

Neurologia Croatica

SINCE 1953

SLUŽBENI ČASOPIS

Hrvatskoga neurološkog društva
Hrvatskoga neurokirurškog društva

INDEKSIRAN / CITIRAN

Science Citation Index Expanded
SCOPUS
Bowker Int. Series Data Base

OFFICIAL JOURNAL OF

Croatian Neurological Society
Croatian Neurosurgical Society

INDEXED / ABSTRACTED IN

Science Citation Index Expanded
SCOPUS
Bowker Int. Series Data Base

FORMER EDITORS
/ PRETHODNI UREDNICI

† Z. Novak	1953 – 1982
S. Knežević	1983 – 1989
† D. Jadro-Šantel	1990 – 1993
Z. Mubrin	1994 – 1996
N. Zurak	1996 – 2005
V. Brinar	2005 – 2006

NEUROLOGIA CROATICA is published quarterly.

All correspondence including books for review should be addressed to:

NEUROLOGIA CROATICA,
University of Zagreb, School of Medicine and Zagreb
University Hospital Center, University Department of
Neurology, Kišpatićeva 12, HR-10000 Zagreb, Croatia;
phone/fax: +385 1 2388 176.

Subscription rate: an annual volume in Croatia is 100 HRK for individuals and 200 HRK for institutions, payable to the account No. 2503007-1100007828, SPES - Društvo za pomoć neurološkim bolesnicima, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb. All other countries: 30 USD for individuals and 50 USD for institutions, payable to the account No. SWIFT VBCRHR22-4082867101, Volksbank d.d., 10000 Zagreb, Croatia.

Ministry of Science, Education and Sports, Republic of Croatia supports regular printing of the journal.

NEUROLOGIA CROATICA izlazi četiri puta na godinu.

Svu korespondenciju uključujući knjige za rubriku *Prikaz knjige* molimo poslati na sljedeću adresu:

NEUROLOGIA CROATICA,
Klinika za neurologiju,
Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
tel/faks: 01 2388 176.

Godišnja pretplata u Hrvatskoj iznosi 100 kn za pretplatnike pojedince i 200 kn za ustanove, uplata na žiro račun broj 2503007-1100007828, SPES - Društvo za pomoć neurološkim bolesnicima, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb. Za sve ostale zemlje godišnja pretplata iznosi 30 USD za pojedince pretplatnike i 50 USD za ustanove, uplata na račun broj SWIFT VBCRHR22-4082867101, Volksbank d.d., 10000 Zagreb, Hrvatska.

Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske podupire tiskanje časopisa.

Sadržaj / Contents

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER / IZVORNI ZNANSTVENI RAD

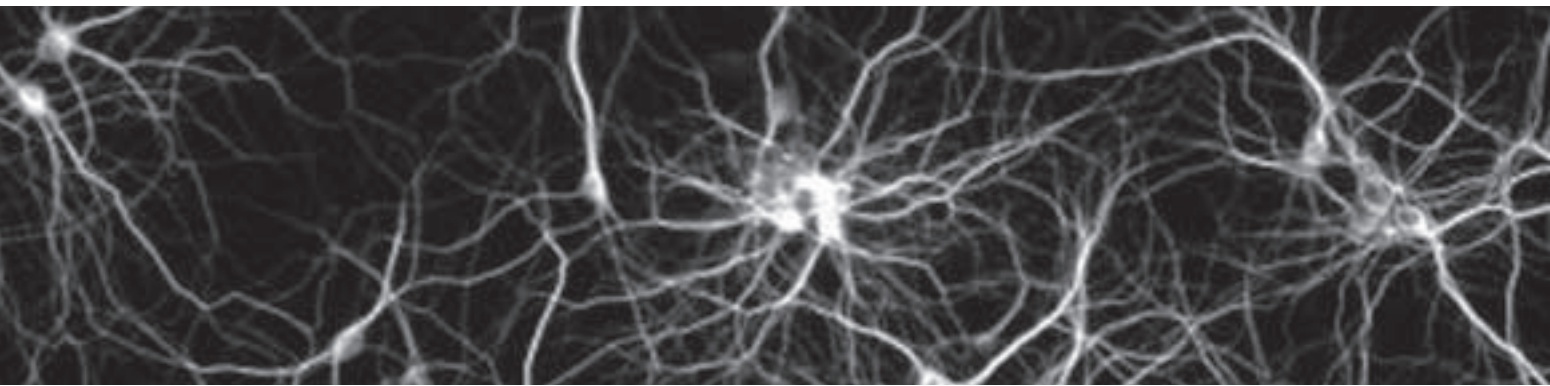
- 121 | **Prediction of glaucomatous optic nerve damage in ocular hypertension with optical coherence tomography**
(Predviđanje glaukomskeg oštećenja optičkog živca kod očne hipertenzije optičkom koherentnom tomografijom)
S. Popović Suić, B. Cerovski, T. Vidović, M. Ekert, D. Petravić

KLINIČKI PRIKAZI / CLINICAL REVIEWS

- 127 | **Neuroprotekcija u ishemijskom moždanom udaru**
(Neuroprotection in ischemic stroke)
H. Budinčević, H. Jurlina, I. Bielen
- 137 | **Tromboliza – naša iskustva u svjetlu novih smjernica**
(Thrombolysis – our experiences in the view of the new guidelines)
V. Matijević, Z. Poljaković, V. Djaković, D. Alvir
- 145 | **Wilsonova bolest: današnji stavovi u dijagnostici i terapiji**
(Wilson's disease: current concepts in diagnosis and management)
M. Kalauz, S. Telarović, H. Ljubić

PRIKAZI BOLESNIKA / CASE REPORTS

- 155 | **Disekcija vertebralne arterije kao uzrok recidivnog, prolaznog poremećaja cirkulacije mozga**
(Vertebral artery dissection as the cause of recurrent transient ischemic attack)
V. Djaković, D. Alvir, A. Roglić, Z. Poljaković, V. Matijević
- 161 | **Moždani udar kao kobna posljedica blage ozljede glave – prikaz bolesnika**
(Massive ischaemic stroke as a fatal consequence of a mild head trauma – case report)
M. Marcikić, L. Šapina, M. Bitunjac, M. Dikanović
- 167 | **Neurinoma of the superficial peroneal nerve – case report**
(Neurinoma površne grane peronealnog živca – prikaz bolesnice)
D. Matoković, M. Cesarik, V. Drkulec, M. Tomić Rajić
- 171 | **IN MEMORIAM**
OBITUARY
- 182 | **PREDMETNO I AUTORSKO KAZALO ZA VOLUMEN 59/2010**
SUBJECTS AND AUTHORS INDEX FOR VOLUME 59/2010
- 185 | **UPUTE AUTORIMA**
INSTRUCTIONS TO AUTHORS



Prediction of glaucomatous optic nerve damage in ocular hypertension with optical coherence tomography

S. Popović Suić, B. Cerovski, T. Vidović, M. Ekert, D. Petravić¹

ABSTRACT – Purpose: To assess whether retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness value obtained with optical coherence tomography (OCT) in ocular hypertension patients can predict glaucomatous changes in visual field over a 2-year period.

Methods: This comparative analysis included 76 eyes: 36 ocular hypertension (OHT) and 40 healthy. The OCT parameter RNFL thickness and Octopus automated perimetry (SAP) were performed in ocular hypertension and healthy eyes at baseline and after 2 years.

Results: In ocular hypertension group, 6 (16.6%) eyes developed SAP glaucomatous abnormalities in 2-year period. Comparison of RNFL thickness between OHT eyes with and without glaucomatous changes and healthy eyes showed statistically significant thinning of RNFL in the inferior quadrant at baseline in OHT eyes with SAP glaucomatous changes.

Conclusion: Thinner OCT obtained inferior RNFL in OHT eyes is associated with future development of perimetric glaucoma changes.

Key words: glaucoma, retinal nerve fiber layer thickness, optical coherence, ocular hypertension

INTRODUCTION

Optical coherence tomography (OCT), first described in 1991 by Huang *et al.* (1), is a high-resolution cross-sectional imaging technique that allows for *in vivo* measurement of the retinal nerve fiber layer (RNFL). RNFL thickness measurements using OCT have been shown to discriminate between healthy and glaucomatous eyes (2-5), and

recently detection of disease progression using OCT has been reported (6). Because there is considerable evidence that RNFL loss precedes visual

University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Department of Ophthalmology, Zagreb, Croatia

¹ University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Department of Neurology, Zagreb, Croatia

field loss (7-10) and optic nerve head defects (11-13) in patients with glaucoma, it is of interest to quantify this loss in patients with ocular hypertension who are at risk of developing glaucoma. The aim of this study was to determine whether baseline OCT RNFL thickness measurements are associated with the development of glaucomatous changes in ocular hypertension eyes over a 2-year period.

SUBJECTS AND METHODS

One eye was randomly selected from each of 40 healthy and 36 subjects with ocular hypertension (OHT), who met the inclusion criteria as defined below. All recruited cases were examined at University Department of Ophthalmology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia. An informed consent was obtained from all participants and the methods were approved by the Ethics Committee of the Zagreb University School of Medicine. All study eyes had the best-corrected visual acuity of at least 20/40.

All subjects underwent ophthalmologic examination including visual acuity, biomicroscopy, direct and indirect ophthalmoscopy, intraocular pressure (IOP) measurement by Goldman aplanation, and visual field testing prior to OCT image acquisition at baseline and two visual fields at 2-year follow up.

Optical coherence tomography (SOCT Copernicus; OPTOPOL Technology S.A.) was employed to measure RNFL thickness. Haag-Streit Octopus 101/G2 glaucoma program was used for perimetry. The perimetry parameters of mean deviation (MD) and corrected loss variance (CLV) were used on visual field interpretation.

Study eyes were classified as OHT or healthy based on the following criteria: ocular hypertensive eyes had a measured IOP of 24 mm Hg or more on at least 2 occasions. These eyes had intact rims, no evidence of hemorrhage, notch, excavation, or RNFL defect, and had symmetric optic disks (asymmetry of vertical cup or disk <0.2). Visual field results on the Octopus automated perimetry glaucoma program showed a corrected pattern SD within the 95% normal limits.

Healthy eyes had the highest measured IOP of 20 mm Hg or lower with no history of elevated IOP. Other criteria were the same as those for OHT eyes.

The primary endpoint of the study was evidence of glaucomatous change defined as development of glaucomatous visual field damage on two or more

consecutive tests. Glaucomatous visual field damage was identified by MD and CLV values over 6 db.

The RNFL average system was used to measure the values of superior, inferior, nasal and temporal RNFL thickness and their averages used as parameters. Student's t-test was used for continuous variables of RNFL thickness.

RESULTS

The age of healthy and ocular hypertension subjects was similar (62 ± 9.3 years in healthy and 61 ± 5 years in ocular hypertension group). There were 58% of female subjects in the group of healthy subjects (22 of 40) and 62% in the group of OHT subjects (22 of 40). The mean intraocular pressure value was 16.3 ± 5.0 mm Hg in healthy group and 24.4 ± 2.8 mm Hg in OHT group. There were no sta-

Table 1. Baseline demographic and ocular factors in healthy and ocular hypertension (OHT) subjects

	Normal (n=40)	OHT (n=36)
Sex (% female)	58	62
Age (yrs)	62 ± 9.3	61 ± 5.0
Baseline IOP (mm Hg)	16.3 ± 5.0	24.4 ± 2.8
MD (db)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.7
CLV (db)	1.3 ± 0.4	1.3 ± 1.1

IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; CLV = corrected loss variance

Table 2. Demographic and ocular factors in healthy and ocular hypertension (OHT) subjects with and without glaucomatous change at 2-year follow up

	Healthy (n=40)	OHT eyes without glaucomatous change (n=30)	OHT eyes with glaucomatous change (n=6)
Sex (% female)	58	60	62
Age (yrs)	64 ± 8.3	61 ± 2.5	63 ± 5.2
IOP (mm Hg)	16.8 ± 4.0	24.5 ± 3.8	24.4 ± 3.2
MD (db)	1.4 ± 0.3	2.4 ± 3.3	8.2 ± 2.1 ($P < 0.01$)
CLV (db)	2.0 ± 0.7	2.5 ± 4.0	9.6 ± 4.3 ($P < 0.01$)

OHT eyes with and without glaucomatous change
IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; CLV = corrected loss variance

Table 3. Baseline retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) in eyes with and without glaucomatous change and healthy eyes

RNFL (μm)	Eyes with glaucomatous change (n=6)	Eyes without glaucomatous change (n=30)	Normal eyes (n=40)	p 1	p 2
Mean (TSNIT)	101 \pm 17.3	108 \pm 16.1	107 \pm 16.3	>0.01 (0.98)	>0.01 (0.47)
Temporal Mean	85 \pm 12.2	89 \pm 11.3	88 \pm 13.5	>0.01 (0.12)	>0.01 (0.87)
Superior Mean	117 \pm 13.5	121 \pm 13.2	119 \pm 11.3	>0.01 (0.72)	>0.01 (0.46)
Nasal Mean	95 \pm 17.3	97 \pm 15.6	97 \pm 13.4	>0.01 (0.12)	>0.01 (0.34)
Inferior Mean	115 \pm 12.2	131 \pm 12.4	126 \pm 15.4	<0.01	>0.01

p1 = corresponding pair: eyes with and without glaucomatous change, p2 = corresponding pair: eyes without glaucomatous change and healthy eyes; TSNIT = temporal superior nasal inferior thickness

tistically significant between-group differences according to sex, age, MD and CLV parameters at baseline (Table 1).

At 2-year follow up, there were no statistically significant sex and age differences between healthy eyes and OHT eyes with and without glaucomatous changes. There were no differences in MD and CLV parameters between 40 normal and 30 OHT eyes. Six OHT patients developed glaucomatous changes in their visual fields, with statistically significant differences in MD and CLV values as compared with OHT eyes without glaucomatous changes (Table 2).

There were no statistically significant differences between healthy and OHT eyes with and without glaucomatous visual field changes according to baseline mean, temporal, superior and nasal mean of RNFL (Table 3). The mean rates of change were significantly higher for inferior mean of RNFL thickness in OHT eyes with glaucomatous changes as compared with healthy eyes and OHT eyes without glaucomatous visual field changes.

DISCUSSION

In this study, a significant difference was detected in the baseline parameters of inferior value of RNFL between 40 healthy and 36 OHT eyes without glaucomatous changes as compared with 6 OHT eyes that developed glaucomatous perimetric changes in 2-year period. Our study demonstrated that thinner inferior OCT obtained RNFL

measurement at baseline in OHT eyes could predict development of visual field damage.

Numerous experimental and clinical studies have demonstrated that RNFL becomes atrophic in glaucoma (9-16). In a study (14) that quantified and compared RNFL thickness in OHT eyes with that in healthy eyes and glaucomatous eyes by using OCT, there was considerable within-group variability in the measured RNFL thickness. The average RNFL was significantly thinner in OHT eyes than in healthy eyes. Specifically, RNFL was significantly thinner in OHT eyes than in healthy eyes in the inferior and nasal quadrants. RNFL was significantly thinner in glaucomatous eyes than in OHT and healthy eyes in each quadrant and throughout 360° measurement. A significant decrease in retinal height (an indirect measure of RNFL thickness) by almost 30% was found in OHT eyes as compared with normal eyes (15). The specificity of glaucomatous changes increases when OCT parameters from both optic nerve head and RNFL scans are combined (16). In a study on OCT guide progression analysis (17), the rate of RNFL thinning was variable among patients with developed glaucoma. The sector at seven o'clock was the most frequent location that showed progression.

Many studies support the claim that early RNFL and optic disk abnormalities are associated with the development of glaucoma changes in OHT eyes (3-5,10,18). These results reinforce the importance of RNFL examination and monitoring in glaucoma suspect eyes because objective RNFL measure-

ments may provide improvement in glaucoma detection (13).

Although all OHT eyes in our study had normal visual fields and showed no evidence of optic disk or RNFL defects based on ophthalmologic examination at baseline, it is possible that visual field defects might be detected in some of these eyes using other visual function techniques such as short wavelength automated perimetry or frequency doubling perimetry, which should be subjects of our future investigation.

CONCLUSION

According to our results, OCT obtained thinner inferior RNFL in OHT subjects is associated with future development of glaucomatous optic nerve damage, documented by visual field defects. This finding could contribute to early recognition of glaucoma.

REFERENCES

- Huang D, Swanson EA, Lin CP *et al.* Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-812.
- Leung C K, Ye C, Weinreb RN *et al.* Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a study on diagnostic agreement with Heidelberg retinal tomograph. *Ophthalmology* 2010; 117: 267-74.
- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 586-96.
- Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF *et al.* Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 140-5.
- Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H, Ritch R. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 129-35.
- Wollstein G, Schuman JS, Price LL *et al.* Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 464-70.
- Sommer A, Katz J, Quigley HA *et al.* Clinical detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77-83.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III: Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 135-46.
- Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 453-64.
- Quigley HA, Enger C, Katz J *et al.* Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 644-9.
- Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 2149-56.
- Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fibre loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220: 193-6.
- Vessani RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologist to differentiate normal from glaucoma eyes. *J Glaucoma* 2009; 18: 253-361.
- Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 22-6.
- Caprioli J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* 1990; 97: 358-65.
- Li G, Fansi AK, Boivin JF, Harasymowycz P. Screening for glaucoma in high-risk population using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117: 453-61.
- Leung CK, Yim C, Cheung L *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 217-22.
- Mohammadi LK, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Retinal nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry predict glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 593-601.

Address for correspondence: Professor Smiljka Popović-Suić, MD, PhD, Klinika za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-mail: spopovic@kbc-zagreb.hr

Predviđanje glaukenskog oštećenja optičkog živca kod očne hipertenzije optičkom koherentnom tomografijom

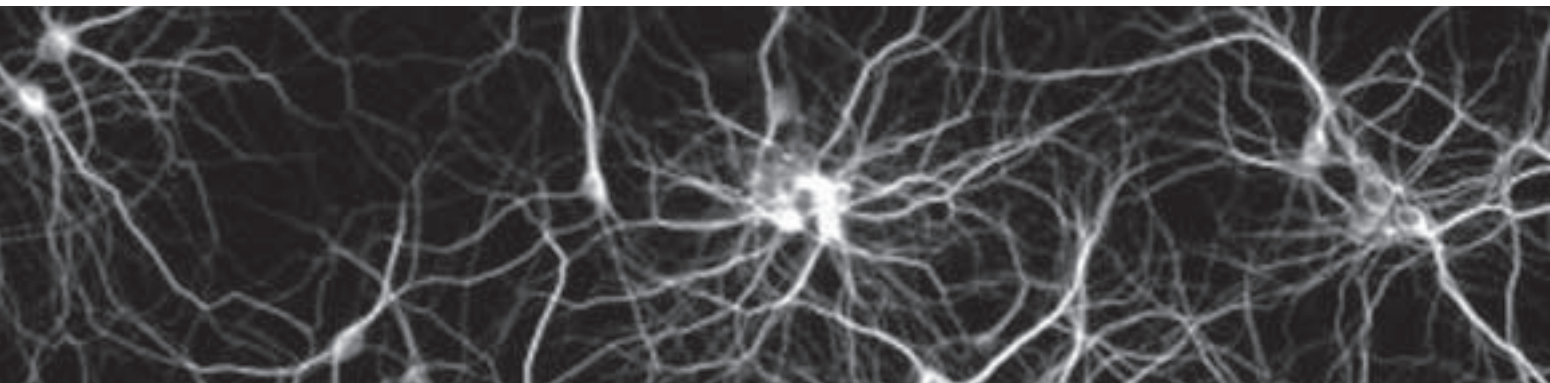
SAŽETAK – Cilj istraživanja bio je utvrditi može li se vrijednost debljine sloja mrežničnih živčanih vlakana dobivena optičkom koherentnom tomografijom (OCT) u ispitanika s očnom hipertenzijom (OH) povezati s razvojem glaukenskog oštećenja optičkog živca nakon dvije godine.

Metode: U ispitivanje je uključeno 76 ispitanika (očiju): 36 s OH i 40 zdravih, u kojih su pomoću OCT dobiveni podaci o debljini sloja mrežničnih živčanih vlakana i učinjena je Octopus automatska perimetrija na početku ispitivanja i nakon dvije godine.

Rezultati: Šest ispitanika (16,6%) iz OH skupine razvilo je nakon dvije godine glaukenske perimetrijske promjene. Usporedbom vrijednosti debljine sloja živčanih vlakana dobivenih pomoću OCT na početku istraživanja između OH ispitanika koji su razvili glaukenske perimetrijske promjene i onih koji nisu nađene su početno statistički značajno manje vrijednosti debljine sloja živčanih vlakana u donjem kvadrantu u OH ispitanika koji su razvili glaukenske perimetrijske promjene.

Zaključak: Nalaz OCT manje debljine sloja mrežničnih živčanih vlakana u donjem kvadrantu u ispitanika s OH povezan je s kasnijim razvojem glaukenskih promjena u vidnom polju.

Ključne riječi: glaukom, debljina mrežničnih živčanih vlakana, optička koherencija, očna hipertenzija



Neuroprotekcija u ishemijskom moždanom udaru

H. Budinčević, H. Jurlina, I. Bielen

SAŽETAK -Neuroprotekcija predstavlja terapijske postupke kojima se pokušava sačuvati moždano tkivo od ireverzibilnog oštećenja. U posljednja dva desetljeća učinjena su brojna istraživanja na animalnim modelima koja su uvjerljivo pokazala da je različitim farmakološkim i nefarmakološkim intervencijama moguće postići redukciju ishemijskog oštećenja djelovanjem na elemente ishemijske kaskade odnosno sprječavanjem reperfuzijskog oštećenja. Međutim, klinička ispitivanja lijekova na ljudima još nisu pokazala adekvatan neuroprotektivni učinak u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara, iako već deset godina postoje (STAIR) smjernice za dizajn pretkliničkih i kliničkih istraživanja neuroprotekcije. Unatoč dosadašnjim neuspjesima, klinička istraživanja neuroprotekcije u ishemijskom moždanom udaru se nastavljaju. U iščekivanju smo rezultata studija koje su u tijeku, a najviše se očekuje od primjene hipotermije, albumina, magnezija, lovastatina i citikolina. Smatra se da će se budućnost neuroprotekcije vjerojatno temeljiti na primjeni trombolitičke terapije uz primjenu nekih novih neuroprotektivnih lijekova ili postupaka.

Ključne riječi: ishemijski moždani udar, neuroprotekcija

UVOD I CILJ RADA

Moždani udar je treći uzrok mortaliteta i prvi uzrok invaliditeta u svijetu (1), ali tek je nedavno postignuto da se moždani udar shvaća kao hitno stanje (2,3). Neuroprotekcija predstavlja terapijske postupke kojima se pokušava sačuvati moždano tkivo od ireverzibilnog oštećenja (4,5). Klinička ispitivanja u sklopu prevencije moždanog udara bila su uspješnija od same akutne terapije moždanog udara u što su uključeni i lijekovi za neuroprotekciju (3,6). U posljednja dva desetljeća izrazito je porastao interes za istraživanja lijeko-

va u neuroprotekciji (7–9). U pretkliničkim ispitivanjima na animalnim modelima uspješnima su se pokazali brojni farmakološki agensi različitih mehanizama djelovanja (10). Međutim, translacijom pretkliničkih eksperimentalnih rezultata u randomizirana klinička ispitivanja do sada nisu dobiveni zadovoljavajući rezultati (4,11). Unatoč brojnim učinjenim kliničkim ispitivanjima, tkivni aktivator plazminogena jedini je prihvaćeni lijek u

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

liječenju akutne faze moždanog udara (12–14). S obzirom da su učinjena brojna klinička istraživanja lijekova u neuroprotekciji koji nisu polučili adekvatne učinke, načinjene su smjernice STAIR (*Stroke Therapy Academic Industry Roundtable*) za provođenje istraživanja neuroprotektivnih lijekova u pretkliničkim i kliničkim studijama (15–17). Međutim, iako se u posljednjem desetljeću primjenjuju STAIR kriteriji, i dalje nemamo adekvatnog lijeka za neuroprotekciju (8).

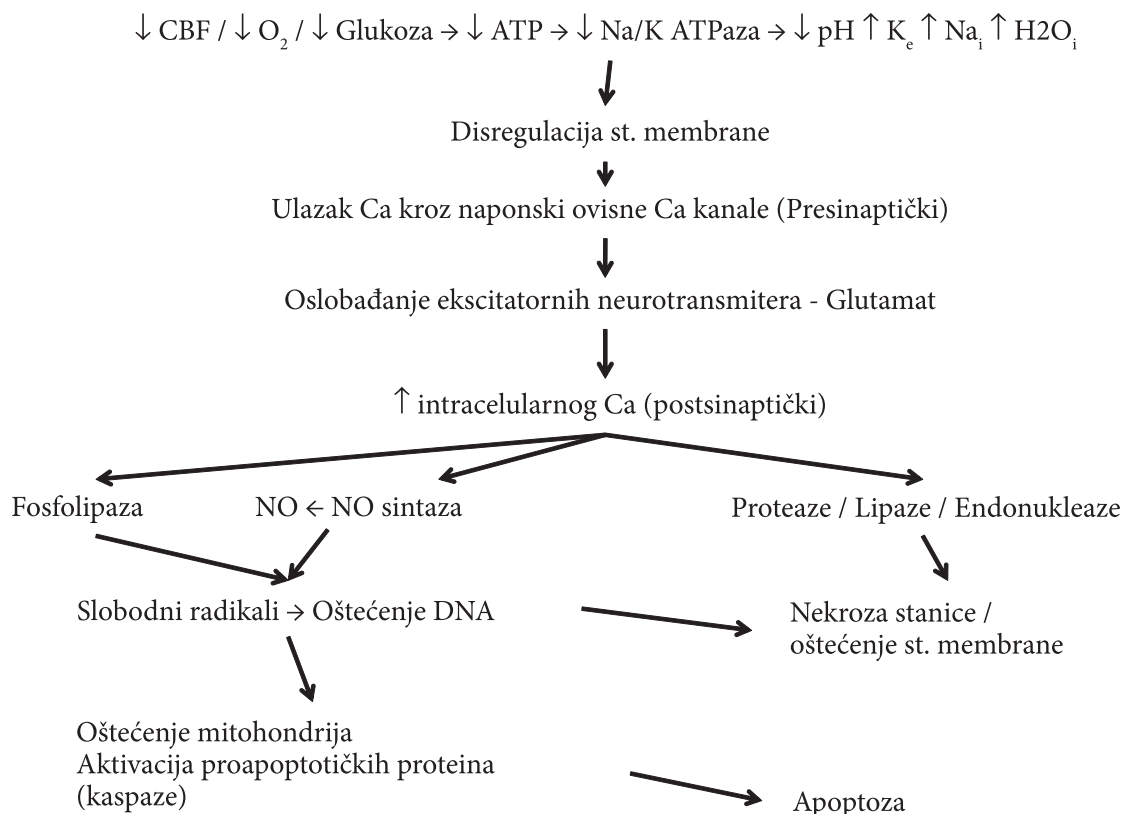
Cilj je ovoga rada iznijeti pregled najvažnijih podataka vezanih uz neuroprotekciju kod moždanog udara, obrazložiti uzroke dosadašnjih neuspjeha u kliničkoj primjeni, te ukazati na moguće putove razvoja istraživanja i kliničke primjene lijekova i terapijskih postupaka s potencijalnim neuroprotektivnim učinkom.

ISHEMIJSKA KASKADA I REPERFUZIJSKO OŠTEĆENJE

Ishemijsku kaskadu čini niz biokemijskih reakcija koje se odvijaju u mozgu, odnosno „aerobnom“ tkivu, koje nastupaju nakon ishemije koja je uzrokovana neadekvatnom opskrbom tkiva krvlju

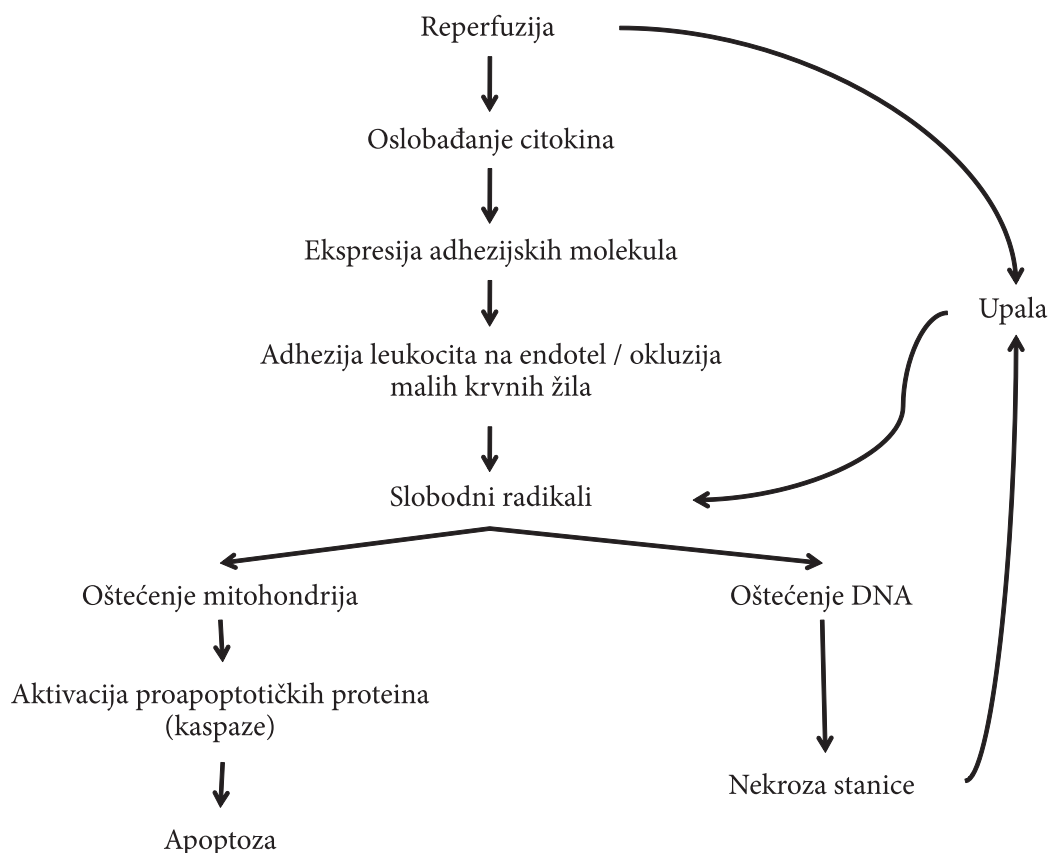
(18,19). Ishemijska kaskada najčešće se javlja u moždanom udaru, ali do nje dolazi i kod drugih patoloških zbivanja, npr. kod ozljeda mozga i kod srčanog aresta.

