

UDK 616.8

ISSN 0353-8842

# Neurologia Croatica

---

SINCE 1953

INDEXED / ABSTRACTED IN

---

Science Citation Index Expanded

---

SCOPUS

---

NEUROL. CROAT. 2011 60 (1): 1-60

# 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.

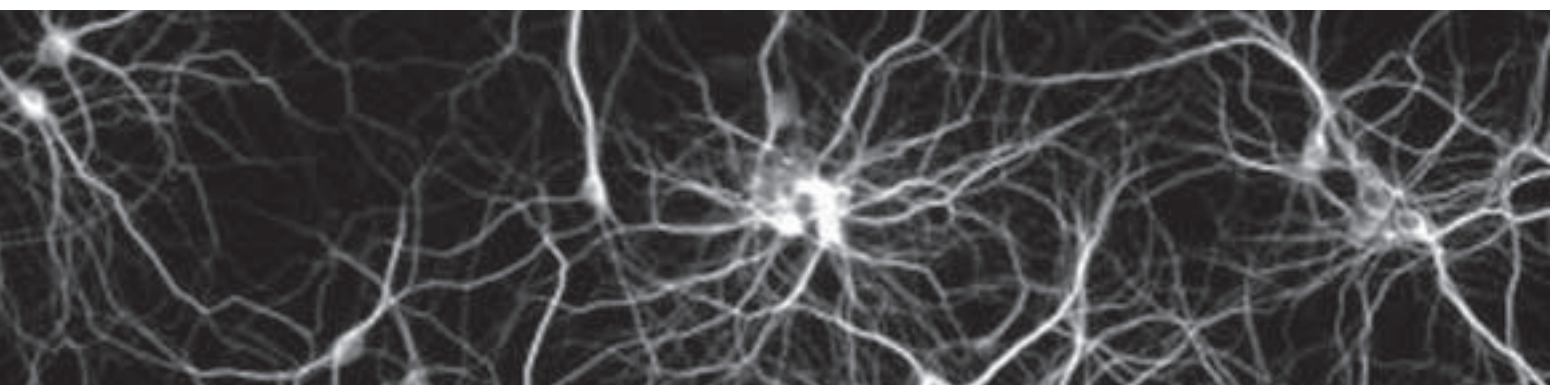
NEUROLOGIA CROATICA izlazi četiri puta na godinu.

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.



# Electrophysiological changes in iron deficiency anemia

Y. Degirmenci, H. Kececi<sup>1</sup>

**ABSTRACT** - Iron deficiency anemia (IDA) is the most common nutritional problem worldwide. Owing to the role of iron in brain energy metabolism, neurotransmitter function and myelin formation, IDA may lead to behavioral, developmental and cognitive dysfunctions. Iron is an essential element and has an important role in several metabolic and enzymatic processes including NADPH reductase activity and cytochrome oxidase system. Our aim was to investigate the electrophysiological effects of IDA on the peripheral nervous system, and to evaluate whether or not the possible electrophysiological abnormalities are reversible with appropriate doses of iron therapy. Electrophysiological evaluations were performed in 52 patients with newly diagnosed IDA and 30 age-matched healthy controls. Electrophysiological evaluations were repeated after 3 months of oral iron therapy. Normal electrophysiological findings were recorded in 38 (73.07%) patients, while 4 (7.69%) patients had polyneuropathy (PNP) and 10 (19.24%) had carpal tunnel syndrome (CTS) findings. Except for one patient with PNP and CTS findings each, the electrophysiological findings of all patients were found to have returned to normal ranges after 3 months of oral iron therapy. Detection of iron responsive neuropathic processes (PNP and CTS) in IDA patients suggested that IDA may cause peripheral nervous system involvement. It is important to emphasize the examinations for IDA as an etiologic factor on planning treatment for neuropathy patients. In cases where IDA is present, it would be beneficial to treat IDA with iron before applying other treatment options for neuropathy.

**Key words:** carpal tunnel syndrome, electrophysiological evaluations, iron deficiency anemia, oral iron replacement, polyneuropathy

## INTRODUCTION

Anemia is a common morbidity, which can be defined as a decline in red blood cell (RBC) mass or in serum hemoglobin concentrations according to

Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Neurology Department, Canakkale, Turkey

<sup>1</sup>Duzce University, Faculty of Medicine, Neurology Department, Duzce, Turkey

the reported normal age and sex based values (1). Using the World Health Organization definition of anemia (hemoglobin level less than 13 g/dL (130 g/L) in men and less than 12 g/dL (120 g/L) in women), more than 10 percent of persons older than 65 are anemic. The prevalence increases with age, approaching 50 percent in chronically ill patients living in nursing homes (2,3).

It can be asymptomatic, or can present in a variety of symptoms, especially when serum Hb values decrease to 8-9.5 g/dL. Whether symptomatic or not, it is reported that an appropriate therapy may prevent long-term complications of anemia (4).

Iron deficiency anemia (IDA) is known as the most common nutritional deficiency anemia worldwide, affecting approximately 30% of the general population (5). While it is a hypochromic and microcytic anemia, microcytosis and hypochromia are defined as a decline in the serum mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) values according to the reported age and sex related normal values of these parameters (1,6). The diagnosis of IDA can be made by detecting serum iron and ferritin levels below normal ranges with an increase in the serum total iron binding capacity (TIBC) values, in addition to laboratory established hypochromic microcytic anemia (5,7).

While iron is an essential element that plays an important role in neurotransmitter metabolism, cerebral energy metabolism, and myelin formation, IDA can cause dysfunctions of the central nervous system such as decline and slowing of cognitive functions, delayed growth and motor development, especially in childhood, and learning and memory disorders. IDA can also cause dysfunctions in the peripheral nervous system, such as paresthetic complaints due to generalized neuropathic processes caused by the effect of iron on myelin formation (6,8-10).

The aim of this study was to investigate electrophysiologically the interaction of IDA with the peripheral nervous system, and to investigate whether or not the possible electrophysiological abnormalities are reversible with the appropriate doses and duration of iron therapy.

## MATERIALS AND METHODS

Consecutive patients aged over 20 with the diagnosis of IDA were recruited from the outpatient clin-

ics of our university hospital. They were newly diagnosed and had not received any medical treatment for anemia or its complications. Before enrolment, the purpose and procedures of the study were fully explained to each individual and written consent was obtained from them. Initially, to confirm anemic status and eliminate other possible causes of peripheral nervous system (PNS) disorders, complete blood count, vitamin B12 and folic acid tests, thyroid function tests (free T3, free T4 and TSH) and routine biochemical serum tests were performed in each patient. Based on these analyses, patients with Hb levels strictly less than 11 g/dL and hematocrit (Htc) levels strictly less than 35% were considered anemic. IDA was diagnosed based on the presence of microcytosis (MCV <80 fl; MCH <27 pg; and MCHC <31 g/dL) and depleted iron stores (serum iron level <30 g/dL; serum ferritin level <15 g/dL; TIBC >360 µg/dL; and red cell division width (RDW) >14.8%) (7).

Exclusion criteria were as follows: patient age <20; history of mental, systemic, cardiac, renal, hepatic, endocrine, peripheral nervous system or infectious disease; nutritional deficiency; family history of peripheral nerve disease; drug and/or alcohol addiction (alcohol consumption more than 15 units/week); uncooperative patients; patients having taken any drug for any reason in the previous four weeks; and IDA patients on iron treatment.

All patients in the study group with a confirmed diagnosis of IDA underwent electrophysiological evaluation. The electrodiagnostic studies were performed with a MytoII EBNeuro device and according to standard techniques (11), at least on both arms and one leg. Motor nerve conduction studies included determination of conduction velocity, amplitudes and latencies after stimulation of the median, ulnar, peroneal and tibial nerves. Sensory nerve conduction studies included antidromic determination of conduction velocity, latencies and amplitude of the sensory nerve action potential of the median, ulnar, radial and sural nerves. The F responses of the median and peroneal nerves were also studied. Carpal tunnel syndrome (CTS) was diagnosed when the median nerve distal motor and/or sensory latencies exceeded 4.4 and 3.5 ms, respectively (12). The distance between stimulation site and active electrode was 14 cm for the median nerve sensory study. Polyneuropathy (PNP) was classified as axonal when the amplitude of either or both of the motor and sensory action potentials was decreased, but conduction times (velocities, distal latencies, and F-wave latencies) remained normal. Polyneuropathy was classified as

demyelinating when a significant increase of conduction times (velocities, distal latencies, and F-wave latencies) contrasted with a relative preservation of distal amplitudes (13).

Following these baseline electrophysiological evaluations, all patients were treated with 570 mg of oral ferroglycine sulfate, once daily. After 3 months of oral iron therapy, all patients whose red blood cell and biochemical values had reached normal range according to our reference laboratory values underwent final electrophysiological evaluation.

Statistical analyses were performed by Student's t-test on SPSS 10.0 database. All values were expressed as mean  $\pm$  SD and  $P < 0.05$  values were considered statistically significant.

## RESULTS

Fifty-two patients including five (9.7%) men and 47 (90.3%) women with newly diagnosed IDA, mean age  $32.96 \pm 9.55$  (range, 20-60) years, were enrolled in the study. Control group consisted of 30 healthy individuals including 22 (73.33%) women and eight (26.67%) men, mean age  $33.66 \pm 8.78$  (range, 22-60) years, similar to the study group ( $P < 0.05$ ).

The mean values of complete blood count and biochemical anemia parameters in IDA patients before and after iron replacement therapy are shown in Table 1. All anemia parameters seemed to have

returned to normal values after 3 months of oral iron treatment and this recovery was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

Comparison between the initial electrophysiological evaluation values in the IDA group and electrophysiological evaluation in the control group is shown in Table 2. Bilateral median nerve motor and sensory nerve conduction values, unilateral radial nerve conduction velocities, and peroneal nerve motor distal latency, tibial nerve motor conduction values (distal latency, amplitude, and nerve conduction velocity) with sural sensory nerve conduction values, were statistically significant when compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Prolonged peroneal nerve distal latencies were found and right median nerve and sural nerve sensory conduction velocities were slower than the reported normal reference values (11).

The electrophysiological values of IDA patients before and 3 months after oral iron treatment are summarized in Table 3. After 3 months of oral iron treatment, we found a statistically significant recovery in the motor (median nerve distal latency and ulnar nerve CMAP amplitudes bilaterally, and tibial nerve conduction velocities) and sensory nerve conduction studies (median nerve SNAP amplitudes and nerve conduction velocities bilaterally, and radial nerve SNAP amplitudes and nerve conduction velocities) in the patients when compared with the pretreatment electrophysiological values ( $P < 0.05$ ).

Table 1. Mean values of complete blood count and biochemical anemia parameters in iron deficiency anemia patients before and after iron replacement therapy

Anemia parameters	Before treatment	After treatment	t value	P value
Hb (g/dL)	9.81 $\pm$ 0.42	12.94 $\pm$ 0.48	-40.816	0.00
Htc (%)	28.79 $\pm$ 1.56	41.89 $\pm$ 2.06	-39.904	0.00
MCV (fl)	74.17 $\pm$ 2.56	86.18 $\pm$ 2.47	-25.012	0.00
MCH (pg)	24.87 $\pm$ 0.91	29.01 $\pm$ 0.82	-24.071	0.00
MCHC (g/dL)	28.01 $\pm$ 1.79	33.93 $\pm$ 0.85	-20.931	0.00
Iron ( $\mu$ g/dL)	24.23 $\pm$ 4.92	65.98 $\pm$ 10.55	-24.777	0.00
Ferritin ( $\mu$ g/dL)	12.26 $\pm$ 0.97	46.13 $\pm$ 11.08	-22.023	0.00
TIBC ( $\mu$ g/dL)	560.05 $\pm$ 47.50	322.28 $\pm$ 55.70	22.566	0.00
RDW (%)	17.73 $\pm$ 1.83	12.41 $\pm$ 0.55	20.632	0.00

$P < 0.05$  = statistically significant; Hb = hemoglobin; Htc = hematocrit; MCV = mean corpuscular volume; MCH = mean corpuscular hemoglobin; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; TIBC = total iron binding capacity; RDW = red cell distribution width

Table 2. Electrophysiological evaluation values in iron deficiency anemia (IDA) patients before treatment in comparison with control group

	IDA group before treatment (n=52)	Control group (n=30)	t value	P value
<b>MOTOR</b>				
<i>Left median</i>				
Distal latency (ms)	3.08 ± 0.71	2.62 ± 0.36	3.280	0.002
Amplitude (mV)	14.02 ± 4.49	18.16 ± 3.57	-4.318	0.000
NCV (m/s)	55.84 ± 3.96	57.80 ± 3.59	-2.224	0.029
<i>Right median</i>				
Distal latency (ms)	3.29 ± 0.94	2.43 ± 0.36	4.771	0.000
Amplitude (mV)	15.92 ± 5.29	18.17 ± 3.69	-2.047	0.044
NCV (m/s)	53.65 ± 4.56	56.38 ± 4.19	-2.687	0.009
<i>Left ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.27 ± 0.29	2.34 ± 0.24	-1.096	0.276
Amplitude (mV)	12.45 ± 4.31	21.58 ± 6.35	-7.727	0.000
NCV(m/s)	59.82 ± 5.63	58.32 ± 3.87	1.298	0.198
<i>Right ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.39 ± 0.49	2.31 ± 0.25	0.817	0.417
Amplitude (mV)	12.54 ± 4.12	19.92 ± 5.32	-6.998	0.000
NCV (m/s)	57.00 ± 6.51	58.20 ± 4.04	-0.906	0.367
<i>Peroneal</i>				
Distal latency (ms)	4.72 ± 1.09	4.31 ± 0.26	1.997	0.049
Amplitude (mV)	8.20 ± 3.03	8.58 ± 1.31	-0.649	0.518
NCV (m/s)	47.20 ± 4.63	48.40 ± 2.36	-1.318	0.191
<i>Tibial</i>				
Distal latency (ms)	3.91 ± 0.88	4.59 ± 0.32	-4.005	0.000
Amplitude (mV)	13.48 ± 5.42	8.65 ± 2.91	4.509	0.000
NCV (m/s)	42.72 ± 4.55	46.68 ± 2.43	-4.392	0.000
<b>SENSORY</b>				
<i>Left median</i>				
Distal latency (ms)	2.53 ± 1.13	2.56 ± 0.35	-0.172	0.864
Amplitude (µV)	42.84±25.37	25.89 ± 3.77	3.627	0.001
NCV (m/s)	52.54 ± 6.92	57.05 ± 4.02	-3.255	0.002
<i>Right median</i>				
Distal latency (ms)	2.71 ± 1.28	2.45 ± 0.33	1.084	0.282
Amplitude (µV)	36.24 ± 21.62	23.84 ± 4.92	3.087	0.003
NCV(m/s)	51.20 ± 10.43	56.50 ± 4.20	-2.657	0.010
<i>Left ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.05 ± 0.64	2.30 ± 0.31	-2.014	0.047
Amplitude (µV)	35.73 ± 20.13	25.83 ± 4.82	2.643	0.010
NCV (m/s)	53.15 ± 5.64	58.15 ± 4.19	-4.225	0.000
<i>Right ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.01±0.50	2.27 ± 0.30	-2.603	0.011
Amplitude (µV)	45.33 ± 19.64	24.49 ± 4.51	5.712	0.000
NCV (m/s)	55.80 ± 4.60	58.41 ± 4.21	-2.550	0.013
<i>Radial</i>				
Distal latency (ms)	2.27 ± 0.84	2.52 ± 0.14	-1.626	0.108
Amplitude (µV)	16.26 ± 10.27	20.19 ± 3.48	-2.025	0.046
NCV (m/s)	51.75 ± 7.41	57.32 ± 3.68	-3.849	0.000
<i>Sural</i>				
Distal latency (ms)	2.90 ± 1.01	3.97 ± 0.51	-5.353	0.000
Amplitude (µV)	21.16 ± 22.41	8.09 ± 1.74	3.178	0.002
NCV (m/s)	42.48 ± 14.19	48.17 ± 2.15	-2.175	0.033
<i>F wave</i>				
<i>Median</i>				
Distal latency (ms)	23.20 ± 11.53	24.82 ± 2.14	-0.759	0.450
<i>Peroneal</i>				
Distal latency (ms)	43.80 ± 10.40	43.53 ± 3.85	0.138	0.890

NCV = nerve conduction velocity; ms = millisecond; uV = microvolt; m/s = meter/second; P<0.05 = statistically significant

Table 3. Electrophysiological values in iron deficiency anemia (IDA) patients before and after treatment

