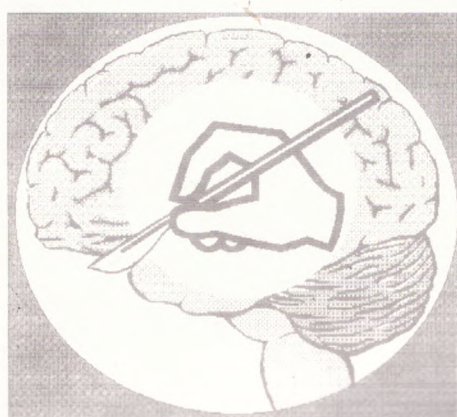


ДРУЖЕСТВО НА НЕВРОХИРУРЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ  
THE BULGARIAN SOCIETY OF NEUROSURGERY

БЪЛГАРСКА

# НЕВРОХИРУРГИЯ



BULGARIAN

# NEUROSURGERY

NUMBER

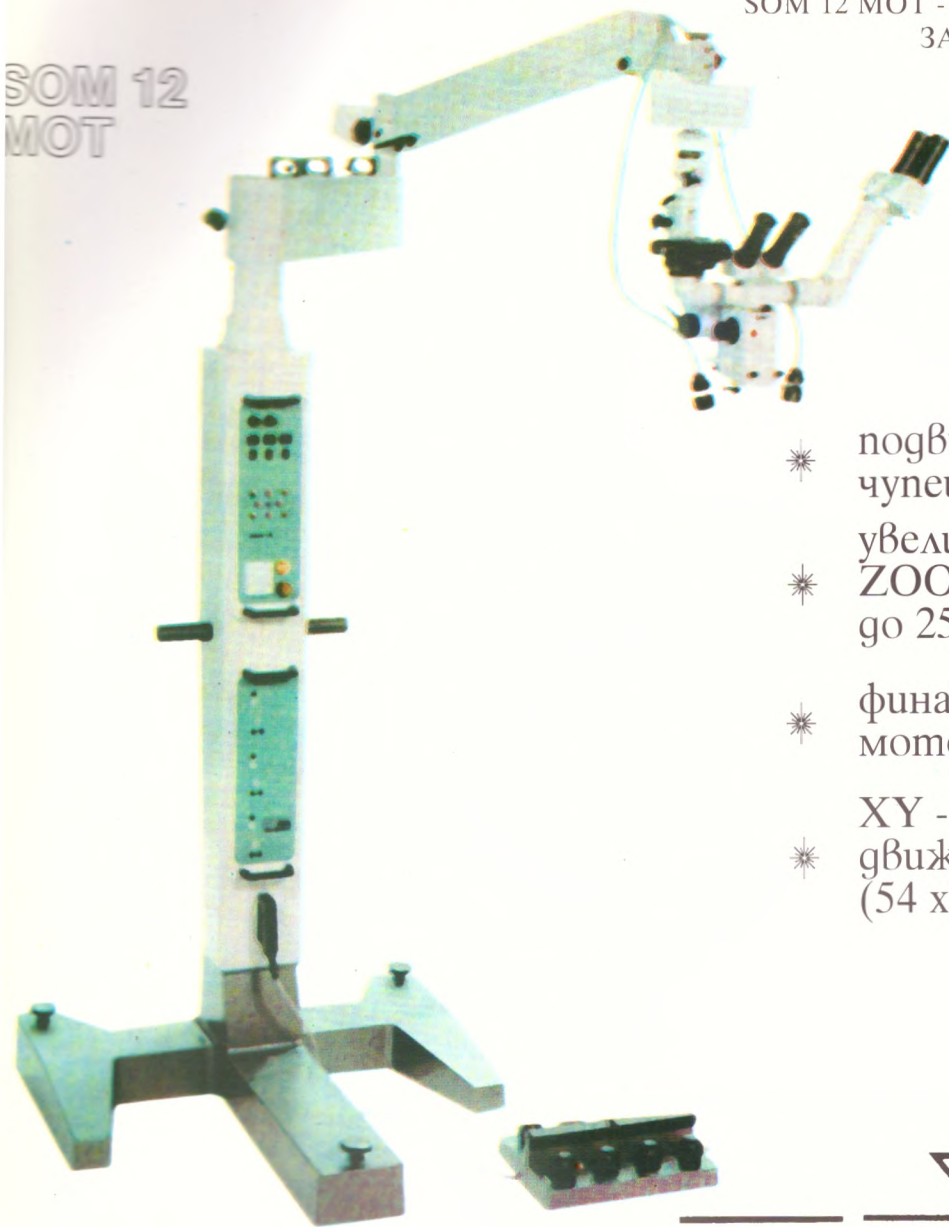
**2**

VOL. 2 1994

# Operations-Mikroskop SOM

SOM 12 MOT - ОПЕРАЦИОНЕН МИКРОСКОП  
ЗА НЕВРОХИРУРГИЯ

SOM 12  
MOT



- \* подвижен статив с чупещи се рамене
- \* увеличителна система ZOOM с обсег от 3.2 до 25.6 пъти
- \* фина фокусировка - моторна и ръчна
- \* XY - куплунг за хоризонтално движение с помощта на педал (54 x 54 мм)



Stammhaus Wetzlar, BRD

ЗА КОНТАКТИ  
**OCULUS BULGARIA**

София 1330  
компл. "Сердука", ул. "Кузман Шанкарев" № 2  
тел./факс: 20-11-47, 59-56-79



**ПЪРВА ЧАСТНА БАНКА АД.**

СМОЛЯН, SMOLYAN

**FIRST PRIVATE BANK LTD.**

4700 Смолян, бул. "България" 9,  
тел. (0)301 248 38, 251 11, 251 22,  
ПК 85, телекс: (0)48 465  
4700 Smolyan, Blvd. Bulgaria 9  
tel (0)301 248 38, 251 11, 251 22,  
P.O.Box 85, tlx (0)48 465

ДРУЖЕСТВО НА НЕВРОХИРУРЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ  
THE BULGARIAN SOCIETY OF NEUROSURGERY

Българска Bulgarian  
НЕВРОХИРУРГИЯ NEUROSURGERY

Т. 2, № 2, 1994 vol. 2, № 2, 1994

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ EDITORIAL BOARD

ПРОФ. А. КЪРКЕСЕЛЯН - ГЛ. РЕДАКТОР	A. KARKESSELIAN, M. D. - EDITOR
ДОЦ. К. РОМАНСКИ - СЕКРЕТАР	K. ROMANSKY, M. D. - SECRETARY
ДОЦ. В. БУСАРСКИ	V. BUSSARSKY, M. D.
ДОЦ. СТ. ГАБРОВСКИ	S. GABROVSKY, M. D.
ДОЦ. А. ПЕТКОВ	A. PETKOV, M. D.

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ ADVISORY BOARD

ДОЦ. А. ТАБАКОВ (СОФИЯ)	A. TABAKOV, M. D. (SOFIA)
ДОЦ. Б. КИТОВ (ПЛОВДИВ)	B. KITOV, M. D. (PLOVDIV)
ДОЦ. Д. ЧОЛАКОВ (ВАРНА)	D. TCHOLAKOV, M. D. (VARNA)
ПРОФ. П. ВЕЦКА (СОФИЯ)	P. VETZKA, M. D. (SOFIA)
ДОЦ. Ф. ФИЛИПОВ (ПЛЕВЕН)	PH. PHILIPOV, M. D. (PLEVEN)

ГРАФИК  
София

## СЪДЪРЖАНИЕ

ВЛИЯНИЕ НА ПОВТАРЯЩАТА СЕ ХИПОКСИЯ НА АНОКСИЧНАТА ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ И ЕВОКИРАНИТЕ ПОТЕНЦИАЛИ ПРИ „ИН ВИТРО“ ХИПОКАМПАЛЕН МОДЕЛ М. Маринов, Х. Васман, Е. Й. Шпекман

МИКРОХИРУРГИЧНА ЕКСЦИЗИЯ НА КАВЕРНОЗНИ СЪДОВИ МАЛФОРМАЦИИ В. Бусарску, Р. Попов, Р. Филипов, А. Къркеселян

ПОДОБРЕНИЕ НА ЗРИТЕЛНИТЕ РАЗСТРОЙСТВА СЛЕД ТРАНССФЕНОИДАЛНА ИНТЕРВЕНЦИЯ ПРИ ХИПОФИЗАРНИТЕ ТУМОРИ С. Солейман

СПОНТАННА ЕВОЛЮЦИЯ НА ХЕМИСФЕРИАЛНИ МОЗЪЧНИ КРЪВОИЗЛИВИ И ДИНАМИКА НА НЯКОИ КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ В ХОДА НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО ИМ М. Драгиев, Кр. Бинев, М. Миланова, Я. Начков

ОЛИГОЕЛЕМЕНТЪТ МАНГАН В КРЪВНИЯ СЕРУМ НА БОЛНИ С ВЪТРЕЧЕРЕПНИ ТУМОРИ Ф. Филипов, К. Цачев

ТРАВМАТИЧНИ ЛИКВОРНИ ФИСТУЛИ. ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА И РЕЗУЛТАТИ ПРИ 13 СЛУЧАЯ К. Романски, Хр. Рангелов

ХИРУРГИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА ТРАВМЕНИТЕ ИНТРАКРАНИАЛНИ ХЕМАТОМИ ПРИ ДЕЦА Д. С. Чолаков

ВРОДЕНА ПОРЕНЦЕФАЛИЯ С ХИДРОЦЕФАЛИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ С. Унджиян

СПИНАЛНИ ЕКСТРАДУРАЛНИ АРАХНОИДНИ КИСТИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ Хр. Цеков, С. Габровски

ТРАНСПЛАНТИРАНЕТО НА ДОПАМИНСИНТЕЗИРАЩИ КЛЕТКИ - НАДЕЖДА ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ИДИОПАТИЧНИЯ ПАРКИНСОНОВ СИНДРОМ Хр. Цеков, В. Бусарску, Б. Стаменов

## CONTENTS

EFFECTS OF REPETITIVE HYPOXIC EXPOSURE ON ANOXIC DEPOLARIZATION CHARACTERISTICS AND FIELD POTENTIAL RESPONSE IN "IN VITRO" HIPPOCAMPAL PREPARATION M. Marinov, H.- D. Wassman, E.-J. Speckmann

MICROSURGICAL EXCISION OF CAVERNOUS VASCULAR MALFORMATIONS V. Bussarski, R. Popov, R. Philipov, A. Karkesselyan

IMPROVEMENT OF THE VISUAL DISTURBANCES AFTER TRANSSPHENOIDAL SURGERY IN PATIENTS WITH PITUITARY TUMOURS S. Solciman

SPONTANEOUS EVOLUTION OF HEMISPHERIAL CEREBRAL HAEMORRHAGES AND DYNAMIC OF SOME CLINICAL SYMPTOMS IN COURSE OF EVALUATION M. Dragiev, K. Binev, M. Milanova, Y. Nachkov

THE TRACE ELEMENT MANGANESE IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH INTRACRANIAL TUMORS Ph. Philipov, K. Tzachev

TRAUMATIC CEREBRAL FLUID FISTULAE. OPERATIVE TECHNIQUE AND RESULTS IN 13 CASES K. Romansky, Chr. Rangelov

SURGICAL ASPECTS OF TRAUMATIC INTRACRANIAL HAEMATOMAS IN CHILDREN D. S. Cholakov

CONGENIAL PORENCEPHALY WITH HYDROCEPHALUS IN CHILDHOOD S. Undjian

SPINAL EXTRADURAL ARACHNOIDAL CYSTS IN CHILDHOOD Chr. Tzekov, S. Gabrovsky

TRANSPLANTATION OF DOPAMINE-PRODUCING CELLS: A NEW HOPE IN IDIOPATHIC PARKINSON SYNDROME Ch. Tzekov, V. Bussarsky, B. Stamenov

3

19

27

34

43

46

54

59

62

67

## Влияние на повтарящата се хипоксия на аноксичната деполяризация и евокираните потенциали при „in vitro“ хипокампаден модел.

М. МАРИНОВ\*, Х. ВАСМАН\*\*, Е. Й. ШПЕКМАН\*\*\*

\* Неврохирургична клиника, Факултетска болница „Света Анна“, 1184 София

\*\* Клиника и поликлиника по неврохирургия, Вестфалски Вилфелмс-Университет, Алберт Швайцер 33, 48129 Мюнстер Германия

\*\*\* Институт по физиология, Вестфалски Вилхелмс-Университет, Роберт Кох 27А, 48149 Мюнстер Германия

## Effects of Repetitive Hypoxic Exposure on Anoxic Depolarization Characteristics and Field Potential Responses in „in vitro“ Hippocampal Preparation

M. MARINOV\*, H.-D. WASSMAN\*\*, E.-J. SPECKMANN\*\*\*

\*Neurosurgical Clinic, Faculty Hospital „St. Ann“, 1184 Sofia

\*\*Universitätsklinik u. Poliklinik für Neurochirurgie, Albert-Schweitzer-Str 33, 48129 Münster, Germany

\*\*\*Institut für Physiologie, Robert-Koch-Str. 27a, 48149 Münster, Germany

**Резюме:** С цел изработване на експериментален модел на електрофизиологичните промени при повтаряща се хипоксична травма върху СА1 пирамидалния слой при хипокампадни срези е използвана „in vitro“ техника. При последователни хипоксии с продължителност 5 минути и тридесет минутни междинни периоди на реоксигенация гледано до обратимо пълно угасване на синаптичното предаване и негативно отклонение в екстрацелуларния DC-потенциал (аноксична деполяризация). С всяка следваща хипоксия беше наблюдавано статистически значимо прогресивно намаляване на началната латентност на аноксичната деполяризация. Изследвахме влиянието на два типа предизвикване на хипоксия - чрез промяна само на състава на обгазващата смес или чрез едновременно кислородна депривация на среза от аерацията и от имерсионната течност. Беше установено, че първият експериментален протокол представлява по-подходящ модел за бъдеща оценка на церебропротективни субстанции върху феномена на аноксична деполяризация.

**Summary:** An in vitro hippocampal slice technique using repeated hypoxic challenge was employed to model electrophysiological changes occurring in the hypoxic CA1 pyramidal layer. Three consecutive hypoxias of up to 5 minutes duration, followed by 30 minutes reoxygenation caused a reversible complete loss of synaptic transmission and negative shift in the extracellular DC potential (anoxic depolarization). Repetitive hypoxias induced an increasing reduction in anoxic depolarization onset latency, which was significantly different as compared to the first hypoxic event. The effects of 2 different types of induction of hypoxias were tested - by changing aeration only or by O<sub>2</sub>-deprivation simultaneously of the aeration and the bathing solution. It was concluded, that the first protocol offers more consistent model for evaluation of cerebroprotective drug effects upon the anoxic depolarization phenomena.

**Key words:** hippocampal slice, hypoxia, anoxic depolarization, cerebroprotective drugs.

### ОБОСНОВКА И ЦЕЛИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Първите по-задълбочени изследвания върху „преживяемостта“, метаболизма и електрофизиологичните свойства на изолирани мозъчни срези на бозайници са извършени от McIlwain и неговата група още през 50-те и 60-те години (15 -17, 19, 30). Следващ важен принос се явява установяването на електрофизиологичните критерии за жизненост на

### BACKGROUND AND PURPOSES

The first detailed studies of mammalian CNS slice viability, metabolism and electrophysiological properties were carried out by McIlwain and his group in the early 50-ies and 60-ies (15 - 17, 19, 30). An important further contribution was the establishment of electrophysiological criteria of the viability of brain slices (11) and the demonstration, that reliable synaptic field potentials could be evoked

мозъчните срези (11) и отвеждането на стабилни синаптични потенциални от тях (30). Yamamoto 1972, Schwartzkroin и Schwartzkroin и Anderson 1975 (23, 24, 31) усъвършенстват отвежданията от CA1-пирамидалните клетки на хипокампуса, използвайки вътреклетъчни електроди. Тези изследвания събуждат голям интерес и довеждат през следващите 20 години до нарастващ брой публикации върху проблема и до съществен напредък в редица области на невронауките. Най-важните достижения са отразени в няколко отлични монографии (5, 8, 21).

Техниката на приготвяне на мозъчните срези не е трудна. Вследствие на ламинарния характер на подреждане на хипоталамичните структури в срезите остават съхранени сравнително интактни синаптични връзки, което позволява някои електрофизиологични експерименти. Поради механичната си стабилност, директния зрителен достъп до някои мозъчни структури, контролируемата среда, и сведените до минимум дифузионни бариери, мозъчните срези се оказали удобен модел за изследване на определени параметри, за бърза промяна на химичните компоненти в обливащата мозъчна тъкан течност, за директна апликация на медикаменти при установена концентрация, както и за изследване на техните агонисти и антагонисти. Много от тези изследвания са невъзможни *in vivo* поради мозъчно-съдовата бариера и сложното взаимодействие на многообразни патофизиологични явления в мозъка *in situ*. Въпреки това е очевидно, че техниката *in vitro* не може адекватно да моделира всички промени в хода на една мозъчна хипоксия/исхемия и нейните ограничения трябва да се имат предвид винаги когато се прибегва до използването ѝ (1, 24).

Хипокампуса е една от най-ранимите при хипоксия мозъчни структури и затова тук са съсредоточени много от изследванията на мозъчно-протективните субстанции. Повечето от хипокампаалните синапси са глутаматергични и прилагането на калциеви рецепторни антагонисти и на глутамат рецепторни антагонисти и с оглед фармакологична блокада на CA1-пирамидалните клетки или пък механично прекъсване на Шаферовите колатерали цели протекции срещу ексцитотоксичните прояви при исхемия (4).

През последните години ние извършихме върху експериментални модели на глобална и фокална мозъчна исхемия изследване на някои потенциални церебропротективни агенти (барбитурати, калциеви антагонисти) (14, 28, 29). Наскоро бяха публикувани и изследвания при животински и човешки неокортикални срези *in vitro* на ефекта на дексаметазон (18) и верапамил (27) върху невротоксичността на глутамат и върху индуцирана посредством ниска магнезиева концентрация епилептиформна активност (26).

Целта на настоящото проучване е да изследва върху препарат на хипокампаален срез начина, по който феномена на аноксична деполаризация и CA1-

from *in vitro* brain slices (30). Yamamoto 1972, Schwartzkroin 1975 and Schwartzkroin and Anderson 1975 (23, 24, 31) refined recordings from CA1 pyramidal cells using intracellular electrodes. These studies arouse increasing interest and led over the next years to significant amount of work, dealing with slices and in significant progress in several areas of neuroscience. The most important contributions and results in mammalian brain slice technique were described in full details in some excellent monographs (5, 8, 21). Slices are technically simple to prepare. They feature relatively intact synaptic connections (laminated hippocampal structures), allowing some electrophysiological experiments. Due to their mechanical stability, direct visual access to brain structures, controllable environment and minimal diffusional barriers, they have proven a useful preparation to examine selected parameters, to change rapidly the chemical components bathing the tissue, to apply drugs at known concentrations together with study of drug antagonists and agonists. Many of these procedures are difficult to carry out *in vivo* due to the blood-brain barrier and interaction of multiple pathophysiological events in the living brain. Nevertheless, it is obvious, that the *in vitro* preparations could not model all the alterations during ischemia/hypoxia. Their limitations must be kept in mind in choosing this method as an appropriate way to approach particular problems (1, 24). Because the hippocampus is among the regions most vulnerable to ischemia, many cerebroprotective studies concentrated on this region. Most hippocampal synapses are glutamatergic and administration of Ca-antagonists and glutamate receptor antagonists as pharmacological blockade of CA1 pyramidal cells or mechanical Schafferotomy could be protective against excitotoxic features (4).

The issue of investigation of potential cerebroprotective agents (barbiturates, dihydropyridine Ca-antagonists) for possible use during cerebrovascular surgical interventions has been addressed in the last decade in our laboratory using clinical investigations and animal experimental models of global and focal cerebral ischemia (14, 28, 29). Recently we have undertaken studies on guinea pig and human neocortical slices *in vitro* to examine the effects of dexamethason (18) and verapamil (27) upon the neurotoxicity of glutamate and low magnesium-induced epileptiform activity (26). The purpose of the present study is to examine on hippocampal slice preparation the manner, in which anoxic depolarisation-phenomena and CA1-evoked field potentials vary with repetitive O<sub>2</sub>-deprivation. Monitoring these hypoxia-induced electrophysiological changes we aimed to estimate in of this *in vitro* model could be of value to a subsequent study with some potent neuroprotective drugs, could be effective in enhancement of neuronal hypoxic resistance.

## MATERIALS AND METHODS:

### Preparation of hippocampal slices:

Male adult guinea pigs weighting 350 - 450 g were used for the experiments. Animals were briefly anesthetized with i.p. Brevimytal-Na injection (250 mg/kg) and then sacrificed by decapitation. The brains were rapidly removed from the cranium and placed for 1 minute in cold (4°C)

предизвиканите отговори се променят при повтаряща се хипоксия. Мониторирайки тези електрофизиологични промени ние искаме да преценим дали този *in vitro* модел ще е подходящ за последващо изследване на някои потенциални невропротективни средства, които биха били ефикасни за повишаване на невроналната резистентност спрямо хипоксия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

### ИЗГОТВЯНЕ НА ХИПОТАЛАМИЧНИ СРЕЗИ

За експериментите използвахме възрастни мъжки морски свинчета с тегло 350 - 450 грама. Животните бяха анестезирани с интраперитонеално инжектиране на Бревимитал - натрий (250 мг/кг) и след това декапитирани. Мозъците се извеждаха бързо от краниума и се поставяха за 1 минута в студена (4°C) изкуствена цереброспинална течност (иЦСТ), съставена от NaCl - 124, KCl - 4.0, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 1.24, CaCl<sub>2</sub> - 1.0, MgSO<sub>4</sub> - 1.3, NaHCO<sub>3</sub> и глюкоза 10.0 сатурирана със 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> при pH 7,35 - 7,45. Дисецираните хипокампуси бяха нарязани под микроскопски контрол на срези с дебелина 350 - 400 микрометра перпендикулярно на надлъжните им оси. След това преинкубирахме срезите при температура 28°C чрез потапянето им в баня с иЦСТ, еквилибрирана с 5% CO<sub>2</sub> в кислород. След преинкубация 1 - 2 часа перфузирахме срезите в камерата за изследвания (интерфейс тип фиг. 1), перфузирана непрекъснато с овлажен 5% CO<sub>2</sub> в кислород при температура 32 - 33°C и при стабилизирано pH 7,35 - 7,45. Срезите бяха оставяни да се възстановят за 1 час преди началото на записите.

Извън клетъчните постсинаптични ексциаторни потенциали - полеви потенциали (FP) или популационни спайкове бяха предизвиквани в пирамидалния CA1-слой (фиг. 2) посредством ортогномна стимулация на CA3-Шаферовите колатериално-комисурални влакна с биполарен стимулационен електрод. Правоъгълните импулси бяха с продължителност 0,2 милисекунди при 20V. За екстрацелуларен записващ електрод използвахме микропипета, изпълнена със 150 милимола NaCl (импеданс 1 - 2 мегаома), референтния електрод беше напълван с 5 милимола KCl. За верифициране на стабилизирано невронално състояние базисната синаптична функция беше регистрирана 30 минути при стимулация всеки 15 секунди. Само срези с амплитуда на FP по-голяма или равна на 2 миливолта бяха използвани за експериментите.

### ПРЕДИЗВИКВАНЕ НА ХИПОКСИЯ

Хипоксично състояние беше предизвикано чрез прекъсване на газовата смес над срезите (протокол 1) или едновременно на газовата смес и перфузиращата иЦСТ (прот. 2) от 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> на 95% N<sub>2</sub>/5% CO (фиг. 3). pO<sub>2</sub>-анализа на течността по време на хипоксията не установи промени на pO<sub>2</sub> при протокол 1, докато промените при протокол 2

artificial cerebrospinal fluid (aCSF), composed of (mM) NaCl - 124, KCl - 4,0, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 1,24, CaCl<sub>2</sub> - 1,0, MgSO<sub>4</sub> - 1,3, NaHCO<sub>3</sub> - 26 and Glucose 10,0, saturated with 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>, pH 7,35 - 7,45. Hippocampi were thereafter dissected free from the whole brain and 350 - 500  $\mu$ m slices were cut under microscopic control by hand-held razor blade, guided in a slit of block perpendicular to the longitudinal axis of the hypothalamus. The slices were then preincubated at a temperature of 28°C by means of submersion in a bath with aCSF, which was equilibrated with 5% CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub>. After a preincubation period of 1 - 2 hours the slices were transferred to a recording chamber (interface type) - Fig. 1, that was continuously perfused by aCSF, equilibrated with humidified 5% CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub>. The temperature of the solution was maintained at 32 - 33°C and its pH was stabilized between 7,35 and 7,45. Slices were allowed to recover for 1 hour before onset of recordings.

Extracellular postsynaptic excitatory potentials - field potentials (FP) or population spikes were elicited in the pyramidal layer of the CA1 region of the hippocampus (Fig. 2). This was produced orthodromically by stimulation of the CA3-Schaffer collateral-commissural fibers with a bipolar stimulating electrode. Rectangular pulses 0,2 ms in duration were elicited, the stimulus voltage used was 20 V. Extracellular recordings of FP in CA1-stratum pyramidale were made using glass micropipettes filled with 150 mM NaCl (impedance 1-2 M $\Omega$ ). The reference electrode was filled with 5 mM KCl. Baseline synaptic function was recorded for 30 minutes to achieve steady-state conditions and to ensure neuronal viability. The slices were stimulated every 15 seconds to monitor evoked responses. Hippocampal slices with FP amplitudes of 2mV or greater were used for all experiments. Baseline synaptic function was recorded for 30 minutes to achieve steady-state conditions and to ensure neuronal viability.

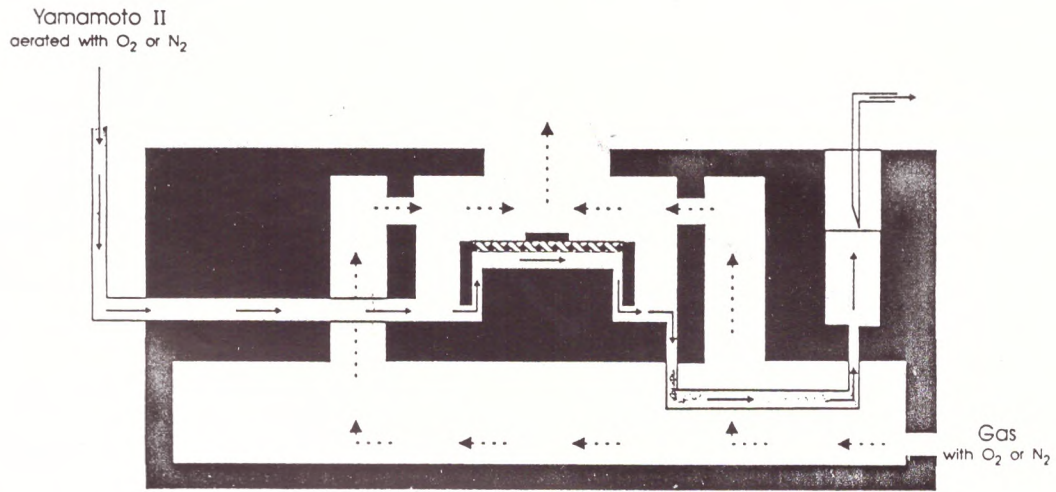
### INDUCTION OF HYPOXIA

Transient exposure of hippocampal slices to hypoxia was achieved by switching the gas above the slices (protocol 1) or simultaneously the bathing solution and the gas (protocol 2) from 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> to 95% N<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> (Fig. 3). The Astrup pO<sub>2</sub>-analysis of the bath revealed during this hypoxic exposure time no change of pO<sub>2</sub> of the solution in protocol 1 and changes of bathing pO<sub>2</sub> in protocol 2 as shown in Fig.3-B. Hypoxia was induced until sudden negative shift in the DC-recording occurred - „anoxic depolarisation“ (AD) and 30 seconds thereafter the chamber was reoxygenated. In order to quantify the AD following parameters were measured:

1. the AD-onset latency after beginning of nitrogen aeration;
2. the AD-amplitude;
3. the AD-recovery interval (time record from the begin of the negative DC-shift until the slope reaches the DC-baseline and
4. the AD-duration at the half maximal amplitude (Fig. 4).

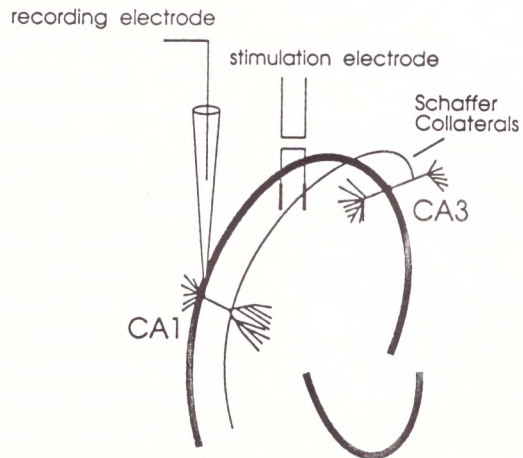
Population spikes amplitude (FP amplitude) was measured as the distance between negative peak of the FP

### Scheme of recording chamber



Фиг. 1

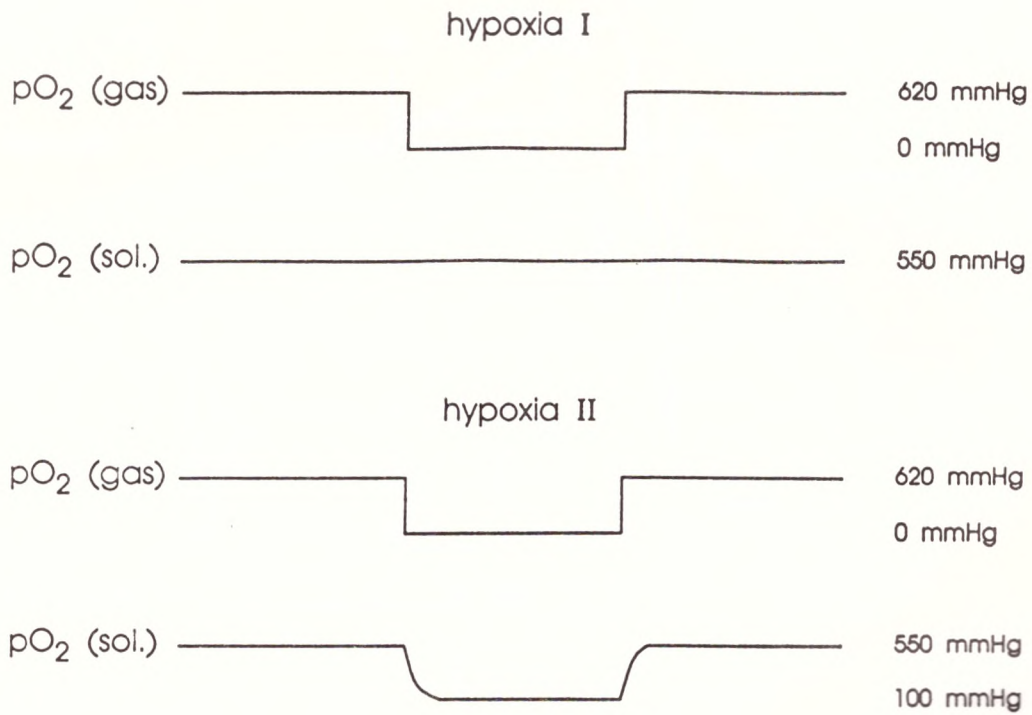
### Scheme of experimental arrangement



Фиг. 2



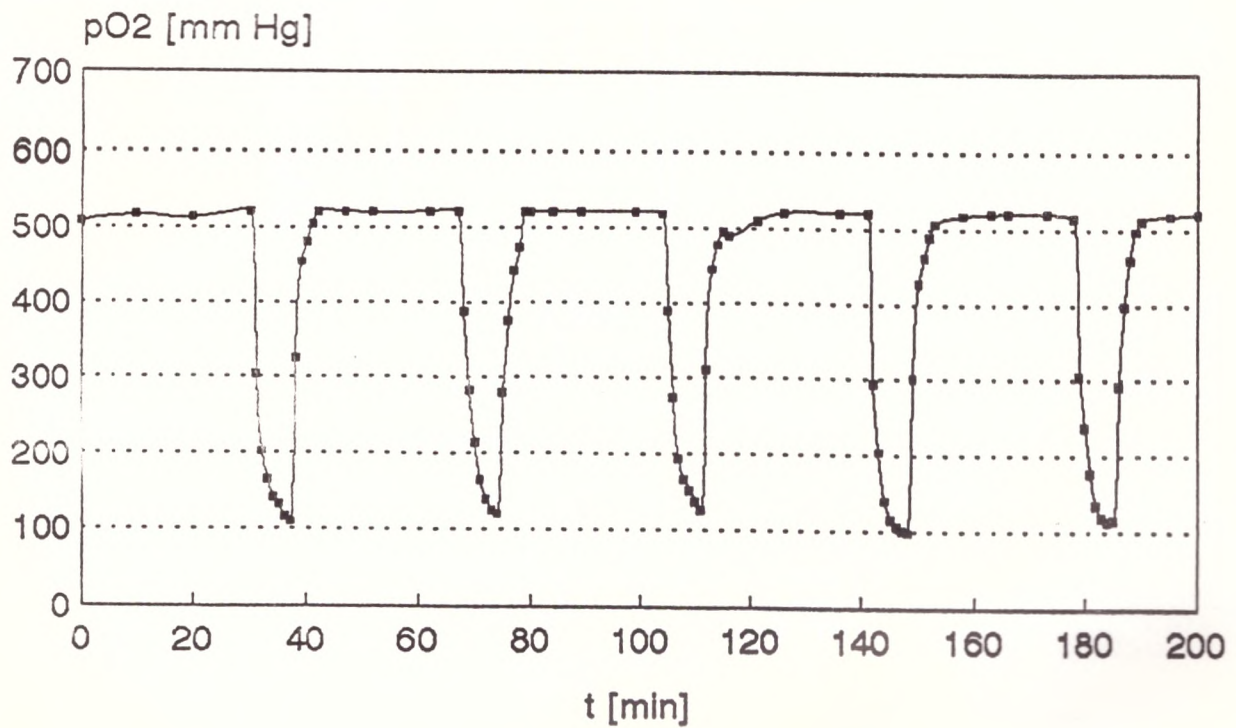
### Protocol I and II

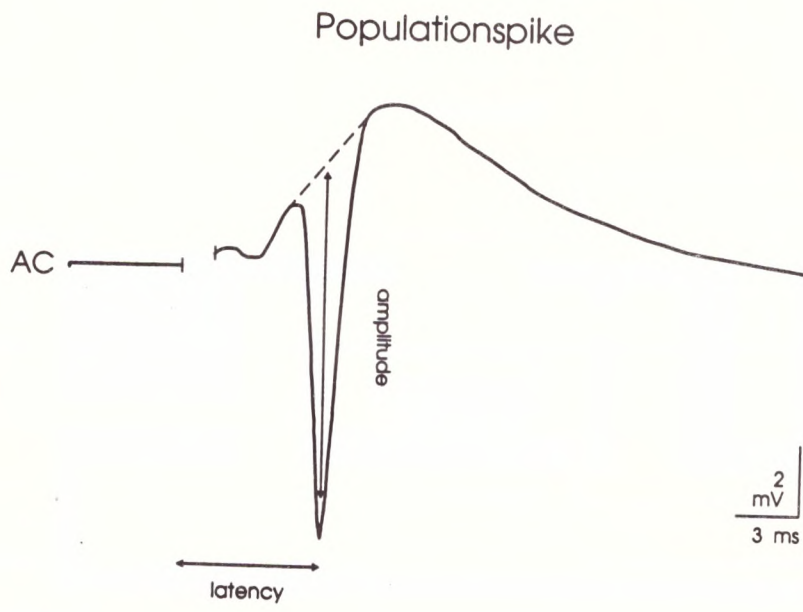


Фиг. 3а.

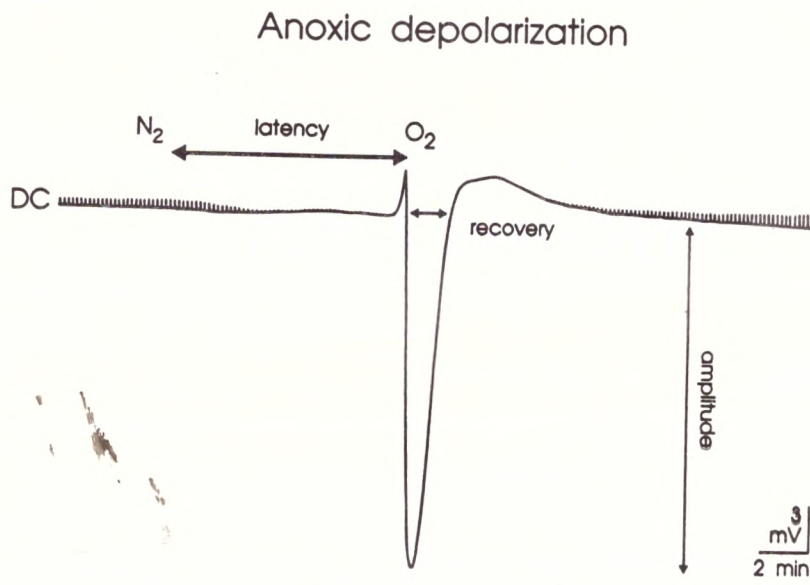
### Protocol I Hypoxie 7 min.

Фиг. 3б.