U sklopu ishemijskog oštećenja nastaje nedostatna opskrba neurona kisikom što iziskuje potrebu za anaerobnim metabolizmom stanice zbog čega se stvara mliječna kiselina (19,20). S obzirom da je oštećena proizvodnja ATP-a (adenozin trifosfat) (21), uz to su ledirane i ionske pumpe koje koriste ATP u aktivnom prijenosu iona, pa dolazi do porasta ekstracelularne koncentracije kalija (22), te porasta intracelularnog natrija (23). Te su promjene važne za osmotske procese koji dovode do edema i do depolarizacije te posljedične disfunkcije stanične membrane (23). Zbog povećanog ulaska iona kalcija u stanicu (presinaptički) oslobađa se ekscitatorni neurotransmitter glutamat. Glutamat se veže za AMPA i NMDA receptore, a to dodatno utječe na ulaz iona kalcija u stanicu (postsinaptički) (24). Povećana koncentracija iona kalcija u stanici uzrokuje hiperekscitaciju stanice, aktivaciju fosfolipaza, a utjecajem na NO sintazu i stvaranje dušičnog oksida što sve skupa dovodi do stvaranja slobodnih radikala (19). Osim toga porast intracelularnog kalcija dovodi do aktivacije i drugih enzi-



Modificirano prema: Carrol KAL & Chataway J(24).

Sl. 1. Shema ishemijske kaskade.



Modificirano prema: Danton GH & Dietrich WD (30) i Young AR *et al.* (14).

Sl. 2. Shema reperfuzijskog oštećenja.

ma (proteaze, lipaze i endonukleaze) što dovodi do oštećenja stanične membrane i nekroze stanice (25). Slobodni radikali oštećenjem DNK indirektno također mogu uzrokovati oštećenje stanične membrane i nekrozu stanice, te oštećuju mitohondrije i doprinose aktivaciji proapoptotičkih proteina i samim tim dovode do apoptoze (26). Shematski prikaz ovih zbivanja prikazan je na sl. 1. U sklopu ishemijske kaskade nastupa i poremećaj u krvno-moždanoj barijeri. Edem mozga nastupa zbog poremećene permeabilnosti krvno moždane barijere i osmoze koja je posredovana ulaskom velikih molekula poput albumina u moždano tkivo (23).

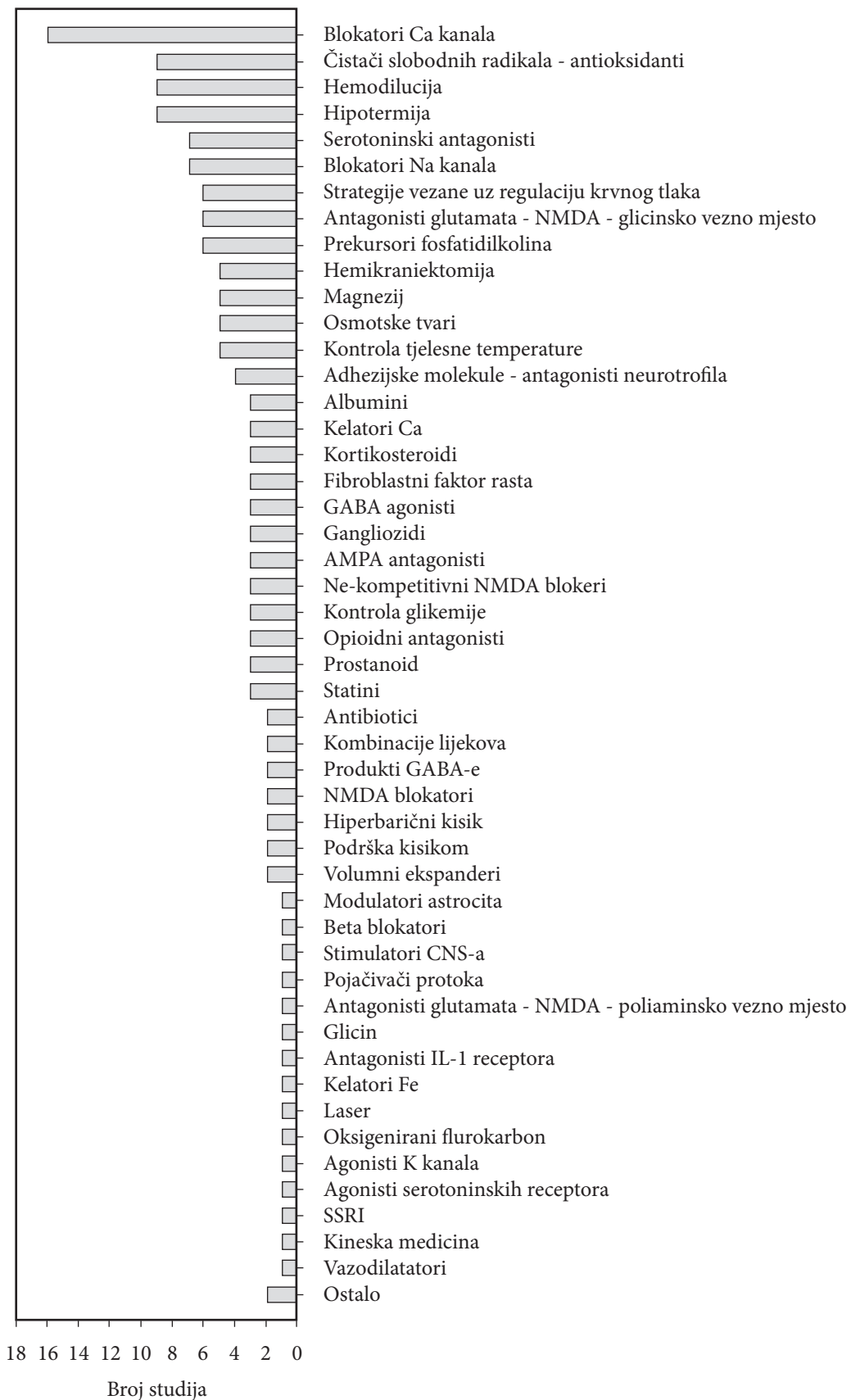
Iako se godinama mislilo da će se reperfuzijom moći spriječiti ishemijsko oštećenje mozga, reperfuzijska oštećenja su ipak mogući uzrok dodatnog oštećenja tkiva (27). Reperfuzija potiče migraciju leukocita i aktivaciju upalnog odgovora, što uzrokuje oslobađanje citokina te ekspresiju adhezijskih molekula na endotelu što uzrokuje adheziju leukocita za endotel i okluzije malih krvnih žila te pogoršava ishemijsku (28,29). Stvaranje slobodnih radikala uzrokuje oštećenje mitohondrija i aktivaciju proapoptotičkih proteina koji doprinose započi-

njanju apoptoze, a osim toga slobodni radikali oštećenjem DNK doprinose oštećenju stanične membrane i nekrozi stanice (25). U sklopu upalnog odgovora fagociti uklanjaju i „zdrave stanice” te doprinose dodatnom stvaranju slobodnih radikala (28). Shematski prikaz tih zbivanja prikazan je na sl. 2.

KLINIČKE STUDIJE NEUROPROTEKCIJE KOD MOŽDANOG UDARA

Lijekovi za neuroprotekciju mogu biti usmjereni na modifikaciju štetnih događaja koji se odvijaju u ishemijskoj kaskadi i/ili pri postizanju reperfuzije (30). Neuroprotektivni učinak prvenstveno je usmjeren prema neuronima u penumbri (18,32). Studije na animalnim modelima su pokazale da su u razdoblju od najmanje 4 sata nakon nastupa ishemijske u penumbri prisutni neuroni koji imaju sposobnost oporavka (24).

Ishemija povećava aktivaciju glutamatnih receptora uz akumulaciju kalcijevih iona i oslobađanje toksičnih produkata koji uzrokuju oštećenje stani-



Modificirano prema: Ginsberg MD (8)

Sl. 3. Pregled vrste i broja učinjenih studija s različitim potencijalno neuroprotektivnim farmakološkim agensima i postupcima.

Tablica 1. Podjela do sada ispitivanih neuroprotektivnih lijekova i metoda prema osnovnim mehanizmima djelovanja.

Mehanizam neuroprotekcije	Mehanizam djelovanja lijeka ili postupka	Neuroprotektivni učinak (klinička ispitivanja)
Ograničenje ishemijske kaskade	Blokatori Ca kanala (nimodipin, flunarizin)	Bez učinka
	Blokatori Na kanala (lubeluzol, fosfenitoin)	Bez učinka
	Modulatori K kanala (Maxipost – BSM 204352)	Bez učinka
Sprječavanja ekscitotoksičnosti	NMDA antagonisti (dekstrofan, selfotel, aptiganel)	Bez učinka
	AMPA antagonisti (NBQX)	Bez učinka
	Modulatori metabotropnog glutamatnog receptora (Gavastinel)	Bez učinka
	Modulatori ne-NMDA receptora	Bez učinka
	• Nalmefen – antagonist opioidnih receptora • Klometiazol – agonist GABA-e • Repinotan – serotoniniski agonist	
	Magnezij	U ispitivanju (FAST-MAG)
Anti-upalni lijekovi	Antiadhezijske molekule (protutijela)	Bez učinka
	• Enlimomab – anti-ICAM1	
	• LeukArrest -Hu23F2G – antileukocitno protutijelo	
	• Abcixmab – antitrombocitno protutijelo	
Čistači i hvatači slobodnih radikala	Tirilazad	Bez učinka
	NX-059	Bez učinka
	Citikolin	U ispitivanju (ICTUS)
Ostali lijekovi i postupci s više mehanizama djelovanja	Hipotermija	U ispitivanju (CHILLI)
	Hemodilucija - Albumini	U ispitivanju (ALLIAS II)
	Minociklin	Bez učinka
	Fibroblastni faktor rasta	Bez učinka

Modificirano prema: Danton GH & Dietrich WD (30) i Cheng YD, Al-KhouryL, Zivin JA (12)

ce (8,12). Da bi se postigao neuroprotektivni učinak sprječavanjem oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera rađene su studije s antagonistima NMDA receptora (dektrofan) (33), selfotel (34), aptiganel HCl (35), antagonistima glicinskog veznog mjesta – GV150526 (3,36). Osim antagonista NMDA receptora ispitivani su i modulatori nekih drugih receptora kao što su: nalmefen – antagonist opioidnih receptora (37), lubeluzol – blokator natrijskih kanala – smanjuje oslobađanje NO (25), klometiazol – agonist GABA-e (38). Osim navedenih, ispitivani su i blokatori kalcijevih kanala (nimodipin) (39–42), repinotan – serotoniniski agonist, i dr. Međutim, navedeni farmakološki agensi u kliničkim studijama nisu polučili adekvatan neuroprotektivni učinak (8).

Iako reperfuzija u prvih nekoliko sati doprinosi boljem ishodu nakon moždanog udara, može uz-

rokovati i oštećenja zbog okluzije malih krvnih žila leukocitima, koji izlučuju i toksične tvari koje doprinose stvaranju slobodnih radikala i citokina (14,27). Lijekovi koji smanjuju sposobnost adhezije leukocita na stijenke krvne žile, ograničavaju stvaranje slobodnih radikala i potiču oporavak neurona u animalnim eksperimentima i mogu zaštititi mozak od dodatnog oštećenja tijekom reperfuzije (8). U sklopu istraživanja o prevenciji reperfuzijskih oštećenja rađene su kliničke studije na antiadhezijskim protutijelima: enlimomab – anti ICAM-1 (17), Hu23F2G – antileukocitno protutijelo (44) i abciximab – antitrombocitno protutijelo (45), također bez adekvatnog neuroprotektivnog učinka.

Kako je stvaranje slobodnih radikala dodirna točka ishemijske kaskade i reperfuzijskog oštećenja istraživani su lijekovi „čistači i hvatači“ slobodnih ra-

dikala koji doprinose oslobađaju kalcija i ekscitacijskih neurotransmitera (tirilazad i NXY-059) (46,47), ali bez adekvatnog neuroprotektivnog učinka u klinici.

U kliničkim studijama pokušaj primjene lijekova poput minociklina (44), fibroblastnog faktora rasta (48) i dr., također nisu dali adekvatan neuroprotektivni učinak. Na sl. 3. je prikaz brojnih farmakoloških agensa i postupaka s potencijalnim neuroprotektivnim učinkom. U tablici 1. nalazi se grupa podjela do sada ispitivanih lijekova i metoda prema osnovnim mehanizmima djelovanja i njihov učinak u kliničkim ispitivanjima.

S obzirom da brojna klinička ispitivanja lijekova u neuroprotekciji nisu polučila adekvatan neuroprotektivni učinak, neurološka stručna društva za sada ne preporučuju primjenu neuroprotektivnih lijekova u rutinskoj kliničkoj praksi (6,49,50).

RAZLOZI DOSADAŠNJIH NEUSPJEHA KLINIČKE PRIMJENE NEUROPROTEKCIJE

Razloge za neuspjeh neuroprotekcije u ispitivanjima možemo tražiti na tri razine: pretklinička ispitivanja, prijelazni/transicijski problemi i klinička ispitivanja (30).

Neka od *pretkliničkih ispitivanja* nisu pokazala jasan neuroprotektivni učinak, a ipak se na temelju tih studija pristupilo kliničkim ispitivanjima (8). U nekim se istraživanjima ishod koji se pratio u pretkliničkim animalnim modelima nije mogao primijeniti ekvivalentno na ljude; naime, ishod se u pretkliničkim istraživanjima temelji na rezultatima koji su dobiveni neuroprotektivnim postupcima „rano“ nakon arteficialne ishemije, dok se u ljudi uspješnost liječenja temelji na rezultatima postupaka koji se primjenjuju znatno kasnije (12, 46). Najveći *prijelazni/transicijski problemi* su temeljeni na genetskoj varijabilnosti koja je izraženija u ljudi, nuspojavama koje se nisu mogle primijetiti na animalnim modelima te neadekvatnosti terapijskog prozora (premalu terapijski prozor) (30).

Kod *kliničkih ispitivanja* problemi su se javljali i zbog neadekvatnog dizajna studija (mali uzorak, neadekvatan izbor parametara ishoda te ispitivanja), a često se nisu uzimali u obzir tijekom analize komorbiditet, dob, spol (30). U nekim su studijama korišteni lijekovi koji nisu imali sposobnost postići adekvatnu učinkovitost i koncentraciju lijeka u krvi (hipodoziranje) (8). Postoje i mišljenja prema kojima rezultati neuroprotekcije dobiveni

na animalnim modelima načelno nisu primjenjivi u ljudi, što se argumentira time da je arteficialni animalni model ishemije suštinski različit od onoga što se događa kod moždanog udara u ljudi (51).

ISTRAŽIVANJA KOJA SU U TIJEKU I PUTOVI RAZVOJA KLINIČKE NEUROPROTEKCIJE

Unatoč dosadašnjim neuspjesima, klinička ispitivanja neuroprotekcije kod ishemijskog moždanog udara se nastavljaju. Od lijekova i postupaka koji imaju najveći potencijal spominju se citikolin, hipotermija, magnezij, visoke doze albumina i statini (8,44).

Citikolin je forma citidin-5-difosfokolina koji se koristi u sintezi stanične membrane (43). Citikolin može smanjiti ishemijsko oštećenje stabilizacijom stanične membrane smanjenjem stvaranja slobodnih radikala (8). Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje (HDNVP) (50) i *European Stroke Initiative* (ESO) (6) u svojim preporukama napominju kako je taj lijek pokazao blagi neuroprotektivni učinak u kliničkim ispitivanjima. U tijeku je randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana studija *International Citicoline Trial on Acute Stroke* (ICTUS) koja ispituje primjenu citikolina unutar 24 sata od nastupa moždanog udara. Citokolin se primjenjuje intravenski u dozi od 1000 mg svakih 12 sati tijekom prvih tri dana liječenja, a zatim peroralno u trajanju od 6 tjedana (8, 44, 52).

Hipotermija se pokazala uspješnim neuroprotektivnim postupkom u srčanom arestu i neonatalnoj encefalopatiji (8). Hipotermija uzrokuje smanjenje metaboličkih potreba neurona, smanjuje otpuštanje glutamata i stvaranje slobodnih radikala, ograničava ulaz kalcija u stanicu te smanjuje edem (53). Povećana je potreba za nadzorom bolesnika zbog mogućih komplikacija poput infekcija (pneumonija) (8). *American Heart Association* (AHA) u svojim preporukama navodi kako bi hipotermija uz reperfuzijsku terapiju mogla imati adekvatan neuroprotektivni učinak (49). U tijeku je studija *Controlled Hypothermia in Large Infarction* (CHILLI) koja ispituje primjenu hipotermije kod velikih infarkta prednje cirkulacije unutar 72 sata od nastupa simptoma moždanog udara. U studiji se pokušava primjenom uređaja za hlađenje (*Arctic Sun*) održavati tjelesnu temperaturu na 35°C u trajanju od 48 sati, a potom postupno zagrijati bolesnika (4, 8, 53).

Magnezij je također uključen u klinička ispitivanja zbog njegovih svojstava povećavanja regionalnog protoka krvi, antagonističkog učinka na naponske kalcijeve kanale te blokade NMDA receptora (8). U tijeku je randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana studija *Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium Phase III Trial* (FAST-MAG) koja ispituje hiperakutnu primjenu magnezij-sulfata u akutnom moždanom udaru, odnosno unutar dva sata od nastupa simptoma. Bolesnici sa simptomima moždanog udara „na terenu“ odmah dobivaju 4 grama magnezija u bolusu tijekom 15 minuta, a zatim se u bolnici nastavlja primjenom 16 grama magnezija tijekom 24 sata (4,44,53).

Albumini su „glavni“ antioksidansi iz plazme, imaju antagonistički učinak na unutarnje i vanjske čimbenike oksidativnog stresa, posjeduju hemodilucijski učinak, utječu i na mikrovaskularnu permeabilnost, smanjuju edem mozga i povećavaju protok kroz granična ishemična područja, a njihova ključna uloga je u vezivanju i u transportu masnih kiselina (8). U tijeku je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija *Albumin Therapy for Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke* (ALLIAS II) koja ispituje primjenu visokih doza albumina u ishemijskom moždanom udaru. U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom čiji su simptomi nastupili unutar 5 sati primjenjuju se humani albumini u dozi od 2 g/kg tijekom 2 sata (4,44,53).

Statini smanjuju agregaciju trombocita i oksidativno oštećenje, inhibiraju degradaciju ekstracelularnog matriksa metaloproteinazama (54). U tijeku je randomizirana, jednostruko slijepa i kontrolirana studija faze II *Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial* (Neu-START II) koja ispituje primjenu visokih doza lovastatina u ishemijskom moždanom udaru unutar 24 sata od početka simptoma moždanog udara. Bolesnici će primati visoke doze lovastatina (640 mg tijekom tri dana) ili placebo odnosno 80 mg lovastatina ako su prethodno uzimali statine (44, 53).

Smatra se da će se budućnost neuroprotekcije vjerojatno temeljiti na primjeni trombolitičke terapije uz primjenu nekih od novih neuroprotektivnih lijekova ili postupaka (4). U obzir mogu doći i lijekovi s multipotentnim karakteristikama, odnosno lijekovi koji mogu djelovati na više kritičnih točaka u ishemijskom procesu (7).

LITERATURA

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-181.
- Diedler J, Sykora M, Jüttler E, Steiner T, Hacke W. Intensive care management of acute stroke: general management. *Int J Stroke* 2009; 4: 365-78.
- Rundek T, Sacco RL, Demarin V. Neuroprotection in acute stroke: Is there still hope. *Acta Clin Croat* 2002; 41: 45-9.
- Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia synoptic overview. *Stroke* 2009; 40(3 Suppl): 111-4.
- Green AR. Protecting the brain: the search for a clinically effective neuroprotective drug for stroke. *Crit Rev Neurobiol* 1990; 16: 91-7.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
- Faden AI, Stoica B. Neuroprotection: challenges and opportunities. *Arch Neurol* 2007; 64: 794-800.
- Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future. *Neuropharmacology* 2008; 55: 363-89.
- Yakovljav AG, Faden AI. Mechanisms of neuronal cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004; 1: 5-16.
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horkey LL, van der Worp BH, Howells DW. 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-77.
- Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke: Where are we? *Neuroscientist* 1999; 5: 392-401.
- Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: Two decades of success and failure. *NeuroRx* 2004; 1: 36-45.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- Young AR, Ali C, Duretete A, Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem* 2007; 103: 1302-9.
- Fisher M, Feuerstein G, Howells *et al.* Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 2009; 40: 2244-50.

16. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke* 2001; 32: 1598-1606.
17. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for standards regarding pre-clinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999; 30: 2752-8.
18. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
19. Sharp FR, Swanson RA, Honkaniemi J, Kogure K, Massa SM. Neurochemistry and molecular biology. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998: 51-83.
20. Choi D. Glutamate toxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-34.
21. Siesjö BK, Kristian T, Katsura K. Overview of bioenergetic failure and metabolic cascades in brain functions. U: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, eds. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis and management*, vol 1, Malden, Mass: Blackwell Science, Inc; 1998: 3-13.
22. Wo A, Fukijawa DG. Effects of AMPA-receptor and voltage sensitive sodium channel blockade on high potassium induced glutamate release and neuronal death in vivo. *Brain Res* 2002; 946: 119-29.
23. Endres M, Dirangl U. Ischemia and stroke. In: Alzheimer C, ed. *Molecular and cellular biology of neuroprotection in the CNS*. Advances in experimental medicine and biology. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003: 455-73.
24. Carroll KA, Chataway J. Understanding stroke: Pathophysiology, presentation and investigation. *Student BMJ* 2006; 14: 319-21.
25. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular Adaptations, Cell Injury, and Cell Death. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Saunders, 2004.
26. Gutierrez-Martin Y, Martin-Romero FJ, Henao F, Gutierrez-Merino C. Alteration of cytosolic free calcium homeostasis by SIN-1; high sensitivity of L-type Ca²⁺ channels to extracellular oxidative/nitrosative stress in cerebellar granule cells. *J Neurochem* 2005; 92: 973-89.
27. Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusional injury. *Arch Neurol* 1990; 47: 1245-54.
28. D'Ambrosio AL, Pinsky DJ, Connolly ES. The role of the complement cascade in ischemia/reperfusion injury: implications for neuroprotection. *Mol Med* 2001; 7: 367-82.
29. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med* 2009; 7: 97.
30. Danton GH, Dietrich WD. The search for neuroprotective strategies in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 181-94.
31. Weinberger JM. Evolving therapeutic approaches to treating acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2006; 249: 101-9.
32. Schwabitz WR, Fisher M. Perspectives on neuroprotective stroke therapy. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 1271-6.
33. Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, Rosenbaum DM. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group. *Stroke* 1995; 26: 254-8.
34. Davis SM, Albers GW, Diener HC *et al.* Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment. ASSIST Steering Committed. *Lancet* 1997; 349: 32.
35. Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49: 66-9.
36. Sacco RL, De Rosa JT, Halery EC *et al.* Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1719-28.
37. Clark WM, Raps EC, Tong DC, Kelly RE. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. The Cervene Stroke Study Investigators. *Stroke* 2000; 31: 1234-9.
38. Lyden P, Shauaib A, Ng K *et al.* Clomethiazole acute stroke study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke* 2002; 33: 122-8.
39. American Nimodipine Study Group 1992. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. The American Nimodipine Study Group. *Stroke* 1992; 23: 3-8.
40. Kaste M, Fogelholm R, Erila T *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1999; 25: 1348-53.
41. TRUST Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. Trust Study Group. *Lancet* 1990; 336: 1205-09.

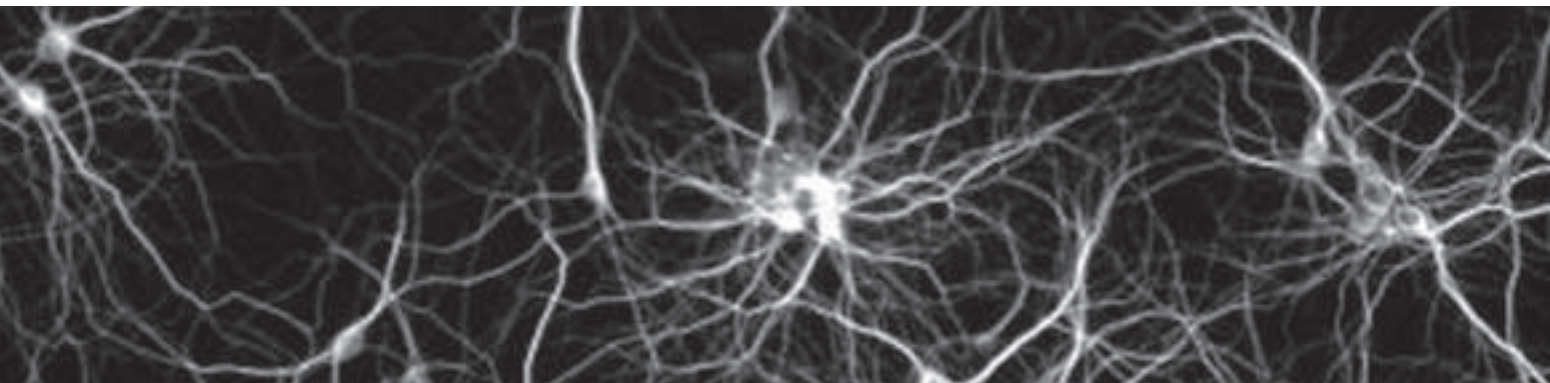
42. Wahlgren NG, MacMahon DG, DeKeyser J, Indrevik B, Ryman T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204-10.
43. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology* 2001; 57: 1428-34.
44. Lutsep HM, Clark WM. Neuroprotective agents in stroke. *emedicine. medscape.com*. 2009.
45. Adams HP, Effron MB, Torner J *et al*. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99.
46. Shuaib A, Hussain MS. The past and future of neuroprotection in cerebral ischaemic stroke. *Eur Neurol* 2008; 59: 4-14.
47. STIPAS Investigators. Safety study of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (STIPAS). *Stroke* 1994; 25: 418-23.
48. Clark WM, Schim JD, Kasner SE, Victor S. Trafegem in acute ischemic stroke: results of phase II/III randomized efficacy study. *Neurology* 2000; 54: A88.
49. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
50. Demarin V, Lovrencic-Huzjan A, Trkanjec Z *et al*. Recommendations for stroke management 2006 update. *Acta Clin Croat* 2006; 45: 219-85.
51. Rother J. Neuroprotection does not work. *Stroke* 2008; 39: 523-4.
52. The Internet Stroke Center. Stroke Trial registry. (veljača 2010). <http://www.strokecenter.org/trials/index.aspx>
53. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Int J Stroke* 2006; 1: 9-19.
54. van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PGM, Eisel ULM. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 64-75.
55. Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. The US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2338-46.

Adresa za dopisivanje: Hrvoje Budinčević, dr. med., Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64. 10000 Zagreb, Hrvatska. E-pošta: hbudincevic@gmail.com

Neuroprotection in Ischemic Stroke

ABSTRACT - Neuroprotection is a therapeutic procedure, which attempts to save brain tissue neurons from irreversible injury. In the last two decades, many pre-clinical (experimental) studies have been done on animal models, which have convincingly shown that different pharmacological and non-pharmacological interventions may reduce ischemic brain injury by acting on elements of ischemic cascade or preventing reperfusion injury. Even though we have been using the STAIR guidelines for pre-clinical and clinical testing of drugs in neuroprotection for nearly ten years, clinical studies of neuroprotective drugs (in humans) have not shown adequate neuroprotective effect in the treatment of acute ischemic stroke. Despite previous failures, clinical studies in the field of neuroprotection are continuing. At this moment, we are waiting for the results of ongoing studies. The most promising interventional or pharmacological agents are hypothermia, albumins, lovastatin, magnesium and citicoline. It is believed that the future of neuroprotection will be based on the usage of thrombolytic therapy along with new neuroprotective agents or procedures.

Key words: ischemic stroke, neuroprotection



Tromboliza – naša iskustva u svjetlu novih smjernica

V. Matijević, Z. Poljaković, V. Djaković, D. Alvir

SAŽETAK – Otkako je u rujnu 2004. g. Ministarstvo zdravstva odobrilo rt-PA (rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena) za liječenje akutnog infarkta mozga, u samo tri medicinske ustanove u Hrvatskoj (KBC Zagreb, KBC Sestre milosrdnice, KBC Rijeka) započelo se primjenjivati taj lijek. U našoj je bolnici u razdoblju od svibnja 2006. do kraja svibnja 2008. godine s rt-PA liječeno ukupno 66 bolesnika, dok je tek u drugom dijelu 2008. godine započela rutinska upotreba tog lijeka. Ograničenost primjene rt-PA u prvom je redu određena kratkim terapijskim prozorom (3 sata od nastanka simptoma do početka primjene lijeka), strogo definiranim kriterijima primjene lijeka, skromnom općom informiranošću liječnika - kako primarne medicine tako i hitne pomoći, te strahom od komplikacija krvarenja povezanih s primjenom lijeka. Intenzivnija primjena rt-PA započela je tek u drugoj polovici 2008. godine zahvaljujući kontinuiranim informiranjem kako medicinske, tako i opće populacije, edukacijom neurologa iz drugih bolnica, te kasnije, 2009. g. povećanjem terapijskog prozora na 4,5 sati, kao i dobne granice bolesnika iznad 80 godina.

Ključne riječi: tromboliza, povećanje vremenskog prozora i dobi bolesnika, bolesnici izvan smjernica

UVOD

Infarkt mozga je u nas vodeći uzrok smrti i trajnog invaliditeta. Alteplaza (rt-PA) je danas jedina registrirana medicinska terapija za akutni infarkt mozga i odobrena je od većine nacionalnih i međunarodnih udruga za borbu protiv cerebrovaskularnih bolesti (1). Prva registracija seže u 1996. g. kada je odobrena u SAD-u, slijedi Kanada 1999. g., a registracija u Europskoj uniji uslijedila je 2002. g.. Tako, unatoč svjesno povećanom riziku od komplikacije krvarenja - dominantno intracerebralnog - liječenje rt-PA-om povećava udio bolesnika s

oporavkom odnosno boljim ishodom nakon preboljelog infarkta mozga. Kako bi se rizik neželjenih komplikacija sveo na najmanju moguću mjeru, donesene su vrlo stroge preporuke za odabir potencijalnih bolesnika za sistemsko liječenje alteplazom(2).

Naši kriteriji uključivanja lijeka i isključenja iz liječenja prikazani su sl. 1.