	Before treatment IDA group (n=52)	After treatment IDA group (n=52)	T value	P value
<b>MOTOR</b>				
<i>Left median</i>	3.08 ± 0.71	2.72 ± 0.49	2.993	0.003
Distal latency (ms)	14.02 ± 4.49	14.25 ± 4.25	-0.267	0.790
Amplitude (mV)	55.84 ± 3.96	56.16 ± 4.18	-0.399	0.691
NCV (m/s)	3.29 ± 0.94	2.96 ± 0.48	2.271	0.025
<i>Right median</i>	15.92 ± 5.29	17.17 ± 4.69	-1.271	0.207
Distal latency (ms)	53.65 ± 4.56	54.77 ± 3.05	-1.480	0.142
Amplitude (mV)				
NCV (m/s)				
<i>Left ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.27 ± 0.29	2.43 ± 0.86	-1.262	0.210
Amplitude (mV)	12.45 ± 4.31	14.75 ± 4.55	-2.643	0.010
NCV (m/s)	59.82 ± 5.63	58.99 ± 5.15	0.790	0.432
<i>Right ulnar</i>	2.39 ± 0.49	2.30 ± 0.25	1.200	0.233
Distal latency (ms)	12.54 ± 4.12	14.44 ± 5.33	-2.031	0.045
Amplitude (mV)	57.00 ± 6.51	58.92 ± 4.92	-1.696	0.093
NCV (m/s)				
<i>Peroneal</i>				
Distal latency (ms)	4.72 ± 1.09	4.43 ± 1.00	1.379	0.171
Amplitude (mV)	8.20 ± 3.03	8.93 ± 3.49	-1.132	0.260
NCV (m/s)	47.20 ± 4.63	48.78 ± 5.00	-1.668	0.098
<i>Tibial</i>				
Distal latency (ms)	3.91 ± 0.88	3.92 ± 0.86	-0.045	0.964
Amplitude (mV)	13.48 ± 5.42	14.29 ± 5.46	-0.758	0.450
NCV (m/s)	42.72 ± 4.55	46.40 ± 3.77	-4.484	0.000
<b>SENSORY</b>				
<i>Left median</i>	2.53 ± 1.13	2.35 ± 0.65	0.963	0.338
Distal latency (ms)	42.84 ± 25.37	54.02 ± 23.07	-2.350	0.021
Amplitude (µV)	52.54 ± 6.92	55.42 ± 6.24	-2.229	0.028
NCV (m/s)	2.71 ± 1.28	2.35 ± 0.54	1.834	0.070
<i>Right median</i>	36.24 ± 21.62	52.62 ± 19.50	-4.056	0.000
Distal latency (ms)	51.20 ± 10.43	54.90 ± 5.35	-2.278	0.025
Amplitude (µV)				
NCV (m/s)				
<i>Left ulnar</i>				
Distal latency (ms)	2.05 ± 0.64	2.02 ± 0.45	0.229	0.819
Amplitude (µV)	35.73 ± 20.13	38.85 ± 19.12	-0.810	0.420
NCV (m/s)	53.15 ± 5.64	55.08 ± 4.30	-1.962	0.052
<i>Right ulnar</i>	2.01 ± 0.50	2.00 ± 0.29	0.072	0.943
Distal latency (ms)	45.33 ± 19.64	43.15 ± 19.74	0.565	0.574
Amplitude (µV)	55.80 ± 4.60	55.98 ± 4.33	-0.208	0.836
NCV (m/s)				
<i>Radial</i>				
Distal latency (ms)	2.27 ± 0.84	2.30 ± 0.39	-237	0.813
Amplitude (µV)	16.26 ± 10.27	27.4 ± 13.20	-4.806	0.000
NCV (m/s)	51.75 ± 7.41	57.30 ± 4.53	-4.606	0.000
<b>SENSORY</b>				
<i>Sural</i>	2.90 ± 1.01	2.99 ± 0.81	-0.469	0.640
Distal latency (ms)	21.16 ± 22.41	16.50 ± 11.60	1.331	0.186
Amplitude (µV)	42.48 ± 14.19	45.54 ± 8.86	-1.317	0.191
NCV (m/s)				
<i>F wave</i>				
<i>Median</i>				
Distal latency (ms)	23.20 ± 11.53	25.71 ± 4.91	-1.440	0.153
<i>Peroneal</i>				
Distal latency (ms)	43.80 ± 10.40	40.37 ± 8.00	1.882	0.063

NCV = nerve conduction velocity; ms = millisecond; µV = microvolt; m/s = meter/second; P<0.05 = statistically significant



Table 4. Comparison of peripheral nervous system disorder rates before treatment and after 3 months of oral iron treatment

Electrophysiological diagnosis	Before treatment, n (%)	After treatment, n (%)
Normal	38 (73.07)	50 (96.16)
Polyneuropathy	4 (7.69)	1 (1.92)
Carpal tunnel syndrome		
Right	4 (7.69)	0
Left	1 (1.94)	0
Bilateral	5 (9.61)	1 (1.92)

Comparison of peripheral nervous system disorder rates before treatment and after 3 months of oral iron treatment in IDA patients is summarized in Table 4.

IDA patients who were diagnosed with PNP electrophysiologically had paresthetic complaints such as pins and needles and numbness in fingers, burning and/or cooling in feet (n=4), and pain (n=1). Their neurologic examination revealed pain-heat sense loss in distal limbs (n=4), decrease in lower extremity deep tendon reflexes (DTR) (n=4), and decreased vibration sense in lower extremities (n=2). The major complaints of CTS patients were prominent numbness and pins and needles in the first three fingers at the lesion site. Moreover, neurologic examination findings were hypoesthesias in the distribution of the median nerve, and positive Phalen's and Tinel's tests (n=10).

## DISCUSSION

Anemias affecting various organ systems are known as a heterogeneous group of disorders, and are described as serum hemoglobin levels below the reported normal values (5). While anemias present with decreased levels of serum Hb, which is involved in oxygen transport to the tissues, in clinical manifestation they can result in chronic tissue hypoxia (8,9).

Central and/or peripheral nervous system involvement of some anemias, such as pernicious anemia due to B<sub>12</sub> deficiency, aplastic anemia, thalassemia, and IDA, is proven or still under investigation (14). IDA is one of the most frequent nutritional deficiencies and a common cause of anemia (8,15). IDA is mainly due to a low intake of dietary iron. Iron deficiency may have an effect on neurologic and intellectual functions, such as decreased motor

activity, social interaction, and attention to tasks, especially in infants and adolescents. Moreover, IDA has well-known and reported effects on the nervous system including depression, decreased mental alertness, and disorders of sleep rhythm (14).

In our study, IDA patients underwent electrophysiological evaluation before oral iron treatment. The results of these initial electrophysiological evaluations revealed significant differences in the mean motor and sensory nerve conduction values of upper and lower extremities in the IDA patients when compared with age-matched controls.

Regarding these differences, bilateral median nerve motor and sensory nerve conduction values, radial nerve conduction velocities, and peroneal nerve motor distal latency, tibial nerve motor conduction velocity with sural sensory nerve conduction were statistically significant when compared with the control group ( $P<0.05$ ). Prolonged peroneal nerve distal latencies were found and right median nerve and sural nerve sensory conduction velocities were slower than the reported reference normal values (11,12).

Our results revealed a predominantly sensory neuropathic process particularly in lower extremities. In support to our results that IDA leads to neuropathic processes, several previous studies have reported that iron has an important role in myelogenesis *via* two possible mechanisms as a direct and an indirect pathway (16).

After 3 months of oral iron treatment, we found significant recovery in the motor (median nerve distal latency and ulnar nerve CMAP amplitudes bilaterally, tibial nerve conduction velocities), and sensory nerve conduction studies (median nerve SNAP amplitudes and nerve conduction velocities bilaterally, and radial nerve SNAP amplitudes and nerve conduction velocities) in our patients as compared with the pretreatment electrophysiological values, which in the pretreatment IDA patients were significantly different from those recorded in age-matched controls ( $P<0.05$ ). These results suggested that this recovery may be due to iron replacement therapy.

Despite electrophysiological recovery in IDA patients according to the reported reference standards, some values were still significantly below the normal ranges of our control group. Because of these results, it has been considered that oral iron treatment longer than 3 months may lead to better electrophysiological and clinical recovery.

Similar to our study, Kabakus *et al.* demonstrated a statistically significant electrophysiological recovery in children with the diagnosis of IDA after 3-month treatment with 6 mg/kg/day oral ferrous sulfate (17).

We identified peripheral nerve involvement patterns by comparing pretreatment electrophysiological results in our IDA patients with the reported reference normal values. According to this comparison, 38 (73.07%) of 52 IDA patients were electrophysiologically normal, while four (7.69%) patients had PNP and ten (19.24%) patients had CTS, including 5 (9.61%) bilateral, 4 (7.69%) right-sided and 1 (1.94%) left-sided CTS.

When compared with the control group, the electrophysiological values of pretreatment IDA patients with the diagnosis of PNP revealed statistically significant slowness bilaterally in sensory ulnar and radial nerve conduction velocity, while no electrophysiological response could be obtained from the sural nerve stimulation. Furthermore, there were statistically significant prolonged peroneal and tibial motor distal latencies with slowed nerve conduction velocities in pretreatment IDA patients with the electrophysiological diagnosis of PNP as compared with age-matched controls ( $P < 0.05$ ).

Slowness in the left median nerve and radial nerve, and bilaterally in the ulnar nerve sensory conduction velocities, prolonged peroneal and tibial motor distal latencies with slowed nerve conduction velocities, which were statistically significant features of IDA patients with the diagnosis of PNP before treatment, were also abnormal according to the reported reference normal values (12). In addition, the lack of sensory sural nerve response was also a pathological finding relative to the reference normal values ( $P < 0.05$ ).

In contrast to the study by Kabakus *et al.* (17) revealing a polyneuropathy pattern affecting predominantly motor nerves in children with IDA, we determined a sensorimotor polyneuropathy process affecting predominantly sensory nerves in adults with IDA.

In the IDA patients with CTS identified electrophysiologically, there was a statistically significant prolongation of the median motor and sensory distal latencies bilaterally with decreased CMAP and SAP amplitudes and slowed nerve conduction velocities ( $P < 0.05$ ).

We found significant recovery in four of the five PNP and nine of the ten CTS patients with fully

normal electrophysiological values. This could be due to iron replacement of intracellular enzymes or recovery from anemia, or both. Several previous studies have reported that iron therapy in children with IDA has been shown to replace intracellular iron-containing enzymes within 24 hours and to cause improvements in neuropsychiatric symptoms (14,17,18). The recovery observed in peripheral neuropathy findings with iron therapy may be related to the re-establishment of normal iron levels of enzymes, especially monoamine oxidase enzyme (MAO) (14).

In our study, one PNP and CTS subject each that were older than the mean age of the study population, showed no electrophysiological recovery after iron treatment (CTS and PNP patients aged 60 and 55, respectively). This result suggested that old age may be a factor affecting therapeutic response and/or recovery rate.

## CONCLUSION

Eventually, we determined the association between neuropathic processes (PNP and CTS) and IDA in adulthood. Moreover, we found that these neuropathic symptoms and findings were reversible with appropriate doses and durations of oral iron treatment. Because of these findings, it is important to emphasize the investigation of iron deficiency anemia as an etiologic factor when planning treatment for neuropathy patients. In cases of IDA presence, it would be beneficial to treat IDA with iron replacement before applying other treatment options for neuropathy.

## REFERENCES

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration. *Blood* 2006; 107: 1747-50.
2. Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 825-31.
3. Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in older persons. *Am Fam Physician* 2010; 82: 480-7.
4. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams haematology*, Fifth edition. New York: McGraw-Hill, 1995, 490-511.

5. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21<sup>st</sup> century. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 177-84.
6. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003; 23: 41-58.
7. Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams haematology*, Fifth edition, New York: McGraw-Hill, 1995, 441-7.
8. Carley A. Anemia: when is it not iron deficiency? *Pediatr Nurs* 2003; 29: 205-11.
9. Glazer Y, Bilenko N. Effect of iron deficiency and iron deficiency anemia in the first two years of life on cognitive and mental development during childhood. *Harefuah* 2010; 149: 309-14.
10. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 1996; 17: 83-93.
11. Preston DC, Shapiro BE. Appendix; nerve conduction studies: normal adult values. In: Preston DC, Shapiro BE, eds. *Electromyography and neuromuscular disorders*, 2<sup>nd</sup> ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 2005, 561-4.
12. Kimura J. Assessment of individual nerves. In: Kimura J, ed. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2001, 130-77.
13. Preston DC, Shapiro BE. Chapter 23: Polyneuropathy. In: Preston DC, Shapiro BE, eds. *Electromyography and neuromuscular disorders*, 2<sup>nd</sup> ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 2005, 353-90.
14. Beard JL. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133 (Suppl 1): 1468S-72S.
15. Samuels MA. The neurology of anemia. *Pract Neurol* 2003; 3: 132-41.
16. Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000; 105: 1254-9.
17. Kabakus N, Ayar A, Yoldas TK *et al*. Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 204-9.
18. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F. Anemia and iron deficiency disease in children. *Br Med Bull* 1999; 55: 534-43.

**Acknowledgements:**

There is no funding or financial support.

**Address for Correspondence:** Yildiz Degirmenci, Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Neurology Department, Canakkale, Turkey, e-mail: ydegir@gmail.com

# Elektrofiziološke promjene kod anemija uzrokovanih nedostatkom željeza

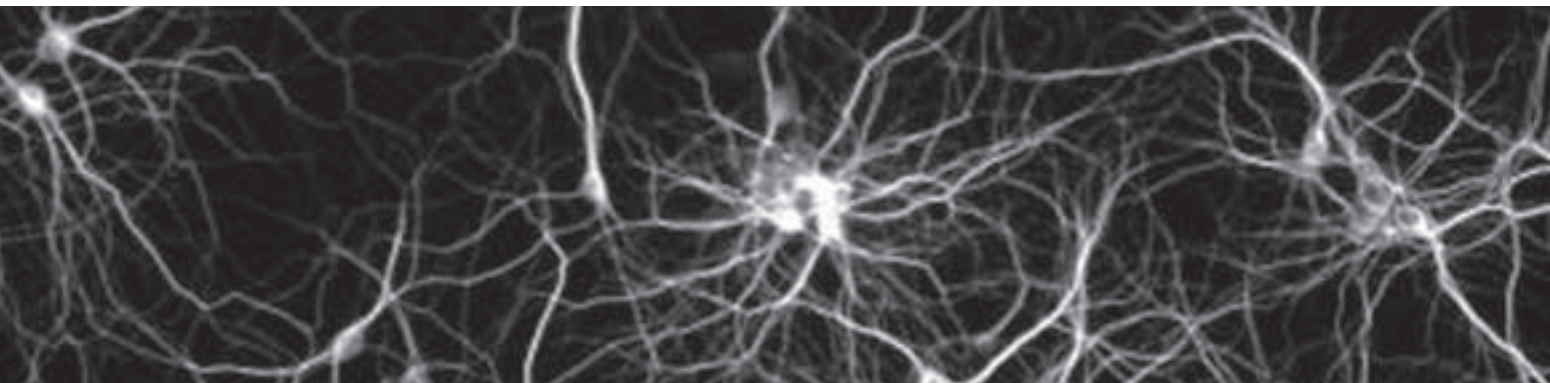
SAŽETAK – Anemija zbog nedostatka željeza (IDA – *Iron Deficiency Anemia*) je najčešći problem prehrane širom svijeta. Zbog uloge željeza u metabolizmu energije mozga, neurotransmitske funkcije i stvaranju mijelina IDA može dovesti do poremećaja razvojnih i kognitivnih funkcija. Željezo je esencijalni element i ima važnu ulogu u nekoliko metaboličkih i enzimskih procesa uključujući aktivnost reduktaze NADPH, sistema citokrom oksidaze.

Cilj rada bio je istražiti elektrofiziološke učinke IDA na periferni živčani sustav i ocijeniti jesu li, uz odgovarajuće terapijske doze željeza, moguće elektrofiziološke nenormalnosti reverzibilne. Elektrofiziološke procjene učinjene su na 52 pacijenta s upravo postavljenom dijagnozom IDA i na 30 kontrolnih ispitanika iste dobi. Nakon 3 mjeseca peroralne terapije željezom elektrofiziološke ocjene su ponovljene. Normalni elektrofiziološki nalazi utvrđeni su u 38 (73,07%) pacijenata, dok je 4 (7,69%) pacijenata imalo polineuropatiju (PNP), a 10 (19,24%) nalaz sindroma karpalnog tunela (CTS). Osim jednog pacijenta s polineuropatijom i jednog sa sindromom karpalnog tunela, elektrofiziološki su se nalazi vratili na normalne vrijednosti nakon 3 mjeseca peroralne terapije željezom. Otkrivanje neuropatskih procesa (PNP i CTS) u pacijenata s IDA navelo nas je na pomisao da IDA može zahvatiti periferni živčani sustav.

Važno je naglasiti ispitivanje anemije uzrokovane nedostatkom željeza kao etiološkog faktora tijekom planiranja liječenja bolesnika s neuropatijom. U slučajevima s prisutnom IDA, bilo bi svrsishodno liječiti IDA željezom prije primjene drugih oblika liječenja neuropatije.

**Ključne riječi:** sindrom karpalnog tunela, elektrofiziološke procjene, anemija uzrokovana nedostatkom željeza, peroralna nadoknada željeza, polineuropatija





# Vrtoglavica u bolničkoj neurološkoj službi – prospektivna 12-mjesečna studija

S. Pikija, M. Boban<sup>1</sup>, V. Brinar<sup>1</sup>

**SAŽETAK** - Cilj rada bio je prospektivno ustanoviti frekvenciju i kliničke karakteristike vertiginoznih sindroma u okvirima sekundarne zdravstvene zaštite – na neurološkom odjelu opće bolnice tijekom jednogodišnjeg razdoblja sa 6 mjesečnim praćenjem. Studija je provedena na Odjelu za neurologiju Opće bolnice Varaždin, okružne bolnice koja se brine za populaciju Varaždinske županije od 180.000 stanovnika. Podaci su prospektivno prikupljeni iz neurološke prakse bolničkog liječnika. Tijekom studije pregledano je 1670 bolesnika i od toga se 173 (10,3%) žalilo na vertiginozne tegobe. Srednja dob bolesnika bila je 56 godina (raspon 16-89 godina); 113 (65,3%) bolesnika bilo je ženskog spola. Od svih simptoma najzastupljeniji je benigni paroksizmalni položajni vertigo (BPPV) – 52 (30,1%), zatim vestibularni neuritis u 29 (16,8%) bolesnika i vertigo „ostale“ etiologije u 28 (16,2%). Centralni uzroci vrtoglavice bili su prisutni u 17 (9,8%) bolesnika. Autori zaključuju da je vrtoglavica perifernog uzroka, tj. BPPV, najčešći vertiginozni sindrom u sekundarnoj kliničkoj praksi. Budući da se postavljanjem dijagnoze BPPV-a omogućuje brzi i učinkoviti tretman bolesnikovih tegoba, bitno je prepoznati visoku učestalost toga poremećaja.