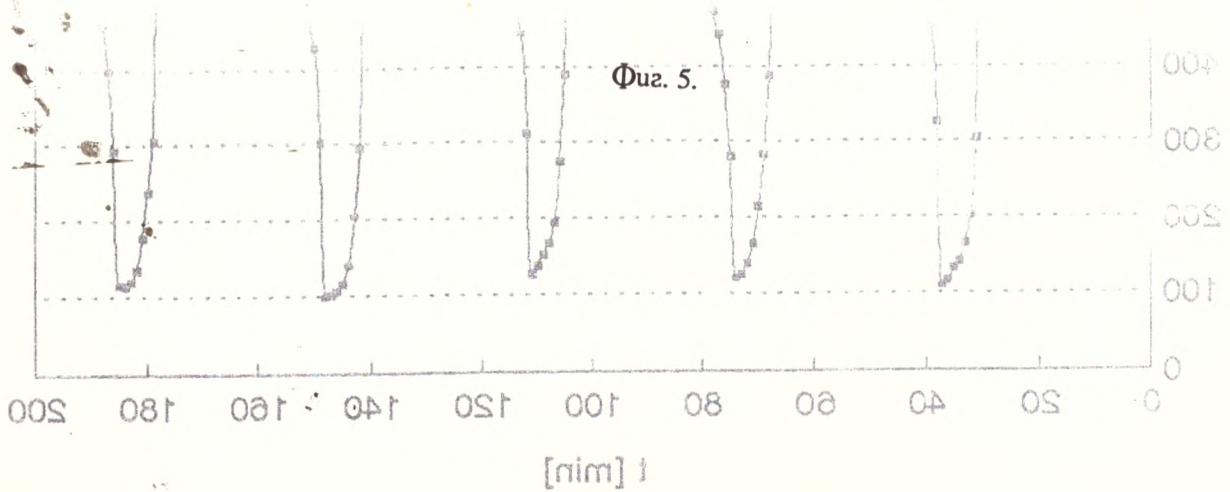




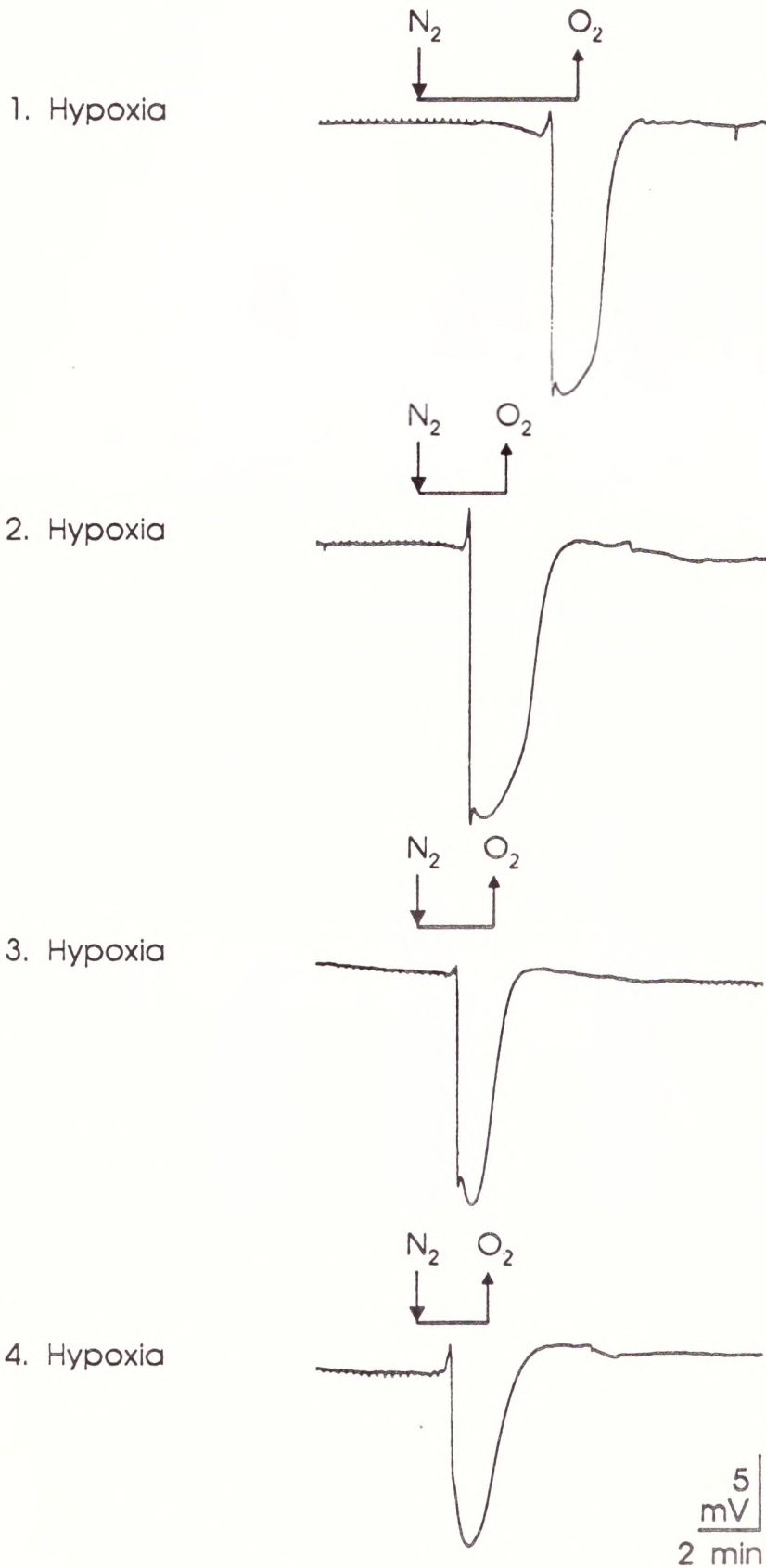
Фиг. 4.



Фиг. 5.



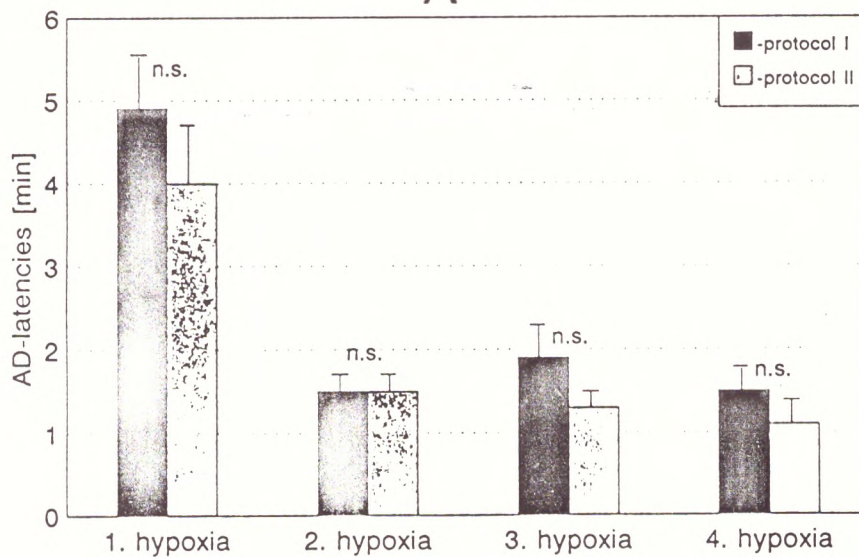
# Anoxic Depolarization



Фиг. 6.

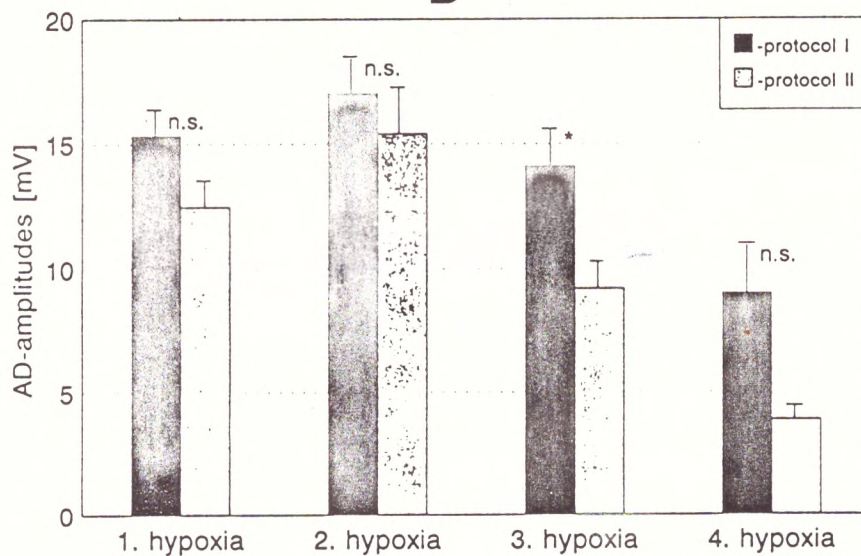
### AD-latencies Protocol I+II (comparison)

A



### AD-amplitudes Protocol I+II (comparison)

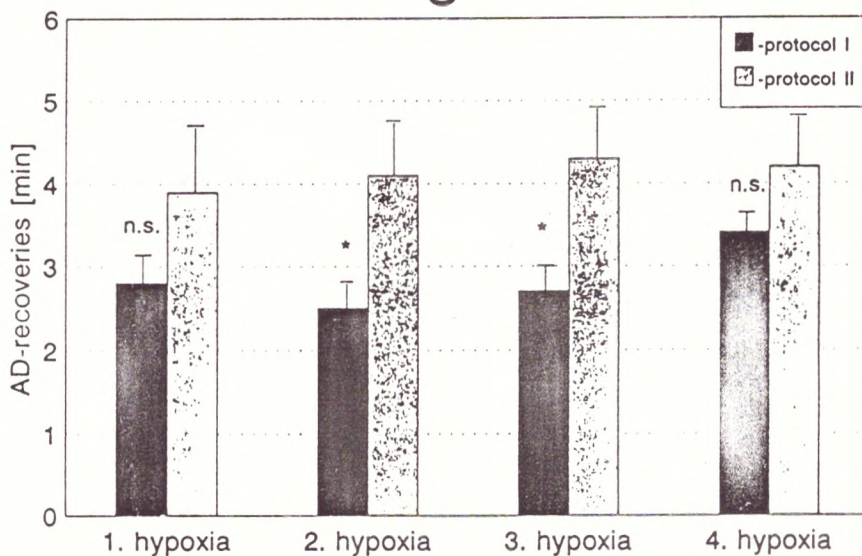
B



фиг. 7

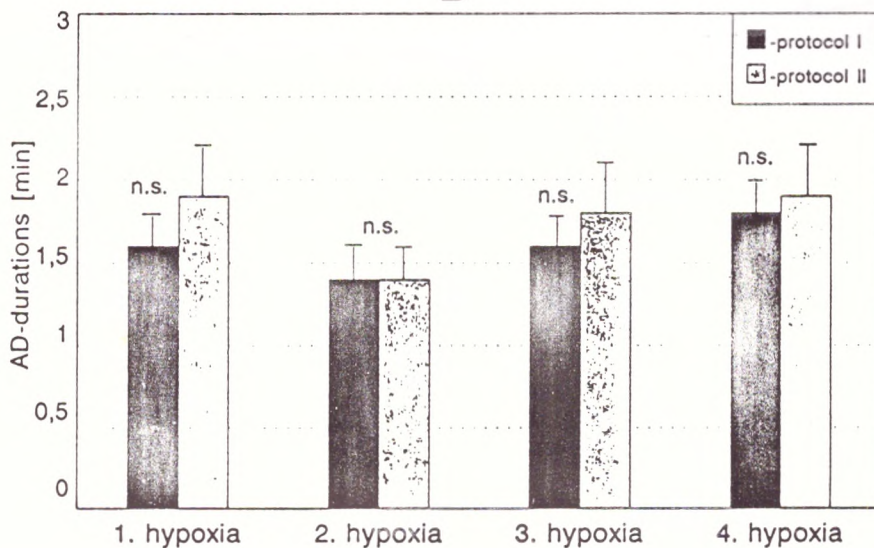
### AD-recoveries Protocol I+II (comparison)

C



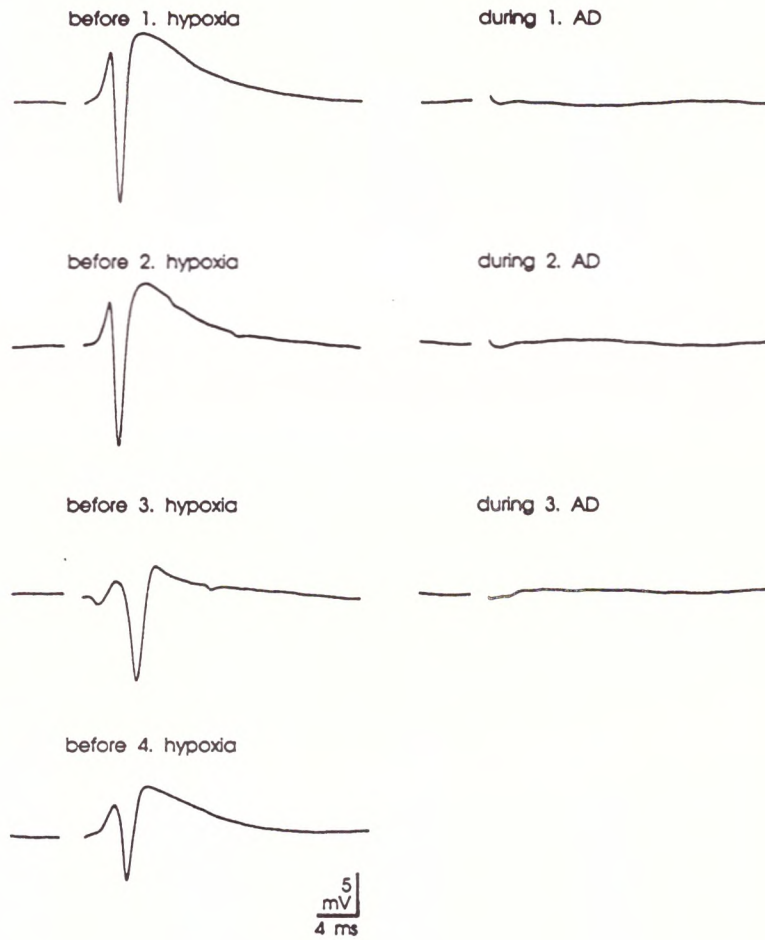
### AD-duration at half max. amplitude Protocol I+II (comparison)

D



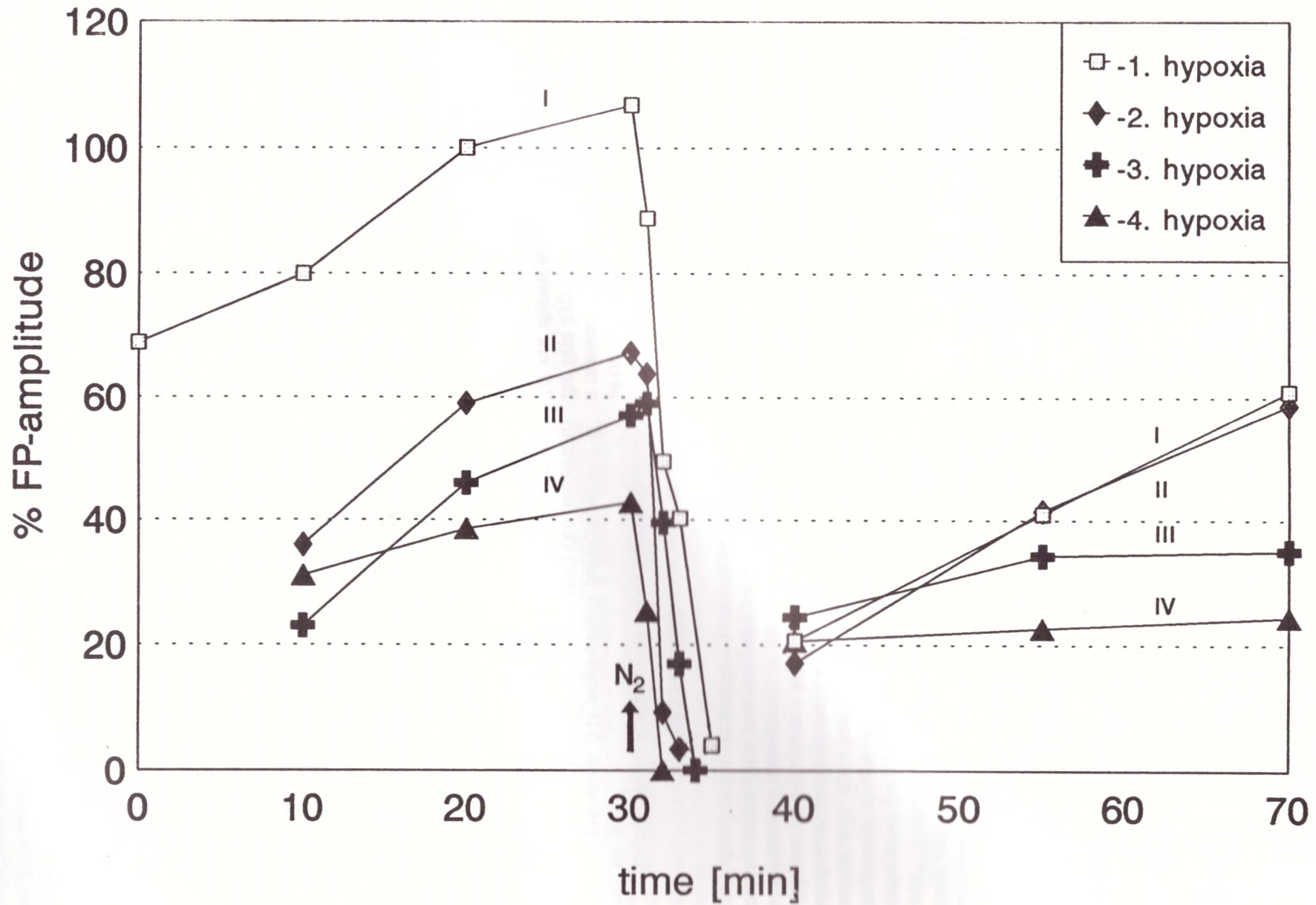
фиг. 7

# FP-alterations during repetitive hypoxic events



фиг. 8

# Evolution of FP-amplitude during repetitive hypoxic events



са показани на фиг. 3-б. Хипоксията продължаваме до появата на внезапно негативно отклонение в DC-записа, т. нар. аноксична деполаризация (AD) и 30 секунди след това реоксигенирахме камерата. Следните параметри на AD бяха анализирани:

1. Началната латентност;
2. Амплитуда;

3. Интервал на възстановяване (периода от началото на негативното DC-отклонение до достигане отново на изоелектричната ос);

4. Продължителност при 1/2 максимална амплитуда (фиг. 4).

Амплитудата на FP измервахме като разстоянието между негативния пик и линията, съединяваща първия и втория постсинаптичен потенциал (фиг. 5). Последния FP от преаноксичния период беше използван като база за сравнение при оценка на еволюцията на FP при повтаряща се хипоксия. Промените на FP изчислявахме като частно от актуалната стойност на амплитудата и базисната преаноксична стойност, умножени по 100-“% FP амплитуда“. Всички описани параметри мониторирахме постоянно по време на експериментите. Реоксигенацията продължаваме 30 минути след появяване на AD, през което време срезите се възстановяваха електрофизиологично. След това предизвиквахме следващото хипоксично състояние със съответни 30-минутни периоди на оксигенация. Резултатите бяха анализирани статистически за протокол 1 и 2 посредством t-теста на Student.

## РЕЗУЛТАТИ

Влиянието на хипоксията върху характеристиките на AD:

Внезапната AD неизменно регистрирана в CA1-пирамидалния слой след няколко минути хипоксия, достигаше 15 - 20 миливолта амплитуда и се съпътстваше от угасване на FP. Последните възстановяваха почти напълно амплитудите си в рамките на 3,1 - 5,8 минути след реоксигенацията и това съвпаднаше по време с често наблюдаваното следполаризационно позитивно „свръхотклонение“ на кривата на AD (вж. фиг. 4). С всяка следваща хипоксия беше наблюдавано отчетливо намаление на началната латентност на AD в сравнение с първото хипоксично натоварване (фиг. 6 и 7а). Непоказаната във фиг. 7а статистическа значима интериндивидуална разлика за протокол 1 беше следната: AD-латентност след първата хипоксия спрямо втората - \*\*\*р по-малко от 0.001 и първата спрямо третата - \*\*р по-малко от 0.01.

**ПРОТОКОЛ 1:** Изследвани бяха 13 срези; всички от тях възстановиха отговорите спрямо ортодромна стимулация и демонстрираха феномена на AD след първите три хипоксични епизода, но само 7 от тях се възстановяваха след това, за да покажат 4-ти AD-епизод. DC-потенциалът не се върна до изоелектричната ос при 3/13 след втората хипоксия, при 3/13 след третата и при 6/13 след 4-тото хипоксично състояние (фиг. 7С), което не ни даде

and the line, connecting the first and second evoked postsynaptic potentials (Fig. 5).

The last evoked response from the preanoxic period was used as the baseline value to evaluate FP evolution during repetitive hypoxia. FP changes throughout the experiment were calculated as the actual value, divided by the initial baseline value, multiplied by 100 - „% FP amplitude“.

All parameters were evaluated continuously throughout initial stabilisation time of 30 minutes for assessment of baseline synaptic activity, during repetitive hypoxia and recovery phases. Hypoxic exposure was continued until 30 seconds beyond the onset of AD and the chamber was then reoxygenated. Reoxygenation was continued for 30 minutes until electrophysiologically recovery of slices was achieved. We induced thereafter the second and following hypoxic conditions with corresponding 30 minutes -reoxygenation recovery periods.

To assess the effects of repetitive hypoxic trials on AD characteristics all above listed parameters were analyzed for both protocol 1 and 2 using Student's t-test.

## RESULTS

Influence of hypoxic exposure on AD characteristics:

The sudden spreading depression like-depolarization (AD), that was recorded invariably in CA1 str. pyramidale after a few minutes of hypoxia reached 15-20 mV in amplitude and was accompanied by cessation of all evoked responses. All responses returned within 3,1 - 5,8 minutes to beneath normal levels of their amplitude (Fig. 9) and this occurred usually during the time of the very often observed postdepolarization positive „overshot“ of the AD curve (see Fig. 4). Repetitive hypoxia induced a marked reduction in AD onset latency as compared to the first hypoxic event (Fig. 6 and Fig. 7A). The in Fig. 7A not shown significant interindividual difference for protocol 1 was as follows: AD latency of 1st hypoxia versus 2nds - \*\*\*p<0,001 and 1st versus 3rd - \*\*p<0,01.

**PROTOCOL 1:** Thirteen slices were investigated; all of them recovered responses to orthodromic stimulation and displayed AD during the first 3 episodes of hypoxia, but only 7 of them returned thereafter to produce the fourth AD episode. The DC potential failed to return to baseline in 10/30 following 2nd hypoxia, in 3/13 after 3rd hypoxia and in 6/13 following 4th hypoxic challenge (Fig. 7C), so that we could not estimate exactly the AD recovery during reoxygenation in these occasions.

**PROTOCOL 2:** Recordings were made in 10 stimulated and O<sub>2</sub>-deprived slices and all of them a well delineated AD-phenomenon was observed up until the 3rd hypoxia (Fig. 7). Only 4/10 survived synaptically thereafter and produced a 4th AD. The AD recovery was measurable similarly to protocol 1 in 9/10 during 2nd hypoxia, in 8/10 in 3rd and in only 4/10 in the fourth.

Comparison of AD-characteristics in protocol 1 and 2:

The main difference between AD parameters in protocol 2 as compared to protocol 1 consisted of shorter onset latencies from the beginning of № 2 aeration until AD appearance (Fig. 7A), more diminished amplitude (Fig.



възможност за точна оценка на интервала на възстановяване на АД в тези случаи.

**ПРОТОКОЛ 2.** Записи направихме при 10 среза и при всички от тях наблюдавахме АД до третата хипоксия (фиг. 7). Само 4/10 възстановиха синаптичната активност, за да се достигне до 4-та АД. Подобно на протокол 1, интервала на АД възстановяване беше измерен при 9/10 при втората хипоксия, при 8/10 при третата и едва 4/10 при четвъртата.

*Сравнение на характеристиките на АД при двата протокола.* Основна отлика на протокол 2 от протокол 1 се изрази в по-къси начални латентности на АД (фиг. 7А), по-намалена амплитуда (фиг. 7Б) и по-удължен интервал на възстановяване и продължителност при 1/2 максимална амплитуда след осигенацията (фиг. 7С, D). При все това тези разлики не бяха статистически значими по отношение на кореспондиращите латентности, продължителността при 1/2 амплитуда и отчасти между амплитудите и интервалите на възстановяване. И в двата случая еволюцията на хипоксичните проемни следва същата добре очертана и репродуктабилна тенденция към прогресивно намаляване на резистентността на невроните спрямо многократна хипоксична травма. От друга страна при протокол 2 беше налице по-бързо намаляване на броя на подходящите за анализ отвеждания до края на експеримента - само 4 от 10 начални наблюдения. Очевидно, при протокол 1 невроните изпитват по-умерено хипоксично натоварване от това при протокол 2, измененията тук представляват по-надежден критерий за сравнение и прави протокол 1 по-подходящ за експериментално изследване на ефекта на мозъчнопротективните субстанции.

#### ЕФЕКТ НА ХИПОКСИЯТА ВЪРХУ FP-ОТГОВОРИТЕ:

Типично наблюдение на промените на FP при хипоксия и реоксигенация е показано на фиг. 8, докато фиг. 9 демонстрира обобщената тенденция на промяна на амплитудите на FP при всички опити на протокола 1. Минутни след хипоксията FP-амплитудите намаляваха бързо и отговорите изчезваха. Това интрахипоксично угасване на FP съвпаднаше по време с АД. Характерно беше, че ексцитаторните постсинаптични потенциали се възстановяваха до 5 минути след реоксигенацията без да достигат прехипоксичните си амплитуди при всяка следваща реоксигенация. В края на реоксигенационния период от 30 минути, т.е. преди следващата хипоксия, FP остава все така с намалена амплитуда (прогресивно снижаване на ексцитаторната постсинаптична функция на CA1 невроните).

#### ОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ:

Настоящият анализ потвърждава известната висока чувствителност на синаптичното преда-

ване (7B) and prolonged recoveries and duration at half maximal amplitude upon reoxygenation (Fig. 7C, D). Nevertheless, no significant differences between AD latencies, duration at half maximal amplitude and partly between amplitudes and recoveries could be detected between both experimental protocols and the evolution of hypoxic induced progressive changes in AD parameters followed the same stable and reproducible trend during the experiments, i. e. reduced resistance toward repetitive hypoxic exposure. On the other side, in protocol 2 there was a more rapidly decreasing number of DC recordings until the end of experiments, amenable to precise measurement (in only 4 of 10 initial observations). It seems, that the neuronal tissue is being subjected to more moderate hypoxic challenge in protocol 1, which could serve as a better evaluable criterion during future investigations. As a consequence, we consider protocol 1 to be more appropriate for evaluation of the possible effect of some cerebroprotective agents in a similar in vitro model of cerebral ischemia.

#### EFFECTS OF HYPOXIA ON FP-RESPONCES:

A typical example of FP-changes during O<sub>2</sub>-deprivation and reoxygenation is shown in Fig. 8, and Fig. 9 represents the experiments in protocol 1. Within minutes following hypoxia FP amplitude showed a progressive decline and then disappeared. This intrahypoxic loss of synaptic responses coincided with the abrupt negative DC-shift (AD). The excitatory postsynaptic potentials typically reappeared within 5 minutes without regaining their prehypoxic amplitude values during subsequent reoxygenation. At the end of the observation period of 30 minutes and before induction of the next hypoxia FP were still diminished as compared to their prehypoxic control levels, i. e. the subsequent hypoxias caused a progressive reduction in excitatory postsynaptic function of CA1 neural cells.

#### EVALUATION OF THE RESULTS AND CONCLUSIONS:

This analysis provides confirmative for the well known extreme sensitivity of synaptic transmission to oxidative energy metabolism. In this regard, our observation on the evolution of AD-alterations during repetitive hypoxic exposure are similar to those, reported by the Colon group, which used neocortical preparations (9). Lipton and Whittingham (1979, 1984) (12, 13) showed, that the basis for the hypoxic block of evoked potentials are both depolarisation of neuronal membrane and release of adenosine - two consequences of decreased ATP concentration. Thus, the inhibition of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pump is associated with increased membrane permeability. Schurr et al 1986 (20) demonstrated the ability of adult rat hippocampal slices to adapt to transient anoxia and hypoxia. In hippocampal slices brief periods of anoxia (2-3 minutes) have a characteristic hyperpolarizing effect, generally believed to be increased K<sup>+</sup>-conductance (6, 7, 10). The precise nature of this phenomenon however have not been exactly identified. Krnjevic and Xu (10) suggest, that the principal manifestation of brief anoxia (variable depolarizing and hyperpolarizing effects) could be ac-

ване спрямо оксидативния енергиен метаболизъм. В този смисъл нашите наблюдения върху еволюцията на АД-промените са сходни с тези осъществени от Кьолнската група, която обаче използва некортикални срези (9). Lipton and Whittingham (1979, 1984), (12, 13) показаха, че в основата на хипоксичното блокиране лежат както деполаризацията на невроналната мембрана, така също и освобождаването на аденозин - две последици от намалената концентрация на АТР. От тук, инхибирането на Na-K -помпа е свързано с повишена пропускливост на клетъчната мембрана. Schurr et al., 1986 (20) демонстрират способността на хипокампаалните срези за адаптация спрямо преходна хипоксия. Кратките периоди на аноксия (2 - 3 минути) оказват характерен хиперполаризиращ ефект, най-общо отдаван на увеличена K-проводимост (6, 7, 10). Точната природа на този феномен обаче не е сигурно установена. Krnjevic and Xu 1990 (10) считат, че принципната изява на кратката аноксия (различни деполаризиращи и хиперполаризиращи ефекти) могат да бъдат отдадени на ранното интрацелуларно освобождаване на  $Ca^{++}$ . Изполвайки  $Ca^{++}$ -сензитивни микроелектроди, разположени екстрацелуларно СА1-слой по време на хипоксия, Ashton et al. 1986 (2) и Kral et al. 1993 (9) показват, че АД явно се съпровожда с намаление на интрацелуларната  $Ca^{++}$ -концентрация. След реоксигенация е било наблюдавано бързо връщане на DC-потенциала към базисните си стойности както и на  $Ca^{++}$ -концентрация с начална бърза и вторична бавна компонента. Налице е била корелация между времето, за което  $Ca^{++}$  достига базални стойности при реоксигенация и размера на възстановяване на EP и отговорите спрямо NMDA. Наблюдаваните в горните изследвания промени в екстрацелуларния  $Ca^{++}$  наподобяват тези, описани при *in vivo* изследвания. Напоследък става все по-ясно, че промените в калциевата хомеостаза играят централна роля при исхемично-хипоксичната и хипогликемичната неврална травма. Два важни фактора допринасят за загуба на клетъчната калциева хомеостаза - енергийното изчерпване и активирането на  $Ca^{++}$ -предислокация чрез освобождаване на ексцесивно количество ексципаторни аминокиселини от пресинаптичните окончания, и двата водят до калциево претоварване на клетката и ускоряване на крайното ѝ увреждане и загибване (3,25).

Наблюдаваното от нас почти цялостно възстановяване на евокираните отговори при реоксигенация с репродуктабилни АД-феномени потвърждава мнението, че въпреки интрахипоксичната загуба на отговорите и масивното навлизане на  $Ca^{++}$  в клетката, кратките епизоди на хипоксия не са неизменно свързани с необратимото невронално увреждане (9), въпреки установения вреден кумулативен ефект (прогресивно намаляване на синаптичната резистентност спрямо повтаряща се хипоксия), умереното и кратковременно хипок-

ever have not been exactly identified. Krnjevic and Xu (10) suggest, that the principal manifestation of brief anoxia (variable depolarizing and hyperpolarizing effects) could be accounted for by an early intracellular  $Ca^{++}$ -release. Using  $Ca^{++}$ -sensitive microelectrodes, located extracellularly in the CA1 pyramidal cell layer during hypoxia, Ashton et al, 1986 (2) and Kral et al 1993 (9) showed, that AD was clearly paralleled with concomitant decrease in extracellular  $Ca^{++}$  concentration. Upon reoxygenation there was a prompt return of the DC-potential to baseline levels and  $Ca^{2+}$  returned to baseline with initial rapid and secondary slow component. There was a correlation between the time at which  $Ca^{2+}$  reached baseline during reoxygenation and the extent of recovery of field potentials and responses to NMDA. The shifts in extracellular  $Ca^{2+}$  seen in these studies resemble those reported *in vivo*.

There is growing body of evidence, that alterations in  $Ca^{++}$  homeostasis play an important role in ischemic/hypoxic and hypoglycemic neuronal injury. Two important factors contribute to loss of  $Ca$  cellular homeostasis - energy failure and activation of  $Ca$  conductancies with excessive excitatory amino acid release from presynaptic terminals; both are known to cause  $Ca$ -cell overload and precipitation of ultimate cell injury or death (3, 25).

The almost complete recovery of stimulus evoked responses upon reoxygenation in our experiments with subsequent reproducible AD corroborates the fact, that despite intrahypoxic evoked responses loss and massive  $Ca^{++}$  inward fluxes, brief episodes of hypoxia are not associated inevitably with irreversible neuronal injury (9). Although we have observed an cumulative noxious effect (reduced synaptic resistance toward repetitive hypoxic exposure), the mild short time subsequent hypoxic exposure enables us to use this *in vitro* model as an appropriate tool for evaluation of cerebroprotective drug effects. Prevention or attenuation of AD-phenomena could be a reasonable possible strategy for brain protection with some pharmacological agents, interfering with some of the above mentioned pathophysiological events in ischemic neuronal damage.

сично експониране позволява използването на така описания модел при оценка на ефекта на церебро-протективни субстанции. Превенцията или модифицирането на АД-феномени мрез фармакологични агенти, блокиращи някои от горепосочените патофизиологични механизми, би било възможна стратегия при исхемично невронално увреждане.

#### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES:

1. Alder B. E. al.: Brain slices methods. In: Dindledine R. (ed.) Brain Slices, New York, Plenum Press Inc, 1984, pp. 381-437.
2. Ashton D., Reid K., Willems R., Wauquier A.: NMDA and hypoxia induce calcium changes in the CA1 region of the hippocampal slice. *Brain Res* 385: 185 - 188, 1986.
3. Choi D. W.: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous tissue. *Neuron* 1: 623 - 634, 1988.
4. Diemer N. H., Johansen F. F., Sheardown M., Honore, Jorgensen M. B. : The role of excitatory mechanism for the development of ischemia-induced damage in rat hippocampus. In: J. Kriegstein, H. Oberpichler (eds.). *Pharmacology of cerebral ischemia* 1990. Stuttgart WVV 1990, pp. 113 - 116.
5. Dingledine R. (eds.) *Brain Slices*, New York, Plenum Press 1984.
6. Fujiwara N., Higashi H., Shimoji T., Yoshimura M.: Effects of hypoxia on rat hippocampal neurones in vitro. *J Physiol (Lond)* 384: 131 - 151, 1987.
7. Hansen A. J.: Effect of anoxia on ion distribution in the brain *Physiol. Rev.*, 65: 101 - 148, 1985.
8. Kerkut G. A., Wheal H. V. (eds.): *Electrophysiology of isolated mammalian CNS preparations*. London Academic Press Ins, 1981.
9. Kral T., Luhman H. J., Mittmann T., Heinemann U.: Role of NMDA receptors and voltage-activated calcium channels in an in vitro model of cerebral ischemia. *Brain Res* 612: 278 - 288, 1993 .
10. Krnjevic K., Xu Y.: Mechanisms underlying anoxic hyperpolarisation of hippocampal neurons. *Can J. Pharmacol.* 68: 1609 - 1613, 1990.
11. Li C.-L., McIlwain H.: Maintenance of resting membrane potentials in slices of mammalian cerebral cortex and other tissues in vitro. *J Physiol (Lond)*, 139: 178 - 190, 1957.
12. Lipton P., Whittingham T. S.: The effect of hypoxia on evoked potentials in the in vitro hippocampus. *J Physiol (Lond)*, 287: 427 - 438, 1979.
13. Lipton P., Whittingham T. S.: Energy metabolism and brain slice function. In: Dingledine R. (ed.) *Brain Slicer*, New York Plenum Press 1984, pp. 113 - 153.
14. Marinov M., Wassmann H.: Lack of effect of PN 200 - 100 on neuronal injury and neurological outcome in middle cerebral artery occluded rats. *Stroke* 22: 1064 - 1067, 1991.
15. McIlwain H.: Metabolic response in vitro to electrical stimulation of sections of mammalian brain. *Biochem J* 49: 382 - 393, 1951.
16. McIlwain H.: Techniques in tissue metabolism. 5. Chopping and slicing tissues samples. *Biochem J.* 27: 213 - 218, 1961.
17. McIlwain H., Rodninght R.: *Practical Neurochemistry*, Churchill. London, 1966.
18. Moskopp D.: Hirnverletzungen und Dexamethason unter besonderer Berücksichtigung glutamat-vermittelter Sekundärschäden: klinische und experimentelle Untersuchungen. Aachen, Verlag Shaker, 1994 .
19. Richards C. D., McIlwain H.: Electrical responses in brain samples *Nature (London)*, 215: 704 - 707, 1967.
20. Schurr A., Reid K. H., Tseng M. T., West C. X., Rigor B. M.: Adaptation of adult brain tissue to anoxia and hypoxia in vitro. *Brain Res* 374: 244 - 248, 1986.
21. Schurr A., Teyler T. J., Tseng M. T. (eds.) *Brain slices: Fundamentals, Applications and Implications*. New York, S. Karger Publishers Inc., 1987.
22. Schwartzkroin P. A.: Characteristics of CA1 neurones recorded intracellularly in the hippocampal in vitro slice preparation. *Brain Res* 85:423 - 436, 1975.
23. Schwartzkroin P. A., Anderson P.: Glutamic acid sensitivity of dendrites in hippocampal slices in vitro. *Adv Neurol*, 12: 45 - 51, 1975.
24. Schwartzkroin P. A.: To slice or not to slice. In: Kerkut G. A., Wheal H. V. (eds.) *Electrophysiology of isolated mammalian CNS preparations*, London Academic Press, 1981, pp. 15 - 50.
25. Siesjö B.K.: Pathophysiology and treatment of focal cerebral icshemia. Part 1: Pathophysiology. *J. Neurosurg* 77: 169 - 184, 1992.
26. Speckmann E.-J., Altrup U., Straub H., Bingman D., Walden J., Lücke A., Pohl M., Wassmann H., Moskopp D.: Pathophysiology of the epilepsies In : *Biomagnetism: Clinical aspects*. M. Hoke et al (eds.) Elsevier Amsterdam 1992, pp. 45 - 52.
27. Straub H., Lücke A., Köhling R., Moskopp D., Pohl M., Wassmann H., Speckmann E.-J.: Low magnesium-induced

epileptiform activity in the human neocortex maintained in vitro: suppression by the organic calcium antagonist verapamil. J Epilepsy 5: 166 - 170, 1990.