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Ime i prezime bolesnika		
		Datum
Datum rođenja	Liječnici (mladi / srednji / stariji)	

Da Kriteriji za uključenje (indikacije):

- 18 ≤ Godine starosti ≤ 70
- Klinički simptomi akutnog infarkta ACM
- Siguran početak simptoma prije ≤ 3 sata
- CT mozga isključuje intrakranijsko krvarenje
- 5 < NIHSS < 25 (u privitku!)

5 x Da NE → **STOP!**

↓

Kriteriji za isključenje (kontraindikacije):

- Trombociti < 100 x 10⁹/L
- PV < normale (%)
- Liječenje peroralnim antikoagulansima (ako je INR >1,7)
- Primao heparin u <48h i APTV je > normale
- Anamnestički ICH, tumor mozga, aneurizma, angiom
- GI-krvarenje ili urogenitalno krvarenje prije ≤ 21 dana
- Akutno teško krvarenje ili trauma (fraktura)
- Poznat poremećaj zgrušavanja
- RR unatoč poduzetoj terapiji >185 sist. ili >110 mmHg dijast.
- GUK <2,7 mmol/L ili >22,2 mmol/L
- Moždani infarkt/Srčani infarkt/Trauma glave ≤ 3 mjeseca
- Kod dijabetičara raniji moždani udar u anamnezi
- Bakterijski endokarditis, perikarditis, akutni pankreatitis
- Simptomi koji brzo regrediraju
- Simptomi kao kod SAHa (čak i uz uredan CT mozga!)
- Epileptički napad na početku moždanog infarkta
- Veći operativni zahvat ≤ 2 tjedna
- Porod / Punkcija žile koju nije moguće komprimirati ≤ 7 dana
- Peptički ulkus ≤ 3 mjeseca
- Varikoziteti jednjaka/ Teška bolest jetre
- Tumorska bolest s povećanim rizikom krvarenja

1 x Da DA → **STOP!**

↓

√ Početak lize!

*Iznimno ≤ 6 h.:
vidi protokol za L.a. tPA*

*Jedini CT kriterij!
(Oprez kod manifestnih hipodenziteta koji su >1/3 volumena hemisfere)*

Kod bolesnika koji nisu prije uzimali pAK ili primili heparin može se započeti s tPA prije nalaza koagulacijskih pretraga, no liječenje se zaustavlja ako je INR>1,7 ili APTV>n

Dosadašnja kronična upotreba ASK nije aps. kontraindikacija (oprez kod akutnog davanja ASK)

Oprez kod povišene T, Oslerovih mrija, šuma na srcu!

Odluku o početku trombolize uvijek donosi specijalist! U slučaju postojanja kontraindikacije, postupak za trombolizu se prekida tek nakon dogovora sa specijalistom!

Sl. 1. Protokol sistemske intravenske trombolize kod moždanog infarkta u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb

Na samom početku primjene lijeka preporuke za uključivanje bolesnika bile su između ostalih: dob između 18 i 70 godina, sigurni znaci infarkta srednje moždane arterije koji ne zahvaćaju više od 1/3 teritorija, NIHSS između 5 i 25, uz cijeli niz kriterija za odustajanje od liječenja alteplazom.

Prva tromboliza pri Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb učinjena je u prosincu 2005., a sljedeća nakon nekoliko mjeseci. Razlog oklijevajućeg početka liječenja bila je neorganiziranost hitne medicinske pomoći, neprepoznavanje potrebe žurnosti obrade bolesnika s akutnim moždanim udarom unutar same bolnice zbog čega se gubilo dragocjeno vrijeme. Dopunski razlog bio je i otpor medicinskog osoblja utemeljen na strahu od neželjenih komplikacija, poglavito krvarenja. Unutar početnog 12-mjesečnog razdoblja intenzivnije primjene rt-PA tretiran je ukupno 21 bolesnik prosječne životne dobi 65 godina. U 1 je bolesnika nastupilo intracerebralno krvarenje, od ukupno 4 umrla. U sljedećem 12-mjesečnom razdoblju tretiran je gotovo dvostruki broj bolesnika - 45, što je posljedica bolje organiziranosti kako hitne medicinske pomoći, tako i prihvaćanja akutnog moždanog udara kao medicinskog slučaja visokog prioriteta unutar prijamne službe u bolnici. Ustrajnim informiranjem javnosti opća populacija postala je osjetljivija na taj medicinski problem i ranije tražila pomoć kod pojave tegoba koje upućuju na nastanak infarkta mozga. Prosječna dob tretiranih bolesnika u drugoj godini liječenja ne odstupa značajno od prve i iznosi 66 godina, ali primjećujemo neproporcionalni porast komplikacija intracerebralnih krvarenja (12 slučajeva), što pripisujemo manje strogoj selekciji bolesnika, te trombolizi provedenoj kod bolesnika s težom kliničkom slikom u dolasku. Nije zanemariva ni činjenica da bolesnici s težom kliničkom slikom traže medicinsku pomoć ranije, kao i da je ishod liječenja takvih bolesnika lošiji. Bolesnici u kojih se tijekom bolesti komplicirao intracerebralnim krvarenjem imali su teži neurološki deficit kod prijma (prosječni *National Institutes of Health Stroke Scale* - NIHSS 19) odnosu na ostale (prosječni NIHSS 10). Tijekom početnog dvogodišnjeg praćenja, 7 od ukupno 12 bolesnika umrlo je zbog moždanog krvarenja, dok je smrt ostalih 5 bolesnika bila posljedica malignog hemisfernog edema nastalog između 5 i 10 dana nakon trombolize, koji je također povezan s klinički težim infarktom mozga (3). Uspoređujući naše početne rezultate s onima objavljenima u ispitivanju *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST) (3,4), skupina naših bolesnika bila je približno iste dobi sa značajnom prevalencijom muškaraca. Kod nas se nalazi značajno

veća stopa simptomatskog intracerebralnog krvarenja i smrtnih ishoda kao posljedica ranije navedenih uzroka, ali mogući razlog može biti i vrijednost sistoličkog tlaka koja premašuje preporučenu vrijednost prije primjene rt-PA. U većini slučajeva nije bilo preostalog vremena za sniženje krvnog tlaka poradi ograničenja vremenskog prozora na 3 sata. U prilog te činjenice govore i preliminarni rezultati studija koje su u tijeku a koji ukazuju da su povišene vrijednosti krvnog tlaka iznad 160/90 mm Hg mogući prognostički faktor lošijeg ishoda akutnog moždanog udara (5). Unatoč evidentnom porastu tromboliziranih bolesnika u drugoj godini primjene (do svibnja 2008. g.), stopa liječenih alteplazom manja je od 20% bolesnika s akutnim moždanim udarom, koliko ona iznosi u jedinicama za liječenje moždanog udara s velikim iskustvom.

TROMBOLIZA U SVJETLU NOVIJIH SMJERNICA - PRIKAZI NEKIH NAŠIH BOLESNIKA

Dob (iznad 80 godina)

Unatoč učestalijem infarktu mozga u starije populacije, početni kriteriji za provođenje sistemske trombolize bila je dob bolesnika do 70 godina. Studije koje su uspoređivale rezultate primjene rt-PA u bolesnika mlađih i onih iznad 80 godina nisu potvrdile povećani rizik od moždanog krvarenja u starijoj skupini bolesnika (6). Dostupan je izvještaj o uspješno tromboliziranoj bolesnici u dobi od 100 godina (7).

Naš najstariji bolesnik imao je 87 godina, otpušten je na kućnu njegu s mRS (*Modified Rankin Scale*) 2, a trombolizirali smo ukupno 7 bolesnika starijih od 80 godina, s rezultatima koji ne odudaraju od statistika ostalih zemalja.

Dob je najznačajniji nezavisni čimbenik rizika za smrt kao posljedicu infarkta mozga, uglavnom zbog činjenice da su stariji bolesnici skloniji komplikacijama, te su u toj populacijskoj skupini uobičajeno prisutne i druge bolesti. Aktualne smjernice dopuštaju provođenje trombolize i u bolesnika starijih od 80 godina, ali isključivo unutar 3 sata od nastanka simptoma.

Infarkt vertebro-bazilarnog sliva

Početna ispitivanja učinkovitosti sistemske terapije alteplazom bila su usredotočena na infarkte koji zahvaćaju prednju moždanu cirkulaciju, te su dobiveni rezultati postavljeni kao službeni kriteriji za

provođenje terapije. Nažalost, oko 20% infarkta mozga zahvaća stražnju moždanu cirkulaciju, s poglavito teškim posljedicama infarkta bazilarne arterije. Početna trombolitička terapija infarkta tog područja vezana je uz intraarterijsku primjenu rt-PA, no analize koje poređuju učinkovitost intravenske (76 bolesnika) i intraarterijske (344 bolesnika) primjene rt-PA potvrđuju identičnu stopu kako preživljavanja, tako i oporavka (8). Dakle, ne postoji prepreka za provođenje intravenske trombolize kod dokazanog infarkta stražnjeg cirkulatornog sliva, uz prednost mogućnosti izvođenja u kraćem razdoblju od intraarterijske trombolize, kao i izvođenja u medicinskim ustanovama gdje nije moguće učiniti cerebralnu angiografiju. Glede bolesnika koji se na početku bolesti prezentiraju s teškim kliničkim simptomima (NIHSS iznad 20), njihova prognoza je lošija bez obzira na primjenu trombolitičke terapije, poglavito poradi povećanog rizika krvarenja. Ipak, rezultati provedenih ispitivanja u studijama NINDS, ECASS i ATLANTIS ukazuju na pozitivan učinak trombolize i u takvih bolesnika (9).

Infarkt sa zahvaćenosti većom od 1/3 opskrbnog područja srednje moždane arterije

Početne preporuke odredile su kao kriterij odabira za provođenje sistemske trombolize zahvaćenost do 1/3 teritorija opskrbe srednje moždane arterije. Međutim, ispitivanje provedeno na 1205 bolesnika početnim neuroradiološkim znacima zahvaćenosti više od 1/3 teritorija opskrbe srednje moždane arterije nije bila povezana s povećanim rizikom komplikacija (10). Pri našem odabiru bolesnika za trombolitičko liječenje, veće područje zahvaćenosti nije zapreka ako su zadovoljeni ostali kriteriji, uz uspješnost sukladnu onoj objavljenoj u studijama.

Nedavno preboljeli infarkt miokarda

U bolesnika s nedavno preboljelim infarktom miokarda postoji povećani rizik od hemoperikarda i prijeteće tamponade srca posredovane sistemskom trombolizom. Ipak, Europske smjernice ne postavljaju infarkt miokarda kao kriterij isključenja, a naše iskustvo ide u prilog takvog stava.

Naš je bolesnik bio muškarac u dobi od 49 godina; od čimbenika rizika cerebrovaskularne bolesti bila je poznata srčana aritmija, te pušenje oko 10 cigareta dnevno. Zaprimljen je poradi naglo nastale klijenuti lijevih udova, ekstinkcije, te dizartrije. Hitno učinjenim MSCT-om prikazao se razvoj infarkta područja opskrbe desne srednje moždane

arterije. Elektrokardiogramom se verificirao prednji prošireni infarkt miokarda u subakutnoj fazi, uz porast kreatin kinaze (CK) na 220 U/L, te MB-CK 14 U/L. Unatoč tim nalazima, a uz poštivanje ostalih kriterija bolesnik je tromboliziran, te je uslijedio kompletan oporavak neurološkog deficita. Dalje se redovno kontrolira kardiološki i neurološki, a 3 mjeseca nakon završetka liječenja došao je na kontrolu biciklom!!

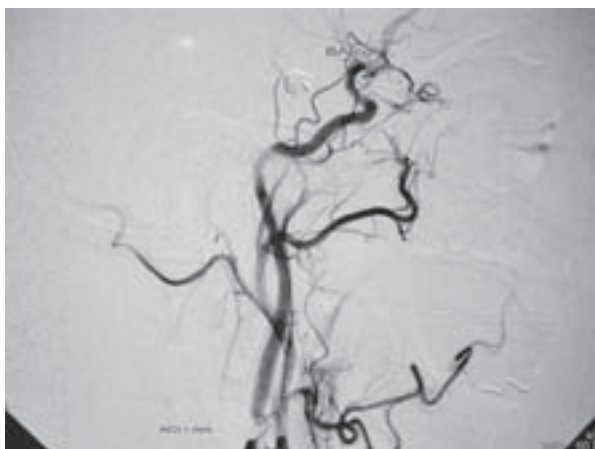
Disekcija vratnih arterija

Sama pomisao na liječenje disekcije vratnih krvnih žila sistemskom trombolizom može zvučati kontroverzno, ali imajući na umu činjenicu da je oko 20% infarkta mozga kod mlađih osoba uzrokovano upravo disekcijama vratnih krvnih žila, mogućnost potentnog liječenja ulijeva optimizam. Postoje izvještaji o uspješno provedenim trombolizama u takvih bolesnika (11), te što je najvažnije, ne nalazi se pogoršanja u smislu rasta intramuralnog hematoma ili krvarenja na nekom drugom mjestu u tijelu. Intrakranijska krvarenja i recidivni infarkti mozga jednako su učestali u skupini bolesnika s disekcijama kao i u onih u kojih infarkt nije posljedica disekcije (12).

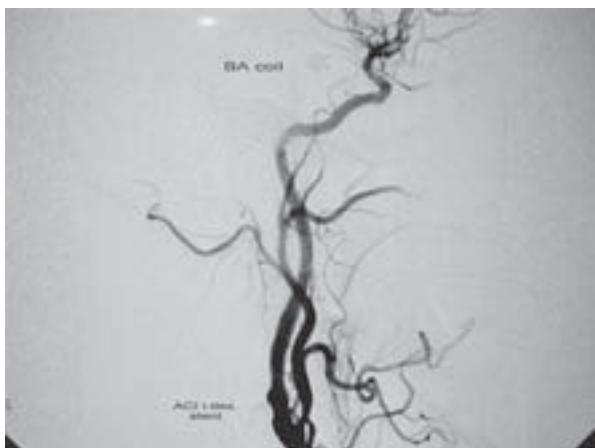
Intrakranijska aneurizma ili arteriovenske malformacije (AVM)

Objavljen je mali broj podataka o sistemski provedenoj trombolizi u bolesnika s aneurizmom odnosno AVM moždanih arterija, a rezultati ne ohrabruju na provođenje trombolize (13,14).

Naše iskustvo trombolitičkog liječenja bolesnika s intrakranijskom aneurizmom je uspješno. Bolesnik u dobi od 51 godine, strastveni dugogodišnji pušač (40 cigareta/dan) zaprimljen je na liječenje poradi naglog razvoja potpune klijenuti lijeve ruke, srednje teške klijenuti lijeve noge, te dizartrije. Hitno učinjenim MSCT-om prikazao se razvoj infarkta područja opskrbe srednje moždane arterije desno, te je provedeno sistemsko trombolitičko liječenje s potpunim oporavkom neurološkog deficita. U obradi koja je uslijedila učinjen je obojeni dopler karotidnih arterija kojim se otkrila subokluzija desne unutarnje karotidne arterije (ACI), te okluzija lijeve ACI, dok je MSCT angiografija neočekivano prikazala manju sakularnu aneurizmu bazilarne arterije najvećeg promjera 7 mm, koja je uspješno endovaskularno embolizirana, bez komplikacija. Suženje desne ACI uspješno je liječeno postavljanjem stenta (sl. 2 i 3).



Sl. 2. Embolizirana aneurizma bazilarne arterije (BA) i stenozna desne unutarnje karotidne arterije (ACI) desno



Sl. 3. Stanje nakon postavljanja stenta u desnu ACI

Kardiogena embolija

Podaci o uspješnosti sistemske trombolitičke terapije u bolesnika s infarktom mozga uzrokovanim srčanim ugruškom su malobrojni, te je, ako je u kandidata za trombolizu potvrđeno postojanje intrakardijalnog ugruška, svakako neophodno individualno procijeniti rizik terapije u svakog takvog bolesnika.

Prije godinu dana zaprimili smo bolesnika, muškarca u dobi od 41 godine zbog naglo nastale slabosti lijevih udova, bez prethodno poznatih čimbenika rizika cerebro-vaskularne bolesti. Hitno učinjenom neuroradiološkom obradom (MSCT mozga) isključilo se krvarenje odnosno tumorski proces mozga, te se provelo sistemska trombolitičko liječenje, s potpunim oporavkom neurološkog deficita, unatoč prikazu manjeg infarkta područja opskrbe desne srednje moždane arterije 12 sati nakon nastanka. Daljnjom rutinskom obradom u traženju uzroka moždanog infarkta-transtorakal-

nim ehokardiogramom (TTE) verificiran je manji tumorski proces lijevog atrijsa na peteljci. Petog dana nakon trombolize tumor je kirurški odstranjen; patohistološka dijagnoza bila je papilarni fibroelastom (PFE). Bolesnik se od tada redovno kardiološki i neurološki kontrolira, a neurološki, kao i kardiološki status su u cijelosti uredni. Preporučeno razdoblje od nastanka simptoma moždanog udara do provođenja trombolize prekratko je za izvođenje rutinskog TTE, ali naše iskustvo ukazuje u prilog uspješnosti tretiranja ugruška kardiogenog porijekla rt-PA-om (15).

RASPRAVA

Sistemska tromboliza uspješno se provodi u svijetu više od 10 godina (u hrvatskim bolnicama posljednjih 6 godina) i postala je dijelom rutinske kliničke neurološke prakse. S obzirom na velik udio bolesnika s akutnim infarktom mozga, interes i potreba za što češćom primjenom te moćne, dugo očekivane metode liječenja raste i dalje. Pomak dobne granice bolesnika sa 70 godina i na one iznad 80, uz poštivanje vremenskog ograničenja na 3 sata od nastanka simptoma, omogućuje uključivanje u liječenje većeg broja bolesnika, bez povećanog rizika od neželjenih komplikacija. Mogućnost liječenja infarkta područja vertebro-bazilarnog sliva, kao i onih koji prije početka liječenja ukazuju na zahvaćenost područja većeg od 1/3 opskrbe krvlju srednje moždane arterije, unose dodatni optimizam. Do 20% slučajeva infarkta mozga u mlađih od 45 godina uzrokovani su disekcijama cervikocfalnih krvnih žila, te poglavito hrabri mogućnost trombolitičkog liječenja u toj skupini većinom radno aktivnog stanovništva. Ako je poznato da u bolesnika s infarktom mozga postoji aneurizmatско proširenje krvne žile ili malformacija, potrebno je mnogo opreza procijeniti rizik trombolitičkog liječenja. Nedavno preboljeli srčani infarkt nije apsolutna kontraindikacija za trombolizu, a od te metode liječenja ne treba odustati niti u slučaju kada je poznat sigurni kardiogeni izvor ugruška koji je uzrokom moždanog infarkta. Od izuzetno velikog praktičnog značenja je službeno produženje terapijskog prozora sa 3 na 4,5 sati od nastanka simptoma, kojim je omogućeno da se veći broj oboljelih od akutnog moždanog udara trombolizira. Značajan doprinos tome bili su rezultati studije SITS-ISTR (16) koja je usporedivši skupinu bolesnika tromboliziranih unutar 3 sata s onom između 3 i 4,5 sata nakon nastanka simptoma nije našla razlike, uzevši u obzir komplikaciju simptomatskog krvarenja, smrtnost ili procjene oporavka po Rankinovoj ljestvici unutar prva tri mjeseca. Kasnije,

prospektivna, multicentrična, randomizirana studija ECAS (17), potvrdila je učinak rt-PA i nakon 3 sata od nastupa simptoma u ograničenog broja bolesnika. Tromboliza nakon 3 sata ne smije se provoditi u bolesnika starijih od 80 godina, onih s NIHSS >25, onih na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji (niti ako je PV-INR izvan terapijske širine), kao i kod onih s kombinacijom ranije preboljelog infarkta mozga i šećerne bolesti (18).

Premda s osnova stečenih vlastitih iskustava do sada tromboliziranih 200-tinjak bolesnika i uzimajući u obzir objavljene rezultate drugih ustanova, dominira optimizam glede mogućnosti korištenja tako potentne terapije, postignuti rezultati ne smiju nikada umanjiti oprez pri odabiru bolesnika. Isto se odnosi i na procjenu omjera koristi i rizika provođenja trombolize za svakog bolesnika posebno. Slogan „*Time is brain*“ trebamo imati na umu, jer što je tromboliza ranija, to je i vjerojatnost uspješnijeg ishoda liječenja veća.

U tom svjetlu važan cilj ostaje daljnje ulaganje napora u edukaciju kako opće populacije, tako i medicinskog osoblja uključenog u liječenje oboljelog od moždanog udara, nužnost prepoznavanja ranih znakova infarkta mozga, kao i njegovo tretiranje kao medicinske hitnosti prvog reda.

LITERATURA

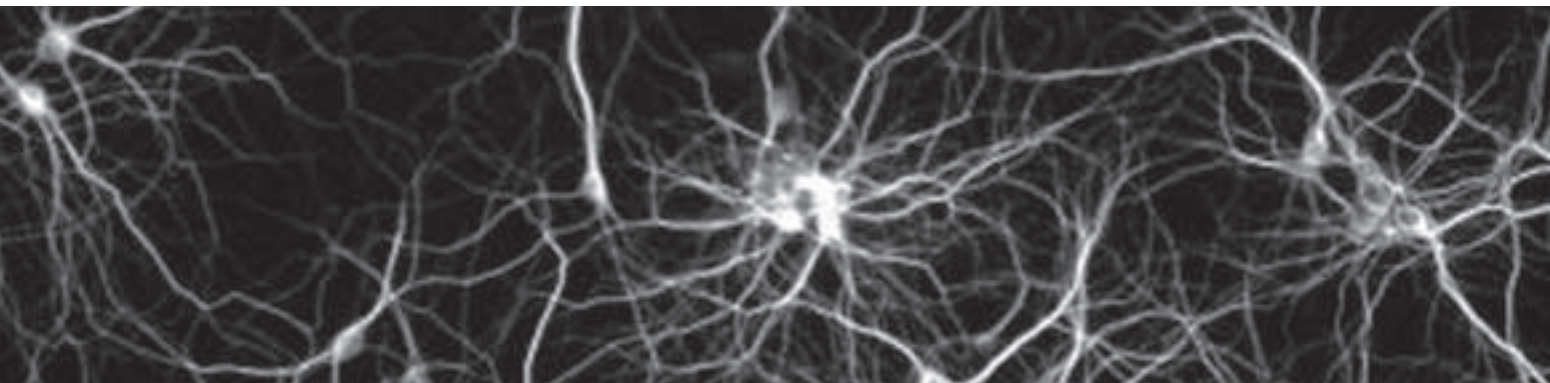
1. Karolinska Stroke Update. Consensus statement on thrombolysis. http://www.strokeupdate.org/ALLCURRENT/Consensus/Consensus_2000/2000.htm, 2007
2. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
3. Matijević V, Poljaković Z, Ilić I, Čikeš I, Habek M. Cardiac papillary fibroelastoma: source of cerebral embolism treated with intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010, u tisku.
4. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-09.
5. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet* 2009; 8: 938-48.
6. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35: 572–80.
7. Gorman MJ, Tanne D, Lewandowski CA. Cerebral stroke treated with tissue-type plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 285-87.
8. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006; 37:922-28
9. Hacke W, Donnan G, Fieschi C *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
10. Kwiatkowski T, Libman R, Tilley BC *et al.* The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann Emerg Med* 2005; 45:377-84.
11. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S *et al.* IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005; 64: 1612-14.
12. Engelter S. T, Rutgers M.P., Hatz F *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke* 2009; 40: 37-72.
13. Kane I, Sandercock P, Thomas B. Can patients with unruptured intracranial aneurysms be treated with thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 51-2.
14. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC 3rd. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? *Crit Care Med* 2002; 30: 2359-62
15. Matijević V, Alvir D, Malojčić B *et al.* Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: first Croatian experiences. *Neurol Sci* 2010; 31: 693-7.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
18. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch E *et al.* Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2009; 40: 2945-8.

Adresa za dopisivanje: Vesna Matijević, dr. med., Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Hrvatska; e-pošta: vesna.matijevic@zg.t-com.hr

Thrombolysis – our experiences in the view of the new guidelines

ABSTRACT - In September 2004, the Croatian Ministry of Health approved rt-PA for acute treatment of ischemic stroke. For the next almost 5 years, only three centers in Croatia started this mode of treatment. Since June 2008 started routine use of rt-PA in other neurological departments around Croatia. In our Neurological Intensive Care Unit since May 2006 till the end of May 2008, 66 patients have been thrombolysed. This kind of treatment is still applied to a relatively small group of patients due to at least: a quite narrow time window for treatment, strictly inclusion/exclusion criteria, low information level of general practitioner and emergency staff and fear of adverse effect. More frequent use of rt-PA began since June 2008, thanks to continuous informing of the general and medical population, training of neurologists from hospitals around Croatia and finally by expansion of the time window for treatment.

Key words: thrombolysis, patients beyond guidelines, expansion of the time window and age



Wilsonova bolest: današnji stavovi u dijagnostici i terapiji

M. Kalauz, S. Telarović¹, H. Ljubić²

SAŽETAK - Wilsonova bolest je autosomno recesivni poremećaj transporta bakra koji dovodi do prekomjernog nakupljanja tog metala u jetri, mozgu i rožnici. Radi se o rijetkoj bolesti s različitom prevalencijom ovisno o geografskom području, a javlja se otprilike u 1 od 30.000 do 80.000 ljudi. Gen za WB sekvencioniran je 1993. godine, a nalazi se na 13. kromosomu (13q14.3). Kodira transmembransku P-tip ATPazu (ATP7B) koja sudjeluje u transportu bakra te se naziva ATP7B gen. Bolest se klinički može manifestirati jetrenim, neurološkim i psihijatrijskim simptomima ili njihovom kombinacijom. U dijagnostičkom se postupku služimo kombinacijom različitih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja s obzirom da ni jedan parametar sam po sebi nije dovoljno pouzdan za definitivno postavljanje dijagnoze. Napredovanjem laboratorijskih tehnika mutacijske analize postaju dio dijagnostičkog algoritma, a osobito su korisne u bolesnika s dvojbim kliničkim i laboratorijskim nalazima. Obiteljski probir je obvezatan u svih prvih srodnika bolesnika. Rana dijagnoza Wilsonove bolesti je presudna, jer ako se bolest ne liječi dovodi do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda. Cilj liječenja je smanjiti toksičnu koncentraciju bakra u tkivima pojačavanjem njegove ekskrecije mokraćom ili smanjenjem apsorpcije u crijevu. Medikamentno liječenje uključuje primjenu keli-
rajućih tvari kao što su penicilamin i trientin kao i preparata cinka. Transplantacija jetre je terapijska opcija u slučajevima akutnog zatajenja jetre odnosno u slučajevima uznapredovale bolesti jetre koja ne reagira na medikamentnu terapiju. Nije indicirana u bolesnika koji se prezentiraju dominantno neurološkim simptomima.

Ključne riječi: Wilsonova bolest, dijagnostika, terapija

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Zagreb, Hrvatska

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska

UVOD

Wilsonova bolest (WB) je rijetka autosomno recesivna nasljedna bolest metabolizma bakra. Osnovni defekt je poremećaj ekskrecije bakra u žuč što dovodi do prekomjernog nakupljanja tog metala u različitim organima, ali dominantno u jetri, mozgu i rožnici. Ovisno o geografskom području, incidencija bolesti je 1:30000-80000 (1). Simptomi se u većine bolesnika javljaju do 30. godine života. Važno je naglasiti da je WB progresivni poremećaj koji, s obzirom na vrlo šaroliku kliničku sliku, može ostati neprepoznat, te ako se ne liječi, dovesti do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda.

MOLEKULARNA PATOGENEZA

Protekla dva desetljeća donijela su značajan napredak u poznavanju patogeneze, stanične biologije i molekularne genetike WB, dok još uvijek postoje brojne kontroverze vezane za dijagnostiku i terapiju tog poremećaja. U ljudskom hepatocitu ATP7B protein predstavlja jedan segment u složenom metabolizmu bakra čiji se putovi sve više rasvjetljavaju na molekularnoj razini (2). Bakar se apsorbira u želucu i duodenumu te se prenosi portalnim venskim sustavom do jetre, glavnog organa za održavanje uredne homeostaze bakra. Bakar se unosi u hepatocit transportnim proteinom (CTR1) na sinusoidalnoj strani hepatocita. Specifični *chaperon* bakra, označen kao ATOX1, doprema bakar do proteina WB, ATP7B proteina koji posreduje dalje pri prijenosu bakra u transgolgijev aparat i ceruloplazmin te, u stanju preopterećenja bakrom, pri ekskreciji bakra u žuč (2). Disfunkcija ATP7B proteina dovodi do prekomjernog nakupljanja bakra u jetri i mozgu što dovodi do razvoja jetrenih i neuroloških simptoma WB.

KLINIČKA GENETIKA

Gen za WB sekvencioniran je 1993. godine, a nalazi se na 13. kromosomu (13q14.3) (3,4,5). Sadrži 21 ekson koji se protežu odsječkom DNA veličine 100kb, a kodira protein od 1465 aminokiselina, transmembransku P-tip ATPazu koja sudjeluje u transportu bakra te se, prema proteinu koji kodira, naziva ATP7B gen. Transmembranski ATP7B protein sadrži više funkcionalnih domena: šest domena za vezanje i transport bakra (*Metal Binding Sites*, MBS), transdukciju domenu za prijetvorbu energije dobivene ATP hidrolizom koja se potom koristi za transport kationa, fosforilacijsku dome-

nu, domene za vezanje nukleotida i osam hidrofobnih transmembranskih sekvenci (6).

U bazu podataka Organizacije za ljudski genom do sada je upisano oko 400 različitih mutacija koje su raspoređene duž ATP7B gena, a uključuju *missense* i *nonsense* mutacije, delecije i insercije (7). Zbog toga je raširenost genotipova WB vrlo kompleksna i većina bolesnika su združeni heterozigoti i imaju dvije različite mutacije. Ipak, općenito gledano, u pojedinoj populaciji prevladava nekoliko najčešćih mutacija dok se neke rijetke mutacije nađu samo u jednog bolesnika ili obitelji. Skupina autora iz Češke i Slovačke izvijestila je da se određivanjem pet najčešćih mutacija u njihovoj populaciji može otkriti 70% mutiranih alela WB (8).

