the same time, when stimulating premotor cortex (CF₁, CF₂) was disturbed. The stimulation over the healthy hemisphere premotor cortex shows on the contrary an increased projection over the ipsilateral paretic limbs, more to the leg and proximal

muscles in arm.

Discussion: The application of TMS offers a possibility to test the primary motor, and the premotor cortex responses in patients with post-stroke hemiparesis. The new method of MT comparement in four limbs is a functional test, giving information for the status, and respectively the prognosis of such patients as far as the premotor area is involved in mass movements, synergies, and in pathology – in releasing phenomena, like spasticity, clonus and pathologic static synergy and gate of Wernicke-Mann type.

Използването на транскраниална магнитна стимулация (ТМС) с МЕП е диагностичен метод, доказал стойността си през повече от 20 години при различни заболявания [2, 3, 4, 5, 12, 22, 27], включително и след мозъчен инсулт [14, 25, 33]. То позволи и неинвазивно картографиране на мозъчната кора и преди всичко на моторната ѝ област [34, 36, 45]. Моторният праг (МП) на двигателните отговори, отчетени визуално в четирите крайника при ТМС на премоторната и моторната кора, са един лесен и прост метод за оценка на възбудимостта ѝ [9, 34]. За нуждите на функционалната диагноза едно такова "скениране" и сравняване на двата моторни генератора на мозъчната кора (премоторната и моторната области) в здравата и в болната хемисфера, изглежда особено важно. Функциите на премоторната област на мозъчната кора са проучвани още от С. Vogt и О. Vogt през 1926 [41], чрез директна стимулация на тъй наречената вторична моторна кора, имаща отношение към движението на крайниците „изцяло“, т.е. към масовите движения [43]. W. Penfield и съавт. [31, 32] отбелязват, че електрическата стимулация на премоторната кора предизвиква понякога контракция едновременно в мускулатурата на ръцете и краката, които не са изолирани. Това става даже и след увреда или аблация на 4-то моторно поле, при които изчезват финните научени движения. Това говори, че премоторната кора е свързана с грубите вродени движения, характерни и за най-ранната детска възраст [31, 32]. През 1936 г. О. Foerster я свързва с двигателните функции, наречени екстрапирамидни [18]. Поради това тази област се приема за кортикално започваща екстрапирамидна система - COEP (Cortically Originating Extrapyramidal Pathway) [21].

Основни функции на вторичната двигателна област, респективно на екстрапирамидната система, е програмирането на широки области от мускулатурата, осигуряващи фоневата активност, необходима за равновесието, позата и локомоцията. Това става с предшестваща (програмираща) инервация и паралелен контрол и корекция. Тя определя и фона (т.е. активността или подтискането), върху която се развиват волевите движения. Има значение за организиране на нормалните синергии, които са част от двигателните

актове. Грубите движения, инервирани от тази област, се възстановяват и след дефинитивни увреди на първичните моторни зони (4 поле по Brodmann), докато финните не могат да се възстановят. Това показва значението на здравата хемисфера за реорганизирането на походката и двигателността след едностранни централни парализи [1, 6, 7, 8].

С увредата на тази област се свързва и спастицитетът [46]. Чистите увреди на 4 поле не дават такъв [13]. Връзката и контролът на тази област върху стволите рубро-, вестибуло- и ретикулоспинални пътища, обуславя "releasing" феномен при увредата ѝ, който води до повишени рефлексии, клонуси, спастицитет и патологична синергия и походка на Вернике Ман [1, 7, 8].

При картографиране на мозъчната кора с ТМС се обръща внимание основно на местата, от които се получават най-добри потенциали от определени мускули на ръцете и китката. Това са Cz, и C_{3,4} [27, 30, 34, 36, 45]. При стимулацията върху Cz се получават двустранни отговори, което се дължи на едновременно дразнене на представителствата както в лявата така и в дясната хемисфера. При латерализирана стимулация отговорите са контралатерални.

В проучвания, направени с ТМС върху Cz, както и от ляво и дясно на средната линия, прецентрално, централно и постцентрално, придружено с дозирано улеснение посредством торк-мотор, бяха намерени някои особености при прецентралната стимулация. При център на бобина, разположена странично (CF₁ и CF₂), се получаваха потенциали освен от контралатералната ръка, още и от ипсилатералната на дразненето ръка [35].

При болни с хемипарези се наблюдават ипсилатерални и контралатерални отговори (т.е. и на здравата и на болната телесна половина) също и при електростимулация на здравата страна на мозъка, докато от страната на увредата не се получава нормалният контралатерален ефект [18]. Вече се каза, че след аблация на моторната и сензорна Роландова област, стимулацията на префронталните полета все още води до съкращения на контралатерални крайници, даже когато те са парализирани за волево движение [31, 32].

TMC е от прогностично значение при мозъчни инсулти с хемипарези, както показват вече някои изследвания [14, 25, 33]. Освен това рТМС и периферната рТМС са инструмент за рехабилитация на двигателните увреди [10, 11, 36, 37, 39] и лечение на други неврологични заболявания [20, 24, 28, 38, 40, 44].

С оглед на горното си поставихме задачата да установим има ли и какви са моторните прагове (МП) в здравата и паретичната страна при болни с хемипарези при тестване на премоторната и моторна област с ТМС. В това първо пилотно проучване искахме да се ориентираме в промените, установими с моторните прагове на двигателните отговори при ТМС на премоторната област, предвид предполагаемата ѝ роля във възстановителните процеси на двигателността.

Материал и методи

С ТМС бяха изследвани 10 болни (3 жени и 7 мъже на възраст от 31 до 73 г.) с хемипарези след исхемичен инсулт с цел определяне на МП, необходим за получаване на мускулно съкращение в крайниците. Давността на хемипарезата беше от 38 дни до 2.5 години. Всички можеха да ходят без чужда помощ. При 9 от тях имаше изразен спастичитет, при 4 болни ръката беше в плегия или тежка парализа. Нямаха когнитивни нарушения, агнозия и апраксия, които да им попречат да разберат или изпълнят дадените им инструкции. Локализацията, освен с клиничния статус, беше установена и с КТ и/или МРТ на мозъка.

Изследванията бяха извършени с апарат MagPro R30 на фирмата Medtronic, Дания. Това е неинвазивен магнитен стимулатор за клинични изследвания и терапевтично приложение. Апаратът е снабден със стандартна бобина C125 с една активна страна (А) и вътрешен диаметър от 10 mm. Импулсите са двуфазни с продължителност на временарастване на интензитета 70 μ s.

За настоящето изследване бяха ползвани единични стимули, разделени с паузи, траещи повече от 2 s, което е съвършено безопасно [15, 42, 43].

По-нататък използваме термините СОЕР – зона и премоторна кора като еднозначни, а при означаване на топографията ще използваме международната система в ЕЕГ 10-20 [23, 26]. Местата, от които сме получавали и сравнявали моторни отговори, са: Cz, C₃ и C₄ и CF₁ и CF₂. Това, разбира се е относително, тъй като с бобината при ТМС драгним не точка, а

област [2, 27]. Освен това разположението на премоторната кора се намира върху външната повърхност на хемисферата в близост до горния ѝ ръб, разграничаващ тази повърхност от вътрешната сагитална, но точното място варира със сантиметри към ръба или към Силвиевата бразда от случай на случай [27, 31, 32]. Изследването се правеше в седнало положение, на кушетка без облегалка, с ръце свите в лактите, крака висящи свободно, без опора на пода.

При всеки изследван беше определен като начало МП на ТМС върху Cz. За МП беше приета най-малката необходима стойност на стимулация (в % от 2Т) при единични импулси. Той се оценява принципно по появата на визуализирано съкращение на мускул, или по оформен и добър за отчитане предизвикан потенциал в електромиограмата [11, 15, 16, 17, 24]. В случая оценката беше визуална. Това е минималната сила на стимула, необходим за да предизвика редовно съкращение, поне в три от пет опита [11, 15, 24].

След определяне на този праг се извършваха останалите тестове. При всички тестове се ползваше улеснение. Улеснението се състоеше в леко поддържане на двустранна и едновременно контракция на пръсти и китка в двете ръце в супинация, като че е взета ябълка, без ръцете да се облягат върху краката (за избягване на фалшиво впечатление за контракция в краката), в краката улеснението се постигаше с лека двустранна дорзална флексия на ходилото и пръстите, които бяха разперени. По този начин улеснението се адресираше към четирите крайника.

Стъпалообразно се покачваше силата на стимулация с по 5% 2Т до получаване на отговор от другата страна или от друг крайник. Не се надвишаваха с 5% 2Т стойностите, с които се получава контракция на мускули в здравия крак при ТМС на Cz. След тази стойност резултата се приемаше за негативен.