**Ključne riječi:** neurootologija, vertigo, nestabilnost, benigni paroksizmalni položajni vertigo, vestibularni neuritis

## UVOD

Vrtoglavica je osjećaj vrtnje okoline ili osjećaj nestabilnosti. Najčešći uzrok tog osjećaja je neuravnoteženi ulaz informacija nastao oštećenjem sustava odgovornih za nesvjesno održavanje ravnoteže. Iznimno, vrtoglavica može biti primarno kortikalnog podrijetla – kao ekstremno rijetka vestibularna ili pak volvularna epilepsija.

Vrtoglavica spada u 10 najčešćih simptoma s kojima se susreće neurolog u hitnim i specijalističko-konzilijarnim službama (1,2) i predstavljaju čak

Odjel za neurologiju, Opća bolnica Varaždin, Varaždin, Hrvatska

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

39% vodećih simptoma u osoba s preko 80 godina života (3).

Najčešći vertiginozni sindromi omogućuju brzu evaluaciju i učinkovit ambulantni tretman. S druge strane, vertiginozni sindromi mogu biti izuzetno kompleksni i, kada se primjereno kontempliraju i klasificiraju, predstavljaju paradigmu za shvaćanje funkcionalne organizacije vjerojatno najdelikatnijeg i najvigilnijeg dijela živčanog sustava.

(Pre)zaposleni kliničar je ponekad sklon pojednostavljenju dijagnostičkog problema i vrtoglavica nije nikakva iznimka. Kod pristupanja bolesniku razmatra se provizorna dihotomija između perifernih i centralno uzrokovanih vertiginoznih sindroma. Međutim, najčešće se ipak radi o po prirodi benignim tegobama koje nisu neposredna opasnost za bolesnika. Moždani udar s isključivo vertiginoznim simptomima prisutan je u 3,2% bolesnika (4).

Iako vertiginozni sindromi ne uzrokuju neposrednu životnu opasnost, dugotrajni morbiditet je povećan. Jedna trećina bolesnika s vertiginoznim simptomima ima klinički značajne psihološke poteškoće (5-8) te je evidentno važna promptna i temeljita evaluacija bolesnika. Također, primjenjivanje zastarjelih i nepotrebnih dijagnostičkih algoritama (tu se misli pogotovo na rentgenske slike vratne kralježnice) nepotreban su rizik i financijski teret za bolesnika. S druge strane, najčešći vertiginozni sindromi kao što je benigni paroksizmalni položajni vertigo (BPPV), brzo se dijagnosticiraju i liječe na ambulantlyj razini.

U novijoj literaturi postoji određena nesigurnost o tome koju se vrstu i koliko vertiginoznih sindroma susreće u neurološkoj praksi (9). Stoga smo se odlučili na prospektivno praćenje novih slučajeva takvih sindroma i na njihovo karakteriziranje prema suvremenim definicijama.

## METODE

Ova je studija prospektivnog karaktera, a uključila je sve bolesnike s vertiginoznim simptomima koji su se javili prvom autoru (SP) na Neurološki odjel (hitna ambulanta, specijalističko-konzilijarna ambulanta i bolnički odjel) Opće bolnice Varaždin u razdoblju od 5. mj. 2007. do 11. mj. 2008. Kod svakog se pregleda evidentiralo kompletnu neurootološku povijest bolesti s rezultatima prijašnjih pretraga i kasnije su bilježeni rezultati naručenih pretraga. Kod pregleda su korišteni standardni neurološki status uz Halmagyjev test (poznat i kao

„*head-thrust*“ i „*head-impulse*“ test), Dix-Hallpikeov i *side-to-side* pozicijski testovi (osim kada je to bilo objektivno neizvedivo). Kada je bilo primjenjivo, izveden je i manevar oslobađanja polukružnih kanalića (*canalith liberatory maneuver*). Svi su bolesnici bili zamoljeni da dođu na kontrolni pregled. Bilježeni su demografski podaci, subjektivne tegobe, tegobe koje su ovisne o položaju ili mijenjanju položaja glave, rezultat pozicijskih testova, zahvaćenost polukružnog(ih) kanala, cerebelarna zahvaćenost, medicinski postupci i konačna dijagnoza.

Podjela konačnih dijagnoza prikazana je u tablici 1.

## REZULTATI

Tijekom 12 mjeseci uključivanja bolesnika sa 6 mjeseci praćenja (svibanj 2007. – studeni 2008.) zabilježeno je 173 bolesnika s vertiginoznim simptomima od ukupno 1670 (631 bolesnik u hitnoj službi, 1039 bolesnika u specijalističko-konzilijarnoj ambulanti prvog autora – SP). Od 173 bolesnika s vertiginoznim simptomima bilo je 113 žena i 60 muškaraca prosječne dobi 56 godina, raspon 16-89 godina (tablica 2).

Etiološko grupiranje prema perifernom vertigu, tj. BPPV, vestibularni neurit, Menièreova bolest, vestibularna paroksizmija i centralnom vertigu (bez dokaza o perifernom oštećenju), tj. moždani udar, multipla skleroza/CIS, migrena, fobični posturalni vertigo, moždani udar – pozicionalni vertigo, paraneoplastični sindrom i nepoznate kategorije, tj. nespecifični vertiginozni sindrom, nepoznato, pokazuje da je periferni vertigo najčešće zastupljena dijagnoza. Periferni vertigo je najčešći u dobnoj skupini od 40 do 69 godina. Centralni uzroci vertiga dominiraju u mlađim i starijim dobnim skupinama. Nepoznati uzrok vertiga proporcionalno raste s dobi i najčešći je u skupini u dobi preko 70 godina. Distribucija prema dobi i glavnim etiološkim skupinama prikazana je u sl. 1.

Daljnja podjela perifernih sindroma daje podatak da je BPPV najčešća dijagnoza, odgovarajući u ovoj studiji za 30,1% svih vertiginoznih simptoma. Srednja dob početka bolesti je 58,9 godina (SD 13,9). Drugi po učestalosti je vestibularni neuritis odgovoran za 16,8% simptoma sa srednjom dobi nastanka od 56,7 godina (SD 15,3). Simptomi koji su se kod pacijenata s dijagnosticiranim BPPV-om prvi javljali bili su okretanje i buđenje u krevetu s vertiginoznim simptomima – 59,6%. BPPV je učestaliji u žena – 71,2% i u osoba starijih od 50 go-

Tablica 1. Podjela konačnih dijagnoza bolesnika s vertiginoznim smetnjama uz navedene dijagnostičke kriterije

	Dijagnoza	Dijagnostički kriteriji
Periferna etiologija	BPPV	a) podatak o naglom, često jutarnjem nastupu, položajno ovisnom osjećaju kratke iluzije rotatornog kretanja okoline (vertiga); b) karakteristični nalaz geotropnog rotatorno-vertikalnog nistagmusa nakon kratke latencije koji je induciran Dix-Hallpikeovim manevrom koji uglavnom mijenja smjer prilikom posjedanja ili c) horizontalni ageotropni ili geotropni nistagmus u ležećem položaju izazvan okretanjem glave (10, 11). BPPV je dalje podijeljen po zahvaćenoj strani(ama) i kanalu(ima).
	Vestibularni neuritis	a) nagli osjećaj snažnog rotatornog (ili horizontalnog) okretanja okoline udružen s karakterističnim o pogledu neovisnim nistagmusom i kada je Halmagyjev test otkrio nefunkcionalni vestibularni živac ili b) povijest takvih tegoba s rezidualnim pozitivnim <i>head-thrust</i> testom (12)
	Menièreova bolest	kriteriji Američke otorinolaringološke akademije i kirurgije vrata (13): - dvije spontane epizode spontano rotatorne vrtoglavice koje traju najmanje 20 minuta - audiometrijska potvrda perceptivnog gubitka sluha - tinitus i/ili osjećaj punoće uha
Centralna	Moždani udar	označen je kao uzrok vertiginoznog sindroma kada je bilo prisutno vidljivo akutno oštećenje mozga u području za koje je poznato da može uzrokovati takve tegobe
	Migrena	prema kriterijima Neuhausera i Lemperta (14); ukratko, potrebno je da bolesnikove tegobe zadovoljavaju kriterije Međunarodne udruge za glavobolju (IHS) (15), da bolesnik ima epizodične tegobe koje su sukladne smetnjama ravnoteže i nema prepoznatu otoneurološku bolest te osjećaj migrenozne tegobe prilikom epizoda vrtoglavice
	Multipla skleroza/ klinički izolirani sindrom	prema revidiranim McDonaldovim kriterijima (16)
	Vestibularna paroksizmija	postojanje naglog nastupa kratko trajućeg vertiga ponekad provociranog okretanjem glave, šumom u uhu i pozitivnim neuroradiološkim znakovima koji pokazuju vaskularnu kompresiju osmog moždanog živca (17). Dodatni korisni kriterij je dobar odgovor na antiepileptičku terapiju
	Pozicionalni vertigo kod moždanog udara	pozicijski vertigo provociran Dix-Hallpikeovim manevrom, ali bez snažne subjektivne vrtoglavice i s pozitivnim neuroradiološkim nalazom koji objašnjavaju bolesnikove tegobe (18)
	Paraneoplastički sindrom	neurološko oštećenje uzrokovano nedavno dijagnosticiranim udaljenom malignom neoplazmom
Ostalo	Fobični posturalni vertigo	somatoformni poremećaj u neurotskog bolesnika s vertiginoznim tegobama i bez bilo kakvog objektivnog perifernog oštećenja (19)
	Vertiginozni sindrom	okarakteriziran kao „ostalo“ kada je bila osnovana sumnja na sinkopu, ortostatsku hipotenziju, intoksikaciju ili slično
	Nepoznato	kao kategorija je bilo označeno kada je otološki pregled bio abnormalan, ali se sindrom nije mogao pobliže klasificirati
	Nespecifični vertiginozni sindrom	stanje kada nije bilo laboratorijskih abnormalnosti ili laboratorijski postupci nisu bili učinjeni te nije bilo stanja koja bi mogla biti klasificirana kao „ostalo“

Zabilježen je i datum nastupa tegoba, datum kontrolnog pregleda i status na kontrolnim pregledima. Poduzeto je sve da se bolesnici prate.

dina – 73,0% svih pacijenata s BPPV-om. Lokalizacija i lateralizacija kod kanalolitijaze prikazana je u tablici 3. Najčešće je bio zahvaćen desni stražnji polukružni kanal.

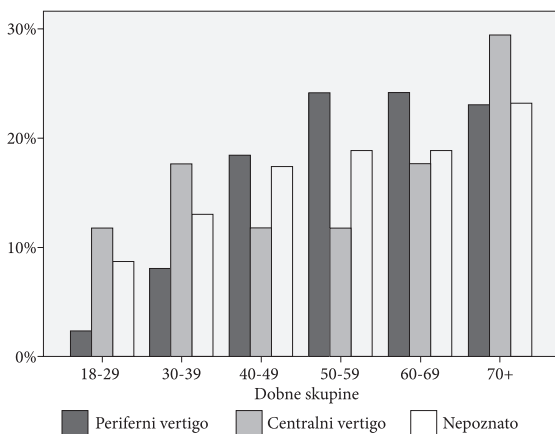
Podskupina centralnih vrtoglavica bila je zastupljena u 9,8% bolesnika, a srednje dob nastanka bila je 54,2 (SD 19,2) godine. Broj dana od nastanka simptoma do konzultacije neurologa prikazan je prema



Tablica 2. *Frekvencija dijagnoza vrtoglavica prema etiologiji i sindromu*

Podskupine vertiginoznog sindroma		N (%)
Periferni vertigo N = 87 (50.3%)	BPPV*	52 (30,1)
	Vestibularni neuritis	29 (16,8)
	Meniéreova bolest	5 (2,9)
Centralni vertigo N = 17 (9.8%)	Moždani udar	6 (3,5)
	Migrena	4 (2,3)
	Multipla skleroza/CIS <sup>†</sup>	2 (1,2)
	Vestibularna paroksizmija	1 (0,6)
	Moždani udar – pozicionalni vertigo	1 (0,6)
	Paraneoplastični sindrom	1 (0,6)
	Ostalo/nepoznato N = 69 (39.9%)	Ostalo
Nespecifični vertiginozni sindrom	25 (14,5)	
Nepoznato	16 (9,2)	
Fobični posturalni vertigo	3 (1,7)	

\*BPPV – benigni paroksizmalni položajni vertigo;

<sup>†</sup>CIS – klinički izolirani sindromSl. 1. *Raspodjela po dobnim skupinama i vertiginoznim sindromima*

pojedinih podskupinama u tablici 4. Pacijenti s BPPV-om bi se redovito rano javili u ambulante, ali 2 ih je došlo više od godinu dana nakon početka simptoma. Kontrolni pregled bio je moguć u 43,9% sudionika studije s najpovoljnijim ishodom u perifernoj podskupini sa 32,2% pacijenata „bez simptoma“ na kontrolnom pregledu. U centralnoj podskupini nije bilo pacijenata na kontrolnom pregledu s ishodom „bez simptoma“, ali na kontrolni je pregled došao samo mali udio pacijenata (23,5%). Nepoznati vertigo na kontrolnom pregledu imalo je 18,8% pacijenata „bez simptoma“.

Tablica 3. *Mjesto i lateralizacija kanalolitijaze u BPPV-u*

Polukružni kanal zahvaćen	N (%)
Desni stražnji	24 (46,2)
Lijevi stražnji	10 (19,2)
Horizontalni	3 (5,8)
Bez nistagmusa	14 (26,9)
Dvo – kanalni	1 (1,9)
<b>Ukupno</b>	<b>52 (100,0)</b>

Tablica 4. *Dani od nastupa tegoba do javljanja neurologu po podskupinama vertiginoznog sindroma*

Podskupina vertiginoznog sindroma	Dani nakon nastupa (srednja vrijednost i raspon)
Periferni vertigo	32 (0–756)
Centralni vertigo	22 (0–183)
Nepoznato/ostalo	149 (0–3195)

## RASPRAVA

U neurološkoj praksi opće bolnice bolesnici koji se javljaju zbog vertiginoznih tegoba dolaze redovito i učestalo. Od velike je praktične važnosti biti upoznat s raspodjelom specifičnih vertiginoznih sindroma u tih bolesnika.

Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da su vertiginozni sindromi predominantno periferni s najzastupljenijim BPPV-om. Po svim dostupnim relevantnim studijama BPPV je najčešći, ali istodobno u praksi slabo dijagnosticirani poremećaj. BPPV je uzrokovan otkinutim plutajućim otokonijama najčešće u stražnjem polukružnom kanalu, rjeđe u horizontalnom i prednjem (anteriornom) kanalu. Dijagnoza može biti postavljena iz detaljno ispitane anamneze, u kontekstu starije dobi bolesnika i tipičnim nastupom nagle vrtnje okoline, kada bolesnik ujutro ustane iz kreveta (ili se okrene u krevetu). Druga česta smetnja je inzistiranje bolesnika na samo određeno mijenjanje pozicije, npr. polijeganje u krevet ili okretanje u krevetu (češće u desnu stranu) uzrokuje kratkotrajno rotatorno okretanje okoline (10). Kada se primjerice bolesnikova glava okrene u desno u sjedećem položaju i zatim spusti preko ruba kreveta javi se rotatorno-vertikalni nistagmus koji udara prema desnom uhu, a nastaje nakon kraće latencije, također se javlja subjektivni osjećaj vrtoglavice – vrtnje okoline koji traje maksimalno 60 sekundi, ali najčešće 15–20

sekundi. Nakon postavljanja dijagnoze može se odmah pristupiti provođenju manevra za oslobađanje polukružnog kanala (sinonimi su Epleyev manevr, *canalith liberatory maneuver*) (20). Najčešće je zahvaćen desni stražnji polukružni kanalčić, u našoj seriji bolesnika u 46,2% što je sukladno ranije objavljenim radovima od npr. 54% bolesnika (21). Horizontalni kanal je zahvaćen u 5,8% bolesnika s BPPV-om i to je donekle manja zastupljenost u odnosu na ostale radove koji pokazuju prevalenciju od 10% (22, 23). Uzrok tome najvjerojatnije je nedostupnost Frenzelovih naočala u našoj studiji, budući da one pomažu pri detekciji diskretnog perifernog nistagmusa.