Najčešća mutacija u bijeloj populaciji je točkasta mutacija H1069Q koja se nalazi na 14. eksonu gena za WB i to unutar domene koja je zadužena za vezanje nukleotida čime ta mutacija drastično smanjuje afinitet vezanja za ATP. S najvećom učestalosti javlja se u Poljskoj i istočnoj Njemačkoj, a opada prema zapadu i jugu. Oko 50%-80% WB bolesnika iz tih područja nosi barem jedan alel s tom mutacijom, s frekvencijom alela između 30% i 70% (9). Južno od Alpa ta se mutacija javlja rijetko tako da je na Sardiniji uopće nema. Prema genotipsko-fenotipskoj analizi smatra se da je klinička slika bolesnika koji nosi tu mutaciju nešto lakša, a pojava simptoma u nešto kasnijoj životnoj dobi nego za mutacije kod kojih dolazi do pomaka okvira čitanja (što je najčešći slučaj kod delecija i insercija nukleotida u DNA sekvenci) ili prestanka sinteze proteina (*nonsense* mutacija). Slično je i u složenih heterozigota kada se H1069Q pojavljuje u kombinaciji s takvim, ozbiljnijim, mutacijama (10). Druge češće mutacije u centralnoj i istočnoj Europi nalaze se na eksonu 8 (2299insC, G701S), eksonu 15 (3400delC) i eksonu 13 (R969Q). Frekvencija alela kod tih je mutacija manja od 10% (9).

KLINIČKA PREZENTACIJA

Osnovna promjena kod WB je poremećaj ekskrecije bakra u žuč te posljedično prekomjerno nakupljanje u različitim organima i tkivima, dominantno u jetri i mozgu. Iako se bolest može manifestirati u bilo kojoj životnoj dobi (3-60 godina), 80% bolesnika razvija simptome bolesti do 30. godine života. Presentacija bolesti iznimno je rijetka prije pete i nakon pedesete godine života. Klinički, bolest se može manifestirati vrlo različito te je za postavljanje sumnje i rane dijagnoze vrlo važno poznavati različite oblike prezentacije bolesti (ta-

Tablica 1. Klinička prezentacija Wilsonove bolesti

Bolest jetre

- Povišene vrijednosti jetrenih enzima
- Kronični hepatitis
- Ciroza (kompenzirana ili dekompenzirana)
- Fulminantno zatajenje jetre (+/-hemolitička anemija)

Neurološka bolest

- Tremor
- Poremećaj govora
- Distonija
- Koreiformne kretnje
- Parkinsonizam ili akinetsko rigidni sindrom
- Poremećaj hoda
- Pseudobulbarna paraliza

Oftalmološki simptomi

- KF prsten
- Katarakta poput suncokreta

Psijatrijski poremećaji

- Depresija
- Neuroza
- Promjene osobnosti
- Psihoza

Ostali sustavi

- Bubrežni poremećaji: aminoacidurija i nefrolitijaza
- Hematopoetski: anemija, leukopenija, trombocitopenija
- Koštano-zglobni: osteoporoza, deformiteti kostiju i zglobova

blica 1). Bolesnik s WB može imati izolirano jetrene, neurološke ili psijatrijske simptome ili pak kombinaciju tih simptoma.

HEPATOLOŠKA PREZENTACIJA WB

Jetrena bolest javlja se u otprilike 40% bolesnika, a može se manifestirati cijelim spektrom poremećaja od asimptomatskog zbivanja praćenog povišenim jetrenim enzimima, preko kroničnog hepatitisa, ciroze jetre pa sve do fulminantnog zatajenja jetre.

S obzirom na ograničenja laboratorijskih testova koji se koriste pri postavljanju dijagnoze WB ponekad je teško razlikovati jetreni oblik WB prema bolestima jetre druge etiologije. Isto tako, na WB treba misliti kod svakog bolesnika s patološkim nalazima jetrenih funkcionalnih testova te je u sklopu dijagnostičke obrade kod takvog bolesnika nužno učiniti pretrage koje upućuju na poremećaj metabolizma bakra. Ako se bolest ne prepozna u još uvijek reverzibilnoj fazi, može progredirati i bolesnik umrijeti od zatajenja jetre. Iako je Wilsonova bolest rijetka, oko 6-12% zatajenja jetre čini

baš Wilsonov fulminantni hepatitis (11). Akutni fulminantni hepatitis također je teško razlikovati od ostalih oblika bolesti jetre koji mogu dovesti do akutnog zatajenja (virusni, toksični hepatitis, ishemijski poremećaji). Brza dijagnoza u toj situaciji može biti teška, ali na Wilsonov fulminantni hepatitis treba posumnjati u svim slučajevima kada nalazimo kombiniranu anemiju, izrazitu žuticu i ne osobito visoke vrijednosti aminotransferaza u mlade ženske osobe (12). U bolesnika koji se prezentiraju bolešću jetre neurološka simptomatologija može se javiti 2-5 godina kasnije (13).

NEUROLOŠKA PREZENTACIJA WB

S obzirom na predilekciju nakupljanja bakra u bazalne ganglije, neurološka manifestacija WB najčešće obuhvaća ekstrapiramidne simptome i znakove (14). Veći depoziti tog metala jasno se prikazuju na magnetskoj rezonanciji mozga. Ovisno o mjestu i intenzitetu nakupina simptomi variraju od tek diskretnih do vrlo izraženih (15). WB se klinički najčešće očituje smetnjama govora te tremorom. Patognomonično za tu bolest jest da je tremor u nekih bolesnika vrlo velike amplitude te podsjeća na mahanje krilima (*flapping* tremor). Poremećaji govora najčešće su u obliku dizartrije, ponekad i disfonije, a nisu rijetki ni poremećaji gutanja. Bolesnici nadalje mogu imati distoniju različite lokalizacije i različitog opsega zahvaćenosti dijelova tijela, koja je najčešće fokalna ili multifokalna s afekcijom stopala i šaka. U nekih bolesnika dominira slika akinetsko-rigidnog parkinsonizma, a u drugih pak atetotske, koreiformne i ostale hiperkineze. Bolest može dovesti do otežanog hoda i ataksije, a u nekih bolesnika i do epileptičkih napadaja (1).

Kako je WB jedna od rijetkih bolesti s afekcijom ekstrapiramidnog sustava u koje postoji mogućnost vrlo učinkovite pravodobne specifične terapije, neprepoznavanje te bolesti može dovesti do ozbiljnih i trajnih posljedica, pa i do smrtnog ishoda. Stoga algoritam obrade nevoljnih hiperkineza ili bilo kojeg drugog znaka afekcije ekstrapiramidnog sustava u mlađoj i srednjoj životnoj dobi obvezno obuhvaća provjeru parametara metabolizma bakra, posebice stoga što je to testiranje dostupno, jednostavno i s obzirom na cijenu prihvatljivo. Jednako tako i psijatrijski poremećaji nejasne etiologije, kao i oni s nespecifičnom kliničkom prezentacijom zahtijevaju isključenje WB.

DIJAGNOZA BOLESTI

Pri postavljanju dijagnoze WB služimo se određivanjem ceruloplazmina, bakra u serumu, 24-sat-

nom urinu i suhom tkivu jetre te pregledom na Kayser-Fleischerov prsten (KF prsten). Dijagnoza neurološkog oblika može biti jednostavna u bolesnika s tipičnim simptomima, pozitivnim KF prstenom i sniženim ceruloplazminom. Postavljanje dijagnoze u bolesnika s jetrenom bolesti kompleksnije je s obzirom da ni jedan od standardnih laboratorijskih parametara nije sam po sebi dovoljan za postavljanje dijagnoze (16). Za pouzdano

Tablica 2. Sustav bodovanja razvijen na 8. međunarodnom sastanku za Wilsonovu bolest, Leipzig, 2001. g.

Tipični klinički simptomi i znakovi	Drugi testovi
KF prsten	Bakar u jetri (u odsutnosti kolestaze)
Pozitivan	>5 x (>250 ug/g)
2	2
Negativan	50-250 ug/g
0	1
Neurološki simptomi	<50 ug/g
Teški	-1
Umjereni	Rodamin pozitivan na bakar u jetri
2	1
Odsutni	Bakar u 24-satnim urinu
1	1
0	0
Serumski ceruloplazmin	1-2x
Uredan (>0,2 g/L)	1
0	2
0,1-0,2 g/L	Uredan, ali >5x nakon DPA testa
1	2
<0,1 g/L	Mutacijske analize
2	2
Coombsova negativna hemolitička anemija	Mutacija na oba kromosoma
Prisutna	4
1	4
Odsutna	Mutacija na jednom kromosomu
0	1
	Nije nađena mutacija
	0
Ukupni zbroj bodova	
4 ili više	Dijagnoza potvrđena
3	Dijagnoza vjerojatna; potrebna je dodatna obrada
2 ili manje	Dijagnoza malo vjerojatna

postavljanje dijagnoze najčešće je potrebna kombinacija različitih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Na 8. međunarodnom sastanku za Wilsonovu bolest 2001. godine u Leipzigu razvijen je sustav bodovanja koji uzima pri izračunu u obzir različite kliničke, biokemijske i histološke parametre, a dobiveni zbroj bodova (*score*) upućuje na vjerojatnost da bolesnik ima WB (tablica 2)(17). Iako može biti koristan u kliničkoj praksi, nije prospektivno evaluiran.

KAYSER-FLEISCHEROV PRSTEN

Kayser-Fleischerov (KF) prsten nastaje odlaganjem bakra na vanjskom rubu rožnice. KF prsten je u većini slučajeva pozitivan u bolesnika s neurološkom kliničkom prezentacijom. Ipak, negativan KF prsten ne isključuje WB u bolesnika koji ima tipične neurološke simptome (1). KF prsten ne nalazi se u oko 50% bolesnika s jetrenom bolesti, a taj je postotak još i viši u bolesnika s fulminantnim zatajenjem jetre (15).

CERULOPLAZMIN

Ceruloplazmin je transportni protein bakra te u zdravih osoba veže oko 90% cirkulirajućeg bakra. Dok je ceruloplazmin snižen u većine neuroloških WB, čak u 45% onih s jetrenim oblikom bolesti može biti unutar vrijednosti nižih od normalnih. Međutim, klinička je vrijednost mjerenja razine ceruloplazmina ograničena s obzirom da se njegova snižena vrijednost može naći u 1% kontrola, 10% heterozigota za mutaciju WB, kod malapsorpcije i kroničnog zatajenja jetre (18).

IZLUČIVANJE BAKRA U 24-SATNOJ MOKRAĆI

Izlučivanje više od 1,6 μmol bakra u dnevnom urinu govori u prilog dijagnoze simptomatskog bolesnika s WB. No treba imati na umu da već i vrijednost 24-satne kupriurije koja je viša od 0,6 $\mu\text{mol}/\text{dU}$ može upućivati na dijagnozu WB kod asimptomatskog bolesnika te je nužno nastaviti dijagnostički postupak. Određivanje bakra u 24-satnom urinu uz test dozu penicilamina može biti korisno, ali test je standardiziran samo u pedijatrijskoj populaciji (19).

BAKAR U SUHOM TKIVU JETRE

Normalna vrijednosti bakra u suhom tkivu jetre je <50 $\mu\text{g}/\text{g}$. Za pouzdano određivanje bakra u suhom

tkivu jetre potreban je adekvatan uzorak jetrenog tkiva (najmanje cilindar tkiva dužine 1 cm i promjera 1-6 mm). Bakar u suhom tkivu jetre povišen je u 82% bolesnika i obično doseže vrijednosti 250 µg/g suhe tvari (20). Najbolji je indikator bolesti, iako vrijednosti niže od 250 µg/g ne isključuju WB. Isto se tako povišene vrijednosti bakra u suhom tkivu jetre mogu naći u stanjima dugotrajne kolestaze. Uz navedena ograničenja, najbolji je biokemijski test u dijagnostici bolesti.

MUTACIJSKE ANALIZE

Postavlja se pitanje uloge mutacijskih analiza u bolesnika s WB. Naime, donedavna se smatralo da su mutacijske analize nepogodna metoda za dijagnostiku ove bolesti, ali napredovanjem laboratorijskih tehnika i poznavanjem karakterističnih mutacija u pojedinim populacijama genetsko testiranje postaje i sastavni dio dijagnostičkog algoritma. Zbog velikog broja mutacija u ATP7B genu, analiza sekvenciranjem najbolja je za molekularnu dijagnostiku WB, iako kod genetski izoliranih populacija (kao npr. Sardinija ili istočna Njemačka) mogu biti korisni tzv. specifični paneli dizajnirani u svrhu otkrivanja ograničenog broja mutacija karakterističnih upravo za tu populaciju. Naime, klinički spektar WB je vrlo širok, a dijagnoza bolesti nije uvijek jednostavna, osobito u jetrenih bolesnika. Naime, mutacijske analize iznimno su važne u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom i dvojbim laboratorijskim nalazima. U njih, mutacijska analiza može definitivno potvrditi dijagnozu što znači pravodobni početak liječenja i dobru prognozu. WB je autosomno recesivni poremećaj što znači da je vjerojatnost da i srodnik boluje od WB 25%. Poznavanje mutacije kod indeksnog bolesnika olakšava probir unutar obitelji. Otkrivanje mutacije u asimptomatskog srodnika i pravodobno liječenje spriječit će nastajanje teških komplikacija bolesti (21).

LIJEČENJE

Liječenje WB je učinkovito, a zadnjih petnaestak godina stavovi u terapijskom pristupu ovim bolesnicima su se značajno mijenjali. Cilj medikamentnog liječenja je smanjiti nakupljanje bakra u organizmu poticanjem izlučivanja (primjenom keli-rajućeg agensa) ili smanjivanjem intestinalne apsorpcije bakra (primjenom preparata cinka).

S obzirom na prirodu bolesti medikamentnu terapiju potrebno je uzimati doživotno i redovito, kako bi se spriječilo relaps ili progresiju bolesti. Transplantacija jetre rješava osnovni patofiziološki po-

remećaj koji je u podlozi bolesti i terapijski je izbor u životno ugroženog bolesnika u kojega se ne očekuje povoljan učinak medikamentne terapije.

PENICILAMIN

Penicilamin je kelator koji se u Europi još uvijek široko primjenjuje. Terapija se započinje dozom od 10 mg/kg/dan u podijeljenim dozama, a u nastavku se doza lijeka podiže do maksimalnih 20-30 mg/kg. Terapija održavanja je 15-20 mg/kg, ali ta se doza može smanjiti nakon duže primjene (22). Penicilamin dovodi do brzog terapijskog odgovora, ali značajan dio bolesnika ima nuspojave. Najznačajnije rane nuspojave su supresija koštane srži, reakcije slične lupusu i nefrotski sindrom, a kasnije se mogu javiti kožne promjene poput pemfigusa, *elastosis perforans serpiginosa* i keloidnih reakcija. Isto tako, u nekih bolesnika s cirozom jetre nakon uvođenja terapije može doći do reverzibilnog, a ponekad čak i ireverzibilnog pogoršanja bolesti pa je te bolesnike, u inicijalnoj fazi terapije, nužno pažljivo pratiti. Kako bi se izbjegao razvoj hipovitaminoze B6, bolesnicima treba obavezno uz penicilamin davati piridoksin 25 mg/dan.

TRIENTIN

Trientin je kelator koji se počeo primjenjivati 1969. godine kao alternativa penicilaminu. Kao i penicilamin pospješuje izlučivanje bakra u urinu. Doze u kojima se primjenjuje jednake su onima penicilamina, a široko se primjenjuje na američkom tržištu. Početno je primjenjivan samo u liječenju bolesnika koji su razvili nuspojave uz terapiju penicilaminom, međutim novije studije pokazuju njegovu korist i kao lijeka prvog izbora u liječenju WB, naročito u bolesnika s neurološkom prezentacijom, jer u njih u manjem broju slučajeva dovodi do pogoršanja simptoma u početnoj fazi liječenja (23-25).

TETRATIOMOLIBDAT

Tetratiomolibdat je snažan kelator koji se u SAD koristi u sklopu kliničkih studija i nije komercijalno dostupan. Prednost mu je što u provedenim studijama nije izazivao pogoršanje simptoma kod inicijalne terapije u bolesnika s neurološkom simptomatologijom (26).

CINK

Pripravke cinka u terapiji WB uvele su dvije skupine: Hoogenraad i sur. u Nizozemskoj te Brewer i

sur. u Sjedinjenim Američkim Državama (27,28). Osnovni mehanizam djelovanja cinka je blokiranje transportnog proteina bakra u sluznici crijeva (29). Dodatno, cink podiže razinu metalotioneina u crijevnom epitelu koji djeluje kao intracelularni ligand za vezanje bakra i zadržava ga dok se ne izluči fiziološkim ljuštenjem epitelnih stanica fecesom. Prema provedenim studijama radi se učinkovitoj i netoksičnoj terapiji (30). Najčešće nuspojave tijekom uzimanja cinka su blage gastrointestinalne smetnje i ovise o vrsti preparata cinka koju bolesnik uzima. Općenito, cink-acetat i cink-glukonat izazivaju manje nuspojave nego cink-sulfat.

Pri uzimanju preparata cinka treba naglasiti da su vrlo važni doza i način uzimanja. Terapija cinkom najbolje je evaluirana u studijama u koje su bili uključeni bolesnici koji su uzimali cink-acetat i cink-sulfat (27,28). Preporučena dnevna doza cink-acetata za odrasle je 150 mg/dan podijeljeno u tri doze, a minimalna učinkovita doza je 100 mg/dan (2x50 mg). Poželjno ga je uzimati na tašte 1 sat prije obroka, a ako bolesnik ima gastrointestinalne smetnje vezane za uzimanje lijeka, cink se može uzeti i između obroka (30). Ako bolesnik zbog iritacije probavnog trakta uzima lijek s obrokom, njegova će učinkovitost biti smanjena, ali još uvijek dovoljna, ako lijek uzima u preporučenoj dozi (3x50 mg).

Cink ima ulogu u terapiji asimptomatskih bolesnika, terapiji održavanja u bolesnika prethodno liječenih kelatorima te početnoj terapiji bolesnika s blažim neurološkim simptomima. Monoterapija cinkom ne preporučuje se u simptomatskih bolesnika s obzirom da se njime ne može postići brzo isplavlivanje suvišnog bakra.

TRANSPLANTACIJA JETRE

Transplantacija jetre je terapijska opcija u bolesnika s teškom jetrenom bolešću. To se u prvom redu odnosi na bolesnike s fulminantnim zatajenjem jetre. Treba naglasiti da značajan dio bolesnika s umjereno izraženom dekompenzacijom jetrene bolesti (ascites, umjerena hiperbilirubinemija i portalna hipertenzija) ima dijelom reverzibilnu bolest i može dobro reagirati na medikamentnu terapiju. Oprez je potreban u bolesnika s vrlo uznapredovalom bolesti jetre kod kojih uz uvođenje medikamentne terapije dolazi do daljnjeg pogoršanja te je kod njih svakako potrebna brza transplantacija jetre. U tom smislu koristan je prognostički indeks koji su razvili Nazer i sur. (31). Transplantacija jetre kao terapijska opcija u bolesnika s isključivo neurološkom prezentacijom je

kontroverzno područje. Preporučuje se jedino ako se radi o bolesniku s teškim oblikom jetrene bolesti koji ima i značajne neurološke simptome (32).

DIJETA BEZ BAKRA

Ograničenje unošenja bakra hranom preporučuje se u svih novootkrivenih bolesnika. Namirnice koje sadrže obilno bakra su: orašasto voće, čokolada, kakao, školjke, iznutrice, naročito goveđa jetra, mahunarke i gljive. Izbjegavanje tih namirnica poželjno je tijekom prvih godina nakon postavljanja dijagnoze dok se suviše strog dijetni režim ne preporučuje, jer je za bolesnika neugodan i nepraktičan, a nema važnijeg upliva na tijek bolesti (33).

DANAŠNJI STAVOVI O TERAPIJSKOM PRISTUPU BOLESNIKU

Pri odluci o izboru terapije korisna je podjela bolesnika u tri skupine: simptomatski bolesnici odnosno bolesnici s aktivnom bolešću, asimptomatski bolesnici te bolesnici na terapiji održavanja.

S obzirom da nedostaju velike, multicentrične, prospektivne, kontrolirane randomizirane studije ne postoji univerzalno prihvaćen terapijski pristup kod svake, pojedine kliničke prezentacije bolesnika te to područje ostaje kontroverzno (1). Izbor lijeka u inicijalnoj i terapiji održavanja razlikuje se od centra do centra, ovisi o stavu i iskustvu pojedinog liječnika te dostupnosti i cijeni koštanja pojedinih lijekova. Prema sistematskoj analizi kojom je obuhvaćeno 12 opservacijskih i samo jedna randomizirana studija može se reći da su penicilamin i cink podjednako učinkoviti u kontroli bolesti kada se radi o presimptomatskim bolesnicima (34). Uzimajući u obzir veću incidenciju ozbiljnih nuspojava vezanih za terapiju penicilaminom, cink se čini prihvatljiviji i ima prednost u inicijalnom liječenju presimptomatskih bolesnika. Kod simptomatskog bolesnika terapija prvog izbora je kelirajući agens koji dovodi do brze eliminacije bakra iz tijela. Takav brzi učinak koji će smanjiti toksično djelovanje bakra potreban je u svih bolesnika koji se prezentiraju akutnim hepatitisom ili imaju uznapredovalu kroničnu bolest jetre. Međutim, odabir pojedinog kelirajućeg agensa predmet je kliničkih ispitivanja. Osim toga, treba napomenuti da u izvjesnog broja bolesnika s neurološkim simptomima može doći do reverzibilnog, pa čak i ireverzibilnog pogoršanja nakon započinjanja uzimanja penicilamina pa su stavovi o njegovoj primjeni u toj indikaciji različiti (35).

PRAĆENJE BOLESNIKA TIJEKOM TERAPIJE

Nakon započinjanja terapije bolesnika je potrebno redovito kontrolirati kako bi se procijenilo učinak terapije, suradljivost (*compliance*) bolesnika i javljanje nuspojava medikamentne terapije. Bolesnika kontroliramo u 6-mjesečnim intervalima tijekom prve dvije godine terapije, a kasnije se kontrole mogu planirati jednom godišnje. Kod kontrola je potrebno određivanje bakra i cinka u 24-satnom urinu (ako je bolesnik na terapiji cinkom), protei-nurije u 24-satnom urinu (ako je na terapiji penicilaminom). Određivanje bakra u suhom tkivu jetre nije metoda kojom pratimo učinak terapije pa to ne smije biti razlog ponavljanja biopsija jetre. Biopsija jetre indicirana je jedino u slučajevima nejasnog pogoršanja jetrene bolesti.

Važno je napomenuti da je medikamentnu terapiju usmjerenu korigiranju poremećaja metabolizma bakra potrebno uzimati doživotno, kako bi se spriječilo relaps ili progresiju bolesti. Što više, kod naglog prekida terapije može doći do pogoršanja bolesti jetre sve do zatajenja ili ireverzibilnog pogoršanja neuroloških simptoma. Adolescenti nerijetko neredovito uzimaju terapiju te na to treba posebno upozoriti bolesnika i obitelj.

WILSONOVA BOLEST I TRUDNOĆA

Trudnoća nije kontraindicirana u bolesnica s dobro kontroliranom bolešću i kompenziranom bolešću jetre. Treba naglasiti da je medikamentno liječenje potrebno nastaviti tijekom trudnoće i dojenja s obzirom da prekid terapije može dovesti do akutnog zatajenja jetre. Tijekom trudnoće preporučuje se terapija cinkom i trientinom (36). Prema studiji Brewera i sur. kojom je obuhvaćeno 26 trudnoća u 19 žena, frekvencija kongenitalnih malformacija u trudnica koje su uzimale cink bila je 7% u odnosu na opću populaciju u kojoj iznosi 4% (37). Zaključke o tome je li frekvencija neželjenih posljedica u trudnica na terapiji cinkom zaista veća u odnosu na opću populaciju moći će se donijeti tek nakon većih studija. O štetnosti se penicilamina još uvijek raspravlja. Dok jedni smatraju na nema veće opasnosti od njegove primjene tijekom trudnoće, drugi su oprezniji s obzirom da se u oko 5% trudnoća bolesnica na terapiji penicilaminom javljaju ozbiljne embriopatije (mikrognatija, kontraktura, poremećaji CNS-a) (38).

ZAKLJUČAK

Wilsonova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma bakra progresivnog karaktera koji, ako se ne prepozna i pravodobno ne liječi, dovodi do razvoja teških komplikacija i smrtnog ishoda. Na WB treba posumnjati u svakog bolesnika s poremećenim testovima funkcije jetre nejasnog uzroka i u svih bolesnika s novonastalim simptomima ili znacima poremećaja pokreta, kao i nejasnih psihičkih smetnji. Dijagnostički postupak kod tih bolesnika uključuje detaljnu anamnezu i pažljiv klinički pregled, određivanje serumskog bakra i ceruloplazmina te izlučivanja bakra u 24-satnom urinu. Određivanje koncentracije bakra u suhom tkivu jetre ostaje najbolji biokemijski pokazatelj WB. Mutacijske analize postale su dio dijagnostičkog algoritma WB, a to je naročito korisno u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom i dvojbim laboratorijskim nalazima. Obiteljski probir na WB u prvih srodnika oboljelih je obavezan. S obzirom da se radi o rijetkoj bolesti sa šarolikom kliničkom prezentacijom i često dvojbim laboratorijskim nalazima s brojnim terapijskim dilemama u pozadini, preporuča se bolesnika uputiti u regionalni tercijarni ekspertni centar koji ima najviše iskustva u liječenju i praćenju tih bolesnika.

LITERATURA

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K *et al.* Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
2. Kim BE, Nevitt TJ, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 176-85.
3. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM *et al.* The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-37.
4. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-50.
5. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-7.
6. Cater MA, Forbes J, La Fontaine S *et al.* Intracellular trafficking of the human Wilson protein: the role of the six N-terminal metal-binding sites. *Biochem J* 2004; 380: 805-13.
7. Davies S, Kenney S, Cox DW. Wilson disease mutation database (<http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>).

8. Vrabelova S, Letocha O, Borsky M *et al.* Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metabol* 2005; 86: 277-85.
9. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120: 151-9.
10. Panagiotakaki E, Tzetzis M, Manolaki N *et al.* Genotype-Phenotype Correlations for a Wide Spectrum of Mutations in the Wilson Disease Gene (ATP7B). *Am J Med Genet* 2004; 131A: 168-73.
11. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS *et al.* Clinical differentiation of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1129-34.
12. McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84: 161-7.
13. Medici V, Mirante VG, Fassati LR. Monotematica AISF 2000 OLT study group. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: 1056-63.
14. Trocetto JM, Chappuis P, Chaine P *et al.* Wilson disease. *Presse Med* 2009; 38: 1089-98.
15. Machado AA, Deguti MM, Grenchel J *et al.* Neurological manifestations and ATP7B mutations in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 246-9.
16. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP *et al.* Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212-8.
17. Ferenci P, Caca K, Loudianos G *et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Final report of the proceedings of the working part at the 8th international meeting on Wilson disease and Menkes disease. *Liver Int* 2001; 23: 139-42.
18. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 601-9.
19. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B *et al.* Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992; 15: 609-15.
20. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W *et al.* Diagnostic value of quantitative copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 811-8.
21. Schmidt H.H-J. Role of genotyping in Wilson's disease. *J Hepatol* 2009; 50: 449-52.
22. Schilsky ML. Therapy for Wilson disease. In: Arroyo V *et al.*, ed. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica, 2005: 325-30.
23. Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene-tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979; 24: 271-80.
24. Saito H, Watanabe K, Sahara M *et al.* Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 29-35.
25. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP *et al.* Successful medical treatment of severely decompensated Wilson's disease. *J Pediatr* 1996; 128: 285-7.
26. Brewer GJ, Askari F, Dick RB *et al.* Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009; 154: 70-7.
27. Hoogenrad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979; 18: 205-11.
28. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS *et al.* Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-20.
29. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc. X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 380-6.
30. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD *et al.* Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-78.
31. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP *et al.* Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-81.
32. Brewer GJ, Askari F. Transplant Livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications. *Liver Transpl* 2000; 6: 662-4.
33. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R *et al.* Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 527-30.
34. Wiggelinkhuizen M, Tilanus MEC, Bollen CW *et al.* Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 947-58.

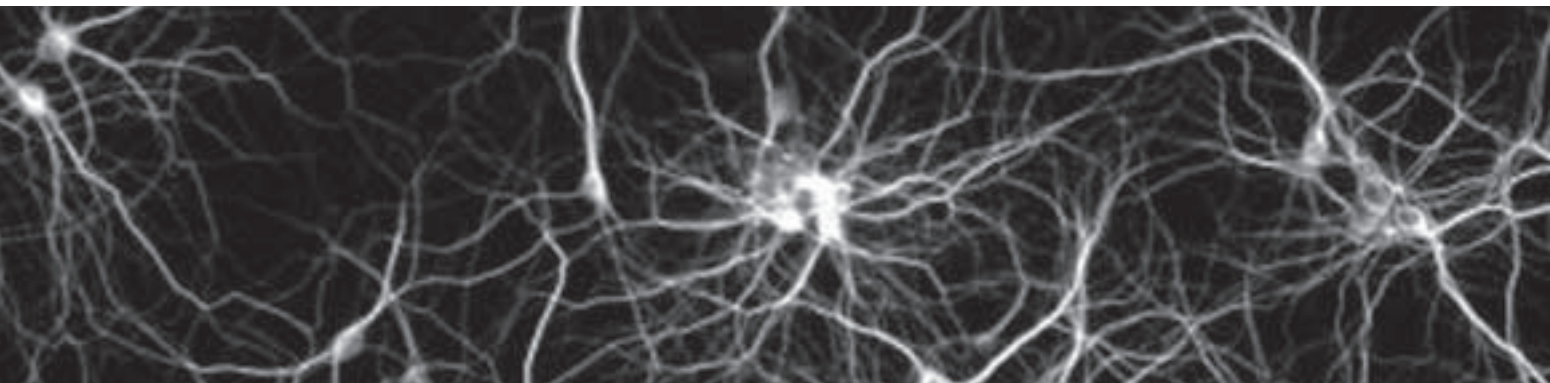
35. Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 551-4.
36. Devesa R, Alvarez A, de las Heras G *et al.* Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 120-3.
37. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD *et al.* Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 364-70.
38. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embriopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet* 2004; 128: 294-8.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med. Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; E-pošta: mirjana.kalauz@zg.t-com.hr

Wilson's disease: current concepts in diagnosis and management

ABSTRACT – Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder of copper transport resulting in copper accumulation in the liver, brain and cornea. The incidence is estimated to be 1:30000-80000 in most populations. The Wilson disease gene, now designated ATP7B, situated on 13th chromosome (13q14.3), was cloned in 1993. The clinical phenotypes include hepatic, neurologic and psychiatric diseases, or a combination of these. A combination of clinical features, various laboratory parameters and Kayser-Fleischer rings is necessary for making the diagnosis. Mutation analysis may provide definitive diagnosis and is becoming part of diagnostic algorithm, especially in patients with indeterminate clinical and biochemical features. Family screening of first-degree relatives should be undertaken. Recognition of the disease at an early stage is crucial because treatment prevents severe liver damage and/or lifelong neurologic disabilities. The aim of treatment is reduction of tissue copper concentration either by enhancing its urinary excretion or by decreasing its intestinal absorption. Treatment includes copper-chelators, such as penicillamine and trientine as well as zinc salts. Liver transplantation is treatment option in cases of acute liver failure or treatment-resistant and severe advanced liver disease. It is not indicated in patients with mainly neuropsychiatric presentation.