Следваше установяване на МП, с който се получава моторен отговор при ТМС върху C₃ и C₄, което е зона за най-добро получаване на съкращения на пръсти или китка, в контралатералната ръка [35].

При стимулация на CF₁ и CF₂ и улеснение, с леки премествания търсихме мястото, от което се получават най-добри съкращения и евентуален двустранен ефект, независимо от латерализацията на стимула. Интерес представлява има ли и каква е разликата в стойностите, даващи съкращение в контралатералната и ипсилатералната ръка, между ръце и крака, а също между здравите и паретичните ръка и крак, ако в тях има съкращение въобще.

Резултати

Средните стойности на МП за получаване на моторен отговор при ТМС на различните зони от здрава и паретична страна са представени на таблици 1 и 2. В паретичната страна моторен отговор липсваше в няколко от болните.

Установява се, че даже и когато има съкращения на паретична ръка при стимулация на Cz, те се получават със значимо по-високи стойности от тези за здравата страна. При 4 от 10 наблюдения в ръцете мускулни съкращения въобще не се получиха при стойности, с които даже се получават съкращения в здравия крак. В паретичния крак, когато имаше двигателност,

необходимите за това стойности на МП бяха винаги по-високи от тези за здравия.

В таблица 1 (стимулация на здравата хемисфера) при ТМС върху CF₁ или CF₂ (т.е. СОЕР кората) моторен отговор се получава както от контралатералните (здрави) ръка и крак, така и от ипсилатералните (паретични) крайници. Това съответства на известната находка при здрави лица [9].

Отново и тук разликите в МП за ръце и крака не представляват интерес, тъй като това е добре известно.

Разликата в МП между паретичните и здравите ръце и крака е нещо, което е естествено и не дава нищо повече от клиничния статус, за

Таблица 1. Средни стойности $\pm$ стандартна грешка (в %2Т) на МП за контракция в ръцете и краката при ТМС върху здравата хемисфера при болни с хемипарези*.

	Място на стимулация	Брой наблюдения	Място на моторния отговор			
			контралатерална (здрава) страна		ипсилатерална (паретична) страна	
			ръка a	крак b	ръка c	крак d
1	Първична моторна зона, Cz**	10	47,80 $\pm$ 1,51	74,00 $\pm$ 2,08		
2	Първична моторна зона C ₃ или C ₄	10	46,25 $\pm$ 1,25	75,00 $\pm$ 2,04	(-)	(-)
3	Премоторна зона CF ₁ или CF ₂	10	49,00 $\pm$ 2,34	63 $\pm$ 1,71	Липсва в 1; в останалите 50,00 $\pm$ 2,63	68,40 $\pm$ 2,54

* ТМС е съчетана с улеснение (описано в текста); ** Резултатите са посочени като контралатерални, тъй като ТМС на Cz гразни и двете хемисфери. Статистическа достоверност: Намерена сигнификантна разлика между 1b и 3b ($p < 0.005$) и 1b и 3d ($p < 0.05$). Съществуващите сигнификантни разлики между МП за ръце и крака се наблюдават нормално и са известни, поради което не са обект на проучване.

Таблица 2. Средни стойности $\pm$ стандартна грешки (в %2Т) на МП за контракции в ръцете и краката при ТМС върху увредената хемисфера, при болни с хемипарези*.

	Място на стимулация	Брой наблюдения	Място на моторния отговор			
			контралатерална (здрава) страна		ипсилатерална (паретична) страна	
			ръка a	крак b	ръка c	крак d
1	Първична моторна зона, Cz**	10	Липсват в 4; за останалите 6: 55,83 $\pm$ 2,38	Липсват в 1; за останалите 9: 81,67 $\pm$ 2,50		
2	Първична моторна зона C ₃ или C ₄	10	Липсват в 6; за останалите 4: 55,00 $\pm$ 3,54	Липсват в 6; за останалите 4: 82,50 $\pm$ 1,44	(-)	(-)
3	Премоторна зона CF ₁ или CF ₂	10	Липсват в 2; за останалите 8: 61,52 $\pm$ 5,06	77,50 $\pm$ 1,70	Липсва в 1; в останалите 9: 56,67 $\pm$ 2,63	72,00 $\pm$ 2,50

*ТМС е съчетана с улеснение (описано в текста); ** Резултатите са показани като контралатерални, тъй като ТМС на Cz гразни и двете хемисфери. Статистическа достоверност: Намира се достоверна разлика между 3b и 3d ($p < 0.05$).

това го оставяме без допълнителен коментар. По-важна е общата характеристика на двигателния отговор, специално в премоторната област в здравата и болна страна, който нормално се характеризира с въвличане на четирите крайника, понякога с близки по стойност МП.

При стимулация на премоторната зона на увредената кора резултатите бяха променени. Необходимите стойности за получаване на контракция на мускулатурата, както в контралатералната паретична страна, така и в здравата ипсилатерална страна бяха по-високи. В 2 случая не се получи никакво съкращение в двете ръце, а при един - само в паретичната страна, при МП по-висок от даващия съкращение в здравия крак. Това може да се изтъкува като увреда и на премоторната зона, в някои от случаите даже и до изключване на функциите ѝ. При тези случаи спастицитетът беше силно изразен, което говори за същото: има realizing phenomenon поради освобождаване на руброспиналните проекции от кортикален контрол, водещо до силна статична патологична синергия и походка от тип Вернике – Ман.

Обсъждане

При изследваните 10 болни с хемипарези при стимулация върху Cz, C₃, C₄, CF₁ и CF₂ на здравата хемисфера, стойностите на МП бяха сходни с тези при нормални пробанди [9]. Повишени стойности могат да се намерят у отделни изследвани поради дебелината на черепа. Известно е, че отстоянието на бобината от мозъка е от съществено значение за необходимата сила на ТМС [22]. Те обаче се отнасят и за здравата и за паретичната страна.

В паретичната страна имаше значително нарастване на МП поради увреда на мозъка контралатерално, което съответства на клиничната находка. Намерената статистически разлика между МП за мускулните съкращения в здравия (ипсилатерален) и болния (контралатерален) крак, при стимулация на увредената мозъчна половина не е случайна и вероятно отразява викарната готовност на здравия крак за двигателна реакция. Това отново подчертава ролята на тази област за бъдещ викарен контрол при ходене върху паретичната страна от неувредената хемисфера, макар и с променен патерн и с други механизми, напр. тонични, а не кинетични синергии [1, 6].

От прегледа на литературата, която сме цитирали, е видно, че в моторната кора на човешкия мозък има два генератора на активност. Единият е областта на 4 поле, магнитната стимулация на който дава съкращения в контралатералните крайници. Другият е в

премоторната област (6 поле) и ТМС върху него дава мускулни контракции в четирите крайника [9]. Това отговаря на представите, че екстрапирамидната система е тази, която осигурява фоновото-програмиране в широка област на мускулатурата, даващо възможност за изпълнение на определен волеви двигателен акт, без да се наруши равновесието и текущата в съответния момент локомоция.

Тестуването на болни с хемипарези със сравняване на МП при ТМС на моторната и премоторна област на мозъчната кора, дава допълнителна полезна информация към тази, която се получава от неврологичния статус. Промените в МП на двигателните отговори при ТМС на увредената първична моторна кора отразяват тежестта на тази увреда (липса на отговор в паретичните крайници или получаването му с по-високи стойности на стимулация). Както са отбелязали и други споменати по-напред автори, намирането на отговори въобще, или особено с близък до нормален МП, означава наличност на неувредени еферентни неврони (вкл. и при клинична плегия), което е основание за очакване на възстановяване в някаква степен на движението в този крайник.

Поведението на втория генератор на двигателността (СОЕР зоната) се променя съществено при патология. Виждаме, че ипсилатералните проекции от здравата мозъчна кора се засилват, което е поемане на допълнителен двигателен контрол върху паретичната страна. От увредената мозъчна хемисфера нещата са различни, вероятно поради обхващане в някои случаи и на втория генератор в СОЕР зоната. В такъв случай трябва да се очаква поява на изразен спастицитет, дължащ се на феномена на освобождаване от контрол на стволите ядра.

Установените в тази работа факти съответствуват на патофизиологичните схващания по въпроса. В теоретично отношение те са потвърдителни. Новото е, че при всеки болен с хемипареза може да се направи бързо и лесно, неинвазивно “скениране” на МП на двигателните отговори при ТМС върху първичната моторна и върху премоторната кора на мозъка, като функционален тест. Тестът показва доколко всяка от тях действа или е блокирана или унищожена от процеса. Тъй като е известно различното участие на двата генератора в моториката, това има и прогностично значение.

