



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОХИРУРГИЯ
THE BULGARIAN SOCIETY OF NEUROSURGERY

БЪЛГАРСКА НЕВРОХИРУРГИЯ

№ 1

ТОМ. 9, 2004

№ 1

vol. 9, 2004

BULGARIAN NEUROSURGERY

Alexander von Humboldt
Stiftung / Foundation



Research in Germany

The Alexander von Humboldt Foundation grants

Research Fellowships for long-term research in Germany

Programmes are open to highly qualified
scholars and scientists
with doctoral degrees from

all countries
all disciplines
up to age 40

Rolling Deadline

Alexander von Humboldt Foundation
Jean-Paul-Strasse 2
D-53173 Bonn
phone: ++49-228-833-0
fax: ++49-228-833-199
e-mail: select@avh.de

<http://www.humboldt-foundation.de>

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОХИРУРГИЯ
THE BULGARIAN SOCIETY OF NEUROSURGERY

БЪЛГАРСКА НЕВРОХИРУРГИЯ т. 9, № 1, 2004
BULGARIAN NEUROSURGERY vol. 9, № 1, 2004

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛ

В. Бусарски /София/

РЕДАКТОР НА БРОЯ

М. Маринов /София/

ЗАМ. ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Ал. Петков /София/

Г. Ключуков /Варна/

М. Маринов /София/

СЕКРЕТАР

Н. Стоянчев - София

ЧЛЕНОВЕ

К. Романски - София

А. Къркеселян - София

С. Унджиян - София

А. Табаков - София

Ст. Габровски - София

Ф. Филипов - Плевен

Ст. Дянков - Варна

Я. Кумчев - Пловдив

П. Вълканов - Ст. Загора

Адрес:

Клиника по Неврохирургия

Университетска болница

„Александровска“

София 1431

Тел./факс: 02/ 9230316

e-mail: ns_bg@hotmail.com

EDITORIAL BOARD

PRESIDENT

V. Bussarsky, MD

VOLUME EDITOR

M. Marinov, MD

VICE-PRESIDENTS

Al. Petkov, MD

G. Kiuchukov, MD

M. Marinov, MD

SECRETARY

N. Stoianchev, md

MEMBERS

K. Romansky, MD - Sofia

A. Karkesselian, MD - Sofia

S. Undjian, MD - Sofia

A. Tabakov, MD - Sofia

St. Gabrovsky, MD - Sofia

Ph. Philipov, MD - Pleven

St. Diankov, MD - Varna

Ya. Kumchev, MD - Plovdiv

P. Valkanov, MD - St. Zagora

Office:

Department of Neurosurgery

University Hospital

„Alexandrovskа“

1431 Sofia, Bulgaria

tel./fax: +359 2 9230316

e-mail: ns_bg@hotmail.com

БЪЛГАРСКА НЕВРОХИРУРГИЯ, том 9, № 1, 2004

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР	5
ХИПЕРБАРНА ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ХИПОКСИЧНИ ЛЕЗИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ОКЛУЗИИ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ И КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ: <i>Х. Васман, Б. Фишер, Е. Шпекман, К. Грайнер, Й. Вьолфер (на английски език)</i>	6
ИНТРАОПЕРАТИВНА НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ МИКРОХИРУРГИЧНАТА ЕКСЦИЗИЯ НА МОЗЪЧНИ СЪДОВИ МАЛФОРМАЦИИ: <i>В. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, Хр. Цеков, Р. Попов, Хр. Рангелов, В. Каракостов, А. Бусарски, Я. Енчев, Ст. Джендов, А. Нучев (на английски език)</i>	10
ПРЕДОПЕРАТИВНИ ЯМР-КРИТЕРИИ ЗА ИНВАЗИЯ НА КАВЕРНОЗНИЯ СИНУС ОТ ХИПОФИЗНИ АДЕНОМИ: <i>М. Маринов, А. Иванов (на български език)</i>	15
КАВЕРНОМИ НА ГЛАВНИЯ МОЗЪК - АНАЛИЗ НА ГРУПА ОТ 120 ОПЕРИРАНИ ПАЦИЕНТИ <i>Р. Попов, К. Романски, В. Бусарски, Я. Енчев (на български език)</i>	22
ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЕНДОСКОПСКАТА ТРЕТА ВЕНТРИКУЛОСТОМИЯ <i>А. Бусарски, М. Маринов, В. Каракостов, Ж. Сурчев, К. Романски, В. Бусарски (на български език)</i>	29
ПОКАЗАНИЯ ЗА НЕВРОНАВИГАЦИОННО ВОДЕНЕ НА ТРАНССФЕНОИДАЛНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ ПРИ ХИПОФИЗНИ АДЕНОМИ <i>М. Маринов, Я. Енчев, А. Бусарски, К. Романски, В. Бусарски, В. Каракостов, Хр. Рангелов, Ст. Джендов, П. Генов (на английски език)</i>	35
БЕЗРАМКОВА СТЕРЕОТАКСИЯ В КРАНИАЛНАТА НЕВРОХИРУРГИЯ <i>Я. Енчев, А. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, В. Бусарски (на английски език)</i>	41
ВЪВЕЖДАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНОТО МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО ИЗСЛЕДВАНЕ (fMRI) В КРАНИАЛНАТА БЕЗРАМКОВА СТЕРЕОТАКСИЯ - ПРЕХОД ОТ ОБРАЗНО РЪКОВОДЕНА НЕВРОХИРУРГИЯ КЪМ ФУНКЦИОНАЛНА НЕВРОНАВИГАЦИЯ <i>Я. Енчев, А. Бусарски, В. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, К. Георгиев (на български език)</i>	49
АВТОЛОЖНОТО ФИБРИНОВО ЛЕПИЛО НАМАЛЯВА СЛЕДОПЕРАТИВНИТЕ ЛИКВОРНИ ФИСТУЛИ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛНА ХИПОФИЗНА ХИРУРГИЯ: <i>А. Хаджиянев, М. Маринов, К. Романски, В. Бусарски, Н. Мирчев, Хр. Ботев, М. Минчев (на английски език)</i>	53

ТРАНСФЕНОИДАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ АКРОМЕГАЛИЯ:	58
ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВУРХУ ИЗХОДА	
<i>М. Маринов, М. Орбецова, В. Бусарски, К. Романски, С. Захариева, А. Хаджиянев, Н. Мирчев, А. Бусарски, Ст. Джендов, Л. Нучев (на английски език)</i>	
ЕФЕКТИВНА ЛИ Е ТРАНСПЛАНТАЦИЯТА НА АВТОЛОЖНИ СТВОЛОВИ	65
КЛЕТКИ ПРИ РАЗЛИЧНИ УВРЕДИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА?	
<i>А. Хаджиянев, В. Бусарски, К. Романски, Н. Мирчев, К. Георгиев, Л. Нучев, Ст. Джендов, И. Илиев, Ч. Ботев, М. Минчев, В. Хрисчев, И. Тонев, И. Алтънкова, М. Генова (на английски език)</i>	
МОДИФИЦИРАН ТРАНСФЕНОИДАЛЕН ДОСТЪП ПРИ ХИПОФИЗНИ	73
АДЕНОМИ, ОБХВАЩАЩИ МЕДИАЛНИЯ КАВЕРНОЗЕН СИНУС:	
ИНСТРУМЕНТАРИУМ И ТЕХНИКА	
<i>М. Маринов (на български език)</i>	
ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТРИГЕМИНАЛНИТЕ ШВАНОМИ	79
<i>В. Герганов, К. Романски, К. Каракостов, Л. Нучев, Ст. Джендов (на български език)</i>	
ВИСОЧИНАТА НА ДИСКА ПРИ СПОНДИЛОЗНАТА МИЕЛОРАДИКУЛОПАТИЯ:	86
КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОРЕКЦИЯ	
<i>В. Караскостов, В. Бусарски, А. Татарчев, А. Бусарски, П. Генов, Л. Нучев (на български език)</i>	
СТЕРЕОТАКСИЯ - ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ	92
<i>В. Караскостов, В. Бусарски (на български език)</i>	
СУБДУРАЛНИ ЕМПИЕМИ В НЕВРОХИРУРГИЧНАТА ПРАКТИКА	101
<i>Хр. Цеков, Е. Найденов, Р. Аврамов, К. Минкин, И. Илиев, М. Пенева, П. Генов (на български език)</i>	
ТУМОРИ НА СЛЪЗНАТА ЖЛЕЗА	107
<i>Хр. Цеков, С. Черникова, В. Бусарски, Е. Найденов, К. Минкин, Б. Ангелов, И. Илиев, Л. Нучев, Г. Кушин, Б. Каменов, П. Генов (на български език)</i>	

BULGARIAN NEUROSURGERY, vol. 9, № 1, 2004

CONTENT

HBO IN CEREBRAL HYPOXIC LESIONS CAUSED BY CEREBROVASCULAR	6
OBSTRUCTIONS - EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATIONS	
<i>H. Wassmann, B. Fischer, E.J. Speckmann, C. Greiner, J. Wölfer (in English)</i>	
INTRAOPERATIVE NEURONAVIGATION IN THE MICROSURGICAL	10
EXCISION OF CEREBRAL VASCULAR MALFORMATIONS	
<i>V.A.Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, Chr. Tzekov, R. Popov, Chr. Rangelov, V. Karakostov, A. Bussarsky, Y. Entchev, L. Nutchchev, St. Djendov (in English)</i>	
CAVERNOUS SINUS INVASION BY PITUITARY ADENOMAS:	
PREOPERATIVE MRI-CRITERIA	15
<i>M. Marinov, A. Ivanov (in Bulgarian)</i>	

ANALYSIS OF 120 SURGICALLY TREATED PATIENTS WITH BRAIN CAVERNOMAS	22
<i>R. Popov, K. Romansky, V. Bussarsky, Y. Enchev (in Bulgarian)</i>	
FACTORS FOR LONG-TERM EFFICACY OF NEUROENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY	29
<i>A. Bussarsky, M. Marinov, V. Karakostov, J. Surchev, K. Romansky, V. Bussarsky (in Bulgarian)</i>	
INDICATIONS FOR THE USE OF IMAGE GUIDANCE IN TRANSSPHEOIDAL SURGERY FOR PITUITARY ADENOMAS	35
<i>M. Marinov, Y. Enchev, A. Bussarsky, K. Romansky, V. Bussarsky, V. Karakostov, Chr. Rangelov, St. Djendov, P. Genov. (in English)</i>	
FRAMELESS ARMLESS STEREOTAXY IN THE CRANIAL NEUROSURGERY	41
<i>Y. Enchev, V. Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, A. Bussarsky (in English)</i>	
INTRODUCTION OF FMRI IN THE CRANIAL FRAMELESS ARMLESS STEREOTAXY - TRANSITION FROM IMAGE-GUIDED NEUROSURGERY TO FUNCTIONAL NEURONAVIGATION	49
<i>Y. Enchev, A. Bussarsky, V. Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, K. Georgiev (in Bulgarian)</i>	
AUTOLOGOUS FIBRIN GLUE REDUCES POSTOPERATIVE CSF-LEAK COMPLICATIONS IN TRANSSPHEOIDAL PITUITARY SURGERY	53
<i>A. Hadjianev, M. Marinov, K. Romansky, V. Bussarsky, N. Mirchev, Ch. Botev, M. Minchev (in English)</i>	
FACTORS PREDICTING OUTCOME OF TRANSSPHEOIDAL SURGERY IN ACROMEGALY	58
<i>M. Marinov, M. Orbetzova, V. Bussarsky, K. Romansky, S. Zacharieva, A. Hadjianev, N. Mirchev, A. Bussarsky, St. Djendov, L. Nuchev (in English)</i>	
IS AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANTATION IN VARIOUS INJURIES OF CENTRAL NEUROUS SYSTEM EFFECTIVE?	65
<i>A. Hadjianev, V. Bussarsky, K. Romansky, N. Mirchev, K. Georgiev, L. Nuchev, St. Djendov, I. Iliev, Ch. Botev, M. Minchev, V. Hrishev, I. Tonev, I. Altankova, M. Genova (in Bulgarian)</i>	
A MODIFIED TRANSSPHEOIDAL APPROACH IN PITUITARY ADENOMAS WITH MEDIAL CAVERNOUS SINUS EXTENSION: INSTRUMENTS AND TECHNIQUE	73
<i>M. Marinov (in Bulgarian)</i>	
SURGICAL TREATMENT OF TRIGEMINAL SCHWANNOMAS	79
<i>V. Gerganov, K. Romansky, V. Karakostov, L. Nutchev, St. Djendov (in Bulgarian)</i>	
THE DISK HEIGHT IN SPONDYLOTIC MYELORADICULOPATHY: CLINICAL SIGNIFICANCE AND CHANCES FOR CORRECTION	86
<i>V. Karakostov, V. Bussarsky, L. Tatarchev, A. Bussarsky, P. Genov, L. Nuchev (in Bulgarian)</i>	
STEREOTAXY - HISTORY AND DEVELOPMENT	92
<i>V. Karakostov, V. Bussarsky (in Bulgarian)</i>	
SURGICAL EMPYEMAS IN NEUROSURGICAL PRACTICE	101
<i>Chr. Tzekov, E. Naidenov, R. Avramov, K. Minkin, I. Iliev, M. Peneva, P. Genov (in Bulgarian)</i>	
LACRIMAL GLAND TUMORS	107
<i>Chr. Tzekov, S. Cherninkova, V. Bussarsky, E. Naydenov, K. Minkin, B. Angelov, I. Iliev, L. Nuchev, G. Kunin, B. Kamenov, P. Genov (in Bulgarian)</i>	

ПРЕДГОВОР

Настоящият брой на „Българска Неврохирургия“ е посветен на успешното завършване на съвместната тригодишна разработка на двете академични неврохирургични звена в София и Мюнстер по научния проект: „**Образно водена ендоскопия - симулация и клинично приложение в минимално-инвазивната неврохирургия**“ (2002/2004). Тук е мястото да изразим отново нашата дълбока благодарност на **фондация „Александър фон Хумболдт“, Бон, Германия** за нейната всеобхватна и щедра подкрепа, без която тази проява на международно институционално сътрудничество не би била реализирана. Списанието насочва вниманието на читателите си върху научните доклади на българската и немската страна, изнесени на втората конференция по този съвместен проект, която се състоя през месец септември 2004 година в Мюнстер под домакинството на немската страна (статии №№ 1-4).

Втора група от статии, включени в този брой на списанието (№№ 5-10) представя *in extenso* някои от научните приноси на българските неврохирурги - делегати на 13 световен конгрес по неврохирургия, 18-24 юни 2005 г., Маракеш, Мароко, изнесени под формата на доклади или постери.

В книжката се съдържат и статии на членове на Българското дружество по неврохирургия, които са на свободни теми (статии №№ 11-17).

Считаме, че представянето на такова тематично разнообразие от актуални научни разработки в областта на практическата и теоретична неврохирургия и неврорентгенология ще бъде от особена полза за читателя.

*Доц. д-р М. Маринов, д.м.,
Редактор на броя*

PREFACE

The present issue of „Bulgarian Neurosurgery“ has the specific aim to note the successful completion of the mutual work of both academic neurosurgical institutions in Sofia, Bulgaria and Münster, Germany on the research project: „**Image guided endoscopy - simulation and clinical application in minimally invasive neurosurgery**“ (2002-2004). Herewith we would like to especially acknowledge the fact, that this international cooperation has been realized with the all-embracing and generous support of the „**Alexander von Humboldt**“ **Foundation, Bonn, Germany**. This issue of our journal would like to direct the reader's attention to the scientific work of the Bulgarian and German participants, reported at the second joint meeting on the project, held in Münster in September 2004 (articles 1-4).

A second group of articles in the journal (5-10) pertains to some of the scientific contributions of the members of the Neurosurgical Clinic, Sofia, Bulgaria, presented as talks or posters at the 13th World Congress of Neurosurgery, held June 18-24 in Marrakech, Morocco.

The issue contains also free topic-papers from members of the Bulgarian Society of Neurosurgery (articles 11-17).

We hope that the presentation of such a wide variety of themes from the field of the practical and theoretical neurosurgery&neuroradiology would be of interest to our readers.

*M. Marinov, MD, PhD,
Editor of the issue*

HBO IN CEREBRAL HYPOXIC LESIONS CAUSED BY CEREBROVASCULAR OBSTRUCTIONS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATIONS

H. Wassmann, B. Fischer, E.J. Speckmann, C. Greiner, J. Wölfer
Department of Neurosurgery, University Hospital D-48129 Münster, Germany

ХИПЕРБАРНА ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ХИПОКСИЧНИ ЛЕЗИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ МОЗЪЧНОСЪДОВИ ОКЛУЗИИ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ И КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Х. Васман, Б. Фишер, Е.Й. Шпекман, К. Грайнер, Й. Вьолфер
Клиника по неврохирургия, Университетска Болница, Мюнстер, Германия

BACKGROUND

An energy crisis of the brain occurs not only after an acute thromboembolic events because of obstructive vessel diseases, but also in patients with vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage or after traumatic brain injury (**Fig. 1**). Clinical and experimental studies showed a close relation between the amount of hypoxic intervals and secondary injury of neural tissue (1).

Increased oxygen supply using hyperbaric oxygen therapy (HBO) protects injured neural tissue from destruction, especially in so called „penumbra“-regions (2). We simulated in different experimental studies cerebral energy crises as seen in patients with stroke, vasospasm after subarachnoid haemorrhage or after head injury and studied the clinical effect of HBO.

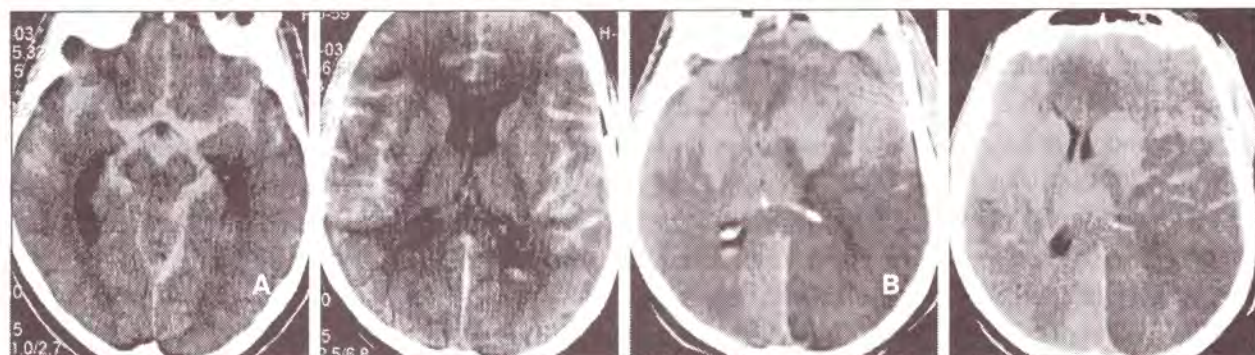


Fig. 1: Time course of delayed vasospasm development, documented by cranial computed tomography (CCT). Initial CCT (A) showed extensive blood in the subarachnoid space. 10 days after onset of symptoms CCT documented extensive infarction of both hemispheres, especially in territory of left middle cerebral and posterior cerebral artery (B).

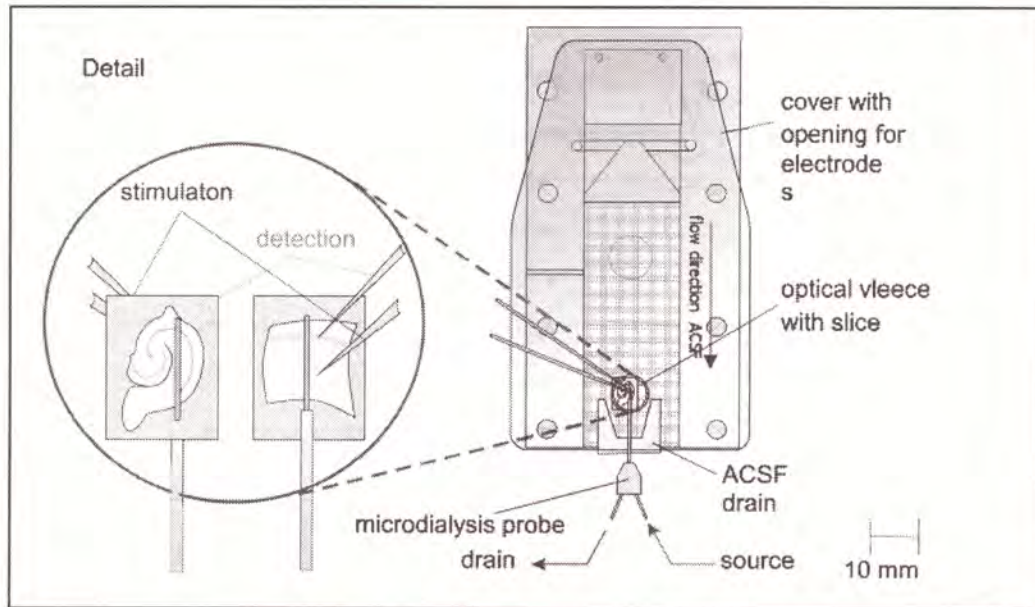


Fig. 2: Experimental setup of combined electrophysiological detection and in vitro microdialysis: top view on remote controlled interface chamber and detailed position of electrodes and probe. ACSF = artificial cerebrospinal fluid.

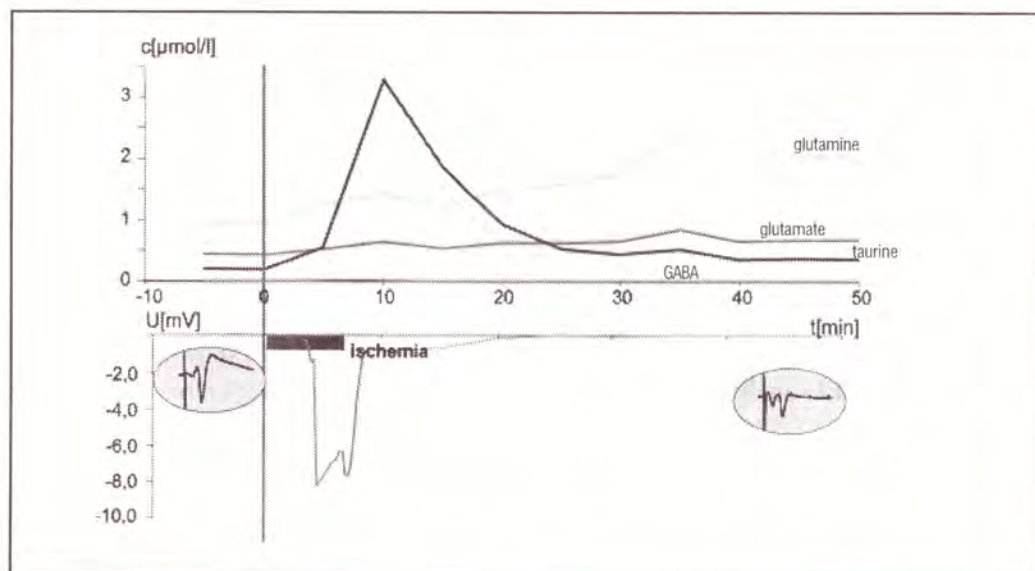


Fig. 3: Simultaneous detection of extracellular amino acid concentration (upper half) and DC potential (lower half) within an ischemic brain slice. Red bar denotes ischemia simulation. Note a clear cut anoxic depolarisation without correspondent rise of excitatory amino acids (e.g. glutamate). Representative sample from n = 10.

MATERIAL AND METHOD

1. In experimental *in vitro* studies we exposed brain sclices (human cortex from epilepsy surgery or rat hippocampus) to repeated ischemic situations in an interface chamber. Anoxic terminal negativity and evoked potentials (EP) were correlated to the release of excitotoxic amino acids. This was done with a combination of well established electrophysiological technique with a newly developed in vitro application of microdialysis (Fig. 2).
2. As an *in vivo* model we used the Pulsinelli model in rats. In this model complete ischemia was induced for 30 min and HBO was given. Mean survival time and electrical brain activity was controlled with a control group.
3. In a clinical study we investigated the limit of hypoxic stress of injured human brain and the effect of HBO in stroke or in mid brain injured (MBI) patients (3). We applied HBO at pressures not higher than 1.5

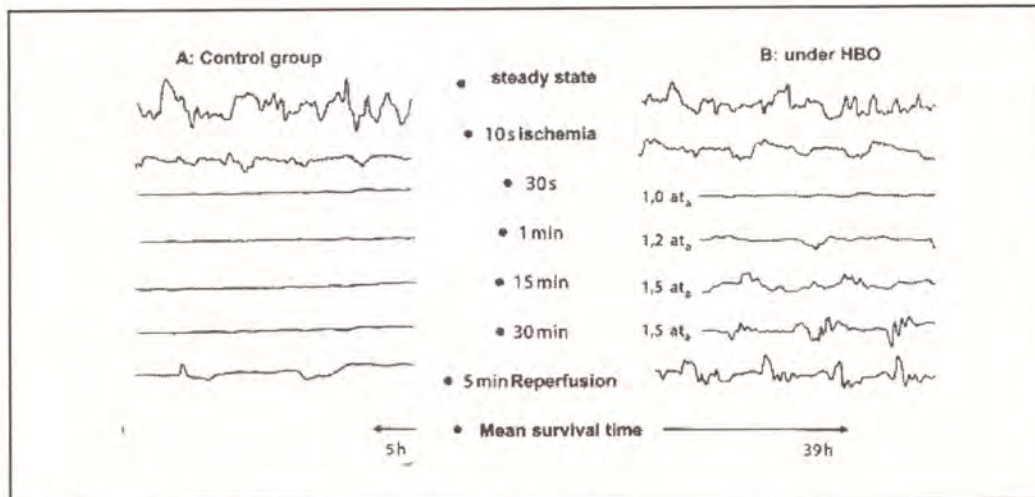


Fig. 4: EEG changes before during and after 30 min of global cerebral ischemia in rats (Pulsinelli model). A: control group, B: under hyperbaric oxygenation (HBO) 1.5 ATA

ATA over 45 min (4). Treatment was repeated 15 times. Ninety-nine patients with midbrain syndrome after severe head injury were randomised (5). All patients received comparable monitoring and intensive care (Group A), every second patient was subjected to HBO in addition (Group B). Neurological follow-up and EEG during and after HBO was registered.

RESULTS

1. After early reoxygenation partly recovery of EP in brain slices is possible without release of glutamate (Fig. 3), even though the ischemic tissue may show typical anoxic terminal negativity and release of other amino acids thus indicating some kind of structural alteration. Only longer ischemic periods results in complete extinction of EP (Fig. 3). This may indicate the existence of a time window during which it is possible to rescue neuronal function even after ischemia-induced breakdown of membrane potential.

2. Survival time of the animals treated with HBO was eight-fold higher compared with controls (Fig. 4).

3. As an example a 24 year old male patient with severe brain injury (GCS 8) showed a predominant theta- and delta-wave activity in EEG analysis and an intracranial pressure of 24 mm Hg before HBO. During oxygen respiration ($Fi O_2$ 1.0) under 1.5 ATA, however, alpha- and beta activity increased significantly with a decrease

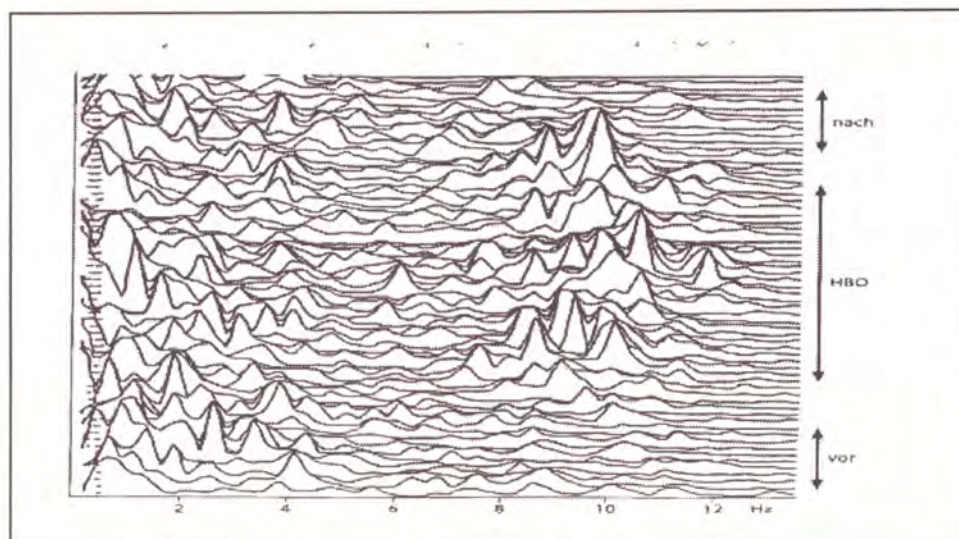


Fig. 5 EEG power spectrum in a patient with brain lesions. Note increasing alpha activity during HBO

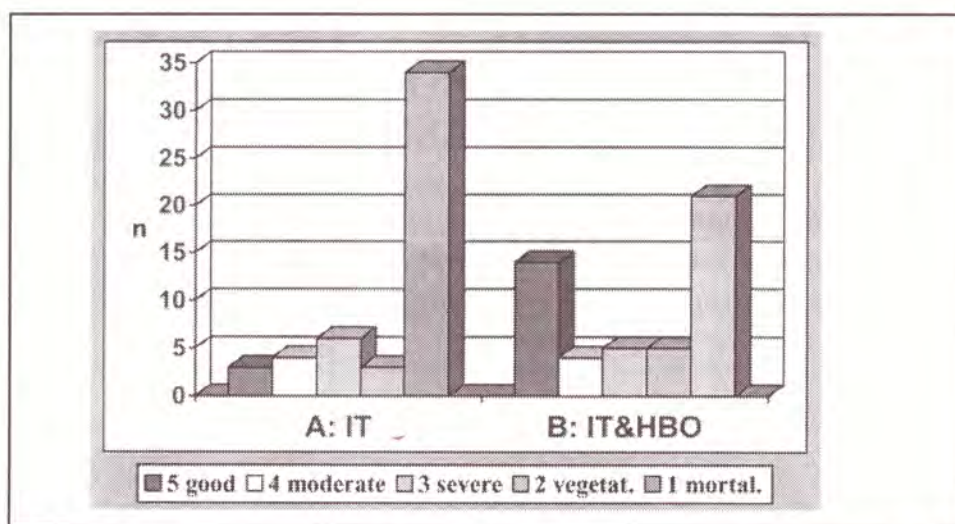


Fig. 6: Outcome (GOS 1year) of traumatic mid-brain injured patients. N = 99; A: intensive treatment (IT), B: intensive treatment and hyperbaric oxygenation (IT&HBO)

of delta-wave-activity (Fig. 5) (6). The survival time of brain injured patients under HBO was distinctively longer and the survival rate significantly larger (group B patients). At the end of the study 74% of Group A patients were dead or apallic as compared to 53% in Group B. Complete recovery occurred in only 6% in Group A, but in 33% of Group B (Fig. 6).

DISCUSSION

Our experimental studies give evidence that cerebral ischemia is better tolerated under HBO. Here also, enhanced oxygen supply to marginally perfused cells is assumed. In a group of stroke and MBI patients HBO revealed as a safe and adjuvant therapeutic method in the treatment of „cerebral energy crisis“ (7). In a recent published article HBO therapy in animals with vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage had beneficial effect (8).

Further clinical and experimental investigations are necessary to assess the influence for example of HBO in patients with vasospasm after subarachnoid haemorrhage, since no effective therapy is available till now.

References

1. Kunze E, Vgth A, Barcsay E, Roosen K, Meixenberger J. CPP-guided therapy of cerebral oxygenation. *WWW.free-science.com*, ISSN 1615-7923, 2001.
2. Neubauer RA, James P. Cerebral oxygenation and the recoverable brain. *Neurol Res* 20:33-36, 1998.
3. Holbach KH, Caroli A, Wassmann H: Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions at normo- and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 217:17-30, 1977.
4. Holbach KH, Wassmann H, Hohelschter KL, Jain KK. Differentiation between reversible and irreversible post-stroke changes in brain tissue: its relevance for cerebrovascular surgery. *Surg Neurol* 7:325-331, 1977.
5. Wassmann H, Speckmann EJ, Schul C: Randomized study on hyperbaric oxygenation in acute mid-brain injury. *Eur J Neurol* 7:151,2000.
6. Holbach KH, Wassmann H, Hohelschter KL. Reversibility of the chronic post-stroke state. *Stroke* 7:296-300,1976.
7. Tinianow CL, Tinianow TK, Wilcox M. Effects of hyperbaric oxygen on focal brain contusion. *Biomed Sci Instrum* 36:275-281, 2000.
8. Kocaogullar Y, Ustun ME, Avci E, Karabacakoglu A, Fossett D. The role of hyperbaric oxygen in the management of subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 30:141-6, 2004.

Address for correspondence

Prof. Dr. H. Wassmann,
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie,
UKM, D-48129 Münster, Germany,
e-mail: neuroch@uni-muenster.de

INTRAOPERATIVE NEURONAVIGATION IN THE MICROSURGICAL EXCISION OF CEREBRAL VASCULAR MALFORMATIONS

*V. Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, Chr. Tzekov, R. Popov,
Chr. Rangelov, V. Karakostov, A. Bussarsky, Ya. Entchev, L. Nutchev, St. Djendov*
*Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“
Chair of Neurosurgery, Medical University - Sofia, Bulgaria*

Abstract: The authors review their experience with the microsurgical excision of cerebral vascular malformations /CVM/, especially the most common types - arteriovenous malformations /AVM/ in 279 cases and cavernous malformations /CM/ in 112 cases. The results / total excision in 65,6 % of cases with AVM and in 92,8 % of patients with CM with corresponding mortality of 3,9 % and 2,6 % / compare favourably with the data from other neurosurgical centres with large neurovascular series. The introduction of neuronavigation in the microsurgical excision of cerebral vascular malformations / in 8 cases with AVM and 15 cases with CM/ has resulted in certain advantages - better precision of scalp incision and size of craniotomy, safe identification of the site of subcortical lesions as well as of feeding arteries and draining veins, minimal invasiveness of the entire procedure with zero mortality and decrease of morbidity.

Key words: cerebral vascular malformations, arteriovenous malformations, cavernomas, neuronavigation.

ИНТРАОПЕРАТИВНА НЕВРОНАВИГАЦИЯ ПРИ МИКРОХИРУРГИЧНАТА ЕКСЦИЗИЯ НА МОЗЪЧНИ СЪДОВИ МАЛФОРМАЦИИ

*В. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, Хр. Цеков, Р. Попов,
Хр. Рангелов, В. Каракостов, А. Бусарски, Я. Енчев, Ст. Джендов, А. Нучев*
*Клиника по неврохирургия, Университетска болница „Александровска“
Катедра по неврохирургия, Медицински Университет - София, България*

Резюме: Авторите анализират своя опит от микрохирургичната ексцизия на мозъчните съдови малформации /МСМ/, особено най-честите видове - артерио-венозни малформации /АВМ/ при 279 болни и кавернозни малформации /КМ/ при 112 болни. Резултатите /цялостно отстраняване при 65,6 % от случаите с АВМ и при 92,8 % от случаите с КМ/ са сравними успешно с резултатите на други неврохирургични центрове с големи невровакуларни серии. Въвеждането на невронавигацията при микрохирургичната ексцизия на МСМ /при 8 болни с АВМ и 15 болни с КМ/ довежда до редица подобрения - по-добро прецизиране на скалповата инцизия и размерите на краниотомията, надеждно идентифициране на локализацията на субкортикалните лезии, както и на хранещите артерии и дрениращите вени, минимална инвазивност на цялостната интервенция с нулева смъртност и намаление на усложненията.

Ключови думи: мозъчни съдови малформации, артериовенозни малформации, кавернозни малформации, невронавигация.

The cerebral vascular malformations /CVM/ are lesions with mostly benign evolution and may affect every part of the central nervous system - the supratentorial compartment, the posterior fossa and the spinal cord. Their clinical characteristics are various - seizures, intracranial or intraspinal hemorrhage, neurodeficit, headaches, radicular / cranial or spinal / pain, etc. The treatment options include conservative medical treatment but in

cases with refractory nature the surgical treatment may offer better outcome and cure for many patients.

The greater part of CVM are located in or near important functional cerebral areas and with CT and MR more patients with CCM are discovered. Their locations in eloquent cerebral zones and/or deeply subcortically, including the thalamus and brain stem have precluded for many years the surgical attempts for excision. The last one and half decade has witnessed more widespread attempts for operative removal of these potentially fatal lesions /1,4,6,7/.

Microsurgical removal of CVM has been the routine practice at our Department during the last two decades with acceptable morbidity and minimal mortality and the results have been published /2,3,5/. With the advent of image-guided surgery /neuronavigation/ microsurgical removal of CVM could be performed with minimal invasive nature - exactly located craniotomy with minimal size of the skin incision and the bone flap, minimal dissection of the cerebral sulci and the subcortically placed CCM could be located precisely with the image guidance.

The aim of the present study is to present and analyze our experience with the microsurgical excision of CVM and the impact of neuronavigation for the improvement of operative results.

MATERIAL AND METHODS

During the last two decades 436 patients with various types of vascular malformations were treated operatively at our Department /Table 1/:

Table 1. Cerebral vascular malformations operated during the period 1985-2004

Arterio-venous malformations /AVM/	279
Cerebral cavernous malformations /CCM/	112
Venous malformations /VM/	8
Dural arterio-sinus fistulae /DASF/	37
Total	436

The age and gender of patients as well as the site of the lesions are presented on Table 2:

Table 2. Age, gender and localization of lesions

	AVM	CCM
Male /Female ratio	134 / 145	54 / 58
Age distribution	1- 66 years	1 - 70 years
Site		
Frontal	57	32
Parietal	62	22
Temporal	59	23
Occipital	12	3
Chiasma/Thalamus	7	6
Intraventricular	12	5
Cerebellar		5
Brain stem		20
Total	279	116

The clinical characteristics of the two major groups of vascular malformations are presented on Table 3 .

The microsurgical excision was aimed at the total removal of the vascular lesion with the accompanying hematoma and surrounding epileptogenic tissue in non-eloquent zones. Neuronavigation was applied in 23 patients - 15 CCMs and 8 AVMs on the CT or MR based protocol with contrast enhancement for better delineation of the feeding and draining vessels. The VectorVision neuronavigation system /BrainLab, Germany/ included special pointer tools, Z-touch laser device and reference stars an instrument markers for precise localization. The consequent steps during neuronavigation started with acquisition of CT and MR images, their transfer to the workstation for planning, fusion of different modalities / CT,MR, MR angiography/.

Table 3. Clinical presentation of patients with AVM and CCM

Presentation	AVM / %	CCM / %	Total
Intracranial hemorrhage	189 / 67,7	25 / 22,3	214
Seizures	88 / 31,5	64 / 57,1	153
Focal neurodefect	219 / 78,9	51 / 45,5	270
Headache/Intracranial hypertension	95 / 34,1	38 / 33,9	133

RESULTS

Total excision was achieved in 183 patients / 65,6 % / and partial excision in 92 cases / 34,4 %/ with AVM with mortality rate of 3,9 % / 11 patients. The results of microsurgical excision of cases with CCM were somewhat better - total excision - 104 cases / 92,8 %/, partial excision - 12 cases / 7,2 % / with mortality of 2,6 % / 3 patients: 1 case of infection and pulmonary embolus, 1 case with severe ischaemia and 1 case with bulbar paralysis and pneumonia/.

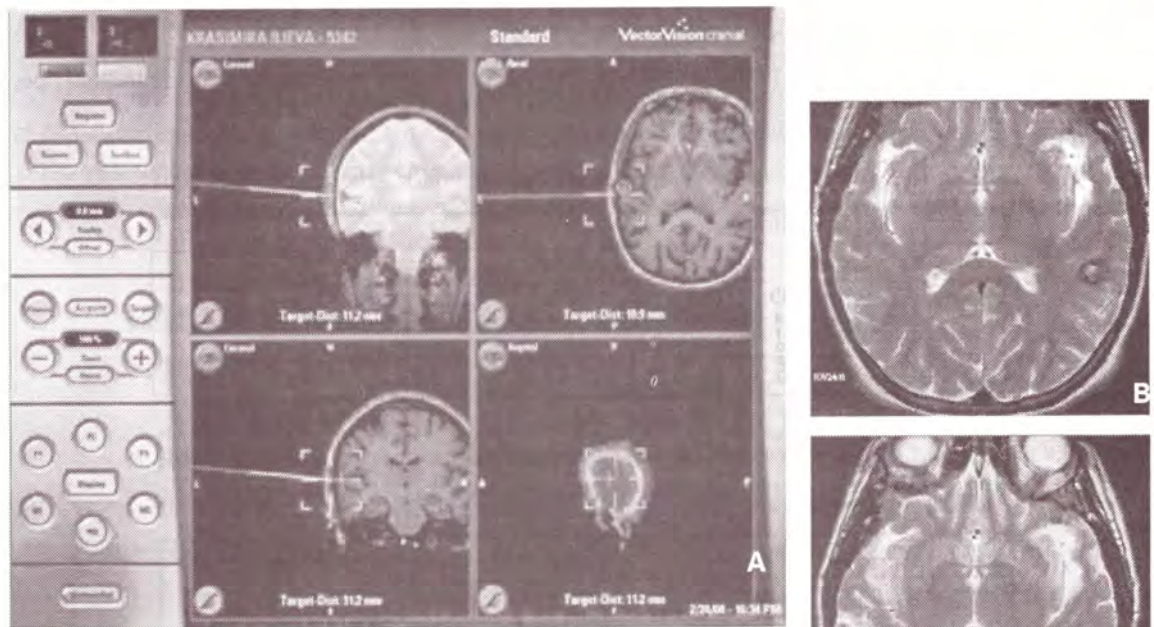


Fig 1. Case with left temporal CCM: a. intraoperative neuronavigation for localization of the skin incision, craniotomy and lesion; b. preoperative MR and c. postoperative MR with complete excision of the CCM.



Fig. 2. Case with left temporal CCM: a. preoperative MR and b. postoperative MR with total excision of the lesion;

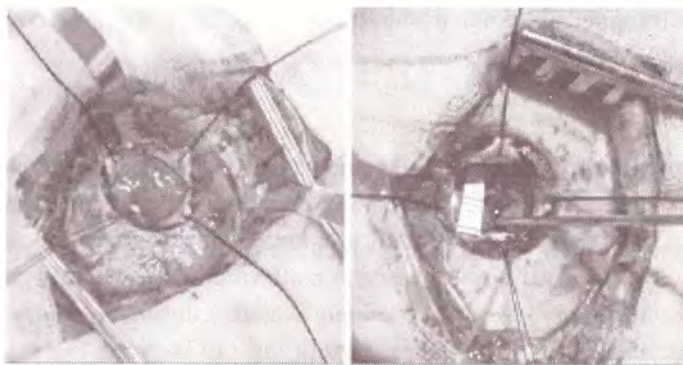


Fig. 3. Size of incision /6 cm/, of craniotomy /2 cm diameter/ and of cerebral incision /6 mm in length/ were sufficient for the excision of the lesion in Fig. 2;

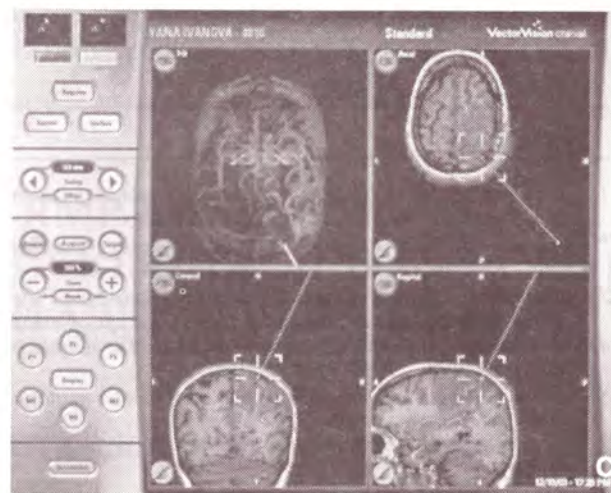
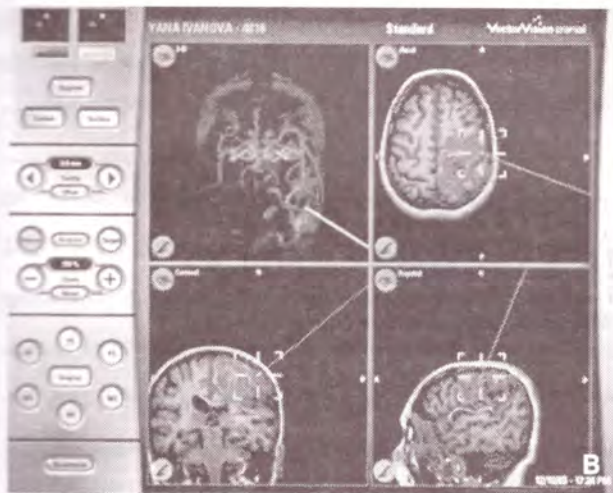
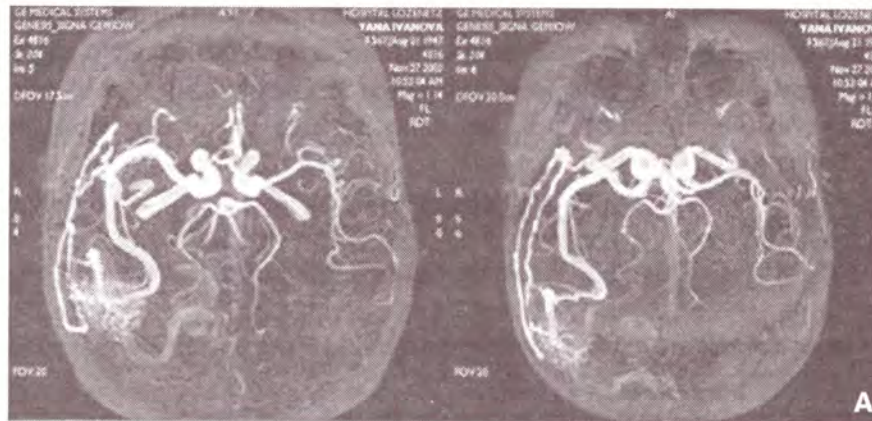


Fig. 4. Case with parietal AVM:

- a. MR angiography with long feeder from the left middle cerebral artery;
- b. Localization of feeders with neuronavigation;
- c. localization of draining vein;
- d. preoperative angiography and
- e. postoperative angiography demonstrating the complete excision of the AVM.

Following are some illustrative cases of the application of neuronavigation for the microsurgical treatment of various types of vascular malformations - AVM and CCM:

DISCUSSION

The aim of treatment for cerebral vascular malformations / AVM and CCM/ is curative / evacuation of hematoma, relief of intracranial hypertension, headache and neurodeficit/ or preventive / the elimination of the risk of recurrent fatal or invalidating bleedings, improvement of neurodeficit or better control and even cessations of seizures/. We have relied exclusively on microsurgical excision of vascular malformations as the other options for treatment - endovascular obliteration or radiosurgery - were not routinely available during the period.

We have found the application of neuronavigation to be of real benefit and to improve the safety of microsurgical excision of these lesions / 2,3,5 / for the following reasons:

1. More precise localization of the lesion helped for the exact placement and the size of the skin incision and the craniotomy - so the tendency for small straight incisions and minimal craniotomies was prevalent;
2. Neuronavigation was extremely helpful for the precise and safe identification of subcortical lesions;
3. Identification of arterial feeders and important draining veins was reliable and ensured early devascularization of the AVM nidus;
4. Manipulation of adjacent eloquent cerebral tissue was minimal so that morbidity could be reduced substantially;
5. Neuronavigation reduced the overall operative time despite the extra time needed for the registration and intraoperative orientation;
6. There were no cases with operative mortality and significant permanent morbidity for the patients with neuronavigation.

In conclusion we may state that neuronavigation for the operative treatment of cerebral vascular malformations has played essential role for the precisement and the safety of microsurgical excision as well as for the improvement of operative results - no mortality and minimal transitory morbidity.

References

1. Bertalanfy H, Benes L, Miyazawa T et al: cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg. Rev.* 25, 2002, 1-53.
2. Bussarsky V, Popov R, Filipov R, Karkesselyan A: Microsurgical excision of cavernous vascular malformations. *Bulg. Neurosurg.* 2, 1994, N 2, 19-27.
3. Bussarsky V, Popov R, Stoyantchev N et al.: Microsurgical Excision of Cerebral Vascular Malformations with Epilepsy. In: *Proceedings of the 11-th European Congress of Neurosurgery, Copenhagen 1999, ed. Monduzzi, Bologna, 1999, 735-739.*
4. Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE et al: The natural history of cavernous malformations: A prospective study of 68 patients. *Neurosurgery* 16, 1985, 1166 - 1173.
5. Popov R, Bussarsky V, Romansky K et al.: Vascular malformations of the posterior cranial fossa. *Bulg. Neurosurg.* 8, N 3, 2003, 114-118.
6. Zamorano L, Matter A, Saenz A et al.; Interactive image-guided resection of cerebral cavernous malformations. *Comput. Aided Surg.* 2, 1997, 327-332.
7. Zevgaridis D, vanVelthoven V, Ebeling U, Reiden HJ: Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir. (Wien)* 138, 1996, 672-677.

Address for correspondence:

V.A. Bussarsky, MD, PhD, DMSc

Professor and Head

Department of Neurosurgery. University Hospital „Alexandrovka“

Sofia 1431, Bulgaria

Tel./Fax: + 359 2 9230 316

E-mail: vbussarsky@hotmail.com

CAVERNOUS SINUS INVASION BY PITUITARY ADENOMAS: PREOPERATIVE MRI-CRITERIA

M. Marinov, A. Ivanov¹

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University, and ¹Department of Radiology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Background: In invasive pituitary adenomas, complete tumor removal and/or endocrinological remission are rarely obtained following transsphenoidal microsurgery alone, and adjuvant postoperative drug therapy and irradiation is often indicated.

Material and method:

We retrospectively reviewed the available preoperative MRI images of a group of 107 patients with pituitary adenomas, studying imaging signs like the configuration and size of the cavernous sinus (CS), visualization of its venous compartments, encasement of the intracavernous ICA, and the Knosp-Steiner classification for parasellar extension. The statistically analyzed data were compared to surgical findings.

Result: Some of the certain signs for CS invasion (PPV, 100%) were encasement of the ICA higher than 60% or occlusion of the lateral CS compartment, and some of the accurate criteria for non-invasion of the CS (NPV, 100%) - percentage of encasement of the ICA lower than 25%, presence of normal pituitary gland between the tumor and the CS, as well as medial intercarotid line not crossed by the adenoma.

Conclusions: The preoperative MRI-based diagnosis of CS invasion may be helpful to find reliable radiological criteria that correlate with a surgically proven invasion of the CS space. These observations, together with studies of the proliferation rate and biological behavior of invasive adenomas carry important implications for the efficacy of surgery and the prognosis of the patient.