Key words: Wilson's disease, diagnosis, therapy



Disekcija vertebralne arterije kao uzrok recidivnog, prolaznog poremećaja cirkulacije mozga

V. Djaković, D. Alvir, A. Roglič¹, Z. Poljaković, V. Matijević

SAŽETAK - Disekcija vertebralne arterije (VAD) rijedak je uzrok tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili infarkta u vertebrobazilarnom (VB) cirkulacijskom slivu koji prepoznajemo tek u novije vrijeme. Zahvaljujući razvoju novih dijagnostičkih, za pacijenta manje rizičnih postupaka, disekcija se sve češće dijagnosticira. Važnost rane dijagnoze je tim veća što se infarkt mozga može razviti i nekoliko tjedana nakon nastanka disekcije. Ranom dijagnostikom i liječenjem može se spriječiti ili ublažiti simptome infarkta malog mozga ili mozgovnog debla. Pravodobna antikoagulantna terapija obično sprječava razvoj tromba i prevenira eventualne tromboemboličke incidente u VB slivu. Dosadašnja iskustva pokazuju da je VAD uzrok infarkta mozga ili prolaznog poremećaja cerebralne cirkulacije uglavnom u mlađih osoba, ali to ne znači da se disekcija ne događa u osoba starijih od 50 godina. Autori prikazuju bolesnicu s disekcijom vertebralne arterije i recidivnim tranzitornim ishemijskim atakama u području vertebro-bazilarne cirkulacije. Cilj rada je podsjetiti da VAD nije tako iznimno rijedak i bezazlen uzrok tranzitornih ishemijskih ataka, te prikazati dijagnostiku i liječenje u slučaju sumnje na disekciju vertebralne arterije.

Ključne riječi: vrtoglavica, bol u vratu, zatiljna glavobolja, VB insuficijencija, disekcija vertebralne arterije, MSCT angiografija, MR dijagnostika, antikoagulantna terapija

UVOD

Infarkt mozga jedan je od važnih čimbenika u morbiditetu i mortalitetu svjetske populacije. Glavni čimbenik rizika za moždani udar u starijoj životnoj dobi je ateroskleroza, dok se disekcija krvnih žila rijetko dijagnosticira u osoba starijih od 45 godina.

Incidencija disekcije vertebralne arterije (VAD) u ukupnoj pojavi moždanih udara iznosi 0,4 do 2,5%, dok je učestalost VAD u mlađoj životnoj dobi

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za radiologiju, Zagreb, Hrvatska

(populaciji mlađoj od 45 god.) 4 %. Oko 14% ukupnog broja infarkta donjeg mozgovnog debla izazvano je disekcijom vertebralne arterije (1,2).

Uvođenjem neinvazivnih dijagnostičkih metoda: MR dijagnostike te MSCT angiografije umjesto invazivnije DSA olakšan je dijagnostički postupak.

PRIKAZ BOLESNICE

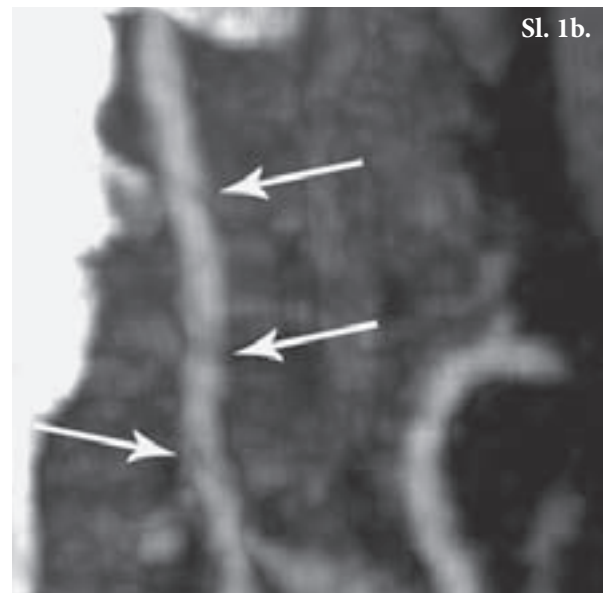
Bolesnica rođ.1954. god. hitno je hospitalizirana u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za neurologiju KBC-a Zagreba pod sumnjom na razvoj infarkta u području stražnje lubanjske jame.

Osobna anamneza: od puberteta ima migrenske glavobolje koje uvijek zahvaćaju lijevu polovicu glave. God. 1987. učinjena je kolecistektomija zbog kamena žučnjaka. Unatrag 15 godina zna da ima hiperlipidemiju s visokim vrijednostima kolesterola i triglicerida zbog čega se provodi postupak afereze. Višegodišnja arterijska hipertenzija dobro je kontrolirana, redovito uzima terapiju. Negira ozljede kralješnice, ne bavi se fizičkim aktivnostima koje uključuju nagle, iznenadne trzaje i pokrete vrata.

Sadašnja bolest počela je dan prije prijma u Kliniku pojavom bolova i osjećajem stezanja u lijevoj polovici stražnjeg dijela vrata. Bolovi su se širili u zatiljak. Nestali su na analgetik. Glavobolja ni na koji



Sl. 1a.

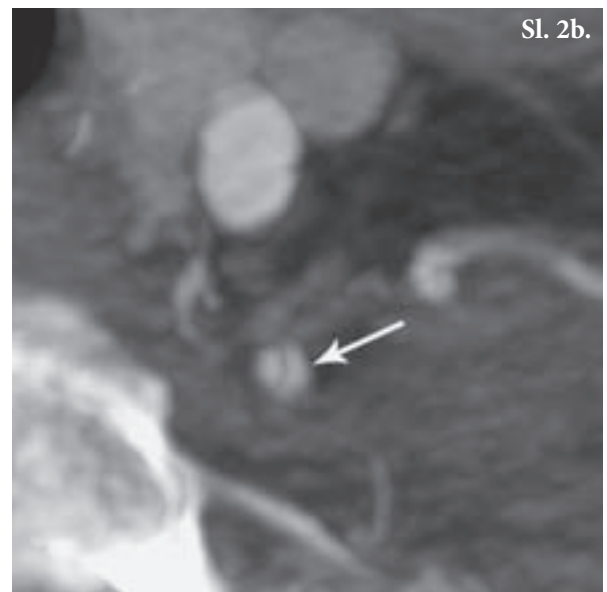


Sl. 1b.

Sl. 1a. Prikaz disekcije lijeve vertebralne arterije s tipičnim "flapp-om" intime (strjelice); sl. 1b. isti prikaz povećan



Sl. 2a.



Sl. 2b.

Sl. 2a. Poprečni presjek kroz lijevu vertebralnu arteriju prikazuje disekciju V1 segmenta s premoštenjem i stvaranjem dvostrukog lumena (strjelica); sl. 2b. Isti prikaz povećan

način nije upućivala na migrensku glavobolju koju bolesnica inače ima. Na dan prijma razvija intenzivnu vrtoglavicu sa zanašanjem u lijevo, praćenu mučninom i povraćanjem. Tegobe su oscilirale tijekom dana od potpune regresije do izraženog poremećaja ravnoteže uz nemogućnost samostalnog kretanja i sjedenja. Zbog vrtoglavice se u poslijepodnevnim satima javila na pregled u hitnu neurološku ambulantu. Tijekom pregleda neurološki je status bio uredan, ali se pogoršao nekoliko sati kasnije, te je hospitalizirana pod sumnjom na razvoj infarkta u području stražnje lubanjske jame.

U neurološkom statusu bolesnice, kod prijma u Jedinicu intenzivnog liječenja registriran je subjektivni osjećaj bolnosti lijeve strane vrata, sa širenjem bolova u lijevu polovicu zatiljka. Mišići vrata nisu osjetljivi na palpaciju, pokreti vrata nisu bolni, mogući su u punom opsegu. Nema znakova meningizma. Osjeća bol u lijevoj polovici lica. Obostrani horizontalni nistagmus s rotatornom komponentom izraženiji je pri pogledu u lijevo. Lijeva je rima palpebrarum uža od desne. Postoji anizokorija - D > L, zjenice reaktivne na fotostimulaciju. Ne može samostalno ni sjediti, pada u lijevo. Pri izvođenju pokusa prst-nos javlja se disimetrija lijevo. Na ekstremitetima nema motoričkog deficita. Postoji hipotonija mišića lijeve ruke. MTR simetrični, srednje jaki, nema patoloških. Ostali neurološki status kao i somatski status je u granicama normale.

Laboratorijski nalazi: KKS, GUK, koagulogram, kolesterol su u granicama normale; trigliceridi 3,28. EKG- sinus ritam 70/min ; MSCT mozga – uredan nalaz (učinjen hitno kod prijma). Kontrolni MSCT mozga, učinjen 24 sata nakon hospitalizacije, bio je uredan.

Temeljem anamneze postavljena je indikacija za MSCT angiografiju krvnih žila VB sliva. Nalaz je pokazao disekciju početnog dijela V1 segmenta lijeve vertebralne arterije do ulaska u vertebralni kanal. Vidljiv je tzv. "flapping" intime. Na poprečnim snimkama vidi se premoštenje lijeve vertebralne arterije odlijepljenom intimom. Također izostaje prikaz V3 i V4 segmenta lijeve vertebralne arterije. Uredan je prikaz bazilarne arterije obih stražnjih cerebelarnih arterija te prikaz prednje cirkulacije cirkulusa Willisii (sl. 1a i b i 2a i b).

Provedena je antikoagulantna terapija (heparin 25 mil. j u kontinuiranoj 24-satnoj infuziji tijekom 5 dana). Liječenje je nastavljeno peroralnim anti-koagulantom. Već drugog dana boravka u Klinici neurološki je status bio u granicama normale, uz bolesničin subjektivni osjećaj blage nestabilnosti u

hodu, bez objektivnog poremećaja hoda ili ravnoteže u zahtjevnijim testovima. Pri otpustu iz Klinike bolesnica je bez subjektivnih tegoba, neurološki je status u granicama normale.

Nakon otpusta je učinjen MR mozga – nalaz je bez znakova postojanja vaskularne ishemijske lezije u parenhimu velikog i malog mozga i mozgovnog debla. Prema protokolu obrade tri mjeseca kasnije učinjena je kontrolna MSCT angiografija koja je uredna.

RASPRAVA

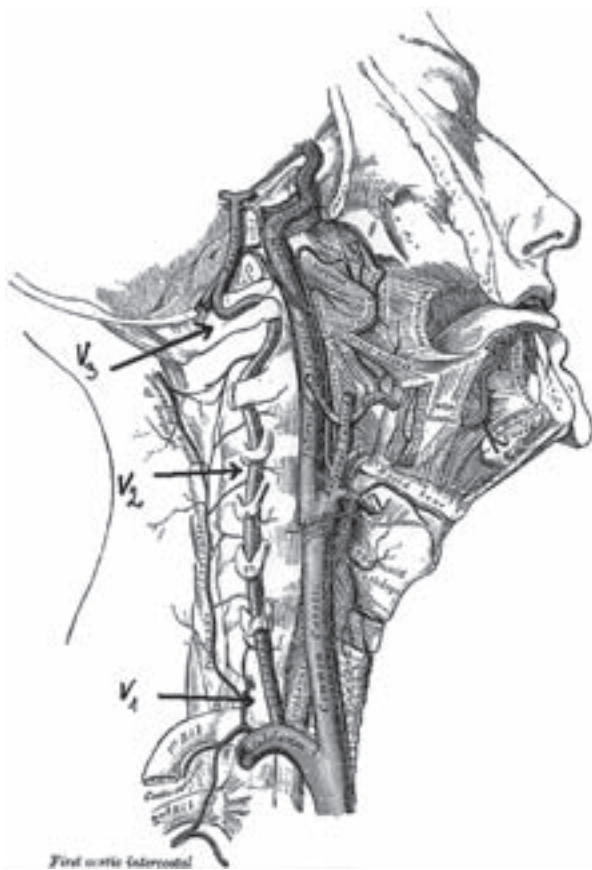
I danas je, u cijelom svijetu, infarkt mozga na 3. mjestu morbiditeta i mortaliteta opće populacije, odmah iza srčanih i malignih bolesti, a često dovede do trajne invalidnosti oboljele osobe.

Disekcija VA kao uzrok tranzitornih ishemijskih ataka u području vertebrobasalnog cirkulacijskog sliva još uvijek je rijetko dijagnosticirani poremećaj i to iz više razloga- učestalost je mala, ne misli se na disekciju kao uzrok neuroloških ispada iz područja stražnje lubanjske jame, na raspolaganju je insuficijentna dijagnostika.

Unazad nekoliko godina, zahvaljujući napretku neinvazivnih dijagnostičkih postupaka VAD kao uzrok infarkta mozga ili prolaznih poremećaja cerebralne cirkulacije prepoznaje se sve češće (1-6).

Mehanizam nastanka disekcije najčešće je razvoj intramuralnog hematoma u stijenci krvne žile koji nastaje spontano, ili je posljedica manje traume, kada nastaje krvarenje iz vaza vazorum unutar medije krvne žile. Krvarenje može biti ispod intime krvne žile izazivajući suženje lumena žile ili okluziju ili ispod adventicije, kada se može razviti pseudoaneurizmatička deformacija žile koja može rupturirati i izazvati subarahnoidno krvarenje (SAH) u stražnjoj lubanjskoj jami. Ekstenzivne disekcije krvne žile (koje se šire intrakranijski i zahvaćaju i bazilarnu arteriju) dovode do infarkta mozgovnog debla, malog mozga ili, nešto rjeđe, leđne moždine. Disrupcijom intime usporava se protok i raste mogućnost razvoja trombotičkih naslaga iz kojih se mogu formirati embolusi koji propagiraju distalno i rezultiraju TIO-m ili infarktom. Mortalitet je visok i iznosi oko 10% u akutnoj fazi bolesti. Uzrok smrti je ekstenzivna intrakranijska disekcija, opsežni infarkt mozgovnog debla ili SAH (3-5).

Disekcija vertebralne arterije dijeli se na intrakranijsku i ekstrakranijsku, a po mjestu disekcije duž tijeka krvne žile na segmente od V1 do V4. Ekstrakranijske disekcije uključuju V1, V2 i V3. In-



Sl. 3. Prikaz vertebralne arterije - podjela po segmentima - V1 do V3: ekstrakranijski dio VA; V4 je intrakranijski segment krvne žile (Gray's Anatomy of the Human Body, orig. publicirano 1918.)

trakranijska disekcija VA odnosi se na segment V4 (6,7) (sl. 3).

Ekstrakranijske disekcije mogu biti spontane i traumatske, dok su intrakranijske uglavnom spontane, a manifestiraju se simptomima infarkta u području stražnje cirkulacije ili SAH-om. Mislilo se da se spontana disekcija (izostanak traume vrata) javlja iznimno rijetko, ali se, napretkom dijagnostike, pokazalo da je broj takvih disekcija veći od očekivanog (3).

Čimbenici rizika za spontanu disekciju mogu biti arterijska hipertenzija i fibromuskularna displazija i migrenske glavobolje. U literaturi se spominju i cistična nekroza medije, Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom, reumatoidni artritis, infekcije u području vrata, oralni kontraceptivi (8-10). Ipak se, i u osoba kojima je dijagnosticirana spontana disekcija, ponekad može izdiferencirati minorna trauma vrata (10). U literaturi se spominju tretmani kiropraktičara, joga, plivanje, bojenje stropa, pa čak i jako kihanje, ispuhivanje nosa, aktivnosti koje uključuju naglo zabacivanje glave unatrag ili dugotrajnije zadržavanje glave u tom položaju. Tret-

mani kiropraktičara posebice se spominju u američkoj literaturi (11-13).

Dijagnostička metoda izbora je angiografija i to MR angiografija ili MSCT angiografija – to su neinvazivne, za bolesnika netraumatiizirajuće dijagnostičke metode (7,14-16) koje su danas sve dostupnije.

CT skan je još uvijek metoda izbora za dijagnostiku SAH, dok je za manje vaskularne lezije, koje su posljedice poremećaja u VB cirkulaciji, uključujući i VAD, metoda izbora MR mozga.

Tipičan angiografski nalaz VAD je prikaz neravna na stijenci žile, stenoza (okluzija) lumena žile, pojava dvostrukog lumena ili formiranje pseudoaneurizme. Može se vidjeti "lepršanje" odlijepljenje intime krvne žile u struji krvi, koje se u anglosaksonske literaturi naziva *flapping* (16,17).

U slučaju naše bolesnice pokazali smo da VAD nije samo bolest osoba mlađe dobne skupine (do 45 god.), te da i osobe s poznatim čimbenicima rizika za moždani udar (dugogodišnja migrenska glavobolja, arterijska hipertenzija i hiperlipidemija) treba adekvatno obraditi ako postoji i najmanja sumnja na disekciju, bez obzira na dob. Tijekom nekoliko sati neurološki deficit je izrazito oscilirao, i zaključili smo da postoji velika opasnost od razvoja infarkta u VB slivu. Intenzivni bolovi u lijevoj polovici vrata, uz odsutnost mišićne boli, naveli su nas na sumnju da su recidivne tranzitorne ishemijske atake posljedica spontane disekcije vertebralne arterije. MSCT angiografijom prikazan je tipičan nalaz - „*flapping*“ intime i razvoj dvostrukog lumena krvne žile koji je izazvao poremećaj cirkulacije. Rano uvođenje terapije spriječilo je razvoj infarkta u području stražnje lubanjske jame.

Ne postoje randomizirane kontrolirane studije liječenja disekcije ekstrakranijskih arterija. Postoji dvojba između antikoagulantne i antiagregacijske terapije, ali većina autora je suglasna da je metoda izbora antikoagulantna terapija.

Liječenje se provodi heparinom - 25.000. j. u kontinuiranoj infuziji tijekom 24 sata s preporukom da se liječenje započne tzv „*loading*“, dozom: 80 j heparina/kg tjelesne težine i.v. Heparin je potentni aktivator antitrombina III, ne aktivira lizu, blokira daljnju trombogenezu. Prije antikoagulantne terapije MORA se isključiti intrakranijska hemoragija. Potrebna je kontrola APTV-a (aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme).

U nastavku liječenja prelazi se na peroralnu antikoagulantnu terapiju. Uobičajeno se ordinira varfarin uz kontrolu INR vrijednosti koju treba održavati u rasponu od 1,5 do 2,5.

Antiagregacijska terapija (acetilsalicilna kiselina, Ticlopidine) preporuča se samo u pacijenata koji, iz nekog razloga, imaju kontraindikaciju za anti-koagulantno liječenje.

Ne postoje jasne preporuke o duljini trajanja anti-koagulantne terapije u osoba s disekcijom VA. Najčešća je preporuka o trajanju peroralne terapije 3-6 mjeseci ili kada se angiografski dokaže oporavak (18-20,22,23).

LITERATURA

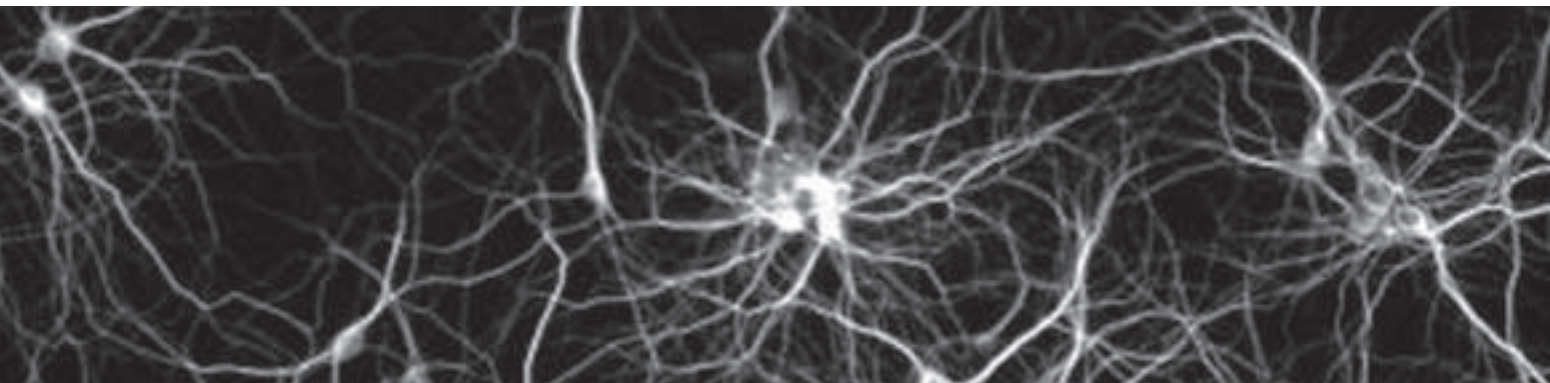
- Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983; 14: 110-4.
- Lam CS, Yee YK, Tsui YK, Szeto ML. Vertebral artery dissection: a treatable cause of ischaemic stroke. *HKMJ* 1999; 5: 398-401.
- Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906.
- Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res* 2009; 123: 810-21.
- Saeed AB, Shuaib A, Al-Sulaiti G, Emery D. Vertebral artery dissection: warning symptoms, clinical features and prognosis in 26 patients. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 292-6.
- Dziewas R, Konrad C, Drager B *et al.* Cervical artery dissection – clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003; 250: 1179-84.
- Provenzale JM, Morgenlander JC, Gress D. Spontaneous vertebral dissection: clinical, conventional angiographic, CT, and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 185-93.
- Pezzini A, Caso V, Zanferrari C. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 95-7.
- Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005; 36: 1575-80.
- Grau AJ, Brandt T, Buggle F *et al.* Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol* 1999; 56: 851-6.
- Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. Stroke, cerebral artery dissection, and cervical spine manipulation therapy. *J Neurol* 2002; 249: 1098-104.
- Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ *et al.* Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology* 2003; 60: 1424-8.
- Stevinson C, Honan W, Cooke B, Ernst E. Neurological complications of cervical spine manipulation. *J R Soc Med* 2001; 94: 107-10.
- Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: a review of the medical literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1167-74.
- Levy C, Laissy JP, Raveau V *et al.* Carotid and vertebral artery dissections: three-dimensional time-of-flight MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994; 190: 97-103.
- Yoshimoto Y, Wakai S. Unruptured intracranial vertebral artery dissection. Clinical course and serial radiographic imagings. *Stroke* 1997; 28: 370-4.
- Rodalleg MH, Marteau V, Gerber S, Desmottes L, Zins M. Craniocervical arterial dissection: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics* 2008; 28: 1711-28.
- Strauss SE, Majumdar SM, McAlister F. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-95.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD000255.
- Ramphul N, Geary U. Caveats in the management and diagnosis of cerebellar infarct and vertebral artery dissection. *Emerg Med J* 2009; 26: 303-4.
- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ *et al.* Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647-52.
- Sacco RL, Adams R, Albers G *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- Anderson-Peacock E, Blouin JS, Bryans R *et al.* Chiropractic clinical practice guideline: evidence-based treatment of adult neck pain not due to whiplash. *J Can Chiropr Assoc* 2005; 49: 158-209.

Adresa za dopisivanje: Višnja Djaković, dr. med., Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; E-pošta: vdjakov@kbc-zagreb.hr

Vertebral artery dissection as the cause of recurrent transient ischemic attack

ABSTRACT – Vertebral artery dissection (VAD) has only recently been recognized as a rare cause of transient ischemic attack (TIA) or infarction in vertebrobasilar basin. Development of new diagnostic techniques associated with lower risk for the patient has resulted in a higher rate of this diagnosis. Early diagnosis is even more important knowing that cerebral infarction may ensue weeks after dissection. The symptoms of cerebellar or brain stem infarction can be prevented or alleviated by early diagnosis and timely treatment. Development of thrombi and potential thromboembolic events in vertebrobasilar basin can usually be prevented by timely anticoagulant therapy. Experiences acquired to date suggest that cerebral infarction or TIA due to VAD is generally found in younger persons, however, it does not mean that VAD cannot occur in individuals older than 50. Presentation is made of a female patient with VAD and recurrent TIAs in vertebrobasilar circulation. The aim is to remind the readers that VAD is by no means so very rare or harmless cause of TIA, and to present appropriate diagnostic work-up and treatment in case of suspect VAD.

Key words: vertigo, neck pain, occipital pain, vertebrobasilar insufficiency, vertebral artery dissection, MSCT angiography, MR diagnosis, anticoagulant therapy



Moždani udar kao kobna posljedica blage ozljede glave – prikaz bolesnika

M. Marcikić, L. Šapina¹, M. Bitunjac¹, M. Dikanović¹

SAŽETAK - Posttraumatski moždani udar je rijedak i neočekivani događaj nakon blage ozljede glave. U literaturi je opisano 65 slučajeva s okludiranom srednjom cerebralnom arterijom (ACM). Kao mehanizam nastanka okluzije pretpostavlja se arterijska disekcija, spazam cerebralnih krvnih žila i tromboza. Prikazujemo bolesnika, 40-godišnjeg muškarca, koji je zadobio blagu ozljedu glave kao vozač automobila u prometnoj nezgodi. Dvadeset i četiri sata nakon nezgode postao je soporozan te je primljen u nadležnu jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), gdje je magnetskom rezonancijom utvrđen lijevostrani blagi edem mozga s diskretnim pomakom na suprotnu stranu. Premješten je potom u našu bolnicu. Nova, kontrolna snimka CT-a pokazala je edem s umjerenom progresijom i pomakom. Dva dana kasnije, nakon još jednog CT-a koji je pokazao daljnju progresiju edema, učinjena je dekompresijska kraniotomija, ali u sljedećih 2 dana bolesnik je preminuo. Želimo skrenuti pozornost na bilo koji budući slučaj bolesnika s blagom ozljedom glave koji se u sljedećih 24 sata komplicira, jer relativno blaga ozljeda glave može biti rijetkim uzrokom ili sučiniteljem u etiologiji kobnog ishemijskog moždanog udara.

Ključne riječi: moždani udar, trauma, ozljeda glave

UVOD

Poznato je da trauma uzrokuje brojne vaskularne komplikacije u glavi. Moždani udar može rijetko kada uzrokovati okluzija intrakranijske arterije nakon tupe ozljede glave. Okluzija arterije karotis interne (ACI) može nastati u njezinom intrakranijskom ili ekstrakranijskom odsječku. Prvi slučaj traumatske okluzije ACI nakon tupe ozljede vrata objavljen je u literaturi 1872. god. (1). Također, okluzija glavnih intrakranijskih krvnih žila kao posljedica nepenetrantnih ozljeda često je uočena u

pacijenata s blagom ozljedom glave, često i bez gubitka svijesti (2). Mogući uzroci su spazam, embolusi vratnog odsječka ACI, disecirajuće aneurizme i trombi (1). Opisujemo slučaj 40-godišnjeg bolesnika s okluzijom lijeve ACM nakon blage ozljede glave u prometnoj nezgodi.

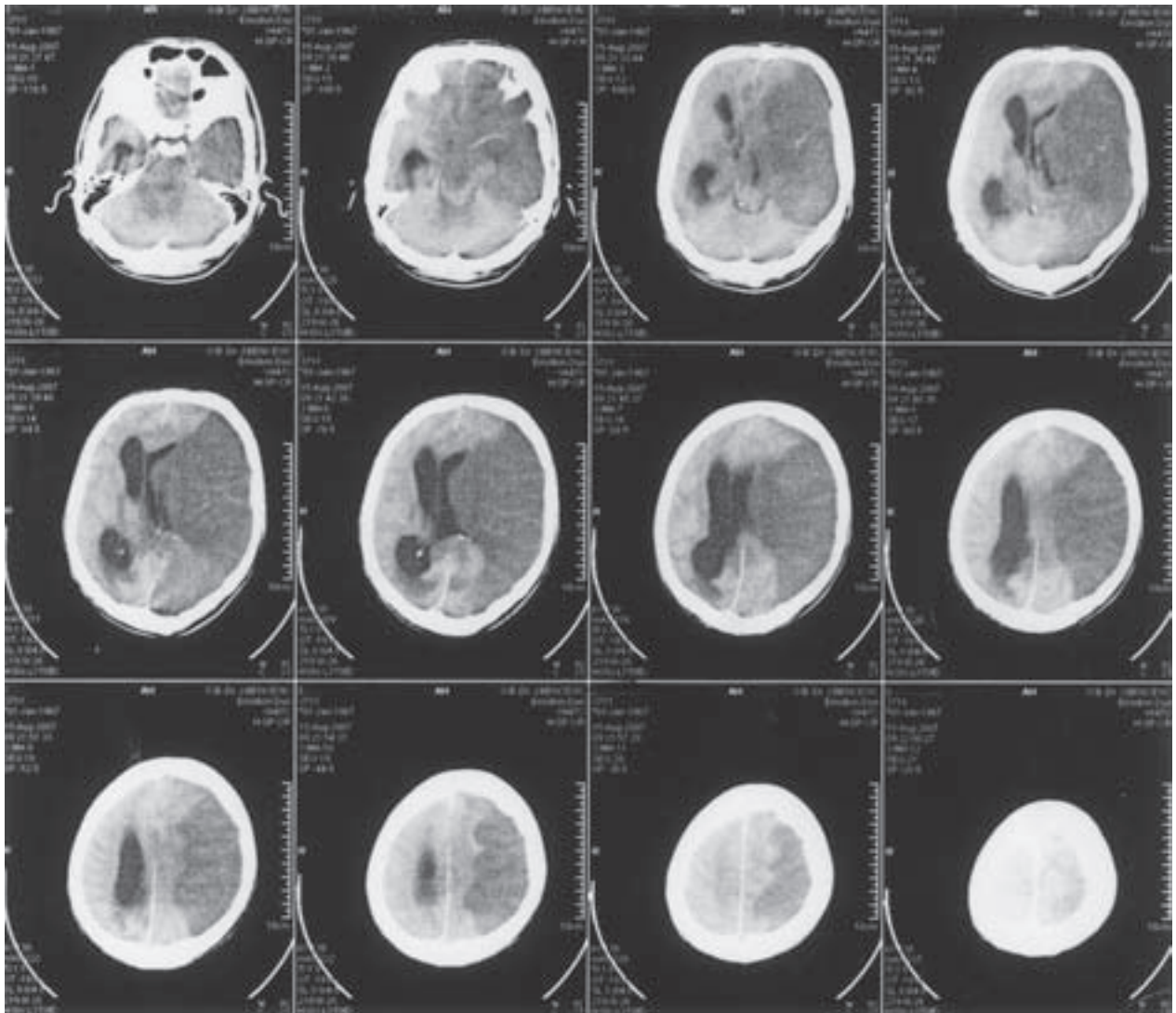
Odsjek za neurokirurgiju, Odjel za kirurgiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod, Hrvatska

¹Odjel za neurologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska

PRIKAZ BOLESNIKA

Četrdeset-godišnji muškarac doživio je prometnu nezgodu kao vozač automobila, nakon čega nije izgubio svijest. Kod prijma u bolnicu neurološki je status bio uredan, osim prijeloma desne ključne kosti. Kranioogram je bio uredan i nakon pregleda bolesnik je otpušten kući. Glasgowska ljestvica kome (*Glasgow coma score*) je bio 15. Osamnaest sati kasnije, u jutro sljedećeg dana, obitelj ga je pronašla u besvjesnom stanju i smješten je potom u JIL lokalne bolnice. Simptomi i znakovi pogoršanja zdravstvenog stanja nedostaju, jer je zaspao te ih nije bilo moguće pravodobno uočiti. Inicijalno je liječen u drugoj ustanovi te je dan kasnije (dan nakon nezgode) premješten u našu bolnicu. Tijekom prvih sati poduzimanja dijagnostike, bolesnik je u soporu s desnostranom plegijom. Uključena je infuzijska terapija, te simptomatska tera-

pija, oksigenacija i sedacija prema protokolu intenzivnog liječenja. Inicijalna magnetska rezonancija (MR) i CT učinjeni pri prijmu u JIL ukazali su na ljevostrani blagi edem mozga (oba nalaza su nedostupna, jer se nije moglo stupiti u kontakt s obitelji zbog promjene adrese stanovanja). Pri prijmu u našu Jedinicu intenzivnog liječenja bio je intubiran i priključen na stroj za disanje, stoga se neurološki status nije moglo utvrditi. Iza lijevog uha zapazili smo modricu nalik Battleovom znaku (bez znakova prijeloma mastoida). Nastavili smo s anti-edemskom terapijom. CT snimka sljedećeg dana pokazala je umjereni edem. Dva dana kasnije novi CT je pokazao opsežnu demarkiranu zonu u irigacijskom području lijeve ACM, s pomakom struktura na suprotnu stranu (sl. 1) te je indicirana dekompresijska hemikraniotomija. Nakon dekompresijske kraniotomije (uklonjenog koštanog režnja) i perforacije tvrde mozgovne ovojnice na



Sl. 1. CT pokazuje hipodenznu ishemijsku demarkiranu leziju opskrbnog područja srednje cerebralne arterije lijevo (art. cerebri media sin.) s kompresijskim učinkom

više mjesta, našli smo opsežan edem i macerirani mozak s jakom tendencijom protruzije. Zatvaranje operacijskog polja bilo je vrlo teško privesti kraju. Nije bilo poboljšanja u sljedeća 2 dana i bolesnik je preminuo. Obdukcija je pokazala ishemiju u području bazalnih ganglija i irigacijskom području lijeve ACM.