Vestibularni neuritis je drugi po učestalosti entitet u skupini periferno uzrokovanih vrtoglavica sa 16,8% bolesnika zahvaćenih tom bolešću. To je sindrom akutnog vestibularnog disbalansa koji je najvjerojatnije uzrokovan virusnom infekcijom vestibularnog živca (12). Klinički je to jedna od dramatičnijih kliničkih slika koje često pokreću hitne dijagnostičke postupke i hospitalizaciju. U stvari, neki bolesnici i moraju objektivno biti hospitalizirani zbog elektrolitskog disbalansa i stalnog povraćanja. Čak i tako dramatične kliničke slike ne smiju biti prepreka izvođenju najosnovnijih neurootoloških testova - ustanovljavanje poremećaja vestibulookularnog refleksa s Halmagyjevom testom koji je najpouzdaniji klinički test labirintne disfunkcije (24). Dijagnoza se može s visokom vjerojatnošću postaviti kada se nađe karakteristični tijek bolesti o pogledu neovisnim horizontalno-rotatornim nistagmusom i pozitivnim Halmagyjevom testom u kontralateralnu stranu od brze komponente nistagmusa.

Donekle neuobičajena klasifikacija vertiginoznih sindroma u „ostale“, „nespecifični vertiginozni sindrom“ i „nepoznato“ postavljena je iz paradigme ostalih kliničkih domena neurologije gdje se etiologija može puno preciznije utvrditi, ali naše je mišljenje da se takva paradigma može uporabiti i u kliničkoj neurootološkoj praksi. „Ostali“ vertiginozni poremećaji su uobičajeni kao entitet u našoj studiji i odgovorni su za 16,2% svih bolesnika. Tako visoka učestalost jednostavno odražava svakodnevnu situaciju gdje bolesnici koji u stvari imaju ostale somatske tegobe izražavaju svoje tegobe i kao vertiginozne. Skupina „nespecifični vertiginozni sindrom“ u našoj je studiji također učestala sa 14,5% slučajeva, ali i kao takva je često zastupljena u drugim studijama proisteklima iz tercijarnih centara (25).

„Nepoznato“ je peta po učestalosti skupina bolesnika sa 9,5% bolesnika. To je skupina koja najviše

zbunjuje kliničare kada bolesnici imaju povijest vertiginoznih smetnji, neurootološka dijagnostika je abnormalna, ali bolesnik ne pripada ni jednoj etiološkoj skupini. Tercijarni centri broje i do 4% takvih slučajeva (25). U suprotnosti s prijašnjim studijama koje pokazuju visoku učestalost od 15,9% (25) fobičnog posturalnog vertiga, u našoj seriji ti bolesnici nisu u tolikoj mjeri reprezentirani. Uzrok tome ponajprije treba tražiti u nezastupljenosti te dijagnoze u lokalnoj praksi i kratkom vremenu praćenja bolesnika.

Jedan sindrom i bolesnik zahtijevaju posebno isticanje. To je slučaj centralno uzrokovanog pozicijskog vertiga u 77-godišnjeg muškarca s naglim nastupom vrtoglavice i pozitivnim desnostranom Halmagyjevom testom. I u Dix-Hallpikeovom testu lijevim uhom dolje javio se nakon kratke latencije geotropni rotatorni nistagmus. Bila je prisutna i aksijalna ataksija i CT je pokazao ishemiju u lijevom okcipitalnom režnju. Centralni nasuprot perifernom pozicionalnom vertigu najpouzdanije se može dijagnosticirati kada se nađe prisustvo ostalih neuroloških ispada. U spomenutog je bolesnika ataksija bila prisutna, ali ponekad je razlika vrlo diskretna. Tada je potrebno minuciozno opažanje vrste i smjera nistagmusa. Najpouzdanije o pogledu ovisni nistagmus, vertikalni (*upbeat* i *downbeat*) nistagmus i čisti rotatorni nistagmus ukazuju na centralni uzrok vertiga (18).

Svjesni smo da je upućivanje bolesnika i specifična organizacija hitne službe u općoj bolnici kao i cjelokupna mreža zdravstvene zaštite različita između pojedinih zemalja. Takvo stanje se može shvatiti kao pogreška studije i nemogućnost preslikavanja rezultata u vlastitu praksu. Ne odbacujući takav stav napominjemo da je isto tako teško ekstrapolirati rezultate velikih incidentnih studija ili studija akademskih tercijarnih centara. Mala frekvencija kontrolnih vizita (43,9%) nije dopustila daljnje analize ishoda. Bolesnici s periferno uzrokovanim tegobama u 32,2% su se slučajeva potpuno oporavili.

Uspoređujući naše rezultate sa sličnim publikacijama iz naše zemlje uočava se velika razlika u zastupljenosti pojedinih entiteta (9). Smatramo da dijagnoza vertebrobazilarne insuficijencije, tako često spominjana u lokalnoj neurološkoj praksi, nema mjesta u svjetlu moderne neurološke prakse, pogotovo bez snažne dijagnostičke potpore. Spomenuti rad navodi zastupljenost BPPV-a samo u 3,5% bolesnika što je u suprotnosti s našim rezultatima i ranije objavljenim nama dostupnim studijama.

Rezultati naše studije vjerojatno se najbolje uklapaju u kontekst neurologa-kliničara s donekle ograničenim pristupom visokotehnoškim laboratorijskim pretragama.

## ZAHVALA

Zahvaljujem dr. Luciji Juvan na pomoći pri pripremi rada.

## LITERATURA

- Moulin T, Sablot D, Vidry E i sur. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. *Eur Neurol* 2003; 50: 207-14.
- Schappert SM, Nelson C. National ambulatory medical care survey: 1995-96 summary. *Vital Health Stat* 13. 1999:i-vi, 1-122.
- Davis A. The epidemiology of hearing and balance disorders. U: Luxon M, ur. *Textbook of audiological medicine*. London: M Dunitz, 2003, 89-99.
- Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: A population-based study. *Stroke* 2006; 37: 2484-7.
- Coker NJ, Coker RR, Jenkins HA, Vincent KR. Psychological profile of patients with Menière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1355-7.
- Eckhardt-Henn A, Breuer P, Thomalske C, Hoffmann SO, Hopf HC. Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness. *J Anxiety Disord* 2003; 17: 369-88.
- Grunfeld EA, Gresty MA, Bronstein AM, Jahan-shahi M. Screening for depression among neuro-otology patients with and without identifiable vestibular lesions. *Int J Audiol* 2003; 42: 161-5.
- Persoons P, Luyckx K, Desloovere C, Vandenberghe J, Fischler B. Anxiety and mood disorders in otorhinolaryngology outpatients presenting with dizziness: Validation of the self-administered prime-md patient health questionnaire and epidemiology. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 316-23.
- Titlić M, Tonkić A, Jukić I, Čapkun V, Aleksić-Shihabi A. Vertigo in neurological practice. *Acta Clin Croatica* 2007; 46: 305-9.
- Baloh RW, Sakala SM, Honrubia V. Benign paroxysmal positional nystagmus. *Am J Otolaryngol* 1979; 1: 1-6.
- Stedding S, Ing D, Brandt T. Horizontal canal benign paroxysmal positioning vertigo (h-bppv): Transition of canalolithiasis to cupulolithiasis. *Ann Neurol* 1996; 40: 918-22.
- Baloh RW. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1027-32.
- Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Foundation, inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 181-5.
- Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: A diagnostic challenge. *Cephalgia* 2004; 24: 83-91.
- The international classification of headache disorders: 2nd ed. *Cephalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
- Hufner K, Barresi D, Glaser M i sur. Vestibular paroxysmia: Diagnostic features and medical treatment. *Neurology* 2008; 71: 1006-14.
- Buttner U, Helmchen C, Brandt T. Diagnostic criteria for central versus peripheral positioning nystagmus and vertigo: A review. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 1-5.
- Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology* 1996; 46: 1515-19.
- Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the bppv with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42: 290-3.
- Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K, Kubo T. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2005; 64: 920-1.
- Choung YH, Shin YR, Kahng H, Park K, Choi SJ. 'bow and lean test' to determine the affected ear of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2006; 116: 1776-81.
- Prokopakis EP, Chimona T, Tsagournisakis M i sur. Benign paroxysmal positional vertigo: 10-year experience in treating 592 patients with canalith repositioning procedure. *Laryngoscope* 2005; 115: 1667-71.
- Halmagyi GM, Cremer PD. Assessment and treatment of dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 129-34.
- Brandt T DM, Strupp M. Vertigo and dizziness: Common complaints. London: Springer-Verlag, 2005.

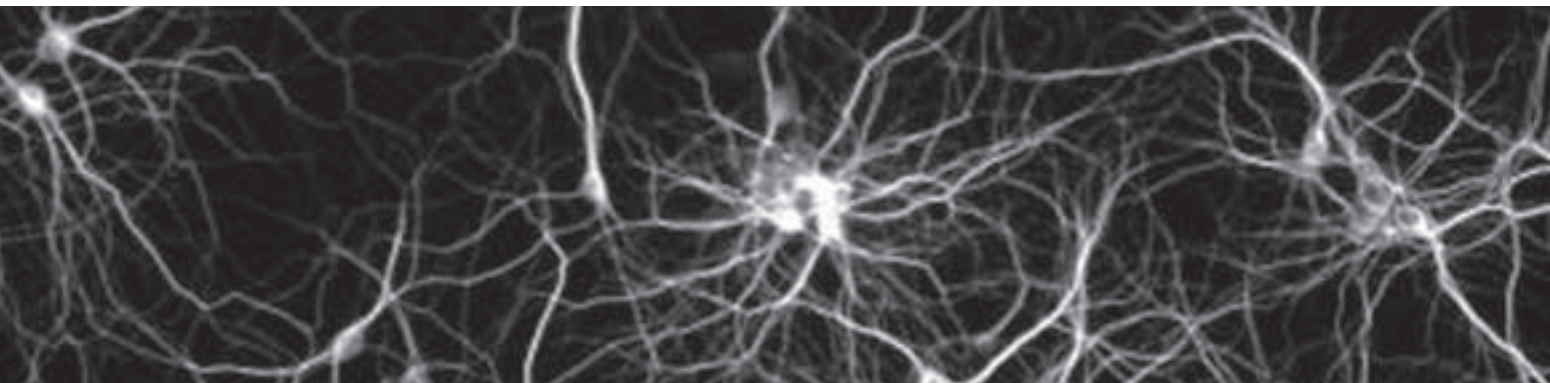
**Adresa za dopisivanje:** Slaven Pikija, dr. med., Odjel za neurologiju, Opća bolnica Varaždin, I. Meštrovića bb, 42000 Varaždin, Hrvatska; e-pošta: spikija@gmail.com

## Vertigo in hospital neurology outpatient clinic: a 12-month prospective study

**ABSTRACT** – The aim was to determine prospectively the frequency and clinical characteristics of vertiginous syndromes in a neurology outpatient clinic of a community hospital during one-year period with 6-month follow up. The study was carried out at Department of Neurology, Varaždin General Hospital, in Varaždin County, Croatia, with a catchment population of 180,000. Data were prospectively collected from one neurologist's practice during 12-month period with 6-month follow up (May 2007 – November 2008). During the study period, 1670 patients were examined and 173 (10.3%) of them complained of vertiginous symptoms (mean age 56, range 16-89 years; 113 (65.3%) females). Benign paroxysmal positional vertigo was most common, recorded in 52 (30.1%) cases, followed by vestibular neuritis in 29 (16.8%) and other etiology in 28 (16.2%) cases. Central forms of vertigo were present in 17 (9.8%) patients. The authors conclude that vertigo of peripheral origin, i.e. benign paroxysmal positional vertigo, is the most common type of vertiginous syndromes encountered in this secondary neurological practice. Since this diagnosis allows for rapid and effective relief of patient symptoms, it is crucial that the neurologist is trained in recognizing and treating this neuro-otologic entity.

**Key words:** neurology, vertigo, instability, benign paroxysmal positional vertigo, vestibular neuritis





# Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara

S. Šupe, Z. Poljaković, Lj. Kondić<sup>1</sup>, L. Unušić, D. Alvir

**SAŽETAK** - Neurovaskularne bolesti i moždani udar (MU) kao njihov terminalni stadij, treći su uzrok poba i smrtnosti suvremene populacije, vodeći uzrok invaliditeta i najčešći uzrok bolničkog liječenja, što ih čini predmetom interesa tisuća stručnjaka, kako s medicinskog tako i sa socio-ekonomskog aspekta. Niz istraživanja i suvremenih studija uz postojeće rizične čimbenike involvirane u nastanak MU upućuju na izrazitu povezanost stresa, posebno psihološki uzrokovanog stresa vezanog uz posao i nepovoljne socijalne uvjete s povećanjem rizika nastanka MU zbog nemogućnosti adekvatne prilagodbe na stresne situacije. Izloženost dugotrajnim, kroničnim stresorima te odgađanje ili potiskivanje fizičke reakcije na njih, lomi homeostatske mehanizme i moć čovjekove prilagodbe. Kod dugotrajne izloženosti stresu, uz fiziološki, psihološki i bihevioralni odgovor organizma, destruktivna snaga stresnih reakcija prenosi se na somatsku razinu promjenama neurotransmiterskog, hormonalnog i imunološkog odgovora s promjenom funkcije niza tkiva i organodovodeći do „degenerativne kaskade“ i nastanka morfoloških promjena, koje u konačnici dovede do povećanog rizika nastanka neurovaskularnih bolesti i MU.

**Ključne riječi:** moždani udar, stres

## UVOD

Psihofizički integritet čovjeka je rezultanta sinkrone interakcije i ekvilibrija između neuralnog, hormonalnog i imunološkog sustava organizma, a homeostazom nazivamo stanje unutarnje dinamičke ravnoteže između stimulirajućih i smirujućih neurokemijskih potencijala neophodnih za održavanje života. Alostazom se definira adaptivna sposobnost organizma da pojačava odnosno smiruje pojedine vitalne funkcije kao odgovor na različite vanjske i

unutarnje zahtjeve, prilagođavajući se novonastalim uvjetima (1). Alostaza je mogućnost postizanja stabilnosti putem stalnih promjena, a njezini primarni sustavi su hipotalamo-hipofizo-adrenalna osovina (HHA-osovina), simpatikoadrenalni te imunološki sustav. Kod zdravog čovjeka fiziološki

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

<sup>1</sup>Poliklinika za rehabilitaciju slušanja i govora SUVAG, Zagreb, Hrvatska

se mehanizmi lako i brzo prilagođavaju promjenama te "uključuju" i "isključuju" sinkronizirajući odgovor prema zahtjevima okoline. Slijedom navedenog, stres možemo definirati kao stanje unutarnje neravnoteže i narušene homeostaze organizma, odnosno ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava u prijetećoj situaciji i njen odgovor na tu neočekivanu promjenu i opasnost. Stres bi po Selyeu bio „nespecifičan biološki odgovor (fizički i psihički) na svaki neuobičajeni zahtjev koji nadilazi adaptivne sposobnosti organizma“ (2). Stres je individualna reakcija na stresor, rezultanta je interakcije okoline i njenih zahtjeva te osobe s njenim vlastitim sposobnostima, mogućnostima i ograničenjima.

Stres je „ekstremno fiziološko i emocionalno uzbuđenje koje osoba doživljava sa prijetećom situacijom“ i predstavlja mehanizam preživljavanja koji omogućuje organizmu brzu reakciju i oslobađanje dodatne energije za suočavanje s opasnošću ili za bijeg.

Reakcija na stres je i sastavni dio alostaze, jer svojim fiziološkim i bihevioralnim odgovorom omogućava preživljavanje u iznenadnoj opasnosti, a njezini glavni medijatori su isti oni koji sudjeluju u održavanju dnevnih ciklusa aktivnosti i mirovanja – HHA-os i simpatikoadrenalni sustav. Ona je korisna, poželjna i neophodna adaptivna reakcija koja ima za cilj izvući organizam iz stanja stresa i ponovo uspostaviti homeostazu.

Stresor, odnosno štetni agens ili podražaj koji uzrokuje stres, može biti fizički (izloženost buci, hladnoći, ekstremnom naporu, traumi, senzornoj deprivaciji), psihički (strah, tjeskoba, krivnja, tuga, "mobbing", frustracije) ili socijalni (gubitak posla, rat, velike ekonomske krize, rastava). Epidemijom XXI. stoljeća može se smatrati psihološki stres s pogubnim posljedicama na kardiovaskularni i neurovaskularni sustav, uz povećanje rizika nastanka kardijalnog infarkta i moždanog udara (3,4).