Key words: *invasive pituitary adenoma; magnet-resonance imaging; transsphenoidal pituitary surgery*

ПРЕДОПЕРАТИВНИ ЯМР-КРИТЕРИИ ЗА ИНВАЗИЯ НА КАВЕРНОЗНИЯ СИНУС ОТ ХИПОФИЗНИ АДЕНОМИ

М. Маринов, А. Иванов¹

Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“ София

¹Клиника по рентгенология, ВМА, София

РЕЗЮМЕ

Проблематика: Цялостно отстраняване и/или пълна ендокринна ремисия при инвазивни хипофизни аденоми се постига рядко само с оперативно лечение, поради което следоперативно се налага провеждането на адювантна медикаментозна- и рентгентерапия.

Материал и метод: Извършихме ретроспективно проучване на наличните предоперативни ЯМР-изследвания на 107 пациенти с хипофизни аденоми, анализирайки такива образни характеристики като размер и конфигурация на кавернозния синус, изобразяване на венозните му компоненти, размер на обхващане на интракавернозната сънна артерия от тумора; използвахме и класификацията на Knosp-Steiner за оценка на параселарната туморна експанзия. Статистическите обработените данни бяха съпоставени с интраоперативните находки.

Резултати: Някои от по-сигурните (с позитивна прогностична стойност от 100%) предоперативни ЯМР-белези на кавернозна инвазия бяха: обхващане от тумора на повече от 60% от

периметъра на каротидната артерия и облитериране на латералната част на кавернозния синус от тумора, докато сигурни критерии за не-ангажиране на кавернозния синус от тумора (негативна прогностична стойност от 100%) се оказаха обхващане на по-малко от 25% от периметъра на артерията, наличие на нормален хипофизен паренхим между тумора и синуса, както и непресичане от тумора на медиалната интеркаротидна линия.

Изводи: ЯМР-предоперативна диагностика на кавернозна инвазия от хипофизните аденоми подпомага намирането на надеждни признаци за това, корелиращи с интраоперативните находки. Тези наблюдения, заедно с изследване на пролиферативния индекс и биологичното поведение на инвазивните аденоми са от определящо прогностично значение относно ефикасността на оперативното лечение.

Ключови думи: инвазивни хипофизни аденоми; ЯМР; трансфеноидална хирургия

Установяването на инвазивност на хипофизния аденом по време на операция до голяма степен предопределя по-нерадикалната туморната резекция, а оттук и необходимостта от следоперативно адювантно лечение (3). Това обяснява стремежът да се дефинират невроизобразителните прогностични критерии за предоперативно определяне на наличието и степента на инвазивност, най-често по посока на кавернозния синус (КС). ЯМР-изследване установява някои индиректни белези на инвазия на КС: пълно обхващане на интракавернозната част на вътрешната сънна артерия (ВСА) (1, 5), обхващане на медиалните части на КС от туморна тъкан (2) и туморна експанзия отвъд интеркаротидните линии (4). За директен белег се счита изобразяването на тънката медиална стена на КС и евентуалното нарушаване на нейната цялост, което става възможно напоследък с помощта на съвременните ЯМР апарати с висока разрешителна способност (6).

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Ретроспективно проучихме образните изследвания и оперативните протоколи на 107 наши пациенти с хистологично верифицирани ХА (73 Ж, 34 М, възраст 16-71 год.), оперирани посредством ендоназален трансфеноидален достъп.

Двеста и четиринадесет кавернозни синуса (107 чифта) бяха изследвани от радиолог (А.А.), като симптомите на КС инвазия/отсъствие на инвазия бяха оценявани полуавтоматично. ВСА се идентифицираше лесно поради характерното си кръгло сечение и тънки стени, заобикалящи лумен с нисък сигнална интензитет ("flow void"). След аплициране на контрастна материя се стремяхме да идентифицираме следните венозни пространства на изследваните синуси (**Фиг. 1**):

Изследвани бяха следните ЯМР симптоми:

1. *Наличие на нормална жлеза между тумора и КС* (4, 5). При наличие между аденома и ВСА на нормален паренхим на жлезата и/или медиално венозно пространство приемахме, че КС е свободен от инвазия и обратно - при отсъствието им се приемаше, че синусът е обхванат от инвазия.

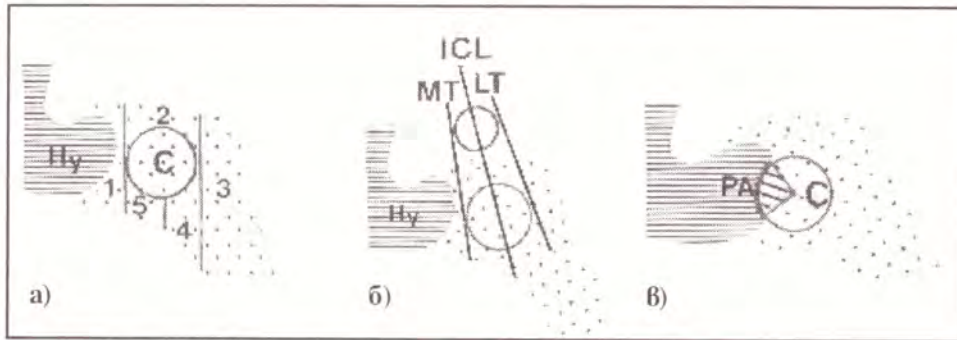
2. *Състоянието на венозните пространства на КС* (**Фиг. 3 и 4-б**)

3. *Степента на обхващане от тумора на интракавернозната част на ВСА (В%)* (**Фиг. 3-5**).

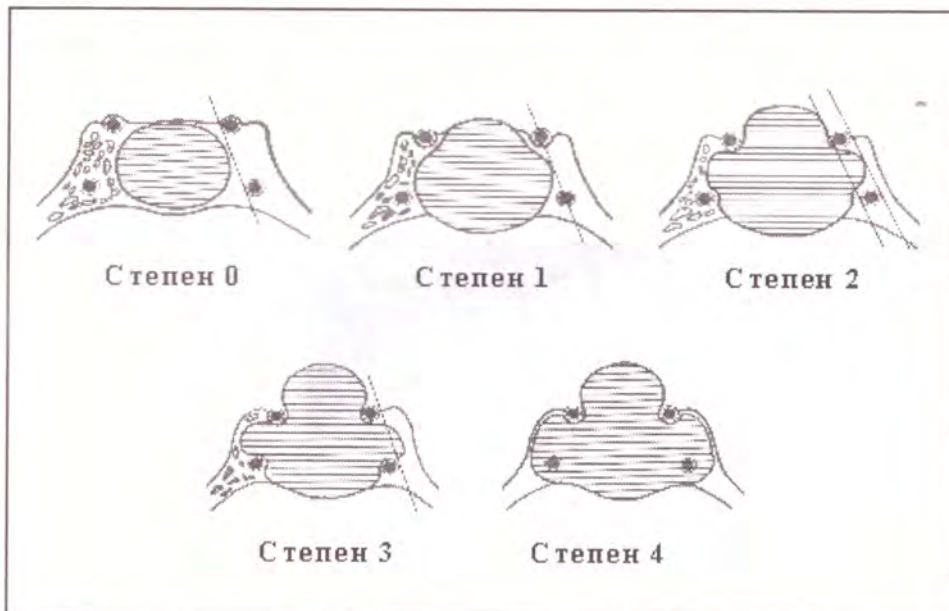
4. *Степен на параселарна екстензия (класификация на Кноср, 1993)* (**Фиг. 2-5**).

5. *Допълнителни белези: изместване на ВСА от тумора, уголемяване на КС, издуване на латералната стена на КС*

Въпреки до известна степен субективния характер на оценката на хирурга дали един КС е инвазиран или не от аденома, в литературата се посочват като сигурни критерии интраоперативното установяване на перфорация на медиалната стена на КС с визуализиране на ВСА и/или директен контакт с нея и интракавернозните трабекули, като и двете структури са обхванати от тумора^{2,4}. Към тези критерии сме се придържали и ние. Интраоперативните находки (референтен стандарт като критерий за диагнозата) бяха сравнявани с находките от ЯМР.



Фиг. 1. а) схема на венозните пространства на кавернозния синус в коронарен план (1 - медиално, 2 - горно, 3 - латерално, 4 - инферолатерално и 5 - пространство на каротидния сулкус); б) интеркаротидни линии, свързващи интракавернозната и супракавернозната части на ВСА (ICL - медианна линия, MT - медиална тангентата и LT - латерална тангентата) и в) интракавернозно обхващане на ВСА от тумора (в %)



Фиг. 2. Класификация на Knosp et al, 1993⁴ за параселарна инвазия на хипофизните аденоми

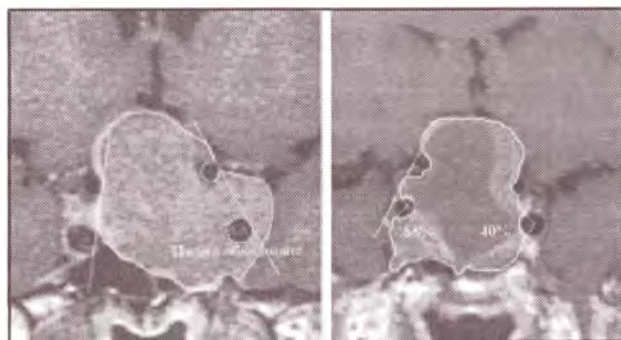
За статистическа обработка на резултатите използвахме χ^2 test и логистичен регресионен анализ. Анализирахме чувствителността, специфичността, позитивната (PPV) и негативната (NPV) прогностична стойност на белезите на кавернозна инвазия.

РЕЗУЛАТИ

Деветдесет и два от всичките 214 КС (42,9%) бяха определени като инвазирани на базата на предоперативните ЯМР критерии. От своя страна, при 29/214 КС (13,5%) инвазия беше установена интраоперативно от неврохирурга (Таблица 1). Два от 29-те инвазивни аденома бяха микроаденоми, 7/29 - пролактиноми, 11/29 - соматотропиноми и 11/29 - хормонално неактивни.

Таблица 1. Сравнителна оценка при 92 случая с ЯМР находки, suspectни за туморна инвазия на каротидния синус и съответните хирургически находки

ЯМР находки	Хирургически находки		
		С инвазия	Без инвазия
Цялостно обхващане на интракав. ВСА	(+)	7	0
	(-)	22	63
Изобразяване на страничните венозни пространства	(+)	13	57
	(-)	16	6
Изобразяване на горните венозни пространства	(+)	3	40
	(-)	26	23
Изобразяване на долностраничните вен. простр.	(+)	14	53
	(-)	15	10
Изобразяване на пространствата на карот. сулкус	(+)	4	47
	(-)	25	16
Пресичане на вътрешната ИК тангента	(+)	29	46
	(-)	0	17
Пресичане на медианната ИК линия	(+)	27	16
	(-)	2	47
Пресичане на страничната ИК тангента	(+)	24	61
	(-)	5	2



Фиг. 3. ЯМР при инвазивен (а) и неинвазивен (б) макроаденоми.

Фиг. 4. Инвазиращ десния КС мезоаденом на хипофизата; ангажиране на горните (***) и долните (*) венозни пространства на десния КС.



Фиг. 5. Вляво - неинвазивен микроаденом, вдясно - микроаденом с инвазия на долните венозни пространства (*) на десния КС.

На Таблицы 2-8 са изнесени резултатите от проведеното статистическо проучване на анализираните ЯМР-критерии за инвазия на КС.

Таблица 2. ЯМР находки свързани с липса на инвазия на КС

	Чувствителност %	Специфичност %	PPV %	NPV %
НЖ (+) ($p < 0,001$)	46,4	100,0	100,0	38,0
СМВП ($p < 0,001$)	65,0	100,0	100,0	48,5

НЖ (+) - наличие на нормална жлеза между тумора и КС, СМВП - свободно медиално венозно пространство, PPV - положителна предиктивна стойност, NPV - отрицателна предиктивна стойност

Таблица 3. ЯМР симптоми свързани с кавернозна инвазия

Симптом	Чувствителност %	Специфичност %	PPV%	NPV %
Разширен КС ($p < 0,001$)	60,7	97,4	88,5	88,3
Издута външна стена на КС ($p < 0,001$)	47,0	98,7	92,3	85,0
Странично изместена ВСА ($p < 0,001$)	47,0	91,6	64,8	84,0

Таблица 4. Параселарно разпространение (Knosp-Steiner) ($p < 0,001$)

Степен	Чувствителност %	Специфичност %	PPV %	NPV %
> 1	100,0	67,7	50,4	100,0
> 2	64,7	94,1	78,5	89,0
> 3	49,0	99,4	96,1	85,5
> 4	13,7	100,0	100,0	77,8

Таблица 5. Неизобразяване на частите на КС и инвазия ($p < 0,001$)

Част на КС	Чувствителност %	Специфичност %	PPV %	NPV %
Medial	100,0	65,0	48,5	100,0
Superior	76,5	94,8	83,0	92,4
Inferior	51,0	98,7	92,8	86,0
Lateral	45,0	100,0	100,0	84,7

Таблица 6. Процент на обхващане на сънната артерия и инвазия ($p < 0,001$)

%	Чувствителност %	Специфичност %	PPV %	NPV %
> 10	100,0	65,0	48,5	100,0
> 20	100,0	75,5	57,3	100,0
> 25	100,0	83,2	66,2	100,0
> 30	92,1	93,5	82,5	97,3
> 35	74,5	96,1	86,3	92,0
> 40	58,8	98,3	93,7	88,0
> 50	53,0	99,1	97,2	86,5
> 60	49,0	100,0	100,0	85,6
> 65	45,0	100,0	100,0	84,6
> 70	43,0	100,0	100,0	84,2
> 80	25,5	100,0	100,0	80,3
> 90	15,7	100,0	100,0	78,2

Таблица 7. Едностраничен логистичен регресионен анализ на ЯМР-находките за КС инвазия

Находка	Значимост	Odds ratio	Вариабелност
Разширен КС	$p < 0,001$	58,5	18,6 - 183,1
Издута външна стена на КС	$p < 0,001$	68,0	15,1 - 304,5
Външно изместване на ВСА	$p < 0,001$	9,7	4,4 - 21,4
Кносп=2	$p < 0,001$	28,7	12,3 - 72,0
ГПКС (-)	$p < 0,001$	59,7	22,8 - 156,2
ДПКС (-)	$p < 0,001$	73,5	16,4 - 329,3
Неизобразени пространства на КС=2	$p < 0,001$	121,6	41,0 - 360,3
Обхващане на ВСА =30%	$p < 0,001$	170,3	51,0 - 568,5

КС - кавернозен синус, ВСА - вътрешна сънна артерия, ГПКС(-) - неизобразени горни пространства на КС, ДПКС (-) - неизобразени долни пространства на кавернозния синус

Таблица 8. Вероятност за инвазия на кавернозния синус

ДПКС (-)	Неизобразени на пространства КС=2	Обхващане на ВСА =30%	Вероятност за инвазия
да	не	не	1,7%
не	да	не	6,5%
да	не	не	24,7%
не	да	да	46,5%
да	да	не	56,3%
не	да	да	77,4%
да	не	да	94,2%
да	да	да	98,4%

Най-важните резултати от статистическия анализ дават основание ЯМР-критерии да се групират в 2 категории и да се подредят в низходящ ред според надеждността им:

А. Сочеци инвазия на кавернозния синус

1. Процент на обхващане на ВСА $> 60\%$ - най-специфичния симптом, наблюдава се преди класическия, но твърде късен симптом на цялостно обхващане на ВСА.
2. Облитерация на =2 венозни пространства на КС
3. Облитерация на латералното венозно пространство на КС
4. Пресичане от тумора на латералната интеркаротидна тангента

Б. Сочеци отсъствие на инвазия на кавернозния синус

1. Наличие на нормална жлеза между ВСА и тумора
2. Интактно медиално венозно пространство
3. Обхващане на ВСА $< 25\%$
4. Непресичане на медиалната ИК тангента от аденома
5. Непресичане на медианната ИК тангента от аденома

ОБСЪЖДАНЕ

От настоящото проучване се налага изводът, че основаната на прецизната ЯМР-предоперативна оценка на вероятността за кавернозно разпространение на хипофизните аденоми може да корелира надеждно с хирургически верифицираната инвазия на тумора. Съчетанието от тези образни изследвания и изследванията на пролиферативната характеристика и биологичното поведение на инвазивните аденоми би имало важна прогностична стойност относно хирургическата ефикасност и прогнозата при отделните пациенти.

Хирургичното лечение на инвазивните хипофизни аденоми представлява сериозно предизвикателство за хирурга поради трудностите, свързани с достъпността и видимостта встрани от траекторията на трансфеноидалния достъп, поради повишения риск от травмиране на околните съдовонервни структури, особено при кюретиране на сляпо и поради честото обилно кървене от синуса. В резултат, цялостното им отстраняване и/или пълна ендокринна ремисия се постига рядко само с оперативно лечение, което налага следоперативно допълнителна медикаментозна- и рентгенотерапия. Тъй като кавернозната инвазия на аденомите очевидно има определящо прогностично значение, предоперативното ѝ установяване трябва да бъде колкото може по-надеждно. Според нас то е важно в няколко аспекта:

1. За планиране на адекватна хирургическата стратегия при всеки индивидуален случай съобразно възрастта и състоянието на пациента, наличието или отсъствието на прогресивна зрителна и неврологична симптоматика, хормоналната активност на аденома, съответно наличието на достатъчно ефективни форми на алтернативно лечение, напр. медикаментозно.
2. Вероятността за излекуване само на основата на оперативното лечение при интракраниална или параселарна инвазия е малка и в тези случаи се налага трезва преценка и баланс между ползата от максимален хирургически радикализъм и рисковете от оперативно индуцирани увреждания.
3. Наличието на КС инвазия предполага повишени рискове от интраоперативни усложнения и морталитет; в тези случаи съществува възможност за прилагане на техники, повишаващи сигурността на интервенцията, като напр. невронавигация и ендоскопия.
4. Инвазията на КС предполага биологически по-агресивен тумор, което означава и необходимост от продължителна адювантна следоперативна терапия и проследяване.

References/Литература

1. Cottier J-P, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbreteau D: *Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR Imaging. Radiology, May 2000; 215:463-469.*
2. Daita G, Yonemasu Y, Nakai H, et al: *Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas - relationship between magnetic resonance imaging findings and histologically verified dural invasion. Neurol Med Chir 1995;35:17-21.*
3. Evanson EJ: *Imaging the pituitary gland. Imaging 2002;14:93-102.*
4. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: *Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 1993;33(4):610-618.*
5. Scotti G, Yu CY, Dillon WP, Norman D, Colombo N, Newton TH, De Groot J, Wilson CB: *MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. AJNR 1988;9:657-664.*
6. Wolfsberger S, Ba-Salamah A, Pinker K, Mlynarik V, Czech T, Knosp E, Trattnig S: *Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions. J Neurosurg 100:278-286, 2004.*

Адрес за кореспонденция:

Доц. Д-р М. Маринов, д.м.

Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“, София,

Катедра по Неврохирургия, Медицински Университет-София,

бул. „Г. Софийски“ 1, 1431 София,

e-mail: marinbmarinov@yahoo.com

ANALYSIS OF 120 SURGICALLY TREATED PATIENTS WITH BRAIN CAVERNOMAS

R. Popov, K. Romansky, V. Bussarsky, Y. Enchev

*Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovskа“,
Medical University - Sofia, Bulgaria*

SUMMARY:

Background: Treatment for patients with cavernous angiomas is based on careful comparison of the benefits and the risks associated with the treatment options, usually either surgery or observation. The age and medical condition of the patient are considered in this decision.

Aim and Methods: The authors investigated 120 patients who underwent surgical treatment for brain cavernomas during a 19-year period (1985-2004). 23 of the patients had brain stem and thalamic lesions, 5-cerebellar and 92 harbored cavernomas in brain hemispheres. The mean age of the patients was 36.1 years (range 1-70 years). The male-female ratio was 59/61. Long-term follow-up was performed from 6 to 226 months (average 67.8 months). The clinical presentations and surgical approaches were different depending on the localization of the cavernomas.

Results: All patients were operated on with microsurgical technique; frame-based stereotaxy was used in 8 cases and neuronavigation in 15 of them. Endoscopic inspection was performed to control the completeness of cavernoma removal. The mortality rate was 2.5% (3 pts.) and the perioperative morbidity was 10.9% in supratentorial and 52.2% in brain stem and thalamic lesions. The long-term follow-up evaluation demonstrated gradually improvement. Permanent deterioration was found in 4 patients (4.3%) who underwent supratentorial cavernoma excision with 88.4 Karnofsky score, and 16.7% of those with brain stem and thalamic lesions with 83.8 Karnofsky score. The follow-up assessment of cerebellar cavernomas did not reveal early and/or late deterioration and their Karnofsky score was 96.7.

One of the 23 patients who were operated on with the help of frame-based and frameless stereotaxy had transient postoperative neurological deterioration and 1 had aggravated seizures in long-term evaluation.

Conclusion: It might be concluded that symptomatic cerebral cavernous malformations could be surgically removed even in critical regions of the brain with good long-term results. Image-guided techniques are useful with high intraoperative accuracy in surgery of the cavernomas. Early morbidity in image-guided group is twice lower than in common group, but late results were similar.

Key words: *Cavernoma, Haemorrhage, Microsurgical excision, Vascular malformation*

КАВЕРНОМИ НА ГЛАВНИЯ МОЗЪК - АНАЛИЗ НА ГРУПА ОТ 120 ОПЕРИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Р. Попов, К. Романски, В. Бусарски, Я. Енчев,

*Клиника по неврохирургия, Университетска болница - „Александровска“, София,
Катедра по неврохирургия, Медицински Университет - София*

РЕЗЮМЕ

Авторите разглеждат резултатите от лечението на 120 болни, претърпели хирургична ексцизия на кавернозни ангиоми на главния мозък в една клиника за период от 19 години (1985-2004 вкл.). От тях 23 са имали мозъчностволови и таламични каверноми, 5 малкомозъчни и 92 на голямомозъчните хемисфери. Проведено е дългосрочно проследяване за среден период от 67.8 месеца (от 6 до 226 мес.).

Всички интервенции са извършени с микрохирургична техника, като в 23 от случаите са подпомогани от образно-ръководени техники (8 със стереотаксична локализация и 15 с невронавигация). Смъртността е 2.5% (3 души). Периоперативен морбидитет е регистриран при 10.9% от супратенториалните и 52.2% от стволите и таламични лезии. Катамнезното проучване при тях показва постепенна редукция на симптоматиката и с траен дефицит са останали 4 души (4.3%) от болните оперирани за супратенториални каверноми. Пациентите от тази група показват среден резултат от 88.4 по Karnofsky. Тези със стволите и таламични лезии имат 16.7% траен морбидитет и среден резултат 83.8 по Karnofsky скалата. Малкомозъчните са без ранен и късен морбидитет и техният резултат по Karnofsky е 96.7.

От 23-мата болни, оперирани с помощта на образно-ръководени техники 1 е имал преходно влошаване и 1 е с утежняване на епилепсията в дългосрочен план.

Авторите заключават, че симптоматичните мозъчни каверноми могат да бъдат щадящо ексцизирани дори при дълбоко и критично разположение с добри дългосрочни резултати.

Ключови думи: каверном, хеморагия, микрохирургична ексцизия, съдова малформация

ВЪВЕДЕНИЕ

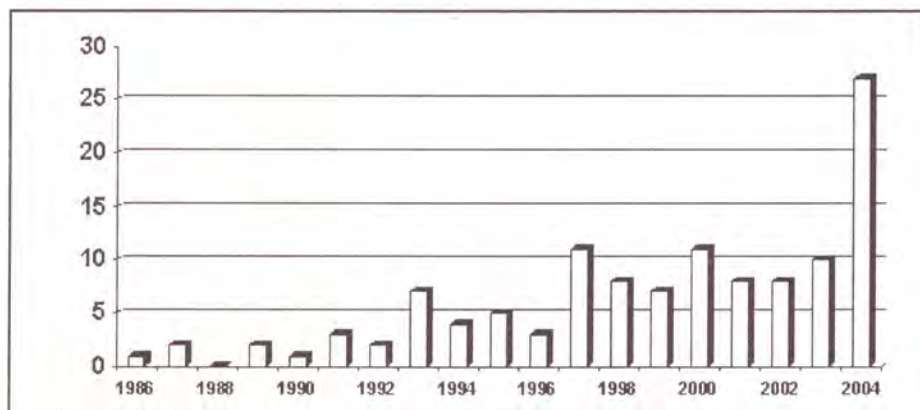
Мозъчните каверноми са доброкачествени съдови лезии със склонност към кървене, които могат да се срещнат във всяка част на главния и гръбначния мозък. Това обуславя изключителното разнообразие от клинични прояви, диагностични проблеми, лечебни методи, както и хирургични достъпи и техники за тяхното отстраняване.

Развитието на хирургичният интерес към тях следва развитието на диагностичните методи и най-вече магнитно-резонансната томография, поради което значими публикации се появяват едва към края на ХХ век и чак в последните две-три десетилетия се появиха анализи на представителни групи от оперирани пациенти. С развитието на съвременни технологии като рамкова стереотаксия, невроендоскопия, ултрасонография и невронавигация нараства и броят на оперираните каверноми, разположени във важни функционални и високорискови зони. Така например допреди 10-15 години вътрестволово локализираните каверноми се оперираха и публикуваха като единични бройки, но с всяка изминала година сериите нарастват.

Твърде малко са публикациите на тази тема в страната (1, 2, 3, 4, 5) и обхващат сравнително малобройни групи от болни. Поради това цел на настоящото проучване е да анализира резултатите от оперативното лечение на значителна група пациенти с такива лезии в търсене на пътища за подобряване на тези резултати.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Представяме анализ на неподбрана серия от 120 болни с КСМ, оперирани в Клиниката по неврохирургия на Университетска Болница „Александровска“ за периода 1986-2004 г. Включително. Тяхното разпределение по години е показано на **Фиг. 1**.



Фиг. 1: Брой на оперираните болни по години.

Съотношението на болните по *пол* е М:Ж = 1:1.03 (59 мъже и 61 жени)

Средна възраст = 36.1 години, възрастови граници от 1 до 70 години.

8 от болните или 6.7% са имали мултиплени лезии.

Локализация: Оперирани са 96 супратенториални лезии при 92 болни, 5 малкомозъчни и 23 мозъчностволови и таламични.

Симптоматика: най-честите прояви на *супратенториалните* са епилепсията 68 души (73.9%) и огнищен невродефицит 32 души (34.8%). Всички *малкомозъчни* са имали остра хипертензия и атаксия с доказани паренхимни хематомы. От *стволовите и таламични* 100% са имали огнищна отпадна симптоматика и 43.5% интракраниална хипертензия.

Всички болни са оперирани с микрохирургична техника с оптично увеличение, подпомагана при необходимост от рамкова КТ базирана стереотаксична система Leksell, невроендоскопия с ригидни и флексибилни ендоскопи, произведени от Aeskuhar AG, Tuttlingen, Germany и невронавигационната система Vector-Vision - Brain Lab, Germany. Поради извънредно голямата разпръснатост на КСМ във всички участъци на мозъка, използваните хирургични достъпи са изключително разнообразни (конвексиметни, базални, трансвентрикулни и др.), които не се различават от достъпите при други мозъчни лезии, локализиращи в съответните отдели на главния мозък.

За целите на изследването е проведено дългосрочно катамнезно проучване за среден период от 67.8 месеца (от 6 до 226 мес.). Проследяването обхваща 80% (84 от общо 105 души) от оперираните преди повече от 6 месеца.

РЕЗУЛТАТИ

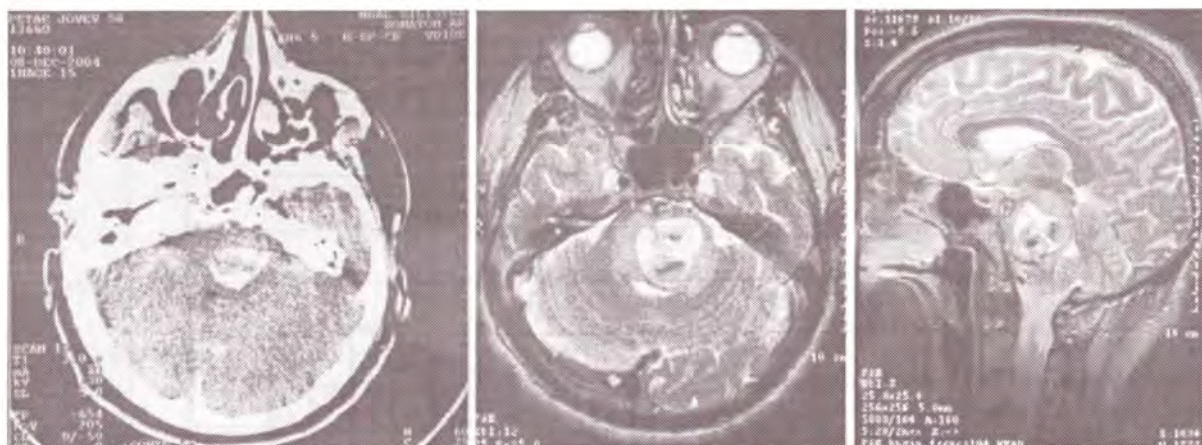
Радикалността на ексцизиите е показана на **Табл. 1**. Двуетапно са били оперирани 4 болни със супратенториални каверноми, поради трудности с откриването и 1 с мезенцефална лезия, поради риск от ятрогенно влошаване.

Ранните и късни резултати по отношение на невродефицита са показани на **Табл. 2**.

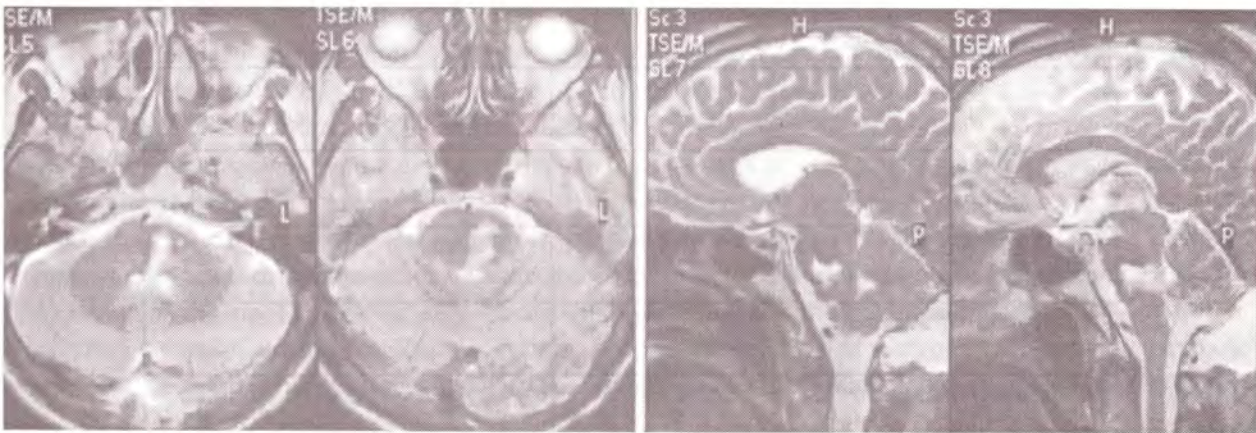
Специално внимание е отделено на епилепсията, като най-чест симптом. Нейното повлияване след лезионектомията е показано на **Табл. 3**.

Таблица 1: Радикализъм на хирургичните интервенции.

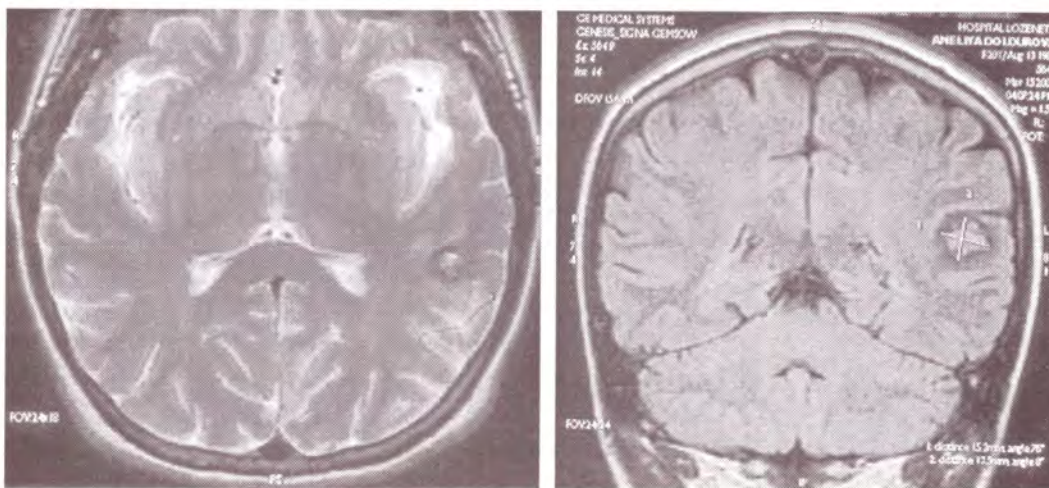
	Супра- тенториални	Малко- мозъчни	Стволови и таламични	Общо
Тотално ексцизирани (бр. лезии)	88	5	15	108 (87.1%)
Парциално ексцизирани (бр. лезии)	8	0	8	16 (12.9%)



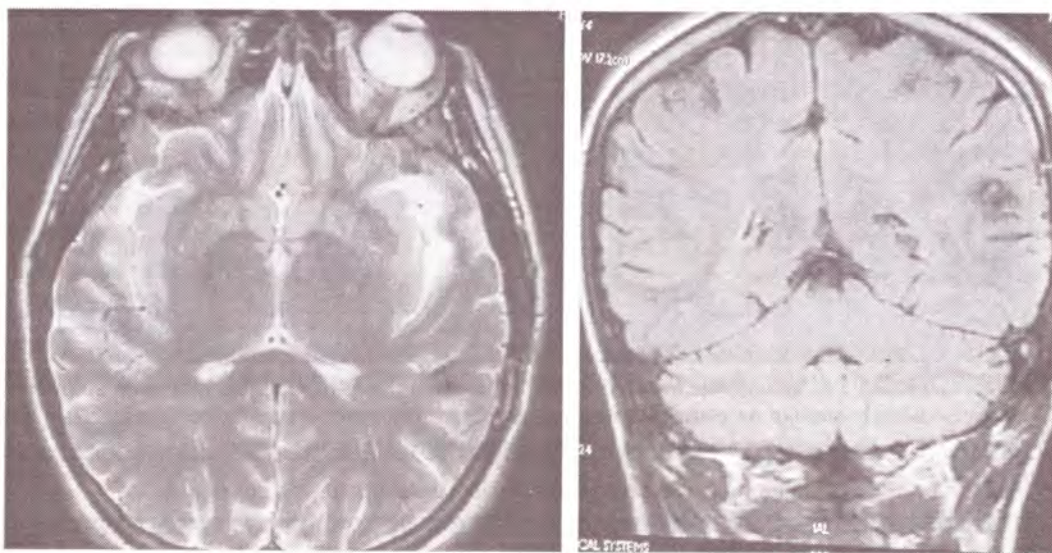
Фиг. 2 А: Масивна интрапонтинна хеморагия, представяща се с остра хипертензия, хемипареза, булбарна пареза, диплопия и лека фациална пареза при 58 годишен мъж.



Фиг. 2 Б: След теловеларен достъп е евакуиран хематома и тотално отстранен кавернома. Неврологично утежняване има само за горния клон на VII ЧМН, с бързо обратно развитие и към времето на изписване болният е с подобрение на предоперативната неврологична симптоматика.



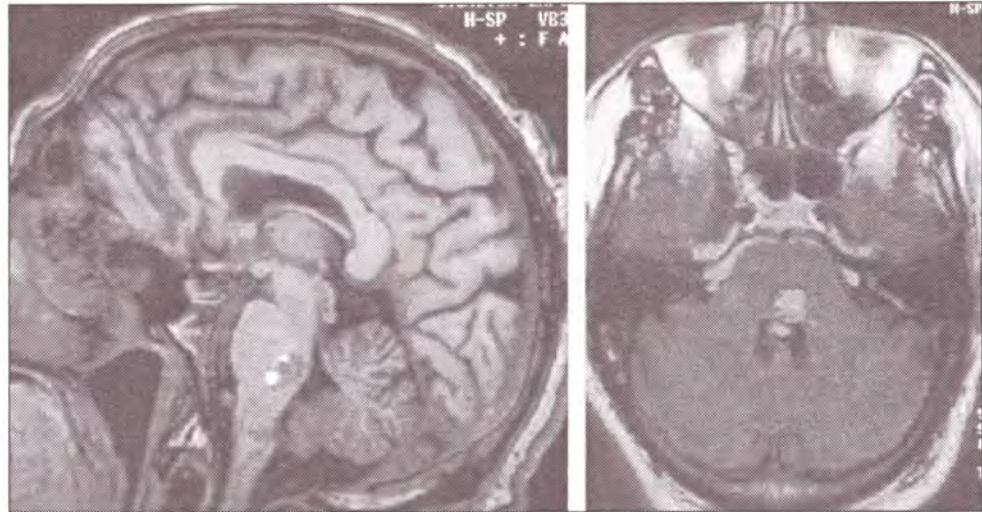
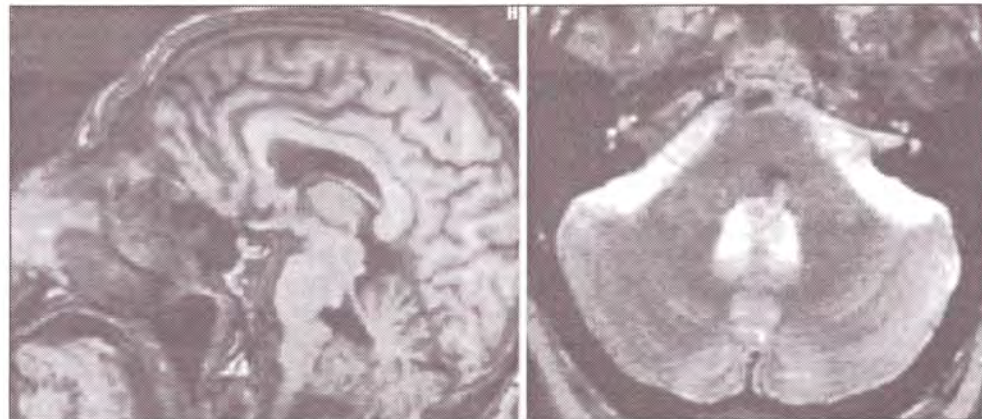
Фиг. 3 А: Болна на 21 г., която се представя с големи припадъци 5 г. преди интервенцията. Аксиалният T2 и коронарен T1 срезове показват характерен образ на КСМ в областта на левия гугус angularis.



Фиг. 3 Б: След минимална навигирана краниотомия е постигната тотална ексцизия без неврологичен дефицит и прекратяване на антиконвулсивната терапия една година след интервенцията.

Таблица 2: Ранни и късни резултати по отношение на отпадната неврологична симптоматика.

	Ранен морбидитет	Късен морбидитет	Резултат по Karnofsky
Супратенториални (92 души)	10.9%	4.3%	88.4
Малкомозъчни (5 души)	0%	0%	96.7
Стволови и таламични (23 души)	52.2%	16.7%	83.5
Образно-ръководени супратенториални (23 души)	4.8%	4.4%	89

**Фиг. 4 А:** Предоперативен МРТ на 59 годишен болен с повече от 1 г. прогресивно влошаващи се хемипареза, диплопия и хемипареза. Изобразява се понтомедуларна лезия с проминенция към IV вентрикул.**Фиг. 4 Б:** КСМ е тотално ексцизирана с теловелумен достъп. Следоперативно за 6 месеца симптоматиката е отзвучала, но персистира следоперативната фаціальна пареза вляво, дължаща се на трудното отделяне от масивните адхезии.**Таблица 3.** Резултати от дългосрочното проучване на болните с епилепсия

Подобрение или здрави	Без промяна	Влошаване
41 89.1%	3 6.5%	2 4.3%

ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на мозъчните каверноми е около 0.4% от населението (8, 12). Не по-малко от 0.7% от тях са симптоматични (13). Като се има предвид и засягането на най-активната възраст - трето-пето десетилетие (8, 12, 13), социалната значимост на това заболяване става твърде висока. Очевидно диагностицираните и оперирани в страната болни с такива лезии са много малък дял от всичките. От друга страна значимите публикации по темата също обхващат подобен брой пациенти. Несъмнено с подобряване на диагностиката те ще нарастват. Добре известна е високата специфичност на магнитно-резонансната томография (МРТ) за доказване на каверномите (8, 10, 11, 13) и затова тя трябва да бъде задължително прилагана, когато се подозира подобна диагноза.

Разпространението на кавернозните малформации във всички части на ЦНС прави симптоматиката изключително разнообразна, но все пак доминиращи остават епилепсията (6, 10, 11, 13) и отпадната неврологична симптоматика (6, 8, 9, 10, 13, 14), което се потвърждава и от нашата серия - 56.7% от всички пациенти в групата са имали епилепсия, а огнищен дефицит - 34.8% от супратенториалните и 100% от стволите и таламични. За отбелязване е, че средната давност на припадъците в разглежданият контингент е 42.5 месеца, а както е известно по-голямата давност на епилепсията корелира с по-слабо следоперативно повлияване (10, 11, 13), което е още една причина за задължително изследване с МРТ и активно търсене на такива болни.

Каверномите са добре отграничени доброкачествени лезии, при които радикалната ексцизия се очаква да е лесна. Не е така обаче при разположение в критични зони, особено мозъчния ствол и таламуса, смятани дълго за „недостъпни“. В настоящата серия съвсем естествено радикалността нараства с натрупването на опит. За първите 12 г. от периода частичните екстирпации са били 13.2% при супра-тенториалните, а за последните 5 г. техният дял е 6.7%. Страхът от ятрогенно влошаване е основен в тези случаи. Още по-труден е този въпрос при стволите и таламични кавернозни малформации. За отбелязване е, че седем от осемте парциални ексцизии в материала са сред първите 10 оперирани болни. Очевидно натрупаният опит и тук има решаващо значение. От съществено значение е и изборът на подходящ хирургичен достъп.

Сравняването на ранните и късни резултати от хирургичното лечение на каверномите в настоящата серия и по-големите статистики от литературата не показва съществени различия (6, 8, 9, 10, 11, 12, 14). Оценката на функционалното състояние на пациентите по скалата на Karnofsky дава достатъчно добра представа за ползата от оперативното лечение на това заболяване. Както се вижда от показаните на **Табл. 2** стойности, това са работоспособни хора с минимална симптоматика. Най-добре изглежда се повлияват тези със церебеларни лезии и логично най-нисък, но все пак достатъчно добър резултат имат стволите и таламични. Доброто повлияване на епилепсията в около 90% е още един от позитивните резултати.

Мястото на образно-ръководените техники също заслужава подобаващо внимание. С тяхна помощ станаха достъпни все-повече дълбоки и критично разположени каверноми, които с високият си риск от кървене застрашават здравето и дори живота на болните. Получените от нас резултати сочат по-нисък дял на ранен морбидитет, но в дългосрочен план не изглежда да се отразяват на изхода. Добре известно е от проучванията, че рамковата стереотексия и невронавигацията водят до еднаква степен на точност (7, 14), поради което изборът им е в зависимост от предпочитанията и техническото оборудване. Тяхната рутинна употреба трябва да бъде решително наложена в лечението на каверномите на главния мозък.

Хирургичните усложнения при тази патология са доста редки както в достъпните публикации, така и в разглежданата серия и затова няма да ги разглеждаме специално. Това се обяснява главно с неголямата продължителност на интервенциите, а и с добрата съхраненост на перилезионния паренхим.

Морталитетът е също рядък, но за такива случаи съобщават и други автори (9, 12). В нашата група това са трима души (2.5%), които също са в началото на разглеждания период. В единият случай причината е белодробна емболия след зноен менингит и залежаване, в другият тежка хемисферална исхемия след масивна артериална тромбоза от страната на интервенцията и третият е

бил с тежка булбарна пареза, след масивен спонтанен понтинен хематом, която не се е подобрила от евакуацията. Все пак тези случаи са назад във времето, в процеса на овладяване на патологията и при достатъчен опит могат да бъдат сведени до минимум или напълно избегнати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каверномите на главния мозък могат да бъдат успешно оперирани, с приемлив морбидитет и морталитет дори при дълбока и критична локализация. Функционалното състояние на тези пациенти в дългосрочен аспект ги прави работоспособни и с минимална симптоматика, което е основание за по-активно поведение към това заболяване. Препоръчително е концентрирането на тази патология в центрове с натрупан опит и оборудване. Образно-ръководените техники трябва да бъдат прилагани при максимален брой от тези хирургични интервенции.

References/Литература

1. Бусарски В, Попов Р, Филипов Р, Къркеселян А (1994) Микрохирургична ексцизия на кавернозни съдови малформации. *Бълг. неврохир.* №2, vol 2, 19-27.
2. Бусарски В, Попов Р, Каракостов В, Филипов Р (1996) Клинични прояви и оперативни резултати при болни с кавернозни съдови малформации. *Бълг. неврохир.* №3, vol 4, 42-47.
3. Петков Ал, Иванов И, Стоев И. (2003) Субтенториални стволови кавернозни хемангиоми. *Бълг. неврохир.* №3, vol 8, 119-126.
4. Попов Р, Бусарски В, Романски К, Христов Хр, Татарчев А, Рангелов Хр, Каракостов В, Джендов Ст (2003) Съдови малформации в задна черепна ямка. *Бълг. неврохир.* №3, vol 8, 114-118.
5. Попов Р, Романски К, Бусарски В, Христов Хр, Илиев И, Динев Е. (2005) Кавернозни малформации на мозъчния ствол. *Мозъчносъдови заболявания*, №1
6. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U (2002) Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 25: 1-53
7. Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DGT (1999) Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. *J Neurosurg* 90: 160-168
8. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JRW (1995) The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 83:820-824
9. Mathiesen T, Edner G, Kihlström L (2003) Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *J Neurosurg* 99: 31-37
10. Mehdorn HM, Barth H, Buhl R, Nabavi A, Weinert D (1998) Intracranial cavernomas: indications for and results of surgery. *Neurol Med Chir Suppl (Tokyo)* 38: 245-249
11. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM (1999) Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 561-568
12. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, Zabramski JM (1999) Cavernous malformations of the brainstem: experiences with 100 patients. *J Neurosurg* 90: 50-58
13. Robinson JR, Awad IA, Little JR (1991) Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75: 709-714
14. Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz J, Lopez JR (2000) Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery* 46: 260-271

Адрес за кореспонденция:

Д-р Румен Попов
 Университетска Болница „Александровска“
 Клиника по неврохирургия
 София 1431, ул. „Св. Георги Софийски“ 1
 e-mail: rpopov@abv.bg

FACTORS FOR LONG-TERM EFFICACY OF NEUROENDOSCOPIC THIRD VENTRICULOSTOMY

A. Bussarsky, M. Marinov, V. Karakostov, J. Surchev, K. Romansky, V. Bussarsky
Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University - Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

The authors present their results on the influence of different factors on the efficacy of endoscopic third ventriculostomy (ETV) in a series of 139 patients with hydrocephalus of various origins. Young age (less than 1 year) and previous infections were found to be negative predictors for the long-term success of ETV (success rates of 33.3% and 28.6%). Obstructive hydrocephalus due to aqueduct stenosis and tumors was treated successfully in 94.7% and 64.2% of the cases. Previous shunt insertion slightly diminished the effect of ETV (42.9% success) but the difference did not reach statistical significance. Our results are comparable with published data and confirm the usefulness of the procedure in selected patients.

ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЕНДОСКОПСКАТА ТРЕТА ВЕНТРИКУЛОСТОМИЯ

А. Бусарски, М. Маринов, В. Каракостов, Ж. Сурчев, К. Романски, В. Бусарски
Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“,
Медицински университет - София

РЕЗЮМЕ

Авторите представят резултатите за влияние на различни фактори върху ефективността на ендоскопската трета вентрикулостомия (ЕТВ) при 139 пациента с хидроцефалия с различна етиология. В изследваната серия възрастта под 1 година и предходно възпадение се явяват негативни прогностични фактори за дългосрочен успех (ефективност 33.3%, респ. 28.6%), докато обструктивната хидроцефалия при акведуктна стеноза и тумори е била повлияна в 94.7%, респ. 64.2% от случаите. Предходната ликвородренираща операция е била свързана с относително по-ниска ефективност на процедурата (42.9%), без статистически значима разлика. Резултатите са съставими с литературните данни и показват високата ефективност на процедурата при правилна селекция на пациентите.

УВОД

Докато техниката на ендоскопската трета вентрикулостомия (ЕТВ) е относително добре установена, прецизирането на индикациите за процедурата въз основа на ефективността ѝ е твърде дискуссионен въпрос. Литературните данни за ефективността на ЕТВ варират в много широки граници от под 50% успеваемост (1) до над 90% (2, 3, 4). Публикувани са множество анализи на влиянието на различни фактори върху ефективността на процедурата, като в някои случаи изводите за зависимостта на ефективността на процедурата от даден фактор са напълно противоположни. Докато ефективността на ЕТВ в случаите с акведуктна стеноза при възрастни (т.нар. late onset)

може да се счита за доказана, резултатите при болни с преходни инфекции са разнопосочни (5, 6). Такива са и данните за болните с преходни шънтови операции (7, 8, 9, 10). Спорно е и влиянието на възрастта върху крайния резултат от интервенцията.

Настоящата работа представя първия опит за проучване на влиянието на различни фактори върху ефективността на ЕТВ в страната

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направен е анализ на резултатите при 139 случая на пациенти с вътрешна хидроцефалия, третирана с ЕТВ, оперирани в клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Александровска“ в периода 2001-2005г. Ендоскопска трета вентрикулостомия е направена при всички пациенти, като при един процедурата е била повторена поради данни за неповлияване на хидроцефалията и суспектна оклузия на стомата. В 58 от случаите интервенцията е била съпроводена от допълнителна ендоскопска манипулация: инспекция на акведукта (6 случая), акведуктопластика (15 случая), биопсия на интра/пара-вентрикулни патологично променени структури (12 случая), пелуциготомия (7 случая), кистостомия в 6 случая, септостомии в 4 случая, а в отделни случаи с фораминопластика, инспекция на тумори без биопсия, екстирпация на паразитна киста, ревизия на шънтова система и др.

Съотношението жени : мъже в групата с ЕТВ е 59:80 (1:1.37). Средната възраст на пациентите е 26.1 г, а възрастовият интервал от 45 дни до 75 г. Етиологията на хидроцефалията, която е третирана посредством ЕТВ е представена на таблица 1.