С едно бързо и сравнително лесно визуално “скениране” на МП на двигателните отговори в четирите крайника при ТМС на здрава и увредена мозъчна двигателна кора, можем да се ориентираме за тежестта на увредите и за това дали е останала функционираща част

от невроните в моторната и премоторна кора. Това може да бъде направено в обикновена клинична обстановка, неинвазивно, без ЕМГ и МЕР, а дава бърза и лесна информация за реактивността на мозъчната кора. Необходим е само диагностичен магнитен стимулатор и визуално отчитане. Разширяването на изследванията специално на МП при ТМС на СОЕР-областта, вероятно ще даде нови възможности и може да стане и база за допълнителни методи в рехабилитацията на двигателността.

В заключение трябва да се каже, че е предложен нов метод на функционално тестване на премоторната и първичната моторна кора, основан на скениране на моторните прагове на отговорите в четирите крайника при ТМС. Методът е информативен и заедно с

това бърз и лесно изпълним, тъй като е необходим само диагностичен магнитен стимулатор и се използва визуално отчитане.

За разлика от изследването на МЕР с ТМС, което дава данни преди всичко за скоростта на провеждане в централните двигателни неврони и функционалното състояние на първичната моторна кора, при новия метод посредством сравняване на моторните прагове на отговорите в четирите крайника при ТМС и на премоторната кора на мозъка, се получава информация и за нейното състояние. Тъй като тя участва в генезиса на спастичитетата, изследването и при болни с хемипареза е изключително важно с оглед прогнозата, както и преди пристъпване към реобучение или терапевтична ТМС.

КНИГОПИС

1. Байкушев Ст. Ролята на синергиите и надстроените над тях обратни връзки в процесите на възстановяване на движенията след мозъчен инсулт (Клинико-електромиографско изследване). Дисертационен труд за присъждане на научна степен ДМН, Пловдив, 1977.
2. Байкушев Ст, Байкушев К, Матева В. Терапевтично приложение на транскраниалната и периферна магнитна стимулация, Univers, Пловдив, 2004.
3. Байкушев Ст, Щруплер А. Неинвазивна транскраниална магнитна стимулация на мозъка за получаване на МЕР. В: Байкушев Ст и Чалъкова-Атанасова Н (ред): Клинична електромиография. *Jusautor*, София, 1992: 98-106.
4. Гозманов Г, Байкушев С, Златарева Д. Фокална епилепсия с чести пристъпи, третирана с рТМС. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* 2, 2006: 24-27.
5. Ишпекова Б, Мурадян Н. Магнитна стимулация (I и II). *Българска неврология* 3, 2003, т3, 47 229-243.
6. Титянова Е. Индикатори за двустранно променен двигателен контрол на походката при хронична хемипареза след супратенториален мозъчен инсулт. Дисертационен труд за присъждане на научна степен ДМН, София, 2007.
7. Baykushev St. Analysis of mirror synkinesia's role in the motor reeducation of patients with central paralysis. *Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universitat Greifswald Mediz Fac* 32, 1983: 46-50.
8. Baykoushev St, Rathkov O, Baikousheva V: Spasticity: kinetic versus static synergias in the reeducation of hemiparetics by EMG biofeedback. *Folia medica* 27, 1985:5-17.
9. Baykushev S, Struppeler A, Gozmanov G, Mavrov R. Premotor brain cortex motor response to TMS, 2007 (personal communication).
10. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 112, 2001:259-264.
11. Caramia M, Cicinelli P, Paradiso C et al: Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 81, 1991:243-250.
12. Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, Butterworth, Boston, 1990.
13. Demy-Braun D. Historical aspect of the relation of spasticity to movement. In: Feldman RG at al (eds): *Spasticity: disordered motor control*. Year Book Med Publ, Chicago, 1980, 1-16.
14. Dominkus M, Grisgold W, Jelinek V: Transcranial electric motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 53, 1990: 745-748.
15. Eisen A. Cortical and peripheral magnetic stimulation. *Methods in Clinical Neurophysiology* 3, 1992, 3:65-84.
16. Fitzgerald P. Is it time to introduce repetitive transcranial magnetic stimulation into standart clinical practice for treatment depressive disorders? *Austr New Zel J Psychiatry* 37, 2003:5-11.
17. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. *Acta Psychiatr Scand* 105, 2002: 324-340.
18. Foerster O. Motorische Felder und Bahnen. In: Bumke BVO, Foerster O (eds): *Handbuch der Neurologie*. Springer, Berlin, 1936.
19. Fries W, Danek A, Witt TN. Bilateral motor responses after unilateral transcutaneous electrical stimulation in lacunar stroke with pyramidal tract degeneration. *Movement Disorders* 5, 1990 Suppl PS II 116, p 33.
20. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation. Application in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry, News and Views* 56, 1999:300-311.
21. Haymacker W. Bing's local diagnosis in neurological diseases. Saint Louis, Mosby, 1969.
22. Hess Ch, Ludin HP. Die transkranielle Kortextstimulation mit Magnetimpulsen: Methoische und physiologische Grundlagen. *Z EEG/EMG* 19, 1988:209-215.
23. Homan RW, Hermann J, Purdy P. Cerebral locatin of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66, 1987: 376-382.
24. Hufnagel A, Elger CE, Marx W, Ising A. Magnetic stimulation motor-evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and anticonvulsant medications. *Ann Neurol* 28, 1990:680-686.
25. Hummelshelm H, Munch B, Hoppe S. Erste Erfahrungen mit der magnetischen Cortextstimulation bei Patienten mit zentralen Hemipresen. In: Mauritz KH, Homberg V (eds). *Neurologische rehabilitation* 1, Bern, Hans Huber Verlag, 1991, 15-18.
26. Jasper H. The Ten Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 10, 1958: 143-149.
27. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice*. Ed 2. FA Davis co, Philadelphia, 1989.
28. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a case with cortical dysplasia. *Epilepsia* 41, 2000:240-242.
29. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Shortening of choise reaction time and movement time with subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation,

- Neurology **44**, 1994:892-898.
30. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial stimulation of the human motor cortex. *Brain* **117**, 1994, 117:847-858.
 31. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston: Little & Brown, 1954.
 32. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex in man: McMillan, New York, 1950.
 33. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens de Noordhout A, Delwaide P. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* **30**, 1999: 2666-2670.
 34. Pridmore S, Fernandes JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in TMS: a comparison of a neurophysiological method visualization of movement method. *J ECT* **14**, 1998:25-27.
 35. Schulze-Bonhage A, Cichon B, Ferbert A. Cortical representation of proximal and distal muscles as assessed by focal transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* **38**, 1998: 81-86.
 36. Struppler A, Baykouchev S. Motor cortex transcranial magnetic stimulation topography assessed by distribution and size of evoked potentials. *Folia Medica* **34**, 1992: 5-11.
 37. Struppler A, Jacob C, Müller-Barna P, Schmid M, Lorenzen H-W, Proseigel M, and Pauling M. Eine neue Methode zur Fr uhrehabilitation zentralbedingter Lähmungen von Arm und Hand mittels Magnetstimulation. *Zeischrift für EEG und EMG* **27**, 1996: 151-157.
 38. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intrac-table epilepsy. *Lancet* **353**, 1999:2209.
 39. Tergau F, Wassermann EM, Paulus W, Ziemann U. Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **51**, 1999 (Suppl):281-288.
 40. Tyvaert L, Cassim F, Devanne H et al. (изписват се всички автори) Subthreshold low-frequency r TMS over the pre-motor cortex and sensorimotor integration in patients with Writter's cramp. Congress Amer Assoc Neural, P03, 198. Neurology 2006, March (suppl 2), A 179.
 41. Vogt C, Vogt O. Die vergleichend-architectonische und die vergleichend-reizphysiologische Felderung der Grosshirnrinde unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen. *Naturwissen-schaften* **14**, 1923, 14:1190-1194.
 42. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **108**, 1998:1-16.
 43. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hoffnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **101**, 1996:412-417.
 44. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* **112**, 2001:1367-1377.
 45. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representation in human motor cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* **85**, 1992:1-8.
 46. Young RR. Spasticity Disordered Motor Control. Year Book Publishers, Chicago 1990, 495-500.