28. **Wassmann H., Fromm G., Nadstawek J., Bannister C., Hartmann A., Pavlidis C.**: The influence of barbiturate on cerebral metabolism in patients with borderline cerebrovascular reserve during transient carotid occlusion. Brit J Neurosurg, 3:429 - 434, 1989.

29. **Wassmann H.-D., Marinov M., Moskopp D.**: Nimodipinewirkungen by experimenteller permanenter fokaler zerebraler Ischämie. Zentr bl Neurochir 53: 141 - 147, 1992.

30. **Yamamoto C., McIlwain H.**: Electrical activities in thin sections from the mammalian brain maintained in chemically defined media in vitro. J Neurochem, 13: 1333 - 1343, 1966.

31. **Yamamoto C.**: Intracellular study of seizure-like after discharge elicited in thin hippocampal section in vitro. Exp Neurol, 35:154 - 164, 1972.

*Адрес за кореспонденции:*

Доц. д-р Марин Б. Маринов, кми.,  
Неврохирургична клиника,  
ФБ „Света Ана“, Евг. Павловски 1,  
1184 София

*Address for correspondence:*

Marin B. Marinov, M.D., Ph.D.,  
Neurosurgical Clinic, Faculty Hospital  
„St. Ann“, 1 Eug. Pavlovsky str.,  
1184 Sofia

## Микрохирургична ексцизия на кавернозни съдови малформации

В. БУСАРСКИ, Р. ПОПОВ, Р. ФИЛИПОВ, А. КЪРКЕСЕЛЯН

Клиника по неврохирургия, Университетска Александровска болница - София

## Microsurgical Excision of Cavernous Vascular Malformations

V. BUSSARSKY, R. POPOV, R. FILIPOV, A. KARKESSELYAN

Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital, Sofia

**Резюме:** Анализират се клиничните прояви, КТ и ангиографски находки, както и показанията за оперативно лечение при 34 болни с кавернозни съдови малформации. Изложена е и оперативната техника при 26 случая с лобарна локализация на лезиите. Клиничните прояви (медикаментозно резистентна епилепсия, прогресиращ или стационарен неврологичен дефицит, субарахноидална и/или интрацеребрална хеморагия, упорито главоболие) са твърде характерни и при достъпна локализация на малформацията и наличието на опитен неврохирург се препоръчва микрохирургичната ексцизия. Благоприятно повлияване се отчита във всички случаи с епилептични прояви (в 92% - прекратяване на пристъпите, а в останалите случаи - намаляване на честотата и тежестта им) и в значителна част (в 6 от общо 7 случая) от оперираните с огнищен неврологичен дефицит. Макар че естественото развитие на кавернозните съдови малформации е неизяснено, все по-честото им откриване с КТ и ЯМР при болни с неврологични прояви са основание за по-голяма хирургическа активност с обнадеждаващи резултати.

Кавернозните съдови малформации (КСМ) са една от разновидностите на мозъчните артериовенозни малформации, които по традиция се разделят на четири вида: чисти артериовенозни малформации, капилярни телеангиектазии, венозни ангиоми и кавернозни ангиоми или хемангиоми. Липсата на неопластични клетки в тях определя и по-подходящото им наименование: КСМ. Различни проучвания показват честота от 4,7% от всички артериовенозни малформации (2, 4, 8). Преди компютърната томография (КТ) те са откривани поради обемния им ефект (3, 6) или на аутопсия (8), но напоследък се установяват все по-често с възможностите на КТ или ядреномагнитния резонанс (ЯМР). КСМ в редки случаи се визуализират при ангиографското изследване, поради което са наричани „скрити“ (криптични или окутни), но макар и рядко може да се изобрази нежна съдова мрежа (3, 6).

Патоморфологията на КСМ е типична: компактно тумороподобно образование с вид на

**Abstract:** The clinical presentation, CT and angiographic data as well as indications for surgical treatment in 34 cases with cavernous vascular malformations are analyzed. The operative technique in 26 cases with lobar localisation of the lesions is presented. The clinical features (drug resistant epilepsy, progressive or stationary neurological deficit, subarachnoidal and/or intracerebral hemorrhage, chronic headache) are quite specific and in case of accessible site of the malformation and available experienced neurosurgeon microsurgical excision is indicated. Operative results are beneficial in all cases with epilepsy (no more seizures in 92% of cases, reduction of the frequency and severity of seizures in the rest) and in a significant number (6 of all 7 cases) of patients with progressive neurological deficit. Although the natural history of cavernous vascular malformations is still unclear their more frequent discovery with CT and NMR in patients with neurological disorders is indication for greater surgical activity with hopeful results.

**Key words:** Vascular malformation, Cavernous angioma (cavernoma), Epilepsy, Microsurgical technique.

The cavernous vascular malformations (CVM) are one type of the cerebral arteriovenous malformations which are traditionally classified into: „pure“ arteriovenous malformations, capillary teleangiectasias, venous angiomas and cavernous angiomas (haemangiomas) or cavernomas. The absence of neoplastic cells in the latter defines their more proper name: CVM. Various reports showed incidence of 4,7% of all arteriovenous malformations (2, 4, 8). Before the advent of computer tomography (CT) these lesions were discovered due to their mass effect (3, 6) or at autopsy (8) and lately they are diagnosed more frequently with CT or nuclear magnetic resonance (NMR). The CVM may be seen in rare cases on angiography and for that reason they are described as „cryptic or occult“ although some small vessels filling may be visualized occasionally (3, 6).

The pathomorphology of CVM is typical: compact tumour-like lesion with mulberry appearance, no clear capsule and composed of sinusoidal vessels of various size, thin-walled without muscle or elastic layer. Calcification and hyalin degeneration is frequent and many old and fresh hemorrhages and thrombosis may be seen. There is no parenchyma between the vessel channels (7) and the surrounding brain may have gliosis and hemosiderin de-

къпина, без оформена капсула, съставено от синусоподобни съдове с разнообразни размери, тънки стени без мускулен или еластичен слой, често с хиалинна дегенерация и калцификати, множество стари и пресни кръвоизливи и тромбози, но без мозъчен паренхим между отделните разширени съдове (7). В околната мозъчна тъкан се наблюдава глиоза и отлагания от хемосидерин.

КСМ могат да бъдат открити във всяка област на мозъка, но преобладаващата част са разположени супратенториално (75 - 86% от случаите), около 20% са в задната черепна ямка, а при около 3% от случаите КСМ са множествени (2, 7, 8). Гръбначномозъчната локализация е изключително рядка. Клиничното протичане се характеризира с епилептични прояви, прогресиращ неврологичен дефицит, главоболие и по-рядко с кръвоизливи (2, 4, 5, 6). Естественото им развитие остава все още ненапълно изяснено, но в определени случаи хирургичната активност е показана и дава много добри резултати (1, 2, 4, 7, 8).

В настоящата работа се представя серия от болни с КСМ, диагностицирани и лекувани, включително и оперативно с хистологична верификация.

#### КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

През периода 1989 - 1994 год. в Клиниката по неврохирургия, Университетска Александровска болница са изследвани и диагностицирани 34 болни с КСМ: при 26 болни е извършена и оперативна интервенция, докато при 8 болни поради различни причини (отказ от операция, труднодостъпна и високорискова локализация) не е приложено оперативно лечение - диагнозата е поставена главно по твърде характерния КТ образ и съответстваща клинична картина. При 6 болни са установени множествени лезии (фиг. 1 и 2); при 5 болни по 2 огнища и при 1 болен - 3 възела. Възрастта на болните варира от 16 до 63 год., а съотношението мъже : жени е 19 : 15. Клиничните прояви са разнообразни, но могат да се групират в 4 основни категории (Таблица 1):

Таблица 1. Клинични прояви при 34 болни с КСМ

1. Епилептични пристъпи	29 случая
2. Огнищен неврологичен дефицит	8 случая
3. Интракраниален кръвоизлив	2 случая
4. Главоболие	2 случая

При всички случаи с епилептични прояви давността им е надхвърляла 1 година (в отделни случаи до 5 - 6 години) и провежданата антиконвулсивна медикаментозна терапия (монотерапия или комбинирана) е била с минимален или

posits.

The CVM may be found in every area of the brain but the greater proportion is supratentorial (75 - 86% of cases), about 20% are situated subtentorially and 3% of cases CVM are multiple (2, 7, 8). The spinal cord localisation is extremely rare. The clinical presentation is usually characterized by epileptic seizures, progressive neurological deficit, headache or occasional hemorrhages (2, 4, 5, 6). Their natural history is still unclear but in certain cases surgical activity may be indicated with very good results (1, 2, 4, 7, 8).

The present study reviews a group of patients with CVM diagnosed and treated including surgery with histological verification of lesions.

#### CLINICAL MATERIAL AND METHODS

The clinical, surgical and histological features of 34 cases with CVM examined and treated during 1989 - 1994 at the Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital - Sofia were reviewed. Surgical excision was performed in 26 cases while in the rest 8 patients for various reasons (refusal, poorly accessible or high-risk location of lesion) operation was not done. In the latter cases diagnosis was established due to the quite specific CT image and corresponding clinical picture. Multiple lesions were found in 6 patients (Fig. 1 and 2): 2 lesions in 5 patients and 3 lesions in one patient. The patient age varied between 16 and 63 years while the male:female ratio was 19:15. The clinical presentation was various but might be grouped in 4 categories (Table 1):

In every case with epilepsy the history was more than one year (in some cases even 5 - 6 years) and the anticonvulsant drug treatment (monotherapy or combined) was with minimal or no effect.

CT was the main diagnostic tool in all 34 patients with quite typical for CVM findings (Fig. 3): hyperdense, not always homogeneous zone with different size and round boundaries (2 to 6 cm in diameter), no or mild perifocal oedema (or ischaemic zone), absent or minimal mass effect. Angiography was performed in 15 cases and demonstrated vascular stain in 3 cases (Fig. 4) while in the rest of the cases it was interpreted as normal or showed certain vessel dislocation due to the mass of the CVM.

Table 1. The clinical presentation in 34 cases with CVM

1. Epileptic seizures	29 cases
2. Focal neurological deficit	8 cases
3. Intracranial hemorrhage	2 cases
4. Headache	2 cases

The indications for surgery were defined after the complex assessment of number of factors: drug-resistant epilepsy, accessibility of the lesion, size, risk of progression of the neurological deficit, patients attitude towards the presence of vascular lesion in the brain, etc.

липсващ ефект.

КТ е била основен диагностичен метод при всички 34 болни с характерна за КСМ находка (фиг. 3): хиперденсна, псевдоизомогенна зона, с окръглени и неравни очертания, различна големина (от 2 до 6 см в диаметър), липсващ или слабо изразен перифокален оток (или исхемична зона), липсващ или минимален обемен ефект. Ангиографското изследване при 15 болни е показало нежна съдова мрежа (фиг. 4) в 3 случая, докато при останалите болни е разчетено като нормално или е показало известна дислокация на мозъчните съдове от обема на КСМ.

Локализацията на КСМ е показана на табл. 2

Таблица 2. Локализация на КСМ: 41 лезии при 34 болни

Темпорална	12
Париетална	9
Базални ганглии	3
Фронтална	10
Окципитална	5
Мезенцефалон	1
Задна черепна ямка	1

Показанията за оперативна интервенция са определяни от комплексната преценка на редица фактори: резистентна на медикаменти епилепсия, достъпност на КСМ, размери на КСМ, риск от прогресиране на неврологичния дефицит, отношение на пациентите към наличието на огнищен процес в мозъка и т. н.

Извършвана е микрохирургична ексцизия на лобарните лезии при 26 болни: 11 темпорални, 9 фронтални, 4 париетални и 2 окципитални. Поради малките размери на значителен брой от КСМ преди операцията задължително се прави КТ с маркировка на скалпа. С това се прецизира мястото на краниотомията и се спестяват на пациентите големи по размери кожно-мускулни инцизии и костни ламба. При случаите с корово-подкорова локализация по правило са установявани известни промени: следи от кръвене с хемосидеринни отлагания, най-често в браздите, деформирани мозъчни гънки, в единични случаи няколко вени, излизащи радиерно от мозъчна бразда и др. Огледът под увеличение и по-силно осветление позволява подбора на най-краткия и атравматичен достъп до КСМ. По правило се започва с транскулкстен достъп, тъй като КСМ обикновено има връзка с артериални съдове. Инцизията и екартирането на мозъка се ограничава до 2 - 3 см и при откриването на КСМ е задължително коагулирането и прекъсването на съдови връзки с преминаващи в близост артерии и вени. Липсата на значителен кръвоток през КСМ е свързано с минимално кръвене, гори и

Microsurgical excision of the lobar lesions was performed in 26 cases: 11 temporal, 9 frontal, 4 parietal and 2 occipital. CT scanning with scalp marks was obligatory in cases with small size of the CVM for precise placement of the craniotomy and to spare large skin and muscle incisions and bone flaps as well. Certain changes were found in cases with cortical-subcortical location: traces of bleeding with hemosiderin deposits, mostly in the sulci, deformed and displaced gyri with several veins, radiating from a sulcus in some cases. Inspection under magnification and brighter illumination was helpful in the choice of the shortest and most atraumatic approach to CVM.

The localisation of the CVM is shown on Table 2:

Table 2. The site of CVM: 41 lesions in 34 patients

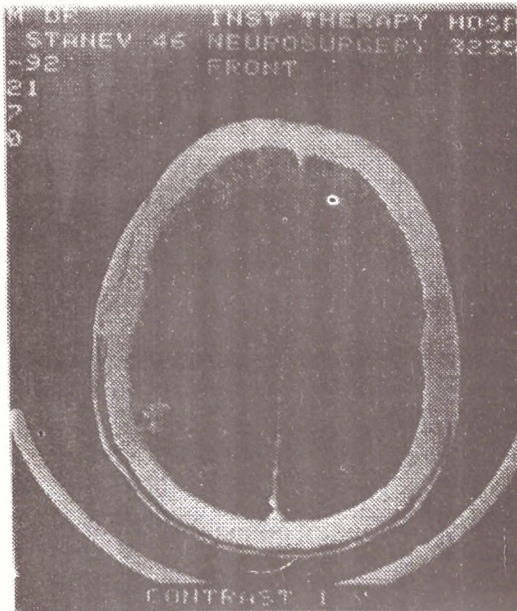
Temporal	12
Parietal	9
Basal ganglia	3
Frontal	10
Occipital	5
Mesencephalon	1
Subtentorial	1

The principle was to start with the transsulcus dissection as CVM usually had some arterial vessel connections. Incision of the cerebral surface was up to 2 - 3 cm long and on discovery of the CVM coagulation and interruption of vessel-connection to adjacent arteries and veins. The bleeding was minimal as there was no significant flow through the CVM and even in case of initial interruption of surrounding veins there were no problems with bleeding and hemostasis. The coagulation along the periphery of the lesion caused shrinking of the CVM and with small-sized malformations they were removed totally in one step. In the case of large-sized CVM the removal was „piece-meal“ with staged shrinking of the lesion and excision of small parts of the malformation so that minimal trauma to the adjacent brain tissue was caused. In this way total removal of CVM was accomplished. The perifocal gliosis with hemosiderin deposits was removed only in „silent“ cerebral zones with the aim of more complete „cure“ of epilepsy while in functional and critical zones we have restrained from such aggressive tactics as the risk of postoperative neurological deterioration, although transitory, might be significant.

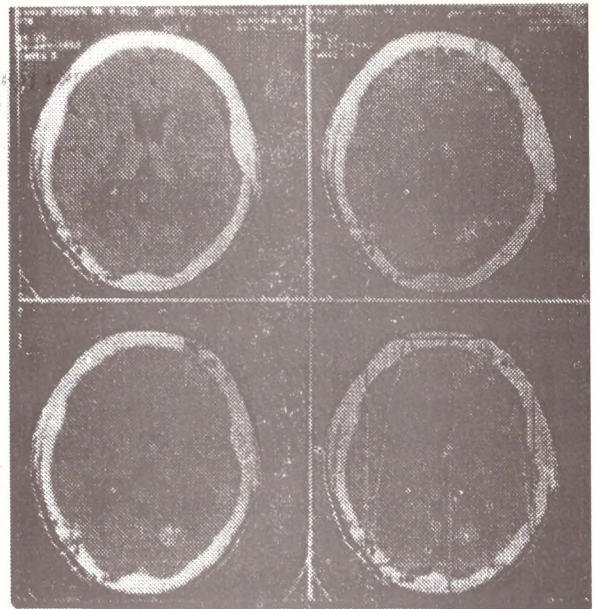
Short-term steroid anti-oedema treatment was applied in all cases following surgery while the anticonvulsant therapy was continued for about 12 months even when there were no postoperative epileptic seizures.

## RESULTS AND DISCUSSION

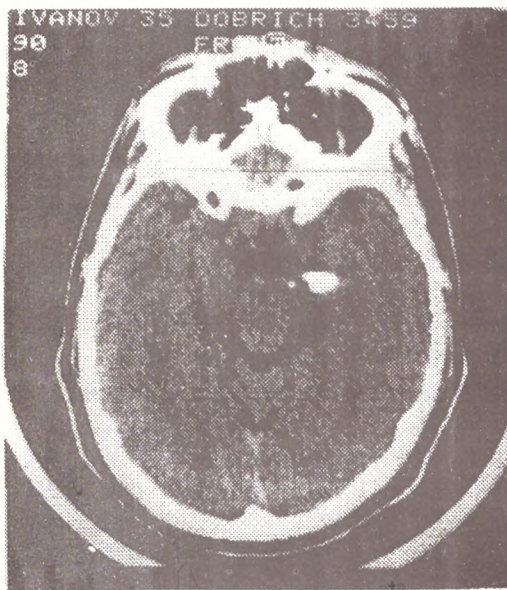
The goal of the surgical procedure: removal of the CVM was achieved in every case and as a rule without serious peroperative difficulties (Fig. 5 and 6). In two cases



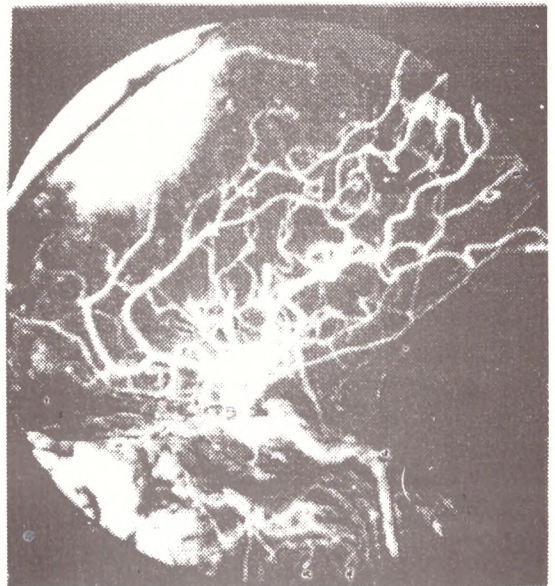
Фиг. 1



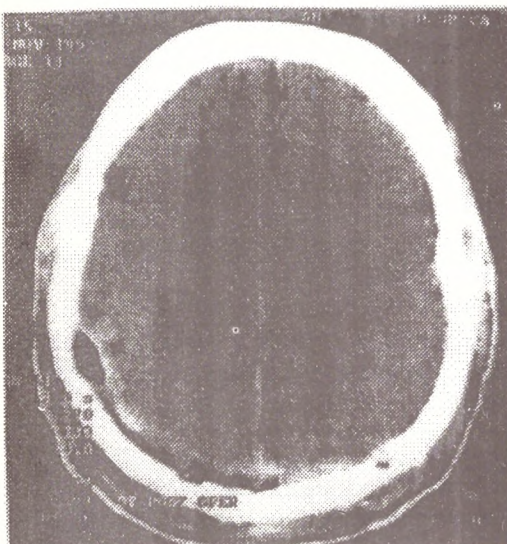
Фиг. 2



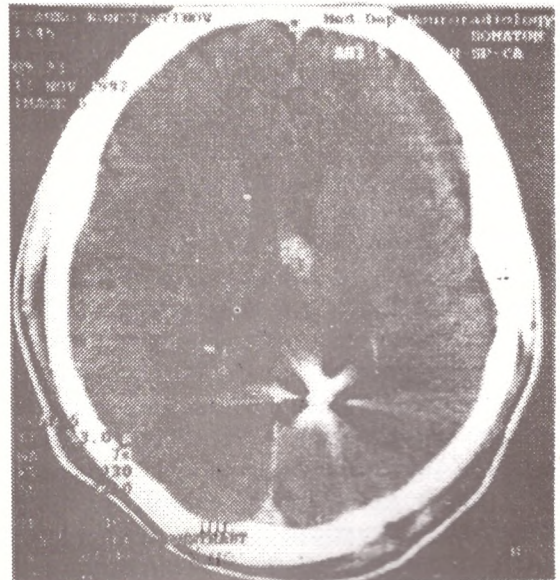
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



първоначалното прекъсване на заобикалящи вени не води до проблеми с кръвене. Козулацията по периферията на КСМ води до постепенното ѝ свиване и при по-малки размери същата се ексцизира цялостно и наведнъж. При КСМ с по-големи размери се налага отстраняване „на части“ чрез раздробяване на по-малки парчета на малформацията и постепенното намаляване на обема с оглед минимално травмиране на околната мозъчна тъкан. По този начин се постига цялостното отстраняване на КСМ. Перифокалната глиоза с хемосидеринни отлагания може да бъде аспирирана и отстранена в по-злухи и функционално маловажни зони, докато при локализация в критични мозъчни зони отстраняването носи риск от евентуален, макар и временен дефицит.

В следоперативния период се прилага краткотраен курс стероидно противооточно лечение, а антиконвулсивната терапия се продължава за около 12 месеца, дори и при липса на епилептични прояви.

**РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

При всички оперирани болни е осъществена поставената цел: отстраняване на КСМ, по правило без особени интраоперативни затруднения (фиг. 5 и 6). В два случая с по-дълбоко разположение КСМ поради трудности при откриването им се е наложила по-продължителна дисекция и екартиране

Fig. 1: CVM in the left parietal area.

Fig. 2: The same patient with CVM in the right thalamus and the right occipital region.

Fig. 3: CVM in the right hippocampal uncus.

Fig. 4: Angiography in left parietal CVM - abnormal vessel filling (arrow).

Fig. 5: Same case as Fig. 1 after total removal of the CVM.

Fig. 6: Same patient as Fig. 2 after removal of CVM in the right occipital region - clip on the adjacent vessel. The CVM in the thalamus was not operated.

Фиг. 1. КСМ в лявата париетална област

Фиг. 2. Същият болен с КСМ в десния таламус и десната окципитална област.

Фиг. 3. КСМ в десния хипокампаден ункус.

Фиг. 4. Ангиография при болен с КСМ в лявата париетална област - патологична съдова мрежа.

Фиг. 5. Същият случай от фиг. 1 след цялостно отстраняване на КСМ

Фиг. 6. Същият случай както фиг. 2 след отстраняване на КСМ в десната окципитална област - с клипс върху съд в близост, но КСМ в таламуса не е оперирана.

with deeper localization of the CVM their discovery needed more prolonged dissection and retraction of the brain which caused severe intraoperative edema but without any longlasting complication. There was no mortality in this series and operative morbidity was mild and transitory (Table 3).

Headache with more intensive nature differing from the usual postoperative local pain and temporary diplopia (for about week) due to oculomotor paresis were observed in cases with temporo-mediobasal (hippocampal uncus) localization of the CVM. The probable reason was the long dissection with coagulation of the tentorial edge and the manipulation of the third nerve during its dissection from adhesions with the hippocampal uncus.

**Table 3.** Postoperative neurological complications

Motor weakness	2 cases
Headache	3 cases
Paraesthesiae	3 cases
III nerve paresis	2 cases

The headache was paroxysmal in nature with deep retroorbital location and it was not influenced by hydratation, antioedema treatment and Tegretol. It gradually subsided for less than 3 weeks.

Temporary and transitory senso-motor disturbances were found in cases with posterior frontal and parietal lesions which was acceptable despite the efforts for minimally traumatic dissection and excision of cavernomas.

Postoperative CT was routinely performed and confirmed the total removal of the lesion. The results of the follow-up of 26 patients with microsurgical excision of CVM are presented on

**Table 4.** Results of operative excision of CVM in 26 cases

Epileptic seizures -25 cases:	No seizures - 23 Reduced - 2
Focal deficit - 7 cases:	Improvement - 6 cases
Intracranial hemorrhage - 1 case:	No recurrent bleeding

The „cure“ of or the reduction of frequency and severity of epileptic seizures in all operated cases was the most impressive finding in the follow-up. These beneficial results were retained even after the withdrawal of the anticonvulsant postoperative treatment for 12 months.

The natural history of CVM in sufficient number of cases allowing statistical conclusions remains unclear. More and more cases are discovered with CT and „high-field“ NMR and some of them continue to be asymptomatic

с развитие на перооперативен мозъчен оток за частие без трайни усложнения. В тази група оперирани болни не е имало оперативна смъртност, а следоперативните усложнения са били с временен характер и сравнително леки (табл. 3).

Таблица 3. Следоперативни неврологични усложнения

Парези	2 случая
Парестезии	3 случая
Главоболие	3 случая
Пареза на н. III	2 случая

Главоболие с по-интензивен характер, различно от обичайните следоперативни локални болки и временна (за около седмица) диплопия поради окуломоторна пареза са наблюдавани при случаи с темпоромедиобазални (ункусна-хипокампа) локализация на КСМ. Причината е в продължителната дисекция на субарахноидалните цистерни с коагулация на тенториалния ръб и интраоперативното манипулиране на очедвигателния нерв при дисецирането му от адхезиите с хипокампа. Главоболието е било с пароксизмален характер и дълбока ретроорбитална локализация, слабо влияещо се от хидратация или противооточна терапия, както и от тегретол. И в трите случая отзвучава за около 3 седмици.

При част от болните със задночелна или париетална локализация на КСМ са отчетени временни преходни сензомоторни усложнения, което е разбираемо и обяснимо предвид локализацията въпреки максимално щадещата дисекция и ексцизия на каверномите.

Следоперативна КТ е проведена при всички оперирани и е потвърдила цялостната ексцизия на КСМ. Катамнезното проучване на резултатите от микрохирургичната ексцизия на КСМ при 26 болни е представена на табл. 4:

Таблица 4. Резултати от оперативната ексцизия на КСМ при 26 болни

Епилептични прояви - 25:	Без пристъпи - 23 Разреждане - 2
Огнищен дефицит - 7:	Подобрение - 6
Интракраниален кръвоизлив - 1	Няма нови кръвоизливи

**Забележка:** При някои болни са били налице повече от един симптом.

Прекратяването и значителното разреждане на епилептичните прояви, отчетено при всички

matic for years (4). Earlier the prevailing opinion was that patients with CVM untreated surgically had poor prognosis (7) but more recent data showed that not to be a rule (2, 4, 6). Indeed the natural history in large part of the cases was benign: no symptoms, no increase in the size of the lesion, no changes inside the lesions (cyst formation, bleeding, etc.). Other reports mainly with CT follow-up discovered increase in the mass of CVM, intralesional or perifocal hemorrhages, cyst formation, etc. which suggested more aggressive behavior of CVM and therefore need for more active treatment (5, 6, 8).

Severe and fatal intracranial bleeding is rare in cases with CVM but where there are documented recurrent hemorrhages and progressive neurological deficit the indications for surgery are undisputable. The place of surgery in case of first hemorrhage or non-progressive deficit is on discussion. The risk of recurrent hemorrhage in cases of CVM is unclear compared to that of cerebral aneurysms or pure arteriovenous malformations. It is possible to have spontaneous or drug-assisted recovery of the focal neurological deficit (6). The site of CVM and its surgical accessibility are of decisive role for the assessment of the optimal treatment. We suggest surgical removal of CVM with microsurgical technique in cases of accessible lesions and low risk of permanent severe neurological deficit with the goal to halt the progression, to initiate recovery and to achieve improvement of the neurological disorders.

The high risk of epileptic seizures in patients with CVM and the difficult and non-efficient control of seizures are clear and imperative indications for surgical intervention. The microsurgical excision of the CVM with the surrounding „glial scar“ with hemosiderin deposits may cause the cessation or the reduction of the frequency and severity of the epileptic seizures and that is confirmed by the results of this series. Other authors (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8) report the same beneficial effect on epileptic seizures in patients operated for CVM. The decision for operation here as in cases with intracranial hemorrhage or focal deficit is individualized according to the general condition of the patient, the accessibility of the CVM, the patients' attitude towards the presence of vascular malformation with probably benign prognosis, the efficacy of the modern anticonvulsant treatment, etc.

The microsurgical excision of CVM in accessible regions may be performed by experienced neurosurgeon with relative ease, zero mortality and minimal risk of transitory morbidity. Certainly the acquisition of more data about the natural history of the CVM-with CT and NMR follow-up as well as on the long-term results following surgery will contribute to the precision of the optimal management policy and mode of treatment in these still unclear, till recently rarely recognized but presently more and more frequently discovered vascular malformations

оперирани с епилепсия е най-впечатляващата находка при катамнезното проучване на тези пациенти. Тези резултати се загържат и след преустановяването на антиконвулсивната следоперативна терапия, назначавана за 12 месеца след операцията.

Все още е ненапълно изяснено естественото развитие на КСМ при достатъчен брой болни, позволяващ достоверни и значими изводи. С КТ и особено ЯМР с „мощно поле“ се откриват все повече и повече КСМ, които могат да бъдат асимптомни при част от случаите (4). Докато по-рано е преобладавало мнението, че нелекуваните хирургично болни с КСМ имат лоша прогноза (7), поновите данни сочат, че това не е задължително (2, 4, 6). Наистина при една значителна част от случаите естественият ход е доброкачествен: няма клинични прояви, КСМ не нарастват по размери, не се установяват промени вътре в лезиите (кистообразуване, кръвоизливи и др.). Според други проучвания, главно с КТ проследяване се открива нарастване на КСМ по обем, интралезиионални или перифокални кръвоизливи, кистообразуване и др., които предполагат по-агресивен характер на КСМ и необходимостта от по-активно лечение (5, 6, 8).

Тежки и смъртоносни интракраниални кръвоизливи настъпват рядко при КСМ, но в случаите с документиран рецидивиращи кръвоизливи и прогресиращ неврологичен дефицит показанията за оперативна интервенция са безспорни. Спорна е ролята на хирургията при първия кръвоизлив или непрогресиращ неврологичен дефицит. Рискът от повторен рецидивиращ кръвоизлив при КСМ е неизвестен за разлика от случаите с мозъчни аневризми или истински артериовенозни малформации. Също така възможно е и обратно развитие със спонтанно или медикаментозно-подпомогнато възстановяване на огнищната неврологична симптоматика (6).

От решаващо значение за преценката на най-подходящото лечение е локализацията на КСМ и нейната хирургическа достъпност. Според нас при случаи с КСМ, разположени в достъпни зони и малък риск от траен тежък неврологичен дефицит от оперативната интервенция, следва да се препоръча оперативно отстраняване на малформацията чрез микрохирургична техника с цел прекратяване на влошаването, подобрене и по-бързо възстановяване на огнищната неврологична симптоматика.

Високият риск от епилептични прояви при болните с КСМ и затрудненията в редица случаи и неефективен контрол на епилепсията също са ясни и категорични показания за оперативна намеса. Микрохирургичното отстраняване на КСМ и околния „глиален ръбец“ с хемосидеринни отлагания могат да доведат до прекратяване или намаляване на честотата и тежестта на епилептичните прояви, каквито са и нашите резултати. Подобно благоприятно повлияване на епилепсията при

оперирани болни с КСМ съобщават и редица други автори (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8). И тук, както и в случаите с кръвоизливи и огнищен дефицит, решението за операция се индивидуализира съобразно общото състояние на пациентите, достъпността на КСМ, отношението на пациента спрямо наличието на съдова малформация с по-вероятна доброкачествена прогноза, повлияването от съвременното антиконвулсантно лечение и т. н. Микрохирургичната ексцизия на КСМ в достъпни зони може да бъде извършена сравнително лесно от опитен неврохирург при нулева смъртност и минимален риск от временни усложнения. Разбира се натрупването на повече данни, както относно естественото развитие на КСМ с проследяване чрез КТ и ЯМР, така и на дълготрайните резултати при оперираните случаи ще помогнат за уточняване на оптималното поведение и лечение при тези все още неизяснени, доскоро редки и слабо познати, но все по-често диагностицирани съдови малформации.

## ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

1. Broggi, G., M. Casazza, A. Franzini et al.: Cavernous angiomas and epilepsy: Considerations on 50 supratentorial operated cases. J. Neurosurg., 80, 1994, 386-387 (Abstract).
2. Del Curling, D.J. Kelly, A. Elster et al.: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J. Neurosurg., 75, 1991, 5, 702-708.
3. Ogilvy, C.S., R. Heros, R. Ojemann et al.: Angiographically occult arteriovenous malformations. J. Neurosurg., 69, 1988, 3, 350-355.
4. Robinson, J. R., I. A. Awad, J. R. Little: Natural history of cavernous angioma. J. Neurosurg., 75, 1991, 6, 709-714.
5. Steiger, H. J., R. V. Markwalder, H. J. Reulen: Ya-t-il une relation entre manifestation clinique et l'image pathologique des cavernomes cerebraux? Neurochirurgie, 35, 1989, 1, 84-88.
6. Tomlinson, F. H., O. W. Houser, B. W. Scheithauer et al.: Angiographically occult vascular malformations: A correlative study of features on MRI and histological examination. Neurosurgery, 34, 1994, 5, 792-800.
7. Voigt, K., M. G. Yasargil: Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas. Neurochirurgia, 19, 1976, 1, 59-68.
8. Wilkins, R. H.: Natural history of intracranial vascular malformations. A review. Neurosurgery, 16, 1985, 3, 421-430.

*Адрес за кореспонденция:*

доц. В. Бусарски, кмн  
Клиника по неврохирургия  
Университетска Александровска Болница  
ул. Георги Софийски 1  
1431 София

*Address for correspondence:*

V. Bussarsky, M. D. Ph. D.  
Department of Neurosurgery  
University Alexander Hospital  
1, G. Sofijski Str.  
1431 Sofia Bulgaria

## Подобрение на зрителните разстройства след трансфеноидална интервенция при хипофизарните тумори

С. СОЛЕЙМАН

Клиника по неврохирургия и неврология, Държавна Институтска Болница „Света Анна“, София

## Improvement of the Visual Disturbances After Transsphenoidal Surgery in Patients with Pituitary Tumours

S. SOLEIMAN

Clinic of Neurosurgery and Neurology, State Faculty Hospital „St. Anna“, Sofia

**Резюме:** Авторът проследява 65 болни с хипофизарни тумори, оперирани чрез трансфеноидален достъп и с налични зрителни разстройства. Най-добри са резултатите при смущение в периметрите по атипичен начин, т. е. преди да се оформи битемпоралната хемиянопия (до 50% пълно отзвучаване, само 19% без промяна). Сравнително добри са резултатите и при намалена зрителна острота, но където няма ясно изразена атрофична папила на засегнатия нерв, за разлика в 50% от случаите с атрофия, не повлияли се от оперативна интервенция.

Сравнителна оценка на повлияване на зрителните разстройства при хипофизарните тумори, оперирани транскраниално с обект на следващо наше съобщение.

**Abstract:** A group of 65 transphenoidally operated patients with pituitary tumours and visual disturbances was studied. The best results were achieved in cases with atypical visual fields presenting before establishment of bitemporal hemianopsia (about 50% complete recovery and 19% only without changes). Results are relatively good in the cases with decreased visual acuity without marked atrophy of affected nerve papilla. In contrast, when optic nerve atrophy is present 50% of the cases do not show any improvement following surgery.

Comparative evaluation of the visual disturbances changes in patients with transsphenoidally operated pituitary tumours is the purpose of the present study.

### ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Предимствата на този подход с използването на хирургически микроскоп и микроневрохирургична техника е доказан и повечето от авторите го препоръчват дори при разпространение на хипофизарния аденом супраселарно и притискащ зрителните нерви или хиазмата.

Harris P.E. и сътрудници (3) след шестмесечно проследяване на 28 секретиращи аденоми със зрителни нарушения, оперирани по трансфеноидален път, установяват нормална зрителна острота в 43%. Те обръщат внимание на възрастта, като установяват, че средната възраст на пациентите с напълно възстановен визус е 47 години ( $\pm 4$  години), а тази на пациентите с частично възстановен визус - 63 години ( $\pm 3$  години).

Sullivan I.J. и сътрудници (7) при 22 трансфеноидално оперирани пациенти, съобщават за подобрение в периметрите в 81% от тях.

Madrazo-Navarro I, Maldonado-Leon LA (4) съобщават за 11 случаи с пролактин-секретиращ микроаденом и със значително концентрично стеснение на периметрите, получили подобрение след проведена успешно трансфеноидална аденомектомия. По-прецизни в това отношение са

### INTRODUCTION

The priority of transphenoidal approach aided by the surgical microscope and microsurgical equipment is generally accepted. Most of the authors recommend this method even in cases of pituitary adenomas with suprasellar extensions and compression of optic nerves or chiasma.

The paper of Harris et al., 1989 (3) reported 43% normal visual acuity in 28 transsphenoidally operated patients with secreting pituitary adenomas, observed during 6-months period. The authors noted the influence of the age, stressing that the mean age corresponding to complete restoration of the visual acuity was  $47 \pm 4$  years. In cases of partial visual recovery the mean age was  $63 \pm 3$  years.