При извършване на процедурата е ползван стандартен прекоронарен достъп и ригидни ендоскопи с 0 и 30° оптика. Перфорацията на пода на III вентрикул и дилатацията на стомата са извършвани по тъп начин с балон-катетър или биполарна сонда и на типично място, освен в случаи със силно променена анатомия. Стандартно е проверявано наличието на допълнителни мембрани чрез оглед на препонтинната цистерна. За иригационен разтвор първоначално е използван темпериран физиологичен разтвор, а в последните 50 случая от серията- разтвор на Рингер.

Критерий за ефективността на процедурата е била необходимостта от последваща ликворогренираща операция за третиране на хидроцефалията. Изследвана е зависимостта на ефективността на процедурата от различни фактори: възраст на пациентите, етиология на хидроцефалията, предхождаща имплантация на клапна система. Статистическият анализ е направен с пакета SPSS v.11. Използвани са екзактен тест на Fisher и χ^2 критерия на Pearson, при ниво на значимост $p=0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

В серията от 139 болни общата смъртност е 8 пациента (5.75%). В 7 от случаите смъртта е била резултат от основното заболяване (напреднали стадии на първични или вторични тумори със стволова локализация) при пациенти в предоперативно тежко общо състояние. Само в един от случаите смъртният изход се дължи на ликворея от оперативната рана с последвал фулминантен менингит и може да бъде свързан пряко с ендоскопската интервенция (смъртност, свързана с процедурата 0.71%). При същия пациент последната е прекратена поради липса на видимост, дължаща се на многобройни интравентрикулни мембрани, което е и единственият технически неуспех в серията.

Усложнения са наблюдавани в 10 случая (7.15%): 4 постоперативни ликвореи, 2 менингита, 1 малък епидурален хематом на мястото на трепанопункцията, 3 случая на преходна диплопия (при акведуктопластика).

Обобщени резултати за ефективност на ЕТВ при различни фактори са представени на **таблица 2**.

Влияние на възрастта върху ефективността на ЕТВ

Анализът на зависимостта на ефективността на интервенцията показва, че нарастването на възрастта на пациентите повишава шансовете за дългосрочен контрол на хидроцефалията посредством ЕТВ. Във възрастовата група до 6 месеца процедурата е била ефективна при 5 от 15 деца,

Таблица 1. Разпределение на хидроцефалията по етиология

Ниво на обструкцията	Етиология на хидроцефалията	Брой случаи
III вентрикул	Глиоми	3
	Плексус папиломи	2
	Герминоми	2
	Пинеални	4
	Тератом	1
	Субependимом	1
	Невроцитом	1
	Каверном	1
Мезенцефалон	Акведуктна стеноза	21
	Глиоми	3
	Каверном	1
	ПНЕТ	1
ЗЧЯ	Глиоми	12
	Медулобластоми	5
	Метастази	2
	Менингеом	1
	Шваном	1
	епидермоид	1
	Киари I тип	3
Възпалителни	Вкл. цистицеркоза	7
Постхеморагични	Вкл. САХ	6
След травма		3
Нормотензивна хидроцефалия (NPH)		3
Неуточнена хидроцефалия	Вкл. вродена	55

Таблица 2. Процент на успеваемост на ЕТВ при различни фактори и значимост на разликата.

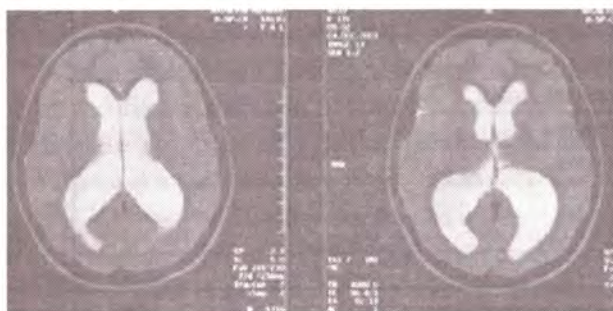
Фактор	Ефективност в зависимост от фактор		Ниво на значимост на разликата
	наличен	липсващ	
Възраст под 1 г	35.0%	74.2%	0.000
Предходна инфекция	28.6%	70.9%	0.031
Акведуктна стеноза	94.7%	64.8%	0.009
Туморна обструкция	64.2%	78.3%	0.091
След шънт	42.9%	70.1%	0.136

съпоставено с 91 успешни процедури от 125 пациента над тази възраст. Разликата в ефективността (33.3% срещу 72.8%) е статистически значима ($p=0.002$ за χ^2 критерия и $p=0.003$ за теста на Fisher). Аналогични са и резултатите при определяне на възрастова граница 1 година: 7 от 20 пациента (35%) под тази възраст са били повлияни от интервенцията, за разлика от 89 от 120 пациента (74.2%) във групата над 1 година. Статистическият анализ отново показва връзка между възраст на пациента и ефективност на ЕТВ - $p=0.000$ при прилагане на χ^2 критерия.

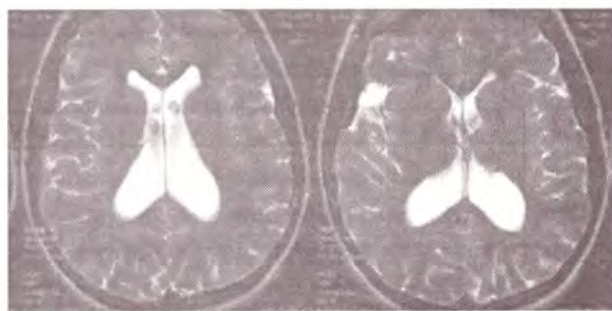
Влияние на етиологията на хидроцефалията

Хидроцефалията при пациенти с акведуктна стеноза е отговаряла значимо по-добре на ЕТВ в сравнение със случаите с друга причина: от оперираните 19 пациента с доказана акведуктна стеноза повлияни са били 18 (94.7%), докато в останалите случаи процентът на ефективност е само 64.8 (79 от 122 пациента), $p=0.009$ при χ^2 критерия (фиг. 1-3). Хидроцефалията, съпътстваща туморни процеси, е била повлияна в близо 2/3 от случаите (61 от 95 пациента - 64.2%, фиг. 4-5), и в 78.3% от случаите без туморна патология (36 от 46 пациента). Статистиката показва липса на значима разлика между двете групи ($p=0.091$). Поствъзпалителната хидроцефалия е с по-лошо повлияване (2 от 7 пациента - 28.6%), в сравнение със случаите където не е имало данни за предходна инфекция (95 от 134 болни - 70.9%, $p=0.031$ при теста на Fisher).

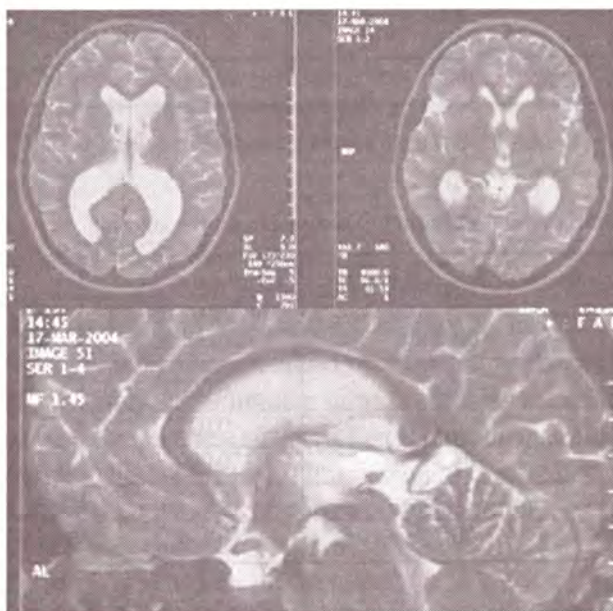
Болните с предходна ликвородренна операция с клапна система и малфункция на шънта са се повлияли относително по-слабо от болните с първична ЕТВ: 3 от 7 пациента (42.9%) сравнено с 94 от 134 пациента (70.1%), но разликата не е статистически значима, $p=0.136$ при теста на Fisher.



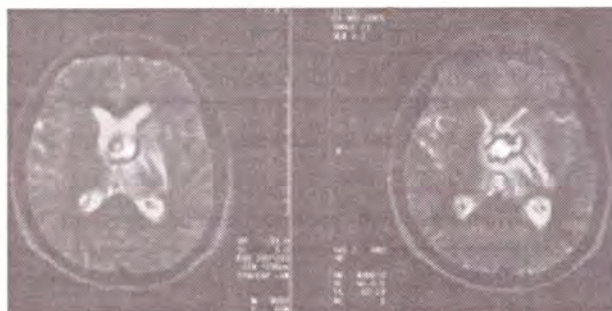
Фиг. 1. Предоперативно МР изследване при пациентка с акведуктна стеноза



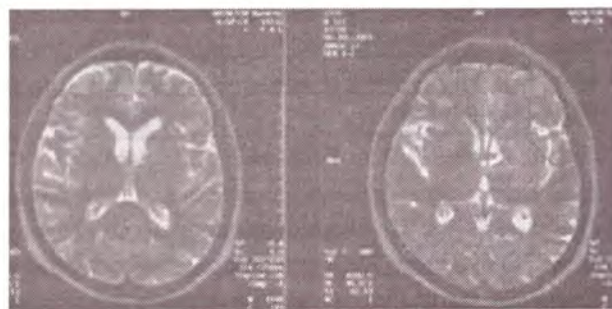
Фиг. 3. МР 1 година след ЕТВ. Почти пълно нормализиране на размерите на челни рога на вентрикулната система



Фиг. 2. Следоперативно МР 3 месеца след ЕТВ при същата пациентка. Редукция на хидроцефалията с разгъване на субарахноидните пространства, проходима вентрикулостома (долу)



Фиг. 4. Пациент с паравентрикулна формация и обструктивна хидроцефалия



Фиг. 5. Същият пациент след ЕТВ с имплантация на стент и биопсия и след дексаметазонова терапия.

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на настоящата серия от пациенти показва резултати, сходни на публикуваните в литературата. Оперативната смъртност и усложненията не се различават от публикуваните. Не са отчетени като усложнения преходните фебрилитети в ранния следоперативен период. Последните се приписват обикновено на директното механично дразнене на терморегулаторните центрове при перфорацията на пода на трети вентрикул, както и на осмотично/химично дразнене от иригационните разтвори (11) или от евентуално интраоперативно кървене. Отчетено е известно намаляване честотата и продължителността на посочените реакции след преминаването от иригация с р-р на 0.9% NaCl към разтвор на Рингер. Също така не са отчетени като усложнения и случаите на интраоперативно кървене, защото последните са били минимални и овладявани с иригация и коагулация на източника на кървене.

Резултатите за влияние на възрастта показват негативно влияние на ранната възраст върху ефективността на процедурата. Тези резултати кореспондират с опита на повечето автори (12, 13), въпреки че има съобщения и за много добри резултати в детска възраст (14, 15). Препоръките за минимална възраст за ЕТВ варират между 6 месеца, 1 и 2 години. Нашият материал не позволява приложение на анализ на влияние на точната възраст върху резултата от интервенцията, а липсата на пациенти в групата 1-2 години не дава възможност за определяне значението на тази възрастова граница. Обяснението за неефективността на ЕТВ в кърмаческа възраст обикновено се търси в недоразвитите субарахноидни пространства или резорбтивни възможности на арахноидните грануляции. Въпреки това има и автори, които съобщават за аналогични възможности на ЕТВ при възрастни и деца над 6 месеца, особено в съчетание с коагулация на хороидния плексус с оглед намаляване ликворната продукция. От друга страна и авторите, чийто опит показва негативна зависимост възраст/ефективност, предлагат ЕТВ с цел евентуално „разгъване“ на субарахноидните пространства, както и поради възможността за спестяване на имплантация на клапна система и свързаните с нея усложнения.

Влиянието на етиологията на хидроцефалията върху ефективността на ЕТВ също съответства на публикуваните данни, с най-добър ефект при акведуктна стеноза (2, 4, 16). Относително пониският процент повлияване при туморна патология би могъл да се обясни от една страна с резорбтивни смущения при някои тумори, а от друга страна с вторични изменения след директното хирургично атакуване на тумора, променящи ликворната циркулация (17).

Ниската ефективност при хидроцефалия след възпалителни процеси съответства на опита на повечето автори (5, 18). Само Siomin et al. (6) и Smyth et al. (19) в серията си съобщават за липса на негативно влияние на преходни инфекции, а отчитат негативно влияние само при съчетание на инфекция и хеморагия. В нашата серия не може да се прецени влиянието на хеморазите, като етиология на хидроцефалията, от една страна поради малкото ЕТВ в случаи с кръвоизлив, а от друга страна поради невинаги адекватното документирание на етиологията на хидроцефалията в кърмаческа възраст, където честотата на хидроцефалията след перивентрикулни хеморагии е висока.

Въпреки малкия брой случаи, нашият опит показва, че имплантиран шънт не винаги е предиктор за неуспех на процедурата и при данни за обструктивна хидроцефалия следва да се опита и ЕТВ. Допълнително е отчетено и по-леко понасяне на малфункцията на шънта в два от неуспешните случая на ЕТВ при имплантирана клапа. Тези резултати съответстват и на опита на други автори, които имат съпоставими резултати при първична ЕТВ и след имплантация на клапна система (7, 9, 20). Някои дори считат преходна ликвородренаща операция за положителен прогностичен белег по отношение успеха на ендоскопската процедура (10).

References / Аумепамыпа

1. Tisell M, Almstrom O, Stephensen H, et al: How effective is endoscopic third ventriculostomy in treating adult hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis? *Neurosurgery* 46:104-110, 2000
2. Gangemi M, Donati P, Maiuri F, et al: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus. *Minim.Invasive.Neurosurg.* 42:128-132, 1999
3. Loh JK, Howng SL: Endoscopic third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus caused by aqueductal stenosis. *Kaohsiung.J.Med.Sci.* 16:510-516, 2000
4. Burtcher J, Bartha L, Twerdy K, et al: Effect of endoscopic third ventriculostomy on neuropsychological outcome in late onset idiopathic aqueduct stenosis: a prospective study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 74:222-225, 2003
5. Fukuhara T, Vorster SJ, Luciano MG: Risk factors for failure of endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. *Neurosurgery* 46:1100-1109, 2000
6. Siomin V, Cinalli G, Grotenhuis A, et al: Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage. *J.Neurosurg.* 97:519-524, 2002
7. Buxton N, Macarthur D, Robertson I, et al: Neuroendoscopic third ventriculostomy for failed shunts. *Surg.Neurol.* 60:201-203, 2003
8. Cinalli G, Salazar C, Mallucci C, et al: The role of endoscopic third ventriculostomy in the management of shunt malfunction. *Neurosurgery* 43:1323-1327, 1998
9. Nishiyama K, Mori H, Tanaka R: Changes in cerebrospinal fluid hydrodynamics following endoscopic third ventriculostomy for shunt-dependent noncommunicating hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 98:1027-1031, 2003
10. Teo C, Jones R: Management of hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy in patients with myelomeningocele. *Pediatr.Neurosurg.* 25:57-63, 1996
11. Oka K, Yamamoto M, Nonaka T, Tomonaga M: The significance of artificial cerebrospinal fluid as perfusate and endoneurosurgery. *Neurosurgery* 1996; 38:733-6
12. Buxton N, Macarthur D, Mallucci C, et al: Neuroendoscopy in the premature population. *Childs Nerv.Syst.* 14:649-652, 1998
13. Buxton N, Macarthur D, Mallucci C, et al: Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than 1 year old. *Pediatr.Neurosurg.* 29:73-76, 1998
14. Abdullah J, Ariff AR, Ghazaim G, et al: Stereotactic neuroendoscopic management of hydrocephalus: a three-year follow-up and analysis of Malaysian children with aqueduct stenosis. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 76:175-180, 2001
15. Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, et al: Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *J.Neurosurg.* 90:448-454, 1999
16. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, et al: Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 44:795-804, 1999
17. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE, et al: Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J.Neurosurg.* 95:791-797, 2001
18. Helseth E, Due-Tonnessen B, Egge A, et al: [Treatment of hydrocephalus with endoscopic third ventriculocisternostomy]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 122:994-998, 2002
19. Smyth MD, Tubbs RS, Wellons JC, III, et al: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus secondary to central nervous system infection or intraventricular hemorrhage in children. *Pediatr.Neurosurg.* 39:258-263, 2003
20. Boschert J, Hellwig D, Krauss JK: Endoscopic third ventriculostomy for shunt dysfunction in occlusive hydrocephalus: long-term follow up and review. *J.Neurosurg.* 98:1032-1039, 2003

Address for correspondence:

V.A. Bussarsky, MD, PhD, DMSc

Professor and Head

Department of Neurosurgery. University Hospital „Alexandrovskа“

Sofia 1431, Bulgaria

Tel./Fax: + 359 2 9230 316

E-mail: vbussarsky@hotmail.com

INDICATIONS FOR THE USE OF IMAGE GUIDANCE IN TRANSPHENOIDAL SURGERY FOR PITUITARY ADENOMAS

*M. Marinov, Y. Enchev, A. Bussarsky, K. Romansky, V. Bussarsky, V. Karakostov,
Chr. Rangelov, St. Djendov, P. Genov*

*Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University - Sofia, Bulgaria*

ABSTRACT:

Objective: To analyze our clinical experience and to assess whether frameless stereotaxy can further increase safety and efficacy of transsphenoidal microsurgical approach for treatment of pituitary adenomas.

Material and Methods: We evaluated retrospectively the medical files and intraoperative neuronavigational records of 30 patients with pituitary adenomas (12 somatotropinomas, 6 prolactinomas, 8 non-functioning, 4 corticotropinomas; 12 microadenomas and 18 macroadenomas; 10 recurrent tumors), who underwent endonasal transsphenoidal surgery in the last 18 months with the aid of image guidance. The image guided transsphenoidal operations comprised approximately 15% of all transsphenoidal surgeries for the same period of time. Preoperatively, tumor volume and both carotid arteries were segmented in the MRI/CT-3D database. Using Z-touch infrared markerless or landmark registration (in 3 cases) a mean calculated accuracy of 1.47 ± 0.4 mm was achieved; the intraoperative accuracy was checked every 10 min.

Results: The time requirements for set-up, co-registration and navigational control were minimal (< 16 min). In none of the cases the system did interfere with surgical manipulations. True accuracy at surgery was obtained in 29/30 cases. The frameless technique was used to determine the midline, the depth and trajectory of the approach, as well as to reduce safely working area (in 29/29); in later stages, it provided fast and correct anatomical orientation in relation to the perisellar structures (24/29). Guidance was especially useful in conchal type of sella (3/3 cases), in asymmetrical/atypical microsella (in 9/9 pts) and helpful in locating accurately excentric microlesions.

Conclusions: We found frameless guidance during transsphenoidal surgery indicated in following occasions: misleading sphenoidal sinus anatomy, narrow/asymmetrical sella, excentric adenomas with perisellar extension/distortion and re-operations for recurrent/residual tumors with obscured bony landmarks. In macroadenomas, however, the accuracy and reliability of the technique were compromised after debulking due to movements of the adenoma capsule.

Key words: *pituitary adenoma, transsphenoidal approach, intraoperative neuronavigation, surgical complications.*

ПОКАЗАНИЯ ЗА НЕВРОНАВИГАЦИОННО ВОДЕНЕ НА ТРАНССФЕНОИДАЛНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ ПРИ ХИПОФИЗНИ АДЕНОМИ

*М. Маринов, Я. Енчев, А. Бусарски, К. Романски, В. Бусарски, В. Каракостов,
Хр. Рангелов, Ст. Джендов, П. Генев*

*Клиника и Катедра по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“,
Медицински Университет, София*

РЕЗЮМЕ

Цел: Да анализираме собствения клиничен опит и да оценим доколко невронавигацията може да увеличи сигурността и ефикасността на трансфеноидалната микрохирургия при лечението на хипофизните аденоми.

Материал и методика: Ние анализирахме ретроспективно медицинската документация и интраоперативните навигационни записи на 30 пациенти (12 със акромегалия, 6 с пролактиноми, 8 с нефункциониращи аденоми, 4 с болестта на Cushing; 12 микро- и 18 макроаденома; 10 рецидивни тумори), оперирани ендоназално трансфеноидално през последните 18 месеца с помощта на интраоперативна навигация. Образно-водените операции съставляваха 15% от всички трансфеноидални интервенции за същия период от време. При предоперативното планиране извършихме сегментация на туморния обем и двете каротидни артерии в триизмерната ЯМР/КТ-база данни. Чрез Z-touch®-безмаркерна или скалпово-маркерна регистрация (в 3 случая) постигнахме средна регистрационна точност от 1.47 ± 0.4 mm; интраоперативната точност на образното водене беше проверявана периодично на всеки 10 минути по време на операцията.

Резултати: Времето натоварване на операцията в резултат на разполагане на апаратурата, ко-регистрация и интраоперативно водене бяха минимални (< 16 min) без методиката да пречи на хирургическите манипулации. Реална навигационна точност постигнахме в 29/30 случая. Навигационната техника използвахме за определяне на средната линия, дълбочината и траекторията на достъпа, както и за безопасно ограничаване на полето на хирургическа експлорация, а в по-късните стадии на операцията - за бързо и точно ориентиране спрямо периселарните структури (24/29 случая). Навигацията беше особено полезна при конхален тип турско седло (3/3 случая), при асиметрично/атипично седло (9/9 случая) и за прецизно локализиране на ексцентрично растящи микроаденоми.

Заклучение: Образното водене при трансфеноидални операции е показано в следните случаи: заблуждаваща анатомия на сфеноидалния синус, при конхално или тясно/асиметрично турско седло, при ексцентрични аденоми с параселарно разпространение и при реоперации на рецидивни/рецидуални тумори със заличени костни репери и следоперативна фиброза. При макроаденоми обаче, точността и надеждността на методиката са ограничени поради феномена на интраоперативно изместване на туморната капсула вследствие вътрешната туморна декомпресия.

Ключови думи: хипофизен аденом, трансфеноидален достъп, интраоперативна невронавигация, хирургически усложнения.

INTRODUCTION

Refinements of the technique and development of a dedicated instrumentation have turned transsphenoidal approach into a really minimally invasive intervention with acceptably low morbidity and almost zero mortality (2, 7, 10). The minimization of the surgical corridor in the transsphenoidal approach to the sellar region is one of the hallmarks of the technical evolution of the latter. However, this in turn requires improved intraoperative visualization and orientation of the surgeon, which could be enhanced by means of modern techniques such as intraoperative neuronavigation or intraoperative MRI (1, 3, 4).

Recently, we reported on our promising initial experience with the complementary use of frameless stereotaxy and endoscopy during transsphenoidal interventions for pituitary adenomas¹¹. In the present paper, we focus on the indications and case selection for image guidance in transsphenoidal pituitary surgery in order to further evaluate the clinical value of image guidance.

Patient cohort and methods: During the period of the study 30 patients (median age 43 years, male:female ratio=1:1.3) were operated on for new diagnosed (n=20) or recurrent (n=10) pituitary adenomas. Twelve patients harbored microadenomas and 18 - macroadenomas; in 21 occasions tumors were classified as invasive. According to their endocrinological profile 12 of the tumors were somatotropinomas, 8 - non-functioning, 6 - prolactinomas and 4 - corticotropinomas.

Following *selection criteria* (or combinations of them) were used for intraoperative navigation in transsphenoidal surgery: repeated surgery (in 34% of cases), cavernous sinus extension by the tumor (in 70%), conchal type (10%) or narrow sella turcica and asymmetrical sphenoidal sinus (30%). The image guided transsphenoidal operations comprised approximately 15% of all transsphenoidal surgeries in the same period of time. No randomization was used and obviously a selection bias existed, which did not allow us a more detailed statistical analysis.

In preoperative planning process, the adenoma volume and both carotid arteries were segmented in a MRI/CT-3D dataset (T_1 -weighted, 3D FLASH after Gadolinium) (**Fig. 1**). An optical infrared-based neuronavigation system (Vector Vision, BrainLAB®, Heimstetten, Germany) was used for image guidance. The patient's head was fixed in a standard Mayfield clamp, and a modified head position with 45-degree head tilt (patient's chin toward the surgeon) was used. A star-shaped reference tool equipped with 3 passive reflective spheres was screwed to the Mayfield adapter clamp, which was fastened to not move in relation to the Mayfield headrest during surgery (**Fig. 2**). The Z-touch infrared device was used for markerless patient registration. The intraoperative accuracy was checked periodically every 10 minutes by touching easily recognizable bony landmarks (sphenoidal rostrum) with the optically guided instrument. The characteristics of the 30 cases are described in **Table 1**.

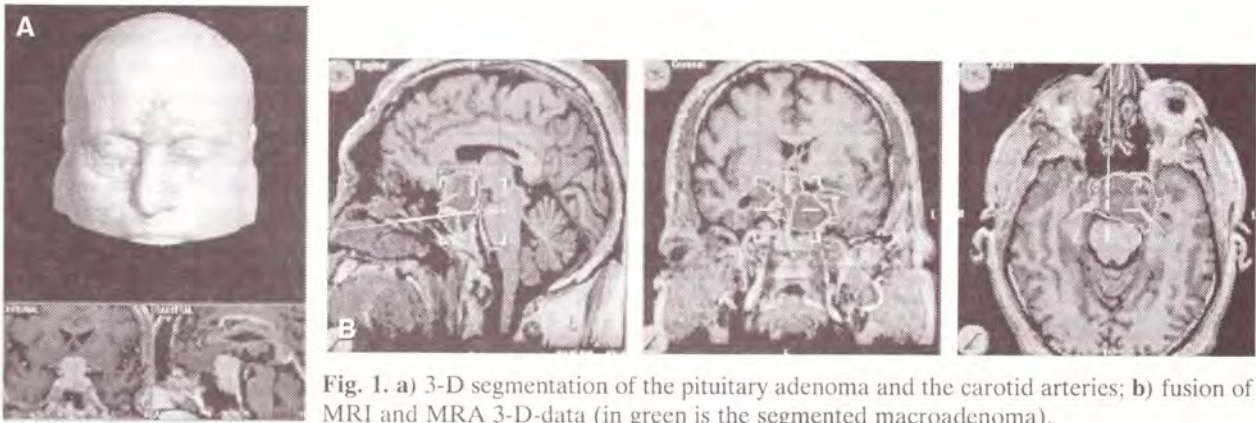


Fig. 1. a) 3-D segmentation of the pituitary adenoma and the carotid arteries; b) fusion of MRI and MRA 3-D-data (in green is the segmented macroadenoma).

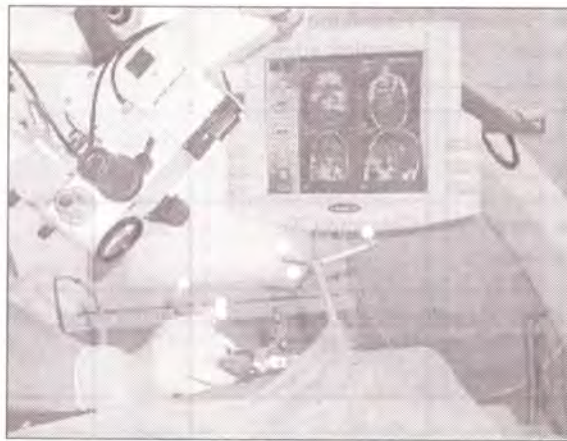


Fig. 2. Intraoperative NN in transsphenoidal adenomectomy

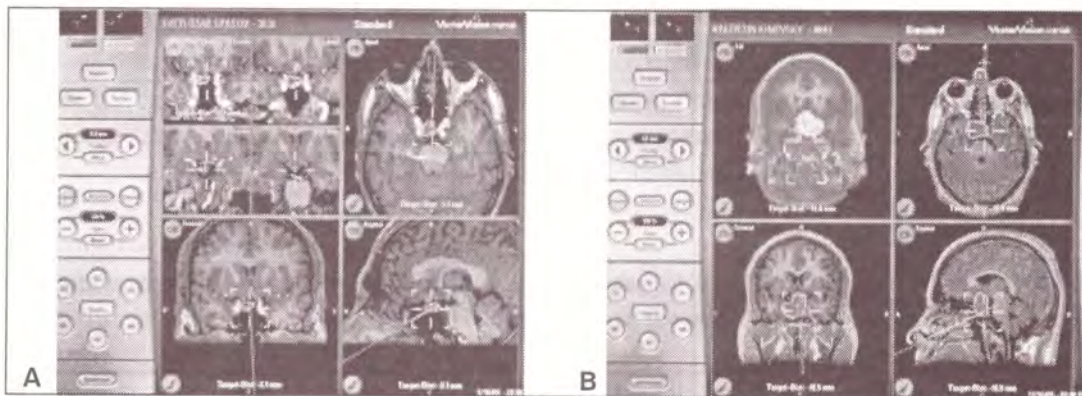


Fig. 3. A typical snapshot display of the VectorVision system during surgery, while pointer has been placed on the structure of interest. Segmented PA and perisellar vascular structures; a) - case No 4 with acromegaly and excentric microadenoma and b) - case No 18 with acromegaly and macroadenoma with para/suprasellar extension.

Table 1. Characteristics of 29 patients operated on with image guided transsphenoidal surgery

№	Age, sex	Clinical presentation	MRI findings	Indications for NN	Image data-base	Registr. accuracy (mm)	NN utility
1	24, ♂	Prolactinoma, no remission	Macro, right CSi	Reoperation, CSi	MRI&CT	1.51	Midline orientation, avoid CS structures
2	55, ♂	M. Cushing, partial remission	Micro, small sella	Reoperation, microsella, bleeding during surgery I	MRI	1.13	Avoid misdirection&vascular injury
3	21, ♂	Prolactinoma	Macro, right CSi	Reoperation, CSi	MRI	1.56	Avoid misdirection
4	35, ♂	Acromegaly	Micro, excentric	Possible right CSi, atypical sella	MRI	1.69	Avoid carotid injury
5	40, ♀	Acromegaly	Macro, suprasellar	Possibly invasive	MRI	1.24	Midline orientation
6	62, ♀	Non-secreting, visual disturbances	Giant, para/suprasellar	Chiasm&CSi	MRI	1.43	Avoid carotid injury
7	48, ♀	Acromegaly, recurrence	Intrasellar macro, parasellar	Reoperation, CSi	MRI	1.22	Avoid misdirection
8	55, ♂	Non-secreting, visual disturbances	Macro, asymmetr. suprasellar dumbbell	Firm tumor, complex adenoma shape	MRI	1.1	Better surgeon's orientation
9	27, ♂	Acromegaly left CSi	Macro,	Left CSi	MRI	1.56	Avoid carotid injury
10	67, ♀	Non-secreting, visual disturbances	Macro, para/suprasellar	Chiasm&CSi	MRI	1,13	Midline orientation, avoid carotid injury
11	53, ♀	Non-secreting, visual disturbances	Macro, complex sphenoid. sinus	Reoperation	CT	2.10	Midline orientation, avoid vascular injury
12	35, ♀	Prolactinoma	Micro, CSi	Micro sella	MRI	1.14	Midline orientation
13	40, ♀	Acromegaly, CSF leak	Micro, partial empty sella	Reoperation, atypical sella	MRI	1.19	Midline orientation
14	40, ♀	Prolactinoma	Micro, CSi	Micro sella	MRI	1.44	Midline orientation
15	57, ♀	Non-secreting, visual disturbances	Macro, firm residual tu	Reoperation	CT	1.34	Avoid misdirection&vascular injury
16	48, ♂	Prolactinoma, visual disturbances	Giant, CSi	Chiasm&CSi	MRI&MRA	0.71	Avoid carotid injury
17	29, ♀	Prolactinoma	Micro	Conchal type sella	CT	1.62	Approach guidance
18	40, ♂	Acromegaly	Macro, para/suprasellar	Left CSi	MRI	1.23	Avoid carotid injury

19	51, ♂	Acromegaly	Micro, left CSi	Reoperation, CSi, conchal type sinus	MRI	1.43	Approach guidance
20	46, ♀	Acromegaly	Micro, excentric, empty sella type sinus	L. subcavernous growth, conchal	MRI	3.97	Approach guidance, avoid carotid injury
21	48, ♀	M. Cushing	Micro	Conchal type sella	CT	2.80	Approach guidance
22	29, ♂	Non-secreting, visual disturbances	Macro, excentric	Parasellar growth	CT	1.81	Approach guidance, avoid carotid injury
23	42, ♀	Acromegaly, persistence	Macro, left CSi	Reoperation II	CT	1.08	Avoid desorientation & vascular injury
24	18, ♀	Acromegaly	Micro, right CSi	Right CSi	CT	1.05	Approach guidance, avoid carotid injury
25	19, ♀	M. Cushing	Micro	Atypical small sella	CT	1.41	Avoid misdirection & vascular injury
26	50, ♀	Acromegaly	Macro, left CSi	Left CSi, atypical sella	CT	1.35	Avoid carotid injury
27	30, ♀	M. Cushing	Duple micro's	Atypical small sella	CT	0.80	Avoid misdirection & vascular injury
28	60, ♂	Acromegaly	Intrasellar macro, excentr. parasell.	Possible left CSi	CT	0.64	Avoid carotid injury
29	65, ♂	Non-secreting, visual disturbances	Macro	Possible left CSi	CT	2.33	Avoid carotid injury
30	55, ♂	Non-secreting, visual disturbances	Macro invasive	CSi R>L	CT	6.28	Inaccurate NN, registr. accuracy = i.op. accuracy

NN - Neuronavigation, CSi - cavernous sinus invasion

DISCUSSION OF RESULTS

The time requirements for set-up, registration and navigational control were minimal (<16 min). In none of the cases the system did interfere with the surgical manipulations. True accuracy at surgery was obtained in 29/30 cases; in one case the CT-based image guidance failed due to unacceptable registration accuracy (**Table 1**).

A mean calculated accuracy of 1.47 ± 0.4 mm was achieved during co-registration (1.45 ± 0.69 mm for MRI-based neuronavigation and 1.53 ± 0.64 mm for CT-based guidance), which is in concordance with other authors, using the same navigational system (3, 6).

During the *endonasal stage* image guidance was used in lieu of a fluoroscopic C-arm to keep the proper trajectory to the sella turcica, allowing precise confirmation of the midline and rostrocaudal direction (useful in 29/29 patients).

In the *sphenoidal stage*, image guidance was useful to determine depth and trajectory of the approach, as well as to reduce safely working area (in 29/29 patients). Guidance was especially useful in conchal type of sella (3/3 cases), in asymmetrical/atypical microsella, in misleading septal anatomy of the sphenoid sinus (in 7/8 patients) and in patients in whom anatomical landmarks were obscured by tumour or previous

surgery (8/10 cases). In transsphenoidal re-operations for recurrent and residual tumours with invaded and/or distorted perisellar space, detailed anatomical knowledge of the position of intracavernous structures is extremely important.

During *intrasellar* instrumentation image guidance was helpful locating exactly microadenoma. In macroadenomas however, where in the process of tumour resection descensus of the sellar diaphragm or the intracranially buldging tumour capsule occurs, its localization reliability has to be questioned. Similar to Kreutzer et al, 2002⁸ we consider the preoperative colour segmentation of the perisellar vascular key structures very helpful in patients with small and asymmetrical sella, in complex and misleading sphenoidal sinus anatomy and during re-operations on aggressive adenomas with CS invasion⁹. In our experience, image guidance allowed correct anatomical orientation in relation to the perisellar structures in 24/29 occasions.

The neuronavigational control on the trajectory and position of our instruments in relation to the tumor and the surrounding delicate structures (Figure 3) decreases the risk of inadvertent damage to vital parasellar structures (5).

CONCLUSIONS

The intraoperative use of neuronavigation in transsphenoidal approach seems worthwhile since it improves surgeon's confidence and orientation. It helps avoiding misdirection and possible complications and allows better control of critical neurovascular structures. Although in many routine cases of first-time pituitary surgery image guidance is not an absolute necessity, it certainly can be helpful in some occasions:

- Transsphenoidal re-operations of residual and/or recurrent adenomas it provides a safe and accurate surgeon's orientation toward the sellar confines and perisellar structures;
- Misleading anatomy of the sphenoidal sinus, in narrow, asymmetrical and conchal sella and
- Excentric parasellar adenoma growth for better control of the position of the intracavernous carotid artery.

References / Аумепамыпа

1. Alfieri A: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. *J Neurosurg Sci* 43:85-92, 1999.
2. Ciric I, Rosenblatt S, Zhao J-C: Transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 2002;51:161-169.
3. Elias WJ, Chaddock JB, Alden TD, Laws ER Jr: Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1999;45:271-277.
4. Fahlbusch R, Ganslandt O, Buchfelder M, Schott W, Nimsky C: Intraoperative MRI during transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2001;95:381-390.
5. Frighetto L, De Salles AAF, Behnke E, Smith ZA, Chute D: Image-guided frameless stereotactic biopsy sampling of parasellar lesions. *J Neurosurg* 2003;98:920-925.
6. Gumprecht HK, Widenka DC, Lumenta CB: BrainLAB VectorVision neuronavigational system: technology and clinical experience in 131 cases. *Neurosurgery* 1999;44:97-105.
7. Jane JA Jr, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr: Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery* 2002;51:435-444.
8. Kreutzer J, Nimsky Ch, Fahlbusch R: Intraoperative visualization of vascular structures in transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *ENEAS 2002, Munich, September 12-14, 2002, Abstract Book, PA-108, p. 85*
9. Lasio G, Ferrolli P, Felisati G, Broggi G: Image-guided endoscopic transnasal removal of recurrent pituitary adenomas. *Neurosurgery* 51:132-137, 2002.
10. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT: The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2001;95:1083-1096.
11. Marinov M, Bussarsky V, Romansky K, Bussarsky A, Stoyanchev N, Kounin G, Tonchev Z, Enchev Y, Djendov St.: Neuronavigational and endoscopic assistance in transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *Bulg Neurosurg* 2003;8(1):28-35.

Address for correspondence:

Marin B. Marinov, MD, PhD,
Department and Chair of Neurosurgery,
University Hospital „Alexandrovska“
1, G. Sofijsky str, 1431 Sofia, Bugaria
Email: marinbmarinov@yahoo.com

FRAMELESS ARMLESS STEREOTAXY IN THE CRANIAL NEUROSURGERY

Y. Enchev, A. Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, V. Bussarsky

Department of Neurosurgery, Medical University- Sofia, Sofia, Bulgaria

SUMMARY

An increasing number of image-guidance techniques have been applied to a wide range of neurosurgical procedures. Image-guided techniques have helped neurosurgeons in diagnostic and therapeutic procedures, both increasing surgical precision and reducing risks.

The authors report on their clinical experience with the cranial neuronavigation concerning application, accuracy and usefulness.

БЕЗРАМКОВА СТЕРЕОТАКСИЯ В КРАНИАЛНАТА НЕВРОХИРУРГИЯ

Я. Енчев, А. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, В. Бусарски

Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

РЕЗЮМЕ

Нарастващ брой техники за образно-ръководене са намерили приложение в неврохирургичната практика. Образно-ръководените методики подпомагат неврохирурга в реализацията на диагностични и терапевтични процедури, като едновременно повишават хирургичната прецизност и редуцират съпровождащите рискове. Авторите излагат техният клиничен опит с краниалната невронавигация, относно нейното приложение, точност и полезност.

INTRODUCTION

Passive manipulators, digitizers, and sensory arms which were able to determine their own position in space and transfer this information into images were introduced into neurosurgery in 1986 by Roberts (47). He adapted a microscope for navigated surgery. It was equipped with ultrasound-emitting sources and microphones arranged outside the operating field. The microphone data were transferred to a computer, which calculated the position of the microscope in space. The target point chosen on the CT/MR images could be projected into the ocular of the microscope and used for orientation during the operation. In 1987 Muşges (42) and Adams (1) applied an arm-based system for neurosurgical purposes. The same year, Watanabe independently introduced an arm-based navigation system for neurosurgical operations (65). In Switzerland in 1988, Reinhardt (45) was working on an armless navigation system, which used a pointer emitting ultrasound sources. Magnetic sources were also described later by Kato (32) and infrared light-emitting diodes (LEDs) as emitting sources by Zamorano (69). Additional robotic capabilities were integrated into navigated microscopes by Giorgi (17) and Lußer (35).

Basic principles of navigated surgery. To see the tip of a pointer in an image space, a relationship between the device space and the image space has to be established. This operation is called registration or calibration of the navigation device. Basically, a transformation matrix (T) has to be calculated which maps the coordinates of any point between the image and the device spaces. Techniques with different mathematics have been proposed:

1. Fiducial-based paired-point transformation
2. Surface contour matching
3. Hybrid transformation

Optic systems use a triangulation technique, which allows one to determine a point in space from two cameras whose orientation and inter-camera distance are known. The triangulation technique is named thus because the two cameras and the point in space to be determined form the vertices of a triangle. Charged-coupled two-camera devices (CCD) are able to calculate a point with frequency of 300 points/s. To diminish irrelevant data in the input information, the camera system is pulse-synchronized with the emitter source's LEDs. Special position-sensitive camera devices (PSD) using cameras with analog PSD sensors are also in use. A third technique, which minimizes data input, involves at least three linear cameras. The spot on each 1D signal corresponds to plane in three dimensions. The three cameras provide three planes in the space, and their intersection defines the coordinates of the desired point.

Some optically based devices use not emitting light sources for position measurement but only passive light reflected from the fiducials. The triangulation technique is again applied for determining the fiducial in space. The first passive visual light registration, so-called machine vision, was introduced by Heilbrun (30).

There are few reports in the Bulgarian neurosurgical literature concerning intraoperative neuronavigation (6,7,8,38,39,51). Its real introduction in our country was only recently. The first neurosurgical procedure aided by image guidance system was performed on March 19, 2003 at the Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovka“, Sofia (6).

METHODS

At the Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovka“, Sofia frameless, armless localization system based on passive reflections of infrared flashes (VectorVision2, BrainLab, Germany) was used. Localization was accomplished based on CT scanning and/or MR imaging. Results of CT scanning provided excellent visualization of the bone structures. The MR imaging results demonstrated the relationship of the lesion to important neurovascular structures, decreasing the risk of potential surgical complications. The characteristics of the neuronavigational system used (VectorVision2; BrainLab, Germany) have been already described elsewhere (24). Special pointer tool, equipped with two highly reflective markers as well as the Z-touch infrared device, was used for registration. A star-shaped tool was attached to the Mayfield headrest as a rigid reference point for image registration and intraoperative navigation. The universal reflective instrument adapter was easily attached to any tool required for surgery, allowing for its navigation.

The sets for MR-based navigation consisted of T1 weighted axial images with a slice thickness of 1.6 mm, 0 mm slice interval and a number of slices between 160 and 280, obtained on a 1.5T MR scanner GE Signa. For CT-based navigation image sets with a slice thickness 2 or 3 mm (between 20 and 40 slices) from the Siemens Siretom CT scanner were obtained and stored on optical disk. The image sets were then transferred to the workstation for planning the navigation, fusion of different modalities (MRI with MR angiography in 10 cases or MRI with CT in 2 cases), setting registration points, targets and trajectories, as well as for segmentation of the lesion and vascular structures. The prepared data was then transferred to the navigation station for implementation of the actual intraoperative neuronavigation.

The reconstructed data sets were co-registered in the operating room with the patient's head, aiming at a calculated accuracy of 2 mm or less. The standard scalp fiducials for imaging and preoperative registration were employed only in our first case. Intraoperatively the working instruments were calibrated by touching their tip to the calibration cone of the star-shaped reference tool or by using the available calibration matrix.

MATERIAL

During the period March 2003- December 2004 156 image-guided neurosurgical procedures were performed. The distribution by gender was 83 male and 73 female. The patients ranged in age from 1 to 71 years (mean 40 yr.). The procedures included eloquent cortex/tumor localization to facilitate tumor resection- 63, assessment of neurovascular structures in the vicinity of tumors of the sellar-suprasellar region- 28, resection of cerebrovascular malformations- 22, endoscopic cyst puncture and third ventriculostomy- 20, posterior fossa- 8, skull base- 5, paraventricular regions- 4, biopsy- 2 and miscellaneous- 4.

Patient distribution according to the pathology and procedure was as follow (**Table 1**):

Table 1. Patient pathology in the series.

Diagnosis		Number of cases		
Supratentorial hemispherical tumors	Gliomas	42	63	
	Metastases	18		
	Meningiomas	3		
Tumors of the sellar-suprasellar region	Adenomas	27	28	
	Craniopharyngioma	1		
Infratentorial tumors	Astrocytomas	3	8	
	Epidermoid	1		
	Metastasis	3		
	Vestibular schwannoma	1		
Trigeminal neuralgia	Neurovascular conflict	1	1	
Tumors of the pineal gland	Pinealocytoma	1	1	
Cranial base tumors	Meningiomas	3	5	156
	Chordoma	1		
	Granulomatosis	1		
Cerebrovascular malformations	Cavernomas	16	22	
	AVM	5		
	Vena Magna Galeni	1		
Paraventricular tumors	Gliomas	4	4	
Neuroendoscopy	ETV for aqueductal stenosis	10	20	
	Cystic lesions	8		
	Paraventricular tumors	2		
Tumor biopsy	Gliomas	2	2	
Ischaemic lesion		1	1	
Thalamic pain		1	1	

RESULTS

Intraoperative registration failed in only one patient due to technical reasons. In all other cases the registration was achieved with a mean mathematically calculated accuracy of 1.7 mm (range between 0.6 and 5.1 mm). The mean registration time was 7.7 min (1-43 min). The number of registration attempts made until satisfactory accuracy was achieved was on average 3.5 (1-24) (Table 2).

Table 2. Registration parameters.

	Accuracy (mm)		Registration time (min)		No of attempts	
	mean	range	mean	range	mean	range
For the series	1.7	0.6-5.1	7.7	1-43	3.5	1-24
Z-touch	1.7	0.7-3.3	6.5	0.8-43.0	3.0	1-24
landmark	3.4	2.1-5.1	5.0	2.9-14.3	1.6	1-2

There was neither technical problem during data transfer nor calculation error of software during neuronavigation.

No difference was noted in the accuracy and usefulness depending on whether T1-weighted MR or CT images were used for navigation. Intraoperatively, the navigation system demonstrated a good correlation between the predicted and actual position of the navigation instruments. The potential brain-shift was taken into account by the

positioning of the patient so that the direction and magnitude of the shift could be at least partially reduced.

In most cases, the size of the craniotomy could be kept quite small (3-5 cm in diameter). We have never performed an exploration with negative results.

The procedures were successful in 99% in term of most direct and atraumatic approach. The complication rate was 0% and procedure-related mortality was 0%.

Neuronavigation needed extra time (within the range of 10-20 minutes), but it was helpful in the election of the optimal position for the surgical approach, reduced the time required for scalp incision and craniotomy planning, and is useful for the opening of the dura, corticotomy, targeting and neurovascular protecting. As the operation proceeded, we have found it less trustworthy and necessary.

DISCUSSION

The application of surgical navigation systems is becoming increasingly important part of both planning and performing intracranial surgery. Numerous clinical reports have described neuronavigation as an useful adjunct that allows neurosurgery to be more effective and less invasive.

In our series the registration accuracy was found to be comparable with the results published by other authors (2, 24, 32). We used anatomical landmarks for registration with acceptable accuracy (66). The mean registration time and the mean prolongation of the procedure duration caused by the use of neuronavigation (not only due to registration process) were similar to that reported in the literature (20, 24, 60). The difference noted by Schlaier et al, (56) between the Z-touch® and landmark registration (laser registration being slower) is also in accordance with our experience. However, we did not find Z-touch registration to be less accurate.

Localization of small intracranial tumors is presently the most frequent application of navigated technology in neurosurgery for adults (2,3,12,18,25,27,34,37,40,46,49,57,62,63,68) and children (28, 64). It is used to select the type and size of craniotomy and detect the tumor atraumatically after dura opening.

Following craniotomy, the pointer is used to decide the corticotomy and the direction to reach the lesion. The most frequent clinical indications for navigated localizations are small meningiomas (4), gliomas (36), metastases (26) (**Fig. 1**).

The delineation of tumor borders is in general no more accurate if brain shift must be assumed. Nevertheless, the navigation rules out overlooking big tumor remnants. To improve intraoperative accuracy, additional intraoperative image actualization is necessary. The navigation can also be helpful in delineating superficial low-grade astrocytomas at the beginning of the operation while investigating the cortical surface and also in subtemporal transtentorial approaches for resecting the tentorium at the proper place. Using a navigated microscope, the spatial information of the tumor and its borders are directly overlaid into the ocular.

In transsphenoidal surgery, the use of image guidance obviated the need for fluoroscopy and allowed for safer approach and better appreciation of the extent of tumor removal (**Fig. 2**).

The application of image fusion of different modalities (MRI and CT) provided better visualization and identification of osseous and soft tissue structures than with the use of a single imaging modality. The navigation can also help make approaches through the petrosal bone safer, sparing structures of the inner ear and in tumor recurrences at the skull base with a changed anatomic situation. Navigation can be equally applied to drill osseous meningiomas more safely and radically from the skull base (59) (**Fig. 3**).

Cavernous angiomas are mostly small intracranial vascular lesions. Especially in patients with preoperative neurologic deficits, surgery may be associated with significant morbidity and mortality because of the difficulty of lesion localization, intraoperative orientation and inevitable brain manipulation. Neuronavigation has permitted excellent intraoperative anatomic orientation and provides high accuracy for lesion targeting, detection and excision. Image guidance has proved to be useful and reliable tool for resection of cavernomas (19,20,60).

Frameless stereotaxy, based on MR- MR Angiography fusion, allows surgeons to plan the optimal trajectory to an AVM, to minimize the skin incision and the size of craniotomy and to confirm the AVM margins and identify deep vascular components during resection. Neuronavigation reduces the operative time and blood loss during AVM surgery, as stated by Russel et al. (53). The definition of an optimal surgical approach and the early localization of feeding arteries for temporary occlusion minimize tissue manipulation and enhance the safety of direct dissection along the draining veins, which is necessary in eloquent areas (43).

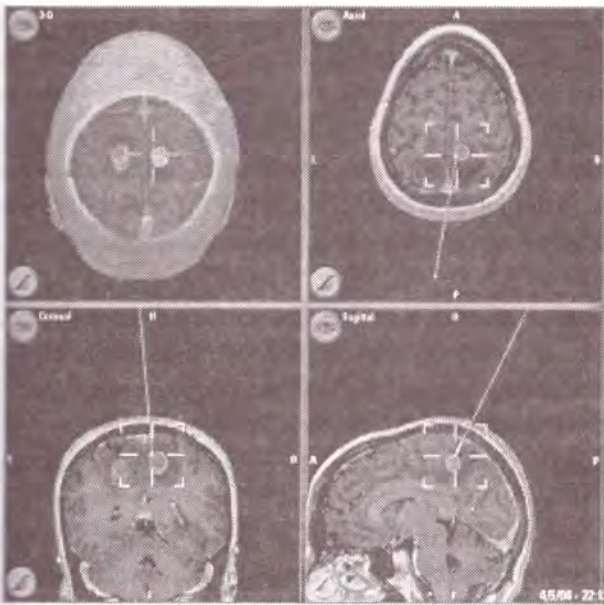


Fig. 1. Tumor surgery. F, 45 yrs, two metastatic lesions- intraoperative screenshot.