Postoji nekoliko tipova stresa koji se po trajanju i učestalosti dijele na:

- a) *Akutni stres* - najčešći oblik koji proizlazi iz pritisaka i zahtjeva iz neposredne prošlosti, aktualnih zahtjeva okoline te pritisaka i očekivanja od skore budućnosti. Rezultira fiziološkom reakcijom „borbe ili bijega“ kada se tijelo dovodi u stanje uzbune i pripravnosti da reagira ili se adaptira na iznenadnu promjenu i opasnost.
- b) *Epizodički akutni stres* - nastaje među osobama koje često proživljavaju i perpetuiraju akutne stresne situacije, čiji su životi tako nesređeni da

se ne znaju organizirati između vlastitih ciljeva i mogućnosti, često katastrofičnih pogleda na život

- c) *Kronični stres* - izloženost stresnim i iscrpljujućim situacijama tijekom dužeg razdoblja, osobito na poslu ili obiteljskom miljeu. Često je povezan s lošim socioekonomskim statusom, društvenom izolacijom, nemogućnošću kontroliranja i utjecanja na događaje, padom samopouzdanja, suicidalnim mislima
- d) *Posttraumatski stresni poremećaj – PTSP* - nastaje u situacijama izloženosti ekstremnom akutnom stresu koji reverberira godinama s permanentnom repetitivnom traumatskih iskustava - stresor perzistira unutar organizma

## NEUROTRANSMITERI U STRESU

U stresu je angažiran čitav niz neurotransmitera i hormona, preko ascedentnog monoaminergičkog sustava te preko hipotalamo-hipofizarno-adrenalne osovine (HHA-os). Ekscitatorni neurotransmiteri stresa koji su odgovorni za dobro osjećanje i motivaciju su kateholamini (adrenalin, noradrenalin), dopamin, serotonin, glutamat, endogeni opiodi, dok je glavni inhibitorni neurotransmiter GABA koja inhibira HHA-os. Noradrenalin (NA) se luči u lokusu ceruleusu te u nadbubrežnoj žlijezdi, a utječe na kardiovaskularnu aktivaciju, davanje elana, volje, motivacije, fokusirane pažnje. Započinje niz metaboličkih procesa u akutnom stresu koji omogućavaju veću raspoloživost energije vitalnim organima da izdrže neposrednu opasnost, organizam „izgara“. Pad razine NA u kroničnom stresu dovodi do umora, tromosti, pasivnosti te niza tjelesnih simptoma vezanih za poremećaj simpatičkog sustava. Važna je uloga tzv. "pacemaker" neurona u *n. raphe dorsalis* u organizaciji odgovora na akutni stres, posebno u hemodinamskim promjenama i ascendentnom odgovoru u akutnom stresu (4). Dopamin (DA) daje nigrostrijatalne projekcije od supstantije nigre do strijatuma uključene u motoričke aktivnosti, mezokortikalne projekcije od ventralnog strijatuma i n. akumbensa do prefrontalnog korteksa, amigdala, hipokampus, koje su povezane s pažnjom, memorijom, kondicioniranjem i motivacijom, dok su treće, hipotalamo-hipofizarne projekcije povezane s endorfinima u kontroli boli. Pad koncentracije DA u stresu dovodi do smanjenja ugođe, poremećaja koncentracije, sniženja praga reakcije na bol, pada motivacije, motiliteta. Uz navedeno, dolazi do pojave psihotičkih simptoma s paranoidnim idejama, osje-

ćajem progonjenosti, sumnjičavosti. Serotonin (5-HT) „hormon sreće“ odgovoran je za osjećaj ugođe, sreće, spokoja, zaštićenosti. Distribucija serotoninergičkog sustava je vrlo slična distribuciji noradrenergičkog sustava. Serotonin je odgovoran za niz psihičkih simptoma (intruzivne misli, strah, afektivna otupjelost, izbjegavajuće ponašanje), a pad njegove koncentracije dovodi do iritabilnosti, agresivnosti, nesаницe, depresivnosti, umora, impulzivnosti, suicidalnosti. Acetilholin (ACh) ima vodeću ulogu u procesu pamćenja, rasprostranjen je u korteksu i hipokampusu. Pad njegove koncentracije dovodi do autonomne disfunkcije, noćnih mora, sindroma demencije. Endogeni opiodi (endorfini) su uključeni u poticanje motivacije, ushita, odgovorni su za reaktivnost na bolne senzacije (oslobađanjem opioda u amigdala nastaje stresom uzrokovana analgezija), dok pad razine rezultira emocionalnom otupjelošću, gubitkom motivacije, nižim pragom osjetljivosti za bol. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter, proizvode ga neuroni u korteksu i hipokampusu, uključen je u brzu „point-to-point“ neurotransmisiju, potiče tzv. radnu memoriju. Disfunkcija u prometu glutamata u podlozi je mehanizma disocijacije u stresu te može biti uzrok disocijativne amnezije zbog hipokampalne disfunkcije. GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter, široko je rasprostranjen u obrambenom sustavu, interneuronima i drugim inhibitornim projekcijama te tonički inhibira obrambeni sustav. Stres oštećuje GABA-ergičku inhibiciju reduciranjem broja receptora i smanjenjem njihove osjetljivosti, dok benzodiazepini, alkohol i neurosteroidi, koji su GABA agonisti, moduliraju aktivnost GABA-receptora izazivajući anksiolizu, sedaciju, amneziju te inhibiciju HHA-osi (5,6).

Stres, dakle, započinje već u mislima i emocijama kao rezultanta odgovora organizma na stresor, potičući kaskadni slijed biokemijskih, neurotransmiterskih i neurohormonalnih reakcija koje započinju u limbičkom korteksu (amigdala, hipokampus), hipotalamusu, hipofizi s krajnjom rezultantom stimulacije nadbubrežne žlijezde (HHA-os) i pojačanim lučenjem adrenalina. Kod akutne reakcije na stres dolazi do koordiniranog simpatičkog pražnjenja s visceralnom i motornom reakcijom tipa „bijeg ili borba“. Stres prate uglavnom negativni osjećaji (ljutnja, strah, tuga, bijes), koji utječu na tjelesne funkcije putem autonomnog živčanog sustava (primarno uzbuđenje u akutnom stresu preko simpatičkog pražnjenja u fazi „alarma“, uz parasimpatičku „smirujuću“ aktivnost u fazi prestanka opasnosti, koja vraća tijelo u stanje ravnoteže) (7,8).

## REAKCIJE NA STRES

Akutni stres rezultira uniformnim fiziološkim odgovorom kojem je cilj trenutno reagirati na prijetuću opasnost putem ascedentnog monoaminergičkog sustava te pripremiti i adaptirati organizam da izdrži ugrožavajuću stresnu situaciju. U procesu adaptacije na stres, aktiviraju se kompleksni ponašajni i kognitivni odgovori i reakcije posredovane neuronalnom mrežom hipokampusu, mediodorzalnog talamusa, ventralnog strijatuma i prefrontalnog korteksa, preko kojih monoaminergički i kolinergički sustav modulira stimuluse i odgovore na stres.

Stres reakcijama se nazivaju sve fiziološke i psihološke promjene (biološki odgovor) te promjene u ponašanju (bihevioralni odgovor) koje se zbivaju u organizmu nakon izlaganja stresoru (4,9).

### 1) Fiziološke reakcije i fizički simptomi akutnog stresa:

- Porast krvnog tlaka
- Porast srčanog ritma, tahiaritmije i palpitacije
- Porast razine glukoze, porast razine kolesterola
- Ubrzano disanje
- Povećani koagulabilitet i viskozitet krvi uz aktivaciju trombocita
- Vegetativne reakcije s hladnim i vlažnim dlanovima, midrijaza
- Vazokonstrukcija površinskih arterija sa ciljem preusmjerenja cirkulacije k najvažnijim mišićima i pojačanom funkcijom vitalnih organa (u situaciji „borbe“ pojačan dotok krvi u gornje ekstremitete, a u reakciji „bijega“ pojačan protok u nogama)
- Sposobnost dilatacije krvnih žila oštećena
- Disfunkcija endotela i zadebljanje stijenki krvnih žila, „thickness“ – nastanak plaka
- Povećana propustnost krvno-moždane barijere za razne supstancije
- Digestija se zaustavlja (konstipacija ili proljev)
- Povećana mišićna napetost (čeljust i potiljak) što dovodi do glavobolje
- Reproductivni (seksualni) hormoni su suprimirani
- Smanjena je reakcija na bolne podražaje
- Izmijenjen je imunološki odgovor s pojačanom upalnom reakcijom

### 2) Psihičke reakcije na stres (emocionalne, kognitivne i bihevioralne)

- a) *Emocionalne*: ljutnja, strah, tjeskoba, potištenost, obrambenost, depresija, ogorčenost, nesаницa, preosjetljivost, iritabilnost, sin-



drom „burn out”, odgađanje, kriticizam, cizizam, osjećaj bespomoćnosti, beznada, bezvrijednosti, nerazumijevanja od strane okoline, gubitak apetita, prejedanje, gubitak seksualne želje, izoliranje i povlačenje, nesigurnost, nekritičnost

- b) *Kognitivne*: poremećaj pozornosti, koncentracije, memorije, promjene u prosuđivanju i kritičnosti, loša percepcija osobnosti
- c) *Biheviornalne*: ovisnički oblici ponašanja - ekstremno pušenje, povećana konzumacija alkohola, lijekova i droga, povećano uzimanje hrane bogate ugljikohidratima i masnoćama („fast food“), zanemarivanje odgovornosti, površno obavljanje obveza, nemotiviranost za posao, zanemarivanje osobne higijene, onihofagija, fizički inaktivitet i sedentarnost.

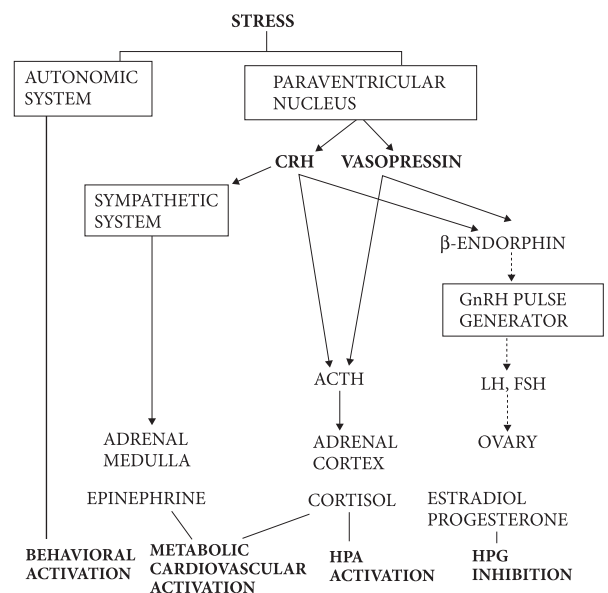
## PATOFIZIOLOGIJA I NEUROLOŠKE OSNOVE STRESA

Po Selyevom modelu općeg adaptacijskog sindroma u akutnoj reakciji na stres, nakon inicijalne faze alarma s promptnom reakcijom uzbune tipa „fight or flight“ putem ascendentnog monoaminergičkog i kolinergičkog sustava u kojoj organizam „izgara“, slijedi faza adaptacije na stres s dugotrajnom reakcijom putem HHA-osi. U prvoj fazi adaptacije, fazi otpora, uključuju se kompleksni emocionalni, kognitivni i biheviornalni odgovori posredovani neuronskom mrežom hipokampusa, mediolateralnog talamusa, strijatuma, prefrontalnog korteksa, limbičkog sustava. Kateholamini stvoreni tijekom faze „alarma“ stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRF, vazopresina i drugih neuropeptida, koji stimuliraju hipofizu na lučenje prolaktina i ACTH. ACTH potiče suprarenalnu žlijezdu na sekreciju antistresnog steroidnog hormona kortizola, koji „feed-back“ inhibicijom inhibira kateholamine i sve neurohormone HHA-osi preko glukokortikoidnih receptora, preuzimajući tako „zaštitnu“ funkciju i smirivanje organizma vraćanjem pobuđenih funkcija u normalu (4). Sekrecija glukokortikoida tijekom akutnog stresa je adaptivna reakcija organizma. Steroidni hormoni potiču glikogenolizu, lipolizu, proteolizu i glukoneogenezu (mobiliziraju energetske molekule iz njihovih skladišta) te blokiraju uskladištenje energije u tkiva koja trenutno nemaju povećane energetske potrebe, povećavajući zajedno s kateholaminima srčano-krvožilni tonus čime pospješuju dostavu energije aktiviranim mišićima (u situacijama pri-

preme za „borbu“ mišićima ruku, a u situaciji „bjege“ mišićima donjih ekstremiteta).

Glukokortikoidi inhibiraju dugoročni anabolizam (to bi u hitnom stanju bila rasipnost!), uključujući i procese rasta, zarastanja tkiva i seksualne funkcije vezane uz razmnožavanje, te preuzimaju ključnu ulogu u održavanju imunološkog odgovora. Glukokortikoidi, dakle, sudjeluju u održavanju alostaze osiguravajući dostupnost energetske rezervama organizma i potičući prehranu stanica. Njihova pretjerana aktivnost, zbog opetovane aktivacije HHA-osi, dovodi do porasta razine inzulina te pojačanog odlaganja masti (stanje alostatskog opterećenja). Navedenim promjenama se pospješuje proces razvoja ateroskleroze i hipertenzije, čime organizam čine podložnijim nastanku infarkta miokarda i moždanog udara (5,10).

Spora reakcija HHA-osi ima, dakle, za cilj ugasiti simpatičku aktivaciju potaknutu stresom čim prođe neposredna opasnost adaptacijom na stres, uz postupno smirivanje i vraćanje pobuđenih funkcija u normalu. Uz to dolazi i do takozvane „sintoksične“ reakcije sučeljavanjem sa stresorom i pokušajem uspostave modela koegzistencije.



Sl. 1. Shematski prikaz centralnog odgovora na stres kao rezultante aktivacije HHA-osi uz supresiju HH-ovarijske osovine (Ferin M. Stress and reproductive cycle. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1768-74.)

Druga faza adaptacije ili faza iscrpljenosti u kojoj dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama, nastaje u slučajevima kada je stresor prejak, opetovan ili ako stres predugo traje. Visoka razina i dugotrajna kontinuirana sekrecija kortizola dovodi do tzv. „degenerativne kaskade“ s

oštećenjem neurona i atrofijom u području hipokampusa što rezultira gubitkom pamćenja i razvojem sindroma demencije. Hipersenzitivnost glukokortikoidnih receptora dovodi do pojačane „*feed-back*“ inhibicije kortizola (11). Kao posljedica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti što dovodi do perzistencije kroničnog stresa, nastankom „*burn-out*“ reakcija, niza psihosomatskih bolesti te posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). U bolesnika s PTSP-om burnije su i vegetativne reakcije (poremećaj spavanja, povećana frekvencija srca, porast tlaka, poremećaj apetita, pojačan motilitet crijeva), pojačan je prolaktinski odgovor na stres (spolna disfunkcija, izostanak menstruacije, impotencija) te u konačnici nema oporavka i povratka na stanje prije stresa, „*stresor*“ perpetuira kroz tzv. „*flash-back*“. Neki tjelesni sustavi doživljavaju „*tkivno iscrpljenje*“ koje nastaje u situacijama prevelikog oslobađanja neurotransmitera iz jedne stanice, tako da prihvatna stanica nema dostatno receptora za vezivanje oslobođenih neurotransmitera. Obje stanice kompenziraju novonastalo stanje smanjenjem lučenja i smanjenjem prihvaćanja tog neurotransmitera. To se u organizmu reflektira na način da se neki organski sustavi „*zakoče*“ u „*on*“ poziciji npr. kontinuiranog otpuštanja dodatnog šećera i masnoća u krvotok uz porast krvnog tlaka, potencirajući time nastanak arterijske hipertenzije, dijabetesa, hiperlipoproteinemije, a time i razvoja ateroskleroze. Neki se pak tjelesni sustavi „*zakoče*“ u „*off*“ poziciji što dovodi do npr. kontinuiranog suprimiranja seksualnih hormona sa smanjenjem libida, izostankom menstruacije ili pak do pada imunološkog odgovora i veće podložnosti infekcijama. Neki organski sustavi kontinuirano fluktuiraju između „*on*“ i „*off*“ pozicija rezultirajući iregularnim srčanim ritmom, izmjenom proljeva i zatvora i sl. (4,11). Dugotrajna i kronična aktivacija HHA-osi može dovesti do pseudo-Cushingova sindroma sa centralno uzrokovanom pretilošću, dijabetesom, povišenim krvnim tlakom (permissivni učinak kortizola na kardiovaskularnu akciju simpatikomimetskih amina), dok je metabolički X sindrom ekstremni oblik toga stanja s inzulinskom rezistencijom i akceleriranim razvojem ateroskleroze.

Iz navedenog je razvidno da izloženost dugotrajnim, kroničnim stresorima te odgađanje ili potiskivanje fizičke reakcije na njih slama homeostatske mehanizme i moć prilagodbe organizma. Naime, kod dugotrajne izloženosti stresu, uz fiziološki, psihološki i bihevioralni odgovor organizma, destruktivna snaga stresa se prenosi na psihosomatsku razinu pokrećući somatski odgovor na stres

promjenama neurotransmiterskog, neurohormonalnog i imunološkog sustava. To dovodi do promjena funkcije niza organa i organskih sustava kako je naprijed navedeno, što u konačnici rezultira bolešću (12).

Za razliku od naših predaka u kojih je stres i osjećaj ugroze bio primarno tjelesne prirode, stres populacije XXI. stoljeća je pretežno psihološki (mentalni i emocionalni). Tako u današnjeg čovjeka, potiskivanje fizičke, tjelesne reakcije koja se javlja kao odgovor na suvremene životne, poglavito mentalne, emocionalne i socijalne izazove (osobito na radnom mjestu), a koje je istovrsno reakcijama na osjećaj tjelesne ugroze u pračovjeka, dovodi do epidemije kardiovaskularnih i neurovaskularnih bolesti i povećanog rizika za razvoj moždanog udara (13).