Sullivan et al. (7) found an improvement of the visual fields in 81% of the 22 patients group after transsphenoidal surgery.

Madrazo-Navarro and Maldonado-Leon (4) achieved an improvement after transsphenoidal adenomectomy in 11 cases of prolactin-secreting microadenoma with a marked concentric visual field narrowing. More precise in this respect were the data of Marcus et al. (5). They reported 82 cases of transsphenoidal surgery for pituitary tumours. Ophthalmological status has been nor-

Marcus-M. и сътрудници (5), които съобщават за 82 случая с трансфеноидална интервенция по повод хипофизарни тумори, от които само при 19 офталмологичният статус е бил нормален преди, а останал такъв и след операцията. Следоперативно установяват подобрене на визуса или периметрите в 92% от пациентите. Обръщат внимание на факта, че предоперативната атрофия на зрителните нерви, установена офталмоскопично влошава зрителната прогноза у пациентите в сравнение с тези с нормални очни гъна. Някои автори Mohr-G. и сътрудници (6) препоръчват трансфеноидален път дори и при широко разпространени аденоми, базирайки се на добрите резултати от проведените операции при 77 гигантски аденоми: 74% от тях са оперирани чрез трансфеноидален достъп, като само в 7% се е наложила реоперация поради рецидив или резидуален тумор, и само при трима пациенти се е наложила последваща транскраниална интервенция. Авторите обаче, не правят анализ на зрителните смущения.

За съжаление почти липсват в литературата съобщения, третиращи и анализиращи зрителните разстройства при хипофизарните тумори след транскраниална интервенция за да се получат по-обективни сравнителни оценки. Известни данни имаме от работата на Е. Бозаджиева и Л. Карагъзов 1987 год. (1), както и от дисертацията на Рамадан Аббас (2), които цитирайки чужди автори, съобщават най-общо за „подобрене на зрителните разстройства“ след трансфеноидална и транскраниална аденомектомия, вариращи в много широки граници: от 70% до 81% при първите и от 42% до 83% при вторите. Данните от собствения им материал по отношение на зрителните разстройства също са много общи, но дават основание на авторите да препоръчат определено трансфеноидалния достъп, даващ доста добри резултати и по отношение на зрителните разстройства.

Заслужава внимание съобщението на Suzukawa-K. (8), който в продължение на 16 години проследява 105 пациенти с хипофизарни тумори и зрителни разстройства интервенирани транскраниално.

Заклучението, което прави е, че трансфеноидалният подход изглежда по-ефективен при пациенти с по-леки предоперативни зрителни смущения, докато транскраниалният дава по-добри резултати при пациенти с умерени или тежки зрителни разстройства.

## МАТЕРИАЛ, МЕТОДИКА И РЕЗУЛТАТИ

Нашият материал включва 186 болни с хипофизарни тумори, оперирани през последните 4 години. Значително превалява трансфеноидалният подход, а обект на нашата работа са само 65 от случаите с налични зрителни разстройства т. е. 39% от оперираните по този път (таблица №1).

На таблица №2 са анализирани тези 65 случая, където се опитахме да отдиференцираме смущенията само в периметрите от тези на зрителната

mal only in 19 of the patients before and after surgery. Improvement of the vision or the visual fields was found in 92 % of the patients. It is of importance that the pre-operative presence of the optic nerves atrophy, proven ophthalmoscopically, is unfavourable sign in contrast with normal ocular findings. Mohr et al. (6) recommended transsphenoidal approach even if adenomas are large. They achieved good results after surgery of 77 giant adenomas, 74 % of them - operated transsphenoidally. Reoperation was needed in 7 % only, provoked by recurrence or residual tumour and transcranial surgery had been done in 3 cases only. The authors did not discuss visual disturbances.

Literature data about the visual disturbances following transcranial surgery of pituitary tumours are insufficient thus being an obstacle to perform an objective follow-up study. The papers of Bozadjieva & Karaguiosov, 1987 (1) and the PhD-Thesis of Ramadan Abbas, 1982 (2) based on data of other authors, reported in general „an improvement of visual disturbances“ after transsphenoidal as well as after transcranial adenectomy. It may vary in wide range: 70%-81% - after transsphenoidal and 42%-83% - after transcranial approach. Nevertheless that our own data are not strictly defined, they give a priority to the transsphenoidal approach, because the results of this surgical route are good enough, including the visual disturbances.

The report of Suzukawa, 1989 (8) is of importance because the author has observed a group of 105 patients with pituitary tumours and visual disorders operated transcranially in 16-years period. This study generalizes that the transsphenoidal approach seems to be more effective in patients with mild pre-operative visual disturbances, while the transcranial route may be advisable in cases of moderate or severe visual disturbances.

## MATERIALS, METHODS AND RESULTS

A group of 186 clinical case of pituitary tumours operated in the last 4 years with a prevalence of transsphenoidal approach, has been studied. The object of the study are 65 of the patients (39% of transsphenoidally operated) with proven visual disorders (table 1).

Table 2 represents and analyzes these 65 clinical cases. We divided the disturbances of the visual fields only from those of the visual acuity. On the other side two types of visual fields disturbances were formed: the first one - typical bitemporal hemianopsia, the other one - with varying defects of the visual fields. We divided into 2 groups the disturbances of visual acuity also (in order to interpret the results of the surgery): with a presence of optic atrophy (partial or complete, affecting usually one of the eyes only or with a prevalence) and with a normal ocular status. Half of the patients presented with visual field defects only. The results obtained were better. The same could refer to the diminished visus without signs of optic nerve atrophy as well. This is presented on table 3: the improvement is significant, predominantly in cases of visual fields disturbances only and especially - with a typical visual fields defects. This might be related to the ear-

Таблица 1. Хипофизарни аденомектомии.

	Със зрителни разстройства	Без зрителни разстройства	Общо
Транскраниална аденомектомия	18	-	18
Трансфеноидална аденомектомия	65	103	168
Общо	83	103	186

Table 1. Pituitary adenomectomies.

	With visual disturbances	Without visual disturbances	Total
Transcranial adenomectomies	18	-	18
Transsphenoidal adenomectomies	65	103	168
Total	83	103	186

Таблица 2. Зрителни разстройства при оперираните по трансфеноидален път.

Периметри		Визус		Общо
Типични битемпорални хемиянопси	Атипични	С атрофия на папилите	Без атрофия на папилите	
13	19	20	13	
32		33		65

Table 2. Visual disturbances in patients operated by transsphenoidal approach.

Perimeters		Visus		Total
Typical bitemporal hemianopsy	Atypical	With papillar atrophy	Without papillar atrophy	
13	19	20	13	
32		33		65



Таблица 3. Повлияване на зрителните разстройства след трансфенодална аденомектомия

		Общо	Значително подобрене	Подобрене	Без промяна
Само периметри	Атипични	19	11	4	4
	Типична битемпорална хемианопсия	13	5	6	2
Визус и периметри	Без атрофия на папилите	13	9	3	1
	С атрофия на папилите	20	3	5	12
Общо		65	28	18	19

Table 4. Visual disturbances after transsphenoidal adenomectomy

		Total	Significant improvement	Improvement	Without changes
Perimeters only	Atypical	19	11	4	4
	Typical bitemporal hemianopsy	13	5	6	2
Visus and perimeters	Without papillar atrophy	13	9	3	1
	With papillar atrophy	20	3	5	12
Total		65	28	18	19

острота. От друга страна се формираха два типа разстройства в периметрите: типичната за тези случаи битемпорална хемиянопсия и други най-разнообразни дефекти в зрителните полета. С оглед резултатите от оперативното лечение разделихме смущенията на зрителната острота на такива с налична атрофия на папилите (частична или пълна, обикновено само или предимно изразена само за едното око) и на такива с нормални очни дъна. Видно е, че при половината от пациентите ни със зрителни разстройства са засегнати само периметрите, при които както ще видим и резултатите са очевидно по-добри. Същото се отнася и за намаления визус, но без атрофия на папилите. Това е показано на таблица №3: значителното подобрение се отнася предимно за случаите само със смущения в периметрите и особено за тези - с атипично отпадане на части от зрителните полета. Вероятно това се дължи на по-ранния стадий на развитието на тумора, още недovel до типичната битемпорална хемиянопсия. Очевидна е и по-лошата прогноза при случаите с предоперативна атрофия на папилите.

### ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Въпреки все по-ранното диагностициране на хипофизарните тумори, все още зрителните смущения са чест симптом, поне в стадия на клиничното изследване и предоперативната подготовка на болните (45% по нашия материал). Независимо от това, трансфеноидалният подход се наложи с известните си предимства, включително и при аденоми с по-големи размери, прорастващи и супраселарно в областта на хиазмата на зрителните нерви (39% по нашия материал от болните, оперирани чрез трансфеноидален достъп са със зрителни смущения). Оправдание за това са съобщаваните от повечето автори добри резултати при прилагането на достъпа при значителна част от зрителните смущения. Макар и в по-редки случаи обаче, тези резултати са незадоволителни и водят до реоперации, включително и до прилагане на транскраниалния достъп. Това зависи, разбира се и от характера, и от степента на зрителното смущение, чието анализиране си поставихме за цел в настоящето съобщение. Установихме че:

1. Изолираното смущение в периметрите, особено по атипичен тип, т. е. преди да се оформи още битемпоралната хемиянопсия, има най-добра следоперативна прогноза (в около 50% до пълно отзвучаване) и само в около 19% остават непроменени.

2. Намалената зрителна острота, заедно с периметрите е в зависимост от степента на изразената атрофия на папилите по отношение на следоперативната прогноза. Резултатите са добри, където независимо от намаления визус, няма ясно изразена атрофична папила на засегнатия нерв, докато при изразена атрофия същите са значително по-лоши. На тези случаи се дължи именно и сравнително високият процент (около 30%) на

lier stage in the tumour development, still nonreaching the typical bitemporal hemianopsia. It may be noted that the prognosis in patients with pre-operative optic atrophy presence is worse.

### DISCUSSION

Despite of the earlier diagnosis of pituitary tumours nowadays, the visual disturbances are still frequent, especially in the stage of clinical examination and pre-operative preparation of the patients (45% according to our own data). Despite some advantages, the transsphenoidal approach has been applied even in cases of large adenomas extending suprasellary in the region of optic chiasm (39% of the transsphenoidally operated patients showed visual disturbances, according to our data). In this respect most of the authors reported good results in patients with visual disturbances operated by this approach. Although nonsatisfactory results are rare, it is possible to come to reoperation and the use of transcranial approach, depending on the character and extent of the visual disturbances.

### CONCLUSIONS

1. Patients with visual field defects of atypical kind have the best prognosis, i.e. before the development of the bitemporal hemianopsia (about 50% complete recovery and 19% unaffected).

2. The visual acuity together with the visual fields depend of the stage of the optic nerve atrophy. They are relevant to the post-operative prognosis. Results are good in cases without marked optic nerve atrophy nevertheless that the visual acuity is diminished. The appearance of marked nerve atrophy worsens results significantly. These are exactly the cases forming the high percentage (about 30%) of the visual disturbances unaltered by transsphenoidal adenomectomy.

неповлияли се зрителни нарушения след транс-сфеноидална аденомектомия.

#### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

1. **Бозаджиева Е., Карагъзов А.:** Тумори на хипофизата. София, Медицина и физкултура, 1987.
2. **Рамадан Аббас Али:** Приложение на трансфеноидален транссептален достъп при тумори на хипофизата. Канг. дис., София, 1982.
3. **Harris P. E., Afshar., Coates P. et al.:** The affects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. O J Med. 71, 1989 (265), 417-427.
4. **Madrado-Navarro I., Maldonado-Leon J. A.:** Campimetric alterations caused by pituitary microadenoma successfully treated by transsphenoidal adenomeectomy. Arch Invest Med - Mex 22, 1991 (1), 9-12.
5. **Marcus M., Vitale S., Calvert P. C. et al.:** Visual parameters in patients with pituitary adenoma before and after transsphenoidal surgery. Aust N Z J Ophtalmol 19, 1991 (2), 111-118.
6. **Mohr G., Hardy J., Comotis R.:** Surgical management of giant pituitary adenomas. Can J Neurol Sci, 17, 1990 (1):62-66.
7. **Sullivan I. J., O'Day J., Mencil P.:** Visual outcomes of pituitary adenoma surgery. J Clin Neuroophthlmlol 11, 1991 (4): 262-267.
8. **Suzukawa K.:** Evaluation of the transcranial approach to pituitary adenomas based on quantitative analysis of pre- and postoperative visual function. Neurol Med Chir Tokyo 29, 1989 (11): 1012-1019.

*Адрес за кореспонденция:*

София  
Младост 1  
ул. „Евг. Павловски“ 1  
ДЦБ „Св. Ана“  
д-р С. Солейман

*Adress for correspondence:*

Sofia  
Mladost 1  
1 Pavlovski Str.  
St. Ann Hospital  
Dr. S. Soleiman

## Спонтанна еволюция на хемисферални мозъчни кръвоизливи и динамика на някои клинични симптоми в хода на проследяването им

М. ДРАГИЕВ, КР. БИНЕВ, М. МИЛАНОВА, Я. НАЧКОВ.

Клиника по спешна неврология и неврохирургия, Институтска Болница „Царица Йоанна“ - ВМИ - София

### Spontaneous Evolution of Hemispherical Cerebral Haemorrhages and Dynamic of Some Clinical Symptoms in Course of Evaluation

M. DRAGIEV, K. BINEV, M. MILANOVA, Y. NACHKOV.

Department of Emergency Neurology and Neurosurgery University Hospital „Queen Giovanna“ - Sofia

**Резюме:** В това проучване бяха изследвани 38 пациенти с хемисферални мозъчни кръвоизливи (ХМК) - 12 жени и 26 мъже, на средна възраст  $62,8 \pm 8,8$  години. Пациентите бяха разделени в две групи: 19 с капсулолатерални (путаминални) и 19 с капсуломедиални (таламични) кръвоизливи. Диагнозата и развитието бяха потвърдени с КТ.

Пълна резорбция на кръвоизливите на 30<sup>-тия</sup> ден след настъпването бе установена при 89,5% от пациентите с капсулолатерални и при 78,3% от тези с капсуломедиални кръвоизливи.

В момента на поставяне на диагнозата при всичките 38 пациенти бе намерен поне един от следните симптоми: 31,6% имаха количествени нарушения на съзнанието; 76,3% бяха в някаква степен дезориентирани; 86,4% имаха афазия; 97,4% имаха моторен дефицит; 84,2% бяха със сетивни нарушения; всички пациенти бяха с нарушена способност за самообслужване. На 30<sup>-тия</sup> ден от настъпването на заболяването нито един от пациентите нямаше количествени нарушения на съзнанието. 84,2% от пациентите с капсулолатерални кръвоизливи и 57,9% от тези с капсуломедиални бяха напълно ориентирани. Афазията показа подобрение при 77,8% от болните с капсулолатерални кръвоизливи и само при 30% от тези с капсуломедиални. Двама от пациентите с капсулолатерални ХМК нямаша парези, в сравнение с нито един от групата на капсуломедиални ХМК. Сетивни нарушения липсваха при 42,9% от пациентите с капсулолатерални кръвоизливи и при 16,7% от тези с капсуломедиални.

С въвеждане в медицинската практика на компютърната томография (КТ) на главния мозък стана възможно директното визуализиране на мозъчните кръвоизливи. Това позволява да се определи точната локализация и големината на кръвоизлива, да се проследи еволюцията му във времето, да се извършват съпоставки с клиничната симптоматика, да се отчита ефекта на различните терапевтични подходи, както и да се прогнозира изхода на заболяването. Многобройни проучвания в литературата разглеждат различни аспекти на това заболяване (1 - 8).

Целта на настоящето проучване е да се

**Summary:** In this study 38 patients with hemispherical cerebral haemorrhage were examined - 12 women and 26 men with a mean age of  $62,8 \pm 8,8$  years. The patients were divided in two groups: 19 with putaminal (capsulolateral) and 19 with thalamic (capsulomedial) haemorrhages. Diagnosis and evolution were confirmed by CT.

Complete resorption of the haemorrhage at the 30th day after onset was established in 89,5% of patients with putaminal and in 78,9% of the patients with thalamic haemorrhage.

At the moment of the establishment of diagnosis in all 38 patients was found at least one of the following symptoms: 31,6% of the patients had disturbances of the level of consciousness; 76,3% of them had different kind of confusion; 86,4% of the patients had aphasia; 97,4% - had motor deficit; 84,2% of the patients had impairment of somatic sensation; all of the patients had impairment in their independence in activities of daily living.

On the 30th day after the onset none of the patients had any disturbances of the level of consciousness. 84,2% of the patients with putaminal haemorrhage and 57,9% of these with thalamic haemorrhage had no confusion. Aphatic disorders showed an improvement in 77,8% of the patients with putaminal haemorrhages and in only 30% of the patients with thalamic haemorrhages. Two of the patients with putaminal haemorrhages had no motor deficit compared with no one in the group of those with thalamic haemorrhages. Sensory abnormalities were absent in 42,9% of the patients with putaminal and 16,7% of those with thalamic haemorrhages.

**Key Words:** cerebral haemorrhage, computed tomography (CT), resorption, neurological deficit.

The introduction of CT scan in the medical practice made possible the direct visualisation of the brain haemorrhages. It enables the determination of the exact localisation and size of the haemorrhage as well as its evolution in time. This examination allows to compare the clinical to the CT findings, to fix the effect of the different therapeutic mean and also to make prognosis for the outcome of the illness. Numerous research works point different aspects of this illness (1 - 8).

The aim of this research is to follow the resorption of the spontaneous putaminal (capsulolateral) and thalamic (capsulomedial) hemispherical brain haemorrhages (HBH) up to the 30th day from the beginning of

проследи резорбцията на спонтанните путаминални (капсулолатерални) и таламични (капсуломедиални) ХМК до 30<sup>-тия</sup> ден от началото на заболяването и динамиката на някои клинични симптоми в хода на еволюцията им.

### КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКА

Проучването е проведено при 38 болни с ХМК, от които 12 са жени и 26 - мъже, на средна възраст  $62,8 \pm 8,8$  години, като 19 от болните са с капсулолатерални и 19 са с капсуломедиални кръвоизливи.

Чрез КТ на главния мозък до 24<sup>-тия</sup> час от началото на заболяването е установен паренхимен мозъчен кръвоизлив в една от двете голямомозъчни хемисфери и след това на 10<sup>-тия</sup>, 20<sup>-тия</sup> и 30<sup>-тия</sup> ден е проследена неговата еволюция във времето. Промяната в големината на кръвоизлива е отчитана според намалението на най-големия диаметър на ядрото с най-голяма плътност. Според намалението на посочения диаметър приехме следните степени на резорбция: начална - намаление на диаметъра до 1/2 от първоначалния размер; напреднала - намаление на диаметъра над 1/2 от първоначалния му размер и пълна резорбция.

В същите периоди от време проследихме динамиката на следните клинични симптоми:

1. Ниво на съзнанието - в пет степени: ясно съзнание, обнубилацио, сомнолентност, сопор и кома.

2. Ориентация на болния - в четири степени: всеотранно ориентиран, ориентиран за собствена личност и място, ориентиран за собствена личност, и дезориентиран.

3. Афатични нарушения при лявохемисферичните кръвоизливи - в три степени: няма афазия, частична сензомоторна афазия и пълна сензомоторна афазия.

4. Двигателна дейност - в пет степени: няма паретични явления, латентна хемипареза, умерено изразена хемипареза, тежко изразена хемипареза и хемиплегия.

5. Сетивни нарушения (по централен хемитип) - в четири степени: без сетивни нарушения, умерено изразени сетивни нарушения, тежко изразени сетивни нарушения и анестезия.

### РЕЗУЛТАТИ

От проучените болни на 30<sup>-тия</sup> ден пълна резорбция на кръвоизлива е настъпила при 32 (84,2%). Резорбираните капсулолатерални кръвоизливи са 17 (89,5%), а резорбираните капсуломедиални кръвоизливи са 15 (78,9%). Статистически незначима е разликата в процента на напълно резорбираните на 30<sup>-тия</sup> ден кръвоизливи от двете групи, както и в периодите 10<sup>-ти</sup> и 20<sup>-ти</sup> ден (Табл. 1).

При установяване на кръвоизлива 26 болни (68,4%) са били с ясно съзнание, 4 болни (10,5%) с обнубилацио, 7 болни (18,5%) сомнолентни и 1 болен в кома. Няма значима разлика на промените в съзнанието при болните от двете групи. На десетия ден при 86,8% от болните съзнанието е ясно, а на

the illness, and the dynamic changes of some clinical symptoms.

### CLINICAL CONTINGENT AND METHODS OF EXAMINATION

The research is led over 38 patients with HBH - 12 women and 26 men at a mean age of  $62.8 \pm 8.8$  years. Half of the patients (19) had a putaminal and the other half - a thalamic haemorrhage.

By a CT scan up to the 24th hour of the bleeding has been established a parenchymal brain haemorrhage in one of the brain hemispheres. Then its evolution has been followed with scans on the 10th, the 20th and the 30th day. The changes in the area of the haemorrhage were calculated according to the decrease of the largest diameter of the nucleus with the highest density. By this mean we accepted 3 rates of resorbition: beginning - decrease of the diameter up to 1/2 of its primary size; advanced - decrease in diameter over 1/2 of its primary size; and full resorbition.

In the same period of time we observed the dynamic changes in the following clinical symptoms:

1. Level of consciousness - in 5 degrees: clear consciousness, obnubilation, somnolence, sopor and coma.

2. Orientation of the patient - in 4 degrees: well oriented, self-oriented and oriented for place, only self-oriented and completely deteriorated.

3. Aphatic disturbances in left hemispherical haemorrhage - in 3 degrees: absence of aphasia, partial sensorimotor aphasia, total sensorimotor aphasia.

4. Motor ability - in 5 degrees: absence of paresis, latent hemiparesis, moderate hemiparesis, severe hemiparesis, hemiplegia.

5. Sensor disturbances (central hemitype) - in 4 degrees: absence of sensor disturbances, moderate sensor disturbances, heavy sensor disturbances, anaesthesia.

### RESULTS

On the 30th day a full resorbition of the haemorrhage was achieved in 32 cases (84.2%) 17 (89.5%) of them were putaminal and 15 (78.9%) were thalamic. The difference in the percentage of the completely resorbed haemorrhages from both groups on the 10th, 20th and 30th day is of no statistic significance (table 1).

At the beginning of the illness 26 patients (68.4%) were in clear consciousness, 4 (10.5%) were obnubilated, 7 (18.5%) were somnolent and 1 patient was in coma. There is no significant difference between the patients from both groups. On the 10th day in 86.8% of the cases the consciousness was clear and on the 30th day all the 38 patients were with clear conscience.

At the beginning of the illness well oriented were 9 patients (23.7%), partially oriented were 11 (28.%) and 18 patients (47.4%) were totally deteriorated. There is no significant difference between the patients of both groups according to this symptom. On the 10th day the well oriented patients with a putaminal haemorrhage were 13 (68.4%) and those with thalamic were 6 (31.6%). There is a statistically significant difference of  $p < 0.05$ .

Таблица 1. Резорбция при проследяваните кръвоизливи

Степен на резорбция	Капсулолатерални кръвоизливи n=19			Капсуломедиални кръвоизливи n=19		
	10 ден	20 ден	30 ден	10 ден	20 ден	30 ден
Няма резорбция	2	-	-	2	-	-
Начална резорбция	9	2	-	12	4	-
Напреднала резорбция	8	14	2	4	9	4
Пълна резорбция	-	3	14	1	5	9

Table 1. Resorbtion of the observed haemorrhages

Degree of resorbtion	Putaminal haemorrhages n=19			Thalamic haemorrhages n=19		
	10th day	20th day	30th day	10th day	20th day	30th day
No resorbtion	2	-	-	2	-	-
Beginning resorbtion	9	2	-	12	4	-
Advanced resorbtion	8	14	2	4	9	4
Full resorbtion	-	3	14	1	5	9

тридесетия ден всичките 38 болни са с ясно съзнание.

В началото на заболяването напълно ориентирани са били 9 болни (23,7%), частично ориентирани 11 болни (28,9%) и 18 болни (47,4%) са били напълно дезориентирани. Не съществува значима разлика в разпределението на болните от двете групи по този симптом. На 10<sup>-тия</sup> ден от началото на заболяването броят на напълно ориентирани болни с капсулолатерален кръвоизлив - 13 (68,4%) със статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) превъзхожда броя на напълно ориентирани болни с капсуломедиален кръвоизлив - 6 (31,6%). На 20<sup>-тия</sup> и 30<sup>-тия</sup> ден не съществува значима разлика в относителните дялове на напълно ориентирани болни с двата вида кръвоизливи. В периодите до 10<sup>-ту</sup>, 20<sup>-ту</sup> и 30<sup>-ту</sup> ден, без да е статистически значима разликата в процентите, все пак е по-голям броят на болните с капсуломедиални кръвоизливи, които остават частично дезориентирани.

При 19 болни (86,4%) от 22-мата с лявохемисферални мозъчни кръвоизливи - 9 с капсулолатерални и 10 с капсуломедиални кръвоизливи - намерихме афатични нарушения при установяването на кръвоизлива (Табл. 2). Проследявайки промените на афатичните нарушения на 10<sup>-ту</sup>, 20<sup>-ту</sup> и 30<sup>-ту</sup> ден, установихме, че броят на болните с капсулолатерални кръвоизливи без афазия на 20<sup>-ту</sup> и 30<sup>-ту</sup> ден превъзхожда със статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) броя на болните с капсуломедиални кръвоизливи без афазия в същите периоди от време. Броят на болните с частична сензомоторна афазия на 20<sup>-ту</sup> и 30<sup>-ту</sup> ден също е по-голяма в групата на капсуломедиалните кръвоизливи, като разликата е статистически значима ( $p < 0,05$ ).

В момента на установяване на кръвоизлива промени в двигателната дейност на засегнатите крайници имаше при 100% от болните с капсулолатерални кръвоизливи и при 94,7% от болните с капсуломедиални кръвоизливи. Прави впечатление по-големият брой болни с хемиплегия в групата с капсуломедиални кръвоизливи, без разликата да е статистически значима. Също и в края на периода на наблюдение не съществува статистически значима разлика в нарушенията на мускулната сила при болните от двете групи, като се запазва разликата за болните с хемиплегия (Табл. 3)

На таблица 4 е показано разпределението на болните със сетивни нарушения по групи в хода на обратното развитие на кръвоизлива. В момента на получаване на кръвоизлива броят на болните със сетивни нарушения е по-голям в групата с капсуломедиални кръвоизливи, без да е налице статистически значима разлика. В края на периода на наблюдението относителния дял на болните без сетивни нарушения в групата с капсулолатерални кръвоизливи превъзхожда със статистически значима разлика относителния дял на болните без сетивни нарушения в групата с капсуломедиални кръвоизливи ( $p < 0,05$ ).

### ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване показва, че в края на

The percentage of the well-oriented patients from both groups on the 20th and on the 30th day is of no statistic significance. For the whole period the number of patients with thalamic haemorrhage who remain partially detekioated exceeds the number of those with putaminal ones although the difference is of no statistic significance.

At the beginning of the illness we found aphatic disorders in 19 (86.4%) of the 22 patients with left hemispherical brain haemorrhage - 9 with putaminal and 10 with thalamic one (table 2). Following the changes in the aphasic disturbances on the 10th, the 20th and the 30th day we discovered that the number of putaminal haemorrhages without aphasia overgoes the number of thalamic ones without aphasia with statistically significant difference of  $p < 0.05$ . The number of patients with partial sensomotor aphasia with thalamic haemorrhages on 20th and 30th day is also higher than the number of those with putaminal ones with a statistically significant difference of  $p < 0.05$ .

At the moment of establishing the haemorrhage a motor deficiency for the limbs was found in 100% of the patients with putaminal and in 94.7% of those with thalamic haemorrhage. Although the difference is statistically insignificant it is interesting that the number of patients with hemiplegia in the group of thalamic haemorrhages is higher. At the end of the period of observation we found no statistically significant difference for the motor deficiency of the patients from both groups, although the difference for those with hemiplegia still remained (table 3).

Table 4 shows the distribution in groups of the patients with sensor disturbances during the convalescence. When haemorrhage occurred the number of patients with sensor disturbances was higher in the group with thalamic haemorrhages with statistically insignificant difference. At the end of the period the number of patients without sensor problems in the group with putaminal haemorrhages is higher with statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

### DISCUSSION

Our work showed that at the end of the period of observation there is no significant difference in the number of resorbed haemorrhages of the two presented groups. That is why we accepted that the localisation of comparatively similar in area haemorrhages is of no significance for their resorbition. It is mentioned in the literature that the CT established resorbition exceeds the clinical recovery (1, 2, 3). We found that the recovery of the consciousness is the quickest without a difference in both groups, and at the 30th day all the patients are with clear consciensness. What considers the orientation of the patients, higher is the number of those with thalamic haemorrhages that remain partially deteriorated during the whole period and at the end of it. Our results do not confirm some data from the literature proving the faster recovery of the consciousness and the orientation in the patients with putaminal haemorrhages (3, 8). Most probably this is due to the different clinical contingent and size of the haemorrhage.

Following the recovery of the aphasic disturbances of the patients from both groups we discovered that during the whole period and at the end of it the patients without aphasia are much more in the group of putaminal haemorrhages

Таблица 2. Динамика на афатичните нарушения при болните с лявохемисферални мозъчни кръвоизливи в хода на ляхната резорбция.

Степен на афазия	Капсулолатериални кръвоизливи n=11				Капсуломедиални кръвоизливи n=11			
	24-ми час	10-ми ден	20-ми ден	30-ми ден	24-ми час	10-ми ден	20-ми ден	30-ми ден
Няма афазия	2	5	8	9	1	3	3	4
Частична афазия	6	5	3	2	6	7	8	7
Пълна афазия	3	1	-	-	4	1	-	-

Table 2. Dynamic changes of the aphasic disturbances for the patients with left hemispherical brain haemorrhages in the course of their resorption.

Degree of aphasia	Putaminal haemorrhages n=11				Thalamic haemorrhages n=11			
	24th hour	10th day	20th day	30th day	24th hour	10th day	20th day	30th day
No aphasia	2	5	8	9	1	3	3	4
Partial aphasia	6	5	3	2	6	7	8	7
Total aphasia	3	1	-	-	4	1	-	-



Таблица 3. Динамика на моторната сила в хода на резорбцията на кръвоизлива

Степен на моторна сила	Капсулолатерални кръвоизливи n=19				Капсуломедиални кръвоизливи n=19			
	24-ти час	10-ти ден	20-ти ден	30-ти ден	24-ти час	10-ти ден	20-ти ден	30-ти ден
Няма парези	-	-	1	2	1	1	1	1
Латентна хемипареза	4	5	5	7	2	4	4	5
Умерена хемипареза	5	6	5	3	5	5	5	4
Тежка хемипареза	4	3	4	5	1	-	1	3
Хемиплегия	6	5	4	2	10	9	8	6

Table 3. Dynamic changes of the strength deficiency in the course of resorbtion of the haemorrhage.

Degree motor deficiency	Putaminal haemorrhages n=19				Thalamic haemorrhages n=19			
	24th hour	10th day	20th day	30th day	24th hour	10th day	20th day	30th day
No paresis	-	-	1	2	1	1	1	1
Latent hemiparesis	4	5	5	7	2	4	4	5
Moderate hemiparesis	5	6	5	3	5	5	5	4
Severe hemiparesis	4	3	4	5	1	-	1	3
Hemiplegia	6	5	4	2	10	9	8	6

Таблица 4. Динамика на сетивните нарушения в хода на резорбцията на кръвоизливите.

Степен на сетивни нарушения	Капсулолатерални кръвоизливи n=19				Капсуломедиални кръвоизливи n=19			
	24-ми час	10-ми ден	20-ми ден	30-ми ден	24-ми час	10-ми ден	20-ми ден	30-ми ден
Липсват	5	6	7	11	1	1	2	4
Умерени сетивни нарушения	10	9	10	7	9	14	14	14
Тежки сетивни нарушения	3	4	2	1	8	4	3	1
Анестезия	1	-	-	-	1	-	-	-

Table 4. Dynamic changes of sensor disturbances in the course of resorption of the haemorrhages

Degree of sensor disturbances	Putaminal haemorrhages n=19				Thalamic haemorrhages n=19			
	24th hour	10th day	20th day	30th day	24th hour	10th day	20th day	30th day
No sensor disturbances	5	6	7	11	1	1	2	4
Moderate sensor disturbances	10	9	10	7	9	14	14	14
Severe sensor disturbances	3	4	2	1	8	4	3	1
Anaesthesia	1	-	-	-	1	-	-	-

проследявания период не съществува значима разлика в броя на резорбираните кръвоизливи от двете групи. Това ни дава основание да приемем, че локализацията на кръвоизлива, при подбор от сравнително еднакви по големина кръвоизливи, няма съществено значение за тяхното обратно развитие. В литературата се посочва, че подобряването на клиничните симптоми изостава в сравнение с резорбцията на кръвоизливите, проследена чрез КТ (1-3). Проследявайки обратното развитие на посочените по-горе клинични симптоми установихме, че съзнанието се възстановява най-бързо, без съществена разлика при двете локализации и на 30<sup>-тия</sup> ден всички болни са в ясно съзнание. По отношение на ориентацията на болните, в края на наблюдавания период и в отделните междинни периоди, по-голям е броят на болните с капсуломедуални кръвоизливи, които остават частично дезориентирани. Нашите резултати не потвърждават някои данни от литературата за по-бързо възстановяване на нарушеното съзнание и ориентация при латералните кръвоизливи, в сравнение с медуалните (3, 8). Това най-вероятно е в резултат на несходните клинични контингенти по отношение на размера на кръвоизливите (3, 8).

Като проследихме обратното развитие на афатичните нарушения при болните в двете групи установихме, че и в междинните периоди (10<sup>-та</sup> и 20<sup>-та</sup> ден) и в края на периода много повече са болните без афазия с капсулолатерални кръвоизливи, като разликата е статистически значима.

Според отделни автори възстановяването на парезите става малко по-бавно при медуалните кръвоизливи (2).

Нашите резултати обаче показват, че болните с остатъчен двигателен дефицит от двете групи кръвоизливи в края на наблюдението е почти еднакъв, което се отнася дори за болните с хемиплегия.

В литературата се посочва, че в процеса на резорбцията на кръвоизливите липсват разлики във възстановяването на нарушената сетивност при медуалните и латералните кръвоизливи (5, 7). Данните от нашето проучване показват обаче, че броят на болните с остатъчни сетивни нарушения в края на наблюдението е по-голям, със статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ), в групата на болните с капсуломедуални кръвоизливи.

with a statically significant difference.

According to some authors the recovery of the paresis is slower in the cases with thalamic haemorrhages (2). Unlikely, we found that the number of patients with motor deficiency from both groups at the end of the period is almost equal including the cases with hemiplegia.

It is shown in the literature that during the re-convalescence there are no differences in the recovery of the sensitivity in the patients with putaminal and thalamic haemorrhages (5, 7). Unlikely, our research data made obvious, that the number of patients with sensor disturbances at the end of the period is higher in the group of thalamic haemorrhages.

## REFERENCES - ЛИТЕРАТУРА

1. Стаменов Е., Стаменова П. Хеморагични мозъчни инсулти. С., „Мед. физк“ - 1988 г.
2. Стоярова Л. Г., Кагъков А. С., Вавилов С. Б. Особенности восстановления нарушенных двигательных функций у больных с кровоизлиянием в мозг в зависимости от локализации очага поражения. Журн. Невропатол. и психиатр; 82, 1982, 8: 1131 - 1135.
3. Colombo A.; Scotti G.; DeGrandi C.; Petrone P. Computerised Tomography in the Diagnosis of Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. Acta Neurol. (Napoli), 32 - 33, 1978, 5: 443 - 450.
4. Fujii Y.; Tanawa R.; Takeuchi S.; Koike T.; Minakawa T.; Sasaki O. Haematoma Enlargement in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. J Nervenarzt, 51, 1980, 4: 201 - 206
5. Gänshief H.; Keuler R. Intracerebrale Blutungen Ursachen. Klinik. Verlauf. Spätprognose. Nervenarzt, 51, 1980, 4: 201 - 206.
6. Mizukami M.; Nishigima M. Kin H. Computed Tomographic Findings of Good Prognosis for Hemiplegia in Hypertensive Putaminal Hemorrhage. Stroke, 12, 1981, 5, 1648-1652.
7. Mori E., Tabuchi M., Yamadori A. Lacunar Syndrome Due to Intracerebral Haemorrhage. Stroke, 16, 1985, 3, 454-459.
8. Walshe T. M.; Davis K. R.; Fischer C. M. Thalamic Hemorrhage: A Computed Tomographic - Clinical Correlation. Neurology, 27, 1977, 3, 217 - 222.

*Адрес за кореспонденция:*

Д-р М. Драгиев:  
Институтска Болница „Царица Йоанна“,  
Клиника по спешна неврология и неврохи-  
рургия, Интензивно отделение  
София, 1527, ул. „Бяло море“ №8

*Address for correspondence:*

D-r M. Dragiev, MD  
University Hospital „Queen Giovanna“  
Department of Emergency Neurology and  
Neurosurgery  
Belo more St. 8  
1572 Sofia, Bulgaria

# Олигоелементът манган в кръвния серум на болни с вътречерепни тумори

Ф. ФИЛИПОВ<sup>1</sup>, К. ЦАЧЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински Университет - Плевен Клиника по неврохирургия

<sup>2</sup>Висш Медицински Институт - София Катедра по клинична лаборатория

## The Trace Element Manganese in the Blood Serum of Patients with Intracranial Tumors

Ph. PHILIPOV<sup>1</sup>, K. TZACHEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University - Pleven. Department of Neurosurgery

<sup>2</sup>High Medical Institute - Sofia. Department of Clinical Laboratory

**Резюме:** Концентрацията на серумен манган е измервана чрез електротермична атомна абсорбционна спектрометрия при 59 болни с вътречерепни тумори. Данните са сравнени с тези от контролна група на 36 клинично здрави лица. Серумната концентрация на мангана е значително повишена при болни с глиоми и менингиоми.