RASPRAVA

Posttraumatski infarkt mozga je relativno rijetka posljedica ozljede glave, a njegova učestalost, uzrok i utjecaj na smrtnost nisu dostatno definirani. Obično ga se može razlikovati od edema kao posljedice mehaničke traume činjenicom da oblikom odgovara distribucijskom području pojedinih mozgovnih arterija i evoluirao različito od traumatske kontuzije (2). Pacijenti s disekcijom arterije karotis interne mogu se žaliti na nespecifične tegobe i u svim okolnostima. Vrlo velika sumnja u disekciju ACI postoji uvijek u pacijenata u kojih se prikazuje neuobičajeni žarišni simptom, posebice koji uključuje kranijalne živce te nakon ozljeda velikog mehanizma nastanka, stresova malog mehanizma nastanka ili izravne ozljede vrata. U slučajevima teških ozljeda, podatak o hiperekstenzijskoj, fleksijskoj te rotacijskoj ozljedi vrata treba pobuditi sumnju liječnika na moguću disekciju važne krvne žile (3). Čak i pacijenti s naizgled banalnom ozljedom mogu razviti disekciju ACI. Mogu se pojaviti simptomi od glavobolje do hemipareze (3). Disekcija ACM nakon tupe traume glave je rijedak uzrok mozgovnog infarkta. U literaturi je objavljeno 65 slučajeva okluzije ACM; 18 je smrtnih slučajeva s mortalitetom od 27,7%. U literaturi se raspravlja o mnogim patogenim mehanizmima (4). Pregled podataka 18 obduciranih bolesnika ukazuje da je subintimalna disekcija najvjerojatniji uzrok okluzije ACM uočen u 14 od 18 slučajeva (4). Autori zaključuju da je velika vjerojatnost da okluzija ACM nakon traume nastaje zbog disekcije intime, dok su primarna tromboza i vazospazam manje vjerojatni uzroci (4, 5). Spazam nastao nakon traumatskog subarahnoidnog krvarenja je najuočljiviji u distalnom dijelu ACI i proksimalnom dijelu ACM i ACA (*art. cerebri anterior*). Prema objavljenim podacima incidencija nastanka spazma intrakranijskih arterija nakon umjerene do teške ozljede glave je u rasponu od 5% do 10% (6). U većine su bolesnika okludirane velike mozgovne arterije, a spazam, embolusi iz cervikalnog dijela karotidnih i vertebralnih arterija, disecirajuće aneurizme i trombi označeni kao uzročnici infarkta (7). Neuspjeh u postavljanju precizne dijagnoze disekcije ACI kao i primjene odgovarajuće terapije

može dovesti do dugotrajnih neuroloških posljedica ili smrtnog ishoda, iako ponekad može doći do pojave spontane rezolucije ishemije (8). CT angiografija (CTA) ima vodeću ulogu u dijagnostici disekcije ACI, a povećana uporaba i dostupnost multidetektirajućih skenera visoke rezolucije je kao dijagnostička metoda izbora ubrzo zamijenila angiografiju i MR-angiografiju (MRA). CTA može biti prvi i možda jedini postupak korišten u svrhu probira i dijagnostike u traumatiziranih pacijenata koji zadovoljavaju opće kriterije (temeljene na znacima, simptomima i mehanizmu) za disekciju ACI i koji će biti podvrgnuti CT snimanju zbog druge indikacije (9). MRA već može zamijeniti konvencionalnu angiografiju u dijagnostici disekcije ACI. Neke ustanove koriste MR i MRA kao prvi i jedini postupak u dijagnostici sumnjive disekcije ACI (9). Konvencionalna je angiografija bila standardni kriterij u dijagnostici disekcije ACI. Ona sa sobom nosi 1% ukupnog rizika komplikacija; invazivna je, logistički zahtjevnija i skupa; treba je rezervirati za pacijente u kojih i dalje postoji sumnja u disekciju iako su nalazi drugih dijagnostičkih pretraga negativni ili kada se planira endovaskularna ili kirurška intervencija. Angiografija može biti lažno negativna u dijagnostici disekcije kada se lažni lumen ne prikaže primijenjenim kontrastnim sredstvom (10). Ultrazvučna dijagnostika po Doppleru je jeftina i vrlo neškodljiva metoda među svim do sada navedenim dijagnostičkim postupcima, a prema podacima iz literature, osjetljivost joj je u dijagnostici disekcije ACI u pacijenata s moždanim udarom 96% (11).

Pacijent s rizikom nastanka moždanog udara zbog traumatske disekcije mozgovne ili vratne arterije mora biti opserviran u JIL-u. Ako se sumnja na disekciju ACI, mora se istraživati sve dok se klinički ne potvrdi ili isključi. Ovisno o vjerojatnosti nastale disekcije, pacijentovim karakteristikama, neurološkom statusu i hemodinamskoj stabilnosti, medikamentno liječenje može započeti tijekom dijagnostike ili nakon što je dijagnoza utvrđena. Kao i pri svim drugim odlukama o poduzimanju liječenja, mora se razmišljati o koristi nasuprot riziku liječenja, a uključivanje konzilija o endovaskularnom ili kirurškom postupku, može pomoći u donošenju odluke o načinu liječenja. Antikoagulantna terapija s heparinom, potom s varfarinom je općenito prihvaćena kao prevencija tromboemboličkih komplikacija. Antiagregacijsku terapiju se često koristi kao jedinu terapiju u slučajevima kada je sustavna antikoagulantna terapija kontraindicirana. Cilj liječenja antitromboticima je prevencija progresivnog neurološkog deficita (12). Ako CT mozga ukaže na edem, počinje se s antiedemskom

terapijom, praćeno s CT nalazima i stanjem pacijenta. U slučaju daljnjih komplikacija u smislu prijetećeg uklještenja mozgovnog debla, mora se razmišljati i planirati dekompresijsku kraniotomiju.

Naš pacijent, 40-godišnji muškarac, zadobio je blagu ozljedu glave u prometnoj nezgodi. Svi liječnici uključeni u njegovo liječenje reagirali su promptno vodeći se njegovim neurološkim statusom i pretpostavljajući moguće intrakranijsko krvarenje. Nitko od njih nije pretpostavio razvoj mozgovnog infarkta. Tek je posljednja CT slika ukazala i razjasnila što se zapravo dogodilo. Pokazala je jasno demarkirani infarkt u području lijeve ACM. Sve vrijeme za boravka u JIL-u bolesnik je primao anti-edemsku terapiju manitolom i drugim lijekovima. Zbog tehničkih razloga (tehnički nije bilo moguće učiniti angiografiju), nismo mogli utvrditi uzrok okluzije. Prema preporukama iz literature, kao posljednji pokušaj odlučili smo se na dekompresijsku hemikranijektomiju (13,14). Dekompresijska hemikranijektomija nije u širokoj uporabi kod traume mozga jer je ishemijski proces globalan. Kod ishemijskog mozgovnog udara – infarkta, taj proces je ograničen (fokalno) i teorijski bi bilo više koristi u takvih pacijenata učiniti dekompresijsku kranijektomiju. Dob može biti krucijalni činitelj u procjeni funkcionalnog oporavka nakon hemikranijektomije u pacijenata s velikim infarktom područja irigacije ACM (13-15).

Za vrijeme obdukcije patolog nije obratio dovoljno pozornosti da utvrdi pravi uzrok mozgovnog infarkta, tako da ovi, možda glavni činitelji nedostaju i umanjuju naš konačni zaključak.

ZAKLJUČAK

Prema dosadašnjim činjenicama i podacima, patogeneza traumatske okluzije ACM je posljedica subintimalne disekcije i tromboze. Ta oštećenja mogu nastati nakon naizgled minimalne traume, biti fatalna u populaciji zrele dobi i zahvatiti krvne žile koje su bez prethodnih patoloških abnormalnosti.

U slučajevima blage mozgovne traume, liječnici su uvijek oprezni i uzimaju u obzir mogućnost razvoja fatalnih komplikacija, kao što su epiduralni, subduralni hematomi ili kontuzija mozga. Ovaj slučaj ukazuje da žarišni, posebice unilateralni edem nakon blage ozljede glave, može imati nepredviđenu dinamiku razvoja, mora biti praćen redovitim CT oslikavanjem, CT angiografijom, MRA ili transkranijalnim doplerom i ne smije se zanemariti. Pre-

ma podacima iz literature, prognoza za dobar oporavak je najbolja u dječjoj populaciji.

LITERATURA

1. Igarashi T, Mori T, Moro N, Oshima H, Katayama Y. Traumatic cervical internal carotid artery occlusion in an infant. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45: 583-5.
2. Erbayraktar S, Tekinsoy B, Acar F, Acar U. Post-traumatic isolated infarction in the territory of Heubner's and lenticulostriate arteries: case report. *Kobe J Med Sci* 2001; 47: 113-21.
3. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668-78.
4. Mobbs RJ, Chandran KN. Traumatic middle cerebral artery occlusion: case report and review of pathogenesis. *Neurol India* 2001; 49: 158-61.
5. De Caro M, Munari PF, Parenti A. Middle cerebral artery thrombosis after blunt head trauma. *Clin Neuropathol* 1998; 17: 1-5.
6. Wilkins RH, Odom GL. Intracranial arterial spasm associated with craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 1970; 32: 626-33.
7. Baldauf J, Jonas P, Bästlein M. Traumatic middle cerebral artery occlusion: case report. *Aktuelle Neurologie* 2003 Thema: Schlaganfall IX. P 752. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag KG, 2003.
8. Liu WP, Ng KC, Hung JJ. Carotid artery injury with cerebral infarction following head and neck blunt trauma: report of a case. *Yale J Biol Med* 2005; 78: 149-53.
9. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 34-42.
10. Flis CM, Jager HR, Sidhu PS. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol* 2007; 17: 820-34.
11. Goyal MS, Derdeyn CP. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 80-9.
12. Cothren CC, Moore EE, Biffi WL *et al.* Anticoagulation is the gold standard therapy for blunt carotid injuries to reduce stroke rate. *Arch Surg* 2004; 139: 540-6.
13. Lindegaard KF, Roste GK. Life-saving hemi-craniectomy in acute massive brain infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119: 4190-2.
14. Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebel-

lar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 287-92.

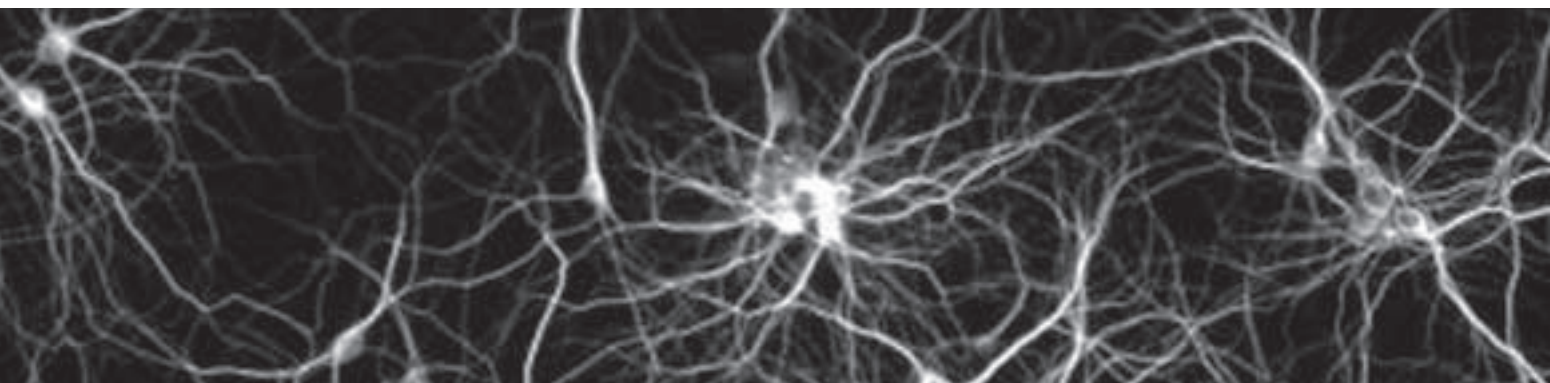
15. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35: 539-43.

Adresa za dopisivanje: Marcel Marcikić, dr. med., neurokirurg, Odsjek za neurokirurgiju, Odjel za kirurgiju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, 55000 Slavonski Brod, Hrvatska; e-pošta: marcel.marcikic@sb.t-com.hr

Massive ischaemic stroke as a fatal consequence of a mild head trauma – case report

ABSTRACT – Posttraumatic ischemic stroke after minor head injury is a rare and unexpected event. There are 65 cases of middle cerebral artery (MCA) occlusion described in the literature. Arterial dissection, cerebral vasospasm and thrombosis have been postulated as the possible pathogenetic mechanism. A case is presented of a 40-year-old man having sustained a minor head injury as a driver in a car accident. Twenty-four hours after the accident, he became soporous and was admitted to intensive care unit, where magnetic resonance imaging revealed mild brain edema on the left side with slight shift on the opposite side. He was transferred to our institution. Control computed tomography (CT) scan revealed edema and shift progression. Two days later, repeat CT scan showed further progression and the patient underwent decompression craniotomy; the patient died in two days. This case report points to the need of due attention be paid in any case of minor head injury where complications develop within 24 hours because a relatively mild head injury may be a cause and co-factor in the etiology of fatal stroke.

Key words: stroke, trauma, head injury



Neurinoma of the superficial peroneal nerve – case report

D. Matoković, M. Cesarik¹, V. Drkulec¹, M. Tomić Rajić¹

ABSTRACT – Neurinoma is a benign tumor originating from Schwann cells of the myelin sheath of peripheral nerves. The tumor is benign, encapsulated, not infiltrating the nerve, slowly growing, of homogeneous structure, and symptoms produced by neurinoma may be misdiagnosed. In this report, successful operative treatment of a large neurinoma of the superficial peroneal nerve as a very rare location in a 69-year-old female patient is described. Operative treatment is successful if performed before the irreversible nerve lesions have developed because the tumor itself does not infiltrate the nerve and can be extirpated *in toto*.

Key words: ischialgia, neurinoma, superficial peroneal nerve

INTRODUCTION

Neurinoma is a benign tumor originating from Schwann cells of the myelin sheath of peripheral nerves. The tumor is benign, encapsulated, not infiltrating the nerve, slowly growing, and of homogeneous structure. Symptoms occur as the tumor grows, compressing the nerve and adjacent structure by its size. Its eccentric expansion allows for successful operative removal of the tumor. Neurinoma may occur in all nerves with a sheath made of Schwann cells. It is common in peripheral nerves of the skin; in the cerebellopontine angle, it involves eighth cerebral nerve, thus being called acoustic neuroma. In the literature, there are many synonyms for Schwann cell tumor, such as acoustic neuroma, schwannoma, neurinoma and neurilemma (1). The tumor is benign and only 1% tend to transform to neurofibrosarcoma. It usually occurs in solitary form, whereas multiple localizations are

found in neurofibromatosis. Neurofibroma is similar to neurinoma; histologically, however, besides Schwann cells it also consists of other cell types. Schwannomas arise from a single fascicle and grow displacing circumferentially the other fascicles within the nerve sheath neurofibromas arise from perineural fibrocytes. Schwannoma usually originates from the sensory fascicles in mixed nerves, while neurofibromas arise from motor parts.

CASE REPORT

In this report, successful operative treatment of a large neurinoma of the superficial peroneal nerve

Požega General County Hospital, Department of Orthopedics, Požega, Croatia

¹ Požega General County Hospital, Department of Neurology, Požega, Croatia



Fig. 1. Coronal MRI of neurinoma

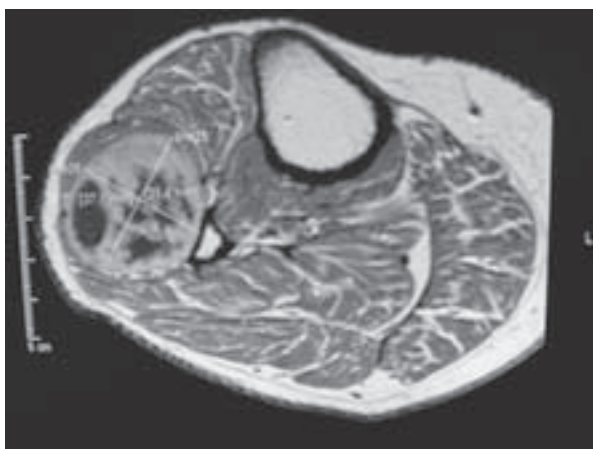


Fig. 2. Horizontal MRI of neurinoma



Fig. 3. Intraoperative view of the superficial peroneal nerve neurinoma

as a very rare location in a 69-year-old female patient is described. The patient was informed that data on her case would be submitted for publication and she gave her consent for it. Four years before presentation, the patient noticed a painless swelling on the outer aspect of her right leg. Now, she presented for examination due to ischiatic pain

she had experienced for the past three months, radiating along the outer aspect of the leg from the knee towards dorsal aspect of the foot. On examination, an elastic tumorous egg-size growth, moderately sensitive to pressure, was found on the outer side of the right leg, below the head of the fibula. Tinel's sign was positive and paresthesia was present in the innervation area of the superficial peroneal nerve, especially dorsal aspect of the foot. The patient reported no neuromotor events.

Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) of the upper part of the tibia showed a well delineated tumor of egg size (Figs. 1 and 2). Clinical symptoms, MRI and US indicated operative treatment and electromyoneurography (EMNG) was not done. The patient was operated on in general endotracheal anesthesia and tourniquet. A well-delineated encapsulated tumor, 5.6x3x3 cm in size, was attached to the superficial peroneal nerve by a narrow peduncle (Fig. 3). Histology showed it to be encapsulated tumor with the capsule made of collagenous fibers, and the tumor itself of thin bundles of elongated cells with cigar-like nuclei. On histochemical staining for S-100, it was strongly diffusely positive. On histology, it was characterized as neurinoma. Postoperative wound healing was normal and the patient was free from pain at 3-month follow up without sensory loss. Preoperative and 3-month postoperative visual analogue scale (VAS) score was 3 and 0, respectively.

DISCUSSION

Neurinoma of the superficial peroneal nerve in the neck of the fibula is rare, with only three cases reported till 2006, according to Medline database (2-4). Therefore, all possible causes of nerve irritation, such as intervertebral disk hernia, ischialgia, piriform muscle syndrome, peroneal tunnel syndrome, anterior tibial syndrome, superficial peroneal nerve syndrome, anterior tarsal canal syndrome, compartment syndrome, polyneuropathy, peroneal nerve trauma, pressure upon peroneal nerve due to wearing immobilization, orthosis or crossed legs, fracture or expansive process in the region of tibial head, lipoma, ganglioma or synovial cysts from popliteal region, or anatomic variability should be taken in consideration on differential diagnosis of the causes of pain, paresthesia or paresis in the innervation area of the superficial peroneal nerve (5-7). US, MRI and EMNG may help in making definitive diagnosis, especially if the tumor is small and not clinically evident (8,9). In some cases, making the diagnosis is a challenge

to therapist when schwannoma is too small. Very often, the symptoms are attributed to degenerative spinal pathology. Therefore, persistent ischialgia with irrelevant lumbar MRI should raise suspicion of a peripheral sheath tumor. Operative treatment is successful if performed before the irreversible nerve lesions have developed because the tumor itself does not infiltrate the nerve and can be extirpated *in toto*. Operative treatment can result in relief of the symptoms and preserve function.

REFERENCES

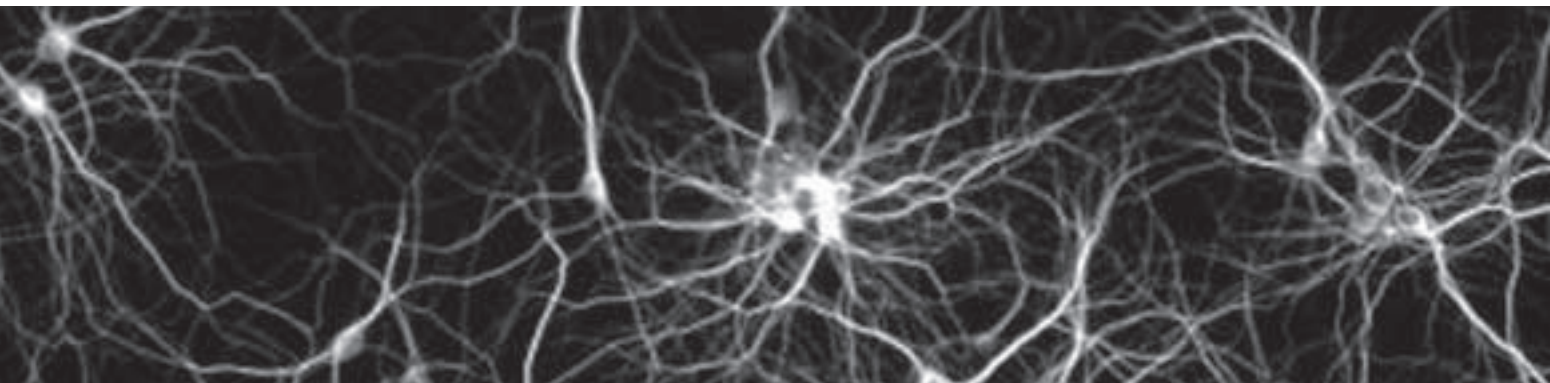
1. Byun JH, Hong JT, Son BC, Lee SW. Schwannoma of the superficial peroneal nerve presenting as sciatica. *J Korean Neurosurg Soc* 2005; 38: 306-8.
2. Houshian S, Freund KG. Gigantic benign schwannoma in the lateral peroneal nerve. *Am J Knee Surg* 1999; 12: 41-2.
3. Laurencin CT, Bain M, Yue JJ, Glick H. Schwannoma of the superficial peroneal nerve presenting as web space pain. *J Foot Ankle Surg* 1995; 34: 532-3.
4. Thomas G, Baco A, Rosenfeld P. Schwannoma of the superficial peroneal nerve. *Internet J Orthop Surg* 2006; 3: Number 2.
5. Rafai MA, El Otmani H, Rafai M *et al.* Peroneal nerve schwannoma presenting with a peroneal palsy. *Rev Neurol* 2006; 162: 866-8.
6. Nagabhooshana S, Vollala VR, Rodrigues V, Rao M. Anomalous superficial peroneal nerve and variant cutaneous innervation of the sural nerve on the dorsum of the foot: a case report. *Cases J* 2009; 2: 197-202.
7. Rosson GD, Dellon AL. Superficial peroneal nerve anatomic variability changes surgical technique. *Clin Orthop* 2005; 438: 248-52.
8. Mahitchi E, Van Linthoudt D. Schwannoma of the deep peroneal nerve. An unusual presentation in rheumatology. *Praxis (Bern 1994)* 2007; 96: 69-72.
9. Rajhi H, Chabchoub H, Bouzidi R, Salem A, M'nif N, Hamza R. (2005, Aug. 19) Superficial peroneal nerve schwannoma (available online 9.7.2010.) URL: <http://www.eurorad.org/case.php?id=3928>

Address for correspondence: Damir Matokovic, MD, Opća županijska bolnica Požega, Odjel ortopedije, Osječka 107, 34000 Požega, Hrvatska; e-mail: damirma-tokovic@gmail.com

Neurinom površne grane peronealnog živca – prikaz bolesnice

SAŽETAK – Neurinom je benigni tumor Schwanovih stanica ovojnice perifernih živaca. Dobročudan je, inkapsuliran, ne infiltrira živac, raste polako, homogena je struktura, a simptomi koje izaziva mogu biti neprepoznati. U radu se opisuje uspješno kirurško liječenje rijetke lokalizacije velikog neurinoma površne grane peronealnog živca u 69-godišnje bolesnice. Operativni postupak je uspješan ako se učini prije nego nastanu ireverzibilne promjene živca, jer tumor raste ekscentrično i ne infiltrira živac pa ga se može odstraniti u cijelosti.

Ključne riječi: ischialgija, neurinom, površna grana peronealnog živca



Profesor dr. Nada Hamel-Puškarčić

(9. ožujka 1917. – 23. ožujka 2009.)



Profesorica Nada Hamel-Puškarčić nas je tiho napustila u svojoj 93-oj godini, pokopana na Mirogoju u krugu obitelji: naknadno smo saznali za njezin odlazak u vječna počivališta. Nakon njezina umirovljenja 1982. godine, sve do unatrag dvije ili tri godine, povremeno smo se susretali na koncertima Zagrebačke filharmonije, katkad zajedno i s profesoricom Ksenijom Arko, našom suradnicom i kolegicom s Klinike, osnivateljicom i voditeljicom Neurobiokemijskog laboratorija - ranom suradnicom profesora Radoslava Lopašića, i s pokojnim profesorom neurologije, njezinim dugogodišnjim suradnikom na odjelu - Milivojem Dupeljem. Rado bismo se sjećali zajedničkih dana na Klinici. Ja sam je nekih godinu dana prije smrti posjetio u njezinu domu na Goljaku i ostao na „kavi”, koju je za mene sama skuhala. Prisjećajući se mnogih događaja iz

prošlosti, o neurološkim temama nismo razgovarali.

Profesorica Hamel-Puškarčić pripada zaslužnoj generaciji neuropsihijatarata, koji su se u pedesetim godinama prošlog stoljeća posvetili neurologiji (Dogan, Rosezweig, Novak, Dupelj), tada još u okvirima jedinstvene struke neuropsihijatrije. Iako je ta generacija liječnika danas, nažalost, većinom zaboravljena, upravo njoj, kao i onima manje istaknutima ili kasnije pridošlim „mladim lavovima” (Hajnšek, Jušić, Barac) moramo zahvaliti kasniji razvoj struke: neurologije i njezinih užih dijelova, koji će to u Hrvatskoj službeno postati tek kasnije, podjelom Katedre za neuropsihijatriju na autonomne discipline: neurologiju i psihijatriju (1968.) i formiranjem samostalnih klinika (1971.). Kako se taj proces u Hrvatskoj nije obavljao „dekretom” iz Ministarstava ili „odlukama” liječničkih društava, nego aktivnim zalaganjem liječnika-vizionara na čelu s Doganom i Peršićem, uz pristanak i uz raniju podršku predstojnika Neuropsihijatrijske klinike Lopašića (od 1932. do 1966, uz prekid od 1941. do 1943.), on je bio vremenski različit i specifičan za razne sredine u Hrvatskoj, pa se formalno odvijao do kraja osamdesetih godina prošlog stoljeća.

Nada Puškarić rođena je 1917. g. u Oštarijama. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Zagrebu, a 1941. g. je diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon obveznog liječničkog staža radila je od 1. 12. 1942. godine na Neurološko-psihijatrijskom odjelu tadašnje Zakladne bolnice. Nisam s njom detaljnije razgovarao o tom razdoblju, koje je zasigurno bilo teško i puno nepredvidi-

vih ratnih situacija i zbivanja, kada su jedni ljudima pomagali, a drugi se brinuli samo za sebe: neki da bi preživjeli, drugi da si u ratnim vrtlozima, kao i danas, osiguraju bolju poziciju i materijalne privilegije. Naše generacije su zapamtile da su se na ovim prostorima takve promjene zbivale u raznim razdobljima, ne samo nakon velikih ratnih promjena, nego u gotovo stalnim političkim promjenama, kada bi „novo-došli” pobjednici i povjerenici „novih” vlasti, stvarali „novo društvo”: „novo” do te mjere, da se ono „staro” nije smjelo ni spominjati, a kamoli o tome razgovarati, osobito ne po dobru - manje opasno: po zlu.