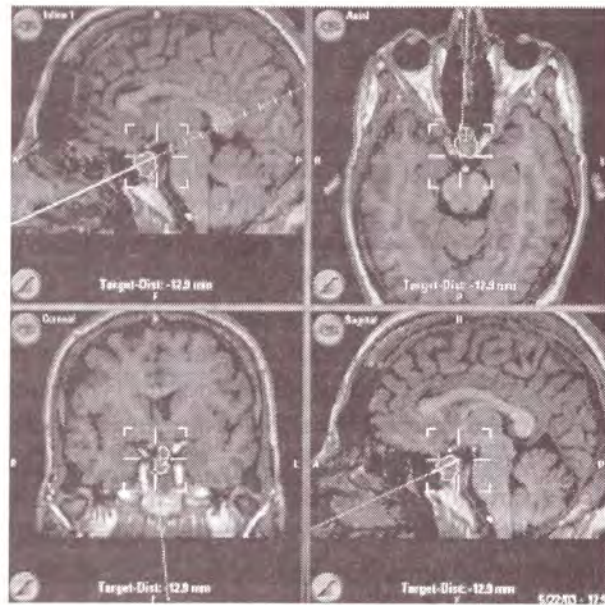


Fig. 2. Transsphenoidal surgery. M, 51 yrs, pituitary adenoma- intraoperative screenshot.

Endoscopic procedures are mostly performed by freehand technique (8,14). However navigation is useful in endoscopy if the trajectory has to be planned carefully, for instance in cases of narrow access through the foramen of Monro into the third ventricle to prevent damage to the fornix (21). Either the navigation is performed with the pointer to mark the burr hole and decide the trajectory, or the endoscope itself is used as a pointer navigation system. In the latter case, an LED array is attached to the endoscope, which is calibrated according to the length of the shaft. Another possibility is to replace the pointer tip by the endoscope and fix it in the LED holder at the appropriate length (10,31,52). The application accuracy is high only as long as the ventricles or the cysts are not open.

Inside the third ventricle, Muacevic used navigation in ventriculostomies to fit optimally through the narrow passage of the foramen of Monro (44). Schröder and Gaab (58) also used navigation in aqueductoplasty to define the best approach to the aqueduct. Navigation is also helpful in cases of biopsies or cysts in the wall of the third ventricle because it supplies information about the structures behind the surface of the ventricle wall, which are visible by the endoscope. In this way, the best place may be selected for the biopsy or perforation point (22) (Fig. 4).

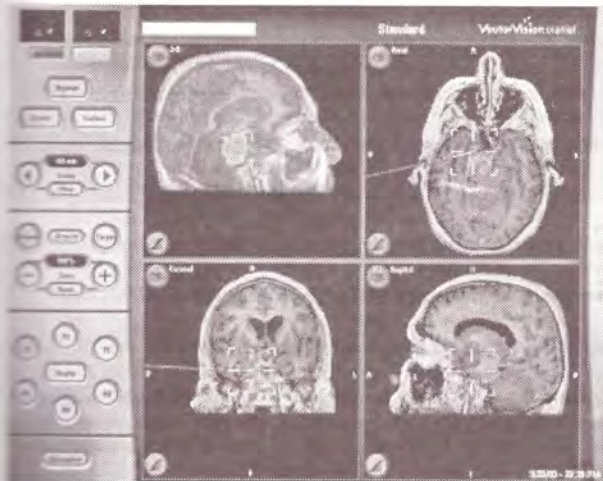


Fig. 3. Skull base surgery. F, 38 yrs, petroclival meningioma- intraoperativescreenshot.

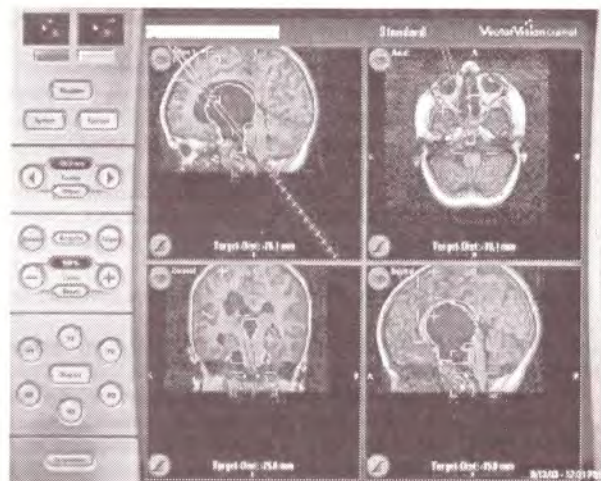


Fig. 4. Endoscopic procedures. M, 1 yr, suprasellar cyst- intraoperative screenshot.

Above the third ventricle, fenestration of a cavum vergae may be supported by stereotactic methods to plan a trajectory sparing eloquent cortical areas. Also, in cases of very large cysts around the lateral ventricles, the perforation into the lateral ventricle may be cumbersome if the membrane is thick and non-transparent. Orientation inside the cyst is difficult if anatomic landmarks are missing. In these cases, navigation helps to find the point of perforation into the lateral ventricle (50). On the other hand, in cases with intraoperative bleeding where the blood impeded clear endoscopic view, navigation is helpful to the surgeon to stay oriented within the ventricular system. Zamorano used endoscopic navigation in over 150 tumor cases including biopsies, colloid cyst removals, and tumor extirpations (70).

Biopsies may be performed with arm-based and, more easily, with armless pointer systems (3,5). For adaptation, the pointer has to be stabilized by a self-retaining retractor attached to the reference arc placed close to the operating field. Germano (16) reported on 34 biopsies performed successfully with this technique on tumors with diameters of 3.5 cm. Dorward (11) also adapted an optical navigation pointer for biopsies. One advantage over frame-based calculation is the fast finding of a trajectory under visual control and the possibility of radiologic data acquisition before general anesthesia.

The brain-shift effect may be resolved by intraoperative image data updating. Miga (41) developed a model update based on gravity-induced brain deformation. The error from brain shift could be improved from an average of 5.7 mm to 1.2 mm. The same group also published a mathematical method to update the CT/MR images by sparse data from digital cameras or ultrasound (48). An alternative possibility is to perform intraoperative CT or MR images and replace or match them into the previous data set. Using intraoperative MR images, Wirtz (67) actualized the image data and used them for navigation during the entire surgery including whole tumor resection. Another possibility is to use the open MRI or CT intraoperatively instead of navigation (61).

Conclusion

Neuronavigation permits better anatomic orientation and provides high accuracy for lesion targeting. Image guidance is useful and reliable tool for most of the cranial neurosurgical procedures. Frameless stereotaxy reduces the intraoperative risks and hazards. The tolerable error of the navigation device depends on the particular application and must be decided during the intervention.

Neuronavigation is extremely useful for extirpation of lesions close to eloquent cortical or subcortical areas (12). The idea of this application is to identify and delineate special functional cortical areas and map this information into the CT/MR images used for navigation (29). The classic method of identifying these regions intraoperatively was cortical stimulation. Recently, alternative methods were introduced by matching functional information into CT/MR images used for navigation. For the functional mapping, transcranial magnetic stimulation (23), magnetic source imaging (15), MEG (55), and fMRI (9,33) were used.

References/Aumepamypa

1. Adams L, Krybus W, Meyer-Ebrecht D, Røger R, Gilsbach JM, Muges R, Schlyndorff G: Computer assisted surgery. *IEEE Computer Graphics Appl* 10:43, 1990
2. Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP, Weisenberger J: Intraoperative localization using an armless, frameless stereotactic wand. *J Neurosurg* 78:510-514, 1993
3. Barnett GH, Miller DW: Brain biopsy and related procedures. In: Roberts DW, Barnett GH, Maciunas RJ (eds) *Image-guided neurosurgery*. Quality Medical, St. Louis, pp 181-191, 1998
4. Barnett GH: Surgical management of convexity and falcine meningiomas using interactive image-guided surgery systems. *Neurosurg Clin N Am* 7:279-284, 1996
5. Brommeland T, Henning R: A new procedure for frameless computer navigated stereotaxy. *Acta Neurochir (Wien)* 142:443-447 21, 2000
6. Bussarsky VA, Romansky KV, Marinov MB et al: Early results of the introduction of the neuronavigation in Bulgaria. *VIII National congress of neurology, abstract book:4*, 2003
7. Bussarsky VA, Marinov MB, Bussarsky AV, Enchev YP, Kalyonsky R, Tontchev Z, Nutchev L, Dimitrov I, Genov P: Neuronavigation in posterior fossa lesions. *Bulg Neurosurg* 8(3):35-40, 2003
8. Bussarsky AV, Marinov MB, Bussarsky VA, Kalyonsky R, Mirchev N, Hadjiyanev A: Real, virtual and with neuronavigation endoscopy in the treatment of posterior fossa lesions. *Bulg Neurosurg* 8(3):41-45, 2003
9. Cosgrove GR, Buchbinder BR, Jiang H: Functional magnetic resonance imaging for planning cortical resections. *Thieme, New York*, pp 201-207, 1999
10. Dorward NL, Alberti O, Zhao J, Dijkstra A, Buurman J, Palmer JD, Hawkes D, Thomas DGT: *Interactive image-guided*

- neuroendoscopy: development and early clinical experience. *Minim Invasive Neurosurg* 41:31-34, 1998
11. Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DGT: Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. Technical note. *J Neurosurg* 90:160-168, 1999
 12. Duffau H: Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions. *Surg Neurol* 53:250-254, 2000
 13. Elias WJ, Chaddock JB, Alden TD, Laws ER Jr: Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 45:271-275, 1999
 14. Fries G, Perneczky A: Intracranial endoscopy. In: Cohadon F (ed) *Advances and technical standards in neurosurgery*, vol 25. Springer, Vienna, pp 21-60, 1999
 15. Gallen CC, Schwartz BJ, Bucholz RD, Malik G, Barkley GL, Smith J, Tung H, Copeland B, Bruno L, Assam S, Hirschkoiff E, Bloom F: Presurgical localization of functional cortex using magnetic source imaging. *J Neurosurg* 82:988-994, 1995
 16. Germano IM, Queenan JV: Clinical experience with intracranial needle biopsy using frameless surgical navigation. *Comput Aided Surg* 3:33-39, 1998
 17. Giorgi C, Eisenberg H, Costi G, Gallo E, Garibotto G, Casolino D: A robot assisted microscope for neurosurgery. *Proceedings of MRCAS*, pp 334-339, 1995
 18. Gofinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, Spetzler RF: Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. *J Neurosurg* 83:287-292, 1996
 19. Gralla J, Ganslandt O, Kober H, Fahlbusch R, Nimsky C: Image-guided removal of supratentorial cavernomas in critical brain areas: application of neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging. *Minim Invasive Neurosurg* 46(2):72-77, 2003
 20. Grunert P, Charalampaki K, Kassen M, Boecher-Schwarz H, Filippi R, Grunert P Jr: Frame-based and frameless stereotaxy in the localization of cavernous angiomas. *Neurosurg Rev* 26(1):53-61, 2003
 21. Grunert P, Perneczky A, Resch K: Endoscopic procedures through the foramen of Monro under stereotactic conditions. *Minim Invas Neurosurg* 37:2-8, 1994
 22. Grunert P, Hopf N, Perneczky A: Framebased and frameless endoscopic procedures in the third ventricle. *Stereotact Funct Neurosurg* 68:80-89, 1997
 23. Gugino LD, Potts GF, Aglio LS, Alexander E III, Grinson WEL, Kikinis R, Shenton M, Black P, Ettinger GJ, Coste WA, Leventon M, Gonzalez AA: Localization of eloquent cortex using transcranial magnetic stimulation. In: Alexander E III, Maciunas RJ (eds) *Advanced neurosurgical navigation*. Thieme, New York, pp 163-199, 1999
 24. Gumprecht HK, Widenka DC, Lumenta CB: BrainLab vectorvision neuronavigation system: technology and clinical experience in 131 cases. *Neurosurgery* 44:97-104, 1999
 25. Gumprecht H, Ebel GK, Auer DP, Lumenta CB: Neuronavigation and functional MRI for surgery in patients with lesion in eloquent brain areas. *Minim Invasive Neurosurg* 45(3):151-153, 2002
 26. Guthrie BL: Cerebral metastatic disease. In: Roberts DW, Barnett GH, Maciunas RJ (eds) *Image guided neurosurgery*. Quality Medical, St. Louis, pp 73-76, 1998
 27. Haase J: Image-guided neurosurgery/neuronavigation/the surgiscope. Reflections on a theme. *Minim Invasive Neurosurg* 42:53-59, 1999
 28. Haase J: Neuronavigation. *Childs Nerv Syst* 15:755-777, 1999
 29. Hamilton R, Sweeney P, Pelizzari C, Yetkin F, Holman B, Garada B, Weichselbaum R, Chen G: Functional imaging in treatment planning of brain lesions. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 37:181-188, 1997
 30. Heilbrun MP, McDonald P, Wiker C: Stereotactic localization and guidance using a machine vision technique. *Stereotact Funct Neurosurg* 58:94-98, 1992
 31. Hopf NJ, Grunert P, Darabi K, Busert C, Bettag M: Frameless neuronavigation applied to endoscopic neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg* 42:187-193, 1999
 32. Kato A, Yoshimine T, Hayakawa T, Tomita Y, Ikeda T, Mitomo M, Harada K, Mogami H: A frameless, armless navigation system for computer-assisted neurosurgery. *J Neurosurg* 74:845-849, 1991
 33. Krings T, Reul J, Spetzger U, Klusmann A, Roessler F, Gilsbach JM, Thron A: Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image-guided neurosurgical intervention. *Acta Neurochir (Wien)* 140:215-222, 1998
 34. Lawton MT, Spetzler RF: Clinical experience with a frameless stereotactic arm in intracranial neurosurgery. In: Alexander E III, Maciunas RJ (eds) *Advanced neurosurgical navigation*. Thieme, New York, pp 321-332, 1999
 35. Luber J, Mackevics A: Multiple coordinate manipulator (MKM). A computer assisted microscope. In: Lemke HU, Vannier MW (eds) *CAR 95*. Elsevier, Amsterdam pp 1121-1125, 1995
 36. Maciunas RJ, Berger MS, Copeland B, Mayberg MR, Selker R, Allen GS: A technique for interactive image-guided neurosurgical intervention in primary brain tumors. *Neurosurg Clin N Ann* 7:245-266, 1996
 37. Maciunas RJ: Overview of interactive image-guided neurosurgery: principles, applications, and new techniques. In: Alexander E III, Maciunas RJ (eds) *Advanced neurosurgical navigation*. Thieme, New York, pp 15-32, 1999
 38. Marinov M, Roberts DW: Interactive image-guided cranial neurosurgery using the SurgiScope. *Bulg Neurosurg* 4(2):9-18, 1996
 39. Marinov MB, Bussarsky VA, Romansky KV, Bussarsky AV, Stoyanchev N, Kounin G, Tonchev Z, Enchev YP, Djendov S: Neuronavigational and endoscopic assistance in transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *Bulg Neurosurg* 8(1):28-34, 2003
 40. McDermott MW: Intracranial gliomas. In: Roberts DW, Barnett GH, Maciunas RJ (eds) *Image-guided neurosurgery*. Quality Medical, St. Louis, pp 77-86, 1998
 41. Miga MI, Paulsen KD, Lemery JM, Eisner SD, Hartov A, Kennedy FE, Roberts DW: Model-updated image guidance: initial clinical experiences with gravity-induced brain deformation. *IEEE Trans Med Imaging* 18:866-874, 1999
 42. Müsses R, Schlundorff G: A new imaging method for intraoperative therapy control in skull base surgery. *Neurosurg Rev* 11:245-247, 1998
 43. Muacevic A, Steiger HJ: Computer-assisted resection of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 45(5):1164-70, 1999
 44. Muacevic A, Muller A: Image-guided endoscopic ventriculostomy with a new frameless armless neuronavigation system. *Comput Aided Surg* 4:87-92, 1999
 45. Reinhardt HF, Meyer H, Amrein E: A computer-assisted device for intraoperative CT-correlated localization of brain tumors. *Eur Surg Res* 20:51-58, 1988
 46. Reinhardt HF, Tripl M, Westermann B, Horstmann GA, Gratzl O: Computer assisted brain surgery for small lesions in the central sensorimotor region. *Acta Neurochir (Wien)* 138:200-205, 1996
 47. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD: Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. *Neurosurgery* 43:749-760, 1998

48. Roberts DW, Miga MI, Hartov A, Eisner S, Lemery JM, Kennedy FE, Paulsen KD: Intraoperatively updated neuroimaging using brain modeling and sparse data. *Neurosurgery* 45:1199-1206, 1999
49. Roessler K, Czech T, Dietrich W, Ungersboeck K, Nasel C, Hainfellner JA, Koos WT: Frameless stereotactic directed tissue sampling during surgery of suspected low grade gliomas to avoid histological undergrading. *Minim Invasive Neurosurg* 41:183-186, 1998
50. Rohde V, Reinges MH, Krombach GA, Gilsbach JM: The combined use of image-guided frameless stereotaxy and neuroendoscopy for the surgical management of occlusive hydrocephalus and intracranial cysts. *Br J Neurosurg* 12:531-538, 1998
51. Romansky KV, Bussarsky VA, Marinov MB, Bussarsky AV, Tonchev Z, Kalyonsky R, Ranguelov C, Enchev YP, Dimitrov I, Genov P: Cranial neuronavigation with VectorVision2®: a belated, but promising experience. *Bulg Neurosurg* 8(1):17-21, 2003
52. Roten RL, Luciano MG, Barnett GH: Computer-assisted endoscopy for neurosurgical procedures: technical note. *Neurosurgery* 40:632-637, 1997
53. Russel SM, Woo HH, Joseffer SS, Jafar JJ: Role of frameless stereotaxy in the surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations: technique and outcomes in a controlled study of 44 consecutive patients. *Neurosurgery* 51(5):1108-16, 2002
54. Sandeman D, Moufild A: Interactive image-guided pituitary surgery. An experience of 101 procedures. *Neurochirurgie* 44:331-338, 1998
55. Scarabin JM, Jannin P, Scharz D, Morandi X. MEG and 3-D navigation in image guided neurosurgery. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K (eds) *CAR 97*. Elsevier, Amsterdam pp 767-771
56. Schlaier J, Warnat J, Brawanski A: Registration accuracy and practicability of laser-directed surface matching. *Comput Aided Surg* 7(5):284-290, 2002
57. Schmieder K, Hardenack M, Harders A: Neuronavigation in daily routine of a neurosurgical department. *Comput Aided Surg* 3:159-161, 1998
58. Schröder HW, Gaab MR: Endoscopic aqueductoplasty: technique and results. *Neurosurgery* 45:508-515, 1999
59. Schul C, Wassermann H, Skopp GB, Marinov M, Wolfer J, Schuierer G, Joos U, Willich N: Surgical management of intraosseous skull base tumors with aid of operating arm system. *Comput Aided Surg* 3:312-319, 1998
60. Tirakotai W, Sure U, Benes L, Kricshek B, Bien S, Bertalanffy H: Image-guided transsylvian, transinsular approach for insular cavernous angiomas. *Neurosurgery* 53(6): 1299-1304, 2003
61. Tronnier VM, Wirtz CR, Knauth M, Lenz G, Pastyr O, Bonsanto MM, Albert FK, Kuth R, Staubert A, Schlegel W, Sartor K, Kunze S: Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 40:891-902, 1997
62. Vannier MW, Haller JW: Navigation in diagnosis and therapy. *Eur J Radiol* 31:132-140, 1999
63. Wadley J, Dorward N, Kitchen N, Thomas D: Preoperative and intraoperative guidance in modern neurosurgery: a review of 300 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 81:217-225, 1999
64. Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Sehl U, Tschiltschke W: Experiences with cranial neuronavigation in pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 31:231-236, 1999
65. Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K: Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotactic surgery. *Surg Neurol* 27:543-547, 1987
66. Wiltfang J, Rupprecht S, Ganslandt O, Nimsky C, Keßler P, Mosgau S, Fahlbusch R: Intraoperative image-guided surgery of the lateral and anterior skull base in patients with tumors and trauma. *Skull Base* 13(1):21-29, 2003
67. Wirtz CR, Tronnier VM, Bonsanto MM, Knauth M, Staubert A, Kunze S: Image-guided neurosurgery with intraoperative MRI: update of frameless stereotaxy and radicality control. *Stereotact Funct Neurosurg* 68:39-43, 1997
68. Wirtz CR, Knauth M, Hassfeld S, Tronnier VM, Albert FK, Bonsanto MM, Kunze S: Neuronavigation. First experiences with three different commercially available systems. *Zentralbl Neurochir* 59:14-22, 1998
69. Zamorano L, Nolte LP, Kadi AM: Interactive intraoperative localization using infrared-based system. *Neurol Res* 15:290-298, 1993
70. Zamorano L, Jiang C, Chavantes C, Diaz FG: Stereotactic and interactive image-guided neuroendoscopy. In: Alexander E III, Maciunas RJ (eds) *Advanced neurosurgical navigation*. Thieme, New York, pp 311-320, 1999

INTRODUCTION OF fMRI IN THE CRANIAL FRAMELESS ARMLESS STEREOTAXY- TRANSITION FROM IMAGE-GUIDED NEUROSURGERY TO FUNCTIONAL NEURONAVIGATION

*Y. Enchev, A. Bussarsky, V. Bussarsky, K. Romansky, M. Marinov, K. Georgiev
Clinic of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovskia- Sofia, Bulgaria*

Abstract. One of the most pertinent applications of the principle *primum non nocere* (first do no harm) is in the optimization of neurosurgical procedures for patients with resectable lesions. The gold standard for identifying eloquent areas of the brain to be avoided in resections is direct cortical stimulation and somatosensory evoked potential monitoring, which is itself an invasive, cumbersome and difficult technique for mapping these areas. Functional magnetic resonance imaging shows great promise as a viable noninvasive alternative to invasive mapping as well as significant current clinical utility in cases in which it cannot yet fully supplant cortical stimulation methods. Ongoing work is directed toward overcoming technical limitations, improved mapping of complex functions such as language and memory, and mapping of white matter tracts.

Key words: neuronavigation, brain mapping, fMRI

ВЪВЕЖДАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНОТО МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНО ИЗСЛЕДВАНЕ (fMRI) В КРАНИАЛНАТА БЕЗРАМКОВА СТЕРЕОТАКСИЯ- ПРЕХОД ОТ ОБРАЗНО РЪКОВОДЕНА НЕВРОХИРУРГИЯ КЪМ ФУНКЦИОНАЛНА НЕВРОНАВИГАЦИЯ

*Я. Енчев, А. Бусарски, В. Бусарски, К. Романски, М. Маринов, К. Георгиев
Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“, гр. София*

Целта на съвременната неврохирургия е както повишаване на продължителността така и на качеството на живот на пациентите. Съхраняването на функциите изложени на потенциален риск при хирургичните интервенции се улеснява от функционалната картография на значимите корови зони. Златен стандарт за локализиране на важни корови полета си остават инвазивните методи на електрокортикостимулация (ECS) и соматосензорни евокирани потенциали (SSEP) (1-5). Те обаче имат своите практически и методологични ограничения, като възможност за унилатерално изследване, необходимост от относително по-голям оперативен достъп, удължено оперативно време, риск от епилептичен пристъп, значителен стрес за пациента, висока цена, данните се получават едва интраоперативно (6-8).

Функционалното магнитно-резонансно изследване (fMRI) е изцяло неинвазивен метод за функционална мозъчна картография с висока пространствена (mm) и времева (sec) разделителна способност (9).

Невроналната активност води до поредица от вторични физиологични промени в мозъка. Функционалните различия в кислородната консумация могат да бъдат демонстрирани и локализирани посредством MRI, което е в основата на BOLD fMRI (BOLD= blood oxygen level-dependent). За първи път BOLD fMRI е приложен за функционална картография при човек през 1992г. от Kwong, et al. (10)

и Ogawa, et al. (11), които използват проста зрителна перцепционна задача и от Bandettini, et al. (12), с моторна задача. Впоследствие редица автори публикуват своите резултати с fMRI като средство за преоперативна функционална локализация, като при много от тях данните им корелират с тези от инвазивната кортикография (13-20).

Оксидативния метаболизъм на активните неврони води до повишена кислородна екстракция и деоксигемоглобинова концентрация в околната тъкан и капиляри, с начало в рамките на 100 до 300 msec и пик от 0,75 до 2 sec след началото на активацията (21-23). Следва нарастване на мозъчния кръвоток, около мястото на невронална активност, в малките артериоли и по-късно ретроградно към големите съдове с максимум между 2 и 4 sec. Притокът на оксигенирана артериална кръв бързо променя локалната тъканна биохимия и води до относителна хипероксигенация с пик от 3 до 6 sec. Преминаването на тази кръв във венозната система е причина за последващи промени в оксигенацията в средните и големи вени разположени в съседство.

Поради кратката продължителност на невроналната активация и последващите я локални изменения в кръвната оксигенация функционалните задачи, които провокират находката при fMRI изследването, трябва да имат определен дизайн. Те трябва да са репетитивни (напр. почукване с палец към пръст), на серии от 20 до 40 sec, с почивки с равна продължителност между тях, като се цели да се повиши съотношението сигнал/фонов шум и статистическата точност на регистрираната активация (24). Разработени са разнообразни панели от задачи за локализация на сензорните и моторните зони, речевите полета на Broca и Wernicke, първичните и вторичните зрителни зони. Моторните задачи може да включват почукване на палец към пръст, свиване на ръката в юмрук и разпускане, стискане на гъба. Тактилната стимулация се състои в гразнене на дланта с четка, обливане с въздушна струя, граскане по повърхността на ръката. Речевите задачи биват именоване на обект от картина чрез вътрешна (няма) или вокална реч, генериране на глаголи, генериране на думи в азбучен ред, слушане на аудио записи на думи (25,26). Зрителното стимулиране включва интермитентна фотонна стимулация с MRI съвместими бинокуляри и прожекция на стимули с различна характеристика (27). Обект на бъдещи разработки са панели за оценка на паметови функции, висши когнитивни функции и може би дори емоции и афект (26).

Пространствената точност на fMRI изследването е в рамките на 5mm, което пръвъзхожда границата от около 10 mm, в която се разпространява електричният ток към съседния кортекс при инвазивните кортикокартографски техники (13, 19, 26). Друго предимство на fMRI е способността му да идентифицира активация дълбоко в сулкусите, която не се долавя при електрокортикостимулацията (13).

Чрез компютърния софтуер на хирургичните невронавигационни системи може да се осъществява фузия между данните от fMRI и обема от структурни анатомични образи от CT или MRI изследванията. По този начин „образно ръководената неврохирургия“ се допълва и от данни за корова функционална локализация. Преоперативно хирургът може да направи симулация (виртуално осъществяване) на хирургичната интервенция в т. нар. работна станция на невронавигационната система. Възможно е очертаване на лезията и значими за достъпа анатомични структури, фиксиране на входно отвърстие/краниотомия, траектория и мишена, осъществяване на 3D реконструкция на образните данни. Данните от fMRI позволяват да се очертаят и границите на функционалните корови зони. По този начин операторът вижда не само структури, но и „функции“. Това е от изключително значение, като се има предвид способността на мозъка да реорганизира функционалната си топография в отговор на лезия, ангажираща функционален център (28).

Функционалната картография е необходима, когато нормалната топография е променена от обемен процес или съществува съмнение за реорганизация на кортекса и необичайна функционална локализация. Важно е да се отбележи, че при пациенти с конгенитални нарушения или мозъчни лезии придобити в ранен етап от живота, „нормалната“ кортикална анатомия на гирус пре- и постцентралис при MRI изследване или инспекция *in vivo* не е гаранция за обичайното разположение на сензомоторния кортекс.

Друга индикация за fMRI изследване е идентифицирането на пространствените взаимоотноше-

ния между зоните контролиращи крайниците и тези отговорящи за мускулите на лицето и езика. Резекция на последните може да се осъществи с минимален или липсващ постоперативен дефицит (вероятно поради билатералното им корово представителство) (29), докато увреждането на първите зони води неизменно до тежка перманентна пареза/плегия (4,31).

Функционалната невронавигация позволява да се избегнат ненужни манипулации във функционално значими зони и нежелани частични резекции на тумори или артериовенозни малформации (32). Wilkinson, et al. (33) заключават, че допълнителната информация от fMRI, интегрирана с образно ръководена неврохирургия (невронавигация) е от изключително значение и позволява безопасна резекция на тумори в локализации, считани за твърде рискови при конвенционалната техника, без интраоперативна функционална кортикография.

Независимо от значителния технологичен напредък приложението на fMRI се съпътствува от някои технически проблеми, които засега ограничават по-широкото му разпространение.

Недостатък на позитивното BOLD fMRI изследване е това, че сигналът не се ограничава в съдовете на микроциркулацията, а се разпространява във вените дрениращи кръв от активираната мозъчна тъкан, които може да са отдалечени на няколко милиметра до сантиметър от зоната на невронална активация (т. нар. венозен ефект). Тъй като BOLD fMRI се базира на локалните хемодинамични промени, възможни са фалшиво-позитивни резултати.

Най-честата причина за провала на fMRI изследването са генерираните от пациента движения, извън дизайна на функционалната задача. Пътищата за решаване на този проблем са имобилизация на главата с помощта на различни фиксатори (34) и скъсяване продължителността на изследването. Значителна двигателна деградация на качеството на изследването може да настъпи и от движения на тялото далеч от главата.

Често болните са с фиксиран неврологичен или когнитивен дефицит, като последица на основното заболяване или просто не са в състояние да осъществят функционалния панел.

Съществуват и ограничения относно дизайна на функционалната задача за fMRI. Липсата на стандартизация води до проблем с репродуцируемостта на данните. Правят се опити за систематизирането на тези панели.

В заключение може да се каже, че въвеждането на fMRI в безрамковата стереотаксия е преход от образно ръководена неврохирургия към функционална невронавигация. Въпреки известните недостатъци на fMRI изследването, данните му за индивидуалната функционална организация на мозъчната кора, след фузия със структурните анатомични данни, позволяват по-прецизно планиране/симулация (виртуално извършване) на достъпа до хирургичната цел, обема на резекция, съответно по-нисък процент усложнения и по-висока ефикасност отколкото навигираните интервенции без функционална локализация. Трайното и повсеместно навлизане на fMRI в краниалната невронавигация е изразена тенденция.

References / Литература

1. Penfield W, E Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937, 60, 389-443
2. Berger MS, WA Cohen, GA Ojemann. Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 72, 1990, №2, 383-387
3. Berger MS, et al. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery* 25, 1989, №5, 786-792
4. Gregorie EM, SW Goldring. Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. *J Neurosurg* 61, 1984, №6, 1047-1054
5. Ojemann GA. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav Brain Sci* 6, 1983, №1, 189-230
6. Haglund MM, et al. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 34, 1994, №4, 567-576
7. Kim PE, M Singh. Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in Neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2003, 15, article 1
8. Rutten GJ, et al. Toward functional neuronavigation: implementation of functional magnetic resonance imaging data in a surgical guidance system for intraoperative identification of motor and language cortices. *Neurosurg Focus* 2003, 15, article 6
9. Moonen CT, PA Bandettini. *Functional MRI*. Berlin, Springer-Verlag, 2000, 345

10. Kwong KK, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89, 5675-5679
11. Ogawa S, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89, 5951-5955
12. Bandettini PA, et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992, 25, 390-397
13. Bahn MM, et al. Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *AJR* 1997, 169:575-579
14. George JS, et al. Mapping function in the human brain with magnitoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J Clin Neurophysiol* 1995, 12, 406-431
15. Helbrun MP, JN Lee, L Alvord. Practical application of fMRI for surgical planning. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001, 76, 168-174
16. Latchaw RE, et al. Functional magnetic resonance imaging as a management tool for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 37, 1995, №3, 619-626
17. Lee CC, CR Jr Jack, SJ Riederer. Mapping of the central sulcus with functional MR: active versus passive activation tasks. *AJNR* 1998, 19, 847-852
18. Mueller WM, et al. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery* 39, 1996, №3, 515-521
19. Puce AM, et al. Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. *J Neurosurg* 83, 1995, №2, 262-270
20. Sabbah PG, et al. Multimodal anatomic, functional and metabolic brain imaging for tumor resection. *Clin Imaging* 2002, 26, 6-12
21. Frostig RD, et al. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87, 6082-6086
22. Hu X, TH Le, K Ugurbil. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med* 1997, 37, 877-884
23. Malonek D, A Grinvald. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996, 272, 551-554
24. Elster AD, JH Burdette. *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging*, ed 2. St Louis, Mosby, 2001, 273-280
25. Binder JR, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996, 46, 978-984
26. Hirsch J, et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47, 2000, №3, 711-722
27. Lee CC, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR* 1999, 20, 1511-1519
28. Wunderlich G, et al. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery* 42, 1998, №1, 18-27
29. Taylor L, L Jones. Effects of lesions invading the postcentral gyrus on somatosensory thresholds on the face. *Neuropsychologia* 1997, 35, 953-961
30. Zentner J, et al. Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area. *J Neurosurg* 85, 1996, №4, 542-549
31. Kamada K, et al. Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuronavigation. *Surg Neurol* 2003, 59, 352-362
32. Wilkinson ID, et al. Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance. *Br J Radiol* 2003, 76, 98-103
33. FitzGerald DB, et al. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR* 1997, 18, 1529-1539

Изследователски проект реализиран с финансовата подкрепа на
 Медицински университет - София и Съвета по медицинска наука по договор №5Д/2004г.

AUTOLOGOUS FIBRIN GLUE REDUCES POSTOPERATIVE CSF-LEAK COMPLICATIONS IN TRANSSPENOIDAL PITUITARY SURGERY

*A Hadjianeв¹, M Marinov¹, K. Romansky¹, V. Bussarsky¹, N. Mirchev¹,
Ch. Botev², M. Minchev²*

¹Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“ and

²National Center of Haematology, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical efficacy of autologous fibrin glue in preventing cerebrospinal fluid leak-related postoperative complications in transsphenoidal surgery for pituitary adenomas.

Material and Methods: We analyzed the early postoperative results in 100 adult patients with pituitary adenomas operated on with transsphenoidal microsurgery during the period 2003-2004. In 50 of them autologous fibrin glue was used for sellar reconstruction.

Results: There were 21 cases with intraoperative arachnoid laceration in the fibrin glue group (Group A) and in 1 of them CSF-leak developed postoperatively, requiring treatment with antibiotics and CSF drainage. In 23 out of 50 cases the non-fibrin glue group (Group B) intraoperative arachnoid laceration occurred and in 4 patients of this group sellar repair did not appear watertight and postoperative rhinoliquorrhea necessitated a prophylactic treatment with antibiotics, lumbar punctures or spinal drainage. The length of hospital stay was significantly shorter for the whole Group A as compared to all patients from Group B.

Conclusions: We conclude that treatment with autologous fibrin glue in transsphenoidal microsurgery reduces the risks of postoperative CSF-complications. As a result, application of autologous fibrin glue in our patient cohort increased patient's comfort and reduced significantly the hospital stay as compared to untreated patients.

Key words: pituitary adenoma; transsphenoidal surgery; postoperative CSF-fistula; autologous fibrin glue.

АВТОЛОЖНОТО ФИБРИНОВО ЛЕПИЛО НАМАЛЯВА СЛЕДОПЕРАТИВНИТЕ ЛИКВОРНИ ФИСТУЛИ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛНА ХИПОФИЗНА ХИРУРГИЯ

*А. Хаджиянев¹, М. Маринов¹, К. Романски¹, В. Бусарски¹, Н. Мирчев¹,
Х. Ботев², М. Минчев²*

¹Клиника по неврохирургия, Университетска Болница „Александровска“ и

²Национален Център по Хематология, София

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се оцени клиничната ефикасност на автоложното фибриново лепило при трансфеноидална хипофизна хирургия за предотвратяване на следоперативни ликворни фистули и свързаните с тях усложнения.

Материал и метод: Анализирани са ранните следоперативни резултати при 100 пациенти с хипофизни аденоми, оперирани трансфеноидално за периода 2003-2004 г.; при 50 от тях е използвано автоложно фибриново лепило за херметизиране на турското седло.

Резултати: В групата с фибриново лепило (Група А) бяха наблюдавани 21 случая на интраоперативна лацерация на арахиоидните мембрани с ликворея; в 1 от тези случаи следоперативно беше наблюдавана назоликворея, изискваща профилактично лечение с антибиотици и спинален дренаж. Интраоперативна ликворея възникна при 23 от 50-те пациенти без употреба на фибриново лепило (Група Б), като при 4 от тях затварянето на фистулата интраоперативно не предотврати персистирането на назоликвореята следоперативно и се наложи лечение с антибиотици, лумбални пункции и/или спинален дренаж. Продължителността на болничния престой беше значително по-кратка при болните от Група А в сравнение с тези на Група Б.

Заключение: Прилагането на автоложно фибриново лепило при трансфеноидална хипофизна микрохирургия снижава рисковете от следоперативни ликворни усложнения. В резултат на това интервенцията се понася по-добре от пациентите и се снижава продължителността на болничния престой.

Ключови думи: хипофизен аденом, трансфеноидална хирургия, следоперативна ликворна фистула, автоложно фибриново лепило

INTRODUCTION

One of the most serious postoperative complications after transsphenoidal surgery is a cerebrospinal fluid (CSF) leak, since it may lead to meningitis and intracranial hypotension. Typically, this complication results from an inadequate repair of CSF fistula that becomes evident during the surgical procedure. In most cases, sellar packing (fat, muscle, oxidized cellulose etc.) may be supported by bone or cartilage harvested at the time of surgery. Using direct endonasal transsphenoidal approach, rather than transseptal, more situations have arisen in which artificial materials are needed for sellar reconstruction. Different techniques have been used, including the use of autologous tissue such as muscle, fat, bone, cartilage, middle turbinate, acellular dermal graft or fascia lata (16,22), titanium plate, heterologous or bioabsorbable synthetic material (5,9,12,13-15,18,20), some times supplemented by fibrin glue. Some authors use fibrin sealant alone or in combination with collagen fleece for closure of the sella turcica (7,10).

In our experience, the practice of sellar reconstruction routinely during transsphenoidal approach to pituitary tumor resection exposes the patient to risks of donor site complications and interferes with evaluating postoperative adenoma reduction. Consequently, we reconstructed the sellar floor with autologous tissue only in selected situations, mainly with evidence of an intraoperative CSF leak (1-3). Given the challenge for an efficient closure technique we started recently using autologous fibrin glue for better closure of the sellar floor (4). In this study, we performed a retrospective review of our first 50 cases, treated with glue, comparing early postoperative occurrence of CSF-leak complications with the outcomes in a group of 50 patients, not treated with fibrin glue.

MATERIALS AND METHODS

During the period 2003-2004, hundred primary cases with pituitary adenomas underwent transsphenoidal surgery in the Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia. A strong female prevalence was observed in our patient cohort (males:females - 1:5.6) and the mean age was 43 years. According to their endocrinological characteristics 24 of the patients had Cushing's disease, 25 were with acromegaly, 44 patients had prolactinomas and 7 - non-secreting adenomas. The majority of cases harboured intrasellar lesions (69 microadenomas and 21 mesoadenomas) and the remaining 10 tumors had extrasellar extension (8 macro- and 2 giant adenomas); 16 of the tumors demonstrated invasive growth (12 of them into the cavernous sinus).

In 50 randomly selected patients (Group A) autologous fibrin glue was used, prepared preoperatively according to the previously described method (4) and in compliance with the requirements of the American Association of Blood Banks (21); the remaining 50 patients were constituted Group B (non-glue group). Cases with different tumor sizes were evenly distributed among both treatment groups.

According to our intraoperative protocol we use autologous fat tissue mostly following transsphenoidal

resection of macroadenomas, and in intrasellar tumors (micro- and mesoadenomas) only oxidized cellulose was applied for hemostasis and tumor bed packing, supported by septal bone graft on the sellar floor.

RESULTS

There were 21/50 cases with intraoperative arachnoid membrane laceration in the fibrin glue group (Group A) and in 1 of them CSF-leak developed postoperatively, requiring treatment with antibiotics and CSF drainage. In the non-fibrin glue group 23 out of 50 cases were with intraoperative arachnoid laceration and in 4 patients of this group sellar repair did not appear watertight and postoperative rhinoliquorrhea necessitated a prophylactic treatment with antibiotics, lumbar punctures or spinal drainage (Fig. 1).

Autologous fibrin glue was accepted completely in all patients without side effects. The length of hospital stay was significantly shorter in the group with intraoperative arachnoid laceration, respectively with occurrence of intraoperative CSF leak as compared to the corresponding group of patients, not treated with fibrin glue (Fig. 2). Moreover, the hospital stay was longer in patients without intraoperative arachnoid laceration from Group B as opposed to similar patients from Group A.

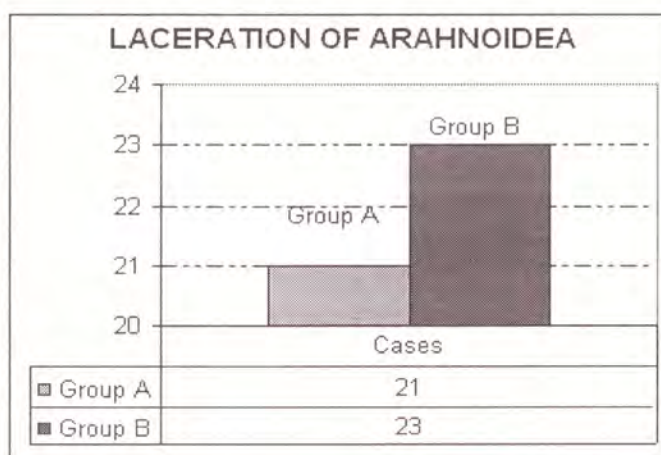


Fig. 1. Distribution of 44 cases with intraoperative arachnoid laceration among Group A (21 occasions) and Group B (23 occasions).

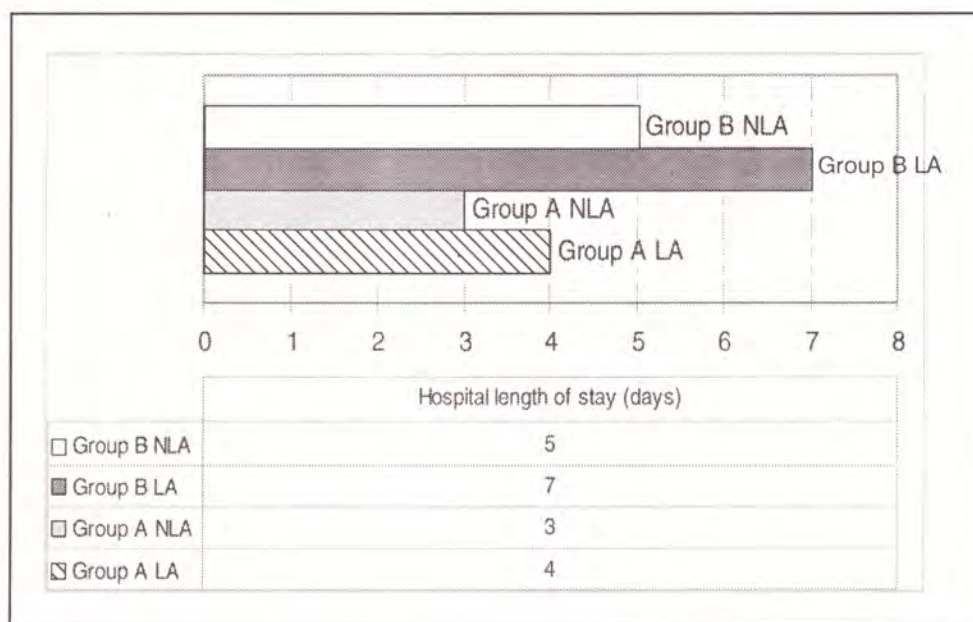


Fig. 2. Length of hospital stay in different treatment groups (NLA - not lacerated arachnoid, LA - lacerated arachnoid)

DISCUSSION

Most authors agree, that sellar reconstruction is mainly required for patients with evidence of an intraoperative CSF-leak to prevent occurrence of postoperative CSF rhinorhorrhea and to maintain anatomic integrity. Reports of the incidence of postoperative CSF-leak in the literature range from 0.8 to 6.4% (on average 4%), and meningitis, associated or not with CSF leak is reported at rates of 0.4-2.0% (on average 1.5%) (6, 11, 19). Thus, several arguments exist for performing sellar reconstruction: it creates a physical barrier against CSF leak while healing and fibrosis occurs, it prevents meningitis by providing a barrier to the intracranial spread of sinonasal microorganisms, and it also helps avoiding the development of secondary empty sella syndrome (7, 8, 17, 19). However, sellar reconstruction poses potential risk for the patient. The use of muscle, fat or fascia carries the potential risk of donor site complications such as pain, hematoma, wound infection, seroma and scarring. Foreign material could serve as a nidus for infection and make postoperative image scans more difficult to interpret.

In this study, we found that application of autologous fibrin glue after completion of transsphenoidal resection of pituitary adenomas reduces the risk of postoperative CSF-leak. Taking into account that in cases with intrasellar tumors (90% in this series) the only material used for packing of the tumor bed was oxidized cellulose, we may state that autologous fibrin glue alone contributed significantly to the observed reduction of postoperative complications in our group A. Beside this, the use of fibrin glue obviated the need for fat tissue graft, respectively reduced the occurrence of donor site complications. By reducing postoperative CSF leak our approach alleviated the need for expensive prophylactic treatment with antibiotics, as well as the use of painful and immobilizing the patient procedures such as multiple lumbar punctures or continuous spinal CSF drainage. As a result, application of autologous fibrin glue in our patient cohort increased patient's comfort and reduced significantly the hospital stay as compared to untreated patients, thus increasing potentially the cost-effectiveness of our treatment.

Autologous preparations of fibrin glue from the patient's own plasma are less expensive than commercially available fibrin sealants (Tissucol®). In disagreement with the statement of Cappabianca et al, 2003 (7) we observed with autologous fibrin glue a sufficiently uniform and predictable coagulation with formation of an elastic mass that adheres firmly to tissue and provides watertight closure. Our results are in concordance with the experience of Cukiert et al, 2004 (10), who managed successfully perioperative CSF leaks during transsphenoidal procedures for pituitary tumors with fibrin glue alone.

We conclude that closure of sella turcica with autologous fibrin glue is a safe and effective method to reduce postoperative CSF fistulas and improve outcome in transsphenoidal pituitary surgery.

References / Литература

1. Бусарски В: Ендоназален или сублабиален трансфеноидален достъп към турското седло. *Бълг Неврохир* 1995;3:10-13.
2. Маринов М, Димитров С, Николов, Бусарски А: Трансфеноидална хирургия при хипофизни аденоми: ранни усложнения. *Бълг. Неврохир* 2002;7:78-82.
3. Романски К, Бусарски В, Рангелов Х, Герганов В, Джендов С: Хирургично лечение на хипофизарни аденоми. *Бълг Неврохир* 2003;8:138-145.
4. Хаджиянев А, Ботев Ч, Романски К, Минчев М, Маринов М, Мирчев Н, Нучев А, Динев Е, Герганов Е, Рангелов Хр, Танова Р, Димитрова Н: Приложение на автоложното фибриново лепило при интервенции в неврохирургията. *Бълг Неврохир* 2003;8:49-54.
5. Arita K, Kurisu A, Tominaga A, Ikawa F, Iida K, Hama S, Watanabe H: Size-adjustable titanium plate for reconstruction of the sella turcica. Technical note. *J Neurosurg* 1999;91:1055-1057.
6. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4709-4719.
7. Cappabianca P, Cavallo LM, Valente V, Romano I, D'Enza AI, Esposito F, de Divitis E: Sellar repair with fibrin sealant and collagen fleece after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 2004;62:227-233.
8. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of national survey, review of the literature and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-235.
9. Citardi MJ, Cox AJ, Buchholz RD: Acellular dermal allograft for sellar reconstruction after transsphenoidal hypophysectomy. *Am J Rhinol* 2000;14:69-73.
10. Cukiert A, Lieberman B, Goldman J, Huayllas M, Nogueira KC, Burattini JA, Mariani PP, Seda L, Brandao R: Management of perioperative CSF leaks during transsphenoidal procedures for pituitary tumors with fibrin glue alone. 11th Meeting of the ENEA, Sorrento-Napoli, April 24-27, 2004. Abstract Book, P10.196, p. 91.

11. Fahlbusch R, Buchfelder M: Surgical complications. In: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds) Pituitary adenomas, Churchill Livingstone, New York 1996, pp 395-407.
12. Freidberg SR, Hybels RL, Bohigian RK: Closure of cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal surgery: technical note. Neurosurgery 1994;35:159-160.
13. Garrizo A, Toma A, Fisher E: Sellar reconstruction with resorbable vicryl patches, gelatin foam and fibrin glue in transsphenoidal surgery. J.Neurosurg 2000;76:626-628.
14. Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H, Takeuchi H, Nakagawa T, Kitai R, Koderu T, Kawai H, Arishima H: Long-term reconstruction of the sellar floor with a silicone plate in transsphenoidal surgery. J Neurosurg 1998;88:949-953.
15. Kaptain GJ, Vincent DA, Laws ER Jr: Cranial base reconstruction after transsphenoidal surgery with bioabsorbable implants: technical note. Neurosurgery 2001;48:232-234.
16. Mark SC: Middle turbinate graft for repair of cerebral spinal fluid leaks. Am J Rhinol 1998;12:417-419.
17. Olson DR, Guiot G, Derome P: The symptomatic empty sella, prevention and correction via the transsphenoidal approach. J Neurosurg
18. Seiler R, Mariani L: Sellar reconstruction with resorbable vicryl patches, gelatin foam and fibrin glue in transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2000;93:762-765.
19. Sonnenburg RE, White D, Ewend MG, Senior B: Sellar reconstruction: is it necessary? Am J Rhinol 2003;17:343-346.
20. Spaziante R, de Divitis E, Cappabianca P: Repair of the sella after transsphenoidal surgery. In: Schmidek HH, Sweet WH (eds), Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results, Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, vol 1, pp 398-416.
21. Vengelen-Jeler V, Brechler M, Buth S: American Association of Blood Banks. Technical manual 13th Edition, 1999.
22. Wilson CB, Dempsey LC: Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J Neurosurg 1978;48:13-22.

Address for correspondence:

Assen Hadjiane, MD

Medical University Sofia

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“

1, G. Sofijsky str, 1431 Sofia

FACTORS PREDICTING OUTCOME OF TRANSSPHEOIDAL SURGERY IN ACROMEGALY

M. Marinov, M. Orbetzova¹, V. Bussarsky, K. Romansky, S. Zacharieva², A. Hadjianev, N. Mirchev, A. Bussarsky, St. Djendov, L. Nutchev.

