

ЧЕСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРИСТЪПИ В ОСТРИЯ СТАДИЙ НА МОЗЪЧНИЯ ИНСУЛТ

Дарина Георгиева-Христова, Силва Андонова

Катедра по нервни болести и невронауки, Медицински университет - Варна

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF SEIZURES IN THE ACUTE STAGE OF STROKE

Darina Georgieva-Hristova, Silva Andonova

Department of Neurology and Neurosciences, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Мозъчно-съдовите заболявания са важна причина за поява на епилептични пристъпи при болни на средна възраст. Ранните и късни пристъпи са по-често срещани след хеморагичен мозъчен инсулт, отколкото след мозъчни инфаркти, с изключение при тотален инфаркт в предна мозъчна циркулация, които показват по-голям риск за развитие на слединсултна епилепсия от хеморагичните инсулти. Честотата на субарахноидална хеморагия (САХ) е по-ниска в сравнение с другите подтипове инсулт, в резултат на което честотата на епилептичните пристъпи след САХ е по-ниска, но при САХ се наблюдава значителен риск за развитие на СИЕ. Като предиктори за поява на епилептични пристъпи след инсулт се смятат тежестта на инсулта, наличие на кортикални симптоми, хеморагичен мозъчен инсулт, тотален инфаркт в предна циркулация, инсулт в млада възраст и появата на ранни епилептични пристъпи

Ключови думи: мозъчен инсулт, епилепсия

ABSTRACT

Cerebrovascular diseases are the major causes of seizures in patients of middle age. Early and late seizures are more common after hemorrhagic stroke than after brain infarcts, except for total infarct in the anterior cerebral circulation that indicate a higher risk for developing post-stroke epilepsy than hemorrhagic stroke. The incidence of subarachnoid hemorrhage (SAH) is lower. Compared to the other subtypes of stroke, with the result that the frequency of epileptic seizures after SAH is lower, but SAH is a significant risk for the development of poststroke epilepsy. As predictors for the occurrence of seizures after stroke are considered, the severity of the stroke, the presence of cortical symptoms, hemorrhagic stroke, total infarction in anterior circulation stroke at an early age and onset of early epileptic seizures

Keywords: stroke, epilepsy

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчно-съдовите заболявания са важна причина за поява на епилептични пристъпи при болни на средна възраст (1,2). През последните десет години се наблюдава значителен напредък в лечението и профилактиката на мозъчния инсулт. Пациенти със слединсултна епилепсия (СИЕ) се различават в някои отношения от пациенти с други форми на структурно-метаболитна епилепсия, а също не на последно място по възраст, чувствителност, странични ефекти на антиепилептичните медикаменти, както и конкретни въпроси на лекарствени взаимодействия.

Развитието на епилепсия след инсулт функционално се характеризира с прояви на други форми на структурно-метаболитна епилепсия. Сред предполагаемите епилептогенни механизми са възпалението и ремоделирането на синаптичните мрежи, вероятно повлияни от генетична предразположеност (3,4).

Концепцията за латентността и епилептогенезата представлява важна основа за клиничното разбиране на появата на ранни и късни епилептични пристъпи след инсулт. Смята се, че ранните пристъпи, дефинирани като появяващи се през първите две седмици след инсулта (5), са последствие от локални метаболитни нарушения, които не водят непременно до промени в невронните мрежи, но ги превръщат в епилептогенни. Късните пристъпи се наблюдават, когато епилептогенезата е налице и се предполага, че мозъчната тъкан е придобила предразположеност към поява на епилептични пристъпи (3).

Ранните и късните пристъпи се свързват с различни рискове за повтораемост. Очаква се, че някои пациенти с ранни пристъпи ще развият СИЕ, като бъдещи изследвания, свързани с изследване на определени биомаркери, може да прогнозираят и подобрят установяването на тези случаи (6).