## MOŽDANI UDAR I STRES

Visoka prevalencija i incidencija neurovaskularnih bolesti mogu se smatrati epidemijom suvremene populacije. Moždani udar (MU), kao njihov terminalni stadij, treći je uzrok pobola i smrtnosti, vodeći uzrok invaliditeta i najčešći uzrok bolničkog liječenja. To ga čini predmetom interesa stručnjaka s različitih područja, kako s medicinskog (preventivnog, terapijskog i dijagnostičkog) tako i sa socijalnog i ekonomskog aspekta (9,14). Akutni moždani udar je naglo nastali fokalni poremećaj moždane funkcije uzrokovan poremećajem cerebralne cirkulacije ili stanja u kojima protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za glukozom i kisikom, što dovodi do njihova oštećenja i razvoja neurološkog deficita. Klasična je podjela moždanog udara na ishemijski (85%) i hemoragijski (intracerebralno krvarenje 10%, subarahnoidno krvarenje 5%), uz niz podtipova, slijedeći suvremene klasifikacije moždanog udara, poput kriterija TOAST. Poznat je čitav niz rizičnih čimbenika involviranih u nastanak MU, a koji podrazumijevaju biološke, patološke i sociohigijenske pojave koje dovode do promjena na stijenkama krvnih žila, uz razvoj patofizioloških mehanizama odgovornih za nastanak MU. Uz nepromjenjive rizične čimbenike na koje se ne može utjecati (dob, spol, rasna pripadnost, genetski čimbenici, obiteljska anamneza, ranije preboljeli MU ili TIA), čitav je niz promjenjivih rizičnih čimbenika. Među njima su ateroskleroza kao vodeći rizični čimbenik, potom arterijska hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija, kardijalne bolesti, poremećaj srčanog ritma, koagulopatije, ateromatoza karotidnih arterija, pretilost,

hiperuricemija, homocisteinemija, upalne promjene, hormonska terapija te rizični čimbenici vezani uz stil življenja: pušenje, konzumiranje alkohola, droga, sedentarnost, smanjena fizička aktivnost, stres (3,15,16).

Niz suvremenih studija ukazuje na izrazitu povezanost stresa, osobito psihološkog stresa vezanog uz posao i uz nepovoljne socioekonomske uvjete s povećanjem rizika nastanka MU zbog nemogućnosti adekvatne prilagodbe na aktualne stresne situacije (8). Još prije 10-tak godina Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je stres na poslu svjetskom epidemijom, a zbog produbljivanja globalne krize, nezaposlenosti i socijalne neizvjesnosti u uvjetima današnje recesije, stres vezan uz posao dodatno se i povećao. Prema nekim studijama 50-60% svih izgubljenih radnih dana nastaje kao posljedica stresa na radnom mjestu, a stres je istodobno „krivac“ i za preko 5 milijuna nesreća godišnje na radnom mjestu. Uz „*mobbing*“ kojim se determinira psihoteror i zlostavljanje na radnom mjestu zbog loših međuljudskih odnosa, prolongirani stres dovodi do sindroma „*burn out*“ s razvojem potpune emocionalne iscrpljenosti i podložnosti razvoju niza kroničnih zdravstvenih tegoba, koje povećavaju rizik razvoja moždanog udara (9,13). Najnovija studija objavljena koncem 2009 god. koja je provedena na 6.553 japanskih radnika (3.190 muškaraca i 3.363 žena) ukazala je na dvostruko veći rizik nastanka MU među radnicima izloženijim stresnijim poslovima u odnosu na one s manjom odgovornošću i manjim stresom na radom mjestu, uz povećani rizik fatalnog ishoda pretrpljenog MU (17).

Razvidan je i porast udjela sve mlađe i radno aktivne populacije s nastankom MU kao posljedice stresom inducirane patofiziološke kaskade. Iako još nije s potpunom sigurnošću izdvojen kao nezavisan rizični čimbenik za MU, stres je usko povezan s nizom dokazanih RČ čimbenika odgovornih za nastanak MU. Kao što je već navedeno, kod dugotrajne izloženosti stresu, destruktivna snaga stresnih reakcija prenosi se na somatsku razinu promjenama neurotransmiterskog, hormonalnog i imunološkog odgovora s promjenom funkcija niza tkiva i organa dovodeći do „degenerativne kaskade“ s razvojem morfoloških promjena od stanica do organskih sustava (9,11).

U stresu, djelovanjem navedenih sustava dolazi do porasta krvnog tlaka, porasta glukoze u krvi, porasta kolesterola, povećane hemokoncentracije i viskoziteta s promjenama koagulabiliteta krvi uz aktivaciju trombocita, što sve zajedno dovodi do povećanog rizika nastanka ateroskleroze te posli-

jedičnih aterosklerskih incidenata. Neka istraživanja upućuju da kronični disfunkcionalni odgovor na stres može uključivati glavobolju migrenskog tipa, arterijsku hipertenziju i sistemsku aktivaciju trombocita (hiperkoagulabilno stanje). Ta tri stanja tvore abnormalnu fiziološku trijadu koja opstoji kao zaseban entitet i može doprinijeti nastanku akutnog MU (4). Čest je poremećaj srčanog ritma uz povećanje proaritmogenog potencijala u stresu s povećanjem rizika od tromboembolijskih incidenata. Zbog prolongirane konstrikcije unutarnje stijenke arterija s oštećenjem dilatacije krvnih žila dolazi do disfunkcije endotela, što doprinosi postupnom zadebljanju stijenke arterija („*tickness*“) te nastanku i povećanoj vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka s povećanim potencijalom za razvoj tromboza i tromboembolijskih incidenata, koji su najčešći uzrok moždanog infarkta. Povećava se propusnost krvno-moždane barijere za niz tvari, poremećen je imunološki odgovor organizma sa sklonošću upalnim reakcijama (važna uloga u nastanku plaka). Stresom uzrokovane promjene ponašanja dovode do raznih oblika ovisničkog ponašanja (pušenje, alkohol, droge) uz neredovitu i neadekvatnu prehranu sa sklonošću konzumiranja hrane bogate mastima i ugljikohidratima („*fast food*“). To uz sedentarnost i nedostatnu fizičku aktivnost također doprinosi povećanju rizika od nastanka MU (6). Jednako je tako povećan rizik nastanka MU s fatalnim ishodom ili lošiji ishod oporavka nakon MU u pacijenata koji su proživljavali psihološki stresne situacije u odnosu na one koji su navodili stanje s manjom ekspozicijom stresu ili manjim osobnim doživljajem stresa, kao što je to 2003. god. pokazala *Copenhagen City Heart Study* te potvrdila najnovija SAHL-SIS studija Švedana objavljena 2009. godine (18). Studija je ukazala na psihološki stres i osobni doživljaj psihološkog stresa kao nezavisan rizični čimbenik u nastanku ishemičkog MU, posebno moždanog udara u opskrbnim područjima velikih krvnih žila (LVD), malih krvnih žila (SVD) i kriptogenog tipa MU po kriterijima TOAST (19,20). Uz kompleksne učinke psihološkog stresa na povećanje rizika nastanka MU putem rizičnog ponašanja (pušenja, sedentarnosti, socioekonomskog učinka na tip prehrane) uz perzistirajuću aktivaciju simpatičkog živčanog sustava i HHA osi s posljedičnim porastom tlaka, hormonskim i metaboličkim promjenama, istaknut je i direktni učinak psihološkog stresa na funkciju endotela, inflamaciju, ateroskleroze i hemostazu (21). Studija provedena na području Hrvatske među ratnim stradalnicima u prognaničkim centrima o utjecaju psiholoških i socioekonomskih čimbenika na porast rizika za razvoj MU, ukazala je na značajno

veći udio arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije, pretilosti, posebno u mlađoj dobnoj skupini uz porast ukupnog rizika za MU u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije prošla psihološku torturu (22).

Istraživanje koje su proveli istraživači na *University of Cambridge* 2007. god. nakon praćenja preko 20 000 ispitanika tijekom 7 godina s oko 100 000 stresnih događaja, među kojima ih je 452 doživjelo MU, ukazuje na to da je rizik razvoja MU bio za 24% niži među onima koji su se bolje nosili sa stresom i problemima. Zaključak istraživača nakon provedenog istraživanja je bio da „navedeni rezultati ukazuju na mogućnost da se poboljšanjem sposobnosti adekvatnog reagiranja u stresnim situacijama, može poboljšati vaskularno zdravlje populacije“ (13,14). Rezultati navedenih studija, a posebno studije japanskih istraživača provedene 2009. god., ukazuju na neophodnost dodatnih istraživanja kako bi se psihološki stres kojemu je suvremeni čovjek osobito izložen, razmotrio kao nezavisan rizični čimbenik u nastanku moždanog udara te preporučilo provođenje adekvatnih mjera edukacije populacije sa ciljem njegove prevencije.

## LITERATURA

1. Sterling P, Eyer J: Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. U: Fisher S, Reason JT, ur. *Handbook of Life Stress, Cognition, and Health*. Chichester: Wiley, 1988, 750.
2. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Hum Stress* 1975; 2: 37-44.
3. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS i sur. Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology* 2005; 64: 1888-92.
4. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33-44.
5. Eggers AE. A chronic dysfunctional stress response can cause stroke by stimulation platelet activation, migraine and hypertension. *Med Hypotheses* 2005; 65: 542-5.
6. Goetzel RZ, Anderson DR, Whitmer RW, Ozminkowski RJ, Dunn RL, Wasserman J. The relationship between modifiable health risks and health care expenditures: an analysis of the multi-employer HERO health risk and cost database. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 843-54.
7. May M, McCarron P, Stansfeld S i sur. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002; 33: 7-12.
8. Surtees PG, Wainwright NV, Luben RN i sur. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. *Neurology* 2008;70: 788-94.
9. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RL i sur. Adaptation to social adversity is associated with stroke incidence: evidence from the EPIC-Norfolk prospective cohort study. *Stroke* 2007; 38: 1447-53.
10. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2156-62.
11. McDonald R, Craig LA, Hong N. Enhanced cell death in hippocampus and emergence of cognitive impairments following a localized mini-stroke in hippocampus if preceded by a previous episode of acute stress. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2197-09.
12. Lyford J. Psychological stress may influence stroke risk. *BMC Med* 2009; 7: 53.
13. Nielsen NR., Kristensen TS, Schnohr P i sur. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 481-91.
14. Savadi-Oskouei D, Sadeghi-Bazargani H, Mohammadzadeh L. Can experiencing stressful life events be a risk factor of stroke? *J Med Sci* 2009; 9: 280-83.
15. Öhlin B, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004; 25: 867-73.
16. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N i sur. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics* 2009; 50: 563-9.
17. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y i sur. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo study of the elderly. *Stroke* 1998; 29: 1341-46.
18. Tsutsumi K, Kayaba K, Ishikawa S. Prospective study on occupational stress and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2009; 169: 56-61.
19. Truelsen T, Nielsen N, Boysen G i sur. Copenhagen City Heart Study : Self-reported stress and risk of stroke. *Stroke* 2003; 34: 856-86.
20. Jood K, Redfors P, Rosengren A i sur. Self-perceived psychological stress and ischemic stroke: a case-control study. *BMC Med* 2009, 7: 53.
21. Medin J, Nordlund A, Ekberg K. Sick-leave, disability pension and health-care-seeking be-

- haviour prior to stroke, among people aged 30-65: a case control study. *Brain Injury* 2007; 21: 457-63.
22. Kadoić D, Demarin V, Kadoić M i sur. Influence of prolonged stress on risk factors for cerebrovascular disease. *Coll Antropol* 1999; 23: 213-19.

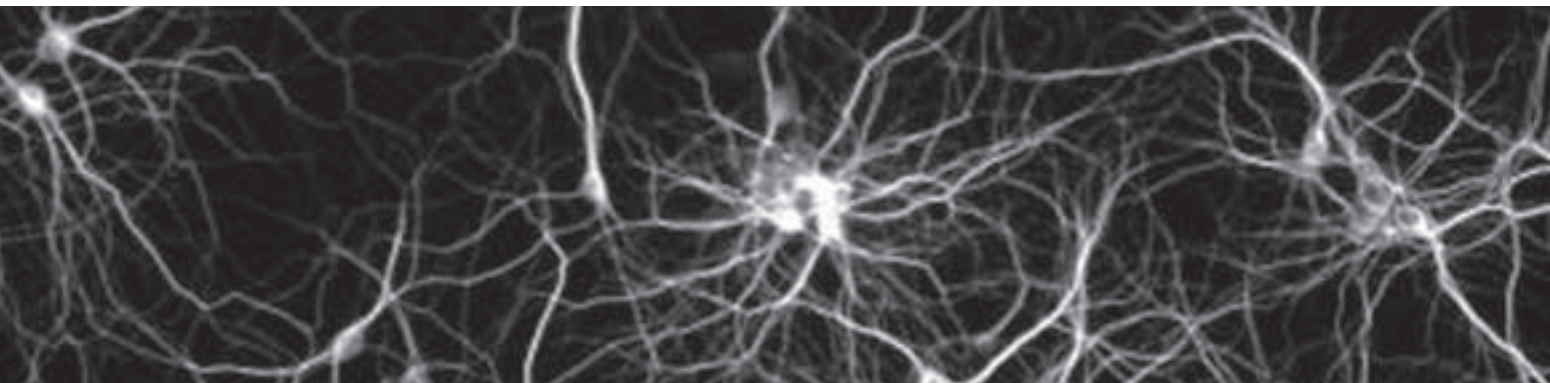
---

**Adresa za dopisivanje:** Prim. dr. sc. Svjetlana Šupe, dr. med. Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: ssupe2@hotmail.com

## Neurological basis of stress and stroke risk

**ABSTRACT** – Neurovascular diseases and stroke as their terminal stage currently are the third cause of mortality and morbidity in the population and the leading cause of disability and hospitalization. That is the reason for the great interest of thousands of experts in the research in all related fields, from medical and social to economic aspects of stroke. Recent studies show that besides common stroke risk factors there is strong association between stress, psychological stress in particular, and an increased stroke risk in terms of maladaptation to stressful situations. Exposure to permanent, chronic stressors and suspended or delayed physical reactions may break homeostatic mechanisms and power of adaptation and stress managing. After physiological, psychological and behavioral response of the body to prolonged and chronic stress, destructive power of stress reactions translates to the somatic level by changing the neurotransmitter, hormonal and immune responses, modifying and impairing organ functions. Eventually, this leads to a “degenerative cascade” and morphological changes, thus additionally elevating the risk of stroke.

**Key words:** stress, stroke risk



# Vrtoglavica - prvi simptom idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija

V. Nesek-Mađarić, V. Djaković, N. Svilokos Brataljenović

**SAŽETAK** - Idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija je autosomno dominantna progresivna bolest za sada nepoznatog genskog lokusa. Prvi simptomi se najčešće javljaju od 3. do 5. dekade života i uglavnom su vezani za ekstrapiramidne ispade ali mogu prethoditi ili slijediti kognitivne smetnje, smetnje ponašanja kao i piramidni ispadi. Neuroradiološki nalaz mozga pokazuje simetrične kalcifikacije bazalnih ganglija a mogu se vidjeti subkortikalno supra- i intratentorijalno. Obrada nije ukazala na poznate uzroke poremećaja metabolizma kalcija kao što su hipo- ili pseudoparatiroidizam, a isključena je i neuroferitinoza. Bolest je progresivna i slabo reagira na uobičajenu terapiju ekstrapiramidnih poremećaja.

**Ključne riječi:** idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija, Fahrova bolest, hipoparatiroidizam, ekstrapiramidni sindrom, demencija

## UVOD

Idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija je rijetka autosomno dominantna bolest koja nakon urednog djetinjstva i mladosti prve simptome pokazuje u srednjoj životnoj dobi između 30. i 60. godine života. Simptomi su najčešće iz kruga ekstrapiramidnih poremećaja tipa smetnji ravnoteže, koordinacije pokreta, nevoljnih kretnji, disfonije, disfagije, Parkinsonovog sindroma, smetnji ponašanja i kognicije do razine demencije. Mogu se javiti i piramidni ispadi, epileptički napadaji raznih tipova. U obiteljskoj anamnezi se nađu slični poremećaji. Dob pojavljivanja simptoma i njihov intenzitet variraju od obitelji do obitelji (1-4). Neuroradiološki se najčešće vide simetrične kalcifikacije u bazalnim ganglijima, subkortikalno supra-

i intratentorijalno. Atrofija korteksa mozga, dilatacija ventrikularnog sustava može se vidjeti zajedno s kalcifikacijama. MR mozga često ukazuje na heterogene lezije koje su vjerojatno rezultat reaktivne glioze ili degenerativnih promjena moždanog tkiva unutar kalcificiranih područja. Rijetko se viđaju članovi obitelji s pozitivnom kliničkom slikom na idiopatsku obiteljsku kalcifikaciju bazalnih ganglija, a bez pozitivnog nalaza kalcifikata u njima (2,5). Poznati poremećaji metabolizma kalcija s posljedičnom hiperkalcemijom kao hiperparatiroidizam, otrovanje D vitaminom, tireotoksikoza, feokromocitom, insuficijencija nadbubrežne žlijez-

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

de, maligna bolest, obiteljska hipokalcemična hiperkalcemija su odsutni (6). Vjerojatnost nasljeđivanja je 50% i za sada nema metode prenatalnog dokazivanja nasljednosti. Genska obrada ukazuje na heterogenski uzrok, jer je tek kod jedne obitelji nađena povezanost na kromosom 14q lokus IBGC1, dok kod drugih obitelji to nije nađeno (7, 8). Patohistološki se radi o koncentričnim depozitima kalcija u malim i srednje velikim kapilarama s difuznom gliozom oko većih depozita.