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“ and Clinical Centrea of Endocrinology, Medical University, Plovdiv¹ and Sofia², Bulgaria

ABSTRACT:

Background: The aim of this study is to assess the effectiveness of surgical therapy for acromegaly using modern stringent biochemical criteria for remission. Secondly, we wished to evaluate the impact of introduction of modern intraoperative technologies and changing treatment standards of acromegaly in our country over the last decade.

Materials: Between 1994 and 2004, 168 patients with acromegaly (male: female=1:1.8, mean age 43.6 years) underwent transsphenoidal surgery (on average 23.6 new acromegaly cases/year). Macroadenomas harbored 65.3% (2/3 of them intrasellar); 53.1% had invasive tumors. Baseline GH levels were 51.9±3.1 mUE/l, GH nadir OGTT was 47.0±3.3 mUE/l and IGF-I values - 164.3±15.7. Surgery alone was used in 66.1% of the patients and the remaining necessitated adjunctive postoperative treatment. Endocrinological follow-up, based on contemporary remission criteria was performed for a mean period of 71.5 months.

Results: No perioperative mortality occurred and total morbidity related to surgery was 5.7%, mostly transient. Overall remission rate at 3rd p.o. month was 72.4%, and at last follow up - 71.1%. The most important determinants of endocrinological outcome are the basal GH level, respectively the tumor size, as well as the invasiveness of the lesion. The recurrence rate in this series is 22.3% and factors, associated with higher risk were older age, basal STH levels and firm tumor consistency. Analysis revealed significantly improved outcome in the patient cohort, operated on after 1999.

Conclusions: In our hands, transsphenoidal surgery is an efficacious treatment modality for acromegaly with minimal side effects. We documented a trend toward improved cure rate during the last 5 years due to increased surgical experience and use of advanced operative technology.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, transsphenoidal surgery.

ТРАНССФЕНОИДАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ АКРОМЕГАЛИЯ: ФАКТОРИ, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ ИЗХОДА

*М. Маринов, М. Орбецова¹, В. Бусарски, К. Романски, С. Захариева¹,
А. Хаджиянев, Н. Мирчев, А. Бусарски, Ст. Джендов, Л. Нучев*

*Клиника и Катедра по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“ и ² СБАЛЕНГ,
Медицински Университет София, ¹ Ендокриноложична клиника, Медицински
Университет, Пловдив*

РЕЗЮМЕ

Цел: Въз основа на съвременни критерии за ремисия да се анализира ефикасността на хирургичното лечение на акромегалията в наши условия. Въвеждането на нови интраоперативни технологии налага също така оценката на тяхното отражение върху изхода от оперативното лечение.

Материал и методи: За периода 1994-2004 г. оперирахме 168 болни (мъже:жени=1:1.8, средна възраст

43.6 г., средно 23.6 нови случаи/год.). 65.3% от болните бяха с макроаденоми (2/3 от тях интраселарни); 53.1% от туморите бяха инвазивни. Базалните СТХ-нива бяха 51.9 ± 3.1 mUE/l, СТХ надир при глокозно натопарване 47.0 ± 3.3 mUE/l и IGF-I 164.3 ± 15.7 . Само с операция бяха лекувани 66.1% от болните, а при останалите се наложи допълнително лечение за овладяване на ендокринопатията. Средната продължителност на проследяване беше 71.5 мес.

Резултати: Хирургическата смъртност беше нулева, а усложненията - минимални (общо 5.7%) и предимно с преходен характер. Общият дял на болните в ремисия на 3-ти месец беше 72.4%, а при последното проследяване - 71.1%. Определящи за изхода бяха базалните СТХ нива и/или размера на аденома, както и неговата инвазивност. При 22.3% наблюдавахме рецидив, зависещ основно от възрастта на болния, базалните СТХ нива и твърдата туморна консистенция. Резултатите бяха значително по-добри при пациентите, оперирани в периода след 1999 г.

Изводи: Според нашият опит, трансфеноидалната хирургия е ефикасен и сигурен метод за лечение на акромегалията. През последните 5 години установяваме тенденция към увеличаване на процента на болните с постигнато излекуване, което вероятно се дължи на подобрената образна и ендокринологична диагностика, на нарастващият хирургически опит и на въвеждането в операционната зала на модерни неврохирургични технологии (невронавигация, ендоскопска асистенция).

Ключови думи: хипофизен аденом, акромегалия, трансфеноидална хирургия

INTRODUCTION

Acromegaly, a rare disease with an annual incidence of 3 per million prevalence of 40-60 per million population (5, 8, 20), is associated with significant increase in morbidity and mortality, primarily caused by cardiovascular problems, but respiratory infection and malignancies have also been reported. Mortality in active acromegaly ranges from two to three times that of an age- and sex-matched normal population (6, 8, 19, 21, 26). The increased risk of premature mortality is reversed by lowering the mean serum growth hormone (GH) levels to less than 2.5 μ g/l (6, 14, 26). These data underline the great importance of aggressive management of this serious endocrinopathy once the diagnosis has been confirmed in order to achieve prompt normalization of excess GH production.

For the majority of patients with pituitary micro- and macroadenomas that secrete GH, the first-line treatment is transsphenoidal surgery, either alone or in case of failure to achieve cure - in conjunction with radiotherapy and/or medical therapy 25. In the last decade, improved MRI techniques, sophisticated surgical equipment and techniques, as well as growing surgical experience and subspecialization in pituitary surgery have resulted in significant progress in this field. In concordance with this trend in our country a considerable improvement of treatment standards in acromegaly is observed. Since 1999, we adopted advanced techniques in transsphenoidal microsurgery, including neuronavigation and endoscopy 18. Unfortunately, up to present days the national literature lacks systematic studies of the postoperative results in pituitary adenomas.

We present retrospective analysis of data from 168 patients with acromegaly treated by the senior author with selective transsphenoidal microsurgery as primary management. First, this analysis was conducted in order to assess effectiveness of surgery using modern stringent biochemical criteria for remission (13). Secondly, we wished to evaluate the factors influencing the outcome, including changing treatment options in recent years.

PATIENTS AND METHODS

During the study period (1994-2004), 168 new diagnosed patients with somatotropinomas were operated on in the Department of Neurosurgery, Medical University-Sofia (male: female=1:1.8, mean age 43.6 years). Microadenomas harbored 34.7% of the patients and macroadenomas - 65.3% (2/3 of them intrasellar); 53.1% of the adenomas were invasive (**Fig. 1**). On admission, 25.6% of the patients complained of visual disturbances and in 15.8% various forms of partial hypopituitarism were diagnosed.

Baseline GH levels were 51.9 ± 3.1 mUE/l, GH nadir OGTT was 47.0 ± 3.3 mUE/l and IGF-I values (where available) were 164.3 ± 15.7 .

A positive correlation existed between the maximum tumor diameter and the corresponding basal STH levels ($r=0.452$, $p<0.001$) (Fig. 2). The regression analysis reveals that each 1 mm-increment of diameter corresponds to 1.49 mIU/l increase of the basal STH-level.

In our series of 168 patients totally 228 operations were performed (113 patients received 1 operation, 50 cases were operated twice, and the remaining 5 - 3 and more times). Surgery alone was used in 66.1% of the patients, in 7.1% a combination of surgery and pharmacotherapy, in 8.3% adjunctive radiotherapy was applied postoperatively and in the remaining 18.5% all treatment modalities were used.

On follow-up 16/168 patients were lost for assessment; the remaining 152 patients were followed for an average period of 71.5 months.

The following *criteria for cure (remission)* were applied in our patient cohort:

GH < 2.5 $\mu\text{g/L}$ (<5mU/L), normalized response to OGTT - nadir value < 1 $\mu\text{g/L}$ (< 2 mU/L), normalized age and sex adjusted IGF-I and lack of clinical activity of the disease.

Statistical analysis: The statistical package SPSS 12.0.1 was used for analysis of our results.

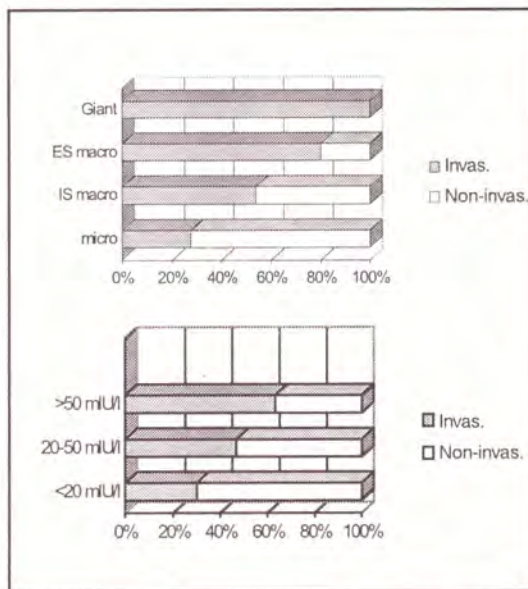


Fig. 1. Correlation between invasiveness, size and preoperative STH levels in 168 somatotropinomas

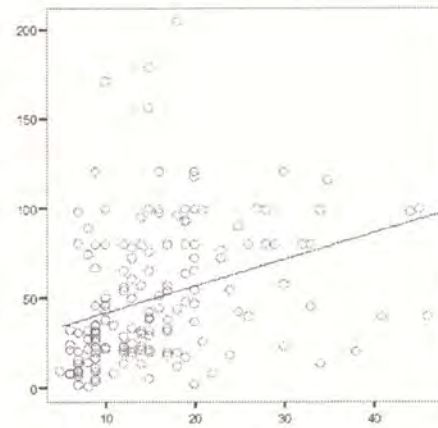


Fig. 2. Correlation between maximum tumor diameter and the preoperative STH levels

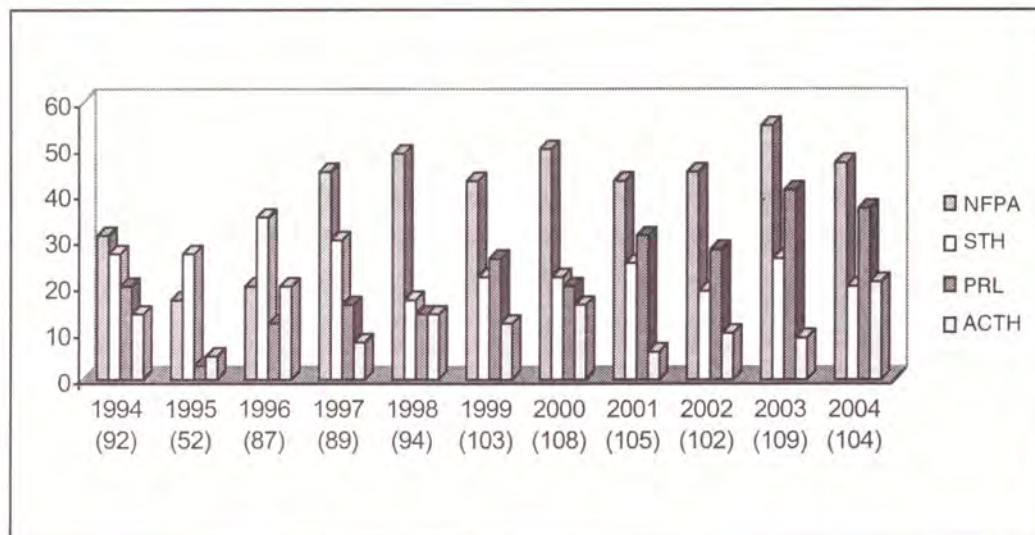


Fig. 3. Annual incidence of new diagnosed and operated cases with pituitary adenomas in our department; (in parenthesis - the total number of cases)

RESULTS

Epidemiology

During the period 1994-2004 1045 new diagnosed patients with pituitary adenomas underwent primary transsphenoidal surgery at our department; 270 of the 1045 cases (25.8%) presented with acromegaly (on average 23.6 new acromegaly cases/year). Taking into consideration that this surgical material constitutes approximately 90% of all transsphenoidal surgeries in our country, we may state that the annual incidence of acromegaly in Bulgaria, based on our surgical material is 0.32/10⁵/y. It is very close to the data of previous national epidemiological studies (1, 2) and similar to the results published in the literature (**Table 1**).

Table 1 Prevalence and incidence of acromegaly according to our analysis and in comparison with the literature data

Reference	Country	Prevalence	Incidence
<i>Alexander et al, 1980</i>	Great Britain	3.6-9.0/105	0.16-0.48/105/y
<i>Bengtsson et al, 1988</i>	Sweden	6,9/105	0.33/105/y
<i>Melmed, 2003</i>	Great Britain	4-6/105	-
<i>Valensi et al, 2004</i>	France	-	0.55/105/y
<i>Mestron, 2004</i>	Spain	6.0/105	-
<i>Найденов, 1975</i> <i>Стайков, 1983</i>	Bulgaria*	3.9/105	0,24-0,36/105/y
<i>This series</i>	Bulgaria**	-	0.32/105/y

* - endocrinological studies, ** - data from our surgical material

ENDOCRINOLOGICAL OUTCOME

Figure 3 summarizes the early and late outcome during postoperative follow-up (rates of remission, persistence and recurrence), as well as the applied additional treatment.

a) Determinants of early postoperative outcome

The most important determinants of early postoperative endocrinological outcome are the basal GH level, respectively the tumor size, as well as the invasiveness of the lesion (**Table 2**). Increase of the tumor size with 1 mm increases the risk of postoperative persistence of the endocrinopathy with 7%. Invasive adenomas carry a twofold higher risk of postoperative persistence of the disease. The remission rate in microadenomas was 88.5%, in intrasellar macroadenomas - 66.2%, in extrasellar macroadenomas - 60.7% and in giant tumors < 50%. The relationship between the risk of persistence in microadenomas, intrasellar macroadenomas, extrasellar macroadenomas and giant tumors is 1:4:5:8 (binary logistic regression analysis). χ^2 -analysis revealed that early surgical cure was achieved in 87.9% of patients with basal GH values <20 mIU/l, in 75.9% of these with GH 20-50 mIU/l and in only 61.5% of patients with preoperative GH > 50 mIU/l.

b) Determinants of recurrence following initial successful surgery

The recurrence rate in this series is 22.3% and the recurrence-free survival at 5th year postoperatively was 74.9±7.6% (**Fig. 5**). Factors, associated with higher risk were older age ($p < 0.01$), basal STH levels ($p < 0.05$); firm tumors increased the recurrence risk with 50%, but Cox regression analysis demonstrated only borderline significance.

c) Long-term postoperative outcome

The follow-up of 152 patients for an average period of 71.5 months demonstrated cure (remission) in 71.1% of the cases and persistence of the disease in the remaining 28.9%. In patients with preoperative GH-levels < 20 mIU/l cure was achieved by surgery alone in 75% of cases, whereas surgery as a single treatment modality was effective in 61.0% of those with GH between 20 and 50 mIU/l, respectively in only 46.3% of the patients with baseline GH > 50 mIU/l. When repeated surgery failed to place the patient in remission adjunctive treatment was applied, but the chance to achieve cure was estimated to be only 7.3% in case of medical therapy, respectively 34.2% if all treatment modalities were used, including radiotherapy.

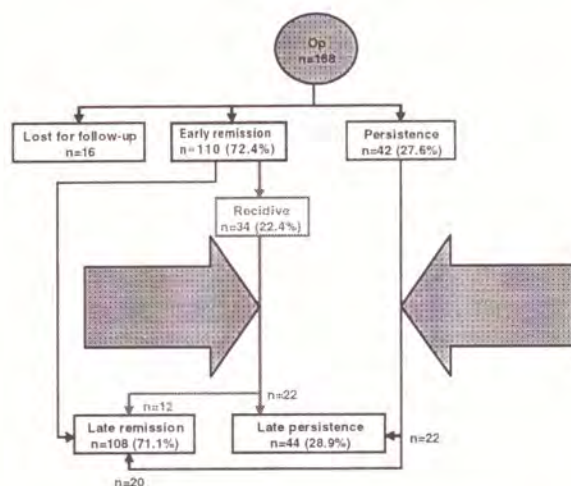


Fig. 4. Early (at 3rd p.o. month) and late (at last follow-up) outcome in 168 acromegalic patients

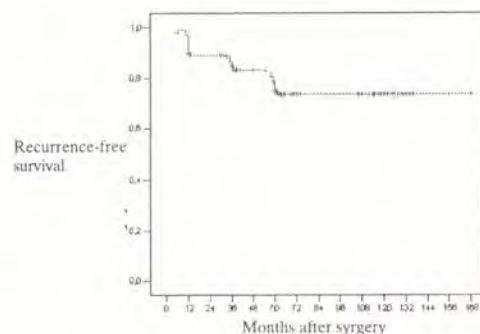


Fig. 5. Kaplan-Meier plot showing recurrence-free survival in 110 pts with long-term follow-up who were placed in remission after transsphenoidal surgery

Table 2 Significant predictors of outcome (one way ANOVA)

Characteristics	Remission	Persistence	p
Basal GH (mIU/l)	48.4±38.6	63.6±34.0	0.004
Maxim. diameter (mm)	14.5±7.5	19.3±9.5	0.001
Microadenoma	41.8%	14.3%	<0.05
Invasive	48.2%	66.7%	<0.05

d) Complications of transsphenoidal surgery

No perioperative mortality occurred in our series. Table 3 shows the postoperative complications in our patients relating to the period of surgery (total morbidity rate of 5.7%, the majority of them being transient).

e) Comparative analysis according to the time of initial surgery

Since 1999 we adopted advanced techniques in transsphenoidal microsurgery, including neuronavigation and endoscopy (18). In order to evaluate the effectiveness of changing treatment standards of acromegaly in our country over the last decade we analyzed our results in 2 periods - 1994-1999 and 200-2004. Almost even distribution of the number of patients in the 2 periods was noted between the two periods, as well no statistically significant difference in age, tumor size, mean preoperative GH-levels and invasiveness.

Table 3 demonstrates the significant difference between two periods concerning early and late outcome; the relative percentage of the patients in remission at last follow-up is nearly twice as lower as the corresponding numbers in the first treatment period. The logistic regression analysis showed that surgery in period II carried over 80% lower risk of postoperative persistence ($p < 0.01$).

Table 3. Operative morbidity in transsphenoidal surgery for acromegaly in the present series as compared to literature data

Type morbidity	This series (in %)	Literature (in %)
Diabetes insipidus (trans.)	3.9	
Diabetes insipidus (perm.)	1.7	(2.0-15)
Postoperative CSF leak	0.4	(0-7.7)
Meningitis	0.8	(0-8.0/)
Haemorrhage	0.4	
Tension pneumocephalus	0.4	
Mortality	0.0	<1.0

Table 3. Outcome of treatment in the two treatment periods

Period	Early results			Late results		
	Remission (n=110)	Persistence (n=42)	p	Remission (n=108)	Persistence (n=44)	p
1994-1999 (n=88)	53(60.2%)	35(39.8%)	<0.01	57(64.8%)	31(35.2%)	0.034
2000-2004 (n=64)	57(89.1%)	7(10.9%)		51(79.7%)	13(20.3%)	

DISCUSSION

Transsphenoidal surgery remains the treatment of choice for the vast majority of the patients with acromegaly. Our data demonstrate that in our hands transsphenoidal surgery is a safe procedure with minimal complications. We showed that in our country most acromegalic patients are treated in a single center by few specialized neurosurgeons. This trend in treatment of such a rare neuroendocrine disease has been proven decisive for optimum surgical results by other authors (4, 12, 17) and our results reinforce the need for specialized centers with few experienced pituitary surgeons.

The definition of target GH values has become more stringent over the years, and the achievement of a mean postoperative day curve GH value of $< 2.5 \mu\text{g/l}$ restores mortality rates to those of the general population (3, 14, 23). In addition to the above mean GH values, Giustina et al, 2000 (13) state that treatment goals should restore GH level to less than $1.0 \mu\text{g/l}$ during an oral glucose tolerance test and normalize IGF-levels. Moreover, some authors advocate the use of postoperative IGF-values as an only biochemical marker for cure in treated acromegaly (7, 26). However, recent epidemiological studies unequivocally showed that GH values below 2.5 mg/l relate most adequately with normalization of long-term postoperative morbidity/mortality, respectively survival of surgically treated patients (11, 14, 22, 24).

In agreement with the above evidence we chose to define remission as achievement of a postoperative GH levels $< 2.5 \mu\text{g/l}$, normalized response to OGTT - nadir value $< 1 \mu\text{g/L}$ ($< 2 \text{ mU/L}$) and finally - normalized age and sex adjusted IGF-I, performed at 8 week postoperatively. Using all of these stringent criteria, our overall remission rate was 72.4% at 3rd p.o. month and 71.1% at last follow-up which compares favorably with other similar series - 33-70% (4,9,10,15,16,23). The influence of adenoma size on outcome is clearly borne out in our series with 88.5% of microadenomas and 66.2% of intrasellar macroadenomas achieving remission, compared with 60.7% of extrasellar macroadenomas. This compares well with the published series so far.

The importance of preoperative GH levels on optimal outcome was evident with an 87.9% remission rate in our patients with basal GH values $< 20 \text{ mIU/l}$ at diagnosis compared with 75.9% when GH level was 20-50 mIU/l and with 61.5% of patients with preoperative GH $> 50 \text{ mIU/l}$. This is consistent with previous reports (9, 10, 15, 23).

Most series report a recurrence rate following initial transsphenoidal surgery in acromegaly varying between 1% and 10%. In contrast, we observed much higher total rate of relapse - 22.3%. The reason for this is probably due in part to the higher proportion of macroadenomas (65.3%) and invasive tumors (53.1%) in our cohort. As a result, control of the disease by surgery alone was achieved in 60% of the cases (including repeated operations), and the remaining 40% necessitated adjuvant medical and radiotherapy.

In general, analysis of complications related to surgery in our series compared favorably with data from others (Table 3). Obviously, in our hands transsphenoidal resection of somatotropinomas is performed with acceptably low complication rate.

When analysis of early and late outcomes is compared between two treatment periods, it is clear that our result have significantly improved over time with enhances remission rates (in the last 5 years remission rates reached 89.1% at 3rd month postoperatively versus 60.2% in the period 1994-1999; the corresponding values at last follow-up were 79.7% versus 64.8%). These advances cannot be accounted for by changes in tumor size or in preoperative GH levels because there was no significant difference in these parameters over these years. These

improvements may, however be attributable to improved preoperative clinical and imaging diagnosis, change of surgical approach with emphasis on selective procedures wherever possible, as well as the advent of modern intraoperative technologies (sophisticated intraoperative image-guidance techniques and endoscopy-assisted microsurgery). The latter is hoped to improve in the future our operative success in macroadenomas.

References / Литература

1. Найденов ЕА: Клинико-епидемиологично проучване на акромегалията в НР България. Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“, София-1978 г.
2. Стайков ТТ: Разпространение, характеристика и прогноза на ендокринните заболявания в НРБ и организация на борбата с тях. Дисертация за присъждане на научната степен „Доктор на медицинските науки“, София-1983 г.
3. Abosch A, Tyrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3411-3418.
4. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH: Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:561-567.
5. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
6. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995;44:1-5.
7. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O: Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2003;58:86-91.
8. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327-335.
9. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF: Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3567-3572.
10. Fahlbusch R, Buchfelder M, Kreutzer J, Nomikos P: Surgical management of acromegaly. In: *Handbook of Acromegaly*, J. Wass ed., Bristol, BioScientifica Ltd, 2001, pp: 41-47.
11. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD: Significance of „abnormal“ nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:495-500.
12. Gitoes NJL, Shepard MC, Johnson AP, Stewart PM: Outcome of surgery for acromegaly - the experience of a dedicated pituitary surgeon. *Q J Med* 1999;92:741-745.
13. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
14. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):667-674.
15. Kallias GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Ashkar F, Sabin I, Jenkins JP, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1645-1652.
16. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER: Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4072-4077.
17. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tellow L, Davis JRE, Shalet SM: The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:653-657.
18. Marinov M, Bussarsky V, Romansky K, Bussarsky A, Stoyanchev N, Kounin G, Tonchev Z, Enchev Y, Djendov St: Neuronavigational and endoscopic assistance in transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *Bulg Neurosurg* 2003;8:28-35.
19. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, von Werder K, Wass J, Giustina A: Acromegaly Treatment Consensus Workshop. Consensus: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4054-4058.
20. Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-1618.
21. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994;41:95-102.
22. Shalet SM: Biochemical monitoring of disease activity after surgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):492-494.
23. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medback S, Grossman AB, Besser GM, Wass JA: Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:407-413.
24. Sheppard MC: Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:387-399.
25. Shimon I, Melmed S: Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-483.
26. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT: Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Д-р М. Маринов, д.м.

Клиника и Катедра по Неврохирургия,

УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет София,

ул. „Г. Софийски“ № 1, 1431 София

Email: marinbmarinov@yahoo.com

IS AUTOLOGOUS STEM CELLS TRANSPLANTATION IN VARIOUS INJURIES OF CENTRAL NEUROUS SYSTEM EFFECTIVE ?

A. Hadjianeв¹, V. Bussarsky¹, K. Romanski¹, N. Mirchev¹, K. Georgiev¹,
L. Nuchev¹, St. Djendov¹, I. Iliev¹, Ch. Botev², M. Minchev², V. Hrishev²,
I. Tonev², I. Altankova², M. Genova²

¹ Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“
and Chair of Neurosurgery, Medical University - Sofia.

² Laboratory of gene end cells therapy. National center of Haematology end Transfusiology

³ Medical center „St.Ivan Rilsky“ - Sofia

ABSTRACT

The authors report on the early results of autologous stem cells transplantation in various lesions of central nervous system (CNS), based on the clinical and experimental research on the plasticity pluripotential ability of stem cell in contact with tissue of the recipient organ. There was improvement of the neurological and physiological functions in 6 of 17 patients following transplantation 90 days without any complication and discomfort. For the beginning, the results give us hope for successful treatment of more severe lesions of CNS. But there exist some problems concerning the methods, type of stem cell, evaluation of the efficiency and some moral considerations.

Keywords: stem cell, CNS injury, transplantation.

ЕФЕКТИВНА ЛИ Е ТРАНСПЛАНТАЦИЯТА НА АВТОЛОЖНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ РАЗЛИЧНИ УВРЕДИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА?

A. Хаджиянев¹, В. Бусарски¹, К. Романски¹, Н. Мирчев¹, К. Георгиев¹, Л. Нучев¹,
Ст. Джендов¹, И. Илиев¹, Ч. Ботев², М. Минчев², В. Хрисчев², И. Тонев²,
И. Алтънкова², М. Генова²

¹ Клиника по Неврохирургия на Университетска болница „Александровска“
и Катедра по Неврохирургия при Медицински Университет - София .

² Лаборатория по клетъчна и генна терапия при Национален Център по
Хематология и Трансфузиология.

³ Медицински център „Св. Иван Рилски“ София

РЕЗЮМЕ

Осъществено е проучване на ранните резултати от трансплантация на автоложни стволови клетки при различни по характер увреди на централната нервна система (ЦНС) на базата на клинични и експериментални данни за способността на стволовата клетка за пластична плурипотентност при контакт с тъканта на органа-реципиент. Отчита се подобрение в неврологичните и други физиологични функции при 6 от 17 пациента, на 90 -ия ден след трансплантацията, както и добра поносимост на процедурата от пациентите. Първоначалните резултати са обнадеждаващи за повлияване при някои трудно лечими до сега заболявания на ЦНС. Възникват обаче и някои проблеми по отношение на методиката, типа стволова клетка и оценка на ефективността.

Ключови думи: стволови клетки, увреди на ЦНС, трансплантации

УВОД

Първите съобщения за трансплантация на нервна тъкан датират от 1985 год. когато колектив от Шведската Кралска болница доказва практически възможността за успешно трансплантиране на автоложна надбъбречна кора в главния мозък на човек. Отваря се нова страница в развитието на трансплантирането на тъкани. Последват още много теоретически и практически изследвания в областта на невротрансплантациите. Трансплантира се ембрионална нервна тъкан, мезенхимни и хемопоеични стволови клетки (2). Провеждат се изследвания върху биологични модели, животни и хора (29). В наши дни вече може да отбележим че е натрупан определен опит в областта на невротрансплантациите, решени са някои основни проблеми, като продължава да се търси най-подходящата „стволова клетка“, способна да претърпи пролиферация в желана посока: да се развие като нервна клетка, да осъществи синаптична връзка с функциониращите неврони, замествайки увредените нервни клетки (25). Същевременно при някои заболявания на ЦНС все още няма достатъчно ефикасно лечение.

ЦЕЛ

да се въведе в клиничната практика трансплантация на стволови клетки в ЦНС (главен и гръбначен мозък). Осъществяване на различни процедури и техните особености. Отчитане на ранните резултати от трансплантирани на мястото на увредата, автоложни хемопоеични стволови клетки, експлантирани и отделени от костния мозък на пациента. Поносимост на процедурата от пациентите, технически проблеми и повлияване на неврологичните функции.

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

За периода месец 04.-08.2005 год. са извършени трансплантации на стволови клетки на 17 пациента. Съотношение мъже/жени/ е 14 > и 3+ или -76,5 % / 23,5 %. (Таблица 1.). Възрастта е от 7 до 52 год., средната възраст е - 18,9 год. (Таблица 1.). Осъществени са трансплантации при следните видове увреждания и локализации:

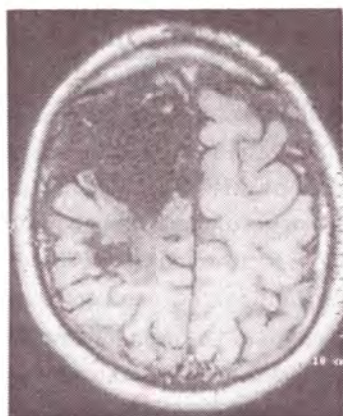
1. а). Посттравматични кисти на гръбначния мозък:
шиен отдел - 5 случая;
торакален отдел - 4 случая.
- б). Посттравматична малатична зона:
Шиен отдел- 3 случая.
Торакален отдел-1случай.
2. Посттравматична малатична зона и киста в главния мозък - 2 случая
3. Нозологични единици -2-ва случая: на дете с ДЦП, и на болен с ЛАС. (таблица -2).

Таблица 1. Възрастово и полово разпределение

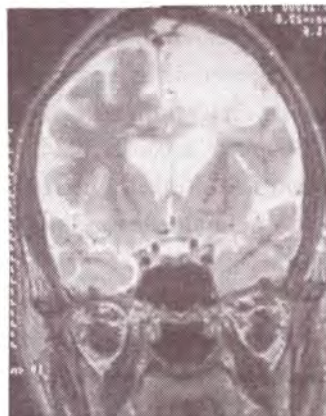
Възраст	7 - 52 год.	Средна-18,9 год.
Съотношение мъже/ жени	14 ♂ мъже 76,5 %	3 ♀ жени 23,5 %

Таблица 2. Вид и локализация на увредата

1. Травматични лезии на Гръбначен мозък	2. Травматични лезии на Главен мозък	3. Други
Шиен отдел - 9 случая Торакален отдел- 4 сл.	2 - случая	1 - случай с Латерална амиотрофична склероза /ЛАС/ 1- случай с Детска Церебрална Парализа /ДЦП/



Фиг. 1 Постравматична киста на Главен мозък. Магнитно-Резонанасна томография (MP). 1-ви случай.



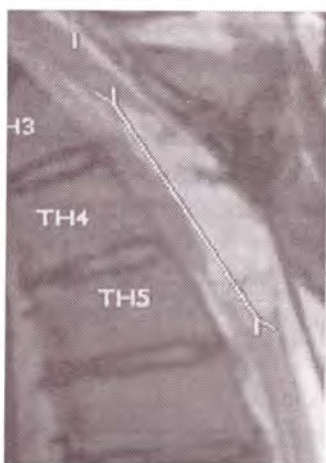
Фиг. 2 Постравматична киста на Главен мозък. 2-ри случай.



Фиг. 3. постравматична киста и малатична зона в гръбначен мозък /торакален отдел/ (MP). 3-ти случай.



Фиг. 4. Травматична лезия и тежък оток на гръбначния мозък, шиеи отдел (MP) 4-ти случай.



Фиг. 5. Посттравматична киста и малатична зона, на ниво торакален отдел на гръбначен мозък. (MP) 5 - ти случай.



Фиг. 6. Травматична лезия и тежък оток на гръбначния мозък, шиеи отдел (MP) 6-ти случай.



Фиг. 7. Посттравматична киста и малатична зона на гръбначен мозък, торакален отдел (MP) 7-и случай.



Фиг. 8. Постравматична киста и малатична зона на гръбначен мозък шиеи отдел (MP) 8-и случай.



Фиг. 9. Посттравматична малатична зона на гръбначен мозък, шиеи отдел (MP) 9-ти случай.

МЕТОДИ

Критерий за подбор на пациенти:

Трансплантацията може да бъде извършена при различни увреди на ЦНС, но пациентите с по-малка давност от датата на травмата са с по-голям потенциал за възстановяване поради съхранените възможности за регенерация и относително по-малката дегенерация на тъканите. Възрастова граница до 65 год, след тази възраст количеството на стволовите клетки в костния мозък намалява значително. Предоперативна образна диагностика с : МР, КТ- 3D, Спинална ангиография, Rö-графици е необходима за демонстриране на фокалната лезия или дифузна патология.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- туморни заболявания на ЦНС и на други органи и системи: известно е, че стволовите клетки стимулират растежа на другите клетки, отделяйки растежни фактори, водещи до бързо нарастване на туморния процес.
- анемичен синдром Hgb < 85 г/л. Експлантацията на автоложен костен мозък при ниска стойност на хемоглобина би довела до утежняване на анемичния синдром.
- възпалителни заболявания, кривят риск от утежняване на състоянието и унищожаване на стволовите клетки от различни инфекциозни причинители.
- фебрилитет над 38 С, при висока температура настъпва дисоциация на белтъчните молекули и разрушаване на клетките, което би довело до драстично намаляване броя на трансплантираните стволови клетки.

Оценка на състояние при гръбначномозъчните увреди преди и следоперативно е правено по скалата ASIA /пет степенния вариант от А до Е (Таблица 3), и пълния вариант на скалата от 0 -100 точки за сетивна и моторна функция.

Болните са оперирани посредством:

I. Открита неврохирургична оперативна интервенция

- ламинектомия - 10 пациента
- фораминотомия - 3 пациента

II. Ендоскопска интервенция - 2 пациента

III. Интраарахнална /лумбална инфузия - 2 пациента (Таблица 4)

I. ЕТАП

Изготвяне на стволови клетки:

1. Експлантира се около 500 мл. автоложен костен мозък от илиачната кост. Осъществява се в стерилни условия, под анестезия.
2. След експлантирането му се извършва допълнителна обработка вкл. отстраняване на мастната субстанция и отделянето на хемопоеичната тъкан. Тази манипулация се извършва в специализирана лаборатория по клетъчна и генна терапия.

Таблица 3. Американска Асоциация Спинална Увреда

	Скала ASIA - American Spinal Injury Association
A	Пълна увреда - липса на моторна и сетивна функция под нивото на увредата
B	Непълна увреда- липса на моторна функция при запазена сетивна функция под нивото на увредата
C	Непълна увреда -запазена сетивна функция под нивото на увредата и запазена моторна функция на отделни мускулни групи < 3
D	Непълна увреда- запазена сетивна функция под нивото на увредата и запазена моторна функция на отделни мускулни групи > 3
E	Нормална моторна и сетивна функция.

3. Следва оформяне на суспензия, съдържаща стволови клетки с протеинов маркер за диференциация (CD); хемопоетични стволови клетки (CD 34+); стволови клетки в по-ранен стадий на развитие без протеинов маркер (CD 34-); подгрупа на стволови клетки (CD 133+), тромбоцити и макрофаги/неутрофили (CD 14-), маркирани и преброени на флуоцитометър. Количеството на клетки варира от 25 000 000 до 35 000 000.

II. ЕТАП

Трансплантиране:

Готовата суспензия се трансплантира на границата лезионна/перилезионна тъкан с открита неврохирургична интервенция и директно въвеждане на суспензията с помощта на тънки атравматични игли и/или катетър. Възможността за травмиране на здравия мозъчен паренхим е минимална. Варианти са стереотаксична и ендоскопска микроинвазивна техника. Интрапатекално е приложението при дифузни демиелинизиращи процеси или други дегенеративни заболявания. Възможни са и ендовазална и рентгенконтролирана неврохирургична манипулация. (Таблица 4.)

РЕЗУЛТАТИ ОТЧЕТЕНИ В РАНИЯ ПЕРИОД

Пациентите понесоха добре трансплантацията и не са регистрирани нежелани реакции и последици от трансплантацията. Налице са клинични данни за положителен ефект от трансплантирането на автоложните стволови клетки. Регистрирано е подобрене по отношение на неврологичния дефицит отчетени по скалата ASIA в 35,3 % (6 случая), без промяна 59,8 % (10 случая). Резултатите са отчетени на 90 ден след трансплантацията. (Графика 1), (Таблицы 5, 6).

* С утежняване 5,9 %, 1 случай с хеморагия на кавернозен ангиом в понса в 1-ия следоперативен ден (недиагностициран до оперативната интервенция).

Таблица 5. Резултати

Подобрение	Без промяна	Утежняване	Смъртност
35,3 %	59,8 %	* 5,9 %	0 %

Таблица 6. Промени във физиологичните функции

	Дихателна дейност	Моторна функция	Сетивна функция	Тазови резервоари	други
След ламинектомия	2 - случая - подобрена дихателна дейност	1 - случай - поява на движения в плегичен крайник	6 - случая - снижено сетивно ниво с около 3 дерматома	Без промяна	1 - случай - поява на сетивност в областта на гениталиите
След фораминотомия	1 - случай - подобрена дихателна дейност	2 - случая - усилена абдукторна функция на долните	3 - случая - снижено сетивно ниво с около 3 дерматома	Без промяна	1 - случай - отзвучаване на постравматичен инсулиден диабет с 4-ри годишна давност

По хоризонталата са нанесени следоперативните дни: на 10-ия ден всички пациенти от групата са без динамика в статуса и по „ASIA“ скалата са отчетени като „А“. На 1-ия контролен преглед след 90 дни са регистрирани подобренията в неврологичния статус при 6, от 17 пациента с осъществени трансплантации. (Таблица 6, 7).



Графика 1. Клинично повлияване по „ASIA scal“

По вертикалата са нанесени степените на скалата „ASIA“ и преминаването в степен „B“ на 90 ден. ** резултатите са отчетени до третия месец след трансплантацията, като окончателен резултат може да се приеме след 23-ти до 34-ти месец (графика 1).

ОБСЪЖДАНЕ

Експериментална обосновка:

Защо се спрехме на хемопоеичните стволови клетки?. Невротрансплантациите са проблем, вълнуващ съвременната медицина отдавна. Експерименталната медицина основаваща се на биологични експерименти, както и на биологични модели и животни (8,12,16), също и някои клинични проучвания върху хора дават основно предимство на хемопоеичната стволова клетка. Основните рискове които крият използваните до сега ембрионални тъкани са тератогенни ефекти (до 90%). По отношение на мезенхимните стволови клетки съществуват клинични данни за трансформацията им в хондроцити и остеобласти, вследствие на което може да протече трансформация в нежелана посока, без възможност за контрол (3,7,10,24). Това ни даде основание да предпочетем хемопоеична стволова клетка като най-малко рискова в това отношение (28). Наличието на стандарт за осъществяване на такъв тип трансплантации е значително улеснено (алотрансплантацията на костен мозък е въведена в клиничната практика от преди 20 години и продължава да се осъществява включително и в България) (20).

Клетките CD 34+, CD 34-, CD 133+, трансплантирани в увредената мозъчна тъкан притежават способност да мигрират и да фузират с увредени или нормално функциониращи неврони (1, 20), оформяйки колонии от прогенитаторни клетки (4). Прогенитаторните клетки са може би ключовите клетки подпомагащи регенерацията на мозъчната тъкан (19, 26). Тук трябва да отбележим че въпреки окуражаващата миграция на стволовите клетки както и оформянето на прогенитаторните клетки това не води до желаната цялостна репарация на увредената мозъчна тъкан. Една част от трансплантираните клетки умират. Причините са различни, включително механична травма, липса на хранителна среда и адекватно кръвоснабдяване. По статистика 60% от идентифицираните и оцелели клетки биха могли да се трансформират в олигодендроцити; 30% в неврони и 10% в астроцити, до 2 седмици след трансплантирането (17). Доказана е преживяемост до 23 месеца (28). След 34 месеца преживяват едва около 5-10% от трансплантираните клетки (23). Този нисък процент обаче е достатъчен за отключване на саногенетичните механизми за репарация. Възможна е и друга трансформация според мястото на трансплантация и вътрешна неврогенеза (14). Посока на миграция е от мястото на трансплантацията /перилезионната граница към увредената зона с

цел колонизиране на лезионната тъкан, фузиране и трансформация в новосформирана нервна клетка с евентуална синаптична връзка с функциониращи неврони. Предполагаемата скорост е 1 мм. на 12 часа., като клетките не „плуват“ в гръбначно мозъчната течност, а се захващат за колоните на гръбначния мозък с помощта на псевдоподи и така осъществяват движението си между отделните снопове от нервни влакна (13). Евентуална бариера или причина за затруднено придвижване за тях може да бъде границата бяло/сиво мозъчно вещество или цитотриална глиозна тъкан (27, 30).

Друг аспект по отношение на неврорепарацията е способността на стволовите клетки заедно с макрофагите (CD 14+) да стимулират невроналната регенерация. Макрофагите достигайки мястото на Ваалерова дегенерация осъществяват отстраняване на некротичните тъкани и локална стимулация за отделяне на регенериращи фактори. Те стимулират микроглията, която започва да отделя: интерферон гама (IFN гама) - цитокин стимулиращ фактор, продуциран от естествени клетки „убийци“, клетки „хелпери“ (CD 4+), както и (CD 8+) / „килри“ и „супресори“ / Т лимфоцити ; липополизахариди (LPS) - увеличава броя на адхезионните молекули експресирани върху фагоцитите; алфа и бета протеини; цитокини (IFN γ) на подгрупа хелперните клетки (Th 1); растежните фактори: инсулиноподобен фактор (IGF-1) - стимулира растежа, опосредствайки действието на соматотропния хормон, фибробластен фактор (IGF-2) (6) и автореактивни микроглиални „клетки. CD 14+ са клетки които елиминират токсичните фактори, отделят трофични фактори, модератори са на имунни респондери и подпомагат неврорепарацията. Автоложните CD 14+ нямат унищожителен ефект към автоложните CD 34+, CD 34-. CD 133 те разполагат с рецептори за разпознаване (11,15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В момента съществуват много недостатъци и нерешени проблеми в областта на невротрансплантациите. Няма съвършена методика както и съвършен модел на „стволова клетка“ способна да се трансформира в нормално функционираща нервна клетка дори и след култивация. Евентуален отговор би дало едно рандомизирано, комбинирано с „плацебо“ мултицентрово проучване на влиянието на трансплантацията на хемопоеични стволови клетки, при увреждане на главния и гръбначния мозък.

По редица причини, включително и от етичен характер, такова проучване засега е трудно реализируемо.

References / Литература

1. Alvarez-Dolado, Garcia-Verdugo, J. Matco et al, 2003. Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons. *Nature* 425: 968-973.
2. Bianco P, Riminucci M, Grouthos S, Roby P. 2001. Bone marrow stromal stem cells, nature, biology and potential applications. *Stem cells* 2001;19:180-92.
3. Blau H.M., Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entry or function?. *BMJ* 2002; 325: 327-6.
4. Bjorson CR, Rietze RL, Reynolds BA. et al Turning brain into blood a haematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999: 289-534.7.
5. Cartleton A, Peterson L, Lanstord R, Alvarez -Bylla A. 2003. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat. Neurosci* 6:507-518.
6. Chin X. et al. 2002 Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts growth factors production. *J. Neurosci Res.* 69: 687-691.
7. Dezawa M, Hiroshi K, Mirio H. et al. 2004 Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J. of Clinic. Investigat.* 113;12,1701-1710.
8. Dezawa M, Takahashi I, Esaki M. et al. 2001 Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vivo differentiated bone marrow stromal cells. *Eur. J. Neurosci* 14:1771-1776.
9. Fairless A, Barnett B, Rossi F. 2005. Olfactory cells in the role in central neurons system repair. *Int. J. Biochem Cell. Biol.* 693-9, Vol.37(1).
10. Galli R, Borello U, Gritti A. et al. Skeletal myogenetic potential of human and mouse neural stem cells. *Nat. Neurosci* 2000: 3:986-91.
11. Goodell MA, Rozenweig M., Kim H. et al. Dye efflux still suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34+ antigen exist in multiples pieced. *Nat Med.* 1997;3:1337-45.
12. Goula E., Vail N., Wegens M. and Iross. GL 2001. Adult generated hippocampus and neocortical neuronis in macaques have a transient existence. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 98;10910-10917.
13. Hatlen M., Peterson B, Bowen W. et al. 1999. Central neurons system, neuronal migration. *Annu. Rev. Neurosci.* 22:511-539.

14. Hofstter E., Holmstrom A., Scheinhardt M. et al 2005. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation. *Nat. Neurosci.* 346-531. Vol.8(13).
15. Kolletto S., Spigel A., Peled A. et al. Rapid and efficient homing of human CD34(+), CD 38(-) low, CXCR4(+) stem cells and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID (B2 m(null) mice. *Blood.* 2001.;97:328-91.
16. Krause DS., Theise ND., Collector MI. et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cells. *Stem cell.* 2001; 105:369-77.
17. Karbanova E., Moury N., Kotingova L. et al 2004. Neural stem cells transplanted into intact brain as neurospheres form solid grafts composed of neurons, astrocytes and oligodendrocytes precursors. *Neurosci.* 9-15. Vol.35(1).
18. Kuehule I., Gondell MA., Wagers A. et al The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ.* 2002;325:327-6.
19. Lee C., Martin K., Zeen E et al. 2002. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J. Neurosci* 22:6639-6649.
20. Lundkvist J., Lendahl L., Larocca A. et al U. 2001. Norch and birth of glial cells. *Trends Neurosci* 24:492-494.
21. Morten C., Westerlung U., Mercy V. et al 2005. Development of neuronal networks from single stem cells harvested from the adult human brain. *J. Neurosurg.* 56.1182-1190.
22. Morshead CM., Benveniste P., Iaconi NN., Van der Kooy D. Hematopoietic competence is a rare property of neural stem cells that may depend on genetic and epigenetic alterations. *Nat. Med.* 2002;8 ; 268-73.
23. Peterson A., Lumelsky N., Studer L. et al. 2002. Stem cells in brain plasticity and repair. *Curr. Opin. Plarmed.* 2:34-42.
24. Sanchez-Ramos J.R., Gusella-DeAngelios G., Goletta M. et al 2002. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood. *J. Neurosci Res.* 69:880-843.
25. Ray J., Peterson N., Rossi F et al. 2002. Neural stem cells in the adult hippocampus In: *Neural stem cells for brain and spinal cord repair.* T. Zigova. Ey Snyder and Sanbeung P.R. Humman press Totama, New Jersey USA. 269-286.
26. Shen H., Cheng T., Olszak L. et al. CXCR-4 desensibilization is associated with tissue localization of haemopoietic progenitor cells. *J. Immunol* 2001; 168:5027-33.
27. Schonten F., Rooyo S., Watson S. et al. 2004. A review and rationale for the use of cellular transplantation as a therapeutic strategy for traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 1501-38. Vol 21(11).
28. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science.* 2002;297-2256-9.
29. Woodby D, Schwarz E.J., Prockop D.J. et al. 2000. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons *J. Neurosci Res.* 01:364-370.
30. Yoshimura S., Kitamura T., Fuyama R. et al 2003. IGF-2 regulates neurogenesis and degeneration in the dentate gyrus after traumatic brain injury. *J. Clin. Invest.* 112-1218-1226 doi. 1122/jci 2003.

Address for correspondence:

Assen Hadjianev, MD

Medical University Sofia

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“

1, G. Sofijsky str, 1431 Sofia

A MODIFIED TRANSSPHENOIDAL APPROACH IN PITUITARY ADENOMAS WITH MEDIAL CAVERNOUS SINUS EXTENSION: INSTRUMENTS AND TECHNIQUE

M. Marinov

*Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovskа“,
Medical University, Sofia*

SUMMARY

Background: To overcome some of the disadvantages of the conventional transsphenoidal approach in pituitary adenomas with lateral extension we have introduced an oblique modification of the operation. This report evaluates the usefulness of this technique.

Method: The nasal speculum was modified so that the projection of the blade ipsilateral to the cavernous tumor extension was shortened by 2 cm and positioned on the superior turbinate. The longer blade of the speculum was positioned in the sphenoid sinus. After submucosal posterior ethmoidectomy the area of visualization was widened in superolateral direction and a direct oblique view was obtained to the medial portion of the affected cavernous sinus, thus providing safe access to lateral extensions of pituitary adenomas.

Results: During the last 5 months 7 patients with cavernous extension of the pituitary adenoma underwent adenomectomy using the oblique transsphenoidal approach; in 4 of them with Grade 2 parasellar growth according to Knosp's classification a total gross removal was achieved. In the remaining 3 patients with tumor extensions lateral of the intracavernous carotid artery (Knosp Grade 3 and 4) radical excision was impossible. In 1/7 cases postoperative olfactory disturbances were observed.

Conclusion: The oblique transsphenoidal approach with the aid of a modified nasal speculum allows removal of low grade parasellar tumor extensions under direct view of the medial cavernous sinus. This could potentially enhance safety and efficiency of surgical removal of invasive pituitary adenomas.

Key words: *invasive pituitary adenoma, transsphenoidal approach, cavernous sinus*

МОДИФИЦИРАН ТРАНССФЕНОИДАЛЕН ДОСТЪП ПРИ ХИПОФИЗНИ АДЕНОМИ, ОБХВАЩАЩИ МЕДИАЛНИЯ КАВЕРНОЗЕН СИНУС: ИНСТРУМЕНТАРИУМ И ТЕХНИКА

M. Маринов

*Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“,
Медицински Университет, София*

РЕЗЮМЕ

Цел: С оглед преодоляване на някои от недостатъците на традиционния трансфеноидален достъп при хипофизни аденоми с параселарно разпространение ние въведохме в нашата практика модифицирана „кóса“ техника на достъпа.

Метод: Носният спекулум за трансфеноидална хирургия беше модифициран чрез скъсяване с 2 см на ипсилатералния на лезията бранш, който разполагахме върху горната конха. Върха на дългото рамо на спекулума поставяхме в сфеноидалния синус. Чрез последваща субмукозна задна

етмоидектомия хирургическото поле биваше разширявано в горностранична посока до получаване на директен зрителен контрол върху медиалната част на засегнатия от тумор кавернозен синус и осигуряване по този начин на по-безопасна туморна резекция.