Дългосрочният кумулативен риск за СИЕ след мозъчно-съдови инциденти варира между 2% и 15% (7). Тази вариабилност е свързана с различната етиологията на мозъчния инсулт, неговата тежест, както и с методологията на изследване. Ранните и късните пристъпи са по-често срещани след хеморагичен мозъчен инсулт, отколкото след мозъчни инфаркти, с изключение при тотален инфаркт в предна мозъчна циркулация, които показват по-голям риск за развитие на СИЕ от хеморагичните инсулти (8,9,10,11,12). Различни проучвания показват честота на разпространение на късните пристъпи при 2.7% от пациентите с неемболични мозъчни инфаркти,

след средно 6-12 месеца (8,5). Друго проучване докладва двугодишен риск за развитие на късни пристъпи след инсулт в 8.2% от пациентите (13). Честотата на субарахноидална хеморагия (САХ) е по-ниска в сравнение с другите подтипове инсулт, в резултат на което честотата на епилептичните пристъпи след САХ е по-ниска, но при САХ се наблюдава значителен риск за развитие на СИЕ (14,15).

Като предиктори за поява на епилептични пристъпи след инсулт се смятат тежестта на инсулта, наличие на кортикални симптоми, хеморагичен мозъчен инсулт, тотален инфаркт в предна циркулация, инсулт в млада възраст и появата на ранни епилептични пристъпи (5,8,14,13).

ЦЕЛ

Да се оцени честотата и клиничната характеристика на епилептичните пристъпи (характер и време на възникване) при пациенти с остър мозъчно-съдов инцидент.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са ретроспективно 1013 пациенти на възраст 59.5 ± 12.3 години с остър мозъчно-съдов инцидент, хоспитализирани в първите 30 часа от началото на симптомите във Втора неврологична клиника с ОИЛНБ на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна за периода януари 2013 - март 2014 г. вкл. болните с остър исхемичен мозъчен инсулт са били - 910, с паренхимен мозъчен кръвоизлив - 76, а със субарахноидална хеморагия - 27. На всички болни са проведени клинични и параклинични изследвания, електроенцефалография и невроизобразяващо изследване при хоспитализацията - компютърна томография на глава. В нашето проучване епилептичните пристъпи са класифицирани като „ранни“ (възникващи в рамките до 7 дни след началните симптоми на инсулта или непосредствено преди него) и „късни“ (възникващи след първата седмица от началото на инсулта). Пристъпите са класифицирани въз основа на съществуващия Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията.

РЕЗУЛТАТИ

Общо в изследваната популация епилептични пристъпи (генерализирани и парциални) са регистрирани при 3.65%. Честотата на пристъпите в хода на хеморагичен мозъчен инсулт е 5.26%, при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт

- 3.4%, а при тези със субарахноидална хеморагия - 7.41%. Най-често са наблюдавани фокални пристъпи с вторична генерализация, следвани от фокални пристъпи без генерализация. С парциален епилептичен статус е бил един болен с остър исхемичен мозъчен инсулт. При 66% от случаите епилептичните пристъпи са начална проява на острия мозъчно-съдов инцидент. При 51% от болните с пристъпи са отчетени дифузни промени на ЕЕГ без патологично огнище, като степента на дифузните промени показва определена зависимост от вида на пристъпите. При 28% от пациентите е описано патологично огнище на проведената ЕЕГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературата съобщената честота на слединсултни пристъпи варира в широки граници – от 2% до 33% за ранните пристъпи; 3% до 67% за късните. В нашето проучване епилептичните пристъпи в хода на мозъчно-съдовия инцидент се наблюдават в 3.65% от болните. Те са с приблизително еднаква честота при исхемичните и хеморагичните мозъчни инсулти, с лек превес при хеморагичните. Епилептичният статус е рядко усложнение в острия стадий на мозъчен инсулт. При около 80% от болните с епилептични пристъпи са регистрирани патологични отклонения на ЕЕГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. (2005) The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 12: 245–253
2. Syvertsen M., Nakken K., Edland A., Hansen G., Hellum M., Koht J. (2015) Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-a population based study. *Epilepsia* 56: 699–706.
3. Silverman I., Restrepo L., Mathews G. (2002) Poststroke seizures. *Arch Neurol* 59: 195–201
4. Pitkanen A., Roivainen R., Lukasiuk K. (2015) Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol pii: S1474-4422 (15) 00248-3*.
5. Kammergaard L., Olsen T. (2005) Poststroke epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 14: 210–214
6. Loscher W., Hirsch L., Schmidt D. (2015) The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy - traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav* 52: 78–92.
7. Zelano J., Lundberg R., Baars L., Hedegard E., Kumlien E. (2015) Clinical course of poststroke epilepsy: a retrospective nested case-control study. *Brain Behav* 5: e00366.
8. Bladin C., Alexandrov A., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., et al. (2000) Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57: 1617–1622
9. Labovitz D., Hauser W., Sacco R. (2001) Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57: 200–206
10. Procaccianti G., Zaniboni A., Rondelli F., Crisci M., Sacquegna T. (2012) Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 39: 45–50
11. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., Giossi A., Volonghi I., Costa P., et al. (2013) Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis* 35: 444–450.
12. Serafini A., Gigli G., Gregoraci G., Janes F., Cancelli I., Novello S., et al. (2015) Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? results of a population-based study. *Neuroepidemiology* 45: 50–58
13. Jungehulsing G., Heuschmann P., Holtkamp M., Schwab S., Kolominsky-Rabas P. (2013) Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 127: 427–430
14. Graham N., Crichton S., Koutroumanidis M., Wolfe C., Rudd A. (2013) Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective south London stroke register. *Stroke* 44: 605–611
15. Huttunen J., Kurki M., Von Und Zu Fraunberg M., Koivisto T., Ronkainen A., Rinne J., et al. (2015) Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based, long-term follow-up study. *Neurology* 84: 2229–2237

ИЗСЛЕДВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА АВТОНОМНА ФУНКЦИЯ - БАТЕРИЯ НА ЕВИНГ

Дарина Георгиева-Христова

Катедра по нервни болести и невронауки, Медицински университет - Варна

INVESTIGATION OF CARDIOVASCULAR AUTONOMIC FUNCTION - EWING'S BATTERY

Darina Georgieva-Hristova

Department of Neurology and Neurosciences, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Използването на различни автономни тестове допълва клиничната оценка при нарушение на автономните функции. Автономното тестване има ясен фокус върху сърдечно-съдовата система (ССС) и взаимодействието ѝ с дихателната система. Ewing и Clarke предлагат изпълнението на пет автономни теста (три предимно парасимпатикови и два предимно симпатикови), включени в т.нар. „стандартна батерия“ (Ewing's battery). Нито един тест самостоятелно не може да даде обща оценка на автономната функция. Нормативните стойности на тестовете зависят от много фактори. Ewing и Clarke въвеждат променливите - абнормни, гранични и нормални за всеки един от тестовете.

Ключови думи: батерия на Евинг, сърдечно-съдова дисфункция

Използването на различни автономни тестове допълва клиничната оценка при нарушение на автономните функции. С тях може да се потвърди автономното увреждане, да се уточни неговата локализация и тежест, както и да се определи видът на автономния дефицит.

Автономните тестове трябва да бъдат високо специфични и чувствителни; да имат клинична достоверност и възпроизводимост (1).

Интегритетът на автономните пътища се оценява чрез измерване на рефлексорните промени на сърдечната честота (СЧ), артериалното налягане (АН), плазмените концентрации на невротрансмитери и хормони при физиологична провокация.

ABSTRACT

The use of different autonomous tests complement clinical assessment in violation of autonomous functions. Autonomous testing has a clear focus on the cardiovascular system and its interaction with the respiratory system. Ewing and Clarke propose the implementation of the five autonomous tests (three primarily parasympathetic and sympathetic mostly two) included in the so called „Standard battery“ („Ewing's battery). Not one test alone can not provide an overall assessment of autonomic function. Normative values of tests depend on many factors. Ewing and Clarke introduced variable - abnormal, border and normal limit for each of the tests.

Keywords: Ewing's battery, cardiovascular dysfunction

Автономното тестване има ясен фокус върху сърдечно-съдовата система (ССС) и взаимодействието ѝ с дихателната система. Въз основа на това Ewing и Clarke (1982) са предложили т.нар. „стандартна батерия“ (Ewing's battery), която включва набор от автономни тестове (2). В обзорна статия в „British Medical Journal“ през 1982 г. те предлагат изпълнението на пет теста (три предимно парасимпатикови и два предимно симпатикови) (2).