Адрес за кореспонденция:

проф. д-р Ст. Байкушев, дмн
МЦ "Свети Врач"
бул. Христо Ботев 81
4000 Пловдив
България

Address for correspondence:

Prof. St. Baykushev MD, PhD, DSc
Medical Center "Sv Vrach"
81 Blvd. Christo Botev
4000 Plovdiv,
Bulgaria

Информация за обучение по учебна програма за квалификация по диагностика на автономната нервна система през 2008 г.

Индивидуално обучение се провежда в следните бази:

СБАЛНП "Св. Наум"

по 2-ма специализанти през месеците октомври и ноември 2007 г. и май и юни 2008 г.

ВМА - София

Клиника "Функционална диагностика на нервната система"

5 -16 ноември 2007 г., март 2008 г.

МБАЛ "Александровска"

двуседмично обучение през октомври и декември 2007 г.

**За повече информация се обръщайте към
Ректората на Медицински университет - София.**



**Проф.
Гюнтер Е. Клайн**

**Prof. Günther
E. Klein, M.D.**

Националност/	австриец/	1997	Assistant Professor of Radiology
Nationality:	Austrian	1997	Habilitation Univ. Dozent of Radiology
Адрес/Adress:	A-8010 Graz, Polzergasse 15		
Образование/	Elisabeth Elementary School Graz	1998	Associate Professor of Radiology
Education:	1. Gymnasium Lichtenfels	1998	Training course for medical leadership („Management-Course“)
	1978: Degree from Medical School Karl-Franzens-University Graz, Medical Faculty	1999	Medical-scientific head of the Academy for the radiologic-technical services of Styria at the University Hospital Graz
	Several clinical traineeships in Austria		
Професионална кариера/Professional Career			
1978-1981	Training in general medicine at the Casualty Hospital Graz and the Hospitals in Bruck/Mur and Leoben.		Member of the executive board of the Austrian Society of Neuroradiology
since 1981	in training for medical specialist in radiology, finishing training in general medicine at the Department of Surgery, University Hospital Graz	2002	Co-editor of the Journal „Klinische Neuroradiologie“ (Clinical Neuroradiology)
1983	Medical practitioner		
since 1986	Medical specialist for radiology, Staff-doctor at the Department of Special Radiology in the Section Angiography and Interventional Radiology	2002	President of the Austrian Society of Neuroradiology (Österreichische Gesellschaft für Neuroradiologie)
		2002	Substitute head of the Division of Special Radiological and further Imaging Procedures at the Department of Radiology Graz
since 1988	Main area in teaching, research and medical care: Interventional Radiology and interventional Neuro-radiology	2002	Head of the Section of Neurointervention at the Department of Radiology Graz
		2003	Substitute head of the Division of Vascular and Interventional Radiology at the Department of Radiology Graz
Trainings abroad:	University of California, San Francisco, Medical Center, Section of Interventional Neuroradiology und New York University Medical Center and in Paris, Rothschild Foundation.	2003	President of the Austrian Society of Neuroradiology
		2004	Guestprofessorship – Faculty of Medicine, Skopje
since 1992	Responsible staff-doctor of the Section Angiography and interventional Radiology at the Department of Special Radiological and further Imaging Procedures.	2004	National Delegate of the European Society of Neuroradiology (ESNR)
	Head of the working group for Interventional Radiology	2005	Head of the Division of Vascular and Interventional Radiology at the Department of Radiology Graz
	Member of the working group of Neuroradiology at the Department of Radiology Graz	2005	President of the Austrian Society of Neuroradiology (ÖGNER)
	Head of neurovascular Interventions at the Department of Radiology Graz	2005	Head of the Research Unit for Neurointervention at the Medical University Graz

Указания за вторична профилактика при болни с исхемичен мозъчен инсулт и транзиторни исхемични атаки

*Консенсус на Американската асоциация по кардиология и Съвета на американската асоциация по мозъчен инсулт
Ко-сопонсор – Съвет по кардиоваскуларна и интервенционална радиология с подкрепата на Американската академия по неврология*

Ключови думи:

консенсус,
мозъчен инсулт,
транзиторни
исхемични атаки

Представя се синтезирана информация на приетите указания за вторична профилактика при болни, преживели мозъчен инсулт или транзиторни исхемични атаки. Включени са препоръки за контрол на рисковите фактори, инвазивни подходи към атеросклеротичната болест, антитромботично лечение на кардио-емболизма и прилагане на антиагреганти при некардиоемболичен мозъчен инсулт. Дадени са още и препоръки за профилактика на рецидивиращ инсулт при различни специфични заболявания като: артериални дисекции, foramen ovale, хиперхомоцистеинурия, хиперкоагулни състояния, тромбози на мозъчните венозни съдове, мозъчен инфаркт при жени (във връзка с бременността или при хормонално лечение), използването на антикоагуланти след мозъчна хеморагия, както и някои специални подходи при популации с висок съдов риск [Stroke, 37, 2006, 577-617*].

Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attacks

*A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/
American Stroke Association Council on Stroke:
Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The
American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.*

Key Words:

consensus,
stroke,
transient
ischemic attacks

A comprehensive review of the published guidelines and recommendations on the prevention of ischemic stroke among survivors of ischemic stroke or transient ischemic attack is presented. Evidence-based recommendations are included for the control of risk factors, interventional approaches for atherosclerotic disease, antithrombotic treatments for cardioembolism, and the use of antiplatelet agents for noncardioembolic stroke. Further recommendations are provided for the prevention of recurrent stroke in a variety of other specific circumstances, including arterial dissections, patent foramen ovale, hyperhomocysteinemia, hypercoagulable states, sickle cell disease, cerebral venous sinus thrombosis, stroke among women, particularly with regard to pregnancy and the use of postmenopausal hormones, the use of anticoagulation after cerebral hemorrhage, and special approaches for the implementation of guidelines and their use in high-risk populations. [Stroke 37, 2006: 577-617*].

Пациентите, преживели транзиторни исхемични атаки (ТИА) или мозъчен инсулт имат повишен риск от рецидиви, което води до повишена заболяемост и смъртност. Тъй като повечето инсулти са мозъчни инфаркти, настоящите препоръки са насочени предимно към вторична профилактика при болни, прекарали исхемичен инсулт и ТИА, като освен това се обръща внимание и на всички слединсултни

съдови усложнения (миокарден инфаркт, съдова смърт). Стремехът на авторите е тези препоръки да се актуализират на всеки 3 години.

В последните години разграничаването между ТИА и исхемичен инсулт загуби първостепенна важност, поради сходните патогенетични механизми и подходи за вторична профилактика. По клинична дефиниция, ако неврологичните симптоми са налице повече

от 24 часа, диагнозът е исхемичен инсулт, а ако траят по-малко от 24 часа - ТИА. Съвременните невроизобразяващи методи могат да визуализират мозъчен инфаркт и при пациенти, чиито симптоми изчезват до 24-я час. Най-съвременната дефиниция на инсулта изисква неврологична симптоматика с продължителност повече от 24 часа, или изобразяване на мозъчна лезия при пациенти с бързо изчезващи симптоми. Предложената нова дефиниция на ТИА е *„кратък епизод на мозъчна или ретинална дисфункция с клинични симптоми, обикновено продължаващи по-малко от 1 час и без данни за мозъчен инфаркт“*.

Исхемичните инсулти се класифицират в различни категории според механизма, типа и локализацията на васкуларната лезия - инфаркти при атеросклероза на магистрални мозъчни артерии (екстра- и интракраниални), емболии от сърдечен произход, болест на малките мозъчни съдове, други известни причини (артериални дисекции, хиперкоагулопатии, сърповидно-клетъчна анемия), както и инфаркти от неустановени причини.

I. Контрол на рисковите фактори при всички пациенти с ТИА и исхемичен инсулт

Артериална хипертония

Съществува пряка зависимост между повишеното артериално налягане (систолично и диастолично) и риска от мозъчен инсулт. Добре известно е значението на антихипертензивната терапия за първична профилактика на мозъчносъдовите заболявания, липсват обаче достатъчно проучвания относно ролята ѝ за вторичната им превенция. Липсват и единни насоки за поведение в най-острия период на инсулта (предпочита се внимателен подход).

Препоръки:

- За вторична профилактика антихипертензивно лечение се препоръчва при всички нуждаещи се пациенти (с или без анамнеза за предхождаща артериална хипертония). Стойностите на артериалното налягане трябва да са индивидуализирани, но добри резултати се постигат при редукция с около 10/5 mm Hg, т.е. поддържане под 120/80mm Hg.
- Редуцирането на артериалното налягане включва промяна на начина на живот – адекватна диета, редовна аеробна физическа активност, намаляване на алкохолната консумация, редукция на телесното тегло. Има данни, че оптималното медикаментозно лечение включва комбинация на диуретици и ACE инхибитори (за разлика

от монотерапията с бета-блокери или ACE инхибитори), като изобрът на медикаменти е индивидуализиран при всеки болен.