Резултати: Седем пациенти с параселарна екстензия на хипофизни аденоми бяха оперирани с модифицирания достъп през последните 5 месеца; при 4 от тях, които имаха параселарно разпространение степен 2 по класификацията на Knosp се угаде цялостно отстраняване на тумора. При останалите 3 пациенти с разпространение на аденома латерално от интракавернозната сънна артерия (степен 3 и 4 по Knosp) това се оказа невъзможно. При 1 пациент бяха наблюдавани изразени следоперативни обонятелни нарушения.

Изводи: Косият трансфеноидален достъп посредством модифицирани назални спекулуми позволява отстраняването под директен зрителен контрол на аденоми с умерена параселарна експанзия. Това създава предпоставки за по-безопасно и потенциално по-радикално хирургическо лечение на инвазивните хипофизни аденоми.

Ключови думи: инвазивни хипофизни аденоми, трансфеноидален достъп, кавернозен синус

УВОД

Ендоназалният трансфеноидален достъп има характерни особености, включващи относително ограниченото поле и леко кбсата, отклоняваща се от средната линия траектория (5, 8, 24). Тези особености, в комбинация с ограничения от носния спекулум тесен и дълбок хирургически коридор могат да доведат до относително ограничен достъп към частите от тумора, които са инсилатерални на достъпа. Клетките на задния етмоидален синус допълнително ограничават видимостта на оператора към горно-латералната част на сфеноидалния синус. Въпреки опитите да се визуализира кавернозната екстензия на аденома с помощта на зъболекарско огледало или ендоскопи с ъглова оптика (поглед „зад ъгъла“), отстраняването на тумора се извършва „на сляпо“, без директен зрителен контрол върху съдържимото на кавернозния синус (11). Така, използването на ъглови кюрети и аспиратори за отстраняване на тумора около вътрешната сънна артерия крие рискове от сериозни оперативни усложнения (6). За преодоляване на тези недостатъци на класическия трансфеноидален достъп са предлагани разширени трансмаксиларни и трансетмоидални достъпи, които обаче не получиха широко разпространение поради факта, че са по-инвазивни и някои от тях изискват лицеви разрези (2, 7, 12, 15, 20). В редица микрохирургични патологоанатомични проучвания (12, 14, 22, 23) беше демонстрирано, че ендоназалният хирургически коридор е адекватен при кавернозна експанзия на хипофизните тумори, но при трансмаксилосфеноидален подход през латералната част на сфеноидалния синус. По-нови клинични разработки също сочат, че при повечето аденоми с латерална експанзия не са нужни обширни краниофациални остеотомии, а само задна етмоидектомия със или без ограничена контролатерална резекция на медиалния ръб на максилата (3,17).

Базирайки се на тези проучвания ние започнахме да прилагаме от началото на 2005 г. „диагонален“ трансфеноидален достъп със задна етмоидектомия при случаи с параселарна екстензия на хипофизни аденоми, като за целта изработихме модифицирани ендоназални спекулуми. В настоящата публикация се дава описание на използваната оперативна техника и инструментариум при оперативното лечение на 7 хипофизни аденоми.

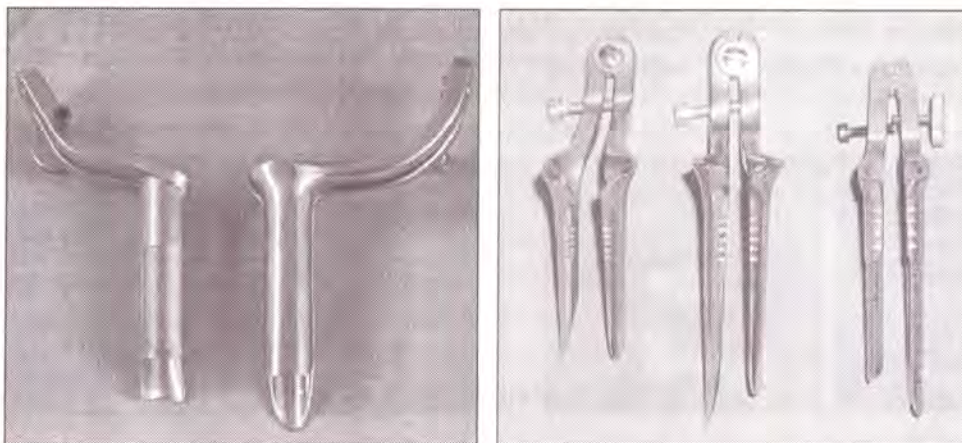
МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Използвайки модифицирания диагонал трансфеноидален достъп за периода април-юли 2005 г. в Клиниката по неврохирургия на УМБАЛ „Александровска“ оперирахме 7 пациенти с хипофизни аденоми (2 пролактинома, 2 соматотропинома и 3 несекретиращи), имащи параселарно разпространение над 2-ра степен по Knosp et al, 1993 (18). Определящо за избора на модифицирания достъп беше предимната долномедиална посока на туморна експанзия в кавернозния синус.

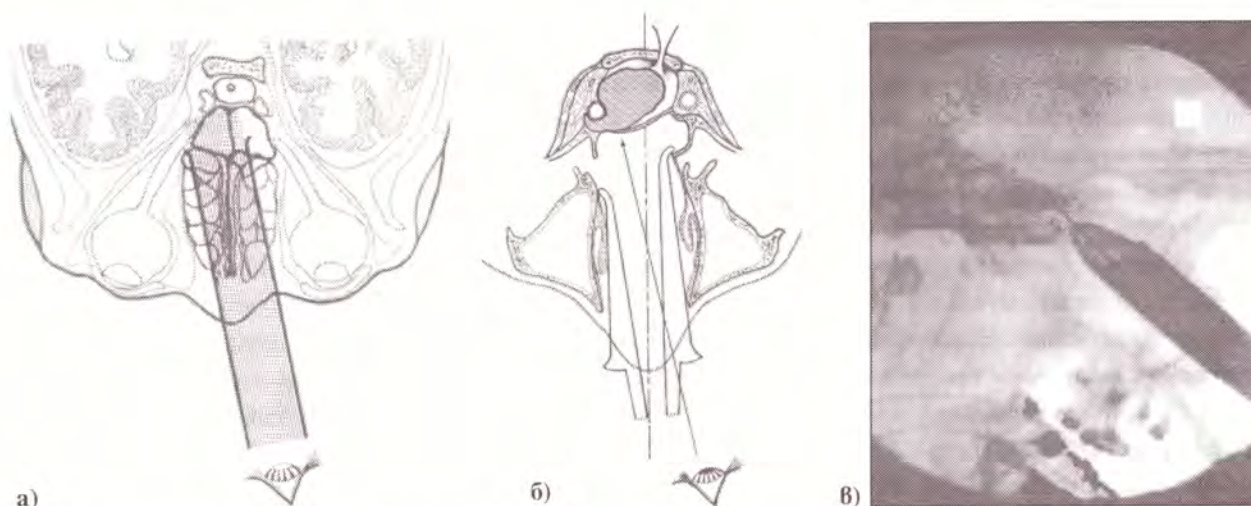
Модифицираните трансфеноидални спекулуми за случаи с левостранна и десностранна параселарна експанзия са показани на **Фиг. 1**. Върхът на лопатката, хомолатерална на латералната туморна екстензия е по-къс с 2 см от другата, която от своя страна е със стеснен връх с оглед разполагането ѝ в сфеноидалния синус.

Използувахме ендоназален подход с минимална дисекция на носната лигавица. За разлика от препоръчваният в литературата достъп през контралатералната на параселарно разрастване ноздра всички наши болни са оперирани през дясната ноздра, независимо от посоката на параселарен растеж и при използването на ляв или десен спекулум. В зоната на съчленение на сфеноидалния роострум с носната преграда мукозата се коагулира с биполарна коагулация, след което се прави вертикална инцизия до костта. Носната преграда с интактна лигавица върху нея се пречупва в този участък и избутва с медиалния бранш на спекулума на Killian по посока на контралатералната носна кухина. Мукозата върху кила на сфеноидната кост се елевира и избутва встрани до откриването на двата сфеноидни остиума. След закрепване и разтваряне на стандартния спекулум на Hardy се извършва предна сфеноидотомия. Дотук оперативната техника не се отличава от тази при стандартния ендоназален трансфеноидален достъп (1,13).

След максимално дисециране на лигавицата в областта на recessus sphenoidalіs откъм засегнатата страна с цел извършването на задната еммоидектомия в субмукозен план заменяме стандартния спекулум с модифицирания (**Фиг. 1**), като върхът на по-дългия му бранш се въвежда в сфеноидалния синус откъм страната без латерална туморна експанзия, а върхът на по-късата лопатка се поставя от страната на тумора върху еммоидалната конха от страната на кавернозното разпространение на агенома (**Фиг. 2 б, в**). В тази позиция спекулумът се разтваря внимателно, откривайки откъм късата страна костната повърхност на *concha superior*, която се резецира. Предната повърхност на така открития заден еммоидален синус се отваря широко, а лигавицата ѝ се отстранява, при което луменът на сфеноидалния синус и този на задните еммоидални клетки се съобщават в една обща кухина с донаместване, срединно-горизонталната траектория на спекулума се отклонява диагонално на около 10° от срединно-сагиталната плоскост на главата на болния (**Фиг. 2а**), при което в центъра на зрителното поле на оператора попада страничната част на сфеноидалния синус с костната проминенция на сънната артерия от страната на ексцентричното туморно разрастване. Това позволява достатъчно широко поле за отваряне на инферомедиалната част на КС, което започва със сваляне на костта върху него с помощта на инструмент на Керисон. При отварянето на дурата в тази област е важно хирургът да е ориентиран относно положението на интракавернозната част на вътрешната сънна артерия и нейното отношение към параселарния тумор. В нашата практика тази информация може да се добие с висока надеждност с помощта на интраоперативната навигация (21). След отваряне на дурата в тази област агеномната тъкан в инферомедиалната част на синуса се изражда спонтанно. След



Фиг. 1. Модифицирани спекулуми за диагонален трансфеноидален достъп с различна дължина на браншовете; върховете на дългия и късия браншовете са моделирани различно за целите на достъпа.



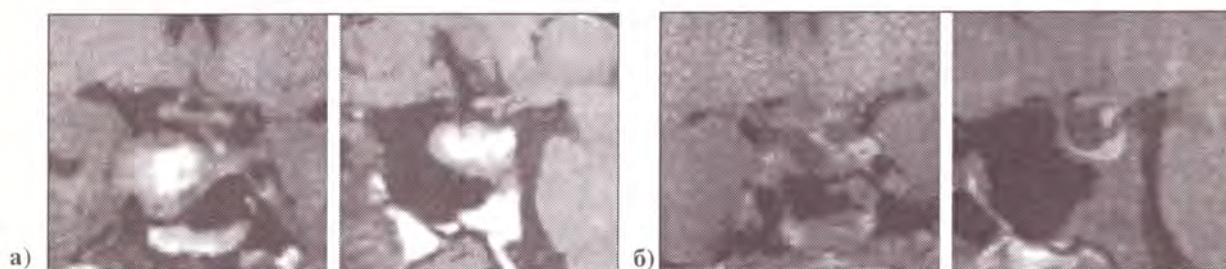
Фиг. 2 а) траекторията на достъпа и съобщаването на задните етмоидални клетки и сфеноидалния синус в едно общо пространство поставя каротидната промисия в центъра на зрителното поле на хирурга; б) дългият бранш на модифицирания ретрактор е поставен в лумена на сфеноидалния синус, а късият лежи извън него на височината на горната назална конха; в) интраоперативен флуороскопски контрол на позицията на асиметричния спекулум.

отстраняването ѝ рядко се наблюдава по-обилно венозно кървене, като последното обикновено се овладява след тампонада с хемостатичен материал. По-широкият модифициран достъп позволява отстраняване на интраселарната и интракавернозна част на тумора, при което се визуализира интракавернозната част на ВСА.

РЕЗУЛТАТИ

В 4 от случаите с предоперативна 2-ра степен на параселарна екстензия на тумора по Кноср, 1993 се удаде цялостно отстраняване на параселарната част на аденома (Фиг. 3), като при 2 от случаите кавернозният синус не беше инвазиран, а по-скоро компримиран от тумора и с интактна медиална стена. При останалите пациенти отстраняване на частта от тумора, разположена латерално от интракавернозната сънна артерия (степен 3 и 4 по Кноср, 1993) беше невъзможно. При случаите с отваряне на кавернозния синус не сме регистрирали усложнения, свързани с артериална лезия или травма на черепномозъчни нерви; при използване по протокол на автоложно фибриново лепило за херметизиране на дуралния дефект не бяха установени и случаи със слеоперативна назална ликворея. При 1/7 пациенти със сигурност бяха наблюдавани следоперативни обонятелни разстройства.

Поради краткия срок на проследяване при оперираните болни от тази серия не може да се анализира пълноценно ендокринологичният изход.



Фиг. 3. ЯМР на 20-годишен пациент с пролактином с десностранно параселарно разрастване: а) предоперативно изследване; б) контрол на 3-ти месец след операцията, сочещ морфологична ремисия на тумора.

ОБСЪЖДАНЕ

В днешни дни трансфеноидалната операция няма алтернатива като основен хирургически метод при лечението на хипофизните аденоми. Въпреки това, тя продължава да има някои недостатъци, ограничаващи нейната ефикасност и сигурност, в частност при параселарно разпространение на тумора. Ограниченият зрителен контрол и сляпото латерално кюретиране през време на туморната резекция в зоната на кавернозния синус крие от една страна рискове от сериозни хирургически усложнения, а от друга - възпрепятствува адекватната оценка относно постигнатата в края на операцията радикалност на туморната ексцизия и води до субоптимална туморна резекция. Модифицираните (разширени) трансфеноидални достъпи са разработени за преодоляване на тези ограничения чрез създаване на хирургически коридор, при който интракавернозната компонента на аденома се резецира под директен зрителен контрол (2, 3, 7, 12, 15, 17, 20). Повечето от тях обаче са твърде комплицирани и инвазивни, изисквайки различни по размер краниофациални остеотомии. Тъй като по време на поставяне на диагнозата повечето от хипофизните аденоми са с неголяма кавернозна инвазия или само компримират синуса без да инфилтрират медиалната му стена, е необходимо разработването на по-опростени, минимално инвазивни модификации на рутинно използвания трансфеноидален достъп.

Считаме, че описаният от нас достъп отговаря на тези изисквания. Първоначалният ни опит сочи, че модифицираният диагонален трансфеноидален достъп е полезно допълнение към арсенала от техническите прийоми при хирургическото лечение на хипофизните аденоми, в частност при тези, ангажиращи пространството между хипофизната жлеза и интракавернозната част на сънната артерия, т.е. долно-медиалната част на кавернозен синус. В сравнение с традиционния срединен трансфеноидален коридор траекторията на модифицирания достъп е по-адекватна на посоката на туморен растеж и прави възможни хирургическите манипулации по оста на параселарния тумор при директна видимост върху интракавернозната ВСА, оттук създавайки потенциално по-голям хирургически радикализъм и атравматичност. Ограниченият ни опит сочи, че агресивното дисециране и травматизиране на носната лигавица в горната трета на носната кухина и задните етмоидални клетки, както и неизвършването на задната етмоидектомия в субмукозен план крие реални рискове от увреждане на олфакторния невроепител с развитие и следоперативни обонятелни разстройства (16, 17).

За разлика от сходни трансназални достъпи нашата модификация не изисква фрактуриране на медиалната стена на максиларния синус или по-обширна максилотомия (12), нито костна резекция на контралатералната назална инцизура (3). Техниката ни на задна етмоидектомия е сходна с тази на Kitano & Taneda, 2001 (17) с тази разлика, че подходът ни е директен ендоназален, а не сублабиален трансриноскопичен, а отварянето на задните етмоидални клетки се прави след извършването на предната сфеноидотомия при използването не на стандартен, а на модифициран спекулум. Създаването на огледални модифицирани спекулуми за достъп към левия или десния кавернозен синус позволява отварянето на диагонален коридор към медиалния кавернозен синус при използване на по-удобният за оператора достъп през дясната ноздра независимо от страната на параселарна туморна експанзия. Това е допълнителна отлика на нашата оперативна модификация от описаните в литературата, където се препоръчва подход през ноздрата, контралатералната на параселарния тумор.

Отчитайки възможностите, които предоставя описаният по-горе модифициран трансфеноидален достъп следва да подчертаем, че той се оказва адекватен при малки параселарни експанзии (2-ра степен по Knosp), срещани рутинно в практиката. При по-обширно параселарно разрастване обаче, достигащо латерално от кавернозната сънна артерия (3-та и 4-та степени по Knosp) е необходима по-широка костна резекция за откриване на латералните участъци на кавернозния синус. В това отношение следва да се имат предвид възможностите както на разработваните напоследък ендоскопски трансназални достъпи към кавернозния синус (4), така и на транскраниалните подходи (9, 10, 19).

В заключение, модифицираният трансфеноидален достъп с използване на асиметричен назален спекулум е атравматичен и ефикасен при отстраняване на хипофизни аденоми с умерен параселарен

растеж, като позволява директна видимост върху медиалните части на кавернозния синус. Предстои натрупването на по-голям хирургически опит за обективна преценка на предимствата и недостатъците на тази оперативна техника.

References / Литература

1. Бусарски В: Ендоназален или сублабиален трансфеноидален достъп към турското седло. *Бълг Неврохир* 1995;3:10-13.
2. Anson JA, Segal MN, Baldwin NG, Neal D: Resection of giant invasive pituitary tumors through a transfacial approach: technical case report. *Neurosurgery* 1995;37:541-546.
3. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Ohba S, Ikawa F, Iida K, Yoshioka H: Transsphenoidal „cross court“ approach using slightly modified speculum to reach pituitary adenomas with lateral growth. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:1055-1058.
4. Cavallo LM, Cappabianca P, Galzio R, Iaconetta G, de Divitis E, Tschabitscher M: Endoscopic transnasal approach to the cavernous sinus versus transcranial route: anatomic study. *Neurosurgery* 2005;56[ONS Suppl 2]:ONS-379 - ONS-389.
5. Cook S, Smith Z, Kelly DF: Endonasal transsphenoidal removal of tuberculum sellae meningiomas: technical note. *Neurosurgery* 2004;55:239-246.
6. Ciric IS, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-237.
7. Couldwell WT, Sabit I, Weiss MH, Giannotta SL, Benzil DL: Transmaxillary approach to the anterior cavernous sinus: a microanatomic study. *Neurosurgery* 1997;40: 1307-1311.
8. Das K, Spencer W, Nwagwu CI, Schaeffer S, Wenk E, Weiss MH, Couldwell WT: Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of endonasal- transsphenoidal, sublabial-transsphenoidal, and transethmoidal approaches. *Neurol Res* 2001;51-54.
9. Dolenc VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery* 1997;41:542-552.
10. Eisenberg MB, Al-Mefty O, DeMonte F, Burson GT: Benign nonmeningeal tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1999;44:949-955.
11. Fahlbusch R, Buchfelder M: The transsphenoidal approach to invasive sellar and clival lesions. In: Sekhar LN, Janecka IP (eds): *Surgery of cranial base tumors*, New York, Raven Press, 1993, pp: 337-349.
12. Fraioli B, Esposito V, Santoro A, Iannetti G, Giuffre R, Cantore G: Transmaxillospheoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. *J Neurosurg* 1995;82: 63-69.
13. Griffith HB, Veerapen R: A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. *J Neurosurg* 1987;66:140-142.
14. Inoue T, Rhoton AL, Theele A et al: Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurgery* 1990;26:903-932.
15. Jakobsson KE, Petruson B, Elfvarson J et al: Results of the lateral rhinotomy approach in transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Br J Neurosurg* 1995;9:763-768.
16. Kim K-S, Choi Y-S, Kim HJ, Yoon J-H: The risk of olfactory disturbance from conchal plate injury during ethmoidectomy. *Am J Otolaryngol* 2003;17:307-310.
17. Kitano M, Taneda M: Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. Technical note. *J Neurosurg* 2001;94:999-1004.
18. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993;33(4):610-618.
19. Krishi AF, Fuentes-Pinillos A: Treatment of invasive pituitary adenomas. *Seminars in Neurosurgery* 2001;12:321-331.
20. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH: The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 1992;31:1008-1014.
21. Marinov M, Bussarsky V, Romansky K, Bussarsky A, Stoyanchev N, Kounin G, Tonchev Z, Enchev Y, Djendov St: Neuronavigational and endoscopic assistance in transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *Bulg Neurosurg* 2003;8:28-35.
22. Rhoton AL Jr, Harris FS, Renn WH: Microsurgical anatomy of the sellar region and cavernous sinus. *Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study. Clin Neurosurg* 1977;24:54-85.
23. Rhoton AL Jr: The sellar region. *Neurosurgery* 2002;[Suppl 1]:335-374.
24. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R: Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: An assessment of efficacy, safety and patient impressions. *J Neurosurg* 2003;98:350-358.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Д-р М. Маринов, д.м.

Клиника и Катедра по Неврохирургия,

УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет София,

ул. „Г. Софийски“ № 1, 1431 София

Email: marinmarinov@yahoo.com

SURGICAL TREATMENT OF TRIGEMINAL SCHWANNOMAS

V. Gerganov, K. Romansky, V. Karakostov, L. Noutchev, St. Djendov

*Department of Neurosurgery, University Hospital Alexandrovska,
Medical University - Sofia*

ABSTRACT

Trigeminal schwannomas are very rare benign brain tumors. Their current surgical treatment is directed towards achieving total tumor removal, while preserving intact neurological functions. The complexity of these lesions necessitates a careful selection of the surgical approach.

The goal of this study is to demonstrate our strategy of treatment of trigeminal schwannomas, as well as to discuss the most commonly used skull base approaches.

Surgical approaches should be selected individually and the possibility of total tumor removal with minimal morbidity should be considered. Best results are achieved with the most familiar to the surgeon approach.

Key words: *trigeminal schwannoma, surgical treatment, skull base approach, cavum Meckeli*

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТРИГЕМИНАЛНИТЕ ШВАНОМИ

В. Герганов, К. Романски, К. Каракостов, Л. Нучев, Ст. Джендов

*Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Александровска“,
Медицински Университет-София*

РЕЗЮМЕ

Тригеминалните шваноми са много редки доброкачествени мозъчни тумори. Съвременното им лечение включва не само тотална екстирпация, а и съхранение на функцията на мозъчните структури. Комплексната им структура налага внимателен избор на оперативен достъп.

Целта на настоящото проучване е, използвайки за пример един клиничен случай, да се представи нашия подход при лечението им и да се анализират алтернативните достъпи и резултати.

Хирургичният достъп трябва да се избира според данните от образните изследвания и да осигурява възможност за тотална туморна екстирпация при минимален морбидитет. Оптимални резултати се постигат с достъпа, който хирурга владее най-добре.

Ключови думи: *тригеминален шваном, оперативно лечение, базален достъп, cavum Meckeli*

Шваномите на тригеминалния нерв (ТШ) са най-честите невестибуларни шваноми - 0,8- 8% от всички интракраниални шваноми и 0,07- 0,3% от мозъчните тумори (3,10,21). ТШ са бавно растящи доброкачествени тумори, произлизащи от Швановите обвивки на коренчетата на тригеминалния нерв, ganglion Gasseri или едно от трите разклонения на нерва. Съответно, те ангажират задната черепна ямка (ЗЧЯ), средната черепна ямка (СЧЯ) или пропагират екстракраниално. Големите шваноми често ангажират повече от една област (21).

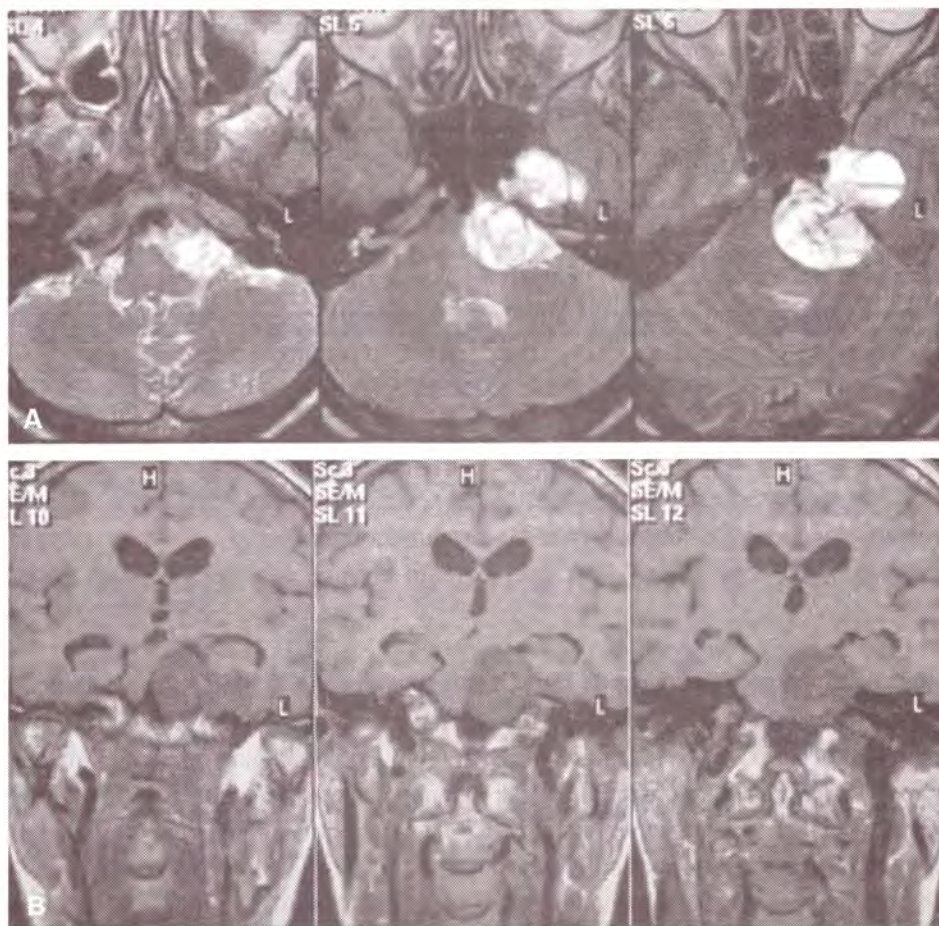
Напредъкът в хирургията на черепната основа през последните десетилетия доведе до промяна в подхода при лечението на ТШ. Целта е не само екстирпацията им, а и съхранението и/или възстановяването на функцията на черепномозъчните нерви (3,20). Постигането на тази цел налага внимателен избор на оперативен достъп.

През последните 15 г. старшият автор (КВР) е оперирал 4 болни с тригеминални шваноми. Целта на настоящето проучване е, въз основа на нашия опит и литературните данни, да представим алтернативните подходи и резултати от хирургичното лечение на тези редки тумори.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Болната ЗАК, 51 г., бе приета в клиниката с оплаквания от намалена чувствителност и чувство за „мравучкане“ в лява лицева половина, нестабилна походка и интермитентно главоболие с давност около 4 месеца. При неврологичния преглед се установи лезия на V-и ЧМН вляво, включваща хипестезия и парестезия по трите клона, атаксия и умерено изразен вестибуларен синдром. От обрзните изследвания: данни за голяма туморна формация, с максимален диаметър над 4 см, локализирана супра- и инфратенториално (фиг. 1А, В), узурираща върха на пирамидата (фиг. 2).

С оглед големият размер на формацията се реши на първи етап да се декомпримира мозъчния ствол, като се отстрани инфратенториалната туморна част. Направи се ретросигмоидна субоципитална краниектомия вляво и след минимално екартиране на малкомозъчната хемисфера се попадна на туморната формация, която бе с характеристика на шваном. Туморната капсулата бе интимно срастнала с коренчетата на тригеминалния нерв. N. trochlearis бе локализиран рострално от тумора, а n. oculomotorius преминаваше по медиалната му повърхност. След осъществяване на туморна екзентерация и дисекция от околните структури, инфратенториалната туморна част се екстирпиратотално. Съхрани се цялостта на ЧМН, включително и на част от влакната на V-ия ЧМН. Постоперативно настъпи постепенно подобрене в походката, но хипестезия в зоната на V-ЧМН бе утежнена. Вторият етап от лечението се осъществи след 3 месеца. След темпоробазална

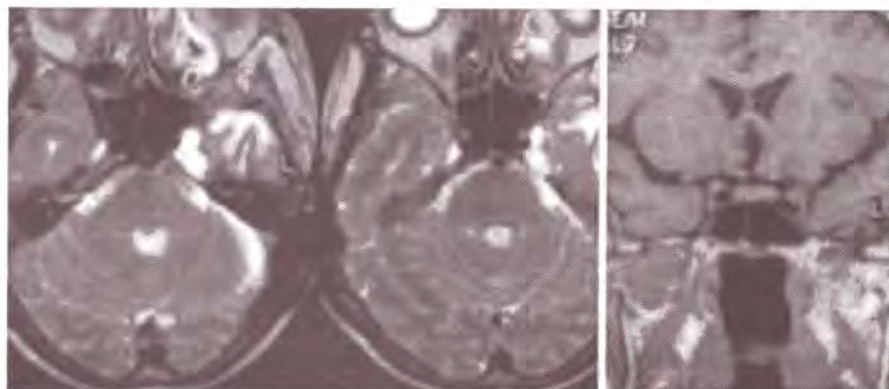


Фиг. 1 А, В- МРТ изследване: нехомогенна структура, предимно хиперинтенсна при T1 и хипоинтенсна при T2. Шваномът ангажира савит Meckel и по хода на тригеминалния нерв пропазира в левия понтоцеребеларен ъгъл, достига нивото на medulla oblongata и компримира ствола.

краниотомия и зигоматична остеотомия, интрадурално се елевира темпоралния дял и се достигна туморната формация. Установи се, че шваномът произлиза от тригеминалния ганглий и се разпространява между двата листа на дурата матер. Туморът се състоеше от голяма кистична част и плътен участък, който бе неаспирабилен и кървящ, но с добър арахноиден план. Формацията пропагираше към ЗЧЯ през *rogo trigeminalis* и ерозиращия връх на пирамидата. Липсата на интракавернозна туморна част и допълнителното пространство, създадено от еродирания пирамиден връх, позволиха да се постигне тотална туморна екстирпация, без ятрогенни увреждания. При последният контролен преглед, 1г. след операцията, болната е в много добро общо състояние, с лицева хипестезия и лека атаксия (фиг. 3).



Фиг. 2. КТ с костен прозорец: изразена костна деструкция в областта на *foramen rotundum* ляво.



Фиг. 3. Контролен посоперативен МРТ 1г. след операцията: тотална туморна екстирпация

ДИСКУСИЯ

За първи път ТШ са описани от Dixon през 1846 г. (3). Публикуваните досега в литературата случаи са над 500 (10,21).

През 1955 г. Jefferson (12) представя схема за класифицирането им, съобразно локализацията на тумора: тип А- в СЧЯ, тип В- в ЗЧЯ и тип С- ангажиращ и двете ямки. По-късно към класификацията се добавя четвърта категория- тип D, с екстракраниална пропация. Тези шваноми произлизат от интракраниалните клонове на нерва и прорастват екстракраниално през *fissura orbitalis superior*, *foramen rotundum* или *foramen ovale*, и ангажират инфратемпоралната ямка, орбитата, параназалните синуси или назофаринкса (2). Сходна е класификацията на Day et Fukushima (6), съобразно сегмента от нерва, от който произлиза: ганглиен, коренчев тип, тип „пясъчен часовник“ и периферен тип. Най-чести са туморите тип А (47- 50%), следвани от тип В (23- 30%), тип С (20- 23%) и тип D (1- 7%).

Клиника

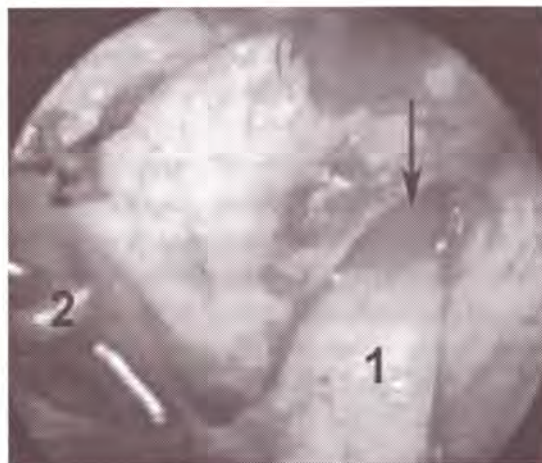
ТШ възникват почти винаги от сетивните влакна на V ЧМН. При болшинството от болните се установяват различни по степен тригеминални симптоми: хипестезия в 74- 90%, тригеминална болка- 25- 34%, намален корнеален рефлекс- 54- 82% (4,5,10,21). Според Day et Fukushima (6), атрофията на дъвкателната мускулатера също е чест симптом- до 60%. При нарастването им към клиничната картина се добавят прояви от страна на съседните ЧМН, от мозъчния ствол или церебелума (16,21).

Наличието на малигнени варианти на ТШ е спорно. Честотата им варира от 0% (7) до 2,5% (17), дори 7,9% (21).

Микроанатомия на *Sacrum Meckeli*:

Sacrum Meckeli е дурален рецесус, създаващ комуникация между ЗЧЯ и задно- медиалната част на СЧЯ (3). Овалният *rogo trigeminus*, през който преминава V ЧМН, се намира непосредствено

под sinus petrosus superior (фиг. 4). Cavern Meckeli се разширява в предна посока, подобно на трипръстна ръкавица, като покрива коренчетата, ганлия и периферните разклонения на V ЧМН до изходните им форамини. Напред достига нивото на sella turcica, латерално- до foramen ovale, а нагоре- до средата на sinus cavernosus. Дурата на ЗЧЯ е инвагинирана под СЧЯ, покривайки стените на кавума, което формира план за дисекция латерално между двата дурални слоя. Този план е анатомичната основа на екстрадуралния достъп до cavern Meckeli.



Фиг. 4. Ендоскопски оглед на прехода на n. trigeminus от задната в средна черепна ямка (1- n. trigeminus; 2- n.abducens; с черта е означен porus trigeminalis).

Оперативно лечение:

Най големите серии публикувани в литературата, са на Таһа et al., включваща 15 болни (23), на Pollack et al.- 16 (18), Al Mefty et al.- 25 (3), Sarma et Sekhar- 26 (21), Yoshida et Kawase- 27 (25), Samii et al.- 27 (20), Day et Fukushima- 38 (6), Dolenc V- 44 (7), Goel et al.- 73 (10) и Kopovalov Al- 120 (14).

Тоталната екстирпация е цел на лечението на ТШ. Субтоталната екстирпация не само повишава вероятността от рецидив, но повишава и риска от постоперативни хеморагии в туморното ложе (20).

Честотата на рецидивите варира от 0 до 13%. Според някои автори тя достига 50% при прилагане на конвенционални хирургични достъпи (5,15,17,23). Таһа et al., (23) сравняват две групи от болни, оперирани с конвенционални (17 операции) или базални достъпи (10 операции). Честотата на рецидивите във втората група е значително по-ниска (10% и 65%, респективно), при сходен морбидитет. Рецидивите произлизат най-често от латералната стена на кавернозния синус (83%), cavern Meckeli и porus trigeminus (67%). Редица автори смятат, че „рецидивите“ са всъщност нарастване на рецидуални туморни части, неекстирпирани поради неадекватния оперативен достъп.

Всичко това налага внимателен избор на оперативен достъп, съобразно конкретните характеристики на тумора.

Конвенционалните достъпи, като фронтотемпорален транссилвиев, субтемпорален интрадурален, субтемпорален трансстенториален или ретросигмоиден, се предпочитат от редица автори (1, 5, 20, 26). Други хирурзи изтъкват предимствата на базалните достъпи. Сравнени с конвенционалните, те позволяват по-добър достъп до тумора, множество работни ъгли без нужда от мозъчна ретракция и възможност за тотална екстирпация при нисък морбидитет. Според Day et Fukushima (6) екстрадуралните достъпи съхраняват венозния дренаж и намаляват нуждата от мозъчна ретракция, а самата ретракция се осъществява при протекцията на дурата.

Независимо от предпочитания достъп, принципите на оперативната екстирпация на ТШ са: 1. Минимална мозъчна ретракция, 2. Туморна екзентерация, 3. Внимателна дисекция на туморната капсула, 4. Съхраняване на неангажираните фасцикули на V ЧМН.

Тип А:

При ТШ тип А класическите достъпи са интрадурален субтемпорален и фронтотемпорален интрадурален (1,5,17,18,26). Samii et al. (20) използват трансилвиев достъп при тумори с предимна локализация в СЧЯ. Зигоматичната остеотомия намалява нуждата от ретракция на темпоралния дял (20,23).

Sarma et Sekhar (21) отдават предпочитание на преднолатералните достъпи. При шваноми с кавернозна или прекавернозна локализация прилагат фронтотемпорална краниотомия, орбитал-

на или орбитозигоматична остеотомия и интрадурален транссилбиев или екстрадурален достъп, а при кавернозни и посткавернозни тумори- зигоматична остеотомия и субтемпорален достъп. Day et Fukushima (6) изтъкват предимствата на екстрадуралния преден темпорополарен достъп при периферни или интракавернозни шваноми. Dolenc V (7) също препоръчва фронтотемпорален екстрадурален достъп при всички ТШ, с изключение на тези, произхождащи от коренчетата на нерва.

При малки шваноми тип А или при ограничено пропазиране в ЗЧЯ, Goel et al., (10) прилагат с много добри резултати инфратемпоралния интердурален достъп. Savim Meckeli се достига след изпилване и разширяване на *foramen ovale*. Шваномът се резецира след дисекция между двата листа на дурата. През дилатирания савим туморът може да се проследи в ЗЧЯ. При по- големи тумори тип А и тип С авторите прилага т.нар. базолатерален субтемпорален достъп, който включва отстраняване на част от външния слухов канал и на горната 1/3 на мастоида.

ТШ най- често не обхващат, а дислоцират каротидната артерия в петрозния или кавернозните ѝ сегменти, което позволява съхраняването ѝ дори при радикална екстирпация. Ако ангиографското изследване покаже, че артерията е стеснена, в съображение влиза осъществяването на каротиден байпас (20,23).

Tum B:

Според почти всички автори оптимален достъп е ретросигмоидният (1, 3, 20, 26). Различен е подходът на Sarma et Sekhar (21). Те използват транспетрозни достъпи дори при малки ТШ, твърдейки че те осигуряват по- добър достъп до тумора и благоприятстват съхраняването на неангажирани фасцикули на V ЧМН

Tum C:

При шваноми тип пясъчен часовник (тип С) предния петрозен достъп (13), включващ допълнителна епидурална резекция на петрозния апекс, предоставя широк достъп до тумора и петроклиноидната област. При минимална ретракция могат да се достигнат предната повърхност на понса, началните сегменти на VI, VII и VIII ЧМН, както и 1,5см от базиларната артерия, под тригеминалните коренчета (9, 13, 23).

ТШ, които остават краниално от VII- VIII ЧМН могат да се екстирпират чрез субтемпоралния трансенториален достъп (8, 26). При смесените шваноми тип пясъчен часовник много автори прилагат комбинирания петрозен достъп (3, 19, 20). Sarma et Sekhar (21) препоръчват достъп, включващ частична лабиринтектomia и петрозна апицектomia или друг транспетрозен достъп, в зависимост от локализацията на тумора. Авторите постигат тотална екстирпация в 100%, като само при 1 болен прибягва до двуетапни операции.

Според нашия опит големите шваноми тип пясъчен часовник с нисък морбидитет могат да се резецират на два етапа- чрез ретросигмоиден и субтемпорален достъпи.

Tum D:

Шваномите с инфратемпорално разрастване, са най- редки и екстирпацията им е свързана с редица трудности. Pollack et al. (18) постигат тотална екстирпация, използвайки комбинирания фронтотемпорален- инфратемпорален достъп. Yoshida et Kawase (25), след темпорална краниотомия и зигоматична остеотомия, резецират пода на СЧЯ, което раширява достъпа до инфратемпоралната туморна част. Samii et al. (20) постигат тотална екстирпация с помощта на екстрадурален субтемпорален- инфратемпорален достъп през преаурикуларна- инфратемпорална кожна инцизия. Според Day et Fukushima (6) комбинираният преаурикуларен- инфратемпорален достъп осигурява най- широк достъп.

Поради трудната им достъпност и срастване към околните структури тотална екстирпация при тези шваноми е възможна при около 50% (2).

РЕЗУЛТАТИ

Ятрогенна трайна увреда на тригеминалния нерв е често наблюдавана в по-старите серии (24). В серията на Bordi et al. (5) функцията на нерва е загубена при всички болни. В серията на Pollack et al. (18) 7 болни са с трайна хипестезия. При тях постоперативната корнеална анестезия е сериозен рисков фактор и налага внимателно третиране.

Прилагането на базални достъпи и атравматична микрохирургична техника при дисекцията на фасцикулите на V ЧМН позволява съхраняването, дори подобриенето на функцията им (3). Хирургичното отстраняване на ТШ води до облекчаване на болковия синдром в голям процент от случаите (10,21). По-ниски са шансовете за намаляване на тригеминалната хипестезия. В серията на Dolenc V (7) при 10 болни тя е усилена, при 9 е непроменена и при 11 е подобрена.

Диплопията, дължаща се на компресия на очевдвигателен нерв, също се повлиява позитивно от хирургията. В серията на Day et Fukushima (6), 5 пациента са били с диплопия от лезия на n. abducens. При проследяването им постоперативно всички са възстановени напълно. Симптомите от компресия на ствола или церебелума изчезват напълно след лечението (7).

Основен фактор, определящ изхода от лечението на ТШ е размерът им. В подкрепа на това са резултатите на Goel et al. (10), в чиято серия едва половината от болните са с шваноми под 4 см. Екстирпацията им не е довела до „граматичното“ подобрене на диплопията, описвано от други автори.

Тотална екстирпация се постига в 50- 100%. Al Mefty et al. (3) анализират резултатите си според типа на ТШ. Тотална екстирпация се постига в най-висок процент при тип А- 88%, следван от тип В- 81% и тип С- 71%

С оглед намаляване на морбидитета, Sindou и Pelissou (22) екстирпират тотално 50% от шваномите, с резидуални части в понтоцеребеларния ъгъл, петрозния апекс, кавернозния синус или в близост с важни ЧМН. Dolenc V (7) съобщава за 100% честота на тотална екстирпация при нулев морталитет и липса на сериозен постоперативен морбидитет.

Основните препятствия за хирургичен радикализъм, са неадекватен достъп, ангажиране на кавернозния синус и срастване към мозъчния ствол (20).

Алтернативна форма на лечение при малките шваноми е радиохирургията. Huang et al. (11) представят серия от 16 ТШ, третирани с гама- нож. Проследяването им за 44 месеца демонстрира намаление на тумора при 9 и липса на нарастване при 7 болни. Според Al Mefty et al. (3), радиохирургията има място като адювантна терапия при резидуални или рецидивиращи тумори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТШ са комплексни базални лезии, чието оперативно лечение трябва да бъде индивидуализирано. Хирургичният достъп трябва да се избира според данните от образните изследвания и да осигурява достатъчно широк достъп до тумора, възможност за тоталната му екстирпация и за съхраняване на околните структури. Оптимални резултати се постигат с достъпа, който хирурга владее най-добре.

References / Литература

1. Бусарски В: Микрохирургия на черепно-мозъчната основа. Дисертация за присъждане на научната степен „Доктор на медицинските науки“, София 1996
2. Akhaddar A, Mostarchid BE, Zrara I, Boucetta M: Intracranial Trigeminal Neuroma Involving the Infratemporal Fossa: Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery* 50: 633-638, 2002
3. Al Mefty, Ayoubi S, Gaber EM: Trigeminal schwannomas: removal of dumbbell-shaped tumors through the expanded Meckel cave and outcomes of cranial nerve function. *J Neurosurg* 96:453-463, 2002
4. Beges C, Revel MP, Gaston A, et al.: Trigeminal neuromas: assessment of MRI and CT. *Neuroradiology* 34: 179- 183, 1992
5. Bordi L, Compton J, Symon L: Trigeminal neuroma. A report of eleven cases *Surg Neurol* 71, 272- 276, 1989
6. Diaz Day J, Fukushima T: The Surgical Management of Trigeminal Neuromas. *Neurosurgery* 42: 233-241, 1998
7. Dolenc VV: Frontotemporal epidural approach to trigeminal neurinomas. *Acta Neurochir* 130:55-65, 1994
8. El-Kalliny M, van Loveren HR, Keller JT, et al: Tumors of the lateral wall of the cavernous sinus. *J Neurosurg* 77:508-514, 1992

9. Friedman RA, Pensak ML, Osterhaus D, et al: Trigeminal schwannomas: the role of the neurotologist in multidisciplinary management *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 355- 360, 1999
10. Goel A, Muzumdar D, Raman C: Trigeminal Neuroma: Analysis of Surgical Experience with 73 Cases. *Neurosurgery* 52: 783- 791, 2003
11. Huang CF, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas. *Neurosurgery* 45: 11-16, 1999
12. Jefferson G: The trigeminal neurinomas with some remarks on malignant invasion of the gasserian ganglion. *Clin Neurosurg* 1: 11-54, 1955
13. Kawase T, Shiobara R, Toya S: Anterior transpetrosal-transstentorial approach for sphenopetroclival meningiomas: surgical method and results in 10 patients. *Neurosurgery* 28: 869-876, 1991
14. Konovalov A: Comment to: Goel A, Muzumdar D, Raman C: Trigeminal Neuroma: Analysis of Surgical Experience with 73 Cases. *Neurosurgery* 2003, 52: 792
15. Lesoin R, Rousseaux M, Villette L, et al: Neurinomas of the trigeminal nerve. *Acta Neurochir* 82: 118-122, 1986
16. Martini D, Har-El G, Johnson C: Trigeminal neurinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 652-654, 1994
17. McCormick PC, Bello JA, Post KD: Trigeminal schwannoma. Surgical series of 14 cases with review of the literature. *J Neurosurg* 69: 850-860, 1988
18. Pollack IF, Sekhar LN, Jannetta PJ, et al: Neurilemmas of the trigeminal nerve. *J Neurosurg* 70: 737-745, 1989
19. Samii M, Ammirati M: The combined supra-infratentorial presigmoid sinus avenue to the petro-clival region: surgical technique and clinical applications. *Acta Neurochir* 95: 6-12, 1988
20. Samii M, Migliori MM, Tatagiba M, et al: Surgical treatment of trigeminal schwannomas. *J Neurosurg* 82: 711-718, 1995
21. Sarma S, Sekhar LN, Schessel DA: Nonvestibular Schwannomas of the Brain: A 7-Year Experience. *Neurosurgery* 50, 437- 446, 2002
22. Sindou M, Pelissou I: Trigeminal neurinomas. A special type of cavernous sinus tumors, in Dolenc VV (ed): *The Cavernous Sinus. A Multidisciplinary Approach to Vascular and Tumorous Lesions*. Wien: Springer-Verlag, 1987, pp 355-376
23. Taha JM, Tew JM Jr, van Loveren HR, et al: Comparison of conventional and skull base surgical approaches for the excision of trigeminal neurinomas. *J Neurosurg* 82: 719-725, 1995
24. Yasui T, Hakuba A, Kim SH, et al: Trigeminal neurinomas: operative approach in eight cases. *J Neurosurg* 71: 506-511, 1989
25. Yoshida K, Kawase T: Trigeminal neurinomas extending into multiple fossae: surgical methods and review of the literature. *J Neurosurg* 91: 202-211, 1999
26. Visot A, Derome P, De Leon JLM: Sphenocavernous and infratemporal trigeminal neurinomas: surgical series of 15 cases. *Skull Base Surg* 3: 142-149, 1992

Адрес за кореспонденция:

Д-р Венелин М. Герганов

Клиника по неврохирургия

УМБАЛ „Александровска“

Катедра по неврохирургия, Медицински Университет

Ул. „Св. Г. Софийски“ I, София 1431

Тел: 9230/ 541

e-mail: venelingerganov@hotmail.com

THE DISC HEIGHT IN SPONDYLOTIC MYELOGRADICULOPATHY: CLINICAL SIGNIFICANCE AND CHANCES FOR CORRECTION

*V. Karakostov, V. Bussarsky, L. Tatartchev, A. Bussarsky, P. Genov, L. Nutchev
Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovka“
Chair of Neurosurgery, Medical University - Sofia, Bulgaria*

ABSTRACT

The authors present their preliminary experience with operative interventions with spinal intercorporeal implants in patients with spondylotic myelogramy. The clinical material includes 27 operative procedures in the cervical and lumbar regions for 6 months period. The data from the preoperative conventional radiographic, CT and MRI examinations as well as the preoperative and postoperative imaging control. All patients were followed-up postoperatively on the 8-th and 12-th weeks with clinical and imaging /radiography, CT, MR/ examinations. The results demonstrate clinical improvement in % of cases and no significant morbidity.

ВИСОЧИНАТА НА ДИСКА ПРИ СПОНДИЛОЗНАТА МИЕЛО-РАДИКУЛОПАТИЯ: КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОРЕКЦИЯ

*В. Каракостов, В. Бусарски, А. Татарчев, А. Бусарски, П. Генов, А. Нучев
Клиника по Неврохирургия, Университетска болница „Александровска“; Катедра
Неврохирургия, Медицински Университет - София*

РЕЗЮМЕ

Авторите представят първоначалния си опит от оперативни интервенции при пациенти със спондилозна миело-радикулопатия, при които са поставени спинални интеркорпорални импланти. Клиничният материал включва 27 оперативни интервенции в шийната и лумбална области за период от 6 месеца. Анализирани са както предоперативно проведените конвенционални рентгенови, КТ и МР образни изследвания, така и интра- и пост-оперативно проведените рентгенови, КТ и МР контрол. При всички пациенти е направено и ранно катамнезно клинично проследяване на 8 и 12 седмици от оперативната интервенция, съпроводено с рентгеново, КТ и МР визуализиране.

ВЪВЕДЕНИЕ

Дегенеративната Дискова Болест /ДДБ/ - е състояние на биохимични и последващи морфологични промени в структурата, както на фиброзната пръстен така и на пулпозното ядро, които довеждат до патологични промени на едно или повече нива на гръбначния стълб. В периода непосредствено след раждането на всеки човек комплексът от пулпозно ядро-фиброзен пръстен на между-прешления диск съдържа около 80% вода и 20 % белтъчни структури. Прогресивно във времето и особено в периода след 40-годишна възраст тези биохимични промени придобиват по-стръмен ход на развитие. Намаленото количество вода в компонентите на междупрешления диск довежда до промени в еластичността и структурата както на фиброзната пръстен така и на пулпозното ядро. Макроскопски тези промени се изразяват в постепенно странично бърбовидно деформиране форма-

та на диска и последващо намаляване на неговата височина. Тези морфологични промени довеждат до намаляване на еластичността и амортизиращите функции на междупрешленния диск, а впоследствие до: а) създаването на микро, а по-късно и макро-пукнатини във фиброзния пръстен и създава на условия за образуването на дискови хернии и б) промените във формата и височината на диска довеждат до активиране натрупването на костна субстанция в граничната зона /хрущял-прешленно тяло/ и до формирането на остеофити. Патологичните промени имат своите чисто анатомични измерения: снижени дискови пространства, намалени и деформирани интервертебрални отвори, хипертрофия и деформация на артикуларните израстъци, патологична подвижност и нестабилност на прешленните тела, както и развитието на тежка сагитална или латерална листеза. (Фиг.1-2)

Мекотъканните или костни компресии върху гръбначномозъчните структури, като следствие на гореописаните дегенеративни промени, довеждат до развитието на миело-радикулопатни прояви. При голяма част от болните с миело-радикулопатия, при които се налага провеждането на различни оперативни интервенции, е показано поставянето на спинални импланти за възстановяване височината на диска и междупрешленните отвори, както и за реализирането на стабилна фузия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящият клиничен материал включва 27 случая при които са проведени оперативни интервенции /дискектомии, остеофитектомии, спинални стабилизации при сагитална и латерална спондилолистеза I тип и корпектомия при туморна метастаза в тялото на прешлен/ с поставяне на спинални импланти. При 21 от случаите са поставени т.н. клетки /cages/, при 4 - лумбални фузери и при един случай е заместено тялото на Th₁ лумбален прешлен с имплант тип VBR /vertebral body replacement - Ulrich.