Много тестове (студово-пресорният тест, студовият тест на лицето, тестът с изометрична волева контракция, клякане, кашляне и ментална аритметика) предизвикват симпатикови или парасимпатикови отговори, но тестът на Валсалва, тестът с активно изправяне и дълбоко диша-

Табл. 1. Нормални, гранични и абнормни стойности на тестовете на кардиоваскуларна автономна функция по Stranieri A. et al, 2013; Artif Intell Med., Jul; 58(3)

	НОРМАЛНИ	ГРАНИЧНИ	АБНОРМНИ
Тестове отразяващи парасимпатиковата функция			
Отговор на СЧ при теста на Валсалва (<i>Valsalva ratio</i>)	≥ 1,21	1,11 - 1,20	≤ 1,10
Вариация на СЧ при теста с дълбоко дишане (удара/минута)	≥ 15	11-14	≤ 10
Отговор на СЧ при изправяне (<i>30:15 ratio</i>)	1,4	1,01 - 1,03	< 1
Тестове отразяващи симпатиковата функция			
Отговор на АН при изправяне (намаление на САН <i>mm Hg</i>)	≤ 10	11-29	≥ 30
Отговор на АН при изометрична волева контракция (увеличение на ДАН <i>mm Hg</i>)	≥ 16	11-15	≤ 10

не са едни от най-важните за клиничната оценка (3).

Нито един тест самостоятелно не може да даде обща оценка на автономната функция. Нормативните стойности на тестовете зависят от много фактори като специфичните лабораторни условия (напр. стайна температура, използвания инструментариум), последователност на протокола (продължителност на стимула, позиция на тялото по време и преди тестване), а така също и от възрастта на изследвания, употребата на определени медикаменти, консумацията на кофеин и др.

Петте теста в „Батерията Евинг“ (2,4,5) са:

Промяна в сърдечния ритъм, свързана с (6,7,8):

1. Изправяне от легнало положение
2. Дълбоко дишане
3. Тестът на Валсалва

Промени в артериалното налягане, свързани с (9,10):

1. Изометрична волева контракция
2. Изправяне от легнало положение

Намирането на оптимална последователност при изпълнението на тестовете е разглеждана от различни автори (6,7,8) и изисква по-нататъшно изясняване (11,12,13,14,15,16). Ewing и Clarke (1982) предлагат тестовете да се извършват в следната последователност, като се препоръчва изпълнението на всичките пет теста (2):

1. Отговор на СЧ при маневрата на Валсалва (Heart rate response to the Valsalva manoeuvre - VAHR)
2. Изменение на СЧ по време на дълбоко дишане (Heart rate variation during deep breathing - DBHR)
3. Отговор на АН при изометрична волева контракция (Blood pressure response to sustained hand-grip - HGBP)
4. Отговор на СЧ при преминаване от легнало в изправено положение (Heart rate response to moving from a lying to a standing position - LSHR)
5. Измерване на отговора на АН при ставане от легнало положение (Blood pressure response moving from lying to standing - LSBP)

Ewing и Clarke (1980) въвеждат следните променливи - абнормни, гранични и нормални за всеки един от тестовете. В Таблица 1 са показани техните стойности, получени от физиологични доказателства в определена област (4,2,5,16) (Табл. 1). Показаните стойности могат да не бъдат оптимални гранични пунктове, а да бъдат идентифицирани нови гранични стойности, за оптимизиране на точността на изследването.

D. Ewing и съавт. (1980, 1985) определят пет класа за оценка на сърдечния автономен риск при автономна сърдечна невропатия (4,5), показани в Таблица 2.