Na sreću, neke objektivne podatke, bez subjektivnih procjena o najstarijim zbivanjima na Klinici, ostavila nam je baš profesorica Hamel-Puškarčić pripremiši na moju molbu, uz savjesne pripreme i prepisku s tada još živim učesnicima tih procesa, svoja sjećanja na uvjete razvoja neurologije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, za potrebe Spomen-knjige publicirane povodom 65-godišnjice osnutka Neurološke katedre te priprema za otvorenje Klinike. Po njezinom svjedočanstvu prva Neuropsihijatrijska klinika, počevši raditi u 1922. g., bila je smještena u skućenim uvjetima u tadašnjoj Marulićevoj ulici 1. (kasnije Kukovićevoj - danas u Ul. Ante Kovačića, gdje se kasnije nalazio Farmaceutski fakultet). Za vrijeme Drugog svjetskog rata bila je smještena u 45 kreveta smještenih u prizemlju. Tu je još 1921. godine, prigodom formiranja Klinike za neuropsihijatriju (tada: za živčane i duševne bolesti) bio osnovan i klinički laboratorij koji je najprije vodio dr. Ortyński, potom dr. Jelašić. Dr. Josip Breitenfeld, kasniji profesor i šef Neuropsihijatrijskog odjela u Vinogradskoj bolnici (također jedan od predstavnika solidne kliničke neurologije), već se 1927. g. priključuje neuroradiološkoj ekipi (Popović i Smokvina), a po potrebi se izvodila i ventrikulografija (Riesner). Iz toga se vidi, da je Lapinski, osnivač hrvatske neurologije, s kojim prof. Puškarić nije radila ali ga je spominjala s velikim poštovanjem, kao osnivača hrvatske neurologije, prvenstveno što je u našoj zaostaloj sredini pokušavao ambiciozno prenositi napretke neurologije u svijetu. U tu se ekipu i sama uključila kao jedna od prvih „mlađih” kadrova i nastojala pratiti napretke u kliničkoj neurologiji.

Poslije oslobođenja od njemačkih okupatora nastaje stanje komunističke diktature, ali se građanski slojevi nastoje prilagoditi novoj situaciji „ne baveći se politikom”. Klinika se seli na „Rebro”, u dva krila u prizemlju i u središnji hodnik s prostorijama predstojnika, predavaonice i laboratorijskim prostorijama. Tako je i Nada Puškarić kao kvalite-

tan i savjestan kliničar polako napredovala u akademskoj sredini, pod paskom i uz podršku prof. Lopašića, tolerantnog, demokratski raspoloženog, ali društveno povučenog šefa Klinike. Godine 1947. izabrana je za asistenta Klinike. Iako je kraće radila na psihijatrijskom odjelu Neuropsihijatrijske klinike, uskoro definitivno prelazi na neurologiju. Tadašnje Ministarstvo zdravstva priznaje joj 1949. g. naziv „specijalist neurologije i psihijatrije”.

Iz tog razdoblja postoji anegdota, koju mi je ispričao moj prvi neposredni šef odjela primarijus Zlatko Novak na Klinici Rebro, nakon prijelaza 1962. godine iz Bolnice u Vinogradskoj ulici (tada „Bolnica dra Mladena Stojanovića”), zbog želje da se bavim samo neurologijom. Ta anegdota govori o poštenoj, naivnoj i plahoj naravi nekadašnje prve dame hrvatske neurologije, profesorice Hamel-Puškarčić. Prvog travnja 1948. g., znajući da se za vrijeme rata nije polagao specijalistički ispit nego se „priznavao” status „specijalista” u skladu s prijeratnom praksom u europskim zemljama, u dogovoru s drugim mlađim kolegama na Klinici, njezin tadašnji kolega, inače plemeniti čovjek i korektan kolega dr. Arnulf Rosenzweig*, kasniji inicijator međunarodne suradnje s Austrijom, rekao je mlađoj asistentici Puškarić da je iz Ministarstva došao spis, da svi, koji nemaju specijalistički ispit, moraju u roku od mjesec dana taj ispit položiti pred komisijom Ministarstva: pala je gotovo u paniku, dok joj nisu rekli da je to „samo šala”! Sjećam se i našeg prijateljskog razgovora povodom objave profesora Dogana na Stručnom kolegiju da ću biti službeni konzilijarni neurolog na otorinolaringologiji na Šalati (tada pod vodstvom prof. Branka Gušića), prvenstveno zbog istraživanja vrtoglavice (vertiga). Profesorica me je iskreno zapitala zašto se upuštam u tako teško i nejasno područje, koje je teško istraživati, a vjerojatno i neću doći do nekih opipljivih rezultata. Tek kad sam joj objasnio svoje argumente, prihvatila je tu odluku, još uvijek u nedoumici klimajući glavom.

Od 1953. g. obavljala je dužnost šefa „ženske neurologije”, da bi 1959. g. habilitirala i postala „naslovni docent”. God. 1969. izabrana je za „redovnog docenta” iz predmeta neurologija i psihijatrija, 17. 12. 1970. za izvanrednog profesora iz predmeta Neurologija i psihijatrija. Studenti koji su poslije (Drugog svjetskog) rata studirali neuropsihijatriju dobro se sjećaju vrlo savjesne asistentice, kasnije docentice Hamel-Puškarčić, uvijek ozbiljne, odlučne, ali ugodne jednako prema studentima kao i

* Barac B. In memoriam Prim. Dr. Arnulf Rosenzweig. Neurologija 1988; 37: 125-127.

prema bolesnicima i personalu. Sjećam se i kao student, kasnije kao asistent i na kraju kao njezin rukovoditelj - predstojnik Neurološke klinike, da nije nikad imala problema ni u odnosu na studente, ni na bolesnike niti na personal. God. 1960. postavljena je za ispitivača na specijalističkim ispitima. Desetak godina (1960.-1970.) vodila je nastavu iz predmeta „Neurologija, psihijatrija i medicinska psihologija” na mladom Stomatološkom fakultetu, napisavši skripta iz neuropsihijatrije za studente tog Fakulteta. U vrijeme kada pisanje znanstvenih radova nije bila istaknuta obveza kliničkih nastavnika, pa su neki postajali profesorima gotovo bez radova, ona je sa suradnicima počela pisati i poticala mlađe suradnike na pisanje zajedničkih radova o problemima neurologije, sudjelujući na domaćim i međunarodnim znanstvenim sastancima. Tako je postala jednom od pionira publiciranja znanstvenih radova onoga vremena na području neurologije u Hrvatskoj. Radovi su pretežito pokrivali probleme multiple skleroze, epilepsija i cerebrovaskularnih bolesti. Iako, naravno, ne mogu odgovarati današnjim kriterijima znanstvenih radova, oni su uvijek bili pisani na pažljivoj analizi bolesničkog materijala, na tadašnjim statističkim principima obrade i moralnim principima rasprave. Velika je šteta što nikad nije poduprta i nastavljena inicijativa za stvaranje hrvatskog bibliografskog fonda radova publiciranih iz područja neurologije i kliničke neurofiziologije (svojedobno inicirane i započete od prof. Vladimira Hudolina). Iz tih razloga sami sebi umanjujemo naše nacionalne napore u napretku medicine u Hrvatskoj, ne poznavajući naše prethodnike ni po imenu, citirajući strane radove, najčešće ne vodeći računa što se događalo u našoj, katkad relativno naprednoj sredini! Veliki, pa i mali narodi, većinom su ponosni na povijest svojih nacionalnih disciplina, pa i medicinskih. To je čak i u sportu u nas prihvaćeno, ali ne još i u medicini!

Profesorica Hamel-Puškarčić surađivala je i na Međunarodnim neuropsihijatrijskim simpozijima u Puli, uspostavljenima 1961. godine, često sudjelujući s vrijednim kliničkim izvještajima i znanstvenim razmatranjima. Tako sam i ja već 1967. godine referirao u Puli zajednički rad „o patogenezi hipertenzivnih intrakranijskih krvarenja” (Hamel-Puškarčić, Novak, Grčević, Barac, Jušić, Ivačić-Bohaček), koji je 1970. g. bio objavljen u časopisu „Neuropsihijatrija”. Sa zadovoljstvom ističem svoju suradnju i u nekoliko drugih vrijednih radova objavljenih zajedno s pokojnom profesoricom.

U cilju daljeg obrazovanja prof. Hamel-Puškarčić boravila je u kraćim razdobljima na klinikama u

Beču, Parizu i Rimu. God. 1968. boravila je nekoliko sedmica na Neurološkoj i Neurokirurškoj klinici u Zürichu, kasnije na njemačkoj stipendiji u Hamburgu, Essenu i Kielu. U vremenu od 1965. do 1967. bila je predsjednica Neurološko-psihijatrijske sekcije ZLH (danas Neurološkog društva HLZ). Bila je članom Udruženja neuropsihijatarata (kasnije neurologa) Jugoslavije, Sekcije za neurofiziologiju ZLH, Instituta za medicinska istraživanja, te član Savjeta „Znanstvene jedinice za istraživanje mozga”, vezane za Neurološku kliniku u vrijeme rukovođenja prof. Dogana. Na Klinici nisam surađivao direktno s profesoricom, jer sam bio asistent na odjelu primarijusa Zlatka Novaka, također vrijednog kliničara bez akademskih ambicija. Pokojni Novak, izvrstan kliničar, bio je dugo Urednik časopisa „Neuropsihijatrija”, kasnije „Neurologija”, pod rukovodstvom Znanstvenog odbora na čelu s prof. Lopašićem, kasnije s prof. Doganom,

Na kraju želim izreći u svoje osobno ime, u ime starijih, ali i mlađih studenata i neurologa, pa, vjerujem, i budućih generacija, zahvalu našoj profesorici, koja je bila veliki, požrtvovni i kvalitetni pedagog niza generacija liječnika i specijalista, jedna od uzornih kliničara s visokim osjećajem odgovornosti prema svojem poslu, smatrajući ga gotovo „poslanjem” prema studentima, kolegama i bolesnicima. U vrijeme kad nije bilo ni jednostavnijih stručnih pomagala, njezino inzistiranje na važnosti ispravnog kliničkog pristupa bolesniku: anamnezi, sustavnom i detaljnom neurološkom pregledu i njegovoj analizi, dugo je bio temelj odlike hrvatske neurološke prakse i našem pristupu bolesniku. Danas, u vremenu mnogih sofisticiranih dijagnostičkih metoda i dominaciji „medicine temeljene na dokazima”, prema mišljenju mojih prijatelja starije generacije iz inozemstva, a i po mojim osobnim iskustvima, takvih liječnika je u svijetu, pa i u nas, sve manje.

Neka je vječna hvala i slava profesorici Nadi Hamel-Puškarčić!

Dr. sc. BOŠKO BARAC, dr. med.

redoviti profesor neurologije u trajnom zvanju
Medicinskih fakulteta Sveučilišta
u Zagrebu i Osijeku,
predstojnik, kasnije savjetnik
Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb,
predstojnik Klinike za neurologiju
Sveučilišta „J. J. Strossmayer” u Osijeku,
osnivač-predsjednik Znanstveno-istraživačke
grupe za organizaciju neurologije
Svjetske neurološke federacije

Prof. dr. Nada Hamel-Puškarčić:

Sjećanja na uvjete razvoja neurologije na Neurološko-psihijatrijskoj klinici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Osnivanje Sveučilišta u Zagrebu, u vrijeme apsolutističke vladavine cara i kralja Franje Josipa, 1874. godine, bio je znamenit povijesni događaj: ostvarile su se težnje hrvatskog naroda za otvaranjem svog Sveučilišta, za koje je, buđenjem nacionalne svijesti, vođena dugotrajna borba. Te godine bili su otvoreni Filozofski, Pravni i Teološki fakultet. Medicinski fakultet otvoren 1917. god., kada je stvorena baza za njegovo konstituiranje.

Do otvaranja Medicinskog fakulteta u Zagrebu, naši su liječnici stjecali svoje stručno znanje i diplome na inozemnim fakultetima. Razvoj medicinskih znanosti u svijetu i stručno znanje koje su ti liječnici donosili sobom, te sazrijevanje socijalno-higijenskih spoznaja, neminovno su uvjetovali potrebu za otvaranjem bolnica i drugih medicinskih ustanova kod nas. Time se ukazivala potreba za osposobljavanjem većeg broja liječnika i drugog medicinskog osoblja, koji će biti izobraženi na domaćem fakultetu i koji će s mnogo više razumijevanja moći pristupiti rješavanju problema zdravstva u svojoj zemlji. Takav pristup bio je neophodan, jer su spoznaje o bolestima i liječenju bile oskudne u široj populaciji, vezane za gradove i centre uz pojedina imena naprednih medicinaru, koji tada još nisu imali mogućnosti prenijeti svoje medicinsko znanje među narod, jer su često bili neshvaćeni i morali su se boriti s mnogim predrasudama.

U početku 18. stoljeća, Zagreb nije imao bolnica u današnjem smislu već su to bile ubožnice pod nadzorom svećeničkih redova, koje se nazivalo »hospitalima«. Tu su bili zbrinuti, uglavnom preko noći, slijepi i kljasti, te drugi napušteni ubogari. Bila su tri takva »hospitala« s 10–15 kreveta. Ozbiljni bolesnici su liječeni kod kuće ili nikako. Godine 1771. donesen je zaključak da se skupe zaklade spomenutih triju hospitala i da se tim novcem, priložima privatnika i Županije sagradi velika bolnica. Intenzivnim nastojanjem svih zagrebačkih foruma otpočela je 1794. god. izgradnja bolnice na Harmici – Jelačićevom trgu, danas ugao Gajeve ulice, Trga bana Jelačića i Ilice. Ona dolazi pod upravu Milosrdne braće iz Požuna (Barmherzige Brüder),

pa su stari Zagrepčani nazivali tu bolnicu – Bolnica »Barmerzigerov« ili »Palancegerof«. Bolnica je izgrađena 1800. god. Do 1803. služila je vojsci. U njoj su tada liječeni u ratu ranjeni vojnici. 1804. god. otvorena je za javnost.

Bolnica je u početku imala 30 kreveta i jednog liječnika. Godišnje je u njoj liječeno 200–250 bolesnika. Interesantno je spomenuti da do 1812. god. nije u njoj liječena ni jedna žena. 1812. jedna, 1815. dvije. Broj ženskih bolesnika se godinama povećavao, pa je u 1820. god. liječeno već 89 žena.

Neurološki bolesnici su liječeni na Internom odjelu bolnice, kojemu je bio pripojen Odjel za motrenje duševnih bolesnika, smješten u napuštenom hambaru u dvorištu bolnice. Taj odjel služio je zapravo za izolaciju nemirnih duševnih bolesnika, s kojima se postupalo nehumano u tom skućenom i nezdravom prostoru. Tada je bilo mnogo bolesnika s metaluetičnim i visceralnim luesom.

Kada su 1918. Milosrdna braća napustila Zagreb, potpisana je zakladnica, bolnica postaje Zakladna bolnica i prelazi u državne ruke. Još od godine 1899. već se vode žučne rasprave o micanju te bolnice s Jelačićevog trga, »jer smeta razvitku grada«. Već se tada počelo govoriti o izgradnji bolnice na Šalati. Tek 1930. god. bolnica je preseljena u zgradu Ortopedske bolnice na Sv. Duhu, »dok se ne izgradi nova bolnica«. Bolnička zgrada u centru je srušena: danas je tamo prvi zagrebački neboder. Rušenje stare bolnice Zagrepčani su proslavili općim narodnim slavljem uz pečenje vola na mjestu stare bolnice.

Druga bolnica u Zagrebu bila je bolnica Milosrdnih sestara, koja je osnovana 1846. god. u Samostanu sestara u Frankopanskoj ulici i započinje svoj rad s 12 kreveta. Kasnije je preseljena u zgradu Zavoda za gluhoonijeme u Ilici 83, danas Centru za odgoj i obrazovanje »Slava Raškaj«. Godine 1894. bolnica je premještena u prvu veliku zgradu u Vinogradskoj ulici, a stara zgrada u Ilici postaje Zemaljsko rodilište. 1900. god. bolnica u Vinogradskoj imala je 400 kreveta. 1936. god. dr. Josip Glaser postaje šef Neuropsihijatrijskog odjela bolnice.

1940. god. izgrađen je, među inim, i novi paviljon, u kojem je smješten Neuropsihijatrijski odjel. Danas je to Klinička bolnica »Dr Mladen Stojanović« i služi u nastavne svrhe Medicinskom i Stomatološkom fakultetu.

Već smo prije spomenuli kako je bilo teško i neodrživo stanje sa smještajem duševnih, naročito nemirnih bolesnika u Zagrebu. Već krajem 19. stoljeća ukazuje se potreba za smještajem tih bolesnika u jednu duševnu bolnicu. Briga za duševno bolesne razvijala se napretkom psihijatrije u svijetu, u skladu s modernijim shvaćanjem duševnog poremećaja, te potrebom humanijeg stava prema duševno bolesnom čovjeku, kojemu je potreban isti medicinski pristup kao i prema svakom drugom bolesniku. 1877. god. izašao je zakon o izgradnji takve bolnice za teritorij Hrvatske i Slavonije, a i sam zbor liječnika se mnogo zalagao za ostvarenje tog projekta. Bolnica je izgrađena u Vrapču 1879. god. i dobila je ime »Stenjevac«, koje je nosila skoro pola vijeka.

U šibenskoj bolnici je osnovan psihijatrijski odjel 1883. god, a u riječkoj bolnici već je postojao od 1856. godine.

1912. god. izgrađena je na Šalati Zemaljska bolnica, koja po osnutku Medicinskog fakulteta 1917. god., postaje nastavna baza. Daljnjom izgradnjom proširuje se na još nekoliko zgrada za teoretsku nastavu. Novoosnovani Medicinski fakultet prolazi teške dane financijske krize u ratnim i poratnim godinama, koje su nastale padom Austro-Ugarske monarhije i devalvacijom »krune«, pa su se te nepovoljne prilike odrazile kako na kočenju izgradnje novih nastavnih baza, tako i na adaptaciju zgrada i gradskih škola, koje je vlast dodijelila Medicinskom fakultetu za privremeni smještaj klinika. Stoga su katedre i klinike otvarane prema mogućnostima prostornog smještaja, kao i izbor za nastavu spremnih i educiranih stručnjaka.

Godine 1918. i 1919. održavala se nastava na Medicinskom fakultetu iz teoretskih predmeta u već postojećim zgradama na Šalati, a 1920. god. počinje i klinička nastava. Te je godine otvorena Interna i Kirurška klinika u zgradi bivše djevojačke škole u Draškovićevoj ul. 19. (danas Traumatološka bolnica). ORL klinika otvorena je u današnjoj zgradi Osnovne škole u Draškovićevoj ulici, a Ginekološka klinika u Petrovoj 13, kamo je preseljeno i Zemaljsko rodilište iz Ilice 83.

Katedra za neurologiju i psihijatriju osnovana je 1921. god. imenovanjem prof. dr Mihajla Lapinskog, bivšeg profesora Sveučilišta u Kijevu, za re-

dovnog profesora iz neurologije i psihijatrije kao predstojnika katedre, te predstojnika Neuropsihijatrijske klinike pod ugovorom. Određeno je bilo da se Neuropsihijatrijska klinika i Klinika za očne bolesti smjeste u zgradu u Marulićevoj ulici 1. Dovršenje adaptacije te zgrade trajalo je još godinu dana iza otvaranja katedre, pa je prof. Lapinski održavao svoja predavanja i vježbe u prostorijama Kirurške klinike u Draškovićevoj ulici do otvaranja klinike 1922. god.

Neuropsihijatrijska klinika smještena je zajedno s Klinikom za očne bolesti u prostorno skućenim prilikama u zgradi koja je bila namijenjena šegrtskoj školi, u tadanjoj Marulićevoj ul. 1, kasnije nazvanoj Kukovićeve ulica (danas Ul. Ante Kovačića, gdje se kasnije nalazio Farmaceutski fakultet). Prof. Zvonimir Pavišić, predstojnik Očne klinike sjećao se da je školska zgrada u Marulićevoj ulici za vrijeme Prvog svjetskog rata služila vojsci i da je u njoj bio smješten neke vrsti rehabilitacijski zavod za ratne vojne invalide pod nadzorom dra Špišića, kasnije profesora ortopedije i predstojnika Ortopedske klinike Medicinskog fakulteta na Šalati. Na drugom katu zgrade, gdje je kasnije uređena predavaonica, bile su razne sprave za vježbu i rehabilitaciju, a u podrumu su bile uređene prostorije za hidroterapiju. Po završetku I. svjetskog rata, taj se Ortopedsko-rehabilitacijski zavod preselio u Ortopedsku bolnicu na Sv. Duh. Tada je počelo preuređivanje zgrade, pa su u njoj 1922. god. smještene klinike. Tako su u toj zgradi bili udareni prvi temelji fizikalnoj medicini.

Kad se god. 1946. preselila Neuropsihijatrijska, te Očna, Kirurška i Interna klinika u Zakladnu bolnicu na Rebru. Neuropsihijatrijska klinika, označena na Fakultetu kao »A«, zadržava svoju polikliničku službu na Kirurškoj klinici u Draškovićevoj ul. 19 pod oznakom »B«, a vodio ju je jedan liječnik uz pomoćno osoblje. Bilo je vrlo povoljno za bolesnika da imaju mogućnost prvog i daljnjih kontrolnih pregleda u centru grada, jer u ono vrijeme, dok komunikacijski sistem nije bio razvijen kao danas, činilo se da su klinike na Rebru smještene vrlo daleko. No, ova poliklinička služba je zatvorena nakon tri godine, jer je Klinika na Rebru nakon preseljenja i povećanog prostornog kapaciteta, te većeg broja bolesnika, oskudijevala na osoblju.

Kada je Neuropsihijatrijska klinika otvorena 1922. god., neurologija i psihijatrija imale su već dobre temelje u svijetu kao medicinske znanosti, mnogi znanstvenici su se već afirmirali na tom medicinskom području. Još u to vrijeme se neurologija u svijetu najčešće razvijala zajedno s internom medicinom ili pak s psihijatrijom. U nas, prije Prvog

svjetskog rata, neurologija nije postojala kao samostalna struka, nego se također razvijala, zavisno od shvaćanja, udružena ili s internom medicinom ili s psihijatrijom. Stoga su mnogi naši internisti značajki zastupali neurologiju u svom radu i publikacijama, kao npr. internist dr Franjo Gutsch. Kako je klinika otvorena u centru grada, bila je to imenom »Neuropsihijatrijska klinika«, no u njoj su liječeni pretežno neurološki bolesnici i lakše psihoze, a nemirni psihijatrijski bolesnici bili su upućivani u Bolnicu za duševne bolesti u Vrapče. Tokom vremena su nove spoznaje na osnovi intenzivnih istraživanja živčanog sustava i njegovih bolesti, na osnovi kliničko-anatomskih i kliničko-patoloških korelacija, postepeno diferencirale neurologiju u zasebnu kliničku i znanstvenu disciplinu.

Prvi počeci rada Neuropsihijatrijske klinike i njena organizacija u sjećanjima nekih njezinih prvih asistenata i suradnika

Neuropsihijatrijska klinika bila je smještena, kako smo već naveli, u zgradi u Marulićevoj (Kukovićevoj) ulici u prizemnim i podrumskim prostorijama. Na prvom katu bila je Očna klinika, a na drugom katu je uređena predavaonica za obje klinike.

Neuropsihijatrijska klinika je imala 45 kreveta smještenih u bolesničkim sobama u prizemlju. U podrumskim prostorijama je Fizikalna terapija, Laboratorij za pretragu likvora i rutinske pretrage krvi i urina, velika i lijepo uređena biblioteka, bogata stručnom literaturom i skromna soba za dežurnog liječnika. U prizemlju klinike bila je ambulanta, koja je radila od 12–13 sati, a dolazilo je u nju na pregled 5–6 bolesnika dnevno. Na klinici se radilo od 8 do 13 i od 16 do 18 sati.

Neuroradiološki laboratorij osnovan je na Klinici 1927. god. nabavkom rendgen aparata, a vodio ga je tadašnji klinički asistent dr. Josip. Breitenfeld. Od god. 1925. postojala je na Medicinskom fakultetu neuroradiološka ekipa (L. Popović, M. Smokvina) u okviru Centralnog radiološkog zavoda i Neuropsihijatrijske klinike (Lapinskij), pa su već tada izvođene pneumoencefalografije lumbalnim putem davanjem 50–100 i više ccm zraka i otpuštanjem iste količine likvora. Od god. 1927. izvode se pneumoencefalografije i druga potrebna snimanja na samoj klinici. Po potrebi su izvođene ventrikulografije na Kirurškoj klinici u Draškovićevoj ul. (dr. Danko Riesner). Tek 1947. Riesner uvodi karotidnu angiografiju otvorenim putem u eter narkozi. Iste godine dr. Franjo Jelašić u Puli izvodi karotidnu angiografiju punkcijom karotide.

Ta je metoda općenito odmah prihvaćena, pa karotidna angiografija perkutanom putem doskora postaje rutinska metoda pretrage.

Klinika je prva u Zagrebu posjedovala jedan elektrošok aparat, koji se u početku, sjeća se prof. Vurdelja, nosio u bolnicu u Vrapču, radi primjene elektrokonvulzija u liječenju psihoza. Na klinici su inače bili liječeni uglavnom neurološki bolesnici i lakše psihoze. Bolesnici su većinom bili osigurani, a privatnih bolesnika je bilo malo. Većina bolesnika liječenih na Klinici bili su bolesnici s epilepsijom, tabesom i progresivnom paralizom. Iza epidemičnog encefalitisa iza I. Svjetskog rata (»španjolska gripa«), bilo je dosta bolesnika s Parkinsonovim sindromom. Išijas i netraumatska oboljenja perifernih živaca svrstavani su u neuritise. O prolapsu intervertebralnog diska još se nije znalo, a ako je katkada i nađena spondiloza kralježnice, bila je to bolest za sebe. Drugo je otpadalo na multiplu sklerozu, tumore mozga i medule spinalis te miopatije. Bolesnika s apopleksijom bilo je malo, uglavnom radi rehabilitacije fizikalnim procedurama, dok su na početku inzulta ovi bolesnici bili liječeni na odjelima za unutarnje bolesti.

Kod epilepsija se davao Brom, Luminal, a glavni sedativ bila je kombinacija bromovih soli – »Solutio Bing«. Kod Parkinsonizma se provodila tzv. »Bugarska kura« s Atropinom i Scopolinom. Psihoze su liječene isključivo elektrošokom, a ako se bolesnici nisu smirili premješteni su u Vrapče.

Među prvim asistentima na Klinici bio je dr. Hilarion Ortyński, doživio je starost od preko 80 godina (na otocima u Santa Cruz de Tenerife): sjeća se prvih metoda u liječenju meta-luesa: »Kako je prof. Lapinskij bio francuski đak, na klinici je započeto liječenje luesa CNS, koji su provodili Francuzi po starom receptu Inka, a to je bio Decoctum radice Sarsaparillae s drugim primjesama«. Tako su, kaže Ortyński, liječnici prepisivali ono za što se u ono vrijeme pretpostavljalo da može nešto pomoći. Liječenje Salvarsanom i Bizmutom bilo je tek na početku. Doskora je u liječenje progresivne paralize bila uvedena piretoterapija malarijom. »Krv zaraženu malarijom«, kaže Ortyński, »nabavljali smo iz Beča od bolesnika liječenih kod prof. Wagner-Jauregga, kojega sam lično poznavao«.

Tadašnji asistent Klinike dr. Franjo Jelašić, kasnije profesor neurologije na Rijeci, pa na Neurokirurškoj klinici u Homburgu (Saar), sjeća se: »Posao na klinici nije bio naporan. Mi liječnici smo imali dosta vremena za rad u biblioteci, naročito poslijepodne, kada bi se učinila kratka vizita na odjelu. Stoga smo svi mi, u ono vrijeme, bili vrlo dobro upoznati sa

stranom literaturom i dostignućima na polju neuroanatomije, neuropatologije, dijagnostike i terapije, pa smo aktivno sudjelovali s predavanjima i prikazima slučajeva u Neurološko-psihijatrijskoj sekciji Zbora liječnika. Osim obrade bolesnika priređivali smo profesoru, šefu klinike, slučajeve za predavanje i održavali smo vježbe sa studentima.«

Dr Ortyński bio je prvi voditelj kliničkog laboratorija uz jednu laboranticu. Tada su se u likvoru brojale stanice, bez bojenja ili traženja tumorskih stanica. Bjelančevine u likvoru su određivane po metodama: Pandy, Nonne-Apelt i Brandberg, a Goldsol i Kollargol krivulje bile su obavezne kao vanredna pomoć u dijagnostici luesa CNS. Po odlasku dra Ortynskog 1941. vodstvo laboratorija preuzima dr. Jelašić. Nakon preseljenja Neuropsihijatrijske klinike na Rebro, taj laboratorij postaje Biokemijski laboratorij, koji pod stručnim vodstvom prof. dr. Ksenije Arko postaje jedan od vodećih laboratorija te vrste u čitavoj Jugoslaviji poznat po visokoj stručnoj i znanstvenoj obradi likvora. U njemu su stjecali znanje i iskustvo mladi stručnjaci iz neuropsihijatrijskih ustanova u zemlji. Živa suradnja tog laboratorija s kliničarima, omogućavala je bolji i svestraniji, znanstveni pristup rješavanju kliničke problematike u svakidašnjem radu i u znanstvenoj aktivnosti klinike.

Prvi voditelj fizikalne terapije bio je klinički asistent dr. Aleksej Kuljženko, a doskora i dr. Drago Čop, također klinički asistent, koji baš tu dobiva svoja prva iskustva iz fizioterapije. Kasnije on postaje osnivač i šef odjela »Fizikalne terapije i Reuma-stanice« pri Zavodu za socijalno osiguranje u Zagrebu. Iza 1941. god, taj odjel vodi dr. Trauner, koji kasnije reorganizira »Stubičke toplice« i banju »Topusko«. »Tako je«, kaže prof. Sušić, »jezgra naše balneologije proključala na Neuropsihijatrijskoj klinici«. Fizikalna terapija na Klinici bila je za tadašnje prilike dobro ekipirana, prva te vrsti u Jugoslaviji. Bolesnici su liječeni fizikalnim vježbama, hidrotapijom, aplikacijama topline - Fango, Solux, UKV i drugo, te električnim stimulacijama na uređaju za četverostaničnu galvanizaciju. Primjenjivana je »histaminska jonoforeza«. Izvodilo se ispitivanje perifernih živaca galvanskom strujom.

Po preseljenju Klinike na Rebro taj odjel vodi dr. Oskar Plevko. Godine 1963. odjeljuje se taj odjel od klinike i razvija u samostalnu jedinicu KBC-a. Doc. Plevko ostaje šef tog odjela do svoje prerane smrti 1965. god., a nasljeđuje ga kao predstojnik prof. dr. Theodor Dürriegl.