Захарен диабет (ЗД)

Захарният диабет е основен рисков фактор за мозъчен инсулт. При всички болни със ЗД е необходим по-интензивен контрол на артериалното налягане и дислипидемията за да се намали риска от сърдечносъдови и мозъчносъдови усложнения. Проведените мултицентрови проучвания показват, че артериалното налягане трябва да се поддържа под 130/80 mm Hg, а LDL-холестеролът (LDL-C) – под 70 mg/dl. При тези пациенти лечението със статини е с доказан добър ефект за редуциране на риска от мозъчносъдови усложнения.

Препоръки:

- При болни със ЗД е необходим по-стриктен контрол на артериалното налягане и серумните липиди. Пациентите се нуждаят от повече от един антихипертензивен медикамент. ACE инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са средства на първи избор като намаляват прогресията на диабетната нефропатия. При нужда се добавят Са-блокери.
- При пациенти след мозъчен инсулт е необходим много стриктен контрол на кръвната захар – около нормогликемичните нива, като нивото на хемоглобин A_{1c} да се поддържа под 7% с цел да се редуцират микро-, а вероятно и макроваскуларните компликации.

Липуги

Хиперхолестеролемията и хиперлипидемията не са доказани преки рискови фактори за рецидив на исхемичен инсулт.

Препоръки:

- Всички пациенти след исхемичен инсулт или ТИА с високи стойности на холестерол, коморбидна исхемична болест на сърцето (ИБС) или наличие на атеросклеротични плаки, трябва да започнат комплексно лечение, включващо промяна на начина на живот, диета и лечение със статини. Желаните стойности на холестерола при пациенти с ИБС и симптомни атеросклеротични плаки са LDL-C<100mg/dl, а при болни с много голям риск (множество рискови фактори)-<70mg/dl.
- Лечение със статини се препоръчва и при пациенти без сърдечносъдови усложнения, но с предполагаем атеросклеротичен характер на инсулта.
- Лечение с niacin или gemfibrozil за вторич-

на профилактика е уместно да се прилага при всички пациенти с ИБС и/или дислипидемии, но с нисък LDL-C.

Тютюнопушене

Съществуват ясни доказателства, че активното и пасивното тютюнопушене е основен независим рисков фактор за развитие на исхемичен инсулт, действащ при всички възрасти, етнически групи и полове, чрез обща вазоконстрикция. Доказано е, че рискът от исхемичен инсулт намалява след спиране на пушенето, а след 5 години – повишеният риск изчезва.

Препоръки:

- На пациенти с мозъчносъдова болест трябва настойчиво се препоръчва спиране на тютюнопушенето и избягване на задимени места. За отказване от тютюнопушене им се оказва социална подкрепа и съвет за използване на никотин-заместваща терапия.

Консумация на алкохол

Ефектът на алкохола за развитие на мозъчна исхемия е двойствен. Съществува тясна връзка между хроничния алкохолизъм и повишения риск за развитие на всички видове инсулти чрез алкохол-индуцирана артериална хипертония, хиперкоагулни състояния, редуциран мозъчен кръвен ток, предсърдно мъждене. От друга страна, известно е протективното влияние на малките и умерени количества алкохол чрез повишаване нивата на HDL, намаляване на тромбоцитната агрегация и концентрацията на плазмения фибриноген.

Препоръки:

- Болните с хроничен алкохолизъм и мозъчносъдова болест (мозъчен инсулт или ТИА) да преустановят или намалят алкохолната консумация, а останалите – да ограничат алкохола да две напитки дневно за мъже и една – за небременни жени.

Затлъстяване

Затлъстяването (телесен индекс $>30\text{kg/m}^2$) е установен рисков фактор за ИБС и преждевременна смърт.

Препоръки:

- Вторичната профилактика на рецидивирещи мозъчни инсулти включва редукция на телесното тегло, поддържане на телесен индекс между $18,5\text{--}24,9\text{ kg/m}^2$ и обиколка на талията под 102 см за мъже и 88 см за жени. Лечението включва балансиран калориен прием, физическа активност, поведенчески съвети.

Физическа активност

Показано е, че физическата активност има благоприятен ефект върху кардиоваскуларните рискови фактори, включително мозъчен инсулт.

Препоръки:

- При пациенти, преживели исхемичен инсулт или ТИА, се препоръчват най-малко 30 минути умерено интензивни физически упражнения в повечето дни на седмицата. При болните с остатъчна симптоматика е уместно прилагане на специален комплекс физически упражнения под медицинско наблюдение.

II. Интервенционални подходи при пациенти с атеросклероза на магистралните артерии

Екстракраниална каротидна патология

Каротидната атероматоза е независим рисков фактор за мозъчносъдова болест. Изборът на терапевтичен подход (медикаментозен или интервенционален) се основава на проведени редица рандомизирани проучвания, които сравняват техния ефект в зависимост от степента на каротидна стеноза и нейната клинична характеристика.

Препоръки:

- При болни с мозъчен инсулт или ТИА до 6-я месец от началото на инцидента, при които е налице високостепенна ипсилатерална каротидна стеноза (70-99%), се препоръчва провеждане на каротидна ендартеректомия (КЕА) от съдов хирург, чиято периоперативна заболеваемост и смъртност е под 6%. При пациенти, преживели мозъчен инсулт или ТИА, при които се установява средностепенна каротидна стеноза (50-69%) също се препоръчва КЕА, чийто избор зависи и от други специфични фактори като възраст, пол, съпроводящи заболявания и тежест на началните симптоми. Когато стенозата е под 50%, няма индикации за КЕА (не е доказана значителна редукция на риска от повторен инсулт след КЕА в сравнение с медикаментозно лечение).
- При избор на КЕА се предпочита ранна операция – до 2 седмици след началото на исхемичния инсулт или ТИА, а не отложена късна оперативна намеса.
- Когато стенозата е над 70%, но има повишен риск за извършване на КЕА (стенозата е на трудно достъпно място, налице е пострадиационна стеноза или рестеноза), може да се обсъжда прилагане на балонна ангиопластика и стен-

тиране, със същите клинични резултати. Манипулациите трябва да се извършват от опитни екипи, чиято периоперативна смъртност е до 4-6%.

- При пациенти със симптомна тромбоза на вътрешната сънна артерия не се препоръчва рутинно поставяне на екстра-интракраниален байпас.

Екстракраниална Вертебрална патология

Препоръки:

- При пациенти със симптомни стенози на екстракраниалните вертебрални артерии, реваскуларизационни процедури могат да се обсъждат само при наличие на рецидивиращи вертебробазиларни инсулти независимо от провеждането на комплексно медикаментозно лечение (антитромботични средства, статини, лечение на рискови фактори).

Интракраниална атеросклероза

Препоръки:

- За пациенти с хемодинамично значими симптомни интракраниални стенози, ползата от ендоваскуларни процедури (ангиопластика или стентирание) остава несигурна и подлежи на по-нататъшни проучвания по отношение на тяхната краткосрочна и дългосрочна ефективност.

III. Лечение на пациенти с кардиогенен емболизъм

Мозъчният емболизъм от кардиогенен произход е причина за около 20% от исхемичните инсулти. Когато се подозира кардиогенна емболия като причина за инсулта, трябва да се започне лечение с антикоагуланти дори, ако точният патогенетичен механизъм не е напълно изяснен.

Предсърдно мъждене (ПМ)

Предсърдното мъждене е водещата сърдечна аритмия при възрастни. При пациенти с ПМ рискът от артериална тромбемболия се увеличава с възрастта, при застойна сърдечна недостатъчност, артериална хипертония, ЗД или предхождаща тромбемболия.

Препоръки:

- За вторична профилактика на мозъчно-съдова болест при пациенти с пароксизмално или персистиращо ПМ се препоръчва антикоагулантно лечение с warfarin (до достигане на INR около 2,5, диапазон 2.0-3.0). Лечението трябва да се започне до две седмици след развитието на мозъч-

ната исхемия. При болни с много обширни инсулти или с неконтролирана артериална хипертония, може да се наложи по-нататъшно отлагане. Тесният терапевтичен прозорец на warfarin и множеството му лекарствени взаимодействия изискват чести изследвания на INR и прецизиране на дозата.

- При пациенти с противопоказания за орален прием на антикоагуланти се препоръчва лечение с Аспирин 325 mg дневно.