Табл. 2. Категории на сърдечната автономна невропатия по Ewing et al, 1985, Diabetes Care. Oct;8(5)

Клас	Стойности на теста
Нормални	Всички тестове са нормални или един е граничен
Леки	Един от трите теста за СЧ е абнормен или два са гранични
Изразени	Два или повече от тестовете за СЧ са абнормни
Тежки	Два или повече от тестовете за СЧ са абнормни плюс един или два от тестовете за АН са абнормни или два са гранични
Атипични	Всяка друга комбинация на абнормни тестове

D. Ewing и съавт. (1985) сравняват категоризацията с две точкови системи за оценка, използвани от други изследователи, даващи 0- за нормален тест, 1/2- за граничен резултат и 1- за абнормен резултат, като резултатът може да бъде от 0 до 5 точки. Те показват, че тези системи за оценки дават приблизително равностойни категоризации и нямат реални предимства (5).

Тестове на кардио-вагалната функция

Тест на Валсалва

При този тест вследствие на форсирано издишване в почти запушен мундшук и поддържа на експираторно налягане от 40 mmHg в продължение на 15 секунди, настъпва ускоряване на СЧ, последвано от забавянето ѝ при прекратяване на налягането. Едновременно с промените в сърдечноточнатата реактивност настъпва и реакция на АН, което се понижава при форсирано издишване и се повишава след прекратяване на експириума (17).

Тест с дълбоко дишане

Респираторно медираната ВСЧ е най-широко използваният индекс на сърдечната парасимпатикова функция. Тестът е обективен, лесен за изпълнение и изисква сравнително малко съдействие от изследвания. Основава се на варирането на СЧ по време на дълбоко дишане, с ускоряване на СЧ при вдишване и забавянето ѝ при издишване (1).

Отговор на сърдечната честота при промяна на положението на тялото

Хемодинамичният отговор при изправяне представлява физиологична основа за измерване на автономната функция. Включват се редица неврогенни, хемодинамични и хуморални компенсаторни механизми (18). За изясняване на патогенетичните механизми на възникване на ортостатична дисавторегулация се извършват тестове, включващи активни и пасивни ортостатични промени.

Промените в сърдечно-съдовата функция са различни при активно и пасивно ортостатично натоварване. Най-общо настъпва участване на сърдечния ритъм с 20-40%, повишаване на периферното съдово съпротивление с 30-40%, снижаване на систолния ударен обем с 20-40% и на циркулиращия ефективен кръвен обем с 15-20% (18).

За да се направи оценка на сърдечните отговори към активно изправяне, D. Ewing (1978) въвежда съотношението „30/15”, което представлява параметър на кардиовагалната функция (19,4,20) и е мярка за съхраненост на вагусовата инхибиция (21). Това е съотношението меж-

ду най-късия RR-интервал около 15-ия сърдечен удар (приблизително 15 секунди след изправяне) и най-дългия RR-интервал около 30-ия сърдечен удар (приблизително 30 секунди след изправяне).

Тестове на симпатиковата адренергична функция

Отговор на артериалното налягане към активно изправяне и пасивно накланяне на тялото.

Най-често извършваният се сърдечно-съдов тест за оценка на функцията на симпатиковата нервна система е отговорът на АН към постурални промени. Пасивното накланяне е по-чувствителен тест в сравнение с активното изправяне поради минимизиране на компенсаторната реакция, дължаща се на активна мускулна контракция, която теоретично може да засили този отговор (22). Ортостатичните промени в системното артериално налягане показват големи индивидуални вариации, но имат относително определени граници. Приема се, че промяната на систолното артериално налягане (САН) е с ± 10 mmHg преди 60-годишна възраст и с ± 20 mmHg след 60-годишна възраст. Диастолното артериално налягане (ДАН) и средното артериално налягане (СрАН) се променят с 10-20 mmHg (18).

Спадането на САН с повече от 30 mmHg (23) и на ДАН с повече от 15 mmHg или на СрАН с повече от 20 mmHg е абнормно (18). Увеличаването на възрастта, както и наличието на артериална хипертония снижават реактивността на барорецепторите.