Kalcifikati se vide i u citoplazmi glioznih i živčanih stanica, ali bez signifikantnog propadanja živčanih stanica (6). Kriteriji za postavljanje dijagnoze su: 1. bilateralne kalcifikacije u bazalnim ganglijima - neuroradiološki nalaz, 2. progresivna neurološka disfunkcija, 3. pozitivna obiteljska anamneza (neurološki, kognitivni, psihijatrijski poremećaj i neuroradiološki nalaz kalcifikacija u središnjem živčanom sustavu), 4. uredni nalazi biokemijske obrade, 5. odsustvo infektivnog, traumatskog ili toksičnog uzroka kliničkog stanja. Dijagnoza se može postaviti u odsustvu samo jednog od prva dva kriterija. Za kriterije navedene pod točkama 4 i 5 potrebno učiniti laboratorijsku obradu seruma i likvora što uključuje: SE, KKS, CRP, Fe, Cu, jetrene i bubrežne probe te serumsku koncentraciju Ca, P, Mg, alkalnu fosfatazu, kalcitonin i PTH. Može se učiniti Ellsworth Howardov test opterećenja sa 200 U PTH koji je pozitivan ako se ekskrecija AMP poveća za 10-20 puta. Analiza likvora mora isključiti upalu izazvanu bakterijama, virusima ili parazitima. Od patoloških nalaza u likvoru kod IOKBG se mogu javiti samo blago povišene vrijednosti proteina. Terapija bolesti je simptomatska.

## PRIKAZ BOLESNIKA

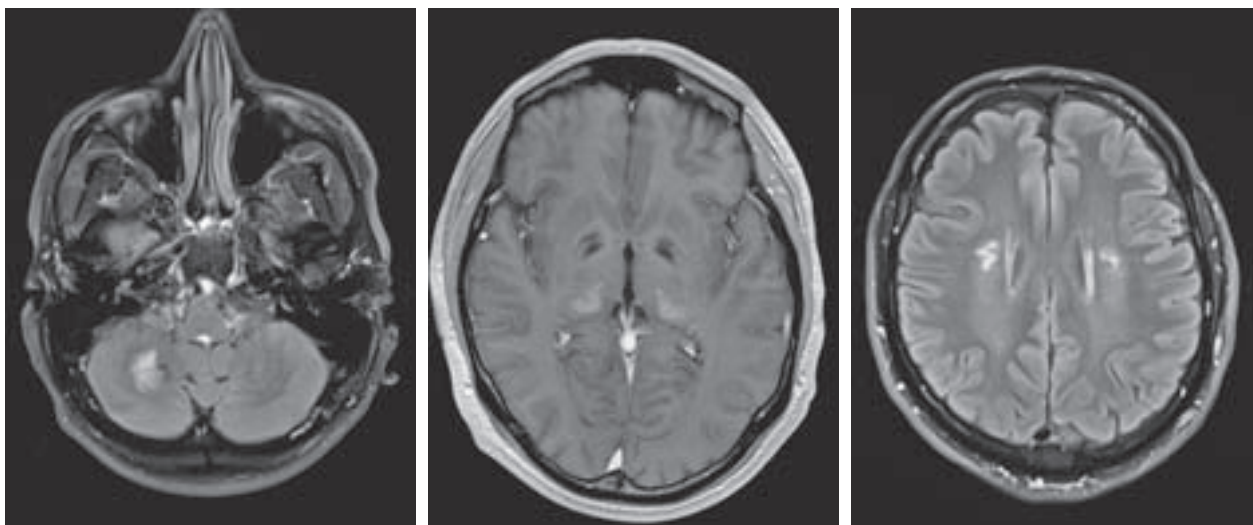
Bolesnik, arhitekt, bez djece, u dobi od 35 godina je prije 2 godine obrađivan urološki zbog infekcije klamidijom i mikoplazmom, liječen azitromicinom. Inače dobrog zdravlja do unatrag 1 mj. kada se javio liječniku zbog akutnih vrtoglavica. Tužio se i na povremene difuzne glavobolje koje su zadnje vrijeme učestalije. ORL obrada ukazala je na neuronitis vestibularis. Smetnje su potrajale zbog čega je učinjen MR mozga na kojem su nađene hipo- i hiperintenzivne sjene supra- i infratentorijalno zbog čega je upućen na neurološku obradu. Povremeno ekscesivno konzumira alkohol. Hospitaliziran je dogovorno radi detaljne neurološke obrade.

Obiteljska anamneza ukazuje da stric i tetka po ocu boluju od Parkinsonove bolesti. Majka boluje od

Alzheimerove bolesti, a na učinjenom CT mozga ima atrofiju, bez kalcifikacije bazalnih ganglija. Otac bolesnika, koji je nakon sina također obrađen na ovoj klinici, je u dobi od oko 35. godine imao vertiginozne smetnje koje su se djelomično smirile nakon dužeg bolovanja i prelaska na lakše radno mjesto. I dalje navodi smetnje ravnoteže kod naglih kretnji na što se s godinama adaptirao. Klinička obrada oca pokazala je također jasnu sliku ekstrapiramidnog sindroma sa smetnjama posturalnih refleksa, blažim tremorom ruku, više lijevo, te povišenim tonusom mišića po ekstrapiramidnom tipu. Neuroradiološka obrada ukazala je na postojanje ishemijske cerebrovaskularne bolesti uz stariju postmalacijsku leziju temporoparijetalno lijevo, jače izražene difuzne atrofične promjene, ali bez kalcifikata u bazalnim ganglijima. EEG nalaz oca je difuzno dizritmički promijenjen s učestalim paroksizmalnim tendencijama.

Neurološki nalaz našeg bolesnika je osim blaže trunkalne ataksije bio uredan. Bolesnik je pokazivao izvjesna odstupanja u ponašanju tipa nedistaniranosti te je učinjeno i psihologijsko testiranje a nalaz je ukazivao na natprosječno intelektualno funkcioniranje uz poteškoće na vizuoperceptivnoj organizaciji te umjerene reaktivne anksiozno-depresivne promjene. Uredni laboratorijski nalazi bili su: SE, KKS, koagulogram, lipidogram, jetreni testovi, testovi bubrežnih funkcija, K, Na, P, Mg, Cu serum/urin, elektroforeza i imunoelektroforeza serumskih proteina, feritin, B12, folna kiselina, alkalna i kisela fosfataza, T4, TSH, PTH, laktat, piruvat, laktat/piruvat omjer, metabolizam masnih kiselina dugih lanaca, kompletan likvor uključivo hTAU Ag, fosfo TAU, beta-amiloid, serum i likvor parazitološki, HIV, tbc, molekularna obrada na spinocerebelarnu ataksiju. Granično patološki bili su nalaz bilirubina 24 (norm. 3-20 umol/L), Fe 35 (norm. 11-32 umol/L), UIBC 10 (norm. 25-50 umol/L), TIBC 45 (norm. 48-79 umol/L), proteini u likvoru 0,41 (norm. do 0,37 g/L). Radi isključenja eventualnih emboličkih, naknadno kalcificiranih, cerebralnih incidenata učinjen je ultrazvuk srca, arterija karotidnog i vertebrobasilarnog sliva koji su bili uredni kao i rtg srca i pluća te EKG. U neurofiziološkoj obradi bili su patološki elektroencefalogram (difuzno dizritmički promijenjen frontocentrottemporalno s paroksizmalnim tendencijama na metode provokacije) i somatosenzorni evocirani potencijali tibijalnih živaca (smetnje provođenja - znak oštećenja mijelinskih ovojnica iznad razine poplitealne jame).

Učinjena je dodatna neurološka obrada kojom se na CT mozga prikažu masivni kalcifikati cerebe-



Sl. 1. MR mozga: lezije različitog denziteta i kalcifikacije u bazalnim ganglijima i cerebelarno.



Sl. 2. CT mozga: opsežni kalcifikati bazalnih ganglija

larno, bazalnih ganglija osobito dorzalnih dijelova talamusa, u prednjem dijelu falksa i u centrum semiovale.

Izolirani klinički simptom vrtoglavice uvjetovao je tijekom obrade u kojoj se u početku smatralo da bolesnik ima perifernu vestibularnu bolest da bi se kasnije neurološkom obradom uz detaljnije prikupljanje osobnih i obiteljskih anamnestičkih podataka shvatilo da se radi o kompleksnijoj bolesti. Glavobolje su zapravo bile razlog da se bolesnik uputi na MR mozga koji je također mogao obradu odvesti u krivom smjeru, jer su lezije bile različitog denziteta zbog čega se posumnjalo na neku infektivno-parazitarnu bolest. Ta je opcija isključena adekvatnom obradom lumbalnog likvora i seruma. CT mozga, kao pogodnija tehnika za prikaz kalcifikacija u središnjem živčanom sustavu od MR, bio je ključan za usmjeravanje dijagnostike. Različite gustoće promjena na MR mozga bile su posljedica različitog stupnja odlaganja kalcija, ali i reaktivnih promjena oko depozita kalcija. S obzirom da se

radi o nasljednoj bolesti obrada je obuhvatila dostupnog člana obitelji, oca, koji je također imao jasne znakove ekstrapiramidne bolesti, ali bez kalcifikacija na CT mozga i majke koja boluje od demencije. Uzimajući u obzir sve navedene podatke i nalaze našeg bolesnika postavljena je kao najvjerojatnija dijagnoza idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija.

Bolesnik je uz simptomatsku terapiju predviđen za neurološko praćenje uz kontrolni CT mozga.

## RASPRAVA

Kalcifikacije u središnjem živčanom sustavu mogu se javiti u nizu bolesti. Etiologiju kalcifikacija procjenjujemo prema njihovoj veličini, distribuciji i kliničkoj slici bolesnika (1,4,6). Manje asimetrične kalcifikacije središnjeg živčanog sustava mogu se naći u nizu primarno cerebralnih bolesti kao što su tumori, stanja nakon trauma, ishemijskih inzulta



ili krvarenja, vaskularnih malformacija, bakterijskih ili virusnih infekcija, parazitarne bolesti mozga i dr. (9-11). Kalcifikacije mogu biti posljedica perinatalne anoksije, Rh inkompatibiliteta, otrovanja ugljičnim monoksidom, živom i olovom, izlaganja ionizirajućem zračenju ili terapiji metotreksatom. Vidaju se kod centralnog lupusa eritematodesa, kod celijakije pretežno u okcipitalnim regijama, a javljaju se i kao posljedica prirodnog starenja. Višestruke, uglavnom simetrične kalcifikacije upućuju na metaboličku ili degenerativnu bolest te često zahtijevaju multidisciplinarni pristup u dijagnostici (3,12-14). Klinička slika i uvid u povijest bolesti najčešće objašnjavaju nalaz kalcifikata u mozgu.

Naš bolesnik je s obzirom na obiteljsku anamnezu kao i nalaz CT mozga vrlo vjerojatno spadao u skupinu neurodegenerativnih bolesti. Diferencijalno-dijagnostički primarno je u obzir došla Fahrsova bolest koja se prezentira se kao trias: 1. simetrične kalcifikacije bazalnih ganglija, 2. neuropsihijatrijske smetnje, te 3. hipoparatiroidizam (12,15). Patohistološki su kod te bolesti vidljive punkti-formne simetrične neaterosklerotske kalcifikacije malih krvnih žila u bazalnim ganglijima. Simptomi se obično javljaju u srednjoj životnoj dobi najčešće kao mentalna retardacija, distoničke smetnje, atetoza i drugi neurološki ispadi, hipofunkcija parotidne žlijezde i nasljeđuje se autosomno dominantno (9,16). Motoričke smetnje povezuju se s oštećenjima u području bazalnih ganglija, cerebeluma, motoričkog cerebralnog korteksa te njihovih međusobnih veza. Emocionalne i kognitivne smetnje nisu se primarno pripisivale bolestima tih regija. Ipak se gotovo redovito nalazi emocionalna inkontinencija te kognitivna deterioracija baš kod lezije u području neuronalnih veza između bazalnih ganglija i cerebeluma (16,17).

Feritinopatije također mogu uzrokovati neurodegenerativnu bolest gomilanja željeza koja se javlja najčešće u prve dvije dekade života, a može imati i kasniji početak, koji se manifestira uglavnom distoničkim smetnjama (distonija u odrasloj dobi) te smetnjama ponašanja i kognicije. CT i MR pokazuje ekscesivno odlaganje željeza uz cističnu degeneraciju putamena. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Diferencijalna dijagnoza može se postaviti već tijekom neuroradiološke obrade kao i urednim biokemijskim nalazima (18,19).

Dentatorubro-pallidolusian atrofija karakterizirana je bilateralnim kalcifikacijama globusa palidusa čija klinička slika podsjeća na idiopatsku familijarnu kalcifikaciju bazalnih ganglija i moguće je da se

radi o istoj bolesti s donekle različitom kliničkom slikom i distribucijom kalcifikacija (20).

Sindrom Cockayne je bolest bijele tvari s difuznom hipomijelinizacijom autosomno recesivnog nasljeđivanja. Na MR-u se prikazuje u T2 tehnici kao konfluirajući hiperdenziteti bijele tvari velikog i malog mozga uz prisutne i kalcifikacije bazalnih ganglija, nukleusa dentatusa i periventrikularne bijele tvari (21,22). Policistična lipomembranozna osteodisplazija sa sklerozirajućom leukoencefalopatijom (PLOS) karakterizirana je policističnim koštanim lezijama, neurološkim simptomima lezije čeonog režnja, progresivnom presenilnom demencijom, bilateralnim kalcifikacijama bazalnih ganglija, najčešće putamena. Bolest počinje prije 40-tih godina, autosomno recesivnog karaktera. U diferencijalnoj dijagnozi pomaže nalaz na kostima (20,21).

Naš se bolesnik, prema učinjenoj obradi i kliničkoj slici, najviše uklapa u dijagnozu idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija. Za potvrdu dijagnoze svakako je potrebno pratiti bolesnika i obitelj.

S obzirom na autosomno dominantno nasljeđivanje potrebno je bolesnika upoznati s vjerojatnošću obolijevanja djece, poželjno je obraditi i srodnike. Rođaci, prijenosnici mogu biti asimptomatski ili pokazivati kasniji i blaži tijek bolesti, a može se raditi i o "de novo" mutaciji kod samog bolesnika (5). Genetsko testiranje je tek u nekolicine obitelji ukazivalo na 14q kromosom, lokus IBGC1 i ne radi se rutinski (7). Obrada CT mozga je poželjna kod članova obitelji, jer se kalcifikacije mogu javiti prije neuroloških simptoma, ali postoje i obrnuti slučajevi. Opisani su i slučajevi obiteljskih kalcifikacija bazalnih ganglija bez progresije neuroloških smetnji (13). Terapija bolesti je simptomatska uz napomenu da kod pojave Parkinsonovog sindroma i L dopa ima slabi učinak (23). U literaturi se navodi izvjesno funkcionalno poboljšanje u bolesnika tretiranih bisfosfonatom (24). Prognoza je loša i većina bolesnika unutar nekoliko godina završava znakovima teškog neurološkog oštećenja i demencijom.

## LITERATURA

1. Adams AE. Basal ganglia calcification. Characteristics of CT scans and clinical findings. *Neurosurg Rev* 1980; 3: 201-3
2. Avrami E, Cohn DF, Feibel M, MRI demonstration and CT correlation of the brain in the patients with idiopathic intracerebral calcification. *J Neurol* 1994; 241: 381-4.