**Summary:** The concentration of serum manganese was measured by electrothermal atomic absorption spectrometry in 59 patients with intracranial tumors. The data were compared with those from a reference group of 36 apparently healthy persons. The serum concentrations of manganese were significantly increased in patients with gliomas and meningiomas.

**Key Words:** Trace elements, Manganese, Blood serum, Intracranial tumors

### УВОД

Манганът е невротоксичен елемент. През 1837 г. John Cooper описва за първи път случаи на Паркинсонов синдром сред работници заети със смилането на манганов двуокис (цит по 4). Оттогава насам са наблюдавани много случаи с екстрапирамидни увреждания в резултат на манганово отравяне (7, 10). Интензивната изследователска работа през последните десетилетия разкри натрупване на манган в мозъчната тъкан при епилептици с чести припадъци (5) и при шизофреници (1). Левкемията при говедата е по-честа в области, където почвата съдържа повече манган (2). Ракът на простатата е по-широко разпространен в райони с манганови рудници (9). Манганът е намален до изчерпване в гръбначномозъчната течност на болните от левкемия (3).

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Общият брой на изследваните болни с вътречерепни тумори е 59. Разпределението им според хистологичния тип на тумора е показано на Таблица 1. Контролната група се състои от 36 клинично здрави индивиди.

Серумният манган е определен чрез електротермична атомна абсорбционна спектрометрия (8). Използван е атомен абсорбционен спектрометър

### INTRODUCTION

Manganese is a neurotoxic element. In 1837 John Cooper described for the first time cases of Parkinsonism among the workers from the mills for manganese dioxide (cit. acc. to 4). Since that time many cases of extrapyramidal disturbances are observed as a result of poisoning with manganese (7, 10). The intensive research work the recent decades depicts a manganese overload in brain tissue of epileptics with frequent fits (5) and in schizophrenics (1). The bovine leukemia is more frequent in the districts, which soil is reach with manganese (2). The prostate's cancer is wider met in the regions with manganese mines (9). Manganese is depleted in the cerebrospinal fluid of leukaemic patients (3).

### MATERIALS AND METHODS

The total number of the investigated patients with intracranial tumors is 59. Their distribution according to the histological type is shown on Table 1.

The control group consists of 36 apparently healthy individuals. The serum manganese was determined by electrothermal atomic absorption spectrophotometer Perkin - Elmer - Zeeman 5000 was used.

The blood was taken by venopuncture using teflon canules (Venflon 2 - Viggo Products, Sweden) and collected in polypropylene tubes previously checked for contamination with manganese.

Таблица 1. Разпределение на изследваните болни според хистологичния вид.

Група	n
Глиобластоми	11
Астроцитому II ст.	10
Менингиому	18
Хипофизни аденоми	8
Акустикус невриноми	6
Олигодендроглиому	2
Медулобластоми	2
Карциномна метастаза	1
Епендимом	1

Table 1. Distribution of the investigated patients according to the histology of the tumors.

Group	n
Glioblastomas	11
Astrocytomas grade II	10
Meningiomas	18
Hypophyseal adenomas	8
Acoustic neurinomas	6
Oligodendrogliomas	2
Medulloblastomas	2
Cancer metastasis	1
Ependymoma	1

Таблица 2. Концентрациите на манган в серума на болни с вътречерепни тумори.

Група	Манган mg/l	T-тест на Student
Глиобластоми	'2.22 (0.49-3.69)	p<0.01
Астроцитому II ст.	'1.26 (0.53-2.12)	p<0.01
Менингиому	'1.39 (0.51-2.88)	p<0.001
Хипофизни аденоми	'1.16 (0.37-3.18)	N.S.
Акустикус невриноми	'2.98 (0.62-9.41)	N.S.
Олигодендроглиому	1.28; 3.08	
Медулобластоми	0.91; 2.77	
Калциномна метастаза	3.76	
Епендимом	3.24	
Здрави контроли	'0.81 (0.39-1.14)	

Table 2. Manganese concentrations in serum of the patients with intracranial tumors.

Group	Mn mg/l	T-test Student
Glioblastomas	'2.22 (0.49-3.69)	p<0.01
Astrocytomas grade II	'1.26 (0.53-2.12)	p<0.01
Meningiomas	'1.39 (0.51-2.88)	p<0.001
Hypophyseal adenomas	'1.16 (0.37-3.18)	N.S.
Acoustic neurinomas	'2.98 (0.62-9.41)	N.S.
Oligodendrogliomas	1.28; 3.08	
Medulloblastomas	0.91; 2.77	
Cancer metastasis	3.76	
Ependymoma	3.24	
Healthy controls	'0.81 (0.39-1.14)	

Perkin-Elmer-Zeeman 5000.

Кръвта е вземана чрез венепункция с тefлонови канюли (Venflon 2 Viggo Products, Sweden) и събирана в пропеленови епруветки, предварително проверени за замърсяване с манган.

### РЕЗУЛТАТИ

Мангановите серумни нива при изследваните групи са показани на таблица 2. Серумният манган е значително повишен при глиоми и менингиоми.

В много случаи на акустикус невриноми и хипофизни аденоми, този олигоелемент е повишен също.

Изследвани са няколко болни с медулобластоми и олигодендроглиоми, по един случай с епендимом и карциномна метастаза.

### ОБСЪЖДАНЕ

Ролята на мангана като невротоксичен агент е добре позната. В наше време той представлява изследователска цел в съзвездието от много групи олигоелементи.

Получените резултати показват, че манганът е значимо повишен в кръвния серум на болни с вътречерепни глиоми и менингиоми. Тези данни корелират с повишената концентрация на алуминий, установена по-рано от нас (6). Ние не приемаме причинна роля при тези два олигоелемента. Възможно е това явление да се дължи на смутения мозъчен метаболизъм. Тези нови факти, обаче, са много интересни и вероятно ще доведат до нови терапевтични възможности в бъдещето.

### RESULTS

The results of manganese serum levels in studied groups are shown on Table 2.

The serum manganese is significantly increased in gliomas and meningiomas. In many cases with acoustic neurinomas and hypophyseal adenomas this trace element is raised too.

We have investigated several patients with medulloblastomas and oligodendrogliomas, one ependymoma and one cancer metastasis.

### DISCUSSION

The role of manganese as a neurotoxic agent is widely known. Nowadays it is a research goal within the constellation of many other trace elements.

Our results show that manganese is significantly increased in the blood serum of patients with intracranial gliomas and meningiomas. These data correlated with increased aluminium concentrations depicted by us previously (6). We don't accept any causal role of these two trace elements. The phenomenon is may be due to the impaired brain metabolism. But these new facts are very interesting and will lead, we suppose, to the new therapeutic possibilities in the future.

### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES:

1. Corrigan, F. M., Reynolds, G. P., Ward, N. I. : Multi-element analysis on the frontal cortex, temporal cortex and basal in schizophrenia. Trace elem. Med. 7, 1990: 1-7.
2. Dobrovolski, I. W. : Cell monitoring of elements in single blood cells of healthy and leukemic people and cattle. In : Mengen und Spuren-Elemente (Anke, M., Bruckner, Ch., Gropel, B. et al., eds.) Universität, Jena-Leipzig. 10, 1990, 2 : 469-472.
3. El-Yazidi, A., Kanaan, I., Martin, C. R., Siqueira, E. B. : Cerebrospinal fluid content of manganese, platinum and strontium in patients with cerebral tumors, leukemia and other noncerebral neoplasms. Oncology, 47, 1990, 5 : 385-388.
4. Kazantzis, G., Lilly, L. J. : Mutagenic and carcinogenic effects of metals. In: Handbook of toxicology of metals (Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V. B., eds.), II ed., Ch. 14 pp. 355-386., Elsevier, Amsterdam - New York - Oxford, 1986.
5. Papavasiliou, P. S., Kutt, H., Miller, S. T. et al. : Seizure disorders and trace elements and trace metals: manganese tissue in treated epileptics. Neurology. 29, 1979, 12 : 1466-1473.
6. Philipov, Ph., Tzachev, K. : Aluminium concentrations in serum of patients with intracranial tumors. Bulg. Neurosurg., 1, 1993, 1 : 53-55.
7. Rodier, J. : Manganese poisoning in Moroccan miners. Brit. J. Industr. Med. 12, 1955, 1 : 21- 35.
8. Tzachev, K., Atanassova, B., Deckova, D. : Direct method for determination of manganese in blood serum or plasma with ETAAS with L'vov platform and Zeeman background correction. Anal. Laboratory, 1, 1992, 2 : 96-100.
9. Watanabe, H., Mishina, T., Ohe, H. et al. : Prostate's cancer in a district with manganese mines. Tohoky J. Exp. Med., 135, 1981, 3 : 441-442.
10. Weiner, W. J., Nausieda, P. A., Klawans, H. L. : Regional brain manganese levels in an animal model of tardive dyskinesia. In : (Fann, W. E., Smith, R. C., Davis, Y. M., Domino, E.F., eds.), Ch. 7, pp. 159-164., Spectrum, New York, 1980.

## Травматични ликворни фистули. Оперативна техника и резултати при 13 случая

К. РОМАНСКИ И ХР. РАНГЕЛОВ

Катедра Неврохирургия, Университетска Александровска Болница - София

## Traumatic Cerebrospinal Fluid Fistulae. Operative Technique and Results in 13 cases

K. ROMANSKY and CHR. RANGELOV

Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital, Sofia

**Резюме:** Авторите представят 13 случая с травматични ликворни фистули (предимно късни) оперирани чрез транскраниален достъп. Фистулите бяха локализираны най-често в областта на решетъчната пластинка на етмоидалната кост. Осъществяваше се бифронтална или едностранна фронтална краниотомия и затваряне на фистулния ход чрез тъкани от самия пациент: от темпоралния мускул и фасция, късчета от темпоралната кост, галей и/или перист, костни „трици“. Дуралните разкъсвания или дефекти се възстановяваха с микрошевове. В някои случаи се използваше биологично лепило.

От два до три процента от черепно-мозъчните травми (ЧМТ) се усложняват с ликворни фистули (ЛФ). При тежки черепно-мозъчни травми честотата на ЛФ достига 6% (13, 18, 20, 4, 12, 15, 21, 10). Съгласно данните предоставени от тези автори над 85% от травматичните ликворни фистули (ТЛФ) се затварят спонтанно. При някои пациенти ТЛФ пресистират седмици, месеци и дори години. ТЛФ, които се появяват след седмици от ЧМТ се означават като късни (21). От 3 до 50% от ТЛФ се усложняват с мененгити (8, 9, 21, 10), които се съпровождат със значителен морбидитет, а понякога завършват летално (22, 3, 10). Това прави тяхната ранна диагноза и успешно оперативно лечение особено важно. Въпреки че основните правила за хирургичното лечение на ТЛФ са били формулирани още от Cushing (1927) и Dandy (1926) прекратяването на ликвореята се постига понякога след няколко операции. Като прилагаме тъкани от самия пациент и микрохирургична техника постигнахме прекратяване на ликвореята при всичките 13 пациента оперирани от нас в последните години. Поради това сметохме, че е уместно да представим кратък анализ на оперативната техника и резултатите при тази група болни.

### КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ.

13 пациента с ТЛФ са били приети и лекувани по авторите в Неврохирургична клиника, Университетска Александровска болница, София за периода

**Summary:** Thirteen patients with traumatic cerebrospinal fluid fistulas (predominantly late) were treated by transcranial approach. The sites of the CSF leaks were located mostly within the areas of fractured cribriform plates. Bifrontal or unilateral frontal craniotomies were done and the fistulae were closed using autografts from: temporal muscle and fascia, pericranium, bone dust, pieces from temporal bone, thus creating several tissue layers. Water tight closure of the dural lacerations was achieved by microsutures. In several cases fibrin glue was utilized. No recurrences have been recorded during the follow-up examination.

Two to 3% of traumatic craniocerebral injuries (TCCI) are complicated by cerebrospinal fistulae (CSFF). In severe head trauma the incidence of CSFF reaches 6% (13, 18, 20, 4, 12, 21, 15, 10). According to the data provided by these authors more than 85% of the traumatic CSFF (TCSFF) were closed spontaneously. However in some patients the TCSFF may persist for weeks, months and even years. When they appear after several weeks following TCCI they are designated as late CSFF (21). Three to 50% of TCSFF are complicated by meningitis (8, 9, 21, 10), which might be associated with significant morbidity and even lethal outcome (22, 3, 10). This makes their early diagnosis and successful treatment particularly important. Although the guidelines for the surgical treatment of the TCSFF have been formulated already by Cushing (1927) and Dandy (1926) cessation of the liquorrhoe is sometimes achieved after repeated surgeries. Using autografts and applying microsurgical technique we have been able to obtain cessation of the liquorrhoe in all patients who had surgery for TCSFF in the last years. Therefore it was considered relevant to present brief analysis of the operative technique and results of the follow-up study in this group of patients.

### CLINICAL MATERIAL

Thirteen patients with TCSFF were admitted and treated by the authors in the Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital from 1984 until 1990.



от 1984 до 1990 г. Анализирани бяха данните от неврологичното изследване, рентгеновите данни и хирургичните находки. Всички пациенти бяха на контролни прегледи през 1990 г. При всички болни интраоперативно бяха установени травматични поражения на предните базомедиални участъци на челните дялове, разположени непосредствено над фрактурирани участъци от предната черепна ямка. Особено тежки контузионни участъци на челните дялове се установиха при случаите 1, 5 и 8, при които с КТ беше установена и пневмоцефалия. В костно дуралните дефекти се установяваха по правило менинги и патологично променена мозъчна тъкан. В случаите с прекарани менингити меките мозъчни обвивки бяха задебелени и фиброзиранни. Във всички случаи *bulbus olfactorii et tractus olfactorii* бяха тежко увредени. Кратко резюме на клиничния материал е представен на табл. 1.

### ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА

Пациентите бяха оперирани в положение по гръб с достатъчна екстензия на главата с оглед да стане възможно екартирането на челния/те дялове от орбиталните покриви при възможно най-малка тракция. Правеше се биофронтален кожен разрез с формиране на кожногалеално ламбо.

След периостална инцизия се осъществяваше бифронтална краниотомия. В няколко случая, при които имаше едностранна липса на обоняние, същестранна ринорея, както и радиологични данни, сочещи ЛФ от същата странна беше осъществена едностранна фронтална краниотомия. В този момент се осъществяваше внимателен оглед на челните синуси за да не се пропусне възможен източник на ликвореята. След това екстрадурално се откриваше пода на предната черепна ямка, като педантично се търсеше под микроскоп мястото на ЛФ. Най-често се откриваше разкъсване на дурата в областта на решетъчната пластинка или в нейно съседство, където освен това се установяваше хреницирана некротична мозъчна тъкан и разкъсани меките мозъчни обвивки. В някои от случаите се установяваха множествени фрактурни линии пресичащи предна черепна ямка в различни посоки, но мястото на ЛФ беше в пределите на решетъчната пластинка. След това ръбовете на костния дефект се опресняваха, херницираната некротична мозъчна тъкан се ексцизираше и дефектът се тампонираше с костни трици. Върху тях се поставяше слой от биологично лепило. След това се моделираше парче от темпоралния мускул и фасция, което да отговаря по размер и форма на дефекта и леко се притискаше върху предшестващия слой. Моделираше се и парче от темпоралната кост, с което се тампонираше дефекта, за да се получи съвпадане на костните ръбове. След това се работеше субдурално. Ръбовете на дуралния дефект се опресняваха и се изрязваше парче от галея

The data from the neurological examinations, the results from radiological studies and operative findings were analysed. All the patients had follow-up investigations at the end of 1990. In all cases traumatic lesions of the anterior basomedial areas of the frontal lobe overlying the fractured bones were encountered. The contusion zones proved to be particularly extensive in cases № 1, 5 and 8 in which the frontal lobes ipsilateral to the CSF leaks were severely damaged. In these cases pneumocephalus was present. Pathologically changed brain tissue and meninges were regularly seen herniated into the bone dural defects. In the cases that had suffered meningitis the pia-rachnoid exhibited thickening and fibrosis. The olfactory bulbs and/or tracts were found severely damaged in all cases. Brief summary of the clinical material is presented on table 1.

### OPERATIVE TECHNIQUE

The patients were operated in supine position with sufficient extension of the head in order to allow elevation of the frontal lobe/s from the orbital roofs with the least possible retraction. Bifrontal skin incision was done and skin-galeal flap was created. Then the periosteum was incised and bifrontal craniotomy was performed. In several cases with unilateral loss of olfaction, ipsilateral rhinorrhoe, and radiological abnormalities indicating CSF leak from the same side frontal craniotomy was done. At this stage the walls of the frontal sinuses were carefully inspected for possible sources of the CSF leak. Then the base of the anterior cranial fossa was approached extradurally and meticulous inspection of the anterior cranial fossa under the microscope was done looking for areas of possible CSF fistula/s. Most frequently dural lacerations in or near the area of the cribriform plate/s, herniated necrotic brain surrounded by lacerated pia-arachnoid membranes were observed. In some cases multiple fracture lines, crossing the anterior cranial fossa were seen extending in different directions, but the site of the fistula was confined to the cribriform plate. Then the edges of the bone defect were trimmed, the herniated tissue was excised and the defect filled with bone dust. Biological glue was spread over, and a piece of temporal muscle and fascia was cut to fit the size and shape of the defect and gently pressed over the bone dust, to seal the defect. Next a piece from the temporal bone was formed to match the bone defect and fixed over the muscle layer. The remaining stages of the surgery were done subdurally. Thus the margins of the dural defect were cut and free graft from galea or pericranium was prepared and sutured to the dura under larger magnification. Then the hermetization of the subdural space was tested by saline and if a leak was seen additional sutures were made. The cavity of the frontal sinuses were isolated by reflecting a galeal flap over and fixing it to the anterior dura by sutures. In some cases free flap from galea or pericranium was sealed to the margins of the frontal sinus by glue. The remaining stages of the surgery were performed routinely. The main steps of the surgery were schematically presented on Figs. 1 to

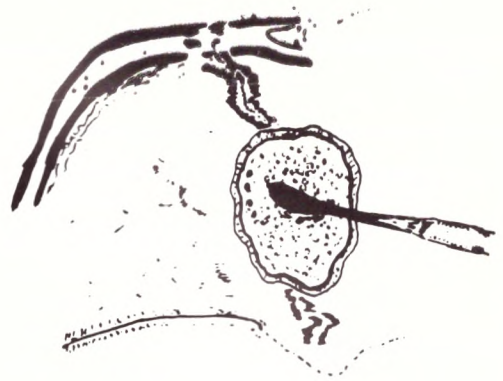
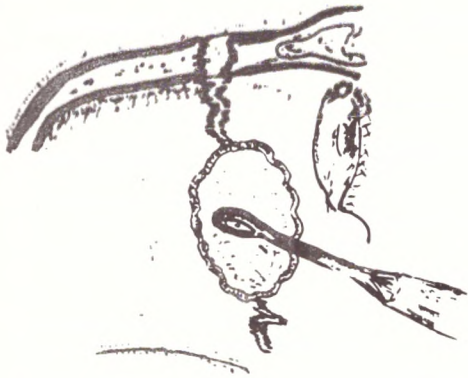
Табл. 1. ТЛФ лекувани от авторите в Катедра Неврохирургия.-Университетска Александровска Болница София (1984 - 1990)

	Случай И.З.Но.	Възраст пол	Продължител- ност на ЛФ	Менингити	Ренгенови данни	Хирургична находка	Резултат	Усложнения
1	В.П.Д. 791/84	24 г. М	2 месеца /М/	2	фрактура на решетъчната пластинка Пневмоцефалия	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
2	С.И.Д. 908/85	45 г. Ж	3 г.	1	фрактура на решетъчната пластинка	фрактура на решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
3	Т.Г.Х. 195/86	16 г. М	9 г.	4	фрактура на решетъчната пластинка	фрактура на решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
4	И.М.Н. 908/86	29 г. М	5 г.	2	фрактура на решетъчната пластинка	фрактура на решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	субгалеална гнойна колекция 1 год след операцията
5	М.И.С. 922/86	31 г. М	2М	не	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка Пневмоцефалия	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка	без рецидив на ликвореята	не
6	М.К.М. 807/87	23 г.	2М	не	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка	фрактура на челната етмоидални кости	без рецидив на ЛФ	не
7	К.С.Б. 807/87	42 г.	3 седмици	не	фрактура на челна кост/челен синус	фрактура на челна кост/челен синус	без рецидив на ЛФ	не
8	Р.С.Р. 568/88	18 г. М	2М	не	пневмоцефалия, фрактура на челна и решетъчна кости	фрактура на челна и етмоидална кости	без рецидив на ЛФ	не
9	М.Д.П. 601/88	53 г. М	7 г.	не	КТ данни за засенчване на задните етмоидални клетки	фрактура на решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
10	В.Д.В 143/89	45 г. М	3М	не	фрактура на челната и етмоидална кости	фрактура на челната кост и решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
11	М.С.К. 521/89	39 г. М	3М	не	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка	фрактура на челната кост и решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
12	Б.А.С. 6438/90	43 г.	7 с.	не	фрактура на челна кост и решетъчната пластинка Пневмоцефалия	фрактура на челната кост и решетъчната пластинка	без рецидив на ЛФ	не
13	Н.С.П 23180/90	9 г. Ж	2 с.	не	фрактура на челната и етмоидална кости	фрактура на челната и етмоидална кости	без рецидив на ЛФ	не

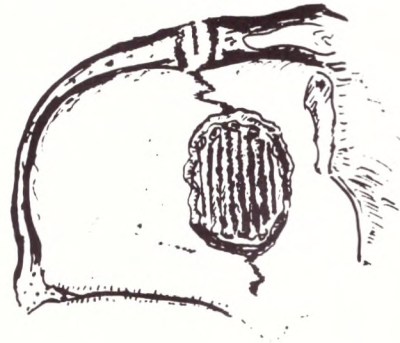
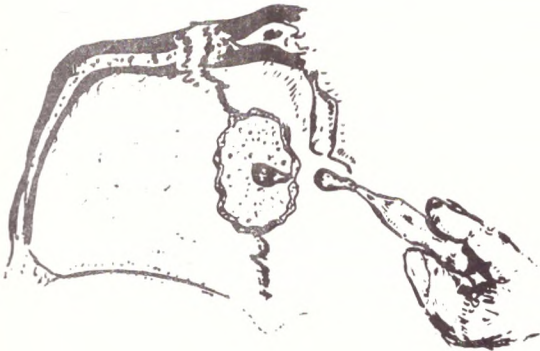
Table 1. TCSFF treated by the authors in Department of Neurosurgery - University Alexander Hospital - Sofia (1984 - 1990)

	Case, File, Number	Age and Sex	Duration of the leak	Meningitis	Radiological findings	Surgical findings	Result	Complications
1	V.P.D. 791/84	24 year M (male)	2 months	2	fracture of cribriform plate and frontal bone pneumocephalus	fracture frontal bone and cribriform plate	no recurrence of CSF leak	no
2	S. I. D. 908/85	45 years F (fem)	3 years	1	fracture of cribriform plate	fracture of cribriform plate	no recurrence	no
3	T. G. H. 195/86	16 years M	9 years	4	fracture of cribriform plate	fracture of cribriform plate	no recurrence	no
4	I. M. N. 908/86	29 years M	5 years	2	fracture of cribriform plate	fracture of cribriform plate	no recurrence	subgaleal pus collection 1 year after surgery
5	M. I. S. 922/86	31 years M	2 months	no	fracture of frontal and ethmoid bones pneumocephalus	fracture of frontal and ethmoid bones	no recurrence	no
6	M. K. M. 807/87	23 years M	2 months	no	fracture of frontal bone and cribriform plate	fracture of frontal and ethmoid bones	no recurrence	no
7	K. S. B. 568/88	42 years M	3 weeks	no	fracture of frontal bone frontal sinus	fracture of frontal bone frontal sinus	no recurrence	no
8	R. S. R. 570/88	18 years M	3 weeks	no	fracture of frontal bone frontal sinus	fracture of frontal bone frontal sinus	no recurrence	no
9	M. D. P. 568/88	53 years M	7 years	no	CT data for opacification of posterior ethmoid cells	fracture of cribriform plate	no recurrence	no
10	V. D. V. 143/89	45 years M	3 months	no	fracture of frontal and ethmoid bones	fracture of frontal bone and cribriform plate	no recurrence	no
11	M. S. K. 521/89	39 years M	3 months	no	fracture of frontal bone and cribriform plate	fracture of frontal bone and cribriform plate	no recurrence	no
12	B. A. S. 6438/90	43 years	7 weeks	no	fracture of frontal bone and cribriform pneumocephalus	fracture of frontal bone and cribriform plate	no recurrence	no
13	N. S. P. 23180/90	9 years F	2 weeks	no	fracture of frontal bone and ethmoid plate	fracture of frontal bone and cribriform plate	no recurrence	no

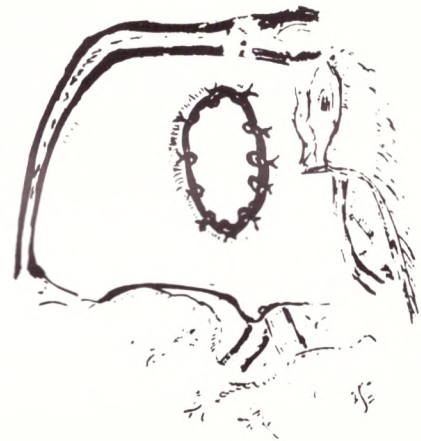
Фиг. 1.



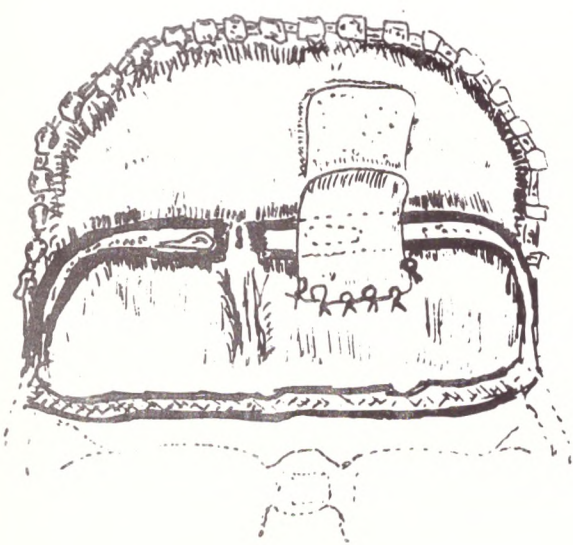
Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 4



Фиг. 1а. Ексцизия на хернираната некротична мозъчна тъкан и менинги.

Фиг. 1б. Изпълване на дефекта с костни трици.

Фиг. 2а. Разстилане на слой биологично лепило.

Фиг. 2б. Поставяне на слой от мускул и фасция.

Фиг. 3а. Покриване на дефекта с костна пластинка.

Фиг. 3б. Микрохирургичен шев на дуралния дефект.

Фиг. 4. Изолиране на фронталния синус.

Текст под фигурите

Фиг. 1а до Фиг. 4. Етапи на оперативната техника за затваряне на дефект на черепната основа

**и/или периост**, а в някои случаи от фосцията на темпоралния мускул. След това под по-голямо увеличение се осъществяваще микрошев. Проверяваше се херметичността на субдуралното пространство чрез въвеждане на серум и в случай, че тя не бе достатъчно добра се налагаха допълнителни шевове. Челните синуси се изолираха чрез прехвърляне на галеално ламбо, което се фиксираше към преднобазалната гура. В някои случаи свободно ламбо от галеа или периост се фиксираше към ръбовете на синуса с биологично лепило. Останалата част от операцията се осъществяваше рутинно. Основните моменти на операцията са представени схематично на фиг. 1 до фиг. 4. Не наблюдавахме интраоперативни и ранни постоперативни усложнения. В няколко случая с много обилна предоперативно ликворея се правеха неколнократно лумбални пункции и/или се провеждаше дехидратираща терапия. При един пациент (случай 1) бе наблюдавана оскъдна ликворея в първите един два дни. При друг болен (случай 5) бе установено една година след операцията субгалеална знойна колекция, резистентна на антибиотично лечение, която бе бързо ликвидирана след инцизия и евакуация. Не бяха наблюдавани рецидиви на ликвореята. Пневмоцефалията показваше бързо намаляване и обикновено след 2 - 3 седмици не се установяваше въздух при КТ изследване (фиг. 5 и 6).

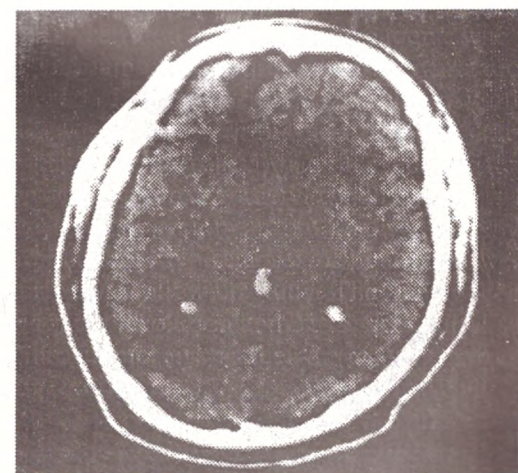
4. No intraoperative or early postoperative complications were recorded. Perioperative antibiotic prophylactics was carried out in selected cases. In some patients with abundant CSF leak lumbar punctures and/or dehydration was administered. In one patient (case 1) insignificant liquorrhea was observed in the first two days after surgery. Another patient (case 5) had delayed subgaleal pus collection one year after surgery, which proved to be resistant to antibiotic treatment but resolved rapidly after incision evacuation. No relapses of liquorrhea were detected during the follow-up study. The pneumocephalus has shown rapid resolution and 2 to 3 weeks after surgery no more intracranial air was seen during CT controls (figs. 5 and 6).

**ОБСЪЖДАНЕ**

Обикновено ЛФ се подразделят на травматични и спонтанни (Оттауа, 1976). Най-често диагнозата на ТЛФ не създава трудности. Данните за прекарана травма и/или прекарани менингити, едностранна ринорея (в повечето случаи), хипосмията

Фиг. 5. Преоперативна КТ показваща значителна пневмоцефалия.

Fig. 5. Preoperative CT demonstrating marked pneumocephalus.



Фиг. 6. Постоперативна КТ на същия пациент.

Fig. 6. Postoperative CT of the same patient.

Text under the figures

Figs. 1a to fig4. Stages of operative technique for closure of the cranial base defects.

Fig. 1a. Excision of herniated necrotic brain tissue and meninges.

Fig. 1b. Filling of the defect with bone dust.

Fig. 2a. Spreading of layer of biological glue.

Fig. 2b. Installement of a layer of muscle and fascia.

Fig. 3a. Placing of a bone lamella to cover the defect.

Fig. 3b. Microsurgical suture of the dural defect using pericranial free graft.

Fig. 4. Isolation of the frontal sinus.

или аносмията, глюкозно съдържание над 30 mg% в носния секрет без да е налице прибавена кръв, правят възможно разграничаването на ТЛФ от носна секреция при възпалителни или алергични заболявания. Точното предоперативно локализиране на ТЛФ налага внимателен анализ на краниографиите в различни проекции, томографиите, КТ, КТ-цистернография с метризамид (14, 11, 2), радиоизотопната цистернография. Ренгеновите данни сочещи фрактурни линии през параназалните синуси, нива от течност и КТ позитивни колекции в етмоидалните клетки, челния/те и сфеноидален синуси са с много голяма локализираща стойност при предоперативното планиране. Понякога обаче само експлорацията дава възможност да се установи мястото на ТЛФ, което се разпознава по контузионните огнища, хернираната мозъчна тъкан и менинги, храктурни линии, костни фрагменти. Затварянето на ТЛФ може да се осъществи по транскраниален или по трансназален път. Тези начини имат своите привърженици след неврохирургите и отоларинголозите съответно. Повечето неврохирурзи предпочитат транскраниалните достъпи за ТЛФ, локализиращи в челните и етмоидални синуси, средна черепна ямка и слухачи, при които точното място на ЛФ не е ясно очертано от ренгенологичните изследвания, както и след предшестващи неуспешни отоларингологични достъпи (21, 10, 16). За ТЛФ през сфеноидния синус се препоръчва трансназален достъп (21, 16). Повторни операции по повод неуспешно затваряне на ТЛФ са по-чести след отоларингологични достъпи отколкото след неврохирургични (16). От друга страна (Calcaterra, 1985), изтъква, че ринологичните достъпи имат предимство с по-краткия болничен престой, липсата на хирургична травма на мозъка, по-добри шансове за запазване на обонянето и по-малка вероятност от рецидиви. Този автор обаче не дискутира резултатите от по-съвременните неврохирургични съобщения с прилагане на микрохирургични техники и новата диагностична технология, което позволява много по-точно предоперативно локализиране на ТЛФ. Подобна оперативна техника бе прилагана за затваряне на конгенитални интракраниални мозъчни хернии (1). Липсата на рецидиви при контролните прегледи показва, че прилагането на тъкани от самия пациент и създаването на няколко слоя подобни по своята структура на тези, които нормално изграждат черепната основа са предпоставка за успешно затваряне на ТЛФ. Употребата на тъкани от самия пациент (мускул и/или фасция, кост, галея, периост, хрущял) се препоръчва от повечето неврохирурзи (21, 10, 17, 16). В допълнение на това прилагането на оптично увеличение се оказва от голяма полза за осъществяването на пълна херметизация при затварянето на дефектите на черепната основа. Тези резултати ни позволяват да препоръчаме прилаганата техника за затваряне на ТЛФ.

Discussion: The CSF fistulas are subdivided into traumatic and nontraumatic (15). The diagnosis of TCSFF usually creates no difficulties. The history of head trauma and/or recurrent meningitis the unilaterality or rhinorrhea (in most cases), the anosmia or hyposmia, the glucose content more than 30 mg/100ml. in the nasal discharge if there is no blood contamination, makes the differentiation of late TCSFF from nasal discharge due to inflammatory or allergic diseases possible. However the exact preoperative localisation of the TCSFF requires careful analysis of the plain X-ray films of the skull in various positions, cranial tomography, CT, CT-assisted metrizamide cisternography (14, 11, 2), radioisotope cisternography. Radiological data demonstrating fracture lines through the paranasal sinuses, fluid levels, CT demonstrated opacities in ethmoidal air cells, frontal, sphenoidal sinuses are of particular localising value in preoperative planning. Sometimes only the exploration reveals the site of the TCSFF, which is indicated by the overlying confusional foci, herniated brain tissue and meninges, fracture lines, bone fragments. The closure of the TCSFF can be performed by transcranial or by transnasal route. They have their proponents among neurosurgeons and ENTsurgeons respectively. Most neurosurgeons use transcranial approaches for TCSFF localised in frontal and, ethmoidal sinuses, middle cranial fossa, cases in which the site of the fistula is not clearly delineated by the radiological studies, previously unsuccessful otolaryngological approaches (21, 10, 16). For TCSFF through sphenoid sinus the rhinological approach is recommended (21, 16). However repeated surgeries because of unsuccessful fistula closure seem to be more frequently reported following transnasal approaches (16). On the other hand Calcaterra (1985) has pointed out that rhinological approaches has the advantage of reduced hospital stay, no surgical trauma of the brain, better chances for preservation of olfaction and low rate of recurrences. However he did not discuss more recent neurosurgical series using microsurgical techniques and advanced neuroradiological technology, which makes possible the accurate preoperative localisation of the site/s of the TCSFF. Similar operative techniques have been utilised for closure of congenital intracranial brain hernias complicated by liquorrhoe (1). The lack of relapses demonstrated by the follow-up study indicate that the use of autografts and the creation of several layers similar to the architectonics of the cranial bases are prerequisites for successful closure of the TCSFF. The use of autografts (muscle and/or fascia, bone, galea, pericranium, cartilage) has been recommended by experienced neurosurgeons (21, 10, 17, 16). Moreover the use of the operating microscope is of great help in performing the water-tight closure of the cranial bone defects. On the bases of these results this technique may be recommended in cases of TCSFF.

## ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

1. Карагъзов, А., Филипов, Ф., Романски, К.: Хирургично лечение на ринореята при вродени интраназални мозъчни хернии. Бюлетин НИИПН 5(2-3)(1977) 72-74.
2. Ahmadi, J., Weiss, M. H., Segall, H. D., Schultz, D. H., Zee, Ch-S., Giannota, S. L.: Evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea by metrizamide computed tomographic cisternography. *Neurosurgery* 16:(1985) 54-60.
3. Anonymous: Death from bacterial meningitis. *Br. Med. J.* 1:(1973) 623.
4. Brisman, R., Hughes, J., Mount, J.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Arch. Neurol.* 22:(1970) 245-252.
5. Calcaterra, T. C.: Diagnosis and management of ethmoid cerebrospinal rhinorrhea: *Otolaryngol. Clin. North Amer.* 18:(1985) 99-1059.
6. Cushing, H.: Experience with orbito-ethmoidal osteomata having intracranial complications. *Surg. Gynec. Obstet.* 44:(1927) 721-742 (cit. Spetzler, R. F. and Wilson, Ch. B., 1982).
7. Dandy, W.: Pneumocephalus (intracranial pneumocele or arocele). *Arch. Surg.* 12:(1926) 949-982 (cit. Spetzler, R. F. and Wilson, Ch. B., 1982).
8. Dietz, H.: Die frontobasale Schadelhirnverletzung. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. Heft 130 Springer Berlin (1970).
9. Laun, A.: Traumatic cerebrospinal fluid fistulas in the anterior and middle cranial fossae. *Acta Neurochir.* 60:(1982) 215-222.
10. Loew, F., Pertuiset, B., Chaumier, E. E., Jaksche, H.: Traumatic, Spontaneous and Postoperative CSF Rhinorrhea. In: *Advances and Technical Standarts in Neurosurgery*, (Symon, L. et al. eds.) vol. 11, Spiner Wien-New York, pp 169-207 (1986).
11. Manelfe, C., Cellerier, P., Sobel, D., Prevost, C., Bonalfe, C.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea. Evaluation with metrizamide cisternography. *AJR* 138:(1982) 471-476.
12. Miller, R. H.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea and otorrhea. *Clin. Neurosurg.* 19:(1971) 263-270.
13. Mincy, J. E.: Post-traumatic cerebrospinal fluid fistula of the frontal fossa. *J. Trauma* 6:(1966) 618-622.
14. Naidich, T. P., Moran, C. J.: Precise anatomic localization of traumatic sphenothmoidal cerebrospinal fluid rhinorrhea by metrizamide CT cisternography. *J. Neurosurg* 53:(1980) 222-228.
15. Ommaya, A. K.: Spinal fluid fistulae. *Clin. Neurosurg.* 23:(1976) 363-392.
16. Probst, Ch.: Neurosurgical treatment of traumatic frontobasal CSF fistulae in 300 patients (1967-1989). *Acta Neurochir.* 106:(1990) 37-47.
17. Rajshekhar, V., Mathai, K. V., Chandy, M. J., Abraham, J.: Non-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea: the „Normal pressure leaks“. *Acta Neurochir.* 96:(1989) 114-117.
18. Raskind, R., Doria, A.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea and otorrhea of traumatic origin. *Int. Surg.* 46:(1966) 223-226.
19. Ravch, J., Vuillermin, T.: The surgical one-stage management of combined cranio-maxillo-facial and frontobasal fractures. Advantages of the subcranial approach in 374 cases. *J. Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 16:(1988) 160-172.
20. Ray, B. S., Bergland, R. M.: Cerebrospinal fluid fistula. Clinical aspects, techniques of localization, methods of closure. *J. Neurosurg.* 30:(1969) 399-405.
21. Spetzler, R. F., Wilson, Ch. B.: Dural fistulae and their repair. In: *Neurological Surgery* (J. R. Youmans, ed.) W. B. Saunders Co. Philadelphia vol. 4, pp. 2209-2227, 1982.
22. Whitecar, J. P., Reddin, J. L., Spink, W. W.: Recurrent pneumococcal meningitis. *New Eng. J. Med.* 274:(1966) 1285-1289.