Изометрична волева контракция

Определянето на промяната на АН и СЧ, наблюдавани при продължителна изометрична контракция, се използва като клиничен тест на симпатикова функция. При здрави хора тестът предизвиква рефлекторно повишаване на СЧ и на системното АН най-значително през първата и втората минута след контракцията. Промяната в ДАН се определя като разлика между максималното ДАН преди освобождаване на напрежението и средното ДАН на 20-ия удар непосредствено преди усилието. Отсъствието на повишаване на ДАН се смята за индикатор на симпатикова увреда. Нормално в края на усилието ДАН се повишава най-малко с 16 mmHg, сравнено с това преди теста (24).

В допълнение, Phase-rectified signal averaging е новоразработена техника за изследване на сърдечната автономна функция, която може да определи количествено функцията на вагусовите и симпатикови нерви чрез изчисляване капацитета на забавяне и съответно капацитета на ускоряване на сърдечния ритъм. Този метод обаче все

още не е използван за изследване на автономната дисфункция след инсулт (25).

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева, И., Титянова, Е., Дамянов, П., Запрянова, Л., Христова, К. Автономни нарушения при мозъчно-съдови заболявания // Българска неврология, 3, 1, 2003, с. 4-6.
2. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy, *Br Med J*, 1982;285:916-8.
3. Low PA, Sletten DM, Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, Benarroch EE (eds), *Clinical Autonomic Disorders*:2008;130-63 Ewing DJ, Campbell JW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quarterly Journal of Medicine* 1980;49:95-100.
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985;8:491-8.
5. Oddi A, Cesta A. Toward interactive scheduling systems for managing medical resources. *Artificial Intelligence in Medicine* 2000;20(2):113-38G.
6. Thompson ML. Assessing the diagnostic accuracy of a sequence of tests. *Biostatistics* 2003;4:341-51.
7. Chi CL, Street NK, Katz C. A decision support system for cost-effective diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine* 2010;50:149-61
8. Houshyar A, Khayyal FA. A mathematical model for scheduling screening tests for progressive diseases. *Socio-Economic Planning Sciences* 1990;24(3):187-97.
9. Marinagi CC, Spyropoulos CD, Papatheodorou C, Kokkotos S. Continual planning and scheduling for managing patient tests in hospital laboratories. *Artificial Intelligence in Medicine* 2000;20(2):139-54.
10. Ewing DJ. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990;33:180-1.
11. Jelinek HF, Khandoker A, Palaniswami M, McDonald S. Heart rate variability and QT dispersion in a cohort of diabetes patients. *Computing in Cardiology* 2010;37:613-6.
12. Jelinek HF, Rocha A, Carvalho T, Goldenstein S, Wainer J. Machine learning and pattern classification in identification of indigenous retinal pathology. In: 33rd annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2011. p. 5951-4
13. Chen HT, Lin HD, Wonb JGS, Lee CH, Wu SC, Lin JD, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;82:282-90A.
14. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009 Jan 29;8:3. doi: 10.1186/1475-925X-8-3.
15. Stranieri A, Abawajyb J, Kelarev A, Huda S, Chowdhury M, Jelinek F, Herbert. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. *Artificial Intelligence in Medicine* 58 (2013) 185- 193
16. Велчева И, Титянова Е, Дамянов П, Запрянова Л, Христова К. Автономни нарушения при мозъчно-съдови заболявания. *Българска неврология* 3, 1, 2003:4-6.
17. Титянова Е. Изследване на ортостатичната авторегулация на мозъчното кръвообращение. *Ултразвукова диагностика в неврологията*, София 2006, 154-176
18. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1978;1:145-7.
19. Bellavere F, Cardone C, Ferri M, Guarini L, Piccoli A, Fedele D. Standing to lying heart rate variation. A new simple test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1987;4:41-3.
20. Мавлов Л. *Фундаментална неврология*. София 2000:79-114
21. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519(Pt 1):1-10.

22. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab.* 1986 Nov;15(4):855-88.
23. Hilz MJ. Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, editors. *Neuromuscular function and disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects.* Philadelphia: WB Saunders; 2002. p 1899-1929
24. Xu YH, Wang XD, Yang JJ, Zhou L, Pan YC. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clin Interv Aging.* 2016 Mar 11;11:293-8. doi: 10.2147/CIA.S99542. eCollection 2016