Индикации: Индикациите за оперативните интервенции при които се препоръчва поставянето на спинални импланти са а) дегенеративна дискова болест, б) спондилолистеза, в) спинална нестабилност, г) коригираща спинална хирургия.

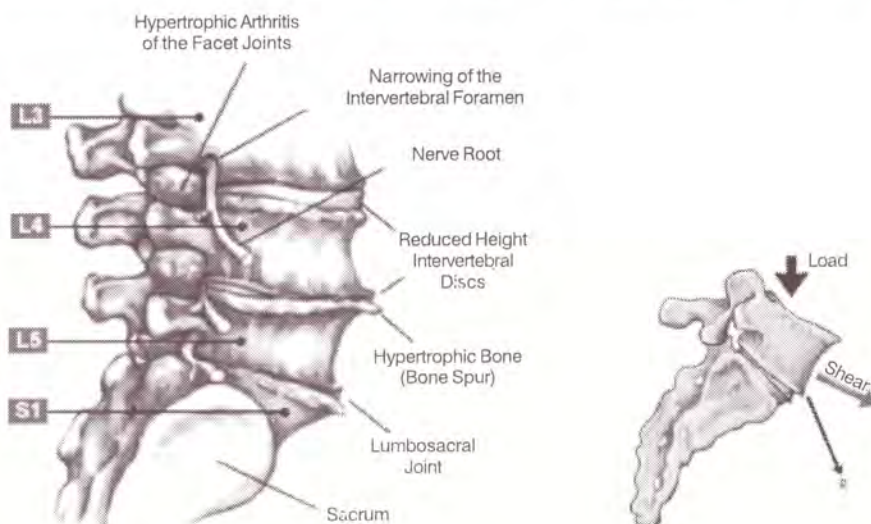
Използвани оперативни техники:

а) при интервенции в шийната област /C₂ - C₇/ е използвана - предна шийна дискектомия - остеофитектомия и последваща стабилизация с клетка /ACCS-Anterior Cervical Cage System -

б) при интервенции в лумбалната област L₁ - S₁ е използвана оперативна техника на задна лумбална дискектомия - остеофитектомия и последваща стабилизация с фузери. /PLIF-Posterior Lumbar Interbody Fusion, TLIF-Transforaminal Interbody Fusion.

Използваните видове импланти са:

а) при интервенции в шийната област /C₂ - C₇/ - фиброкарбонови клетки /PEEK -



Фиг.1 и 2. Дегенеративни промени в лумбалния гръбнак /условия за последваща нестабилност/

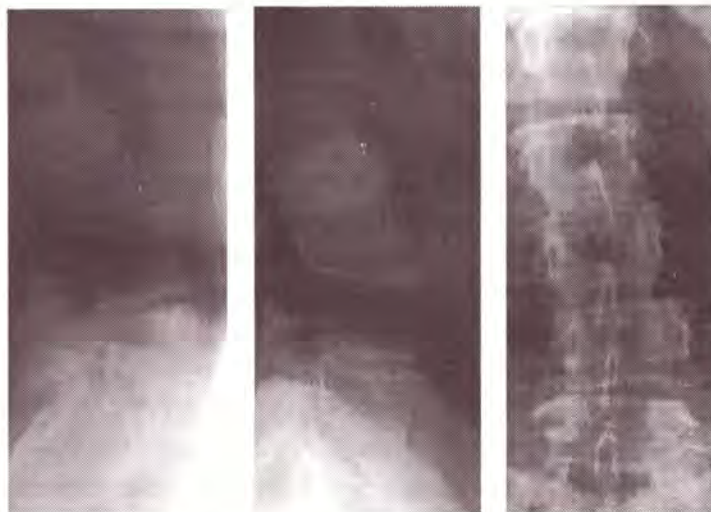
polyetheretherketone polymer / - стандартен и ъглов вариант, както и осъществяващи фузия костни импланти като пълнеж за сърцевината на клетките (синтетични косни субстанции - ChronOS™/tricalcium phosphat/, хетероложни костни субстанции - OSTEOTECH, автоложни косни субстанции - костни трици - парчета от пациента /при дрелиране или работа с керисон върху остеофитите.

б) при интервенции в лумбалната област /L₁-S₁/са; лумбални фузери при заден достъп и лумбален имплант тип VBR /vertebral body replacement/ тип Ulrich - при преднолатерален-ретроперитонеален достъп.

Случай 1. Жена на 54г., с дългогодишна анамнеза за неврогенно клаудикацио, тежка лумбалгия и радикуларна симптоматика в левия крак по хода на L₅ дерматом. Проведената MRT на лумбален гръбнак показва наличието на дискови протрузии и стеноза на три нива /L2-3, L3-4, L4-5/. При конвенционалната графия на лумбалния отдел във фас се визуализира латерална листеза и снижено дисково пространство на нива L3-4 и L4-5. Статодинамичните снимки не показват наличието на нестабилност на L2-3 дисково ниво. (Фиг.3-4-5)

При клиничното обсъждане се взе решение да, че при болната е показано провеждането на оперативна интервенция на нива L3-4 и L4-5, като се използва задна лумбална дискектомия - остеофитектомия и последваща стабилизация с фузери - TLIF техника /Transforaminal Lumbar Interbody Fusion/.

Непосредствено след оперативната интервенция настъпва подобрение в болковата симптоматика и неврологичните прояви, последваща ранна вертикализация и изписване на болната на 7-и постоперативен ден. Непосредствено преди изписването са проведени контролни графии и КТ на фузираните нива (Фиг.6-7-8):

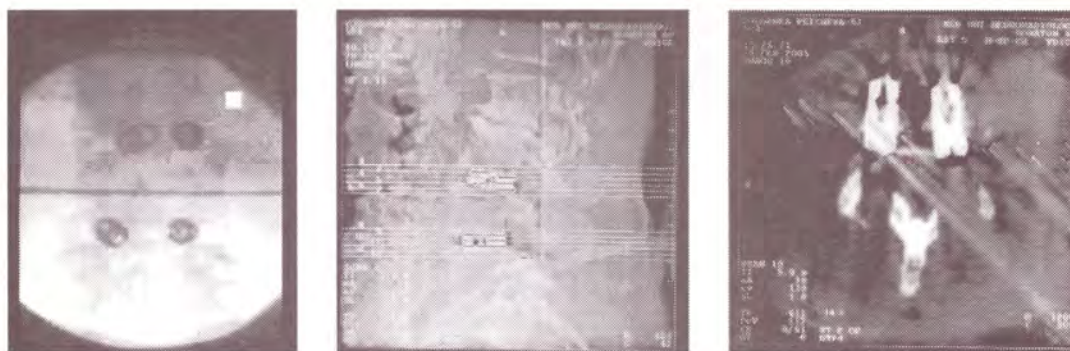


Фиг. 3-4-5. Статодинамични снимки фас и профил с данни за латерална листеза и снижено дисково пространство на нива L3-4 и L4-5.

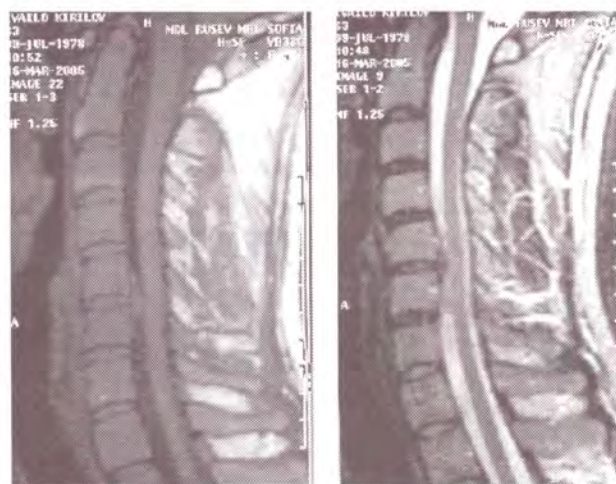
Случай 2. Мъж на 29 год., постъпил в клиниката с клиниката на тежка цервикобрахиалгия в ляво с ирадиация на болката и тръпнене по C₅ дерматом. Клиничните прояви се появяват след рязко движение в шийната област. Проведената MRT на шийен гръбнак показва наличието на дискова протрузия и компресия на шийната медула на ниво C5-6, както и стеснение на дискалното пространство на това ниво (Фиг.9-10).

При клиничното обсъждане се реши, че при болния е показано провеждането на оперативна интервенция на ниво C5-6, като се използва предна шийна дискектомия и последваща стабилизация с клетка /ACCS-Anterior Cervical Cage System/.

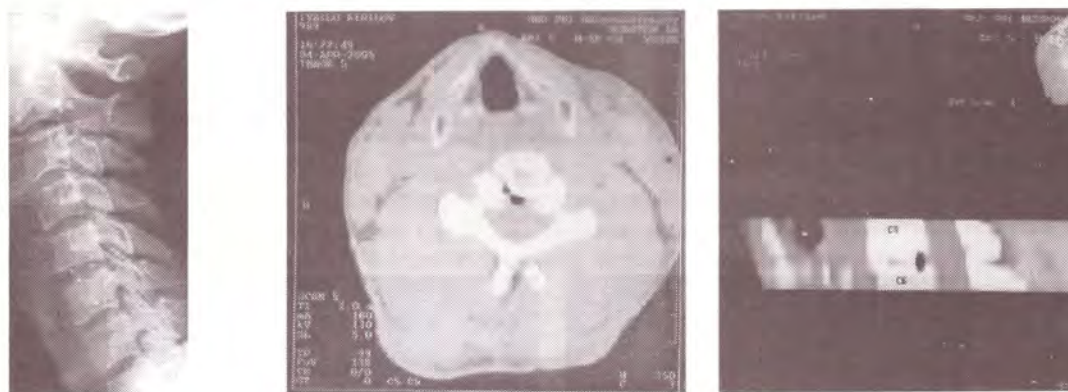
Постоперативно при болния липсват субективни оплаквания, без неврологичен дефицит. Преди изписването са проведени контролни графии и КТ на C5-6 ниво (Фиг. 11-12-13).



Фиг. 6-7-8. Интраоперативен Rø контрол и постоперативен КТ на интервенираните /фузираните/ нива.

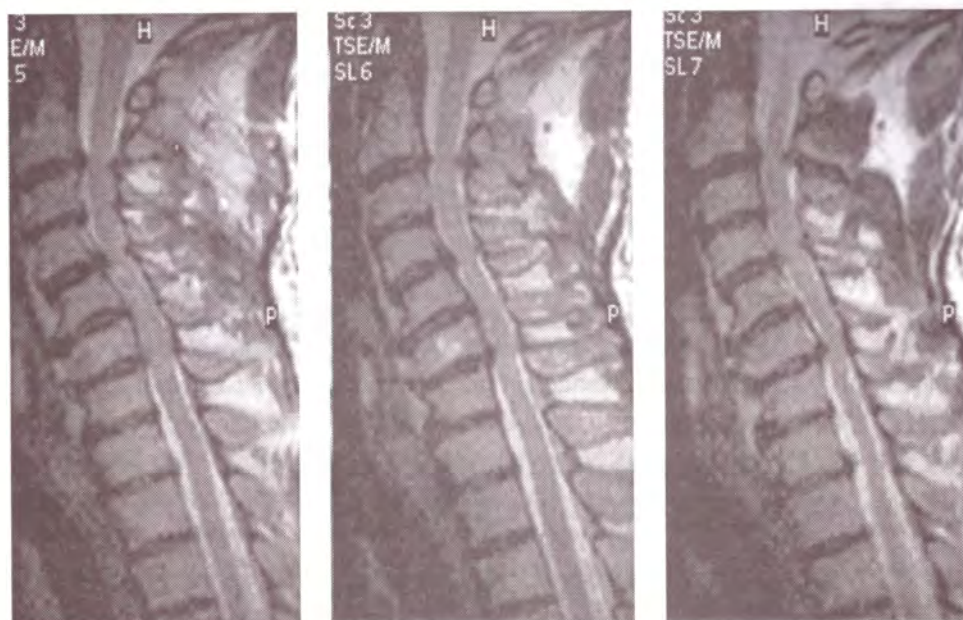


Фиг.9-10 MRT данни за дискова протрузия и компресия на шийната медула на ниво C5-C6, както и стеснение на дисковото пространство на това ниво.

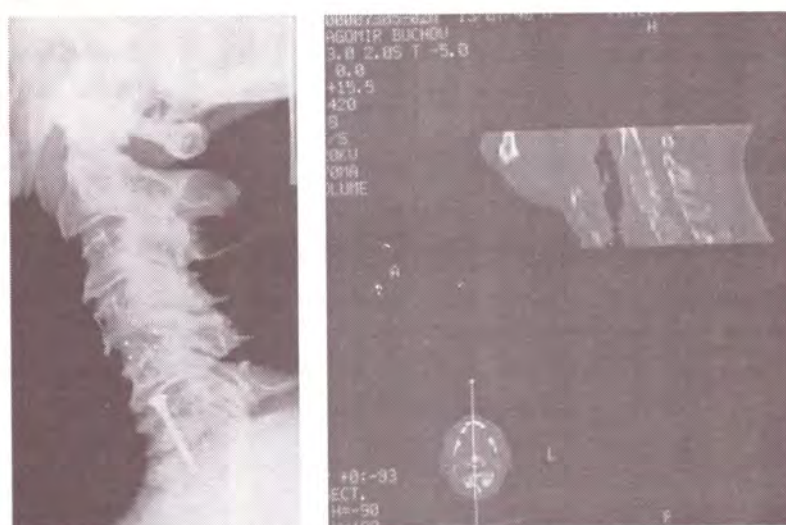


Фиг. 11-12-13. Контролна графия и постоперативен КТ на интервенираното /фузираното/ ниво.

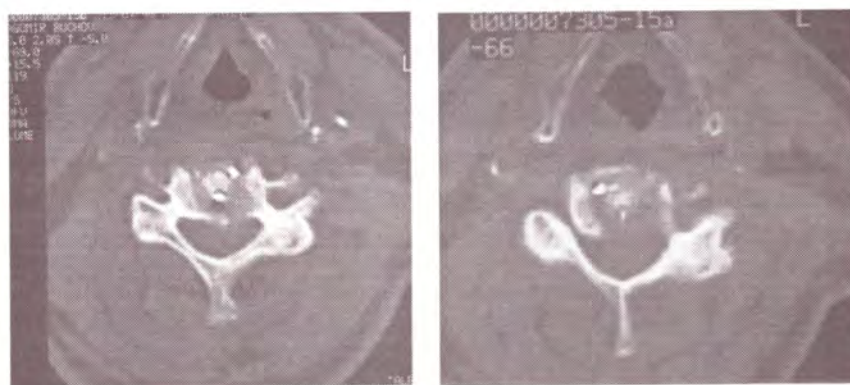
Случай 3. Мъж на 56г. с дългогодишна анамнеза за тежка двустранна цервикобрахиалгия и изразена миело-радикулопатия, скованост на паравертебралната шийна мускулатура с ограничение на движенията в преднозадната и странични оси. Проведената MRT на шияен гръбнак показва наличието на дискови протрузии и компресия на шийната медула на ниво C2-3, C4-5, C6-7, както и стеснение на дисковото пространство на тези нива (Фиг. 14-15).



Фиг. 14-15



Фиг. 16-17. MRT данни за дискова протрузия и компресия на шийната медула на ниво C5-C6, както и стеснение на дисковото пространство на това ниво.



Фиг. 18-19. Контролна графия и постоперативен КТ на интервенираните /фузирани/ нива.

РЕЗУЛТАТИ

Времето и степенята за осъществяване на костна фузия при случаите с интервенции в лумбалната област, при които са използвани sage импланти и DBM / Demineralized Bone Matrix/- алографт субстанции са съпоставими със случаите при които се прилагат автографт присадки (костни шпанове) - фузионен следоперативен период средно 15 месеца при DBM и 17 месеца при автографт присадките, като рентгенологично преценената обща степен на костна фузия съответно е 73,8% при DBM и 72,6% при автографт присадките.

Поставянето на импланти (sage и фузери) позволява при всички случаи планирано контролиране височината на дисковото пространство и последващо създаване на необходимата стабилност на интервенираното ниво.

При всички 27 случая включени в нашето проучване в ранния следоперативен период не бяха установени никакви усложнения, свързани с наличието и моделирането на имплантите и алографт-продуктите - фебрилитет, локална реакция, натрупване на ексудати и т.н.

При по-късното проследяване за различен период от време до 6 мес. при пациентите не бяха установени и късни реакции на отхвърляне, деформитет или непълноценна фузия.

Поставянето на импланти (sage и фузери) в съчетанието с DBM алографт субстанции, които са остеоиндуктивни и остеоиндуктивни, позволява бързото съдово и тъканно прорастване с което се постига достатъчно добра фузия на интервенираното място.

Прилагането на импланти (sage и фузери) в съчетанието с DBM алографт субстанциите поражда възможността за осъществяването на качествена костна фузия без да се провеждат допълнителни интервенции за добиването на донорен продукт, както и без съобразяване с неговото достатъчно количество.

Тези предварителни резултати показват, че DBM алографт субстанциите могат да бъдат полезен, надежден алтернативен материал за осъществяването на костна фузия при добра поносимост, достъпни цени, нисък процент на усложнения, като спестява на пациента както наложителното второ оперативно интервениране, така и последващия следоперативен дискомфорт.

References / Литература

1. Aebi, M., Thalgott, J.S., Webb, J.K.: *AO/ASIF Principles in Spine Surgery*. Springer-Verlag, Germany, 1998.
2. Steffen T, Tsantrizos A, Aebi M: *Effect of implant design and endplate preparation on the compressive strength of interbody fusion constructs*. *Spine* 2000 May 1 ;25(9): 1 077-84.
3. Steffen T., Stoll T., Arvinte T., Schenk RK.: *Porous tricalcium phosphate and transforming growth factor used for anterior spine surgery*. *Eur.Spine J.* 10,pp.132-140,2001.
4. Schlegel, J., Green,S.: *Polyetheretherketones (PEEK) - A Biocompatible High Performance Plastic Medical Plastics 2000, vol. 14, 12.1-12.10, @ Hexagon Holding ApS, DK-1460 Copenhagen, Denmark, ISBN 87-89753-32-1.*
5. Muller, M.E., Allgower, M., Schneider, R., Willenegger, H.: *Manual of Internal Fixation. Techniques Recommended by the AO/ASIF Group. Third edition, Springer-Verlag, Berlin, 1991.*
6. M. M. Panjabi, J. Duranceau, V. Goel, T. Oxland, K. Takata. *Human Cervical Vertebrae: Quantitative Three-Dimensional Anatomy of the Middle and Lower Regions*. *Spine*, 16(8), 861-869,1991.

Address for correspondence:

V. Karakostov
Department of Neurosurgery
University Hospital „Alexandrovska“
Sofia 1431, Bulgaria

СТЕРЕОТАКСИЯ - ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ

В. Каракостов, В. Бусарски,

Клиника по Неврохирургия, Университетска болница „Александровска“

Катедра Неврохирургия, Медицински Университет - София

Резюме: Авторите представят ретроспективен поглед върху зараждането и началните стъпки в развитието на стереотаксичната наука. Прави се подробен преглед на методиките и принципите, на които се основава стереотаксичната неврохирургия. Посочват се възможностите на съвременната рамкова стереотаксия, основани на прецизната неврообразна диагностика чрез МР и КТ както за патоморфологични цели (биопсия и хистологична верификация, дренаж, ексцизия, интерстициална брахитерапия и др.), така и за функционални неврохирургични интервенции (аблативни и стимулационни процедури, дълбока мозъчна стимулация и т.н.). Обсъждат се и задачите пред родната стереотаксична и функционална неврохирургия с оглед рутинното провеждане на модерните стереотаксични интервенции.

STEREOTAXY - HISTORY AND DEVELOPMENT

V. Karakostov and V. Bussarsky

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovskia“

Chair of Neurosurgery, Medical University - Sofia, Bulgaria

Abstract: The authors perform a retrospective analysis on the birth and initial steps of the development of the stereotactic science. A detailed review of the methods and principles of stereotactic neurosurgery is made. The possibilities of the modern frame-based stereotaxy are coupled with the precise neuroimaging diagnostics with MR and CT for pathomorphologic aims (biopsy and histologic verification, drainage, excision, interstitial brachytherapy, etc.) as well as for functional neurosurgical interventions (ablative and stimulation procedures, deep brain stimulations, etc.). The problems facing our stereotactic and functional neurosurgery with regards to the routine performance of modern stereotactic interventions are discussed.

ВЪВЕДЕНИЕ

Стереотаксията (от латински: стерео - триизмерно, таксис - подреждане, разположение) е както метод за точно локализиране на вътречерепни структури и обекти, а така също и хирургическа техника. Макар нейните принципи да са формулирани още със зараждането на модерната неврохирургия, клиничното ѝ приложение започва едва в средата на 20 век. До този период от време стереотаксията се ограничава в сферата на експерименталната неврология, където допринася за изучаването на анатомията и функционирането на отделни мозъчни ядра. По-обширните познания в областта на невропсихологията и напредъка на неврорадиологията дават възможност за прилагането на тази техника при прецизното изследване на дълбоките структури в мозъка.

Като понятие стереотаксичният метод носи в себе си идеята за използването на прикрепен към главата на пациента геометричен водещ инструмент, който насочва сонда или енергиен лъч към цел, разположена дълбоко в мозъка, която не може да се види директно.

Необходимостта от създаването на метод за точна локализация който да подsigури както надежден, така и нееднократен достъп до предварително подбрани мозъчни структури, е призната много отдавна.

ИСТОРИЧЕСКИ БЕЛЕЖКИ

През 1889 г. руският анатом D. Zernov (5,6,7,9), за първи път дава описание на така наречения енцефалометър, въведен с цел подобряване предишни методики за локализиране на мозъчни структури. Този уред в много отношения е „прадядо“ на съвременните стереотактични апарати. Основният му компонент е базален пръстен, закрепен по определен начин към черепа. D. Zernov е картографирал черепа и мозъчната кора, като включително е определил техните средни стойности, както и степента на вариране на черепните структури и мозъчните гънки. Позиционираните от D. Zernov обекти били съотнасяни към плоскостта на базалния пръстен, който се закрепва за обекта на въздействие. В последствие се развива цяла геометрична система за обозначаване местонахождението на различните цели посредством използването на ъгли и отправна координатна система подобна на тази за определяне на географската ширина и дължина (меридиани и паралели) (Фиг. 1).

През 1891 г. Altukhov (5, 6, 7, 9) за пръв път използва енцефалометър в клиничната практика, за да измери мозъчните гънки на пациент с Джаксънови припадъци. Извършената на тази база крианиотомия дава резултат (откриване и гренаж на мозъчен абсцес). В своя коментар на операцията Altukhov пише: „Резултатите от енцефалометричните измервания дават ефект и те се отнасят не само към конкретен череп, но винаги са свързани с една константа, която е сферата на енцефалометъра“ (5, 6, 7, 9, 17).

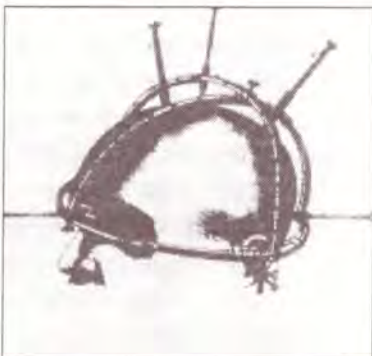
По-късно, вследствие на резултатите от проведените енцефалометрични измервания, се подбירה и точното място на неврохирургичната интервенция. В началото този метод дава надеждни координати за определени области от мозъчната кора, но все още липсва необходимата прецизност за по-дълбоките мозъчни структури.

За рождена дата на стереотаксичната неврохирургия се смята 1906 г., когато британският неврохирург Victor Horsley (5, 6, 7, 9, 13, 17) осъзнава, че един подход базиран само на акуратността на ръката, не е достатъчен за проникване в дълбоките мозъчни структури (Фиг. 2).

Тъй като сам не е успял да подобри резултатите си на базата на конвенционалните подходи, той приема съдействието на един млад инженер - Robert Clarke (Фиг. 3), човек с незначителен опит в експерименталната неврология. Тяхна цел е да търсят „... начини за проникване до мозъчното ядро по възможно най-прецизния начин, с ограничен обхват и възможно най-малка вреда за другите мозъчни структури.“ (5, 6, 7, 9, 13, 17).

Идеята на R. Clarke (5, 6, 7, 9, 13, 14, 17) е да трансформира нерегулярната форма на мозъка в геометричен обем. Той визуализира система от взаимно пресичащи се плоскости: фронтална, хоризонтална и аксиална, които да разделят мозъка на 4 сегмента (Фиг. 4). Всеки един от тези сегменти има три дълбоки, ортогонални, плоски стени и една крива и нерегулярна повърхност, отговаряща на мозъчната кора. Всяка точка от въпросните сегменти може да се определи точно, посредством линейни разстояния (отстояния) към взаимно пресичащите се плоскости (стени). В такъв случай неравномерната повърхност на мозъчната кора не играе никаква роля при локализиране на съответните точки.

Като принципна основа в концепцията за създаването на стереотаксичния метод R. Clarke разглежда мозъка като обемно геометрично тяло. За пълното завършване на стереотактичната



Фиг. 1. Енцефалометъра на D. Zernov.



Фиг. 2. Sir Victor Horsley



Фиг. 3. Robert H. Clarke

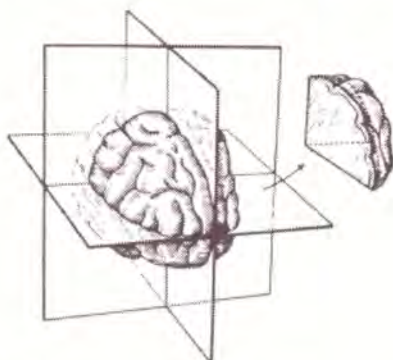
система са необходими още два елемента: анатомични точки, които да дефинират ориентацията на взаимно пресичащите се плоскости и прецизен хирургичен инструмент, който да служи не само като отправна точка, а също така и като платформа за монтирането на различни допълнителни устройства.

При развитието на стереотаксията като метод за прецизна вътрешно мозъчна локализация, R. Clarke прави едно иновативно приложение на Картезианската геометрия - концепция, въведена през 17 век от френския математик Rene Descartes (Фиг. 4).

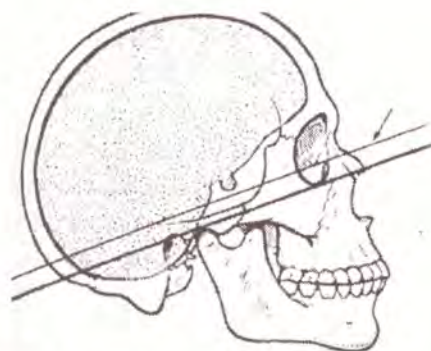
Позицията на гадено тяло в пространството може да бъде определена относително точно само и единствено по отношение на друг обект, който се приема за отправен (*референтен*). Ако три взаимно перпендикулярни плоскости се пресичат в една точка, която е отправна за системата и се приема с координата 0, се получава система, в която положението на всяка една произволна точка може да бъде определено по отношение отдалечеността и от точка 0 по трите плоскости (напр. 5 см предно, 3 см нагоре и 2 см в ляво). В една Картезианска система произволните референтни точки трябва да бъдат съобразени с обема, който ни интересува, в случая - черепа. Необходима е референтната точка на пресичане на трите плоскости (т.н. точка 0). Освен това е необходима и втора такава точка, по-която да се отчита ъгъла към плоскостите (5, 6, 7, 9, 13, 17).

По времето на V. Horsley и R. Clarke радиологията не е била развита, така че такива референтни точки са можели да бъдат само места от черепната повърхност. Линията между външния слухов отвор и инфраорбиталния ръб е служела за ориентиране на базалната (хоризонталната) плоскост. Фронталната (коронарна) плоскост е перпендикулярна на базалната и минава през интераурикуларната линия, а сагиталната плоскост разделя черепа на две половини (Фиг. 5).

Като начало V. Horsley и R. Clarke прилагат стереотаксичния метод при експерименти с животни, тъй като в рамките на определено телесно тегло черепът при повечето от тях е забележи-



Фиг. 4. Картезиански принцип за триизмерно позициониране на точка /обект/ в пространството.

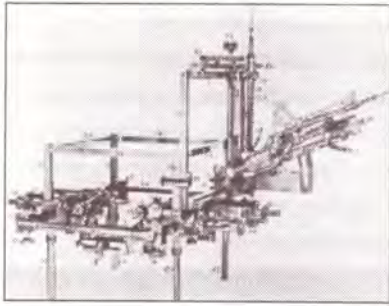


Фиг. 5. Орбитомеаталната линия като основен ориентир за определяне на базалната / хоризонталната/ плоскост на черепа

телно константен. Тази особеност позволява висока степен на акуратност при използването на предварително определените черепни отправни точки (Фиг. 6).

Първата подробно описана стереотаксична интервенция на човек е извършена 40 години по-късно през 1947 г. от A. Spiegel и T. Wycis, използвайки стереотаксична рамка, създадена от тях година преди това (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17). След като емигрирал в САЩ, A. Spiegel в продължение на много години е извършвал стереотаксични интервенции с уред, подобен на този изобретен от W. Horsley и R. Clarke. Решението да се приложи стереотаксичната техника при операции върху хора, хрумва на A. Spiegel във връзка със селективното унищожаване на предното ядро на thalamus при психиатрични пациенти, на които тогава е прилагана фронтална лоботомия (леукотомия).

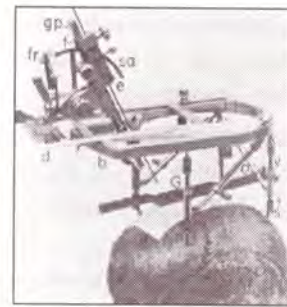
В първите случаи на стереотаксия при хора, която се е наричала стереоенцефалотомия, за да се подчертае разликата между новия метод и този прилаган при животни, A. Spiegel и T. Wycis изработват първия стереотаксичен инструмент приложим при човек, като създават и концепцията за



Фиг. 6. Първият създаден от V. Horsley и R. Clarke стереотаксичен апарат за експериментална работа върху животни.



Фиг. 7. Стереотаксичен апарат на A. Spiegel и T. Wycis модел III.



Фиг. 8. Стереотаксичен апарат на A. Spiegel и T. Wycis модел V.

вътрешно-мозъчните отправни точки, които в последствие водят до създаването и на първия атлас на човешкия мозък (5,6,7,9,13,17).

Когато A. Spiegel и T. Wycis въвеждат стереотаксията на човешкия мозък, те залагат в своята решетка (рамка) ъглови изменения за носача на сондата, така че освен прецизно насочване към набелязаната цел, да може да се избере и безопасна траектория до нея (Фиг. 7-8).

Като основен ориентир за точна топична ориентация в мозъчните структури A. Spiegel и T. Wycis в началото използват въведената през 1920 г. от W. Dandy пневмовентрикулография, а в последствие и вентрикулография с течен контраст (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

Стереотаксичната техника в България е въведена от проф. Г. Сабов (Фиг. 9) през 1962 г. (5), използвайки стереотаксичния апарат на G. Guiot и авторски разработената методика за пневмовентрикулографско позициониране, подпомогнато с маркери от сребърни парчета поставени върху черепа на пациента. По-късно, през 1967 г., Р. Юзари под ръководството на проф. Г. Сабов, разработва стереотаксичното лечение на Паркинсонизма в България (1, 2, 5).

СЪВРЕМЕННО СЪСТОЯНИЕ НА ПРОБЛЕМА

През следващите десетилетия светът отбелязва прогрес в създаването и въвеждането на разнообразни стереотаксични апарати и методики. В настоящия момент в клиничната практика са създадени и приложени около 60 различни вида стереотаксични апарата. Системите, които понастоящем най-широко са разпространени в неврохирургичната практика, носят и имената на своите създатели - известни и широко разпространени са апаратите на: Brown-Roberts-Wells, така наречения компасен метод на Kelly, Mc Gill-Narabayashi, Talairach-Hichcock, Van Buren, Sugita, Todd-Wells, Riechert-Mundinger, Laitinen, Radionics Stereotactic System, L. Leksell Stereotactic System (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

Всяка една от тези системи за стереотаксична хирургия е предназначена да изпълнява поставените и задачи по различен начин в зависимост от заложения конструктивен принцип на позициониране на таргетния обект. Някои от стереотаксичните апарати, като този на V. Horsley и R. Clarke, работят на праволинейния принцип, при който се използва трансляционна система, като предварително избраната цел се позиционира триизмерно до дадена точка на рамката. Получените изчисления се набират (транслират) върху трите скали на рамката, към която е закрепен стереотаксичният водач със сондата, за да бъде насочена към предварително избраната цел в мозъка (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

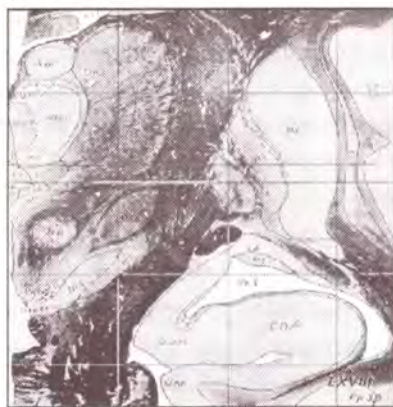
В ранните си години стереотаксичната хирургия при човека не разполага със стереотаксична анатомична карта на човешкия мозък. Първият стереотаксичен мозъчен атлас е издаден от A. Spiegel и T. Wycis през 1952 г. (6, 7, 9), в който *commissura posterior* е използвана като единична базисна интрацеребрална точка в комбинация с други външни черепни репери. Редица автори - J. Hardy, M. Scerrati, J. Talairach изтъкват необходимостта от използването най-малко на две интрацеребрални съотносими точки *commissura anterior* и *commissura posterior* като базисни ориентири за всяка една стереотаксична интервенция (1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 17).

Първоначално G. Schaltenbrand и P. Bailey (през 1959 г.), а по-късно и в сътрудничество с W. Wahren (през 1977 г.), развиват идеята на J. Talairach и създават стереотаксичен атлас на човешкия мозък, който се превръща в златен стандарт за стереотаксична локализация, а и днес е един от най-надеждните и използваните в клиничната неврохирургична практика (10, 12, 17) (Фиг.9 - 10).

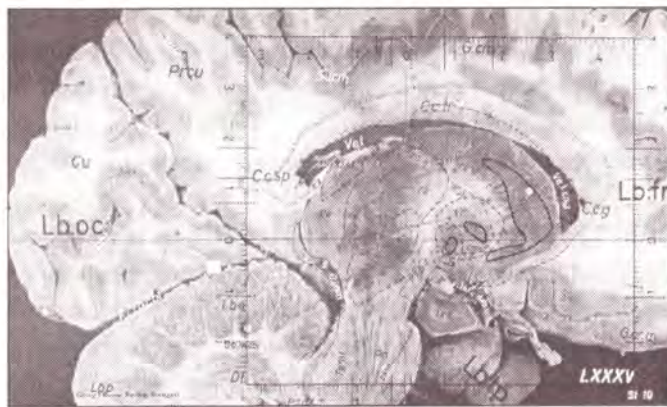
Създаденият от R. Emmers и R. Tasker стереотаксичен атлас, е посветен изцяло на човешкия таламус и дава изключителна информация за силата и вида на сетивните усещания и двигателни реакции, предизвикани при пациента по-време на електростимулация (10, 12, 18).

За локализация на мозъчни лезии в задната черепна кухина Afshar et al публикуват атлас, базиран на система от оси, която за пръв път е предложена от J. Talairach et al (13,17). При нея точка 0 е пресечната линия на пода на четвърти вентрикул и перпендикуляра към фасцигума. E. Hitchcock, S. Nashold и D. Spieelman et al, както и други, също работят по стереотаксичната локализация на специфични цели в задната черепна кухина. Подробен атлас на мозъчните кръвоносни съдове е издаден от G. Szikla и други (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

Всички атласи представят анатомичните структури в три различни равнини (X, Y и Z), като по-този начин дават точна и пространствена ориентация на мозъчните структури, подлежащи на стереотаксично въздействие. Първите терапевтични стереотаксични операции (по данни на E. Heikkinen (11), L. Jensen (130), T. Roberts (16)) при пациенти са извършвани в случаи на неповлияваща се хронична болка от E. Moniz 1936 г. (по D. Bosch (6)), когато създадените от G. Fenelon и G. Guiot леукомоми за коагулиране на *ansa lenticularis*, се заменят с направляван инструмент за разрушаване на цел, която е разположена дълбоко в мозъка.



Фиг. 9. Стереотаксичен мозъчен атлас по G. Schaltenbrand и P. Bailey /коронарен срез/.



Фиг. 10. Стереотаксичен мозъчен атлас по G. Schaltenbrand и P. Bailey /сагитален срез/.

Първоначален тласък в развитието на стереотаксичната хирургия предизвикват съобщенията за повлияване на тремора при болестта на Паркинсон след палиготомия (14). Първи J. Talairach, A. Spiegel и T. Wycis публикуват резултатите си от механична палиготомия при пациенти с треморна форма на Паркинсонова болест (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

Независимо един от друг Н. Nagabayashi в Япония и S. Cooper в Америка провеждат стереотаксични палиготомии, използвайки химичен агент (procaïn oil). По-късно L. Leksell съобщава за повлияване на тремора при 80% от болните с Паркинсон след деструкция на вентралния участък на постеролатералния палидум (9, 14).

Търсейки най-оптималната таргетна зона за въздействие с цел повлияване на тремора, ригидността и акинезията при болестта на Паркинсон, автори като A. Forel, A. Spiegel и T. Wycis (през 1953 г.) извършват така наречената кампотомия, като атакуват tractus cerebello-rubralis - *campus Foreli* (1, 2, 17, 18, 19). Две години по-късно (през 1955 г.) R. Hassler и T. Riechert въвеждат вентролатералната таламотомия като метод на избор за въздействие върху тремора и ригидността при Паркинсонизъм (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17). След близо десет годишен период на прекъсване, от въвеждане-

мо на L-Дора, като медикаментозна терапия при лечението на Паркинсонизма, функционалната стереотаксична хирургия претърпява един нов ренесанс в развитието си.

Правейки преглед върху стереотаксичния инструмент на V. Horsley и R. Clarke, D. Schurr и Merrington (в цитат по T. Roberts 1997 г. (16)) споменават, че още R. Clarke е изобретил подобен инструмент с цел използването му при неврохирургични интервенции върху гръбначния мозък (6, 16). На тази база E. Hitchcock разработва апарат за спинална стереотаксична хирургия, като описва своите резултати при лечението на хроничната болка, извършвайки спинална миелотомия и тригеминална трактомия (15, 16). През 1983 г. P. Nadvornik (по T. Roberts (16)) публикува опита си от провеждането на гръбначномозъчна стереотаксия при лечение на спастичитет за долните крайници, при което ламинектомията е комбинирана със стереотаксично инструментално позициониране. Подобен стереотаксичен инструмент е използван от S. Nashold, който описва ефекта от разрушаване на дорзално коренчевата входна зона при лечението на фантомната болка (S. Nashold, H. Ostdahl, C. Saris) (1, 2, 13, 17).

Съвременните стереотаксични апарати на Riechert-Mundinger, L. Leksell и Todd-Wells също се използват за провеждането на гръбначномозъчни стереотаксични интервенции (цервикална хордотомия), ако последните се извършват на ниво C1-C2. Цервикалната хордотомия има за анатомична цел на въздействие *funiculus posterior medullae spinalis* на цервикалната медула, а като клиничен резултат облекчава разположената среднолинеално, а понякога и билатерална болка (5,6,7,13,14). Незабвимо от това, че още през 1921 г. R. Clarke предлага принципите на стереотаксичната хирургия при лечението на болката и мозъчните тумори, историческото развитие на проблема показва зряла празнина в периода между началото на функционалната и въвеждането на невроонкологичната стереотаксия (1947-1960 г.). Очевидно, това закъснение при прилагането на стереотаксичната хирургия в невроонкологията може да бъде обяснено само с много лошите прогнози за пациентите с мозъчни тумори по това време. Според H. Olivecrona (по R. Spiegelmann 1997, D. Thomas 1998) (17, 18): „туморите на базалните ганглии и в близост до тях, както и тези на мозъчния ствол не представляват интерес от неврохирургична гледна точка, защото не подлежат на оперативно лечение“. Поради липсата на друга терапевтична алтернатива освен хирургичната интервенция това изявление е било достоверно по това време и биопсията, без каквото и да е последващо лечение, се е считала за неоправдана. През този период обаче е събран достатъчно опит от хирургичното лечение на периферно разположените мозъчни тумори, за да се направи заключение, че глиомът не може да бъде напълно резециран, което в последствие довежда до провеждането на опити за лечение с радиотерапия. Естествено продължение е и изводът, че резултатите от провеждането на хирургична намеса с последваща радиотерапия зависят изключително от вида на тумора и неговата патохистологична степен на злокачественост.

Необходимостта от точното хистологично верифициране на мозъчните тумори и определяне степенята им на злокачественост от една страна, както и техническите трудности и рискове при достъп до дълбоко разположените и във функционално важни зони мозъчни лезии, от друга, допринасят за въвеждането на стереотаксичната биопсия като диагностичен метод в невроонкологията (5, 6, 7, 9, 13, 17). Стереотаксичната биопсия при мозъчни туморни лезии е въведена от F. Mundinger във Фрайбург през 1958-66 г. (5, 9, 15). Съобщения за използването на стереотаксична техника при лечението на хипофизарните тумори (*transsphenoidal combined open-stereotactic operation*) има от T. Riechert, A. Hamberger, T. Tindall, A. Levin and J. Katz (7, 9, 13, 17), за един съвсем кратък период от време, когато метод на избор при лечението на хипофизарните тумори е прилагането предимно на стереотаксичните оперативни техники A. Dashe, L. Conway et al (по D. Bosch, R. Spiegelmann, D. Thomas) (7,13,17). Този период на ренесанс в хипофизарната стереотаксия е сравнително кратък, до въвеждането и утвърждаването на микрохирургичните техники, използващи оптично (микроскопско) контролираното им резециране.

Дълбоко разположените мозъчни лезии в областта на центробазалните ганглии, паравентрикулярно, около и във мозъчния ствол, както и в близост и под функционално важни зони представляват както диагностичен, така и терапевтичен проблем още от възникването на неврохирургията. Всяка

мозъчна лезия се нуждае от точна патохистологична диагностика, за да се определи рационалното и адекватно лечение, независимо дали увреждането е туморно или нетуморно по произход. Въвеждането на микрохирургичните техники и операционния микроскоп в неврохирургичната практика позволяват директната хирургическа атака на туморите в и около *sella turcica*, както и на интравентрикуларните тумори с една приемлива степен на усложнения и смъртност. Мозъчните лезии в областта на *thalamus*, базалните ганглии и мозъчния ствол, никога не биха спечелили обаче от директния хирургичен подход без прилагането на стереотаксичните техники за диагностика и оперативен контрол.

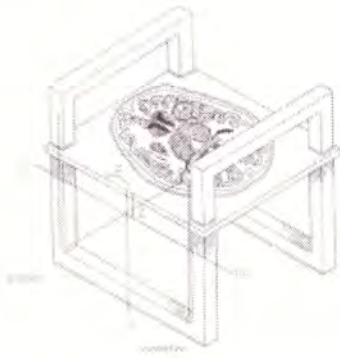
Истински революционен напредък стереотаксичната невроонкология получава след въвеждане в клиничната практика на компютърната томография (КТ) от N. G. Hounsfield през 1973 г., където и малки мозъчни структури могат да бъдат идентифицирани и визуално представени (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17). Разработването и въвеждането в неврохирургичната практика на специфичните стереотаксични инструменти прави стереотаксичната биопсия безопасна и надеждна за изпълнение. При повече от 10% от случаите с подозрение за мозъчен тумор стереотаксичната биопсия разкрива, че поражението не е туморно, а съдово или инфекциозно заболяване, което трябва да се лекува по съответния начин. Особено значими са стереотаксичните биопсични резултати сред имунокомпрометираните пациенти (болни от СПИН, при пациенти след химио или радиотерапия по повод лечението на онкологични заболявания или след трансплантация на органи). Резултатите показват тенденция за повишаване процента на опортюнистичните инфекции, проявяващи се на КТ и МР с картината на огнищен менингоенцефалит или абсцес (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

Преди ерата на КТ скениране, се използват предимно конвенционалните, контрастни рентгенографски методи, (вентрикулография, пневмовентрикулография) за локализиране мястото на обекта, подлежащ на стереотаксично въздействие. Всички съвременни стереотаксични системи са адаптирани към въведеното от L. Leksell и B. Jernberg през 1980 г., компютърномографско математическо позициониране на таргетния обект (обекта, подлежащ на стереотаксичното въздействие), като въвеждат подобна парадигма за локализация, пригодена към решетката на L. Leksell. Закрепените в два подвижни пластмасови панела N-образни алуминиеви ленти, се използват за получаване на съставни локализиращи Z - компоненти при всеки КТ - аксиален образ. Това решение е по-опростено, отколкото при системата на BRW и изисква само елементарни калкулации (9, 15). Недостатък на този елегантен метод е необходимостта компютърната поставка за адаптиране на стереотаксичната рамка към КТ да бъде абсолютно успоредна на базалната равнина. Това се постига с помощта на регулируема фиксираща система между решетката и поставката на КТ. Локализиращите N-образни елементи използвани при двата стереотаксични аппарата, се прилагат и в множество други стереотаксични системи (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17).

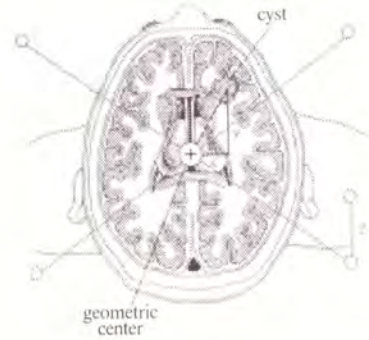
Компютърно-обработената информация, носеща математически данни за характеристиките на изследвания обект, съотнесени към индивидуалните скали за всеки един вид стереотаксичен апарат се идентифицират като X, Y и Z координати, определящи точното разположение на обекта в мозъчния паренхим (Фиг. 11- 12).

Разработената от L. Leksell, B. Jernberg и L. Gildenberg (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17), през 1982 г. методика представя автоматично в триизмерен план пространственото разположение на таргетния обект, неговата големина, форма, тъканна плътност и вид върху дисплея на СТ или върху друг тип информационни носители (Фиг. 13).

Въвеждането на МР (Магнитнорезонансната) локализация през 1980 г. налага използването на неметални сплави за изработване на стереотаксичните решетки. По-този начин напълно се използва възможността за директно изобразяване на сагиталната и коронарна равнини, поради което локализиращите решетки са с допълнителни детайли за съответните плоскостни равнини. Все пак разделителната способност на МР в самото начало е по-слаба от компютърните изображения. Нехомогенните структури при магнитното поле предизвикват нелинейни изкривявания, които се усилват в зоната близо до магнита. Това се забелязва при апарати с по-високо магнитно излъчване, които поради по-добрата разделителна способност на тъканите се предпочитат в кли-



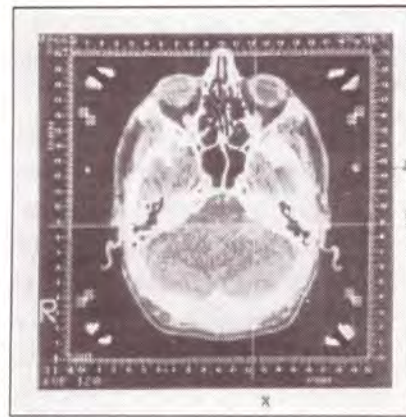
Фиг. 11. N-образна система за триизмерно стереотаксично позициониране и определяне на X, Y и Z координати.



Фиг. 12. Определяне на X, Y и Z координати на мозъчната лезия по /L. Leksell/.

ничната работа. Изкривяванията нарастват към периферията и създават проблеми при стереотаксичната локализация, като по този начин засягат предимно локализиращите панели около главата на пациента. За повечето стереотаксични процедури преимуществата на МР далеч надхвърлят техническите характеристики на КТ. Той е особено полезен при стереотаксичната хирургия, защото с негова помощ може да се дефинира абсолютно точно равнината *commissura anterior - commissura posterior*, получена при МР изследване. МР е идеален и за точното дефиниране и на някои увреждания със специфична локализация, като някои кухинни малформации на мозъчния ствол, както и тумори по черепната основа.

Последните модели на високоенергийни МР дават все по-добри и много по-надеждни изображения на мозъка. По-стабилните магнитни полета, както и промените в дизайна на намотките на магнитите и новите технологии за приемане на сигнала, постоянно подобряват разделителната способност на МР скенери. Това създава степенно преимущество в тяхна полза през последните години, което от своя страна, води до промяна в концепцията за определяне на видимата цел (1, 2, 5, 6, 7, 9, 13, 17, 19).



Фиг. 13. Пренасяне на КТ обработената информация от филмовия носител върху стереотаксичната скала.

References / Литература

1. Бусарски В., Маринов М. Стереотаксична Неврохирургия. Хирургия. Клинична хирургия. том V. Неврохирургия 2000, 60-63.
2. Каракостов В., Бусарски В., Лесев М., Димитров И., Генов П., Начев С. Стереотаксична компютъртомографски насочена биопсия при мозъчни тумори. Neurologia Balkanica 1999, vol.3, 229-35.
3. Савов Г., Пранджев С., Кръстев Д. Нашите резултати от хирургическото лечение на паркинсонизма. Неврол., Психиатр., Неврохирург., С, 1968, 4, 239-243.
4. Arizzo MJ, Chandrasoma PT, Smith MM: Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimens. Neurosurgery 1989, 24(2): 160-5.
5. Benabid AL: History of stereotaxis. Rev Neurol (Paris) 1999, 155: 869-877.
6. Bosch D. A.: Stereotactic techniques in Clinical neurosurgery. Springer-Verlag Wien New York, 1986.
7. Caracalos A: Retrospective Views of Stereotactic Neurosurgery. An Historical Survey. Meeting of the WSSFN July 1-4, 1997 Lyon France [105].
8. Galloway RL and Maciunas RJ: Stereotactic neurosurgery. Crit Rev Biomed Eng 1990, 18: 181-205.
9. Gildenberg PL. General concepts of stereotactic surgery. In: Lunsford LD, (ed.) Modern Stereotactic Neurosurgery. Boston, Mass: Martinus Nijhoff 1988, 3-11.