Остър миокарден инфаркт (МИ) и тромб в лявата камера

Неkomplицираният миокарден инфаркт рядко се усложнява с исхемичен мозъчен инсулт или системен тромбемболизъм за разлика от този с образувал се тромб в лявата камера.

Препоръки:

- При болни с мозъчен инсулт или ТИА, при които е доказан мурален тромб в лявата камера посредством ехокардиография или друг кардиоизобразяващ метод, се започва лечение с орални антикоагуланти, като се поддържа стойност на INR от 2.0 до 3.0 за период от минимум 3 месеца до 1 година.
- В тези случаи се прибавя Аспирин за лечение на исхемичната коронарна болест на сърцето, в доза до 162 mg дневно.

Кардиомиопатии

Честотата на исхемични инсулти не е пряко свързана с тежестта на сърдечната недостатъчност при кардиомиопатии, но има данни, че е обратно пропорционална на фракцията на изтласкване.

Препоръки:

- За профилактика на емболични усложнения при такива пациенти могат да се използват орални антикоагуланти (warfarin), но няма сигурни данни за ефикасността им при дилатативна сърдечна недостатъчност и редуцирана левокамерна фракция на изтласкване. Алтернативен метод е прилагане на антиагреганти – Aspirin (50-325mg дневно), комбинация от Aspirin (25 mg два пъти дневно) и Dipyridamol с удължено действие (200 mg два пъти дневно) или Clopidogrel (75 mg дневно).

Заболявания на сърдечните клапи

При всички форми на сърдечни клапни заболявания, антитромботичната терапия редуцира, но не елиминира риска от системен емболизъм.

Препоръки:

- При пациенти с ревматична увреда на митрална клапа с или без ПМ се прилага лечение с warfarin до достигане на INR около 2.5 (2.0-3.0) без допълнително добавяне на антиагреганти за избягване на риска от кървене.
- Когато са налице данни за рецидивирещи инсулти въпреки лечението с орални антикоагуланти, е показано прибавяне на Aspirin в доза 81 mg дневно.
- За вторична профилактика на исхемичните мозъчни увреждания при пациенти с пролапс на митрална клапа, засягане на аортната клапа или митрална ануларна калцификация (МАК), се прилага антиагрегантно лечение. При наличие на митрална регургитация без ПМ при МАК като алтернатива се препоръчва терапия с warfarin.
- Антитромботична профилактика се провежда при всички болни със сърдечно клапно протезиране – прилагат се орални антикоагуланти (warfarin) при поддържане на INR в граници 3.0-3.5 при механичните клапи и 2.0-3.0 за биопротезите. При болни с механично клапно протезиране, при които на фона на адекватно антикоагулатно лечение се наблюдават рецидивирещи инсулти или системен емболизъм, е уместно прибавяне на Aspirin в доза 75-100 mg дневно.

IV. Антитромботична терапия след некардио-емболичен исхемичен инсулт или ТИА (атеросклеротичен, лакунарен, криптогенен инфаркт)

Мета-анализът на 21 рандомизирани проучвания показва, че 4 медикаменти (тромбоцитни антиагреганти) редуцират значимо риска от рецидивирещи исхемични инсулти.

Aspirin се използва в дози от 50 до 1300 mg дневно. Показано е, че ниските и високите дози имат сходна ефективност за превенция на исхемичните съдови инциденти, но високите дози предизвикват значимо по-чести гастроинтестинални хеморагии.

Ticlopidine е тиенопиридин, който се прилага в доза 250 mg два пъти дневно. Най-честите странични ефекти, които предизвиква, са гастроинтестинални смущения (диария, хеморагии) обриви, по-рядко неутропения (най-често обратима) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП). Честотата на кървене е сходна с тази на Aspirin.

Clopidogrel се прилага в в доза 75 mg дневно и има изразени преимущества пред ticlopidine – честотата на гастроинтестиналните смущения и кървенето е по-ниска, но и тук

са описани случаи на ТТП.

Dipiridamol с удължено действие в доза 225 mg се използва в комбинация с aspirin, като най-честото му странично действие е главоболие.

Изборът на подходящ антиагрегант след първичен исхемичен инсулт или ТИА се определя от редица фактори – наличието на коморбидни заболявания, странични ефекти и цената на препарата може да повлияят върху крайното решение за прилагане на монотерапия с аспирин, комбинация на аспирин с дипиридабол или използване на клопидогрел.

Препоръки:

- Като цяло за пациенти с некардиоемболичен инсулт се препоръчва антиагрегантна, а не антикоагулантна терапия. За започване на лечението се използва Aspirin (5-325 mg дневно), комбинация от Aspirin и Dipiridamol с удължено действие (предпочита се пред самостоятелното лечение с aspirin), или монотерапия с Clopidogrel (при пациенти, алергични към Aspirin).
- Комбинацията Aspirin + Clopidogrel се използва често при остри коронарни инциденти, но не е показана за вторична профилактика на исхемични инсулти поради повишения риск от кървене и липсата на статистически значимо намаляване на риска от инсулт в сравнение с пациенти, лекувани само с Aspirin.
- Липсват достатъчно проучвания, позволяващи да се препоръчат твърдо останалите варианти, освен монотерапията с Aspirin. Решението трябва да се вземе въз основа на рискови фактори, поносимост към медикамента и клинични характеристики.
- При болни с рецидивирещи инсулти на фона на лечение с Aspirin, увеличаването на дозата на медикамента не води до видими резултати, а няма и достатъчно проучвания за значението на алтернативни моно- или политерапии с други антиагреганти.

V. Вторична профилактика на исхемични инсулти със специфична етиология

Артериална дисекация

Дисекациите на каротидни и вертебрални артерии са относително чести причини за инсулт, особено при млади хора. Те водят до исхемия чрез артериална емболия, предизвикване на значителна стеноза или оклузия на проксимален съд или образуване на псевдоаневризма с формиране на тромби. Руптурите на интракраниалните вертебробазиларни дисекации водят до субарахноидни

кръвоизливи, които не са обект на настоящото изложение.

Препоръки:

- За пациенти с исхемични мозъчни усложнения при екстракраниална артериална дисекция, се препоръчва лечение с интравенозен Heparin, следван от орален warfarin за 3 до 6 месеца, или алтернативна антиагрегантна терапия. След 6-я месец антикоагулантната терапия се продължава при болни с рецидивиращи инсулти, а при останалите – се включва дългосрочно антиагрегантно лечение.
- При липса на ефект от адекватното медикаментозно лечение се преминава към ендоваскуларни процедури (поставяне на стент) или хирургично заместване на съда.
- Повечето експерти съветват да се избягват активности, свързани с травми, разтягане, ексцесивно движение и мануална терапия в шийна област.

Отворен foramen ovale (ФО)

Персистиращ ембрионален дефект на междупредсърдната преграда foramen ovale се открива при около 27% от общата популация. Установена е асоциация на тази сърдечна патология с повишена честота от появата на криптогенен мозъчен инсулт.

Препоръки:

- При болни с ФО, преживели мозъчен инсулт или ТИА, се препоръчва антиагрегантна терапия. Warfarin се включва при пациенти с висок риск или с други индикации за антикоагулантна терапия – венозни тромбози и заболявания, противачи с хиперкоагулация.
- Няма достатъчно данни за ефекта от оперативното затваряне на дефекта при болни след първия исхемичен инсулт или ТИА. Оперативно лечение се обсъжда при рецидивиращ криптогенен инсулт, лекуван адекватно с медикаментозни средства.

Хиперхомоцистеинурия

Препоръки:

- При болни, преживели мозъчен инсулт или ТИА, при които нивото на хомоцистеин е над 10 $\mu\text{mol/l}$, се препоръчва комбинацирано поливитаминозно лечение с витамин B₆ (1.7 mg/дневно), витамин B₁₂ (2.4 μg /дневно) и фолиева киселина (400 μg /дневно). Няма убедителни доказателства, че редуциране на нивата на хомоцистеин води до намаляване на риска от рецидивиращ инсулт.

Хиперкоагулни състояния

Наследствените тромбофилии рядко водят до инсулт при възрастни, но са фактор при детските инсулти. Такива пациенти се изследват за наличие на тромбози на дълбоките вени (индикация за провеждане на антикоагулантна терапия) или други механизми за развитие на мозъчна исхемия. Рецидивиращите мозъчни инсулти изискват дългосрочна антикоагулация.