Na početku svojeg rada, do 1941., dr. Stjepan Betlheim hospitera na Klinici i vodi Ambulantu za psihoterapiju do svojeg odlaska u NOB.

*Početak nastavnog rada
na Katedri iz neurologije i psihijatrije
na Medicinskom fakultetu u Zagrebu*

U »Redu predavanja« za

1921./22. u zimskom i ljetnom poljeću nalazimo:

prof. Mihajlo Lapinskij:

Klinika živčanih bolesti 3 h/tj. Psihijatrija 3 h/tj. Predavanja su privremeno održavana u predavaonici Medicinske i Kirurške klinike u Draškovićevoj ul. 19.

Prim. doc. dr. Nikolaj Krainski:

Dinamika životnih pojava i nervnih procesa u svjetlu savremenih razora biofizike i biokemije 1 h/tj
Fiziološka psihologija - 1 h/tj. Predavanja po dogovoru u Zavodu za opću eksperimentalnu patologiju i Farmakologiju na Salati.

1922./1923. zimsko i ljetno poljeće

Prof. dr. Lapinskij:

Neuropatologija i psihijatrija 6 h/tj. - Propedeutika neuropatologije 3 h/tj. Predavanja u Neurološko-psihijatrijskoj klinici, Marulićeva 1.

Doc. dr. Krainski:

Fizikalna kemija i mehanika živog organizma 2 h/tj. - Fiziološka psihologija 1 h/tj.

Broj upisanih studenata na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u vrijeme otvaranja Katedre za neurologiju i psihijatriju školske godine 1921./1922.: 736 redovitih studenata, izvanrednih 9.

Od toga iz Hrvatske, Slavonije i Međimurja 279, Slovenije 36, Istre 14, Dalmacije 83, Bosne i Hercegovine 36, Srbije 47, Crne Gore 9, Bačke, Banata i Baranje 58, Makedonije 1. Strani studenti: Češka 1, Austrija 2, Ugarska 3, Poljska 5, Rusija 111, Rumunjska 2, Italija 2, Rijeka 8, Bugarska 1, Argentina 1.

Ispit iz neurologije i psihijatrije polagao se u grupi *Drugog strogog ispita*, pred Povjerenstvom za medicinske ispite, koje se sastojalo od dekana, tri profesora, vladinog povjerenika - kraljevskog zdravstvenog nadzornika, vršioca dužnosti u Ministarstvu zdravlja u Zagrebu, te ispitivača-profesora za svaki pojedini predmet iz te grupe.

Prvi **izabrani klinički asistenti** bili su:

Dr. Stjepan Poljak, dr. Aleksej Kuljženko, dr. Gjuro Vranešić.

1924. postaju klinički asistenti dr. Josip Breitenfeld, dr. Hilarion Ortyński i dr. Ferdo Palmovčić;

1930. dr. Viktor Ostrovidov,

1933. dr. Zlatko Horvat,

1938. dr. Gjuro Karminski. Dr. Nemanja Vurdelja specijalizira na Klinici od 1934. - 1941. g.

1940. dr. Sergije Dogan, dr. Franjo Jelašić, dr. Rene Balley.

Kronologija personalnih promjena u vodstvu Klinike i stručnim suradnicima iza penzioniranja prof. Lapinskog, te u ratnim i poratnim godinama najuočljivija je, ako je iznesemo onako kako je štampana u »Redu predavanja« Medicinskog fakulteta u Zagrebu za pojedine školske godine.

Sveučilište Kraljevine Jugoslavije u Zagrebu

1929./1930. *Zimski i ljetni semestar:*

Unirovljeni prof. dr. Lapinskij: neurologija i psihijatrija - 6 sati tjedno u Neurološko-psihijatrijskoj klinici Kukovićeve ul. 1.

Univ. docent dr. Stjepan Poljak: neurologija i psihijatrija (Na naučnom dopustu).

Dr. Krainski: opća eksperimentalna neuropatologija i psihologija - 2 sata po dogovoru.

Teorije nervnih i duševnih procesa i kriminala psihologija - 2 sata tjedno po dogovoru.

1930./1931.

Neurološko-psihijatrijska klinika. Predstojnik: nepopunjeno

Univ. docent: dr. Stjepan Poljak Asistenti: dr. Josip Breitenfeld, dr. Gjuro Vranešić

Asistenti dnevničari: dr. Hilarion Ortyński, dr. Viktor Ostrovidov

Zimski semestar

Nema redovnih predavanja. Neobavezna predavanja drži

Priv. docent dr. N. Krainski:

Problem i teorije nervnog i duševnog procesa 2 sata tjedno po dogovoru

1931./1932.

U *zimskom i ljetnom semestru* nema predavanja iz neurologije i psihijatrije.

Upravnik klinike: nepopunjeno (Doc. Stjepan Poljak više nije spomenut). Asistenti isti i ostalo osoblje

1932./1933.

Neurološko-psihijatrijska klinika Upravnik: univ. docent dr. Radoslav Lopašić. Asistenti isti

Zimski i ljetni semestar

R. Lopašić:

Klinička psihijatrija i neurologija - 3 sata tjedno na klinici

Dijagnostika duševnih i živčanih bolesti - 2 sata tjedno po dogovoru

Sudska psihijatrija - 1 sat po dogovoru

1933./1934.

Predavanja se održavaju studentima IX i X semestra

Zimski i ljetni semestar:

Radoslav Lopašić ista predavanja. Upravnik: Radoslav Lopašić

Asistenti: Josip Breitenfeld, Hilarion Ortyński

Asistent dnevničar: dr. Zlatko Horvat. Laborantica, tipkačica, tri bolničara, 6 časnih sestara bolničarki, dva poslužitelja, 4 služavke

1934./1935. i 1935./1936.

R. Lopašić zimski i ljetni semestar ista predavanja, samo u ljetnom još 1 sat predavanja: izabrana poglavlja iz mentalne higijene.

1937./1938.

Izv. prof. R. Lopašić predaje isto, samo u *zimskom semestru*, dodaje još 2 sata: Opći pregled fizikalne medicine, a u *ljetnom dodaje* 2 sata: Balneologija s klimatologijom.

1939./1940. i 1940./1941. Isti raspored predavanja.

1941./1942. *Zimski semestar:*

Predstojnik klinike prof. dr. Gjuro Vranešić: Neurologija i psihijatrija s vježbama 6 sati tjedno *Neobavezni kolegiji:*

R. Lopašić: Izabrana poglavlja iz neurologije i psihijatrije 5 sati tjedno Sudska psihijatrija 1 sat

J. Breitenfeld: Neurološka propedeutika 4 sata

1942./1943. *Zimski i ljetni semestar:*

Raspored predavanja isti na klinici

Doc. dr. J. Breitenfeld: Neurološka propedeutika s vježbama 4 sata tjedno na Odjelu za živčane i duševne bolesti Zakladne bolnice na Rebru

Prim. doc. dr. Sušić Zvonimir: Psihijatrijska propedeutika 2 sata po dogovoru: Bolnica za duševne bolesti Vrapče

1943./1944.

Zimski semestar:

Isti raspored predavanja, *Vranešić i Lopašić* na Klinici

Nasl. Izv. Prof. Breitenfeld na Rebru

Prim. doc. dr. Sušić: Bolnica Vrapče

Nasl. Izv. Prof. dr. Josip Glaser: Vježbe iz neurologije i psihijatrije 4 sata na Živčanom odjelu Bolnice milosrdnih sestara – Vinogradska ul, u skupinama

Ljetni semestar:

Predstojnik klinike ponovno prof. R. Lopašić

Red. prof. dr. R. Lopašić: Neurologija i psihijatrija 3 sata vježbi iz neurol. i psih. 4 sata Breitenfeld, Sušić, Glaser ista predavanja i vježbe

1944./1945.**Zimski i ljetni semestar:**

Ista predavanja i vježbe kao prošle godine.

1945./1946.

U zimskom i ljetnom semestru predaje samo

prof. Lopašić:

Neurologija i psihijatrija, 3 sata Vježbe iz neurologije i psihijatrije 4 sata

Broj upisanih studenata na Medicinskom fakultetu u zimskom semestru 752, a u ljetnom 1562.

1946./1947.

1946. god. Klinika je preseljena na Rebro. Klinika za živčane i duševne bolesti

Rebro Predstojnik: **Prof. Radoslav Lopašić**

Doc. dr Zvonimir Sušić Asistenti: Dr. Sergije Dogan, Dr. Nada Hamel-Puškarčić, Dr. Arnulf Rosenzweig. Administrativni i ostali službenici: 35

b) **Klinička ambulanta** u Draškovićevoj 19
1 liječnik, osoblje: 6

U zimskom i ljetnom semestru:

Prof. Radoslav Lopašić: raspored predavanja i vježbi isti na klinici

U ljetnom semestru:

Prim. doc. dr Desider Julius: Opća psihijatrija s vježbama 3 sata tjedno u Bolnici Vrapče
Sudska psihijatrija 1 sat u Institutu za sudsku medicinu

Broj upisanih studenata 2486

1947./1948.

Broj upisanih studenata u zimskom semestru 2346, a u ljetnom 2709. Isti raspored predavanja i vježbi.

1948./1949.

Zimski i ljetni semestar:

Prof. R. Lopašić: redovna predavanja i vježbe

Dr. D. Julius: neobavezna iz sudske psihijatrije

Dr. Jozo Budak: honorarni nastavnik iz fizikalne medicine

Uz već spomenute, novi asistenti na klinici: Dr. Stjepan Betlheim, Dr. Dušanka Blažević-Pepčić, Dr. Maja Beck-Dvoržak, Dr. Zlatko Novak, Dr. Orest Pesocky

1950./1951. i

1951./1952. Isti raspored predavanja i vježbi.

Uz napomenu, novi asistent dr. Branimir Budrović

1952./1953.

R. Lopašić isti raspored predavanja i vježbi na klinici

Odjel za živčane i duševne bolnice Vrapče

Predstojnik: **izv. prof. dr. Desider Julius**, Asistenti: dr Vinka Ivačić i dr Nenad Bohaček

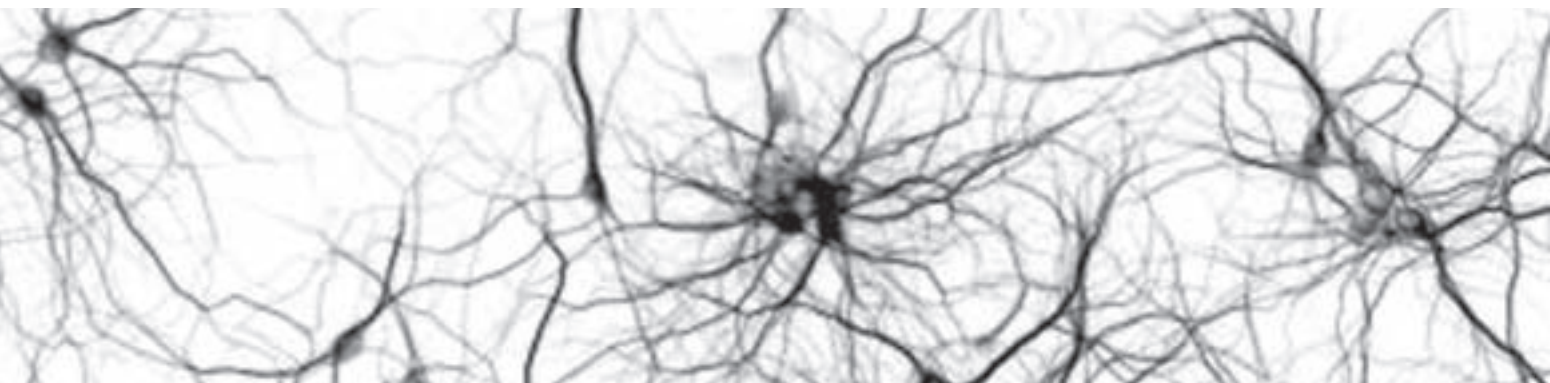
1953./1954.

Isti raspored predavanja.

LITERATURA

1. Dragić D.: Povijest medicine, Med. enciklop. sv. 8, str. 1796–236, 1963.
2. Sveučilište Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca u Zagrebu 1874–1929. Tisak Zakl. tiskare Nar. novine 4:260, 1925.
3. Glesinger L.: Povijest medicine, Školska knjiga, Zagreb 1978.
4. Glesinger L.: 50. godišnjica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Saopćenja 2:71–78, 1968.
5. Bubanj R.: 40 godina Medicinskog fakulteta. Lij. vjes. 1-2: 115, 1958.
6. Barbe J.: Nešto iz prošlosti Zakladne bolnice u Zagrebu. Lij. vjes. LI i 1/319-337, 1930.
7. Bazala V.: Nekoliko podataka o historiji naših bolnica. Lij. vies. 63/141 3:202-203, 1941.
8. Bazala V.: Povijesni razvitak bolnica kao zdravstvenih ustanova. Lij. vies. 64/1942, 2, 53–55.
9. Lopašić R.: Neurologija, Med. enciklop. sv. 252–258, 1963.
10. Lopašić R.: Alfred Šerko. Lij. vjes. 66–140, 1936.
11. Grmek D.: Prof. Stjepan Poliak, Lii. vies. 77:235–236, 1955.
12. Bojić V.: Dojmovi i sjećanja. Lij. vjes. 99:261, 1977.
13. Lopašić R.: Razvitak staranja za duševno obojle. Lij. vjes. 53:326. 1931.
14. Julius D.: O uređenju psihijatrijsko-neurološke službe u Hrvatskoj. Lij. vjes. 68:23–27, 1946.
15. Kallay J., B. Belitza: Zbor liječnika Hrvatske od 1874. do 1974.
16. Ortynski H: Osobna pisma (1982)
17. Sušić Z: Osobna pisma (1982)
18. Jelašić F: Osobna pisma (1981)
19. Vurdelja N: Osobna pisma (1981)
20. Glesinger: Osobna pisma (1982)
21. Balley R: Osobna pisma (1982)

Objavljeno u: Neurološka klinika i Zavod za neuropatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb. SPOMEN KNJIGA 1921 – 1986. Redakcija: Boško Barac i Dubravka Jadrošantel. Tehnički urednici: Vivian Michel-Kranjec i Gordana Tobisch. Zagreb, 1986: 22-24



Predmetno i autorsko kazalo
za volumen 59/2010 /
Subjects and authors index
for volume 59/2010

Predmetno kazalo – vol. 59/2010.

- Bronhokonstrikcija inducirana vagusnom stimulacijom u bolesnice s farmakorezistentnom epilepsijom – prikaz bolesnice 89
- Cirkulacija mozga – disekcija vertebralne arterije kao uzrok recidivnog, prolaznog poremećaja 155
- Demencija i epilepsija – kliničke manifestacije neurosifilisa 73
- Disekcija vertebralne arterije kao uzrok recidivnog, prolaznog poremećaja cirkulacije mozga 155
- Epilepsija farmakorezistentna – bronhokonstrikcija inducirana vagusnom stimulacijom u bolesnice – prikaz 89
- Epilepsija farmakorezistentna – prvo invazivno monitoriranje i operacija mozga u bolesnice u Hrvatskoj 97
- Epilepsija farmakorezistentna: smjernice u preoperativnoj dijagnostičkoj obradi 23
- Epilepsija i demencija – kliničke manifestacije neurosifilisa 73
- Epilepsija – indukcija sistemskog lupusa eritematodesa u bolesnika liječenog karbamazepinom 83
- Epilepsija – terapijske smjernice 35
- Epilepsije: klasifikacija i klinička slika 5
- Glaukomsko oštećenje optičkog živca kod očne hipertenzije – predviđanje optičkom koherentnom tomografijom (na engl.) 121
- Hamel Puškarić prof. dr. Nada – in memoriam 171
- Hipertenzija očna – glaukomsko oštećenje optičkog živca – predviđanje optičkom koherentnom tomografijom (na engl.) 121
- In memoriam – prof. dr. Nada Hamel Puškarić 171
- In memoriam – prof. dr. sc. Milan Vidović 101
- Karbamazepin – indukcija sistemskog lupusa eritematodesa u bolesnika s epilepsijom liječenog karbamazepinom 83
- Kongresi neurološki 2010/2011. 103
- Lance-Adamsov sindrom kod bolesnika s kongenitalnim deficitom koagulacijskog faktora XIII i spontanitim atipičnim subduralnim hematoom – prikaz bolesnika (na engl.) 63
- Lupus eritematodes sistemski – indukcija u bolesnika s epilepsijom liječenog karbamazepinom 83
- Neurinom površne grane peronealnog živca (na engl.) 167
- Neurokirurgija rekonstruktivna – prikaz knjige (na engl.) 95
- Neuroprotekcija u ishemijskom moždanom udaru 127
- Neurosifilis – kliničke manifestacije – epilepsija i demencija 73
- Ozljeda glave blaga – moždani udar kao kobna posljedica 161
- Ritscher-Schinzelov sindrom – sindrom 3C („Crnio-Cerebello-Cardiac“) – prikaz bolesnika 67
- Sindrom Lance-Adamsov kod bolesnika s kongenitalnim deficitom koagulacijskog faktora XIII i spontanitim atipičnim subduralnim hematoom – prikaz bolesnika (na engl.) 63
- Sindrom Ritscher-Schinzelov – sindrom 3C (Crnio-Cerebello-Cardiac“) – prikaz bolesnika 67
- Smjernice nove za trombolizu – naša iskustva 137
- Smjernice u preoperativnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom 23
- Subduralni hematoom spontani atipični – Lance Adamsov sindrom kod bolesnika s kongenitalnim deficitom koagulacijskog faktora XIII i spontanitim atipičnim subduralnim hematoom – prikaz bolesnika (na engl.) 63
- Tomografija optička koherentna – predviđanje glaukomskog oštećenja optičkog živca kod očne hipertenzije 121
- Tromboliza – naša iskustva u svjetlu novih smjernica 137
- Udar moždani ishemijski – neuroprotekcija 127
- Udar moždani kao kobna posljedica blage ozljede glave 161
- Vidović prof. dr. sc. Milan – in memoriam 101
- Wilsonova bolest: današnji stavovi u dijagnostici i terapiji 145

Kazalo imena – vol. 59/2010.

- Alvir D. 137, 155
Barac B. 171
Bašić S. 63
Bazina A. 67
Bielen I. 73, 127
Bitunjac M. 161
Budinčević H. 127
Cerovski B. 121
Cesarik M. 167
Dikanović M. 161
Djaković V. 137, 155
Drkulec V. 167
Ekert M. 121
Hajnšek S. 5, 23, 35, 63, 67, 73, 83, 89, 97
Jurlina H. 127
Kalauz M. 145
Kovačević I. 35, 73
Ljubić H. 145
Malojčić B. 63
Marcikić M. 161
Matijević V. 137, 155
Matoković D. 167
Mijatović D. 63, 89
Milat D. 63
Mrak G. 23, 97
Nanković S. 67, 73, 83, 89, 97
Ozretić D. 73
Paladino J. 23, 101
Pavliša G. 63
Petelin Ž. 23, 97, 35, 63, 67, 73, 89
Petračić D. 121
Petrović R. 73
Poljaković Z. 63, 137, 155
Popović Suić S. 121
Radoš M. 23
Radić B. 67, 83, 89
Roglić A. 155
Samaržija M. 89
Šapina L. 161
Šepić B. I. 73
Šepić Grahovac D. 67
Šulentić V. 67, 89
Telarović S. 95, 145
Tomić Rajić M. 167
Vidović T. 121
Wellmer J. 23

Upute autorima

NEUROLOGIA CROATICA, službeno glasilo Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskoga neurokirurškog društva, izdaje Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, četiri puta na godinu. *Neurologia Croatica* objavljuje radove iz područja kliničke neurologije, temeljnih neuroznanosti i drugih pridruženih područja.

Uza stručne i znanstvene radove, *Neurologia Croatica* objavljuje kratka priopćenja, prikazuje slučajeva, prethodna izvješća i preglede, pisma uredniku te objave stručnih i znanstvenih skupova.

Autori su odgovorni za točnost podataka, kao i za prihvatljivost primijenjenih metoda. Razumijeva se da je dotični rukopis upućen isključivo ovom časopisu i da njegov sadržaj nije prethodno nigdje objavljen osim u obliku sažetka. Za objavljivanje rukopisa neophodna je izjava o prijenosu autorskih prava na časopis *Neurologia Croatica*, koju je potpisao prvi autor.

Svi radovi upućuju se na recenziju. Recenzente odabire Urednički odbor. Autor(i) može u svom popratnom pismu predložiti tri recenzenta (uključujući puno ime, adresu, broj telefona i telefaksa te e-mail).

PRIPREMA RUKOPISA

Radove treba poslati uz temeljitu provjeru njihova oblika i sadržaja. Ako je rad napisan na hrvatskom jeziku, obvezno je priložiti i sažetak te ključne riječi na engleskom jeziku, te obratno. Autor snosi troškove prijevoda ako je rad poslao samo na jednom jeziku. Radove s priloženim ilustracijama priređene sukladno niže navedenim uputama treba poslati u pismenom obliku u 3 primjerka, od toga dva primjerka bez imena autora i institucija, te na CD-u. Autori trebaju kod sebe zadržati primjerak rada i svih priloga, jer se zaprimljeni materijali ne vraćaju autorima. Izdavač zadržava pravo da u slučaju potrebe skрати rad prihvaćen za tisak.

Čitav rad, uključujući tekst, slike, tablice i reference, treba biti tipkan na jednoj strani papira, dvostrukim proredom, s rubom od 3 cm s lijeve strane i neoparvatim rubom s desne strane. Svaki odlomak treba biti uvučen za 5 slovnih mjesta. Na lijevom rubu autor treba označiti mjesto gdje želi umetnuti slike i tablice. Svaki dio teksta (tj. naslovnu stranicu, sažetak, slike, tablice, opise slika i reference) treba započeti na novoj stranici.

Naslovna stranica treba sadržavati slijedeće: 1. naslov rada, 2. ime i prezime svih autora te njihov najviši akademski stupanj i ustanove (imena svih ustanova trebaju biti navedena na engleskom i materinjem jeziku). 3. ime i prezime, punu adresu, broj telefona i telefaksa te e-mail autora odgovornog za korespondenciju, korekturu i otiske, 4. kratak naslov, ne duži od 30 slovnih mjesta, uključujući bjeline i 5. zahvale.

Sažetak ne treba imati više od 250 riječi. U njemu valja navesti samo glavne rezultate, a izbjegavati općenite opise i poznate činjenice. Iza sažetka treba abecednim redom navesti tri do deset ključnih riječi, prema Indexu Medicus.

Tekst rada treba, ako je prikladno, podijeliti u dijelove: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Rasprava i Zaključak. Znanstveni radovi, uključujući literaturu, ne bi trebali prelaziti 12 stranica (32 retka od 60 slovnih mjesta na stranici), a kratka priopćenja 3 stranice.

Tablice trebaju biti svaka na posebnoj stranici. Fotografirane tablice nisu prihvatljive. Ilustracije se prilažu u obliku prikladnom za reproduciranje. Rukom rađeni crteži, laboratorijski materijal, npr. ispisi, rentgenogrami i sl., šalju se u obliku crno-bijelih fotografija, veličine do 20x25 cm. Ako su prilozi u boji (tablice, fotografije i sl.), autor snosi trošak tiskanja te stranice u dogovoru s tiskarom "Denona". Za svaku fotografiju na kojoj se bolesnik može prepoznati potrebna je pismena privola. Na poledini svake slike valja označiti njezin broj i vrh. Usto, na primjercima ilustracija priloženim uz glavni primjerak teksta treba na poledini navesti ime prvog autora. Autori trebaju voditi računa o mogućoj potrebi smanjivanja ilustracija. Tablice i slike valja označiti arapskim brojevima redom njihova spominjanja u tekstu. Opis svake od njih treba biti tipkan na posebnom listu papira. Broj slika ne bi trebao biti veći od 6.

Literatura uključuje samo radove koji se navode u tekstu i koji su prihvaćeni za tisak ili su već objavljeni. Popis referenca treba navoditi prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označiti rednim brojevima. Više radova istog autora treba navesti kronološkim redom, prema godini objavljivanja. Pri pisanju referenca treba rabiti skraćenice imena časopisa prema Indexu Medicusu.

Časopisi

Treba navesti sve autore ukoliko ih je šest ili manje: Mubrin Z., Kos M. Assessment of dementia. Flow chart approach to clinical diagnosis. *Neurol Croat* 1992; 41: 141-156.

Ako citirani rad ima sedam ili više autora, treba navesti samo prva tri autora i dodati *et al.*

Baršić B, Lisić M, Himbele J *et al.* Pneumococcal meningitis in the elderly. *Neurol Croat* 1992;41:131-140.

Knjige

Critchley M. The ventricle of memory. New York: Raven Press, 1990.

Poglavlje u knjizi

Geschwind N. The borderland of neurology and psychiatry: some common misconceptions. In: Bensom DF, Blumer D, eds. Psychiatric aspects of neurologic disease. New York: Grune and Stratton, 1975:1-9.

U tekstu se **citirani** rad označava brojem u zagradama.

Otiske objavljenog članka treba naručiti prije tiskanja časopisa. Autori dobivaju 30 otisaka besplatno, dok se za dodatne otiske plaćaju tiskarski troškovi.

OBAVIJESTI O SLANJU RADOVA

Rukopise, dopise uredništvu, pisma i knjige namijenjene za rubriku Prikaz knjige treba poslati poštom (zračnom poštom iz prekomorskih zemalja) na sljedeću adresu:

Doc. dr. sc. Sanja Hajnšek, Glavna urednica, NEUROLOGIA CROATICA, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail: predstojnik_nrl@kbc-zagreb.hr

Instructions to authors

NEUROLOGIA CROATICA, the official journal of the Croatian Neurological Society and Croatian Neurosurgical Society, is published quarterly by University Department of Neurology, Zagreb University Hospital Center. *Neurologia Croatica* publishes articles covering clinical neurology, basic neuroscience, and other related fields.

In addition to full-length articles, *Neurologia Croatica* publishes brief communications, case reports, preliminary reports and reviews, letters to the editor, and announcements of professional and scientific meetings.

Authors are responsible for the authenticity of the data and for methodologic acceptability. Submission of a manuscript implies that it is submitted exclusively to this journal and its contents have not been published previously except in abstract form. A statement confirming the copyright transfer to *Neurologia Croatica* signed by the first author is necessary for publication.

All articles are subject to review; referees are selected by the Editorial Board. Author(s) may suggest three potential referees (include names, full address, phone & fax numbers and e-mail) in the covering letter.

MANUSCRIPT PREPARATION

The form and contents of the **manuscript** should be carefully checked. If the manuscript is written in Croatian, the abstract and key words should also be translated in English, and *vice versa*. The author is obliged to cover the expenses in case the manuscript has been submitted in one language only. Manuscripts, with illustrations enclosed, should be prepared as described below and submitted in the written form in 3 copies (2 copies without the names of the authors and their institutions), as well as on a CD. Authors should keep copies of the original manuscript and other related material, since the materials received will not be returned to the authors. The editor retains the right to shorten the material accepted for publication if necessary.

The complete manuscript, including text, figures, tables and references, should be typed on one side of a paper only, double-spaced, with 3 cm left margin and right margin not justified. Each paragraph should be indented by five spaces. Author should mark in the margin where figures and tables are to be inserted. Each section should start on a new page (i.e. title page, abstract, figures, tables, legends and references).

The **title page** should comprise: 1) title of paper; 2) full name of each author followed by their highest academic degrees and institutional affiliations (all institutional names should be written in English and in native language); 3) name, accurate address, phone & fax number and e-mail of the author responsible for correspondence, galley-proofs and reprints; 4) short title, not longer

than 30 characters including spaces; and 5) acknowledgement of source(s) of support.

Abstracts should be no longer than 250 words. It should only present the main results and avoid general formulations and well-known facts. Three to ten key words, from Index Medicus, should be supplied in alphabetical order immediately following the abstract.

Text should be divided, when appropriate, into sections: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, and Conclusion. Scientific papers, including list of references, should not exceed 12 pages (32 lines with 60 characters each *per* page), and brief communications 3 pages.

Tables should be typed on separate sheets, not to be submitted as photographs. Illustrations should be provided unmounted, in the form and condition suitable for reproduction. Freehand drawings, raw laboratory material, e.g. strip charts, roentgenograms, etc., should be photographed in B/W. Photographs should not be larger than 20x25 cm. If the attachments are in colour (tables, photographs, etc.), the author should pay for the expenses of printing that page in agreement with the Denona Printing-House. For every photograph of a recognizable patient written permission is required. On the back of each photograph indicate its number and top of the photograph. Beside that, the set of illustrations accompanying master copy should have the name of the first author written on the back. The author(s) should be aware that the size of illustrative material may be reduced if needed. Tables and figures should be numbered in Arabic numerals in the order they are mentioned in the text. Legends for each of them should be typed separately, each legend on a separate sheet. The number of figures should not exceed 6.

List of **references** should include only those works that are cited in the text and that have been accepted for publication or already published. The list should be arranged according to the order of appearance in the text and then numbered. Several works of the same first author should be listed chronologically by the year of publication. Index Medicus abbreviations for journal names should be used.

Journals

All authors to be listed in case there are six or less:

Mubrin Z, Kos M. Assessment of dementia. Flow chart approach to clinical diagnosis. *Neurol Croat* 1992; 41: 141-156.

If the article is written by seven or more authors, only names of the first three authors should be listed, followed by "*et al.*":

Baršić B, Lisić M, Himbele J *et al.* Pneumococcal meningitis in the elderly. *Neurol Croat* 1992; 41: 131 - 140.

Books

Critchley M. The ventricle of memory. New York: Raven Press, 1990.

Chapter in a book

Geschwind N. The borderland of neurology and psychiatry: some common misconceptions. In: Bensom DF, Blumer D, eds. Psychiatric aspects of neurologic disease. New York: Grune and Stratton, 1975; 1 - 9.

Citations of works in text should be indicated by numbers in brackets.

Reprints of the published article should be ordered before publication. Thirty reprints are free of charge, and additional reprints will be provided at publishing prices.

MAILING INFORMATION

Manuscripts, editorial communications, letters and books for review should be sent by first-class mail (air-mail from overseas) to:

Assist. Prof. Sanja Hajnšek, MD, PhD, Editor-in-Chief, NEUROLOGIA CROATICA, University Hospital Center Zagreb, Department of Neurology, University of Zagreb School of Medicine, Kišpatićeva 12, HR-10 000 Zagreb, Croatia; e-mail: predstojnik_nrl@kbc-zagreb.hr