10. Hardy TL. Stereotactic CT atlases. In: Lunsford LD, ed. Modern Stereotactic Neurosurgery. Boston, Mass: Martinus Nijhoff 1988, 425-430.
11. Heikkinen E. Stereotactic neurosurgery: new aspects of an old method. Ann Clin Res 1986, 18 (Suppl 47): 73-83.
12. Heilbrun MP, Roberts TS, Apuzzo ML, Wells TH, Jr. and Sabshin JK: Preliminary experience with Brown-Roberts-Wells (BRW) computerized tomography stereotaxic guidance system. J Neurosurg 1983, 59: 217-222.
13. Jensen-Randi L., Stone J L, Hayne, R A. Introduction of the Human Horsley-Clarke Stereotactic Frame. Neurosurgery 1996, Volume 38, 3: 563-568.
14. Lunsford LD. Diagnosis and treatment of mass lesions using the Leksell stereotactic system. In: Lunsford LD, (ed.) Modern stereotactic neurosurgery: Boston: Martinus Nijhoff 1988, 145-168.
15. Pell M.F., Thomas D.G.,: Handbook of Stereotaxy using the CRW Apparatus. Williams & Wilkins 1994, 28-114.
16. Roberts T., E. Cosman. Frame-Based Stereotactic Surgery. Is it Still Useful? Meeting of the WSSFN July 1-4, 1997 Lyon France [1157].
17. Spiegelmann R., M.D. Stereotactic Surgery: History, Principles and Techniques Section 1, Part XI, Stereotactic and Functional Neurosurgery, The Practice of Neurosurgery, V. III, 1997, 15.
18. Thomas DG and Kitchen ND: Stereotactic Biopsy and Resection of Intracranial Lesions. Operative neurosurgical techniques. Indications, Methods and Results. (H. H. Schmidek & W. H. Sweet). Chapter 50, sect. IX, III ed., 1998.
19. Tasker RR. Computerized tomography (CT) is just as accurate as ventriculography for functional stereotactic thalamotomy. Stereotact Funct Neurosurg 1991, 57: 157-166.

Address for correspondence:

V. Karakostov

Department of Neurosurgery

University Hospital „Alexandrovska“

Sofia 1431, Bulgaria

SUBDURAL EMPYEMAS IN NEUROSURGICAL PRACTICE

Chr. Tzekov, E. Naydenov, R. Avramov, K. Minkin, I. Iliev, M. Peneva, P. Genov¹
Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“-Sofia, Bulgaria
¹*Department of Radiology, University Hospital „Alexandrovska“-Sofia, Bulgaria*

SUMMARY

Nowadays the subdural empyemas are persisting to be a serious problem in the neurosurgical practice. The rarity of the disease, untypical appearances and not sufficient neuroimaging findings delay the prompt diagnosis and correct treatment of these lesions.

The aim of this study is to assess the clinical appearance, therapeutical procedures and results in patients having subdural empyema, surgically treated in the Department of Neurosurgery at University Hospital „Alexandrovska“-Sofia.

During the period 1999-2004, nine patients were operated on in our clinic with diagnosed subdural empyema. The age of patients was varied between 5 months to 43 years. The diagnosis was based on the clinical presentation, anamnestic and neuroimaging findings.

In all of the cases perioperative antibiotic therapy was applied. In 8 (88.9%) of the patients two burr holes were made to evacuate the empyema. In one (11.1%) patient craniotomy was done. One patient underwent second stage craniotomy because of neuroimaging data showing residual abscess after burr holes intervention. The etiological agent was established only in two (22.2%) of the cases. Five (55.6%) of the patients left the clinic in very good condition. In one (11.1%) patient hemiparesis persisted. Other two (22.2%) developed epilepsy which was medicamentally controlled. One child in the end of her clinical stay was in poor condition with severe brain tissue damages.

The subdural empyema is severe complication of inappropriate treatment of banal infection. The patient survival depends on the prompt surgical treatment in combination with perioperative broad spectrum antibiotic therapy. We prefer burr holes drainage and lavage with antibiotics as a first choice therapy in these cases.

Key words: subdural empyema, operative procedures, clinical appearance, results

СУБДУРАЛНИ ЕМПИЕМИ В НЕВРОХИРУРГИЧНАТА ПРАКТИКА

Хр. Цеков, Е. Найденов, Р. Аврамов, К. Минкин, И. Илиев, М. Пенева, П. Генев¹
Клиника по неврохирургия, УБ „Александровска“-София
¹*Катедра по рентгенология, УБ „Александровска“-София*

РЕЗЮМЕ

Субдуралните емпиеми и понастоящем остават сериозен проблем в неврохирургичната практика. Тяхната рядкост, нетипични клинични прояви и бедна образна находка са честа причина за късното им диагностициране и забавяне на необходимото лечение.

Проучването има за цел да анализира опыта на Клиниката по неврохирургия при УБ „Александровска“-София при лечението на това заболяване.

За периода 1999-2004 в клиниката са лекувани оперативно 9 болни със субдурални емпиеми. Най-младият пациент е на 5 месеца, а най-възрастният на 43 години. Диагнозата е поставяна по клиничните прояви, анамнестичните данни и находката от проведените образни изследвания.

При всички случаи периперативно е било проведено антибиотично лечение. Оперативното лечение е провеждано в условията на спешност посредством отделни трепано-пункционни отвори - 8

(88.9%) случая, или краниотомия - 1 (11.1%) случай. При един от пациентите е осъществена краниотомия на втори етап по повод на резидуален абсцес след евакуиране на емпиемната колекция с трепанопункция. Само при два (22.2%) от случаите е изолиран причинителят на инфекцията. В много добро състояние са изписани 5 (55.6%) болни. Един пациент (11.1%) е изписан с персистираща хемипареза, а двама (22.2%) - с медикаментозно контролирани епилептични припадъци. Едно дете (11.1%) е изписано в увредено състояние с тежки деструктивни промени на мозъчния паренхим.

Субдуралният емпием е тежко усложнение на неадекватно лекувана банална инфекция. Шанс за болните е своевременното провеждане на оперативно лечение в съчетание с адекватна широкоспектърна антибиотична терапия. Отдаваме предпочитания на ограничените краниотомии с евакуация на знойното съдържимо и лаваж на емпиемната кухина с локална апликация на антибиотик.

Ключови думи: субдурален емпием, клинична проява, оперативно лечение, резултати

ВЪВЕДЕНИЕ

Усложненията с инфекция на ЦНС банални възпалителни процеси на горните дихателни пътища остават сериозен проблем в неврохирургичната практика. Особено внимание изискват субдуралните емпиеми, съпроводени и понастоящем с висока смъртност и морбидитет. Нетипичните клинични прояви, бедната образна находка и редкостта на заболяването са честа причина за късното диагностициране, забавяне на необходимото лечение и обезкуражаващия понякога краен резултат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на проучването са 9 случая със субдурални емпиеми, диагностицирани и лекувани в Клиниката по неврохирургия към УБ „Александровска“ - София през последните 5 години. Болните са представени на **таблица 1**, с данни за пол, възраст, източник на инфекция, вид на инфекциозния причинител и оперативна намеса.

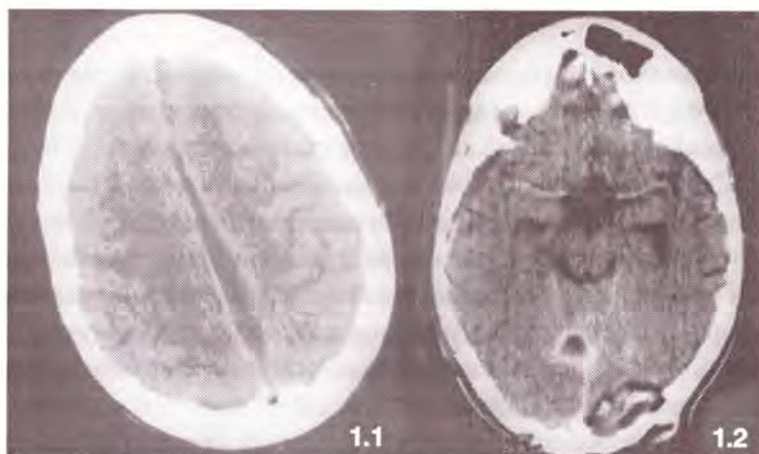
Таблица 1

Име	Възраст пол	Клинични прояви	Локализация	Оперативна интервенция	Първично огнище, причинител	Изход
ВВЖ	1 г. М	МРД	парието- темпорална	трепано- пункция (2)	назофарингит	оздравял
ИБВ	14 г. М	диплопия, МРД	темпоро- окципитална	трепанация	остеомиелит	хемипареза
АМГ	43 г. М	МРД, епилепсия	фронтно-парието- темпорална	трепано- пункция (2)	синуит	епилепсия
ЦКК	19 г. Ж	МРД	фронтно- окципитална	трепано- пункция	синуит	оздравял
МСС	27 г. М	МРД, епилепсия	фронтно- темпорална	трепано- пункция	тонзило- фарингит	оздравял
СИН	25 г. Ж	МРД, хемипареза	фронтно- париетална	трепано- пункция	синуит	епилепсия
ЦПП	12 г. М	главоболие, епилепсия, кома	фронтно- парието- темпорална	трепано-пункция, трепанация, екстирпация на абсцес	тонзило- фарингит	оздравял
ЕГН	28 г. М	МРД, епилепсия, хемипареза	фронтно- парието- темпорална	трепано- пункция (3)	назофарингит Str. milleri	оздравял
БЦЦ	5 м. Ж	МРД, епилепсия Str. pneumo- niae	фронтно-парието- темпорална енцефалопатия	трепано- пункция	назофарингит,	

От тях показателни са следните два случая:

Случай 1: ЦПП, момче на 12 години. От средата на месец декември 2003 година е с главоболие в челната област и субфебрилитет. Лекувано консервативно с цефалоспорин от I-во поколение за фронтален синусит. Няколко дни по-късно се появява слабост в десния крак. Поставена е работна диагноза „Енцефалит“ с последващо включване в терапията на цефалоспорин от III-то поколение и аминоклозид. В следващите дни състоянието на болното прогресивно се влошава - сопор, фебрилитет (39°C), брадикардия, изразен синдром на менинго-радикулерно гразнене, орални автоматизми и десностранна хемиплегия. При проведените компютър-томографски изследвания (КТ) са установени двустранни течни колекции в максиларните и челните синуси, както и течноквивалентни ивици в зони вляво фронтально-париетално и парафалксово, мозъчен оток, без явни промени в мозъчния паренхим (**фиг. 1.1**).

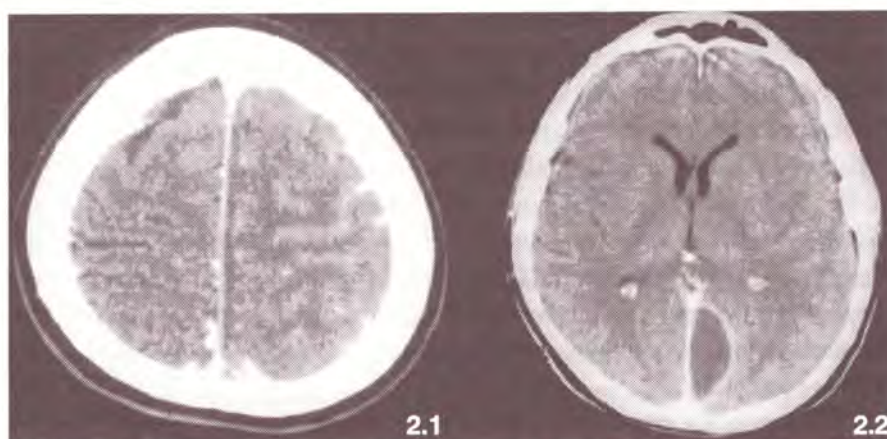
На 7 януари 2004 година детето е оперирано, като с левостранна фронтально-темпорална пунктиформна краниектомия е евакуирано голямо количество гъста белезникава гной. С катетър е направен лаваж на гнойната кухина с локална апликация на аминоклозид. На микробиологичните посевки не е отчетен растеж. Към консервативната терапия е включен и карбапенем. След проведените оперативни интервенции състоянието на детето рязко се подобрило - станало афебрилно, с ясно съзнание, без неврологичен дефицит. На 28 януари 2004 г., поради ново влошаване (атаксия, интракраниална хипертензия и фебрилитет) е осъществено контролно КТ-изследване на което са установени данни за левостранен церебелит и супрацеребеларна гнойна колекция (**фиг. 1.2**). Детето е оперирано с парциална резекция на абсцесна капсула и евакуация на гнойната колекция. Изписано е от клиниката без неврологичен дефицит. Една година по-късно е без оплаквания, чувствателно се напълно здраво и с нормализирана КТ-находка.



Фиг. 1.1 - 1.2

Случай 2: ЕГН, мъж на 28 години. Оплакванията му датират от три седмици, когато се оплакал от левостранно челно главоболие, фебрилитет, хрема и обща отпадналост. Лекуван амбулаторно за фронтален синусит. Десет дни по-късно станал объркан, появила се слабост в десния крак и получил няколко последователни генерализирани епилептични припадъка. Хоспитализиран по спешност в Инфекциозна клиника на 4 януари 2004 година с клинични данни за менингоенцефалит, като е започнато лечение с масивни дози цефалоспоринови от III-то поколение, аминоклозиди и нитроимидазоли. При изследване на лумбален ликвор се установява белтък 1.14 g/l и изразена левкоцитоза. На 6 януари състоянието на болния рязко се влошава: непоносимо главоболие, сопор, десностранна хемиплегия, изпада в епилептичен статус с последваща кома. Поставен на командно дишане и след КТ-изследване (**фиг. 2.1**) и консултация с неврохирург е опериран по спешност на 8 януари 2004 година.

С две трепанационни отвори темпорално и челно се евакуира масивна гнойна колекция, като субдуралното пространство се ревизира с мек катетър и локално се



Фиг. 2.1 - 2.2

аплицира аминоглюкозид. Последва нов курс на антибиотично лечение с карбапенеми и нитроимидазоли. Впоследствие нитроимидазоловия препарат е заменен с ацилоуреидопеницилин и глюкopenтиг. Резултатът от микробиологичното изследване е *S. streptococcus* от група F. От следващия ден настъпи бързо възстановяване на съзнанието и прогресивно отзвучаване на неврологичния дефицит. След контролно КТ-изследване на 2 февруари 2004 година (Фиг. 2.2) се проведе втора оперативна намеса, при която се ликвидира резидуална гнойна колекция вляво окципитално-парасагитално. На микробиологичната посявка не се отчете растеж. Изписан е от клиниката без оплаквания, с негативна КТ-находка, без неврологичен дефицит, с предписана антиконвулсивна терапия. Една година по-късно е без неврологичен дефицит, с единични големи епилептични припадъци.

Началните неврологични прояви при повечето от включените в това проучване пациенти се появяват на фона на банален възпалителен процес в съседните въздухоносни кухини или назофаринкса. При едно от децата допускаме, че в основата на субдуралния емпием стои вторично инфекциран субдурален хематом. По правило, при всички случаи настъпва неочаквано остро влошаване на състоянието - нарушения в съзнанието, епилептични припадъци, тежък неврологичен дефицит. Оперативното лечение е провеждано в условията на спешност, при което не винаги е имало условия за провеждане на последващо екзактно микробиологично изследване. Периоперативно, при всички болни е провеждано активно широкоспектърно антибиотично лечение, коригирано съобразно данните от антибиограмата. Самата оперативна намеса цели възможно най-ефективно евакуиране на гнойната колекция и лаваж на кухината с физиологичен серум и антибиотик. В много добро състояние, без оплаквания и без неврологичен дефицит са изписани 5 от болните. Двама болни се лекуват за епилептични припадъци, а при един остана да персистира хемипарезата, свързана с поствъзпалителна деструкция на мозъчния паренхим. Едно дете е изписано в тежко състояние и КТ-данни за тежки деструктивни промени на мозъчния паренхим.

ДИСКУСИЯ

Субдуралните емпиеми са сравнително рядко срещана патология, характеризираща се с наличието на гнойна колекция в субдуралните пространства. Честотата им е до 20 % от всички интракраниалните бактериални инфекции (1). Локализират се в 2/3 от случаите по целия конвекситет или предимно парафалксово при останалата 1/3 от случаите. При 20-25% се усложняват с развитието и на мозъчен абсцес. Други често усложнения са субкортикален церебрит и тромбоза на венозни съдове, включително и на дуралните синуси. Венозната тромбоза е и причина за възникването на възпалителни огнища в мозъчния паренхим. Най-често развитието на емпиема започва от локален възпалителен източник (синусит, отит, мастоидит, остеомиелит, мекотъканен абсцес на главата), като инфекцията прониква интракраниално директно, по съседство или посредством тромбофлебит на регионални вени (6, 11). Рядко първопричината е инфекциране съдържимото на субдурален хематом

или ятрогенно инокулиране на инфекцията - при директна тракция на черепа, ограничени трепанации или септицемия от отдалечено огнище (11, 12). Според Eholie и съавтори субдуралния емпием се наблюдава като усложнение при 1/5 от случаите лекувани за гноен менингит (4).

Най-чести микробиологични причинители са стрептококите, като по-рядко се изолират стафилококи и/или анаероби (1). Микробиологичният причинител се установява при 50-60% от болните, като видът му се определя до голяма степен от източника на инфекцията. Когато инфекцията произлиза от параназалните синуси тогава причинителят в 50% от случаите е стрептокок или анаеробен микроорганизъм. Стрептококи и стафилококи се установяват в 15-35% от случаите, при които първоизточник на инфекцията е възпаление на средното ухо (3, 7). При посттравматичните или постоперативните емпиеми се изолира по правило златистия стафилокок. Когато развитието на емпиема се свързва със септицемия от дистантно първично огнище, изолираните микроби могат да бъдат най-разнообразни, но преобладават анаеробите. При 40% от случаите не се намира определен причинител на инфекцията (5).

Основните клинични прояви се дължат на обемния ефект от гнойната колекция, възпалителните промени на менингите и мозъчния паренхим, тромбозата на венозни съдове, вазогенния едем и интракраниалната хипертензия (8). Не е задължителна класическата триада - синусит, температура и неврологичен дефицит. Най-често се установяват белези на интракраниална хипертензия и огнищен неврологичен дефицит. Обикновено развитието на началните клиничните прояви е неочаквано, бързо и драматично, като над 50% от болните изпадат за часове в кома. По-късна проява са епилептичните припадъци и застойни папули (7).

При КТ-изследване най-често се установява наличието на мозъчен оток и лентовидни екстрацеребрални, хиподенсни лезии в субдуралното пространство. Плътноста им е по-висока от тази на ликвора. При нормален КТ-образ и налични клинични индикации КТ-изследването се повтаря през няколко дни или се прави магнитно-резонансна томография.

Лечението е оперативно и се провежда в спешен порядък (1). Има съобщения за неоперативно лечение при болни с минимален неврологичен дефицит, нереспектираща КТ-находка и добро общо състояние (9). В ранните стадии гнойната колекция е течна и позволява евакуирането и през трепанопункционно отворстие (2). По-късно се развиват адхезии сепариращи субдуралното пространство и краниотомията става неизбежна при персистиране на гнойните колекции. Някои автори препоръчват транспозиция на мускулно ламбо в резидуалната кухина, при трудно повлияващи се случаи (3). Дискутабилни са въпросите свързани с това дали по-ефективна е трепанопункцията или е наложителна краниотомия. При 1/3 от болните, след дренирането на емпиемната кухина се обособяват абсцеси или конвекситетни енцефалити изискващи допълнително лечение (4). Съществен момент е антибиотичното лечение. Обикновено се започва с пеницилинов препарат и цефалоспорици. Нитроимидазоли се прилагат при съмнение за наличието на анаеробна инфекция. Постоперативно лечението може да продължи с глюкопептид или с други антибиотици съобразно резултатите от антибиограмата. При значителен процент от болните антибиограмата е негативна поради вече проведеното по отношение предхождащата инфекция антибиотично лечение (4). Редица автори отчитат благоприятен ефект от прилагането на високи дози барбитурати (8).

Прогнозата зависи до голяма степен от възрастта на пациента, вида на причинителя на инфекцията, своевременността на поставянето на диагнозата и радикалността на оперативното лечение. Безспорно с най-добри перспективи са млади хора при които е проведено своевременно медикаментозно и оперативно лечение (5). Оперативната смъртност през последните години е намалена до 10% (2, 4, 6). Около 1/3 от изписаните пациенти са с неврологичен или интелектуален дефицит (10). Лош прогностичен белег са възраст над 60 години, изразен общомозъчен дефицит или кома при постъпването, увредено общо състояние, посттравматичен характер на емпиема. Най-честа причина са смъртта е тромбозирането на венозните синуси (2, 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните случаи на субдурални емпиеми се характеризират с неочаквано и граматично влошаване на състоянието на фона на амбулаторно лекувана банална инфекция на горните дихателни пътища. Провеждането на своевременно оперативно лечение е решаващо за изхода на заболяването. Смятаме, че ограничените трепанопункции с локален лаваж и аплициране на антибиотик, в зависимост от локализацията на гнойната колекция, са ефективен метод при лечението на това заболяване.

Литература - References

1. Amar A., Ghosh S., Apuzzo M.: Treatment of CNS infections: a neurosurgical perspective. *Neuroimaging -Clin-N-Am.* 2000 May; 10(2): pp. 445-59.
2. Bannister G., Williams B., Smith S.: Treatment of subdural empyema. *J. Neurosurgery* 1981, 55(2): pp. 82-88
3. Choi C., Datta N.: Juxtapositioning of temporalis muscle for intractable subdural empyema in infants. *Surg-Neurol.* 2000 Oct; 54(4): pp. 316-19
4. Eholie S., Boni N., Aoussi E et al.: Complications neurochirurgicales des meningitis purulentes en zone tropicale. *Neurochirurgie* 1999 Sep; 45(3): pp. 219-24
5. Emery E., Redondo A., Berthelot J et al.: Intracranial abscess and empyema: neurosurgical management. *Ann - Fr. - Anesth- Reanim.* 1999 May;18(5): pp. 567-73
6. Gonsales-Garcia J., Gelabert M., Pravos A., Villa M.: Collectiones purulentas intracraniales. Revision de 100 casos. *Rev-Neurol.* 1999 Sept 1-15; 29(5): pp. 416-24
7. Iraola - Ferrer M.,Alvares - Li F.: Subdural empyema: a case report. *Rev. Neurol.* 2 000 Mar 1-15; 30(5): pp. 449-500
8. Kageyama G., K.Park, Yoshimine Y., Yokota J.: Extensive subdural empyema treated with drainage and barbiturate therapy under intracranial pressure monitoring: case report. *Neurol. Res.* 2 000 Sep; 22(6): pp. 601-14
9. Mauser H., Ravijst R.,Elderson A. et al.: Nonsurgical treatment of subdural empyema. Case report. *J-Neurosurg.* 1985, 63: pp. 128-30
10. Nathoo N., Nadvi S., Van Dellen J.,Gouws E.: Intracranial subdural empyemas in the era of CT: a review of 699 cases. *Neurosurgery* 1999 Mar; 44(3): pp. 529-35
11. Ong Y., Goh K., Chan C.: Bifrontal decompressive craniectomy for acute subdural empyema. *Child"s -Nerv-Syst.* 2002 Jul; 18(6-7): pp. 340-43
12. Tsai Y., Chang W., Shen C.,Lin Y. et al.: Intracranial suppuration: a clinical comparison of subdural empyemas and epidural abscesses. *Surg-Neurol* 2003 Mai; 59(3): pp. 191 - 96

Address for correspondence:

Asoc. prof. Christo Tzekov MD
 Department of Neurosurgery
 University Hospital „Alexandrovska“
 Georgi Sofiisky str. 1
 Sofia 1431
 Bulgaria, Europe

LACRIMAL GLAND TUMORS

*Chr. Tzekov, S. Cherninkova³, V. Bussarski, E. Naydenov, K. Minkin,
B. Angelov¹, I. Iliev², L. Nuchev, G. Kunin, B. Kamenov, P. Genov*

Department of Neurosurgery, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia, Bulgaria

¹Department of Ophthalmology, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia, Bulgaria

²Department of Pathology, Medical University, Sofia, Bulgaria

³Department of Neurology, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Object of this study were 18 patients having primary lacrimal gland tumors, which were diagnosed and operated on in the Department of Neurosurgery at University Hospital „Alexandrovska“ -Sofia, during the period of the last seventeen years.

The primary lacrimal gland tumors constituted 6.2% of all orbital neoplasms. The studied group consisted of 7 (38.9%) males and 11 (61.1%) females with average age of 42 years 5 months. The mean clinical manifestations were local changes and pain, increased lacrimation, globe displacement. The diagnosis was established in collaboration with neuroophthalmologist and confirmed by computed tomography and/or magnetic resonance imaging (CT, MRI). In two (11.1%) patients having adenocarcinoma subdural expansion of the tumor occurred, which necessitated intracranial intervention. The group consisted of 8 patients with benign (3 adenomas, 4 mixed tumors, 1 granuloma) and 10 patients with malignant lesions (7 adenocarcinomas, 2 mucoid cell carcinomas, 1 squamous cell carcinoma). Total tumor resection was achieved in 15 (83.3%) of the cases, subtotal - in 3 (16.7%). Four (22.2%) patients were reoperated on because of tumor recurrence. One patient died during the early postoperative period because of myocardial infarction. In one patient cerebrospinal fluid leakage occurred as an early postoperative complication.

The study emphasize on the problems with early diagnosis and necessity of radical operative treatment in the cases with lacrimal gland tumors.

Key words: lacrimal gland tumors, diagnosis, surgical procedures, results

ТУМОРИ НА СЛЪЗНАТА ЖЛЕЗА

*Хр. Цеков, С. Чернинкова³, В. Бусарски, Е. Найденов, К. Минкин,
Б. Ангелов¹, И. Илиев², Л. Нучев, Г. Кунин, Б. Каменов, П. Генев*

Катедра по Неврохирургия, УБ „Александровска“ - София

¹Катедра по Офталмология, УБ „Александровска“ - София

²Катедра по Клинична патология, Медицински университет - София

³Катедра по Неврология, УБ „Александровска“ - София

РЕЗЮМЕ

Обект на проучването са 18 болни с първични тумори на слъзната жлеза, диагностицирани и лекувани в Клиниката по неврохирургия при УБ „Александровска“ - София през последните 17 години.

Първичните тумори на слъзната жлеза при нашите пациенти съставляват 6.2% от всички орбитални неопластични процеси. Проучваната група включва 7 (38.9%) мъже и 11 (61.1%) жени на средна възраст 42 години 5 месеца. Основните клинични прояви включват локални промени и болки, съзотечение, изместване на булба. Диагнозата се поставя след консултация с невроофталмолог, и

се потвърждава с компютърно и/или магнитно-резонансно томографско изследване (КТ, МРТ). При двата (11.1%) от случаите с аденокарциноми се наблюдава субдурално прорастване на туморната маса, което налага провеждането на интракраниално интервениране. Доброкачествени са туморите при 8 от болните (аденом - 3, тумор микстус - 4, гранулом - 1), а злокачествени при 10 (аденокарцином - 7, желатинозен карцином - 2, плоскоклетъчен карцином - 1). Тотално отстраняване на туморната маса е постигнато при 15 (83.3%) оперативни намеси, а субтотално - при 3 (16.7%). Четири (22.2%) пациента са оперирани повторно поради рецидив на основното заболяване. В ранния следоперативен период е починала една жена с картината на сърдечен инфаркт, а друга е лекувана консервативно с данни за ликворорея от оперативната рана.

Разглеждат се проблемите свързани с ранната диагностика, както и необходимостта от радикално оперативно лечение при случаите с първични тумори на слъзната жлеза.

Ключови думи: тумори на слъзната жлеза, диагноза, оперативно лечение, резултати

ВЪВЕДЕНИЕ

Туморите на слъзната жлеза са сравнително редки. Етиопатогенезата им е изпъстрена с дискуссионни моменти, а по отношение на лечението липсва единно становище относно оперативния достъп и обема на оперативната резекция.

ЦЕЛ

Целта е да се проучи опитът на Клиниката по неврохирургия към УБ „Александровска“ по отношение диагнозата и лечението на туморите на слъзната жлеза за период от последните 17 години, и да се съпостави с данните от литературата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

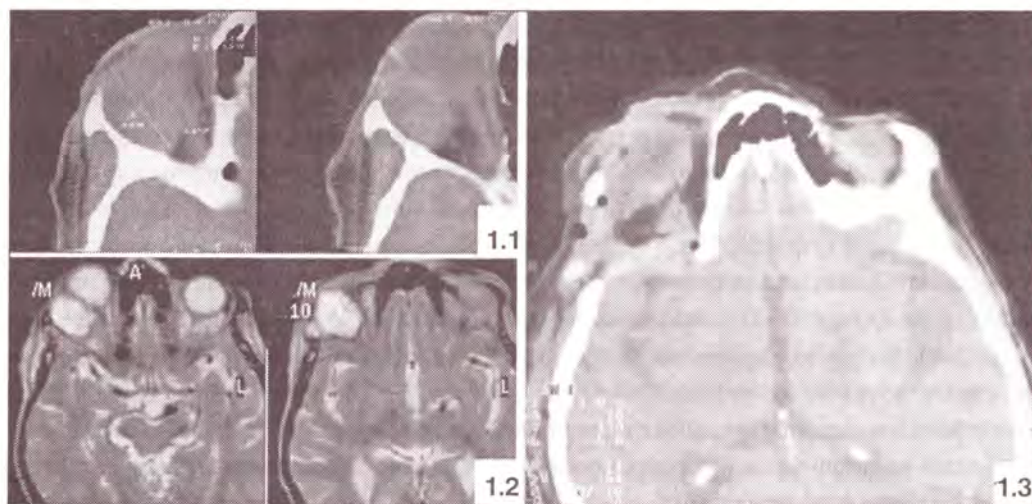
За периода 1988 - 2005 година в Клиниката по неврохирургия към УБ „Александровска“ са извършени 289 първични интервенции по повод различни орбитални тумори. За същия период от време оперативно лекувани и хистологично верифицирани са 18 болни с тумори на слъзната жлеза. Същите са проследени за период от време от 1 до 17 години. Мъжете са 7, жените - 11, при средна възраст на пациентите 42 години 5 месеца (при злокачествените тумори средната възраст е 59 години, а при доброкачествените - 35 години). Основните клинични прояви са отразени в **Таблица 1**.

Диагнозата се поставя след консултация с невроофтальмолог, и се потвърждава с КТ- и/или МРТ- изследване (**фиг. 1**). При двамата от пациентите е установено субдурално разрастване на туморната маса.

Хистологичният материал се фиксира в парафинови блокчета а микроскопските препарати се оцветяват с хематоксилин-еозин. При диагностични затруднения са правени и хистохимични оцветявания (PAS, Alcian blau).

Таблица 1. Клинични прояви при 18 болни с тумори на слъзната жлеза.

Клинични прояви	Като първоначална изява		При приемане в клиниката	
	Бр. пациенти	%	Бр. пациенти	%
Болки в окото	5	27.8	18	100
Локални промени	12	66.7	16	88.9
Съзрение	1	11.1	8	44.4
Намалено зрение	-	-	1	11.1



Фиг. 1. Предоперативни КТ- и МРТ-изследвания (1.1, 1.2) при 76 годишна болна с аденокарцином на слъзната жлеза, инфилтриращ стените на орбитата. Контролно КТ-изследване (1.3) след видимо тотално отстраняване на тумора.

РЕЗУЛТАТ

При първоначалната оперативна намеса е постигнато тотално отстраняване на туморната маса при 15 (83.3%) болни, а при 3 (16.7%) субтотално. Реоперирани са 4 (22.2%) болни поради рецидив на тумора (тотална екзентерация на орбитата - при два случая, частична резекция - при един пациент в тежко общо състояние, тотална резекция на малигнизирал след частична резекция аденом - при един болен).

В следоперативния период е починала една 76 годишна жена с инфаркт на миокарда, а друга (на 71 години) е лекувана консервативно за ликворорея от оперативната рана. Други постоперативни усложнения не са наблюдавани. Останалите болни са изписани с отзвучали болков синдром и локални промени.

Доброкачествени са туморите при 8 от болните (аденом - 3, тумор микстус - 4, гранулом - 1), а злокачествени при 10 (аденокарцином - 7, желатинозен карцином - 2, плоскоклетъчен карцином - 1).

Болните с малигнени тумори са насочвани за радиотерапия, като на всеки 6 месеца се провеждани контролни прегледи. При проследяването на болните за период от една до 17 години се установи рецидив при един случай с доброкачествена патология (18 годишен младеж с частично отстранен плеоморфен аденом). Средната преживяемост на болните с карцином е 3 години и 9 месеца.

ДИСКУСИЯ

Туморите на слъзната жлеза са сравнително рядко срещана патология в медицинската практика. Според някои автори честота им е 18% от всички орбитални тумори и 70% от туморите локализиран в *fossa lacrimalis*. От тях доброкачествените са 52% (9). Разделят ги на епителни и неепителни в зависимост от тяхната хистологична характеристика, като преобладават случаите от първата група (12). Към тях се включват редица системни и възпалителни промени, създаващи често сериозни диференциално-диагностични затруднения (9).

Доброкачествените тумори са най-често аденолимфоми, лимфангиоми, ангиоми, плазмоцитомы, хистоцитомы, фиброми, невриноми и др. Най-често срещан от тях е плеоморфния аденом. Той е съставен от епителна и мезенхимна компонента и обикновено е капсулиран. Могат да се срещнат полета на плоскоклетъчна метаплазия сред неопластичния епител. Мезенхимната част от тумора произлиза от метапластичните миоепителни клетки и често се представя с миксоматозни промени, като могат да се срещнат хрущялна, костна и мастна тъкан.

Видовото разнообразие на злокачествените тумори е по-голямо. Разрастват бързо и рано ограничават подвижността на очната ябълка. Най-често срещани в практиката са цилиндромите и

аденокарциномите. Аденоидно-кистичният карцином е най-честият малигнен тумор на слъзната жлеза. От своя страна, той се разделя на няколко подтипа - крибриформен, склерозиращ, базалоиден, комедокарцином, тубуларен карцином. Метастазира и разраства към черепната кухина. При малигнената трансформация смесеният тумор преминава в аденокарцином. Често се намират огнища на аденоиднокистичен карцином, плоскоклетъчен карцином, недиференциран карцином, себацеен карцином, сарком.

Хистологичните, ултраструктурните и имунохистохимичните изследвания правени върху тумори на слъзната жлеза, показват че те са подобни на тези от слюнчените жлези. Бенигнените смесени тумори са около 50-60%, малигнените смесени тумори - 5-10%, аденоиднокистичните карциноми са 20-30%, други карциноми 5-10%. Слъзната жлеза може да се засегне при левкемия, М. Hodgkin, саркоидоза (9).

Патоморфологичната им прилика с туморите на слюнчената жлеза дават основание на много автори да търсят идентичност в техния произход (7). Повечето автори ги разделят в две основни групи: доброкачествени (смесени тумори и аденоми) и злокачествени тумори (малигнен смесен тумор, аденокарцинома или цилиндрома, мукоепидермоиден карцином, плоскоклетъчен карцином).

По правило доброкачествените тумори се наблюдават в по-млада възраст - до 35 години, а злокачествените са характерни за пациенти в 5-6 десетилетие от живота. Описани са и случаи рязко контрастиращи с тези възрастови граници (5).

Особеното място, което заема т.н. смесен тумор (плеоморфен аденом, тумор микстус) се дължи на неговия произход - аномални по разположението си клетки, отделили се на различен етап от ембрионалното развитие, които биха могли да се развиват в доброкачествена или злокачествена посока. Доброкачествените форми са 50-60%, малигнените 5-10%. При 4-10% от случаите доброкачествените форми могат да малигнизират в аденокарцином, сквамозно клетъчен карцином и много рядко в сарком (9). Честотата, възрастта и пола на болните в двете групи не се различават съществено. Оперативното им отстраняване, без нарушаване на капсулата, осигурява дефинитивното оздравяване на болния. Рецидиви се наблюдават рядко, и то години след оперативната интервенция. Това налага ранното им и радикално оперативно отстраняване.

Аденокарциномът на слъзната жлеза може да възникне самостоятелно или на фона на смесен тумор на слъзната жлеза. Честотата му е 1,6% от всички орбитални тумори (3, 4).

Най-често срещани са локалните промени и прояви: оток в латералната част на горния клепач, симптоматична притока, образуване на „възли“ под горновъншния орбитен ръб, екзофталам с изместване на очната ябълка надолу и навътре, болки. Рядко първото оплакване на пациента може да е виждане на двъни образи при поглед нагоре и навън.

При малигнените процеси клиничните прояви бързо се утежняват, докато при бенигнената патология еволюцията е бавна. Застойните папули и засягането на зрителната острота се срещат рядко - под 20%, дори и при болни в напреднал стадий на заболяването (6). Честа проява предимно при малигнените форми е съзотечението. Екстракапсуларното разрастване на малигнените форми води до ранно инфилтриране на очедвигателните мускули, дренажните вени и костта, което се последва от очен застои, екзофталам, двъно виждане и болки. Някои автори обособяват 4 различни стадия в развитието на злокачествените тумори: I стадий - локални видими и палпаторно установими промени, интракапсуларен растеж на тумора; II стадий - екстракапсуларно разрастване на тумора съпътствано от ограничена подвижност на очната ябълка, диплопия, застойна папула; III стадий - наличие на рентгенологични данни за инфилтрация на костните структури; IV стадий - прорастване на тумора в съседни анатомични пространства - предна черепна яма, етмоидални клетки, темпорална яма (1, 6, 11).

Диагнозата се потвърждава с рентгенологични, КТ- и МРТ-изследвания (2, 8, 12).

Лечението е оперативно и се провежда непосредствено след поставянето на диагнозата. Препоръчва се радикалното отстраняване на туморната маса, и то във възможно най-ранни срокове. Частичната резекция, вкл. и излената биопсия, крият риска от транкапсуларно дисеминиране на процеса (10).

Най-често се прилагат предно-страничните орбитотомии, като в повечето случаи угължен трансупрацилиарен разрез на меките тъкани е достатъчен за оформянето на костното ламбо. При разрастване към интракраниалното пространство се налага извършването на краниоорбитална трепанация. Цел на оперативната намеса е тоталното отстраняване на туморната маса, а при напреднал процес - екзентерация на орбитата. Някои автори препоръчват при малигнените процеси да се пристъпва към екзентерация още с поставянето на диагнозата. Ранната екзентерация с последваща радиотерапия намалява риска от рецидив (9).

При злокачествените форми резултатите не са оптимистични и сравнително малка част от болните достигат 5-годишна преживяемост. При болни намиращи се в първия етап на болестта радикалната резекция на тумора е задължителна с последваща радиотерапия. При втори и трети етап на болестта се препоръчва поднагкостнична екзентерация на орбитата с последваща радиотерапия. При болни в IV етап на болестта лечението има палиативен характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморите на слъзната жлеза са рядко срещани и често създават диагностични затруднения. Диагнозата им, при съвременните условия, се поставя с КТ- и МРТ-изследвания. Лечението е оперативно и трябва да се провежда възможно най-рано и радикално, независимо от хистологичната характеристика, поради риска от малигнена трансформация на доброкачествените форми.

References / Литература

1. Bartley G., Harris G. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: is there cure yet. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2002 Sept.; 18/5/:315-18.
2. Clauser L., Galie M., Thiegh R., Cavazzini L. Adenocarcinoma of the lacrimal gland: report of a case. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2002 Mai.; 60/3/:318-21.
3. Devoto M., Croxatto J. Primary cystadenocarcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology.* 2003 Oct.; 110/10/: 2006 - 10.
4. Ducrey N., Villemure J., Jaques B. Les adenocarcinomes kystiques de la glande lacrimale. *Klin. Monatsbl. Augenhilckunde.* 2002 Apr.; 219/4/:231-4.
5. Galiani C., Faught P., Ellis F. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland in a 6 old girl. *Pediatr. Pathol.* 1993 Sep-Oct.; 13/5/:559-65.
6. Guerra M., Gonzalez F., Campo F., De Liano M. Giant pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2000 May.; 58/5/:569-72.
7. Leeungurasatien P. Lacrimal gland tumors in a medical center. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002 Sep.; 85/9/:1028-36.
8. Lemke A., Hosten N., Grote A., Felix R. Differentiation of lacrimal gland tumors with high resolution CT in comparison with MRI. *Ophthalmologie.* 1996 Jun.; 93/3/:284-91.
9. Ni C. Primary epithelial lacrimal gland tumors: the pathologic classification of 272 cases. *Yen Co Hsueh Pao.* 1994 Dec.; 10/4/:201-5.
10. Tang D., Zhao H., Song G. A follow-up survey of results of lacrimal gland surgery of pleomorphic adenoma. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih.* 1997 Sept.; 33/5/:354-6.
11. Ulinska M., Piotrowska E., Moszczyńska - Kowalska A. Mixed tumor of the lacrimal gland. *Klin. Oczna.* 1996; 98/5/:387-90.
12. Warner M., Weber A., Jacobiec F. Benign and malignant tumors of the orbital cavity including the lacrimal gland. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1996 Feb.; 6/1/:123-42.

Address for correspondence:

Asoc. prof. Christo Tzekov MD
Department of Neurosurgery
University Hospital „Alexandrovskia“
Georgi Sofiisky str. 1
Sofia 1431
Bulgaria, Europe

Изисквания към авторите

Редакцията и издателският екип на изданието молят всички автори, които предлагат материали за публикуване, да се придържат към следните изисквания:

- За публикуване се приемат непубликувани обзорни статии, оригинални статии и случаи от клиничната практика, новости представляващи интерес.
- Наборът на статиите да бъде предаден с разпечатка и дискета от текстообработващата програма Word (всички версии). **Фигурите (ако има такива) могат да бъдат само във формат (tif, jpg, gif, 300 dpi/inch).** Фигурите и снимки поместени само във текстовия файл не разрешават добро качество за печат.
- Под заглавието и имената на авторите се посочват местоработата им. Ако са повече от двама сътрудници, работещи на различни места да бъдат обозначени с цифров индекс.
- Всяка статия трябва да бъде придружена от резюме в обем 1/2 до 2/3 от страницата, в което се посочват целта и обектът на изследването, основните данни за методиката, получените резултати и изводи.
- Всяка статия да бъде придружена от резюме на български език и съответния превод на английски език. Авторът предлага и ключови думи, също преведени и на английски език.
- Научните статии включват обособени раздели: „Увод“, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“, и „Заклучение“ („Изводи“).
- Имената на чуждите автори, препаратите и други названия трябва да се дават на оригиналния език.
- Мерните единици в статията трябва да бъдат дадени по международната система мерни единици - СИ.
- Библиографските описания се дават на оригиналния език. В началото се изброяват по азбучен ред на фамилията на първия автор, източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Изписването на всеки източник да бъде на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин:
 - * Статии: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), том, година, номер на книгката, страници (от-до).
 - * Публикации от сборник: Автор (и). Заглавие. - В. (за латиница - In:). Заглавие на сборника. Место издаване, година на издаването, страници (от-до).
 - * Книги: Автори (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Место издаване, издателство, година на издаването, страници (от-до).
- Ако авторите са до трима, се изписват фамилията и инициалите на първия автор и инициалите и фамилията на останалите автори. Когато авторите са повече от трима, след името на първите се пише „и др“ (за латиница - „et al.“). С оглед пълноценното проследяване на публикационната и цитационната активност на българските медици препоръчваме при цитиране на български източници да се изброяват имената на всички автори.
- Позоваванията в текста на библиографските източниците се правят с цифровото им означение в скоби или с имената на авторите и годината на публикация.
- Заедно с предложения материал се предават име и адрес с телефон на отговорния автор за кореспонденция и осъществяване на контакт

Материалите се изпращат на адрес:

г-р Н. Стоянчев
ул. „Г. Софийски“ 1, София, 1431, тел.: 02/923 03 16, e-mail: ns_bg@hotmail.com

DuraGen Plus, enhanced performance and designed for restoration of dural defects

- Conforms like normal soft tissue, molding easily to complex surfaces of the brain and spinal dura¹⁻⁵
- New 12.5 cm x 17.5 cm size for use in large dural defects (e.g. decompressive hemicraniectomy)
- Engineered porosity (uniform pore structure) facilitates cell ingrowth²
- Increased tensile strength for superior handling²

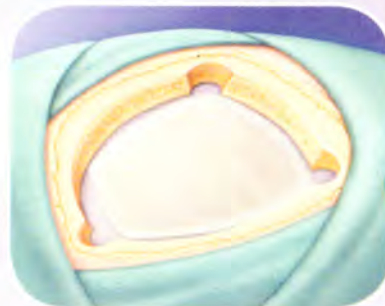
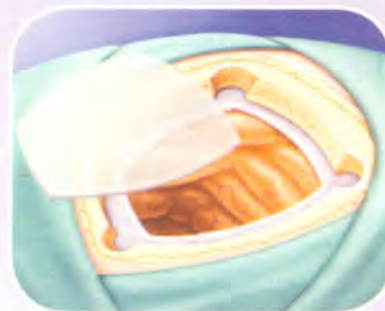
DuraGen Plus inhibits fibrosis and prevents adhesions

- The Adhesion Barrier Matrix provides a physical barrier between the dura and overlying tissues^{1,2,6}
- The Adhesion Barrier Matrix remains in place during active healing and is fully resorbed after healing is complete⁷
- Simple sutureless technique that allows for precise placement in both spinal and cranial procedures¹

DuraGen Plus, the results of 30 years of innovation

- Unmatched history of safety and effectiveness
- Proven protection against CSF leakage with sutureless closure
- No reported foreign body reactions or immune rejection
- Integra's Ultra Pure Collagen™ has been used by surgeons in over 10 million implant procedures²
- Integra's Ultra Pure Collagen is used to manufacture products for some of the world's largest medical device companies²

DURAGEN PLUS,
THE VERSATILE ONLAY GRAFT



Cranial applications



Spinal applications



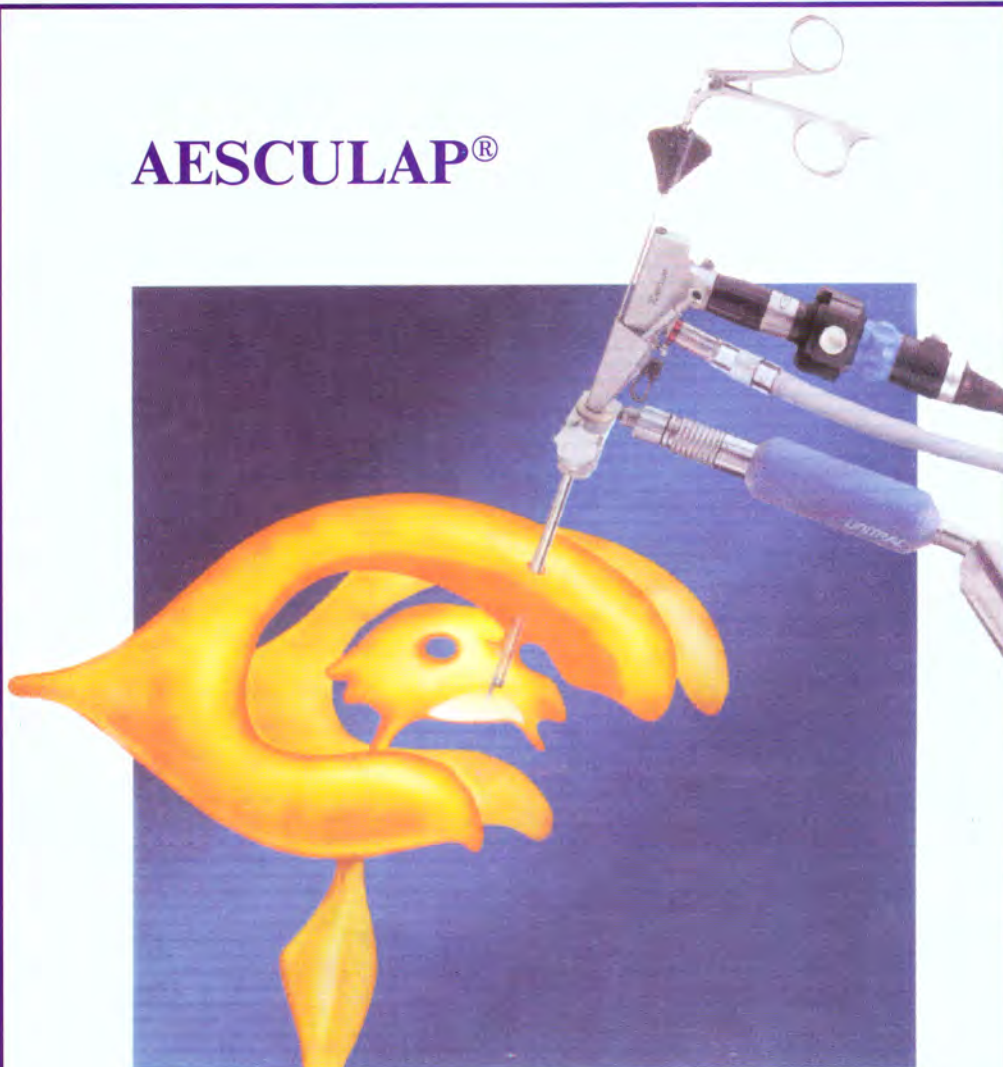
МЕДИЦИНСКА ТЕХНИКА И КОНСУМАТИВИ

1618 София, бул. "Бъкстон" № 40

тел.: (02) 930 57 27, 855 51 89, 855 61 73

моб. тел.: 0898 678 478, 0898 507 280 e-mail: psdcommerce@abv.bg

AESCULAP®



БУЛРЕЙ & Ко. ООД

Официален
Дистрибутор на

BIBRAUN

AESCULAP®

за България

Медицински консуматив
Лекарствени средства
Инструментариум на Aescular

Средства за дезинфекция
Хирургически материали
Остеосинтезни средства

Ендоскопска апаратура

ул. „Презвитер Козма“ № 26, 1164 София
тел.: 02/65 49 21, 96 333 57, 66 54 88, 96 73 73,
факс: 02/65 48 12, телекс: 24783
e-mail: bulray@techno-link.com