Препоръки:

- Пациенти с криптогенен исхемичен инсулт или ТИА и положителни антифосфолипидни антитела са показани за лечение с антиагреганти, а тези с доказан антифосфолипиден синдром с органични поражения – с орални антикоагуланти.
- Сърповидно-клетъчната анемия е честа причина за исхемичен инсулт. Вторичната профилактика включва контрол на рисковите фактори, лечение с антиагреганти, хемотрансфузии (с цел намаляване на хемоглобин S под 30-50% от общия хемоглобин), хидроксидуретика или оперативен байпас при оклузии на съдове.
- При пациенти с тромбоза на венозните мозъчни синуси се препоръчва начално лечение с нефракциониран (НФХ) или нискомолекулен хепарин (НМХ), дори и при наличие на хеморагичен инфаркт. Следва орална антикоагулантна терапия за 3-6 месеца, последвана от дългосрочно лечение с антиагреганти.

VI. Исхемичен инсулт при жени

При бременни жени с исхемичен инсулт или ТИА и висок риск за тромбемболизъм (коагулопатии, механични клапни протези), могат да се имат предвид следните

Препоръки:

- прецизирани дози НФХ през цялата бременност (подкожно на всеки 12 часа с мониториране на парциално тромбoplastиново време), НМХ през бременността с мониториране на фактор Ха, НФХ или НМХ до 13-та седмица, последван от warfarin до средата на третия триместър, и отново НФХ или НМХ до раждането. За бременни с по-слаб риск вторичната профилактика се осъществява с НФХ или НМХ в първия триместър и aspirin до края на бременността.
- При жени в менопауза, преживели исхемичен инсулт или ТИА, не се препоръчва хормонална заместителна терапия (естрогени със или без прогестин).

VII. Използване на антикоагуланти при мозъчна хеморагия

Това е един от най-трудните за преценка проблеми в мозъчно съдовата патология и зависи от типа на хеморагията, възрастта, рисковите фактори и индикациите за антикоагулантно лечение (най-често клапни протези на сърцето).

Препоръки:

- При пациенти, развиващи интрацеребрален или субдурален хематом или субарахноиден кръвоизлив, антикоагулантната и антиагрегантна терапия трябва да се спре през острия период (1-2 седмици), като се противодейства на антикоагулантния ефект незабавно (вит. К, прясна замразена плазма).
- При високорисковите пациенти се започва лечение с интравенозен хепарин (точното време за започването не е стандартно), а не с орални антикоагуланти, които могат да се включат след 3-4 седмици, но с много стриктно мониториране на INR и поддържането му в долни граници на терапевтичната норма.
- При субарахноидна хеморагия след руптура на аневризма, антикоагулантното лечение не се започва до сигурното клипсипране на аневризмата. При болни

с хеморагично инфарциране антикоагулантната терапия може да бъде продължена в зависимост от клиничното протичане (пациенти без влошаване на симптоматиката) и показанията за антикоагулация.

VIII. Специални подходи за прилагане на препоръките и използването им при високорискови групи

Целта на предложените консенсусни препоръки е да повишат вниманието и променят поведението на лекарите и пациентите при вторичната профилактика на исхемичните мозъчни инсулти. Наблюдава се несъответствие между актуалните методи на лечение и препоръчаните клинично доказани препоръки. Практиката сочи, че няма достатъчно съобразяване с публикувани в предишни години препоръки, което води до недобро регулиране и на рисковите фактори – артериална хипертония, холестерол и т.н.

Особено внимание в превенцията на рецидивиращите инсулти трябва да се обърне на рисковите категории – възрастни хора (по-висок риск от компликации), социално слаби (ограничен достъп до лекарска помощ), специфични етнически групи. Необходим е комплексен мултидисциплинарен подход за достигане на реални резултати.

** RL Sacco, R Adams, G Albers, MJ Alberts, O Benavente, K Furie, LB Goldstein, P Gorelick, J Halperin, R Harbaugh, SC Johnston, I Katzan, M Kelly-Hayes, EJ Kenton, M Marks, LH Schwamm, T Tomsick. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 37, 2006:577-617.*

Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Димова
Клиника по функционална диагностика
на нервната система
Военномедицинска академия
Бул. "Г. Софийски" 3
1606 София
Тел. (+359) 898226923
e-mail: rddimova@abv.bg

Address for correspondence:

D. Dimova, MD
Clinics for Functional Diagnostics
of Nervous System
Military Medical Academy
3, G. Sofiiski Blvd
1606 Sofia
Tel. (+359) 898226923
e-mail: rddimova@abv.bg

26-29 май 2007
Будапеща, Унгария
Президент: проф. Л. Циба

12 среща на Европейската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика

26-29 May 2007
Budapest, Hungary
President: prof. L. Csiba

12 Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

От 26 до 29 май 2007 година в красивата столица на Унгария – град Будапеща, се проведе поредната дванайста среща на Европейската асоциация по невросонология и мозъчна хемодинамика (ЕАНМХ). Президент на срещата бе проф. Л. Циба от Унгария. По традиция научният форум бе съпроводен от 13-та среща на Изследователската група по невросонология при Световната федерация по неврология. Бяха изнесени над 180 доклади от повече от 254 участници от различни страни на света. България бе представена от над 14 изтъкнати невросонолози от различни градове на страната (София, Варна, Стара Загора, Пловдив, Видин), чието участие бе реализирано с любезното съдействие на фирмите Gedeon Richter и Sanofi-Aventis.

Срещата бе предхождана от 8-та годишна сесия на Унгарското двужество по невросонология, както и от системен курс за практическо и теоретично обучение по невросонология, който завърши с практически и писмен изпит. В курса за обучение бяха разгледани основните насоки в невросонологията – теоретичните принципи, квалификацията на стенозите, методиката на изследване на магистралните и базалните мозъчни артерии, проблемите на мозъчната авторегулация, диагностиката на емболични сигнали, особеностите на ултразвуковата диагностика на вертебралните артерии и др. Бяха организирани паралелни практически демонстрации. Успешно преминалите изпита (само 35% от участниците) получиха сертификат от ЕАНМХ.

Срещата бе официално открита на 27 май 2007 година със сесия, посветена на основните научни направления в невросонологията (S. Meairs) и клиничното значение на транскраниалното мониториране при хронична мозъчна исхемия (N. Bornstein). Основните теми в отделните сесии бяха насочени към ултразвуковата диагностика на микроемболични сигнали (D. Russell, W.H. Mess, M. Sielbet, T. Gerriets и др.), функционалните и морфологичните промени на екстракраниалните артерии (B. Ringelstein, JM DeBray, D. Pall и др.), промените в мозъчната авторегулация и съдовата реактивност при каротидна патология (A.

Hetzel, K. Niederkorn, A Gur и др.), прогреса в развитието на функционалната транскраниална доплерова сонография за изследване на мозъчната авторегулация (R. Aaslid, M. Matteis, E. Troise и ED Gommer), клиничното приложение на ехоконтрастни субстанции при болни с перфузионен мозъчен дефицит и остри мозъчни инфаркти (E. Bartels, T. Shiogai, E. Sanzaro, A. Diels и др.), ултразвуковата характеристика на субстанция нигра при болни с Паркинсонова болест (U. Walter, D. Skoloudik) и др.

Особен интерес предизвика научната сесия, посветена на новите хоризонти в невросонологията. Представен бе оптичен количествен метод за оценка на сонотромболизата (H. Furuhashi), нов подход за детекция на микроемболични сигнали (G. Schmitz), компютърен метод за неинвазивна оценка на интракраниалното налягане (J. Klingelhofer) и др. Бяха представени целите и задачите на новото мултицентрово проучване CLOTBUST-PRO (A. Alexandrov), което е продължение на проучването CLOTBUST, проведено при над 350 болни с остър инсулт за оценка на ефекта от прилагането на сонотромболиза.

Наред с основните доклади бяха организирани постерни сесии с участие на над 150 сонолози от цял свят. Българската невросонология бе представена с 2 постера, посветени на асимптомните каротидни стенози (P. Mineva и съавт.) и честотата на екстракраниалната съдова патология при болни с рискови фактори за МСБ (E. Titianova и съавт.). За най-добър постер бяха раздадени научни награди, носещи името на изтъкнати учени по невросонология: 2 награди "Mc Kinney Poster Award" и 2 награди "M. Spencer Poster Award".

По време на форума се проведе редовното годишно събрание на членовете на ЕАНМХ. На него бе приет финансовия отчет на Асоциацията за изминалата 2006 година. Събранието завърши с избор на нов член на управителния съвет на Асоциацията – С.А. Molina (Испания).

Тринадесетата среща на ЕАНМХ ще се проведе на 9-13 май 2008 г. в град Genova, Италия.