*Адрес за кореспонденция:*

доц. К. Романски  
 Катедра Неврохирургия  
 Университетска Александровска Болница  
 1431 София

*Address for correspondence:*

Assoc. Prof. Dr. K. Romansky  
 Department of Neurosurgery  
 University Alexander Hosp.  
 1431, Sofia  
 Bulgaria

# Хирургически аспекти на травмените интракраниални хематоми при деца

Д. С. ЧОЛАКОВ

Катедра по неврохирургия - Медицински университет - Варна

## Surgical Aspects of Traumatic Intracranial Haematomas in Children

D. S. CHOLAKOV

Department of Neurosurgery, Medical University, Varna

**Резюме:** Проучен и обобщен е значителен личен хирургичен опит при лечение на травмени интракраниални хематоми при деца (ТИКХД), обхващаш 77 случая, от които оперирани 66 деца. Смъртността възлиза на 29,9%. потвърден е изводът, че симптоматиката нараства успоредно с нарастването на хематома. Прилагани са два тактически варианта: 1/Резекционна трепанация - при голяма спешност и неспециализирана операционна. 2/Остеопластична трепанация - при неврохирургична операционна. Препоръчва се поставянето на аспириативен дренаж или клипс на дурата на гъното на ложето („клипс-репер“). При остър субдурален хематом с контузия, оток и пролабирание на мозък допускаме декомпресия с отмиване и аспирация на детрит. При интрацеребрални хематоми тактиката е конкретна, но лоботомия и евакуация с щадяща хемостаза е достатъчна. Приема се, че при ТИКХД хирургичното действие трябва да бъде толкова много, колкото е необходимо и толкова малко колкото е възможно.

Травмените интракраниални хематоми при деца (ТИКХД) са многоаспектен хирургичен проблем. Подобряването на резултатите от лечението на ТИКХД не е паралелно на подобряването на методите на диагностика, анестезия и операция. Коректното лечение на тези хематоми е предмет на редица проучвания (1 -8).

Ние си поставихме целта да проучим и обобщим нашият опит при хирургичното лечение на ТИКХД и да акцентираме върху някои от хирургичните аспекти.

### КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Проучването включва собствен клиничен материал от 77 случая на ТИКХД:

- Травмени екстрадурални хематоми при деца (ТЕДХД) - 57 случая.
- Травмени субдурални хематоми при деца (ТСДХД) - 10 случая.
- Травмени интрацеребрални хематоми при

**Summary:** A rich author's surgical experience with the treatment of traumatic haematomas in children (TICHC) was analysed and summarised. A total of 77 cases covered: 57 with extradural but 10 with subdural and intracerebral haematomas each. Urgent interventions were performed in 66 children. Mortality rate was 29,9 per cent. A conclusion was confirmed that symptomatics enriches parallelly to haematoma enlargement. Two tactical variants were applied: 1) a resectional trepanation - in case of emergency and unspecialized operating room (in 23 children), and 2) an osteoplastic trepanation - under conditions of a neurosurgical operating room. Usage of Redon's aspiration drainage and of clips („clips-repere“) in the haematoma bed on the dura enabling craniographic control was recommended. A decompression with washing-up and aspiration of detritus could be done in acute subdural haematoma with contusion, oedema and brain prolapse. Tactics was concrete in intracerebral haematomas in which both lobotomy and evacuation with protecting haemostasis were sufficient. The concept was suggested that surgical action in TICHC should be so much as necessary... and so little as possible...

**Key words:** children, diagnosis, intracranial haematomas, mortality, osteoplastic, trepanation, resectional trepanation

Traumatic intracranial haematomas in children (TICHC) are a multi aspect surgical problem. Improving the results of TICHC treatment is not parallel to perfecting the methods of diagnosis, anaesthesia and operation. Correct treatment of such haematomas is a subject of numerous investigations (1 - 8).

We aimed at studying and summarising our experience in the surgical treatment of TICHC as well as at emphasising some surgical aspects.

### CLINICAL MATERIAL

This paper resulted from the analysis of our own clinical material covering 77 cases with TICHC:

- Traumatic extradural haematomas in children (TEDHC) - 57 cases.
- Traumatic subdural haematomas in children (TSDHC) - 10 cases, and
- Traumatic intracerebral haematomas in children



деца (ТИЦХД) - 10 случая.

## РЕЗУЛТАТИ

Изучихме документацията от клинична, радиологична и хирургична гледни точки. Оперирани са в спешен порядък 53 случая с ТЕДХД, 8 случая с ТСДХД и 5 случая с ТИДХД. От тях по остеопластичен път са осъществени 43 и по резекционен път - 23 операции. Смъртността от 77 пострадали с ТИКХД е 29,9% (сборна смъртност). Случаите не са селектирани и повечето са с асоциирани увреди. Извадката е репрезентативна и данните са сигнификантни. Оперативната находка при ТЕДХД, който е най-типичният прототип на ТИКХД подсказва механизма на формирането на хематома. Освен артериалното кървене дължни сме да подозираме и венозните източници - синус, диплоични съдове, емисарии. Клиничните варианти се интерпретират в зависимост от обема на хематома, локализацията му, бързината на формирането и индивидуалния толеранс на болния. По наши данни симптоматиката расте заедно с растежа на обема на колекцията. При ТЕДХД като фронтални отчетохме 4 сл., „задни“ - 10 сл., а останалите - темпоро-париетални и темпоро-базални. Констанцията на фрактурната линия е с много голяма важност. Сигурни краниографски данни за фрактура намерихме при 49 деца. Квазиконстантното наличие на фрактура и суперпозицията на фисурата върху хематома при екстрадуралните колекции е от изключително значение за хирурга. Следенето на клиничната еволюция е сърцевината на диагностиката. Наличието на асимптоматичен интервал - т. н. „свободен интервал“, както ние наблюдавахме при 23 болни, бележи бързината на еволюцията и показва, че трябва да се постави бърза диагноза и да се интервенира незабавно. По-често срещан е „светлия интервал“ (при 52 наблюдения), който също мобилизира наблюдението. Клиничната форма с по-къс „свободен“ и „светъл“ интервал показваше по-голяма тежест на протичане. Подкожният хематом подсказва мястото на фрактурата и евентуалния екстрадурален хематом. При екстремна спешност по този инфилтрат може да се интервенира и без краниографию. При 44 от болните локалният инфилтрат съвпадна с мястото на фрактурата. Хомолатериалната мидриаза (52 набл.) е симптом с капитално значение. Тя издава еспанзията и страната на хематома.

## ОБСЪЖДАНЕ

Единствено възможното лечение на екстрадуралния хематом е хирургичното и то винаги трябва да се прави по спешност. Поставяме три основни цели: 1) Отстраняване на компресията; 2) Престановяване на кървенето-хемостаза; 3) Превенция на евентуален рецидив.

(ТИСенС) - 10 cases.

## RESULTS

Documentation was analyzed from the clinical, radiological and surgical point of view. Urgent interventions were performed in 53 cases with TEDHC, in 8 ones with TSDHC, and in 5 ones with TICeHC, or in total of 66 cases. Of them, 43 operations were done in osteoplastic way but 23 ones - in resectional way. Mortality rate among these 77 patients was 29,9 per cent. These cases were not selected and most of them were with associated lesions. This sample was representative and this data were significant.

The operative finding in TEDHC which is the most typical prototype of TICHD suggests the mechanism of haematoma formation. Besides arterial bleeding the venous sources such as sinus, diploic vessels, emissaries have to be suspected. Clinical variants are interpreted in dependence of haematoma volume, localisation, speed of formation as well as on patient's individual tolerance. In our material, symptomatic enlarges along with collection volume enhancement. We consider 4 cases frontal and 10 ones „posterior“ TEDHC while the rest TEDHC cases are either temporo-occipital or temporo-basal. Fracture line detection is of paramount importance. Reliable craniographic data about fracture are established in 49 children. The quasiconstant presence of fracture and fissure superposition on the haematoma in the extradural collection is of enormous significance for the surgeon. Following-up the clinical evolution is the core of diagnostics. The presence of an asymptomatic interval, the so-called „free interval“ observed in 23 of our patients displays the rapid evolution and indicates the necessity of prompt diagnosis and urgent intervention as well. More commonly, in 52 observations, the so-called „bright interval“ is found out and it mobilises the inspection. The clinical form with shorter „free“ and „bright“ intervals indicates a more severe course of the disease. Subcutaneous haematoma suggests the fracture location and the eventual extradural haematoma. In extreme emergency an intervention can be performed according to this infiltration even without any craniography. The local infiltration coincides with the fracture site in 44 patients. Homo-lateral mydriasis observed in 52 cases is a symptom of cardinal importance. It reveals both the expansion and side of haematoma.

## DISCUSSION

Surgical intervention remains the only possible treatment of the extradural haematoma and it always has to be done in emergency. There exist three main purposes for the surgeon as follows: 1) compression removal; 2) bleeding cessation (haemostasis), and 3) prevention of an eventual relapse.

The model of operation tactics for treatment of TEDHC accepted by us is the following: both reanimation and anaesthesia precede the surgical action which has two variants: I. Resectional trepanation in case of serious danger and unspecialized operating room; and II. Osteoplastic

Възприетият от нас модел на оперативна тактика при лечението на ТЕХДХ е следния: реанимацията и анестезията предхождат хирургичния акт, който има два варианта - I. Резекционна трепанация - при голяма спешност и при неспециализирана операционна и II. Остеопластична трепанация - при условията на неврохирургична операционна. Аспирацията на аеро-дигестивния кръстопът и трахеалната интубация са първата намеса. Локална инфилтрация темпорално с разтвори на антибиотик не е излишно. Една пер-оперативна хемотрансфузия е необходима при деца заплашени от кръвозагуба. Предпочитаме краниотомия с ламбо от четири отвора позволяващо видимост, особено към базата, където хемостазата може да бъде затруднена. Скалпът оформяме предвидливо според клиничната, ангиографската или КТ-находка, обикновено концентрично на ушната мига, като предния бранш на инцизията не слиза под трагус-комисуралната линия. Първото фрезово отвърстие трябва да бъде темпорално - антероинфериорно, след вертикална инцизия на темпоралния мускул и то най-често открива наличието на колекция: Второто отвърстие трябва да бъде постеро-инфериорно и то дава идея за размера на хематомата. Евакуацията се прави вешо, щадящо, като първо се аспирира, после се изгребва с тъпа кюрета и се отмива с хладен серум. Следва търпелив оглед, особено напред и темпоробазално. Тук често има маскирано кървене или от костта, или между дурата и костта, трудно за локализиране. Това е най-отговорния момент на хемостазата. Менингеалната артерия се клипира или лигира, а ако кървенето е от костния канал се коагулира и obtурира с восък. Диплоичното кървене се овладява с восък. Кървенето на широка основа преодоляваме с притискане и апликация на мускулно ламбо транспонирано от съседния темпорален мускул. Хемостатичната гъбка също има място при подобни случаи. Хемостазата може да се окаже недостатъчна. За предотвратяване на рецидив фиксираме дурата за епикраниума с 5 - 6 шева за ликвидирание на „мъртвото екстрадурално пространство“. Със същата цел задължително поставяме дренаж епидурално. При 22 болни използвахме аспиративния дренаж на Редон. В дъното на ложето на хематомата фиксираме върху дурата метален клипс, който при нужда може да служи за репер на контролната фасова краниограма („клипс - репер“). Костното ламбо при връщането фиксираме с мека тел за херметизация. Следва трислойно зашиване на периост и апоневроза, галеа и кожа по Донати. Чрез една малка инцизия, ситуирана въвн от скала отвеждаме дрена. При деца „регонфлаж“ не практикуваме. Само при два случая трепанирахме по Вагнер-Волф. Резекционната трепанация обикновено е с арциформена инцизия и с щадящо отношение към мускула и епикраниума. Експлоративното, първото трепанационно отвърстие трябва да е преднотемпорално, то се разширява

trepanation under conditions of a neurosurgical operating room.

First comes aspiration of aero-digestive crossing followed by tracheal intubation. Local infiltration in the temporal area with antibiotic solution is not redundant. A perioperative haemotransfusion is required in children with risk for blood loss. We prefer the craniotomy with a four perforation flap enabling visibility, particularly towards the skull basis where haemostasis can be hampered. We form the scalp with foresight according to the clinical, angiographic and CT findings, commonly concentrically to the auricle as the frontal incision branch does not go below the tragus-commissural line. The first cutter aperture has to be temporo-antero-inferior after vertical incision of the temporal muscle; it most frequently detects the presence of collection. The second aperture has to be posterior-inferior and it provides information about the size of haematoma. Evacuation is carried out competently and carefully as first one aspirates, then scrapes with blunt curette and washes-up with cool serum. Then follows an enduring inspection, especially in the frontal and temporo-basal direction. There is often a masked bleeding either from the bone, or between the dura mater and bone which is difficult to localise. This is the most responsible moment of haemostasis. Meningeal artery has to be clipped or ligated but if bleeding originates from the bone canal it has to be coagulated and obturated with wax. Diploic bleeding is mastered by wax application. We overcome the bleeding from a large surface by pressing and applying a muscular flap transposed from the neighbouring temporal muscle. Haemostatic sponge can also be used in such cases. However, haemostasis can prove to be insufficient. In order to prevent relapse we fix the dura mater to the epicranium by 5-6 stitches to cover the „dead extradural space“. For the same purpose we obligatorily put a drainage epidurally. We use Redon's aspiration drainage in 22 patients. We fix in the haematoma bed on the dura mater a metal clip which can serve as identification sign („clips-repere“) of the control facial craniogram when it is necessary. We fix the bone flap with soft wire during return for hermetization. Then follows a three-layer suture of the periost and aponeurosis, galea, and skin after Donatti. We lead the drainage out by using a short incision situated out of the scalp. We do not practise swelling („regonflage“) in children. We perform trepanation after Wagner-Wolf in two cases only. The resectional trepanation is commonly with an arch-shaped incision and with careful attitude towards the muscle and epicranium. The exploratory, first trepanation aperture must be antero-temporal, it enlarges as far as necessary and focuses on the fissure. The dura mater is opened only when a subdural lesion is looked for. We revealed brain contusion and satellite haematoma after a similar revision in 6 of our cases.

Acute subdural haematomas pose similar problems. In case of a clear diagnosis we undertake craniotomy uncovering haematoma surface. Exploration is carried out step by step resulting in osseous flap formation. After wide dura mater opening we perform aspiration, scraping-up and washing up the collection with greatest cautioness and protect-

колкото и където е необходимо, като центрира върху фисурата. Дурата се отваря само при търсене на субдурални лезии. При 6 сл. след подобна ревизия попаднахме на мозъчната контузия и сателитен хематом. Острите субдурални хематоми ни изправят пред сходни проблеми. При ясна диагноза предприемаме краниотомия, откриваща площта на хематома. При експлорацията се подхожда последователно до оформяне на костно лабо. След широко отваряне на дурата аспирирането, изгребването и отмиването на колекцията правим най-осторожно щадейки мозъчните съдове. При контузия, оток и пролабиране на мозъка преминаваме към декомпресия. Дурата не зашиваме, а я припокриваме с лиофилизирана такава. При наличие на контузионно огнище допускаме само отмиване и аспирация на гетрит. И тук своевременността и съвършенството на интервенцията имат съществена роля. Тежестта на контузията и отока на мозъка се оказват решаващи за изхода (6 от нашите болни починаха).

Интрацеребралните хематоми диагностицираме ангиографски (3 сл.) и компютъртомографски (7 сл.). Хирургична намеса предприемаме само при прогресивно развитие и по-голямо и по-достъпно колекция. Тактиката е конкретна, но краниотомия с лоботомия и евакуация на хематома с щадяща хемостаза е достатъчна.

Натрупаният наш опит (3, 4) и опитът от авторитетни литературни източници (1, 2, 5 - 8) ни позволяват да фокусираме проблематиката и изнесем пред скоби някои аспекти на хирургичната практика. Изложеното не изчерпва темата, а само поставя някои акценти.

Оперативната тактика, която сме възприели и прилагаме в нашата практика (3, 4) дава оптимални резултати при нашите условия. Тя задоволява нуждата от офанзивно поведение. Общата, сборна смъртност според нашия материал - 29,9% е относително ниска. По данни на Ормантаев, К. С., (2) тя е по-висока - 47,2%. Границите на хирургичните възможности се определят и от изходното състояние на болното дете към момента на операцията (6).

Ние изповядваме схващането, че при ТИКХД хирургичното действие трябва да е такова и толкова много, колкото е необходимо и толкова малко, колкото е възможно.

ing cerebral vessels. In case of brain contusion, oedema and prolapse we perform decompression. We do not stitch up but overlap the dura mater lyophilised analogous material. The presence of a contusion focus permits only washing-up and detritis aspiration. Both timeliness and perfection of intervention play an essential role, too. Severity of brain contusion and oedema are of crucial importance for the outcome (six of our patients deceased). Intracerebral haematomas were diagnosed by angiography (in 3 cases) and by computer-assisted tomography (in 7 cases). Temporal and frontal localisation's prevailed in our material. We undertook surgical interventions only in cases with progressive development to a larger and more accessible collection. Tactics was concrete, however, craniotomy with lobotomy and haematoma evacuation under conditions of protected haemostasis proved to be sufficient.

Our rich experience (1, 2) along with the experience obtained from prestigious literature sources (3, 4, 5, 6, 7, 8) allow us to focus the problematics and take out of the brackets some aspects of surgical pragmatism. The present exposition does not exhaust the theme but it poses some of its aspects only.

The surgical tactics adopted by us and applied in our practice (3, 4) demonstrates optimal results under our conditions. It meets the requirement of active therapeutic behaviour. According to our material, the total, cumulated mortality rate of 29,9 per cent is relatively low, indeed. K. S. Ormantayev (2) reports higher mortality rate - of 47,2 per cent. The limits of surgical opportunities are determined by the initial patient's state at the moment of operation, too (6).

We confess the concept that surgical action in TICHС should be such one and so much as necessary... and so little as possible...

#### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES:

1. Георгиев, К. - Интракраниални хематоми - в „Детска Неврохирургия“ под ред. на П. Веца изд. Медицина и Физкултура., София 1989, 191-196.
2. Ормантаев, К. С. - Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. Москва, изд. Медицина, 1982, 183-193.
3. Чолаков, Д. С. - Към клиничните особености и диагностиката на острата черепно-мозъчна травма при деца. Кандидатска дисертация. Варна, 1975.
4. Чолаков, Д. С., Ключуков, Н. - Экстрадурален хематом при деца. Неврол., Психиатр. и Неврохир. София, 13. 1974, 3, 234-237.
5. Уард, Ж. Д. - Травма центральной нервной системы. В кн. Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте. Москва, изд. Медицина, 1988, 149-163.

6. **McLaurin, R. L., McLennan, J. E.** - Diagnosis and treatment of head injuri in children. In: Neurological surgery Vol. 4 Sec. Edition. Philadelphia, 1982, 2084-2115.
7. **Pouyanne, K., Leman, P., Salles, M., Fenelon, J.** - L'Hematome extradural. Bordeaux, 1965, 99 -106.
8. **Vessela, F.** - Compressio cerebri - in Neuropediatrie. Stuttgart, 1973, 627-632.

*Адрес за кореспонденция:*

Доц. Димитър Сп. Чолаков, к. м. н.  
Клиника по неврохирургия  
Медицински университет  
ул. „Марин Дринов“ 55  
9002 Варна  
България

*Address for correspondence:*

Assoc. Prof. Dimiter Sp. Cholakov, MD, PhD  
Head, Department of Neurosurgery  
Medical University of Varna  
55 Marin Drinov Street  
BG-9002 Varna, Bulgaria

# Вродена поренцефалия с хидроцефалия в детската възраст.

С. УНДЖИАН

Клиника по Неврохирургия, Университетска Александровска болница - София

## Congenital Porencephaly with Hydrocephalus in Childhood

S. UNDJIAN

Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital - Sofia

**Резюме:** Разглеждат се терапевтични критерии въз основа на компютъртомографски белези. Пет деца: 3 момчета и 2 момчета с вродени поренцефални кисти са проучени. Ранните симптоми се проявяват през първите 6 месеца от живота при 4 случая и на 2 годишна възраст при 1. Най-честите симптоми: макрокrania и интракраниален хипертензионен синдром при 4 случая, психомоторно забавяне при 3, моторен дефицит при 2, генерализирани тонично-клинични припадъци при 1 и зрителна атрофия при 1 случай.

Хирургичното лечение е метод на избор - 3-ма пациенти претърпяха вентрикуло-атриално шънтиране и 2-ма перитонеално шънтиране. Няма смъртни случаи сред пациентите. Следоперативните усложнения са незначителни и болестността е намалена.

Терминът поренцефалия се използва за описание на дефекти в мозъчната тъкан комунициращи с вентрикулната система и субарахноидното пространство (2, 4).

Ние използваме термина поренцефалия за да дефинираме един локален дивертикул на страничния вентрикул свободно комунициращ с ликворните пространства. Тези поренцефални кисти зараждащи се в ранното фетално развитие, чиито произход в миналото беше спорен, се считат за локална мозъчна малформация - съставна част от дифузно церебрално недоразвитие и различаваща се от поренцефалията придобита като последица от травма, инфекция, съдово или дегенеративно заболяване (5, 8, 9).

Необходимостта от ранна диагноза е условие за добър резултат от подходящото лечение, който се определя с КТ след операцията, където кистата изглежда колабирала в някои от случаите, а при други отделни случаи мозъчната тъкан се възвръща към нормалните или почти нормалните си размери, изключая ограничените атрофични зони. Тези доброкачествени промени, които проличават не по-рано от 25 дни след хирургичното лечение са също така доказателство за динамичната природа на поренцефалната киста (9).

В тази статия описваме 5 пациенти с хидроцефалия, забавено психомоторно развитие, интракраниална хипертензия, припадъци и прогресиращ моторен дефицит предизвикани от поренцефалната „дивертикулизиция“, на страничните вентрикули.

**Summary:** The therapeutic criteria according to tomographic findings are reviewed. 5 children - 3 males and 2 females with porencephalic congenital cysts were studied. Early symptoms began within the first 6 months of life in 4 cases and at the age of 2 years in 1. The most frequent symptoms were: Macrocrania and intracranial hypertension syndrome in 4 cases, psychomotor retardation in 3, motor deficits in 2, generalized tonic-clonic seizures in 1 and optic atrophy in 1 case.

The surgical treatment is a method of choice - 3 patients had ventriculo-atrial shunts and 2 - ventriculo-peritoneal shunts. There were no deaths among the patients. Postsurgical complications are not significant and the morbidity improved.

**Key Words:** Diverticulation, Hydrocephalus, Porencephaly, Shunt.

The term porencephaly is used to describe defects in the cerebral tissue communicating with ventricular system and the subarachnoid space (2, 4). We use porencephaly to define local diverticulation of the lateral ventricle with free communication of CSF. These porencephalic cysts develop during early fetal life, in origin which has been controversial, as a focal encephalic malformation component of a diffuse cerebral maldevelopment, different from the porencephaly acquired following trauma, infections, vascular disease or degenerative disease (5, 8, 9).

The importance of the early diagnosis is based on the good response to appropriate treatment which is assessed by CT following surgery where the cyst is shown to be collapsed in some cases. In other instances the brain tissue returns to normal or nearly normal thickness except for limited atrophic areas. These beneficial changes become apparent as early as the 25th day following surgery and are also evidence of the dynamic nature of the cyst (9).

This report describes 5 patients with hydrocephalus, retarded psychomotor development, intracranial hypertension syndrome, seizures and progressive focal motor deficit secondary to porencephalic diverticulation of the lateral ventricles.

### MATERIAL AND METHODS.

A total of 5 patients were studied: 3 males 2 females. Early neurological symptoms began within the first 5-6 months of life in 4 cases and at the age of 2 years in 1.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Общо сме проучили 5 пациента: 3 момчета и 2 момичета. Ранните неврологични белези започват в първите 5 - 6 месеца от живота им при 4 от случаите и на 2 годишна възраст при 1 случай.

Приеманите симптоми и неврологични белези бяха макрокrania и интракраниална хипертенсия при 4 случая, психомоторно изоставане при 2, моторен дефицит при 2, генерализирани тонично-клинични гърчове при 1 и атрофия на зрителните нерви при 1.

Бяха направени рентгенографи на черепа, ЕЕГ и КТ. Рентгенографиите показаха данни за макрокrania и повишено интракраниално налягане. ЕЕГ беше осъществено при 2 случая и показа дифузни патологични изменения.

При всичките 5 пациенти КТ на мозъка показва наличието на поренцефални кисти от едната страна, локализирани темпоропариетно - окципитално при 3 случая, париетално при 1 и фронтално при още 1 случай.

При всички пациенти хидроцефалията беше 3 вентрикулна. Други КТ белези бяха агенезията на септум пелуцидум при 1 случай.

Хирургичното лечение се състоеше във вентрикуло-перитонеално шънтиране при 2 и вентрикуло-атриално шънтиране при 3 случая. Използваните клапни системи бяха със средно налягане, а техният вид беше Хаким-Кордис при 3 и Орбис-Сигма при 2 случая.

## РЕЗУЛТАТИ

Усложненията наблюдавани при нашите случаи бяха незначителни: запушване на дисталния катетер при 1 случай. Нямахме смъртност, а морбидитетът беше минимален. При всичките петима пациенти интракраниалната хипертенсия беше преодолена. По отношение неврологичния дефицит следоперативното неврологично изследване показа нормализиране при 1 случай. Психомоторното изоставане беше умерено изразено и припадъците останаха под контрол с прилагане на антиконвулсивни лекарства.

След хирургичното лечение направените КТ изследвания показаха подобрене при 2 случая, леко подобрене при други 2 и без промяна на 1 пациент (на 2 годишна възраст).

## ДИСКУСИЯ

Патогенезата на вродената поренцефалия все още не е напълно изяснена. Все пак общоприето е, че етиологията е свързана с ранна оклузия или недоразвитие на феталното кръвообръщение (8, 9).

Повишеното интравентрикулно налягане играе важна роля в дивертикулацията. Въпреки, че повишено интракраниално налягане не винаги е налице при нея. Намалената еластичност на атрофичния сегмент от вентрикулната стена може да даде начало на вентрулно херниране даже

Symptoms and neurological signs on admission were: Macrocrania and intracranial hypertension syndrome in 4, psychomotor retardation, motor deficits in 2, generalized tonic-clonic seizures in 1, and optic atrophy in 1 case. Skull X-rays, EEG and CT scan of the brain were performed. The skull X-rays showed macrocrania and signs of demonstrated intracranial hypertension. The EEG performed in 2 cases diffuse abnormal tracings.

In all 5 patients CT of the brain showed evidence of porencephalic cyst always unilateral, located at the temporal-parietal-occipital area in 3 cases, parietal area - in 1, and frontal area - in 1 case. The hydrocephalus involved the three ventricles in all patients. Other CT findings were: agenesis of the septum pellucidum in 1 case.

On surgical treatment, patients underwent ventriculo-peritoneal shunting in 2 cases and ventricular-atrial shunting in 3 cases. A 11 valves used were medium-pressure of the Hakim-Cordis type in 3 and Orbis-Sigma type in 2.

## RESULTS

Complications observed in this series were nonsignificant: obstruction of the distal catheter in 1 case. There was no mortality and the morbidity was minimal. All 5 patients who underwent surgery showed reduction of the intracranial hypertension in every case. As far as the neurological deficit is concerned, the neurological clinical examination was normal in 1 case. The psychomotor retardation was moderate and the seizures were controlled with anticonvulsive drugs.

Postsurgical CT showed great improvement in 2 cases, moderate in 2 cases and no change in 1 patient (2 years of age).

## DISCUSSION

The pathogenesis of congenital porencephaly has not yet been completely defined. However it is generally accepted that the etiology is related to either occlusion or maldevelopment of the fetal vasculature (8, 9).

An increased intraventricular pressure plays an important role in diverticulation. Nevertheless, increased pressure may not be present in diverticulation. A reduced elasticity of the atrophic segment of the ventricular wall may initiate the ventricular herniation even under a condition of normal CSF pressure (1, 3, 6, 7).

On these basis, in our experience the increased intraventricular pressure seems to be a very important factor which is confirmed by cases with a functional deterioration of the shunt. This was confirmed by the CT scans which showed both an increased ventricular size and an increased cyst size. Once the shunt was restored, all the clinical symptoms returned to a better condition and the CT exhibited that the ventricular and cyst size were reduced (fig. 1, 2).

We stress the value of early diagnosis assessed by CT - a noninvasive method which allows us to detect porencephalic cysts like these as well as other associated anomalies such as agenesis of the corpus callosum and of the septum pellucidum. We should consider in the

и при условията на нормално ликворно налягане (1, 3, 6, 7).

На тази основа и от нашия опит повишеното интракраниално налягане изглежда да е най-важният фактор, което се доказва от влошаването и възвръщането отново на вече споменатите клинични симптоми, при тези случаи, които страдат от влошаване функционирането на шънта. Това се потвърждава от КТ изследване, което показва увеличаване размерите както на вентрикула така и на поренцефалната киста. Щом като шънта се възстанови, всички клинични симптоми се подобряват и КТ показва, че размерите на вентрикула и кистата се редуцират (фиг. 1 и 2).

Ние поставяме ударението върху стойността от ранната диагноза оценявана чрез КТ - един неинвазивен метод, който позволява да се покажат така добре, както перенцефалните кисти така и други придружаващи аномалии като агенезия на корпус калозум или септум пелуцидум. В диференциалната диагноза ние трябва да обсъждаме хроничния субдурален хематом, церебралната атрофия, арахноидните кисти и холопрозенцефалията.

differential diagnosis the chronic subdural haematoma, cerebral atrophy, arachnoid cyst holoprosencephaly.

We advise surgical treatment in the presence of intracranial hypertension, retarded mental development and porencephalic cyst assessed by CT.

We perform the shunting of the cyst either to the atrium of the peritoneum which causes disappearance of cranial asymetry, improvement of the signs of motor deficit and diminishing of the intraventricular and intracystic pressure.

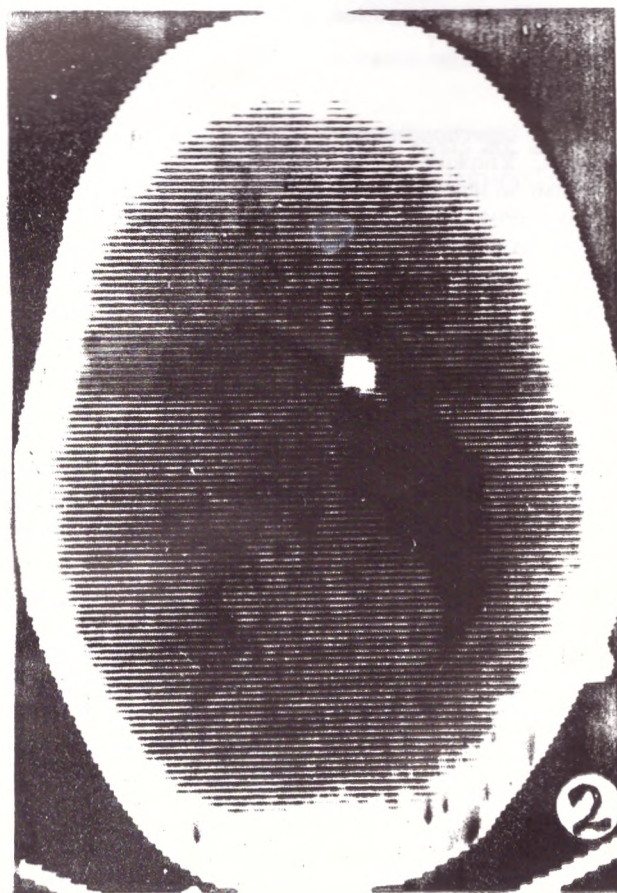
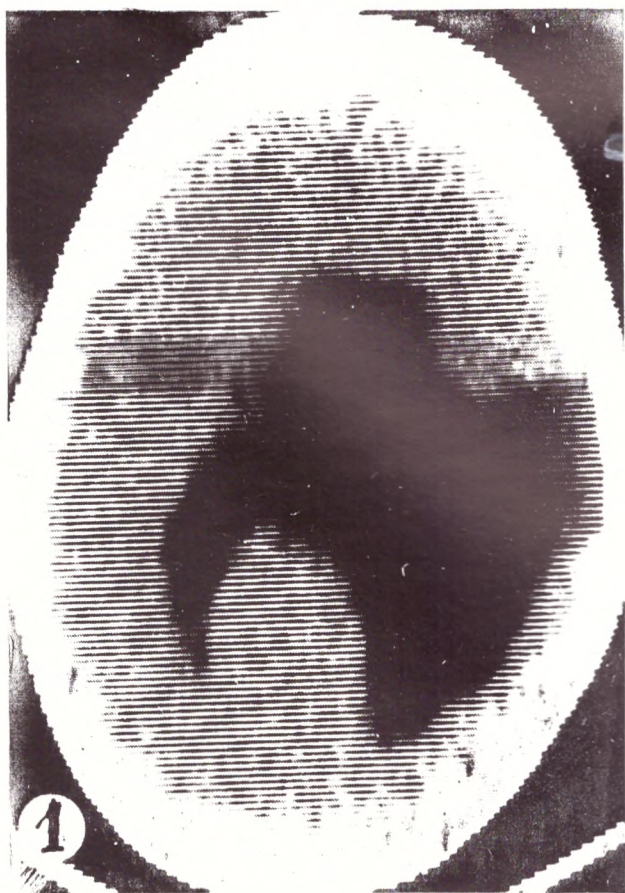
The surgical treatment is a method of choice and postsurgical complications are not significant. There is no mortality in this series and the morbidity is minimal.

Фиг. 1. Поренцефална вродена киста от десно при момиче на 6 месечна възраст.

Фиг. 2. Същата пациентка 1 месец след операцията.

Fig 1. Right porencephalic congenital cyst in a female aged 6 months.

Fig 2. The same patient 1 month after surgery.



Ние препоръчваме хирургично лечение при наличието на белези на интракраниална хипертенсия с или без хемимакрокrania, огнищни белези на моторен дефицит, забавено умствено развитие и наличието на поренцефална киста доказана с КТ изследване.

Ние осъществяваме деривацията на кистата или към предсърдието или към перитонеума, което довежда до преустановяването на краниалната асиметрия, подобряване белезите на моторния дефицит и намаление на интравентрикуларното и интракистично налягане.

Хирургичното лечение е метод на избор и следоперативните усложнения са незначителни. Нямаме смъртност в нашата серия и болестността е видимо намалена.

#### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

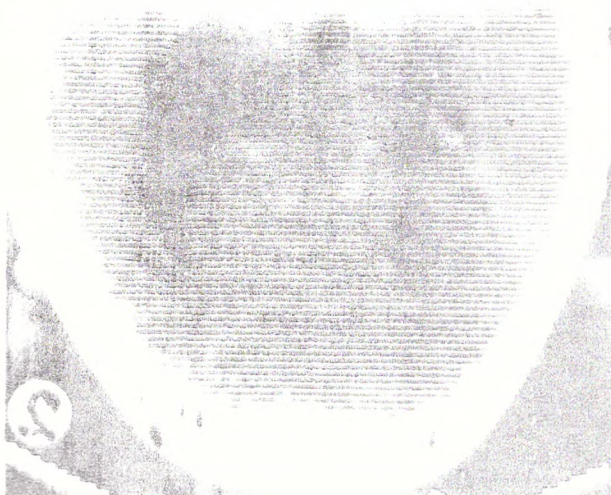
1. Adams, R. D.: Diverticulation of the cerebral ventricles. A cause of progressive focal encephalopathy. *Devl. Med. Child. Neur.* 17 : suppl. 35, 1975, 135 p.
2. Choux, M.: Intracranial supratentorial cysts in children excluding tumor and parasitic cysts. *Child's Brain* 4, 1978, 15-32.
3. Coursault, R. Delouvrier, J.: Agenesie du corps calleux vue en tomодensitometrie. *J. Radiol.* 62, 1981, 103-106.
4. Matsumae, M., Yoshioka, M.: Porencephaly. Case report *Neurologia Medico-Chirurgica* 29, 1989, 347-351.
5. Nakao, N.: Unusual posttraumatic porencephaly-case report. *Neurologia Medico-Chirurgica* 31, 1991, 169-172.
6. Ramsey, R., Huckman, M.: Computed tomography of porencephaly and other cerebrospinal fluid-containing lesions. *Radiology* 123, 1977, 73-77.
7. Slejka, S.: Absence of septum pellicidum and polymicrogyria of the porencephalic syndrome. *Clinical Neuropathology* 8, 1989, 174-178.
8. Suarez, J., Viano, J.: Porencephalic cysts. *Child's Brain* 11, 1984, 2, 77-86.
9. Tardieu, M., Lion, G.: Progressive expanding congenital porencephalies. *Pediatrics*. Springfield 68, 1981, 198-202.

*Адрес за кореспонденция:*

Проф. С. Унджиян  
Клиника по неврохирургия  
Университетска Александровска болница  
ул. Св. Георги Софийски 1  
1431 София, България

*Adresse for correspondence:*

S. Undjian M.D.  
Department of Neurosurgery  
University Alexander Hospital  
1, G. Sofijski, str.  
1431 Sofia, Bulgaria





# Спинални екстрадурални арахноидни кисти в детска възраст

## Съобщение върху два случая с обзор на литературата

ХР. ЦЕКОВ, С. ГАБРОВСКИ

Клиничен център по неврохирургия, Медицински факултет - София

### Spinal extradural arachnoidal cysts in childhood

#### Report of two cases and review of the literature

CHR. TZEKOV, S. GABROVSKY

Clinical Center of Neurosurgery, University of Medicine - Sofia

**Резюме:** Протрузията на субарахноидни кистозни формации през вродени или придобити дефекти на твърдата мозъчна обвивка е позната в литературата предимно като спинални екстрадурални арахноидни кисти. Изключително рядко се явяват като причина за гръбначно-мозъчна компресия. Досега в литературата са публикувани съобщения за 84 такива случая при средна възраст на пациентите 22 години. Ние представяме два нови случая на 10 и 12-годишни момичета, при които заболяването протича клинично с тежка долна парализация, набелязано сетивно ниво и липсваща възбудна симптоматика. Кистите и при двете деца са със задно странично разположение, като при едно от децата кистозните формации бяха две. И в двата случая на обикновените рентгенографи се намериха данни за хронична спинална компресия (сколиоза, симптом на Елсберг-Дайк, разширен междупрешленен отвор). Нивото на гръбначно-мозъчната компресия бе потвърдено с миелография и КТ. Точна морфологична диагноза не бе поставена предоперативно и в двата случая. След операцията наблюдавахме бързо отзвучаване на неврологичния дефицит.

Спиналните екстрадурални арахноидни кисти са изключително рядка патология с неизяснена и понастоящем етиопатогенеза (19, 27). Публикуваните в литературата досега случаи са 84, като най-възрастният пациент е на 71 години, а най-малкият на 2 1/2 години (8, 9, 16, 19). Предоперативното поставяне на точната диагноза е изключително трудно, както поради атипичното клинично протичане на заболяването, така и от специфичните изисквания по отношение пълноценното изследване на гръбначно-мозъчния канал (10, 11). Поради тези причини описанието на всеки нов случай е принос към търсенето на рационални методи за диагностициране и за изясняване на етиопатогенезата им (6, 20).

#### СЛУЧАЙ 1.

Ф. Н. А., момиче на 10 години, ИЗ. 732/1978 година. От седем месеца се оплаква от затруднено уриниране, а от около един месец и от слабост в долните крайници. В клиниката постъпва с тежка долна па-

**Summary:** The protrusion of subarachnoidal cystic formations through congenital or acquired defects of dura mater is known as spinal extradural arachnoidal cysts. Very rarely they are the cause of cerebrospinal compression. 84 such cases have been so far described in literature, with a mean age of the patients - 22 years. We present two new cases of 10 and 12 years old girls, whose disease advanced clinically with severe lower paraparesis, marked sensory level and absence of excitatory symptoms. The cysts in both children were with dorsolateral localisation and in one of the girls two cysts were found. The usual X-ray in both cases revealed data about chronic spinal compression (scoliosis, symptom of Elsberg-Dyke, dilated intervertebral foramen). Compression level was confirmed by myelography and CT. Definite morphological diagnosis has not preoperatively been made in both cases. Fast abating of the neurological deficit was observed after the operation.

**Key words:** spinal extradural arachnoid cysts, childhood, diagnosis, operative treatment.

The spinal extradural arachnoidal cysts are an exceptionally rare pathology with so far undistinguished etiopathogenesis (19, 27). The cases of spinal arachnoidal cysts published so far in literature amount to 84 with the two cases presented by us. The oldest patient is 71 and the youngest - 2 1/2 years (8, 9, 16, 19). The mean age of the patients is 22 years. The making of the preoperative diagnosis is unusually difficult due to both the atypical clinical course of the disease and to the specific requirements of the contrast study of the vertebral canal (10, 11). That is the reason, the description of each new case is a real contribution to the search of rational methods for making the diagnosis and throwing light upon the etiopathogenesis (6, 20).

#### CASE 1

F. N. A., a girl of 10 yrs. Case history 732(1978). She has had difficult urination for 7 months and weakness in the lower extremities for about a month. At admission she has manifested lower paraparesis and sensory level corresponding to Th6 - 7 dermatome. Lumbar CSF - normal biochemical and cell composition. Disordered CSF circulation according to the tests of Queckenstedt and Stookey. Spondylography - positive symptom of Elsberg-

реза и хипестезия дистално от Th 7 дерматом. Лумбалният ликвор е с нормален клетъчен и биохимичен състав, при данни от пробите на Стукей и Квенщедт за нарушена проходимост на спиналните ликворни пространства. Спондилография - изразен симптом на Елзберг-Дайк на ниво Th5 - Th9 прешлен. Миелографски данни за „стоп“ на контрастната материя, инжектирана лумбално, на нивото на седмия торакален прешлен. Интраоперативно, след ламинектомия на 8, 9 и 10 прешлен, се попадна на две епидурални кисти, видимо некомунициращи със субарахноидните пространства и разположени по задностраничната повърхност на дуралния сак, предимно в ляво. Изследването на пунктата на кистите потвърди наличието на ликвор с нормален клетъчно-белтъчен състав. Отстраняването на кистите и възстановяването на незначителния дефект на дурата се последва от бързо отзвучаване на неврологичната патологична симптоматика и възстановяване на болното дете. Три месеца по-късно се отчете нарастване на сколиозата в областта на ламинектомията, което наложи ортопедичното ѝ коригиране.

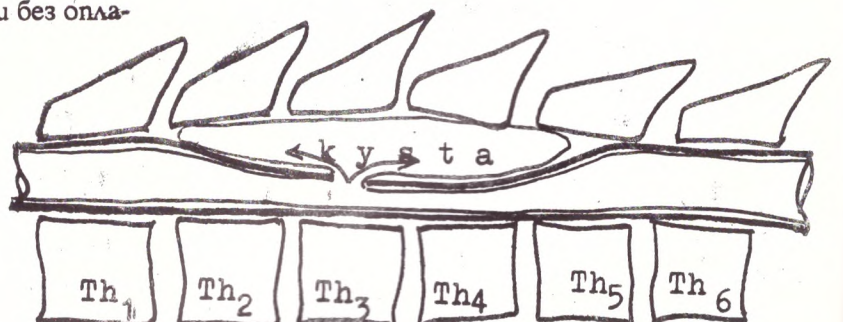
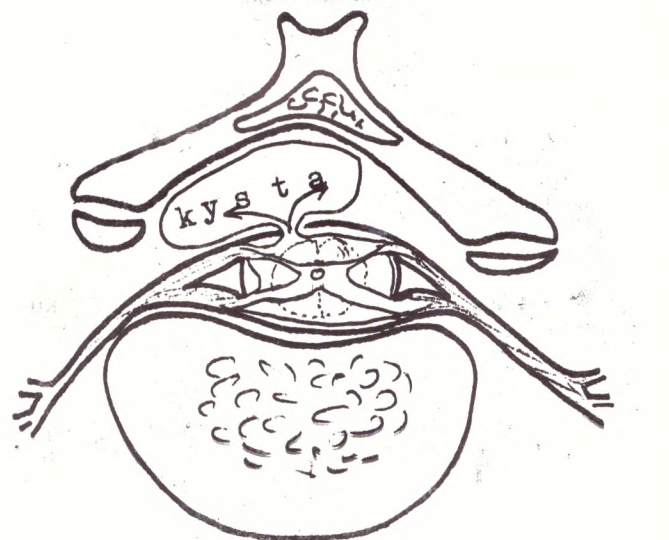
**СЛУЧАЙ 2.**

**Д. Б. К., момиче на 12 години, ИЗ 878/1984 година.** На тримесечна възраст е диагностицирана двустранна тазобедрена луксация лекувана успешно с ортопедичен апарат. Преди една година, на два етапа, е проведено оперативно лечение на двустранна луксация. Поради болки и слабост в долните крайници е насочена към клиниката за диагностично изясняване. При приемането детето е в добро общо състояние при клинични данни за тежка долна парализация със сетивно ниво Th2 дерматом и ретенция на урината. Клинични и рентгенологични данни за сколиоза на гръбначния стълб в торакалната област. Изразен симптом на Елзберг-Дайк на ниво Th2 - 5 прешлени. КТ данни за кистозна формация на същото ниво компримираща дуралния сак в предно-задна посока. Миелография - „стоп“ на контрастната материя с ниво Th5 прешлен. Лумбален ликвор - белтък 0,45 г/л, Еритроц.  $5 \times 10^6$  л., Лейкоц.  $2 \times 10^6$ /л. Интраоперативно се попадна на арахноидна киста (фиг. 1) компримираща дуралния сак по протежение на Th2 - 5 прешлеци. Същата комуницира със субарахноидното пространство посредством овален дефект на твърдата мозъчна обвивка с размери 2x5 мм., разположен странично от средната линия. Шест години по-късно детето е клинически здраво и без оплаквания.

Dyke at the level of Th6 - 9 vertebrae. Myelography - „stop“ of contrast medium at the level of Th7 and broken outlines of the adjacent subarachnoid space. Intraoperatively, after the removal of the arches of 7, 8 and 9 thoracic vertebrae, two cysts were found. They were dorso-laterally localised, dislocating the dural sac and no visible communication with the subarachnoid space was observed. The examination of the cyst content confirmed the presence of cerebrospinal fluid with normal characteristics. The removal of the cysts, attached to the dorso-lateral surface of the dura matter, was followed by a fast recovery of the impaired neurological functions. The control examinations diagnosed increased deformity of the spine at the area of the laminectomy, necessitating referral to an orthopaedic service. Ten years later the patient is with stabilised light scoliosis and normal neurological status.

**CASE 2**

**D. B. K., a girl of 12 yrs. Case history 878 (1984).** At the age of three months she was examined and properly treated for bilateral dislocation of the hip. A year ago she underwent surgical treatment of the dislocation, bilaterally at two stages, due to pain in the lower extremities and progressive deterioration of walking. She was admitted to the hospital with grave lower paraparesis, impossible unaided walking, hypoesthesia at the level of Th2 dermatome and urine retention. Clinical and X-ray data



фиг. 1

## ДИСКУСИЯ

Спиналните екстрадурални арахноидни кисти са известни като казуистически рядка причина за гръбначно - мозъчна компресия, особено в детската възраст (1, 4, 12). Първото описание на тази патология е свързано с името на D. Elsberg, който през 1934 година подробно описва 4 аналогични случая, представляващи 1% от всички случаи на тумори (цит. по 2, 27). A. Fortuna и сътр. намират 16 гръбначно-мозъчни кисти (епидурални - 5, субдурални - 6 и периневрални - 5) от общо 667 болни ламинектомирани по повод спинална компресия (10).

В литературата се срещат различни наименования на тази патология: арахноидни протрузии, менингеални кисти, интраспинално менингоцеле, псевдоменингоцеле, арахноидни дивертикули (5, 12, 26, 30, 31). В действителност се касае за арахноидни кисти сформирани посредством протрузия на арахноидеята през вроген или придобит дефект на твърдата мозъчна обвивка (5, 28). Разполагат се обикновено по задно-страничната повърхност на дуралния сак по протежението на 2 - 6 сегмента (3, 10, 15). В повечето случаи кистите са единични, а в около 1/2 от случаите изпълват и междупрешленния отвор (11). Съчетанието им с други вродени малформации, установяването им в членове на една фамилия, диагностицирането им в ранна детска възраст и др., дават основание на повечето автори да ги разглеждат като вродена патология, дори като част от дизрафичния синдром (23, 25, 26, 30). По отношение патогенетичния механизъм се дискутира възможността да изхождат от резидуални арахноидни кисти в епидуралното пространство (4, 15), от елонгирани арахноидни вили, които аналогично на пахионовите грануляции в парасагиталната област контактуват с епидуралните венозни сплетения (13, 14). Травматичните, постоперативни или постпункционни дефекти на твърдата мозъчна обвивка също имат своето място при обсъждането на някои случаи с епидурални арахноидни кисти (21, 28). Установяването на хемосидерин в кистозното съдържимо също е доказателство в полза на травматичната генеза (1, 4, 11, 24, 28). Около 50% от кистите комуникират свободно със субарахноидното пространство, поради което протичат безсимптомно (17, 20). Появата на клапен механизъм в комуникацията предизвиква тяхното бавно нарастване с развитието на гръбначно-мозъчна компресия. При комунициращите форми белтъчно-клетъчният състав на ликвора обикновено е нормален. Нарастването на размера на некомунициращите кисти е с механизъм аналогичен на останалите ретенционни кисти - транспорт на вода и електролити в посока на по-високата концентрация на белтък и соли. Дистално от зоната на компресия ликворът е с изразена в една или друга степен белтъчно-клетъч на дисоциация (18).

Средната възраст на болните е 22 години, като преобладават случаите от мъжки пол (12, 20, 31). Най-често началните симптоми са дифузни,

about scoliosis at the same level. Manifested symptom of Elsberg-Dyke at the level of Th 2 - 5 vertebrae. Myelographic and CT data - cystic formation, occupying the space and causing „stop“ of the radiopaque matter at the level of Th 5. Lumbar CSF protein 0.45 g/l, Erythrocytes 5.10<sup>6</sup>/l., Leukocytes 2.10<sup>6</sup>/l.. Intraoperatively (Fig. 1), an arachnoidal cysts was established, compressing the dural sac along Th 2 - 5 thoracic vertebrae. The cyst communicated with the subarachnoid space through an oval defect of the dura with size of 2 - 5 mm., localised laterally from the midline. Immediately after the surgical intervention, a fast morbid symptomatics began. The control examination six year later diagnosed a clinically healthy girl.

## DISCUSSION

Spinal extradural arachnoidal cysts are known as a casuistically rare cause for cerebrospinal compression, in childhood in particular (1, 4, 12). A. Fortuna et al. established a total of 16 (epidural - 5, subdural - 6, perineural - 5) cerebrospinal cysts out 667 laminectomies being the reason of spinal compression and J. Elsberg et al. determined them as 1% of all cerebrospinal tumours (acc. 27). The first description of that pathology was associated with the names of J. Elsberg et al., who described four analogical cases in 1934 (acc. 2, 27). The male patients predominated (1, 5). In 70% of the patients the cysts were localised in the middle and distal thoracic segment of the spinal column but cases with over localisations were also described (5, 7, 15, 21).

Various are the names given to the pathology in literature: arachnoid protrusions, intraspinal meningocele, meningeal cysts, arachnoid diverticula, pseudomeningocele (5, 12, 26, 30, 31). In fact, cysts formed as a result from protrusions of arachnoidea through congenital or acquired defect of dura mater are referred to (5,28). The cyst formation is usually localised along the dorsal or dorso-lateral surface of the dural sac (3, 10, 15). The cyst are, more often, single and engage the epidural space along 2 - 6 segments (11). In 1/2 of the cases they fill the intervertebral foramen as well (9, 10). Their combination with other congenital malformations, their diagnosing in other members of one family, their diagnosis in early childhood etc. provided grounds the majority of the authors to discuss them as congenital pathology even as part of the dysraphia syndrome (23, 25, 26, 30). As regards the pathogenetic mechanisms, the possibility of their origination from residual arachnoid cells in the epidural space is discussed (4, 15), as well as from elongated arachnoid villi, which analogically to pachionian granulations in the parasagittal region come in contact with the epidural venous plexuses (13, 14). The traumatic surgical or puncture defects of dura mater play also a certain role in some of the cases (21, 28). The establishment of hemosiderin in the cyst content is also a proof on behalf of the traumatic genesis (1, 4, 11, 24, 28). About 50% of them communicate freely with the subarachnoid space being the reason for their long symptom-free course (17, 20). The occurrence of valve mechanism in the communication causes their slow growth with advancing of cerebrospinal

трудно локализуеми болки в гръбнака създаващи дискомфорт и свързани с компресията упражнявана върху задните структури на гръбначния мозък, периоста и ставните капсули. Сравнително рядко болките имат изразен радикулерен характер (11). Прогресиращата гръбначно-мозъчна компресия води до затруднения в походката и контрола на тазовите резервоари. Често пъти изразения моторен дефицит контрастира с дискретни сетивни промени. При около 1/3 от болните оплакванията имат ремитиращ характер и в продължение на години се лекуват за мултиплена склероза, ревматизъм, дегенеративни, възпалителни и други заболявания (19, 21). От първите симптоми до поставянето на окончателната диагноза изминават средно 36 месеца (7, 27). На обикновените рентгенографи в областта на кистите гръбначно-мозъчния канал е разширен, гъбите са ерозирани и изместени дорзално, а педиклите им стеснени. Честа находка е сколиозата и дилатацията на междупрешленния отвор (7, 11). Наличието на свободна комуникация със субарахноидните пространства прави възможно в около 30% от случаите директно изпълване на кистата с контрастно вещество при миелографското изследване (6, 11, 24, 28). При насочено провеждане на изследването директното контрастиране на кистата може да се постигне в над 50% от случаите, а съчетаването му с КТ позволява прецизното проучване на патологичния процес (13). С въвеждането на ядрено-магнитния резонанс (ЯМР) традиционните инвазивни диагностични методи постепенно ще бъдат изместени (6, 7, 13).

Лечението на клинично изявените случаи е оперативно като цел на оперативната интервенция е отстраняването на арахноидната протрузия и ликвидирането на дефекта в твърдата мозъчна обвивка (23, 31). Правилно проведеното оперативно лечение се последва от бързо нормализиране на неврологичния статус. Рецидиви са познати само при болни с множествени кисти (9, 20). При някои от болните се налага допълнително лечение по отношение трудно повлияващите се деформации на гръбначния стълб (1, 15).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Освен с казуистичната си рядкост представените от нас случаи се характеризират със сравнително ранната възраст и принадлежността си към женския пол. По отношение на клиничната картина прави впечатление липсата на интермитентност в оплакванията, липса на болков синдром, тежък моторен и сетивен дефицит. Ранната възраст, липсата на травматични и ятрогенни моменти, съпътстващата и в двата случая сколиоза при рентгенови данни за хронична компресия ни дава основание да приемем вродения характер на заболяването при тези случаи. Предварително определяне на видовата диагноза не бе постигнато поради несъвършенството на прилаганите диагностични методи и ненасоченото провеждане на изследванията.

compression. In the communicating forms, the protein-cellular composition of the cerebrospinal fluid is, most frequently, normal. The growth of the size of non communicating cysts is with a mechanism analogical to that of all other retention cysts - transport of water and electrolytes towards the higher concentration of protein and salts. The cerebrospinal fluid, distally from compression, is with protein/cellular dissociation manifested to various degrees (18).

The initial symptoms are, most frequently, diffuse, difficult to localise pain in the spine, creating discomfort and associated with the compression on dorsal structures of the spine, periosteum and joint capsules. The pain, rather rarely, has manifested radicular character (11). The progressing cerebrospinal compression leads to difficult walking and control of pelvis reservoirs. Very often the pronounced motor deficit contrasts with the discreet disturbances in sensitivity. In about 1/3 of the patients the complaints are with a remittent character and they are treated for years for multiple sclerosis or some diseases (19, 21). An average of 36 months (7, 27) elapse from the first symptoms to the making of the final diagnosis. The vertebral canal is dilated, the arches eroded and shifted dorsally and the pedicles constricted on the usual roentgenographies in the region of the cyst. Scoliosis and dilatation of intervertebral foramen are frequent findings (7, 11). The existence of free communication with subarachnoid space makes possible the direct filling with radiopaque matter during myelographic examination in about 30% of the cases (6, 11, 24, 28). During purposeful examination, the direct contrast of the cyst may be achieved in over 50% of the cases and its combination with CT allows the precise study of that pathology (13). With the introduction of magnetic resonance image (MRI), the traditional invasive diagnostic techniques will gradually be replaced (6, 7, 13).

The treatment of clinically manifested cases is surgical, the aim of the surgical intervention being the removal of the arachnoid protrusion and elimination of the defect in dura mater (23, 31). The properly performed surgical treatment is followed by a fast improvement of the neurological status. Recurrences have been reported only in patients with multiple cysts (9, 20). Some of the patients need additional treatment because of spinal deformities (1, 15).

## CONCLUSION

The cases presented by us are characterised with a relatively early age and predomination of the female cases in addition to their casuistic rarity. The absence of intermitence in the complaints and definite pain syndrome on the background of severe motor deficit impressive from the clinical picture. The relatively early age, absence of traumatic moments in the past history, concomitant luxatio coxae in the first case and scoliosis with X-ray data about chronic compression are a good evidence to admit the congenital character of the disease of these patients. Preoperative making of the exact diagnosis has been attained due to the non-purposeful use of the diagnostic methods.

## ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

1. **Adelstein, L.:** Spinal extradural cyst associated with kyphosis dorsalis juvenilis. J. Bone Joint Surg. 23, 1941, 1: 93 - 101.
2. **Bergland R.:** Congenital intraspinal extradural cyst. Report of three cases in one family. J. Neurosurg. 28, 1968, 3: 495 - 499.
3. **Buccu, M., McGillicuddy, J.:** Spinal extradural meningeal cyst that contain nerve fibers. Case report. Neurosurgery 21, 1987, 3: 411 - 413.
4. **Cloward, R.:** Congenital spinal extradural cyst. Case report. Ann. Surg. 186, 1968, 3: 861 - 864.
5. **Congia, S., Corradu, M., Tronci, S., Nurci, G., Flashi, A.:** Myelographic and MRI appearances of a thoracic spinal extradural arachnoid cyst of the spine with extra- and intraspinal extension. Neuroradiology 34, 1992, 2: 444 - 446.
6. **Dastur, H.:** The radiological appearances of spinal extradural arachnoid cyst. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 1963, 3: 231 - 235.
7. **Delodovici, L., Baruzzi, F., Bonaldi, G., Dario, A., Mara, A., Mercury, A.:** Spinal arachnoid cysts: Neuroradiological findings, clinical presentation and outcome of 11 cases. J. Neurol., Suppl. 1, vol. 21, 1994, 82 - 83.
8. **D'Haens, J., Noterdam, J., Gerard, G., Baleriaux, O., Brotchi, J.:** Thoracic spinal epidural cysts. Surg. Neurol., 27, 1987, 3: 264 - 268.
9. **Ersahin, Y., Yildizhan, A., Seber, N.:** Spinal extradural arachnoid cyst. Child's Nerv. Syst. 9, 1993, 3: 250 - 252.
10. **Fortuna, A., La Tore, E., Ciapetta, P.:** Arachnoid diverticula. A unitary approach to spinal cysts communicating with the subarachnoid space. Acta Neurochir. (Wien) 39, 1977, 3-4: 259 - 268.
11. **Gortvai, P.:** Extradural cysts of the spinal canal. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 1963, 3: 223 - 230.
12. **Goya, L., Russell, N., Benoit, B., Belander, J.:** Intraspinal cysts. A classification and literature review. Spine 12, 1987, 3: 209 - 213.
13. **Isu, T., Iizuka, T., Iwasaki, Y., Nagashima, M., Akino, M., Abe, H.:** Spinal cord herniation associated with an intradural spinal arachnoid cyst diagnosed by MRI. Neurosurgery 29, 1991, 1: 137 - 139.
14. **Kamata, M., Satomi, S., Hirabayashi, K., Ueno, M., Asazuma, T., Fujimira, Y.:** A congenital spinal arachnoid diverticulum expanded into the retropleural cavity. A case report and short literature review. Spine 17, 1992, 6: 854 - 857.
15. **Kendal, B., Valentine, A., Keis, B.:** Spinal arachnoid cysts. Clinical and radiological correlation with prognosis. Neuro-radiology 22, 1982, 3: 225 - 231.
16. **Kim, K., Weinberg, P.:** MRI of a spinal extradural arachnoid cysts. Surg. Neurol. 26, 1986, 3: 249 - 252.
17. **Lake, P., Minckler, Scalan, R.:** Spinal epidural cyst - theories of pathogenesis. Case report. J. Neurosurg. 40, 1974, 6: 774 - 778.
18. **Lombardy, G., Morello, G.:** Congenital cysts of the spinal membranes and roods. Br. J. Radiol. 36, 1963, 2: 197 - 205.
19. **Masuzawa, H., Nakayama, H., Shitara, N., Suzuki, T.:** Spinal cord herniation into a congenital extradural arachnoid cysts causing Brown-Sequard syndrome. Case report. J. Neurosurg. 55, 1981, 5: 983 - 986.
20. **McGrum, C., Williams, B.:** Spinal extradural arachnoid pouches. J. Neurosurg. 57, 1982, 4: 849 - 852.
21. **Molloy, C., Jones, N.:** Arachnoid cyst presenting as an extradural hematoma. Brit. J. Neurosurg. 5, 1991, 6: 635 - 637.
22. **Nugend, G., Odom, G., Woodhall, B.:** Spinal extradural cysts. Neurology 9, 1969, 4: 397 - 406.
23. **Palmer, J.:** Spinal arachnoid cysts. Report of six cases. J. Neurosurg. 41, 1974, 6: 738 - 745.
24. **Padovani, R., Tognetti, F., Landalio, S., Servadey, F., Giast, G.:** Multiple pseudomeningocele enlarging within vertebral bodies. Surg. Neurol. 20, 1983, 3: 291 - 293.
25. **Rabb, C., McComb, J., Raffel, C., Kennedy, J.:** Spinal arachnoid cysts in the paediatric age group: an association with neural tube defects. J. Neurosurg. 77, 1992, 3: 369 - 372.
26. **Raja, I., Hankinson, J.:** Congenital spinal arachnoid cysts. Report of two cases and review of literature. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33, 1970, 2: 105 - 111.
27. **Rengachary, S., O'Boynik, P., Karlin, C., Batnitzky, S., Price, H.:** Intrasacral extradural communicating arachnoid cysts. Case report. Neurosurgery 8, 1981, 2: 236 - 240.
28. **Sklar, E., Quencer, r., Green, B., Motalvo, B., Post, M.:** Complications of epidural anaesthesia: MR imaging of abnormalities. Radiology 181, 1991, 3: 549 - 554.
29. **Stechison, M., Hendrick, E., Cohen, F. O.:** Spinal extradural arachnoid cysts. Pediat. Neurosc. 15, 1981, 1: 36 - 39.
30. **Strang, R., Tori, D.:** Congenital thoracic extradural cysts. Acta Neurochir. 9, 1961, 3 - 4: 433 - 439.
31. **Wise, B., Foster, J.:** Congenital spinal extradural cyst. Case report and review of the literature. J. Neurosurg. 12, 1955, 4: 421 - 427.

*Адрес за кореспонденция:*

д-р Хр. Цеков, к. м. н.  
 Клиника по неврохирургия  
 Университетска Александровска болница  
 ул. Г. Софийски 1  
 1431 София  
 България

*Address for correspondence:*

Chr. Tzekov, M. D.  
 Department of Neurosurgery  
 University Alexander Hospital  
 1, G. Sofijski str.  
 1431 Sofia  
 Bulgaria

## Трансплантирането на допаминсинтезиращи клетки - надежда при лечението на идиопатичния паркинсонов синдром (Обзор)

ХР. ЦЕКОВ\*, В. БУСАРСКИ\*, Б. СТАМЕНОВ\*\*

\*Клиника по неврохирургия, Университетска Александровска болница - София

\*\* Първа неврологична клиника, Университетска Александровска болница - София

## Transplantation of Dopamine-Producing Cells: a New Hope in Idiopathic Parkinson Syndrome (Review)

CH. TZEKOV\*, V. BUSARSKY\*, B. STAMENOV\*\*

\*Department of Neurosurgery, University Alexander Hospital, Sofia

\*\*First Neurological Clinic, University Alexander Hospital, Sofia

Паркинсоновият синдром все още е с неизяснена етиология при голям брой от случаите, въпреки че патогенетичните механизми са сравнително добре проучени. Последните се свеждат до дегенерация на допаминсинтезиращите неврони на субстанция nigra с последващо снижаване нивото на допамин в опашатото ядро (22, 27). Това предопределя насоката на терапевтичните усилия към създаването на нова в качествено отношение субституираща терапия. Потвърждение за правилността на така провежданата тактика са успехите постигнати през последните години с въвеждането на L-допа лечението (27, 38, 64, 66). Качествен скок в тази насока представляват и нашумелите напоследък опити за трансплантиране на допаминсинтезиращи тъкани в централната нервна система (43, 45, 57, 64).

Първите съобщения за успешно проведена при клинични условия невротрансплантация осмислиха едновековната експериментална дейност, чиито основи са свързани с имената на W. Thomson (1890); Del Conte (1890) S. Saltikov (1905); F. Tello (1911); Ramon y Gayal (1928) (32, 43). Особен интерес в тази насока представляват изключително удачните модели на паркинсоновия синдром, известни в литературата като 6-OHDA и MPTP модели (9, 11, 12). През 1945 година H. Grene и H. Arnold доказват, че ембрионалните и неопластичните клетки се прихващат значително по-добре в сравнение със зрелите и добре диференцирани тъкани (цит. по 18). В серия опити A. Bjorklund и сътр. постигат сериозни успехи в проучването и обективизирането на дейността на холинергичните и допаминергичните системи (5, 6, 7, 8). Сравнителните

The Parkinson syndrome is still with uncertain etiology in the great number of cases although the pathogenetic mechanisms are relatively well studied. In general, the latter involve destructions of dopamine-synthesizing neurons of substantia nigra with a following reduction of dopamine in the caudate nucleus (22, 27). That destined the trend of the therapeutic efforts to the creation of qualitatively new substitutive substance. The success attained during the last several years with the introduction of L-dopa treatment appears to support the correctness of the tactics adopted (27, 38, 64, 66). A qualitative leap in that aspect are the attempts at transplantation of dopamine-synthesizing tissues in the central nervous system so widely discussed in the mass media lately (43, 45, 57, 64).

The first communications about neurotransplantation under clinical conditions gave a meaning of one century experimental activity, whose fundamentals were associated with the names of W. Thomson (1890); S. Saltikov (1905); Del Conte (1890); F. Tello (1911); Ramon Y Gayal (1928) (32, 43). The phenomenally successful models of Parkinson syndrome, known in literature as 6-OHDA and MPTP models, are of significant interest in this experimental activity (9, 11, 12). In 1945, H. Grene and H. Arnold proved that the embryonal and neoplastic cells were transplanted far better as compared with the mature and well differentiated tissues (18). In a series of experiments A. Bjorklund et al. attained excellent results in the study and objectivization of the activity of cholinergic and dopaminergic systems (5, 6, 7, 8). Comparative studies in healthy animals and animals with transplanted cholinergic tissue confirmed the functional equivalence of dopaminergic transplant and the intact corpus striatum (10). An „immunologic privilege“ of CNS, whose

проучвания при здрави животни и при животни с трансплантирана холинергична тъкан потвърдиха функционалната равностойност на допаминергичния трансплантат и интактния corpus striatum (10). В процеса на експериментиране се достигна и до установяването на известната „имунологична привилегированост“ на ЦНС, чието право на съществуване и в момента е обект на дискусии (16, 39, 48, 51). Идеята за клинично прилагане на невротрансплантацията като метод на лечение на паркинсоновата болест принадлежи на М. Perlov и сътр., които с категоричност доказват благоприятното повлияване на нарушената моторика при експериментални модели посредством невротрансплантация (44).

Първите опити при клинични условия са дело на Е. Backlund и сътр. и О. Lindval и сътр. (4, 29). По-късно се появиха и редица други съобщения, което създаде условия за обобщаване на получените резултати (2, 12, 13, 25, 34, 35, 40, 60). По отношение подбора на болните подходящи за реципиенти се поставят следните условия: да са на възраст от 35 до 65 години, да нямат деменция и тежки психични промени, началото на заболяването да е след навършване на 25 годишна възраст, да липсват данни за мултицентричност на дегенеративните промени, да са налице поне два от основните симптоми на заболяването и да са изчерпани напълно възможностите на медикаментозното лечение (41, 42, 45, 48). По отношение на трансплантата се предявяват следните основни изисквания: да изхожда от жизнена тъкан в определен стадий на диференциация, да произвежда, кумулира и освобождава допамин, да не предизвиква възпалителни реакции и прояви на несъвместимост от страна на реципиента (16, 41, 43, 47). На тези изисквания отговарят ембрионалната мозъчна тъкан (от човешки или животински произход), параневралната тъкан (медула на надбъбрек, шиен ганглий), тъканните култури (от туморна тъкан или създадената чрез генно инженерство) (12, 21, 25, 30, 33). До този момент в литературата има съобщения за над 200 оперативни намеси от този тип, но сравняването на резултатите е изключително трудно поради различията в подбора на трансплантата и реципиент, техника на имплантиране и обработка на тъканите и т. н. (13, 47). Дискусии се водят по отношение на предварителната обработка на трансплантата и избора на място за неговото имплантиране (20, 44). Повечето автори предпочитат той да бъде раздробен на късчета с размери 2/3/3 мм, респективно 1 - 3 мм<sup>3</sup> с общо тегло 0,8 - 1,0 грама (2, 43). При всяка интервенция се отделя едно от късчетата трансплантата за контролно изследване на качествата на донорната тъкан (11, 35). До момента на имплантирането тя се съхранява в стерилен физиологичен разтвор при стайна температура (42, 54). При стереотаксичните техники, предпочитани от някои автори заради опростеното техническо изпълнение, трансплантата се

right of existence is an object of discussion even in the moment, has been established during the experiments (16, 39, 48, 51). The idea of clinical application of neurotransplantation as a method of treatment of Parkinson disease belongs to M. Perlov et al., who definitely proved the favorable effect on the disordered motoricity in the experimental models by neurotransplantation (44).

The first experiments under clinical conditions were achievements of E. Backlund et al. and O. Lindval et al. (4, 29). Later on, a series of other communications appeared thus allowing a summary of the results obtained (2, 12, 13, 25, 34, 35, 40, 60). Regarding the selection of the patients suitable for recipients, they should meet the following requirements: a) patient's age should range between 35 and 65 years; b) they should have no dementia and grave psychic deviations; c) the onset of the disease should be after the age of 25; d) no data about multicentricity of the degenerative changes should be present; e) the effect of medicamentous treatment should be completely exhausted (41, 42, 45, 48). The following criteria should be met with regards to the transplant: a) to originate from viable tissue in a certain stage of differentiation, b) to produce, accumulate and release dopamine, c) not to induce inflammatory reactions and rejection symptoms by the recipient (16, 41, 43, 47). The following tissues meet these requirements: embryonal brain tissue (of human or animal origin), paraneural tissue (adrenal medulla, cervical ganglion), tissue cultures (from tumor tissue or genetically produced tissue culture) (12, 21, 25, 30, 33). Communications about 200 surgical interventions of that type are available so far in the literature where the donor tissue used was mainly from the adrenal and embryonal brain (13, 47). Discussions are going on with a view to the pretreatment of the transplant and the choice of implantation site (20, 44). The majority of the authors prefer the fragmentation of the transplant to pieces with sizes 2/3/3 mm 1-3 mm 3 respectively, with a total weight of 0.8-1.0 g (2, 43). One fragment of the transplant is preserved from each operation for further study of the properties of the donor tissue (11,35). Till the moment of implantation, the tissue is stored in sterile physiological solution at room temperature (42, 54). In stereotaxic techniques, preferred by some authors because of the simplified technical performance, the transplant is treated with enzymes and transformed into emulsion. That emulsion is injected into the recipient via microcannula (23, 24, 29). P. Brundin et al., in their experimental activity, prefer gestation age of the embryo-donor, about 6.5 - 11 weeks (9). I. Madrazo et al. developed a technique for obtaining chromaffin tissue from the ventral mesencephalic region (35). Adrenal transplant is taken from the medulla of the gland by lumbotomy at the same stage and pre-examination of the functional potentialities of both adrenals (43). The implantation site preferred in the individual experimental studies proved to be putamen (9, 29), caudate nucleus (4, 35) or corpus striatum (19, 44), with preference, as a rule, of the ipsilateral side of the clinical symptoms though the effect has always been bilateral in the cases observed (44, 67).

The surgical techniques, applied by the individual

обработва с ензими и се превръща в емулсия. Последната се инжектира в приемника посредством микроканюла (23, 24, 29). Р. Brundin и сътр. предпочитат гестационната възраст на ебрионадарител да бъде около 6,5 - 11 седмици (9). I. Madrazo и сътр. разработват техника за получаване на хромафинна тъкан от вентралната мезенцефална област (35). Трансплантата от надбъбрек се взема от медулата на жлезата, след лумботомия на същия етап и предварително изследване на функционалните възможности на двете надбъбречни жлези (43). Предпочитано място за имплантиране при различните експериментални проучвания се явява путамена (9, 29), опашатото ядро (4, 35) или ивичестото тяло (19, 44). По принцип се предпочитат ипсилатералната на клиничните прояви страна, независимо че повлияването в наблюдаваните случаи е било винаги двустранно (44, 67).