Доц. Екатерина Титянова, г.м.н.
Прегседател на Българската асоциация по невросонография
и мозъчна хемодинамика и член на ЕАНМХ

13-15 юли 2007 г.
с. Главатарски хан
язовир Кърджали, България

Клинични дни на неврологията

13-15 July 2007
Glavatarski han
Kurdjali, Bulgaria

Clinical Neurological Days



От 13.07 до 15.07. 2007 г. в с. Главатарски хан до язовир Кърджали, се проведе работна научна среща на тема "Gordius – радикално решение на проблема невропатна болка" под егидата на фармацевтичната фирма "Gedeon Richter". В нея участваха над 30 невролози от болничната помощ на град София.

Основната тема на срещата беше посветена на проблема за невропатната болка и нейното лечение. В първата част се изнесоха две интересни лекции от проф. д-р Стефка Янчева д.м.н. и от доц. д-р Екатерина Титянова, д.м.н. Акцентът на първата лекция беше върху патогенезата на болката, видовете болка – висцерална и невропатна и доказаната висока клинична ефективност на медикамента Gordius (gabapentine) при различни неврологични заболявания, протичащи с хронична болка – диабетна полиневропатия, травматични и други лезии на гръбначния стълб и периферните нерви, множествена склероза и др. Най-съвременни данни в тази област поднесе доц. д-р Екатерина Титянова във втората лекция на тема „Атипична аналгезия – съвременният подход на лечение на невропатната болка“. Дискутира се основният механизъм на

действие на gabapentine върху калций-зависимите йонни канали на нивото на гръбначния стълб. Поради липсата на лекарствени взаимодействия, е налице възможност за безопасно комбинирано лечение на този медикамент с други лечебни средства – антидепресанти, миорелаксанти и нестероидни противовъзпалителни средства. По този начин се реализира патогенетично обосновано, комплексно и високо ефективно лечение при болни с хронична невропатна болка.

Във втората част на срещата се проведе полезна дискусия за споделяне на клиничния опит на присъстващите невролози с медикамента Gordius. Те споделиха лични впечатления от приложението му за повлияване на болки, обусловени от различни неврологични заболявания като: лумбосакрални радикулити, неврити, постхерпетична и тригеминална невралгия, първично главоболие, диабетна и други видове полиневропатии. Наложиха се изводът, че ефектът му се проявява бързо, още на 3-4-ия ден от началото на лечението. Най-добри резултати са получени при болни с тригеминална и постхерпетична невралгия, а по-слаби – при коренчеви лезии. Въпреки

че най-често използваният лечебен курс е бил с продължителност от 8 седмици, се споделиха много добри впечатления от препаратите и при по-кратки - 10-15 дневни лечебни курсове с дневна доза 900-1200 mg. Единодушно беше заключението, че лечението с Gordius води до подобряване на качеството на живот на пациентите и при титриране на дозата не се наблюдават обичайните странични ефекти като световъртеж и сънливост.

Научната част на срещата беше умело съчетана и с културна програма, организирана от спонсора "Gedeon Richter". С екскурзовод се посетиха два исторически обекта в близост до гр. Кърджали – Перперикон и светилището на Орфей при с. Татул, Момчиловградско. Тези паметници са следи от мегалитната култура на древен тракийски народ, обитаващ средното течение на река Арда в Източните Родопи през V-IV хил. преди Христа. Свещеният град в скалите Перперикон включва дворец – светилище, укрепена тракийска крепост, селище и кръгъл храм - прорицалище. Археологическите разкопки през последните години дават възможност да се изкаже хипотезата, че на Перперикон се е намирало търсеното от цяло столетие прочуто в античността прорицалище

на бог Дионис. Мегалитният паметник "Татул" се намира край едноименното село Татул, на около 35 km югоизточно от Кърджали. Смята се, че това място се е използвало за жертвоприношения към бога на Слънцето, поради ориентацията на монолита, който е насочен към Слънцето в деня на равноденствие. Най-интересното в района на крепостта е тракийското светилище, посветено на Орфей. В голяма скала са издълбани две скални гробници, осем стъпала и ниша за поставяне на обредна плоча. Смята се, че светилището е от XII в пр.н.е.

Посещението на тези два обекта разшири познанието на участниците в срещата по отношение на историческото минало на България. Неизбежен резултат от допира със следи от тази древна цивилизация е повишеното национално самочувствие, а това неусетно и чудесно се съчетава с гордостта от по-големите ни възможности като лечители при срещата с трудно повлияващата се хронична невропатна болка.

*Гл. ас. д-р Галина Николова, дм
I-ва неврологична клиника
СБАЛНП „Свети Наум“, София*

Предстоящи научни форуми Forecoming Scientific Events

2007

Interventional Ultrasound in new Millenium-2007

15–16 September, 2007
Kiev, Ukraine

4th World Congress World Institute of Pain (WIP)

25–30 September, 2007
Budapest, Hungary
www.kenes.com/wip

7th Congress of the European Pediatric Neurology Society

26–29 September, 2007
Kuşadasi, Turkey
www.epns2007.org

132nd Annual Meeting of the American Neurological Association

7–10 October, 2007
Washington, DC, United States

MS Academia – Multiple Sclerosis Advanced Course

10 October, 2007
Prague, Czech Republic

4th International Symposium on Alzheimer's Disease and Related Disorders in the Middle East

26–28 October, 2007
Athens, Greece

International Vascular Conference – 2007

27–28 October, 2007
Kiev, Ukraine

Fifth International Congress on Vascular Dementia

8–11 November, 2007
Budapest, Hungary
www.kenes.com/vascular

ICCA 2007 – 7th International Course on Carotid Angioplasty and Other Cerebrovascular Interventions

29 Nov–1 Dec, 2007
Frankfurt am Main, Germany

17th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders

9–13 December, 2007
Amsterdam, The Netherlands
www.parkinson2007.de

2008

World Congress on Neck Pain

20–22 January, 2008
Los Angeles, CA
United States

Winter Headache Symposium 2008

6–9 March, 2008
Miami, FL, United States

60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

5–12 April, 2008
Chicago, IL, United States

13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

9–13 May, 2008
Genova, Italy

12th Congress of the Movement Disorder Society

22–26 June, 2008
Chicago, IL, United States

12th Congress of the European Federation of Neurological Societies

23–26 August, 2008
Madrid, Spain

14th World Congress of Psychophysiology

8–13 September, 2008
St. Petersburg, Russia

133rd Annual Meeting American Neurological Association

21–24 September, 2008
Salt Lake City, UT, United States

62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society

5–9 December, 2008
Seattle, WA, United States

Указания към авторите

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

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

Статиите (с изключение на редакторските) трябва да бъдат написани на български език. Те се изпращат на електронен носител (дискета, компакт диск, DVD) с два екземпляра разпечатка, на адрес:

Доц. Д-р Екатерина Титанова, дм
Катедра по неврология и неврохирургия
Военномедицинска академия
Бул. "Георги Софийски" 3
1606 София, България

Препоръчително е да бъдат изпратени и по електронен път на адрес:

E-mail: titianova@yahoo.com

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

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

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

3. Експозе - оригиналните статии и кратките научни съобщения съдържат увод, цели, контингент и методи, резултати, обсъждане. Ако се включват таблици и илюстрации, те се представят на отделен лист, номерирани, с кратък обяснителен текст. Всички мерителни единици се дават в SI система, без използване на римски цифри, десетичният знак се обозначава с точка.

4. Книгопис - представя се на отделен лист. Авторите се подреждат по азбучен ред, заглавията се посочват изцяло, съкращенията и имената на списанията се представят както в Index Medicus. Авторите, които са цитирани, се отбелязват с порядковия им номер от книгописа.

Примери:

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

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

За справки:

Д-р Р. Димова
e-mail: rddimova@abv.bg
www.neurosonology-bg.com

Ръкописи, непруети за печат, не се връщат.

Instructions for authors

"Neurosonology and cerebral hemodynamics" is the official journal of the Bulgarian Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. The journal will publish original papers on the ultrasound diagnosis in neurology, neonatology and angiology, as well as interesting 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. They should be submitted on electronic carrier (diskette, CD, DVD), with two print-outs, and be sent to the following address:

Assoc. Prof. Ekaterina Titianova, MD, PhD
Department of Neurology and Neurosurgery
Military Medical Academy
Bldv "Georgi Sofiiski" 3
1606 Sofia, Bulgaria

It is recommended that the papers be sent also to the e-mail address: titianova@yahoo.com

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

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

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

3. The original papers and short scientific reports include introduction, objective, material and methods, results, discussion. The tables and illustrations should be presented on a separate sheet of paper, numbered, with a short explanation. All measurements should be in international units, using a decimal point and with no use of Roman numerals.

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

Examples:

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

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

For more information please do not hesitate to contact:

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

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