Оперативните техники, предлагани от отделните автори и колективи, имат следните общи пунктове: болният е в обща анестезия, с изключение на болните, при които се прилага стереотаксична техника. Когато се прави автотрансплантация на надбъбречната тъкан, болният е в странично положение, а във всички останали случаи е по гръб с леко ротирани странично глава. Краниотомията е с четири фрезови отвърстия разположена пред коронарния шев. Пунктира се челния рог на страничния вентрикул като някои автори имплантират вентрикулен катетър съчленен с подкожен резервоар с оглед постоперативното проследяване нивото на допамин в ликвора (43, 52). По хода на вентрикулна игла с помощта на микроскоп се прониква в челния рог на страничния вентрикул. С микроневрхирургична оперативна техника се издълбава в главата на опашатото ядро, непосредствено пред отвора на Монро, кухина с формата на куб, чиито стени са с дължина около 5 мм. В кухнята се поставят късчетата трансплантат, като същите се прикриват с помощта на обикновени клипси (35), специално изработени танталови клипси (43), конци 7/0 или фибриново лепило (2). От особена важност е фрагментите да останат ликвородопирни, дори в случаите, при които фиксирането е осъществено с помощта на хемостатична гъба (13). Липсата на контакт с ликвора, според някои автори е причина за неуспеха на повечето трансплантации проведени по стереотаксичен начин (7). На 24-ия час след интервенцията се провежда компютърно-топографски контрол. Клинична оценка на състоянието на болния се прави предоперативно и на всеки три месеца в постоперативния период (52, 65). Медикаментозното лечение се преустановява няколко часа преди началото на операцията и се възобновява на втория или третия ден след нея. В продължение на три седмици сред трансплантацията се запазват обичайните медикаментозни дози. Дискутира се необходимостта от прилагането на имunosупресивно лечение. Досега не са съобщавани случаи, при

authors and teams have the following common points: The patient is under general anesthesia, with the exception of the patients to whom stereotaxic technique is applied. The patient is in lateral position during autotransplantation of adrenal tissue and in all other cases - on his back with slightly laterally rotated head. After craniotomy the anterior horn of the lateral ventricle is punctured. Some authors implant a ventricular catheter combined with a subcutaneous reservoir for postoperative follow-up of dopamine level in the cerebrospinal fluid (43, 52). The anterior horn of the lateral ventricle is penetrated, after a minimal incision of the cortex, via a microscope along the ventricular needle (catheter). A cavity in the form of cube, with sides about 5 mm long is excavated in the head of the caudate nucleus just in front of Monro's foramen. Transplant fragments are deposited in the cavity and attached by ordinary clips (35), specially made tantalum clips (43), threads 7/0 or fibrin glue (2). It is very important for the fragments to be submerged in cerebrospinal fluid even in the cases when the fixation is realized via a hemostatic sponge (13). The absence of contact with the CSF, according to some authors, is the cause of the failure of the majority of the transplantations performed via stereotaxic mode (7). CT control is obligatory by the 24th hour after the intervention. The clinical evaluation of the status of the patient is made pre-operatively and every three months during the postoperative period (52, 65). The medicamentous treatment is discontinued several hours prior to the initiation of the surgical intervention and resumed on the second or third post-operative day. The usual medicamentous doses are kept for the first three weeks after the intervention. The necessity of immunosuppressive treatment is still discussed. So far no cases of rejection of the transplant have been reported regardless of its origin. In spite of all those facts, I. Madrazo et al. recommend the inclusion of cyclosporin (2 mg/kg) and prednisone (15 mg/kg) daily in the post-operative therapy (35, 55).

W. Freed et al. first suggested the idea of using the medulla of the adrenals as transplant (17, 18). Their suggestion was supported by many studies and experiments proving that the cells of adrenal medulla produce catecholamines and when isolated in tissue culture, may acquire a morphological structure resembling that of the neuron (60, 67). On the other hand, the autotransplantation does not provoke religious, moral and immunologic problems (29, 36, 57).

The results from the initial experiments were discouraging in spite of their short lasting effect (1, 4, 29). The first four patients operated by E. Backlund et al., have influenced a short reduction of the disease symptoms. Of certain interest is the fact that the progressive deterioration of the state, characteristics for the disease, was not observed in those patients within the following five years (4, 36). Even more discouraging were the results of O. Lindvall et al., who implanted cells from the medullary tissue in the putamen via stereotaxic technique (6, 30). Almost in parallel, the team of I. Madrazo showed two young patients with autotransplantation of adrenal tissue under visual control, with an excellent effect dur-



които да е наблюдавано отхвърляне на трансплантата, независимо от неговия произход. Въпреки това L. Madrazo и сътр. първи достигат до идеята за използване медулата на надбъбречната жлеза като трансплантат (17, 18). Тяхното предложение е подкрепено от редица изследвания и експерименти, доказващи че клетките на надбъбречната медула произвеждат катехоламини, а изолирани в тъканна култура придобиват морфологичната структура на неврона (60, 67). От друга страна автотрансплантацията не предизвиква религиозни, морални и етични проблеми (29, 36, 57). Резултатите от първоначалните опити не са окуражаващи, въпреки отчитането на краткотраен ефект (1, 4, 29). Първите четири болни, оперирани от E. Backlund и сътр. получават краткотрайно редуциране на болестната симптоматика. Интерес представлява и фактът, че в следващите пет години при тези болни не се наблюдава обичайното за болестта прогресивно влошаване на състоянието (4, 36). По-обезкуражаващи са резултатите на O. Lindvall и сътр., които със стереотаксична техника имплантират клетки от медуларната тъкан в путамен (6, 30). Почти по същото време колективът на I. Madrazo демонстрира двама болни с автотрансплантация на надбъбречната тъкан под визуален контрол с отлично повлияване в продължение на около една година (34). Принципната разлика по отношение на оперативната техника прилагана от първите двама автори е в осигуряването на свободен достъп на ликвора до фрагментите. На състояния се в Рочестър Втори международен симпозиум по трансплантация на ембрионална нервна тъкан се съобщават редица случаи на болни, повлияни благоприятно от автотрансплантация, но в заключителните дебати се подчертава, че бъдещето принадлежи на ембрионалната донорна тъкан. G. Allen и сътр. проучват обстойно оперираните от тях 18 болни, като при всички болни е наблюдавано отчетливо клинично подобрение през първата година на проследяване. След този период се отчита обикновено липсата на влошаване в сравнение с предоперативна статус (2). Същите автори намират, че подобрението е по-отчетливо изразено при болните под 50-годишна възраст.

Засега не е намерено научно обяснение за задоволителния терапевтичен ефект, предизвикан от автотрансплантацията на надбъбречна тъкан (15, 41). В практиката е известен феномен на редуциране на екстрапирамидните прояви след механична деструкция на главата на опашатото ядро. Допуска се и възможността от известно потенциране на ефекта от комулираните в предоперативния период медикаменти. Известно е също така, че надбъбречните хромафинни клетки синтезират енкефалини, съдово активни полипептиди, невротензин и други пептиди, чието въздействие върху ЦНС е неизяснено и поради това - трудно предсказуемо. От друга страна, провеждането на такъв вид интервенция е свързано с необходимостта от продъл-

ing almost a whole year (340). The fundamental difference in the surgical technique, applied by the first two authors, was in guaranteeing of free access of the cerebrospinal fluid around the fragments. At the Second International Symposium of Transplantation of Embryonal Nervous Tissue in Rochester in 1987, numerous cases were reported of patients favourably affected by autotransplantation but in the final discussion it was stressed that the future would belong to the embryonal donor tissue. G. Allen et al. thoroughly studied all 18 patients operated by them. Distinct clinical improvement was observed in all patients for about one year and later no progressive deterioration was reported as compared with the preoperative status (2). The same authors share the opinion that the improvement was better manifested in patients over the age of 50.

No scientific explanations of the therapeutic effect, induced by the autotransplanted adrenal tissue has so far been presented (15, 41). The phenomenon of reduction of the extrapyramidal symptoms after the destruction of the head of the caudate nucleus is well known in practice. Potentiation of the effect of cumulation of the drugs during the preoperative period is also assumed. It is also well known that the adrenal chromaffin cells synthesize also enkefalines, vasoactive polypeptides, neurotensin and some other peptides whose effect on CNS is still not clear, hence it is difficult to prove. On the other hand, such kind of intervention is associated with long-lasting anesthesia which is highly risky for the predominating group of elderly patients. Furthermore, the risk of the degenerative injuries of the chromaffin tissue, per se, is real in that age group. All those facts, and a short term and not always definite effect make that method of treatment unacceptable and risky (41, 60).

The transplantation of embryonal brain tissue is preferable both from theoretical and experimental point of view (1, 5, 12). The revival of its application is associated, primarily, with the threat of eventual immunologic problems, organizational difficulties and religious prohibitions (11, 50, 54, 60). The present observations, in fact, exclude the risk of the reaction of tissue incompatibility in transplantation of homologous nerve tissue and guarantee survival of the transplant over 6 months (6, 54, 55). I. Madrazo et al. reported an exceptionally good in one and good effect in another two patients operated by them. Unilateral transplantation of embryonal homologous tissue under visual control was performed in all three cases (35). The author's team recommends this method of choice in elderly patients. E. Zager et al. rounded up the impressions of these authors that the younger the donor and the recipient in particular - the more encouraging the results (67). Embryo age is of particular importance for the application of the stereotaxic operation technique, because of the higher capriciousness of the emulsified versus the fragmented tissue of the transplant (6, 12, 31, 32). N. Tulipan complemented that opinion that the young age guarantees a better blood supply, trophicity, resistance to hypoxia and traumas, as well as greater possibilities of proliferation and functional activity. He summarized the problems, shared by the other authors as well, associated

жителна анестезия, което е особено рисковано за преобладаващия контингент от възрастни болни, още повече, че при тях е реален и рискът от дегенеративни увреждания на самата хромафинна тъкан. Всичко това, при наличието на един краткотраен и не винаги осигурен ефект, прави този метод на лечение неприемлив и рискован (41, 60). Трансплантирането на ембрионална мозъчна тъкан е за предпочитане както от теоретична, така и от експериментална гледна точка (1, 5, 12). Въздръжането от нейното прилагане е свързано предимно със страха от евентуални имунологични проблеми, организационни затруднения и религиозни забрани (11, 50, 54, 60). Досегашните наблюдения практически изключват опасността от реакции на тъканна несъвместимост при имплантирането на хомоложна нервна тъкан и осигуряват преживяемост на присадката над 6 месеца (6, 54, 55). I. Madrazo и сътр. съобщават за изключително добро при един и добро повлияване при други двама оперирани от тях болни. И в трите случая е проведено едностранно трансплантиране на ембрионална хомоложна тъкан под визуален контрол (35). Същият авторски колектив препоръчва този метод на трансплантация като избран при по-възрастните пациенти. E. Zager и сътр. допълват впечатленията на предните автори, че колкото по-млади организми са донорът и особено реципиента, толкова по-обнадеждаващи са резултатите (76). Възрастта на ембриона е от особена важност при прилагането на стереотаксична техника, поради по-голямата капризност на емулгираната спрямо фрагментираната тъкан на трансплантата (6, 12, 31, 32). N. Tuliran допълва, че по-младата възраст гарантира по-добро кръвоснабдяване, трофика, устойчивост на хипоксия и травми, както и безспорно по-големи възможности за пролиферация и функционална активност. Той обобщава проблемите, свързани с множество религиозни, юридически и морални забрани (57). Не се изключва напълно и възможността за тъканна несъвместимост, като редица автори смятат, че изходът е в създаването на тъканни култури (57, 58, 59, 61).

През 1993 година беше съобщено за изолирането на невротрофичен фактор - GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) (28), който избирателно съдейства за преживяване на допаминергичните неврони в клетъчни култури (67). Според нас неговото използване при трансплантациите на допаминергични клетки вероятно ще гарантира по-трайния им ефект. Невротрофичните фактори са твърде големи протеинови молекули, за да преминат през кръвно-мозъчната бариера и вероятно методите за трансплантиране на нервна тъкан ще решат проблемите при внасянето им в мозъка. Ние сме убедени в добрите перспективи на съчетаването на тези два експериментални метода на лечение на Паркинсоновата болест. Днес има безспорни експериментални и клинични потвърждения на възможността да се повлияе симпто-

with religious, legal and moral prohibitions and restrictions (57). The tissue incompatibility cannot fully be excluded as many authors think that the outcome is in the creation of tissue cultures (57, 58, 59, 61).

In 1993 it has been reported that a neurotrophic factor was derived. The glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) (28) selectively helps the dopaminergic neurons to survive in cell cultures (67). In our opinion its use in transplanting dopaminergic cells will probably guarantee their lasting effect. Neurotrophic factors are rather big protein molecules and cannot pass through the blood-brain barrier so it seems likely that the methods of transplanting neural tissue will solve the problems of introducing them into the brain. We believe that combining these two experimental methods is very promising for treatment of the Parkinson disease.

At present there are indisputable experimental and clinical support to the possibility of affecting the symptoms of Parkinson disease via transplantation of dopamine-synthesizing tissues (8, 54, 56). So far, the embryonal brain tissue appears to be the most prospective donor but the future, no doubt, belongs to the selectively created tissue culture (49, 55). In addition to the problems of moral, ethic, legal and religious character, there are some other problems which remain in the background. Such problems are the immunological barrier, the possibility of uncontrolled proliferation of the transplant, the interaction among the various proliferated cells and the surrounding brain structure, etc. (27, 53, 57, 67). It could be concluded that at present, the neurotransplantation is a hope for the treatment of patients with Parkinson disease refractory to medicamentous treatment and the role of that method within the total complex of therapeutic measures will be determined in the future.

матиката на болестта на Паркинсон посредством трансплантирането на допамин-синтезиращи тъкани (8, 54, 56). Засега най-перспективна като донор се явява ембрионалната мозъчна тъкан, но бъдещето безспорно принадлежи на селективно създадени тъканни култури (49, 55). Освен проблемите от морален, етичен, правен и религиозен характер съществуват и други, които засега остават в сянка. Такива са имунологичната бариера, възможността за неконтролно разрастване на трансплантата, взаимоотношението между различните пролиферирани клетки и заобикалящите ги мозъчни структури и т. н. (27, 53, 57, 67).

В заключение може да се каже, че понастоящем невротрансплантацията е една надежда за рефрактерните на медикаментозно лечение болни с паркинсонизъм, а мястото на този метод в общия комплекс терапевтични мерки ще определи бъдещето.

#### ЛИТЕРАТУРА - REFERENCES

1. Ahlskog J. E.: Cerebral transplantation for Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Mayo Clinic Proceedings*. 68(6), 1993, 578 - 591.
2. Allen G., Burns S., Tulipan N., Parker R.: Adrenal medullary transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease. *Arch. Neurol* 46, 1989, 487 - 491.
3. Bakay R. A.: Central nervous system grafting: animal and clinical results. *Stereotactic & Functional Neurosurgery*. 58(1-4), 1992, 67 - 78.
4. Backlund E., Grandberg P., Hamberger B. et al.: Transplantation of adrenal medullary tissue of striatum in parkinsonism. *J. Neurosurg*. 62, 1985, 169 - 173.
5. Bjorklund A., Dunnett S., Stenevi U., Levis M. et al.: Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants. *Brain Res*. 199, 1980, 307 - 333.
6. Bjorklund A., Stenevi U., Smith R. et al.: Intracerebral grafting of neuronal cell suspension: part I and II. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* v. 522, 1983, 1 - 18.
7. Bjorklund A., Stenevi U.: Intracerebral neural implants. *Annu. Rev. Neurosci.* 7, 1984, 279 - 308.
8. Bjorklund A.: dopaminergic transplants in experimental parkinsonism: cellular mechanisms of graft-induced functional recovery. *Current Opinion in Neurobiology*. 2(5), 1992, 683 - 689.
9. Brundin P. et al.: Human fetal Dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Brain Res*. 70, 1988, 192 - 208.
10. Brundin P., Bjorklund A., Lindvall O.: Practical aspects of the use of human fetal brain tissue for intracerebral grafting. *Progress in Brain Research*. 82, 1990, 707 - 714.
11. Das G., Hallas B., Das K.: Transplantation of neural tissues in the brains of the laboratory animals. *Experimentia* 35, 1979, 143 - 153.
12. Das G.: Neural transplantation in mammalian brain. Some conceptual and technical considerations. In neural tissue transplantation research. Ed. by Wallace R., G. Das. New York, Springer Verlag, 1983, 1 - 64.
13. Drucer-Colin R., Madrazo I., Shkurovich M. et al.: Open microsurgery autograft of adrenal medulla to caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *Proceedings of Schmidt symposium VI. Transplantation into the mammalian CNS. abstr.* 1987.
14. Drucer-Colin R., Garcia-Hernandez F., Mendoza-Ramirez J. L., Pacheco-Cano M. T., Komisaruk B. R.: Possible mechanisms of action of adrenal transplants in Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*. 82, 1990, 509 - 514.
15. Dunnett S., Bjorklund A., Stenevi U., Iversen S.: CNS transplantation - structural and functional recovery from brain damage. *Prog. brain Res.*, 55, 1982, 431 - 443.
16. Flandaca M. S., Gash D. M.: New insights and technologies in brain grafting. *Clinical Neurosurgery*. 39, 1992, 482 - 508.
17. Freed W., Morihisa J., Spoor E.: Transplanted adrenal chromaffin cell in rat brain reduce lesion - induced rotational behavior. *Nature* 292, 1981, 351 - 352.
18. Freed W., Koroum F., Spoor H. et al.: Catecholamine content of intracerebral adrenal medulla. *Brain Res*. 269, 1983, 184 - 189.
19. Freed W., Spoor H., Krauthammer E.: Intrastriatal adrenal medulla grafts in rats. *J. Neurosurg*. 65, 1986, 664 - 670.
20. Gage F., Bjorklund A., Isacson O., Brundin P.: Uses of neuronal transplantation in models of neurodegenerative disease. In neural transplantation and regeneration. Ed. by G. Das and B. Wallace. New York etc., Springer Verlag, 1986, 103 -

124.

21. Gash D., Motter M., Okawara H. et al.: Amitotic neuroblastoma cells for neural implants in monkeys. *Science* 233, 1987, 1420 - 1422.
22. Gray F.: Neuropathologie des syndromes Parkinsoniens. *Rev. Neurol.*, 144, 1988, 229 - 248.
23. Hitchcock E. R., Kenny B. G., Clough C. G., Hughes R. C., Henderson B. T., Detta A.: Stereotactic implantation of foetal mesencephalon (STIM): the UK experience. *Progress in Brain Research*. 82, 1990, 723 - 728.
24. Iacono R. P., Tang Z. S., Mazziotta J. C., Grafton S., Hoehn M.: Bilateral fetal grafts for Parkinson's disease: 22 months' results. *Stereotactic & Functional Neurosurgery*. 58, 1992, 1-4:84 - 87.
25. Itakura T., Kamei I., Nakai K. et al.: Autotransplantation of the superior cervical ganglion into the brain. *J. Neurosurg.* 68, 1988, 955.
26. Kupsch A., Sauer H., Oertel W. H.: Transplantation of dopine producing nerve cells: a new therapy in idiopathic Parkinson syndrome?. [German] *Nervenarzt*. 62, 1991,2:80 - 91.
27. Lewitt P.: New perspectives in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Neuropharm.*, Suppl. 1, 1986,36 - 46.
28. Lin Leu-Fen H., Doherty D., Lile J., Bektesh S., Collins F.: GDNF: A Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor for Midbrain Dopaminergic Neurons. *Science* 260, 1993, 1130 - 1132.
29. Lindvall O., Backlund E., Farde L. et al.: Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Ann Neurol*. 22, 1987,457 - 468.
30. Lindvall O., Rehncrona S., Brundin P. et al.: Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 46, 1989, 615 - 631.
31. Lindvall O., Sawle G., Windner H., Rothwell J. C., Bjorklund A., Brooks D., Brundin P., Frackowiak R., Marsden C. D., Odin P. et al.: Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 35, 1994, 2:172 - 180.
32. Lindvall O.: Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*. 14, 1991, 8:376 - 384.
33. McFadden R. A.: Using fetal tissue [letter; comment]. *Scientific American*. 267,1992,6:10.
34. Madrazo I., Drucker-Colin R., Diaz V. et al.: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 316, 1987, 831 - 834.
35. Madrazo I., Ieon V., Tores C. et al.: Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in in two patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 318, 1988, 51.
36. Madrazo I., Franco-Bourland R., Aguilera M., Ostrosky-Solis F., Madrazo M., Cuevas C., Catrejon H., Guizar-Zahagun G., Magallon E.: Autologous adrenal medullary, fetal mesencephalic, and fetal adrenal brain transplantation in Parkinson's disease: a long-term postoperative follow-up. *Journal of Neural Transplantation & Plasticity*. 2, 1991, 3-4:157 - 164.
37. Marsala J., Zigova T., Badonic T., Fercakova A., Chavko M., Orendacova J.: Neurotransplantation, clinical analysis and perspectives. [Slovak] *Bratislavske Lekarske Listy*. 93, 1992, 3:111 - 122.
38. Marsden C., Parkers J.: Succes and problems of long-term L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 1977, 345 - 349.
39. Morigisa J., Nakamura R., Freed W. et al.: Adrenal medula grafts survive and exhibit catecholamine specific fluorescence in the primate brain. *Exp. Neurol.* 84, 1984, 643 - 655.
40. Nikkah G., Cunningham m. G., Jodicke A., Knappe U., Bjorklund A.: Improved graft survival and striatal reinnervation by microtransplantation of fetal nigral cell suspensions in the rat Parkinson model. *Brain Research*. 633, 1994,1-2:133 - 143.
41. Oertel W.: Transplantation von Dopamin - syntesierenden zelleneine neue Therapie der Parkinson Krankheit? *Akt. Neurol.* 15, 1988,156 - 160.
42. Olanov C., Cahill D., Cox C.: Autologous transplantation of adrenal medulla to caudate nucleus in Parkinson's disease. *Neurol.* 38, Sup 1, 1988, 142.
43. Penn R., Goetz C., Tanner C. et al.: The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 22, 1988, 999 - 1000.
44. Perlow M., Freed W., Hoffer B. et al.: Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 204, 1979, 643 - 647.
45. Perlow M.: Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 20, 1987, 335 - 342.
46. Peterson D., Price M., Small C., Linda L.: Autopsy findings in a patient that had a adrenal - to brain transplant for Parkinson's disease. *Neurol.* 38, Suppl.1, 1988, 144 - 149.
47. Quinn N. P.: Neural transplantation. *J. of Neurology*, Suppl. 1, vol. 241, 1994,144.
48. Riopelle R.: Adrenal Medulla Autografts in Parkinson's Disease. *The Canadian Journal of Neurolog. Sciences* 15, 1988, 366 - 370.
49. Rosenfeld J. V., Kilpatrick T. J., Bartlett P. F.: Neural transplantation for Parkinson's disease: a critical appraisal. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*. 21, 1991, 4:477 - 484.
50. Sawle G. V., Bloomfield P. M., Bjorklund A., Brooks D. J., Brundin P., Leenders K. I., Lindvall O., Marsden C. D., Rehncrona S., Widner H. et al.: Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: PET [18F]6-L-fluorodopa studies in two patients with putaminal implants. *Annals of Neurology*. 31, 1992, 2:166 - 173.
51. Scheinberg L., Edelman F., Levy W.: Is the brain „an immunologically vileded site“. *Arch. Neurol.* 11, 1964, 248 - 264.
52. Schwab R., England A.: Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In Gillingham F. and M. Donaldson eds. *Third Symposium of Parkinson's disease*. Edinburgh, Scotland. E&E Livingstone.
53. Sinden J.D., Patel S. N., Hodges H.: Neural transplantation: Problems and prospects for therapeuttic application. *Current Opinion in Neurology & Neurosurgery*. 5, 1992, 6:902 - 908.
54. Sladek J., Gash D.: Nerve cell grafting in Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 68, 1988, 337 - 351.
55. Sladek J., Redmont D., Timothy J. et al.: Transplantation advances in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 4, 1989, 120 - 55.

56. **Sunde N., Zimmer J.:** Transplantation of CNS tissue: an introduction with results and implication with results and implication. Acta Neurol. Scand. 63, 1981, 323 - 335.
57. **Tulipan N.:** Brain Transplants. A new approach to the therapy of neurodegenerative disease. Neurologic Clinics 6, 1988, 405 - 420.
58. **Turner D. A., Kearney W.:** Scientific and ethical concerns in neural fetal tissue transplantation. Neurosurgery. 33, 1993, 6:1031 - 1037.
59. **Unsicker K.:** Growth characteristic of postnatal rat adrenal medulla in culture. Cell. Tissue Res. 177, 1977, 247.
60. **Vines G.:** First british implant of fetal tissue. New Scientist., April 21, 1988, 22 - 25.
61. **Walters A. M., Clarke D. J., Bradford H. F., Stern G. M.:** The properties of cultured fetal human and rat brain tissue and its use as grafts for the relief of the parkinsonian syndrome. Neurochemical Research. 17, 1992, 9:893 - 900.
62. **Weiss R.:** Promising Protein for Parkinson's. Science 260, 1993, 1072 - 1073.
63. **Wermuth L.:** Outpatient treatment of Parkinson's disease. Europ. Neurol. 28, 1988, 152 - 155.
64. **Wilberger J.:** Transplantation of CNS tissue. Neurosurgery 13, 1983, 90.
65. **Woerly S., Marshand R.:** 100 ans de neurotransplantation chez les mammaferes. J. Neurochirurgie 36, 1990, 71 - 95.
66. **Yahr M., Duvoisin R., Schear M. et al.:** Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch. Neurol. 21, 1969, 343 - 345.
67. **Yodim M., Banerjee D., Pollard H.:** Isolated chromaffin cells from adrenal medulla contain primarily monoamine oxidase. B. Science 224, 1984, 619 - 622.
68. **Zabek M., Mazurowski W., Dymecki J., Stelmachow J., Gawur B., Trautsolt W., Zawada E.:** Transplantation of fetal dopaminergic cells in Parkinson's disease. [Polish]Neurologia i Neurochirurgia Polska. Suppl 1, 1992, 13 - 19.
69. **Zager E., Black P.:** Neural transplantation. Surg. Neurol. 29, 1988, 350 - 366.

*Адрес за кореспонденция:*

г-р Христо Цеков  
Университетска Александровска болница  
Клиника по неврохирургия  
ул. Г. Софийски 1  
1431 София  
България

*Address for correspondence*

Chr. Tzekov, MD.  
University Alexander Hospital  
Department of Neurosurgery  
1 G. Sofijski str.  
1431 Sofia  
Bulgaria

---

# ДРУЖЕСТВО НА НЕВРОХИРУРЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

## ИНФОРМАЦИЯ

ВЪВ ВРЪЗКА С УРЕЖДАНЕТО НА ФИНАНСОВИТЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ НА НЕВРОХИРУРГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА И СВЕТОВНАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА НЕВРОХИРУРГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА СЪОБЩАВАМЕ НА ЧЛЕНОВЕТЕ НА ДРУЖЕСТВОТО, ЧЕ:

1. ИНДИВИДУАЛНИЯТ ЧЛЕНСКИ ВНОС ЗА ЕВРОПЕЙСКАТА АСОЦИАЦИЯ НА НЕВРОХИРУРГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА Е 20 ГЕРМАНСКИ МАРКИ НА ГОДИНА.

2. ЧЛЕНСКИЯТ ВНОС ЗА СВЕТОВНАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА НЕВРОХИРУРГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА Е 4 ЩАТСКИ ДОЛАРА ГОДИШНО.

3. РЪКОВОДСТВОТО НА ДРУЖЕСТВОТО НА НЕВРОХИРУРЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ ПРЕДЛАГА, ГОДИШНИЯТ ЧЛЕНСКИ ВНОС ЗА ДРУЖЕСТВОТО ДА СЕ УВЕЛИЧИ НА 100 ЛЕВА.

4. ПРИКАНВАМЕ ВСИЧКИ ЧЛЕНОВЕ НА ДРУЖЕСТВОТО ДА УРЕДЯТ СВОЕВРЕМЕННО (ДО КРАЯ НА М. ЯНУАРИ 1995 ГОД.) ФИНАНСОВИТЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КАТО ПРЕВЕДАТ ПОЛАГАЩИТЕ СЕ СУМИ ПО СМЕТКИТЕ НА ДРУЖЕСТВОТО НА НЕВРОХИРУРЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ:

В ЛЕВОВЕ: СОФИЯ ТЪ „СОФИЯ“ АД

421 121 820 001 3

РДСК - 4р БУЛ. „ВИТОША“ 176

С/КА 17190 III 3738

РЕПУБЛИКАНСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

В ЩАТСКИ ДОЛАРИ:

БАЛКАНБАНК - СОФИЙСКИ ГРАДСКИ КЛОН

№ 690 422 699 300 6

УНИВЕРСИТЕТСКА АЛЕКСАНДРОВСКА БОЛНИЦА

КЛИНИКА ПО НЕВРОХИРУРГИЯ

5. АБОНАМЕНТЪТ ЗА СПИСАНИЕ „БЪЛГАРСКА НЕВРОХИРУРГИЯ“ ЗА 1995 ГОД. СЕ ИЗВЪРШВА ЧРЕЗ РЕП, КАТАЛОЖЕН № 1124 (3 КНИЖКИ ЗА 600 ЛВ.).

## ИНСТРУКЦИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

В списанието ще бъдат приемани само непубликувани статии и обзори. Статиите трябва да бъдат отпечатани на двоен интервал (по възможност на компютър или машина с пластична черна лента) на листи със стандартен размер. Всяка страна да съдържа 30 машинописни реда с 60 знака на ред. Статиите трябва да бъдат поотделно в един екземпляр на български език и един екземпляр на английски.

Начин на оформяне на статиите:

- 1) Пълно заглавие
  - 2) Имена на авторите с инициалите им напр. А Петков, С. Костов
  - 3) Инструкцията в която е изработена статията
  - 4) Резюме (Summary) до 20 реда, съдържащо информация за целите на проучването, материал, методиките, резултата и изводи
  - 5) Ключови думи (Key words) - не повече от 6, подредени по азбучен ред само за текста на английски език.
  - 6) Изложение на материала (увод, материалу методика, резултати, обсъждане).
- Препоръчително е оригиналните статии да бъдат до 8 страници, обзорните до 10 страници, кратките научни съобщения до 4 страници (включително илюстрации, таблици, резюме, книгопис).

Таблицы и фигури да се представят на отделен лист, номерирани, като в текста се отбележи мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие. Текста под фигури да се отпечата на отделен лист. Съкращенията да бъдат обяснени. Фигурите да се представят в размери непревишаващи тези на текста. На гърба да се отбелязват имената на авторите, заглавието, да се означа посоката (горе) за ориентиране на фигурите. Всички мерителни единици да се представят по СИ системата и да се изписват на латиница. Съкращенията на имената на списанията да се представят като в Индекс Медикус. Таблиците и фигурите да имат обяснителен текст на български и на английски език

8) Книгопис (References): препоръчително е да съдържа до 30 заглавия. Да се отпечата на отделен лист, на двоен интервал. Първо да се дадат авторите на кирилица по азбучен ред на фамилията и след това авторите на латиница също по азбучен ред. Да се изписват фамилията и инициалите на всички автори. Заглавията да се представят изцяло. Посочват се т N, година, N книжка, страници. В текста цитираните автори да се представят с поредния номер от книгописа в скоби.

Примери.

В текста: С. Унджиян (25) съобщаваме, че ...

Както посочват другите автори (2, 4, 17) ...

В книгописа:

цитиране на статия: Къркеселян А., Георгиев К., Унджиян С.: Церебрални и перикраниални артерио-венозни малформации при деца. Неврол., психиатр. и неврохир., 29, 1990, 1:55-61.

монографии: Лесев М.: Церебрална томоденситометрия. Мед. и физк., София, 1983, стр. 23-35

При цитиране на част от монография да се отбелязват допълнително авторите на съответните глави и страници.

По един екземпляр от статиите на български и един на английски език да се изпращат на адрес:

Клиника по неврохирургия

София, 1431, ул. Г. Софийски N 1

Д-р Кирил В. Романски

тел.: (02) 51-621, вътр. 316

## INSTRUCTION TO AUTHORS

Only original papers written in Bulgarian and English are considered. Manuscripts should be typed doublespaced on A4 format sheets (21x29,7 cm). Each page should consist 20 lines of 60 characters each.

Submitted manuscripts should be presented according to the following basic structure.

**TITLE PAGE:**

Title; authors names, the institute where the work was done, the addresses for correspondence, key words (not more than 6) in alphabetic order running title.

**SUMMARY**

A short summary should not exceed 20 lines, 60 characters each, reflecting the most essential points of the study: material and methods, results, conclusions.

**THE ORIGINAL PAPERS AND SHORT COMMUNICATIONS SHOULD BE DIVIDED INTO:** Summary, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References. Review papers should have summary and references. It is recommended that the original papers should be up to 8 pages, review papers up to 10 pages and short communications up to 4 pages (including figures, tables, summary and references).

**TABLES AND ILLUSTRATIONS** (numbered) should be presented on separate sheets.

**TEXT UNDER THE FIGURES** should be typed on a separate sheet. The illustrations (two copies) should be of the size not exceeding the text. On the back of each figure, the title, the number of the figure, the author's name and "top" has to be labeled.

Quantities and units should be expressed in accordance with the recommendations of SI. The abbreviations of the titles of the journals should be presented as in Index Medicus.

**REFERENCES** (not more than 30 for original papers and up to 100 for reviews) should be typed doublespaced in alphabetic order on separate sheet. They must include all authors' surnames with initials of first names, full title of paper. In the text the authors should be indicated by the number from reference list.

Examples: R. F. Spetzler (15) has reported ... As has recently been emphasized (3, 9) ...

Hunt, W. E., Hess, R. M.: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg., 28, 1968, 1:14 - 20.

Anderson, D. C., Kozak, A. J.: Brain Abscess. In: Clinical Neurology (R. J. Joynt, ed.) J. B. Lippincot, Philadelphia, 1991, vol. 1 Ch. 25. pp 7 - 43.

**MANUSCRIPTS (TWO COPIES ONE IN BULGARIAN AND ONE IN ENGLISH FOR BULGARIAN AUTHORS AND TWO COPIES IN ENGLISH FOR FOREIGN AUTHORS) SHOULD BE SEND TO:**

SOFIA 1431, 1, GEORGI SOFIISKI STR.  
DEPARTMENT OF NEUROSURGERY,  
UNIVERSITY ALEXANDER HOSPITAL  
Dr. K. ROMANSKY, M. D. Ph. D.,  
Tel. (003592) 51-621 ext. 316

Johnson & Johnson S.E., JNC

**ETHICON**



INTERPRED - WTC  
36 DRAGAN TZANKOV  
SOFIA 1040  
BLOCK B, ROOM 708  
TEL 70 93 06  
FAX 70 85 81





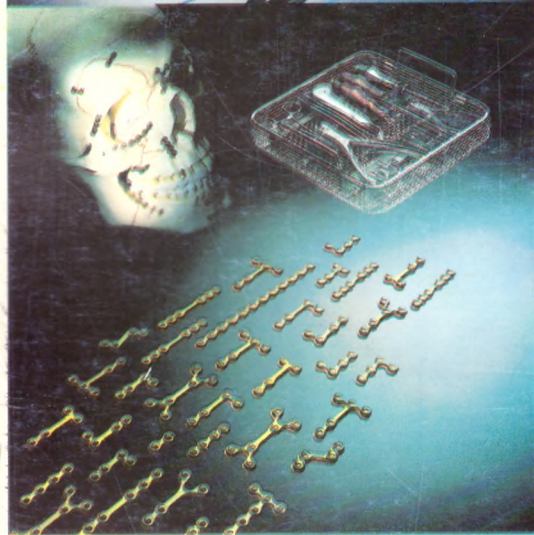
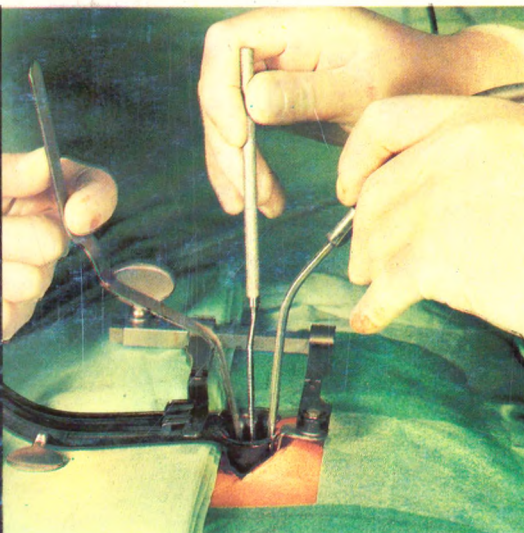
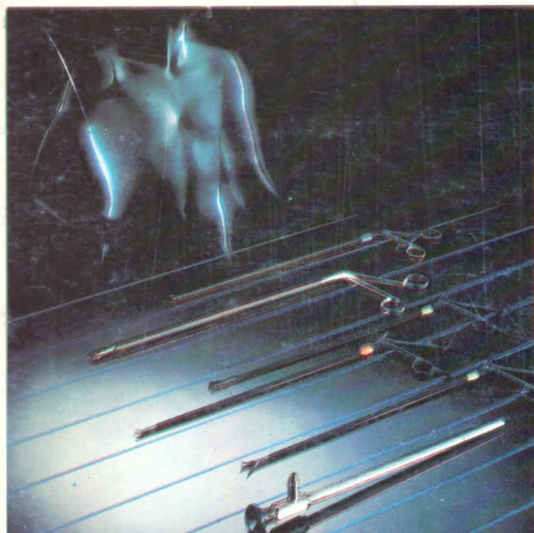
# AESCULAP®

## 125 Years at the leading edge of quality

### Sustained innovation for surgeons from AESCULAP

Endoscopic surgery,  
laparoscopic cholecystectomy and  
other minimally invasive surgical  
techniques

Neurosurgery programmes include  
the CASPAR spine surgery  
system, percutaneous discectomy,  
YASARGIL aneurysm clips  
and many others



Titanium mini implant set for  
craniofacial surgery

Electrical appliances such as  
diathermies, suction units  
and others

AESCULAP AG  
Am AESCULAP-Platz, P. O. Box 40  
7200 Tuttlingen, Germany  
Phone: (07461) 95-0  
Fax: (07461) 95-2600  
Tlx: 762608

**Дистрибутори:**  
**SMART Co.**  
1408 София  
бул. България бл. 19  
тел. 580088, факс 580142  
**Сервиз:**  
инж. Огнян Стасов

**РЕТИМЕХ**  
4000 Пловдив  
ул. Богомил 19  
тел. 229126

София, тел. 51542121  
инж. Огнян Стасов