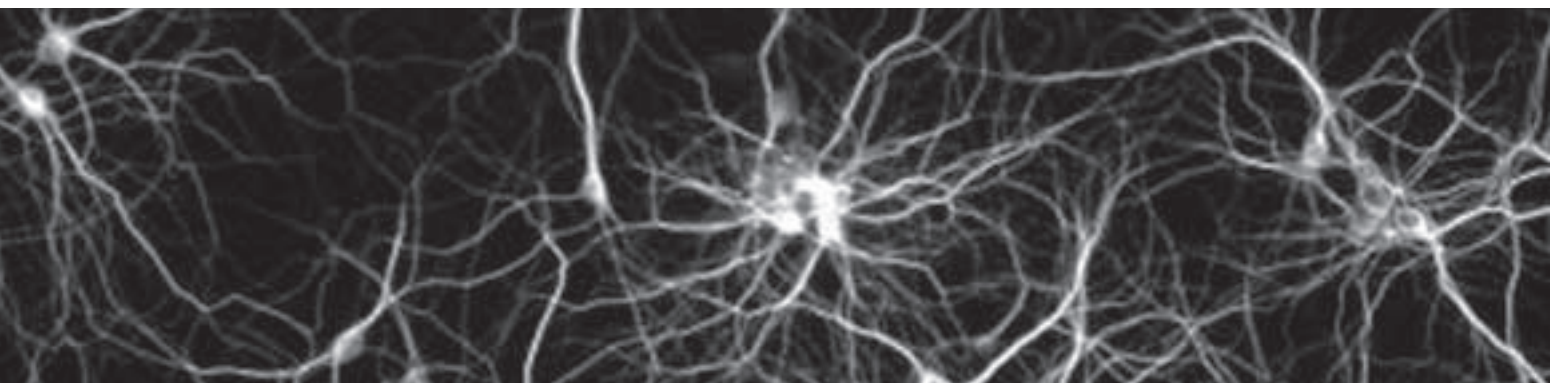
3. Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 641-51.
4. Boller F, Boller M, Gilbert J. Familial idiopathic cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 280-5.
5. Moskowitz RM, Winckoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia. A metabolic and genetic study. *N Engl J Med* 1971; 285: 72-7.
6. Cervos Navarro J, Urich H. Disorder of Mineral Metabolism. *Metabolic and Degenerative Diseases of the Central Nervous System. Pathology, Biochemistry and Genetics*. San Diego: Academic Press, 1995, 401-26.
7. Brodatty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JJ, Badenhop RF, McKenzie R, Schofield PR. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological, cognitive and psychiatric symptoms is not linked to the IBGC1 locus chromosome 14q. *Hum Genet* 2002; 110: 8-14.
8. Oliveira JR, Spiteri E, Sobrido MJ i sur. Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurology* 2004; 63: 2165-7.
9. Chen Z, Feng H, Zhu G i sur. Anomalous intracranial venous drainage associated with basal ganglia calcification. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 22-4.
10. Morita m, Tsuge I, Matsuoka H i sur. Calcification in the basal ganglia with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1998; 50: 1485-8.
11. Norman RM, Urich R. The influence of vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 142-7.
12. Illum F, Dupont E. Prevalences of CT detected calcification in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 1985; 27: 32-7.
13. Callender JS. Non-progressive familial idiopathic intracranial calcification: A family report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 432-4.
14. Dell LA, Brown MS, Orrison WW i sur. Physiologic intracranial calcification with hyperintensity on MR imaging: case and experimental model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 6: 1145-8.
15. Manyam BV. What is and what is not Fahr's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 73-80.
16. Modrego Pj, Mojonero J, Serrano M, Fayed N. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurol Sci* 2005; 26: 367-9.
17. Shakibai SV, Johnson JP, Bourgeois JA. Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. *Psychosomatics* 2005; 46: 569-72.
18. Crompton DE, Chinnery PF, Bates SD i sur. Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy. *Mov Disord* 2005; 20: 95-9.
19. Hayflick SJ, Westaway S, Levinson B i sur. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 33-40.
20. Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striatopallidodentate calcification. *Neurology* 1989; 39: 381-5.
21. Larsen TA, Dunn HG, Jan JE, Calne DB. Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985; 35: 533-7.
22. Manyam BV, Bhatt MH, Moore WD, Devleschoward AB, Anderson DR, Calne DB. Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid, imaging and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1992; 31: 379-84.
23. Manyam BV, Walters AS, Keller IA, Ghobrial M. Parkinsonism associated with autosomal dominant bilateral striatopallidodentate calcinosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 289.
24. Loeb JA. Functional improvement in patient with cerebral calcifications using a bisphosphonate. *Mov Disord* 1998; 13: 345-9.

**Adresa za dopisivanje:** V. Nesek-Madžarić, dr. med., Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva ul. 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; vnesek@kbc-zagreb.hr

# Vertigo – initial symptom of idiopathic familial basal ganglia calcification

**ABSTRACT** – Familial idiopathic basal ganglia calcification is a neurodegenerative autosomal dominant disorder of yet unknown gene locus. First manifestations of the disease start in the third to fifth decade. After good health during childhood and young adulthood, the disease occurs with progressive movement disorders, cognitive or behavior impairment and pyramidal failure. Neuroradiological visualization shows bilateral calcifications of the basal ganglia and subcortical calcifications of the brain and cerebellum. Metabolic course like hypo- and pseudohypoparathyroidism as well as neuroferritinosis was excluded. The disease is progressive and does not respond to usual therapy for extrapyramidal disorders.

**Key words:** familial basal ganglia calcification, Fahr's disease, hypoparathyroidism, extrapyramidal disorder, dementia



# Hereditarni i sekundarni sindrom nemirnih nogu u bolesnika sa sideropeničnom anemijom

S. Telarović<sup>1,2</sup>, H. Šarac<sup>2</sup>

**SAŽETAK** - Sindrom nemirnih nogu jedna je od najčešćih bolesti s poremećajem pokreta, bilo da je primarni ili sekundarni. Najčešći uzroci sekundarnog sindroma nemirnih nogu su uremija, anemija, trudnoća i ostalo. Prikazan je 77-godišnji bolesnik s vrlo izraženim nemirom u nogama u noćnim satima i pozitivnim hereditetom na sindrom nemirnih nogu s posljedičnom kontinuiranom nesanicom, znatno narušenom kvalitetom života i depresijom sa suicidalnim porivima. Obradom indiciranom od neurologa verificirana je izrazita sideropenična anemija. Nakon upućivanja hematologu provedena je supstitucijska terapija intravenoskim preparatom željeza na što je, uz primjenu klonazepama, uslijedila potpuna regresija sindroma nemirnih nogu uz značajno poboljšanje kvalitete spavanja, a time i kvalitete života. Iako ima veliku učestalost, ovaj sindrom je često neprepoznat, a time i neliječen. Kontinuirana edukacija o značajkama ovog sindroma, njegovo pravodobno prepoznavanje, poznavanje algoritma obrade i terapijskih smjernica, iznimno su značajne za poboljšanje kvalitete života bolesnika sa sindromom nemirnih nogu.

**Ključne riječi:** sindrom nemirnih nogu, anemija, kvaliteta života

*„Wherefore to some, when being abed they betake themselves to sleep, presently in the arms and legs, leapings and contractions on the tendons, and so great a restlessness and tossings of other members ensue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a place of the grettest torture.”*

*Sir Thomas Willis (De Anima Brutorum, 1672.)*

## UVOD

Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome* - RLS) vrlo je česta bolest (1-4), poznata već stoljećima (5-9). Karakterizirana je imperativnom

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

potrebom za pokretanjem udova uvjetovanom neugodnim osjetnim senzacijama, s pojavom simptoma u mirovanju, poboljšanjem nakon aktivnosti, a uz poštivanje cirkadijalnog ritma pojave u večernjim satima i noću (10-13).

RLS je primarni (idiopatski) ili sekundarni, pri čemu su među najčešćim uzrocima sekundarnog oblika uremija (posebice u bolesnika na programu kronične hemodijalize) (14), sideropenična anemija, trudnoća, a često je prisutan i u dobrovoljnih davatelja krvi (15-19). Iako ne ugrožava život, ova bolest može značajno narušiti kvalitetu spavanja i života (20, 21).

Prikazujemo neprepoznati RLS koji je u bolesnika inducirao suicidalne pulzije, uz potpuni oporavak svih neuroloških i psihijatrijskih simptoma nakon supstitucije željeza i primjene klonazepama.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 77 godina, višegodišnji kardioopat i hipertoničar s intolerancijom glukoze, javio se neurologu zbog izrazitog nemira u nogama u večernjim satima i noću, trajanja oko dvije godine, uz imperativnu potrebu za pomicanjem udova, ustajanjem iz kreveta i hodanjem te uz potpuno poremećenu kvalitetu spavanja. Zbog konsekutivne kontinuirane dnevne pospanosti, iscrpljenosti, iritabilnosti, svadljivosti i disfunkcionalnosti u svakodnevnim aktivnostima i komunikaciji, uslijedio je lančani niz socijalnih problema u obitelji i zajednici. U daljnjem je tijeku zbog sniženih voljnih dinamizama, inapetence sa značajnim padom tjelesne težine, izraženih depresivnih simptoma i prisutnih učestalih suicidalnih pulzija, upućen psihijatru te je hospitaliziran u psihijatrijskoj ustanovi. Bolesniku je ordiniran antidepresiv escitalopram i blokator dopaminskih receptora sulpirid, uz daljnje psihijatrijsko praćenje. Tijekom hospitalizacije i u kasnijem tijeku uslijedilo je daljnje pojačanje simptoma nemira u nogama.

Kod dolaska u neurološku ambulantu, u neurološkom se statusu ne nalazi odstupanja od fiziološkog. S obzirom na intoleranciju glukoze nije se verificiralo znakove dijabetičke polineuropatije. Temeljem anamnestičkih podataka dijagnosticiran je RLS. Ukupni zbroj bodova na ljestvici *International Restless Legs Syndrom Scale* (IRLS) bio je 36/40, što je ukazivalo na jako izražen RLS. Navodi o kontinuiranoj nesanicu bolesnikove majke i gotovo cjelonoćnim hodanjima po sobi, što je za njezinog života bilo prisutno godinama, ukazuju na pozitivnu obiteljsku anamnezu sindroma nemirnih nogu.

Nakon ordiniranja klonazepama, uz postupnu titraciju do 1,5 mg/dan u bolesnika je uslijedilo subjektivno poboljšanje. Slijedom algoritma obrade RLS zatražena je obrada parametara metabolizma željeza. U laboratorijskim nalazima izdvaja se snižena razina serumskog željeza 2,9  $\mu\text{mol/L}$ , povišen UIBC 62,6  $\mu\text{mol/L}$ , uredan TIBC 64,5  $\mu\text{mol/L}$ , snižen feritin 25  $\mu\text{g/L}$ , uredni E 4,19 x 10<sup>12</sup>/L, snižen Hgb 87 g/L, snižen Hct 0,30, snižen MCV 73,5 fL. Navedeno ukazuje na sideropeničnu anemiju. Bolesnik je upućen hematologu po čijoj je preporuci učinjena obrada, uključivo i kompletnu gastroenterološku obradu uz ciljane tumorske biljege, kojom se nije pronašlo patološki supstrat.

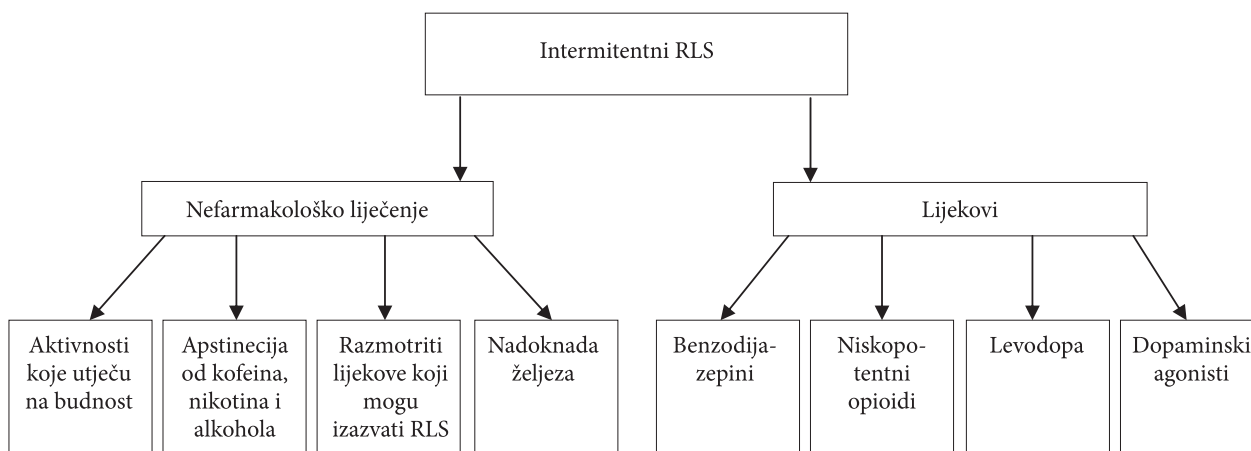
Bolesniku je ordiniran kompleks željezovog (III) hidroksida intravenski u dozi od 100 mg/dan prvi dan, a potom 200 mg/dan (ukupna doza 1800 mg). Nakon završetka terapije uslijedilo je poboljšanje kontrolnih laboratorijskih parametara – E 4,70 x 10<sup>12</sup>/L, Hgb 118 g/L, Hct 0,386, Fe 16  $\mu\text{mol/L}$ , UIBC 37  $\mu\text{mol/L}$ , TIBC 54  $\mu\text{mol/L}$ , uz izrazito poboljšanje i potpunu restituciju simptoma RLS, regresiju svih psihijatrijskih simptoma i normaliziranje voljnih dinamizama.

Bolesnik je prije i nakon terapije popunio upitnik o kvaliteti života u RLS - *Johns Hopkins RLS-QOL Questionnaire*. Ukupni zbroj bodova prije terapije iznosio je 88, dok se nakon terapije značajno smanjio na 17. Došlo je i do izrazitog poboljšanja svih simptoma RLS-a mjenog ljestvicom IRLS prije (36/40) i nakon terapije (8/40).

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

U prikazanog bolesnika simptomi RLS bili su dvije godine neprepoznati. Izraženost tegoba s posljednjim značajnim poremećenjem kvalitete života doveli su do suicidalnih namjera bolesnika zbog čega je konzultiran psihijatar, uz hospitalno liječenje u psihijatrijskoj ustanovi. RLS može biti izazvan ili potenciran brojnim lijekovima i supstancijama (22-24), među ostalim neurolepticima, antidepresivima, metoklopramidom, antagonistima kalcija (14), nekim antihistaminicima te je u opisnog bolesnika primjena antidepresiva i blokatora dopaminskih receptora dodatno agravirala već postojeći RLS.

Sideropenična anemija čest je uzrok RLS (17, 24, 25) i potrebno ju je korigirati prema preporukama za liječenje RLS (sl. 1) (26-30). Sideropenična anemija je najčešća vrsta anemije, uz smanjenu koncentraciju željeza, najčešće zbog menstrualnog ili gastrointestinalnog krvarenja i/ili u slučajevima



Sl. 1. Algoritam liječenja intermitentnog sindroma nemirnih nogu

[Prema: Mayo Clin Proc. An Algorithm for the Management of Restless Legs Syndrome (26)]

nedovoljnog unosa željeza hranom ili smanjene apsorpcije željeza iz gastrointestinalnog trakta. Poznato je da bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega ili kroničnom upalnom bolesti imaju poremećenu apsorpciju željeza iz probavnog trakta (31), a što je dodatni čimbenik razvoja RLS u bolesnika s uremijom.

Već 1953. god. je švedski liječnik Nils Brage Nordlander (32) ukazao na povezanost snižene koncentracije željeza i nastanka nekih oblika RLS. Željezo je iznimno važan metal u brojnim metaboličkim procesima (25) i ima važnu ulogu u patofiziologiji nekih neurodegenerativnih bolesti, među ostalim Parkinsonovoj i Alzheimerovoj bolesti. Važnu ulogu u pohrani željeza ima feritin (u obliku H i L – u jetri i u mozgu), u transportu transferin (Tf), za ulazak u stanice transferin receptor (Tfr), a za regulaciju proteini (“*iron regulating protein*” – IPR1 i IPR2) (33). Analizom cerebrospinalnog likvora bolesnika s RLS, mjereno neurološkim slikovnim metodama (“*neuroimaging*”) kao i postmortalnom analizom na autopsijskim studijama zabilježene su snižene koncentracije željeza (25) uz sniženje serumskog feritina, što ukazuje na važnost ovog metala u nastanku RLS-a. Tako su u svojoj studiji Connor i sur. dokazali smanjenje količine Tf i H-feritina (H-Frt) u mijelinskim frakcijama postmortalno analiziranog tkiva CNS-a bolesnika s RLS (*Western blot analysis*), kao i neurološkim slikovnim (“*neuroimaging*”) analizama (*voxel-based morphology –VBM*) (34). Recentna istraživanja ukazuju na značenje mitohondrijskog feritina (FtMt) u patogenezi RLS (35).

Veliku važnost u dijagnostici RLS, evaluaciji tijeka bolesti i učinka terapije imaju različite ocjenske ljestvice za RLS, korištene i u ovog bolesnika s velikom validnošću. Njihovom uporabom objektiv-

ziran je i kvantificiran stupanj poboljšanja simptoma RLS, kao i kvalitete života opisanog bolesnika. Najčešće korištene ljestvice su *International Restless Legs Syndrome Scale of the International RLS Study Group* (IRLS) (ljestvica), *Johns Hopkins RLS Questionnaire* (JHRLS), *Johns Hopkins Severity Scale* (JHSS), *Cambridge-Hopkins Questionnaire* (CHRLSQ), a za kvalitetu života *Johns Hopkins RLS Quality of Life Questionnaire* (JHRLSQ), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) te različiti ciljani upitnici za kvalitetu spavanja, npr. *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Medical Outcomes Study* (MOS) *Sleep Scale* i dr. (10,11,36,37).

Upitnici kvalitete spavanja vrlo su važni s obzirom da je RLS jedan od najčešćih uzroka nesanice sa snažnim djelovanjem na arhitektoniku spavanja (produljena latencija usnivanja, fragmentirano spavanje, “*non restorativno*” spavanje, dnevna pospanost, sindrom kroničnog umora), a što je mjereno i dokazano polisomnografskim ispitivanjima (PSG). Ekscesivna dnevna pospanost kaskadnim slijedom često za posljedicu ima iritabilnost, svadljivost, smanjenu radu sposobnost i radni učinak, veću učestalost prometnih nezgoda te sindrom kroničnog umora. Sve navedeno u velikoj mjeri umanjuje kvalitetu života bolesnika, a i njihove okoline, a što je bilo prisutno i u opisanog bolesnika i njegove obitelji. Stoga je razumljivo da gotovo sve studije o RLS uključuju i različite upitnike kvalitete života, čime se objektivizira značajni utjecaj tog sindroma na kvalitetu življenja.

S obzirom na nesanicu i potrebu za kretanjem tijekom noći, bolesnici s RLS često se nazivaju “noćnim šetačima”, a što značajno smanjuje kvalitetu spavanja samih bolesnika, a nerijetko i drugih članova obitelji. Svoje neugodne osjetne senzacije u ekstremitetima bolesnici različito i vrlo slikovito inter-

*Ljestvica International Restless Legs Syndrom Scale (IRLS) (37).*

(Prije popunjavanja upitnika potrebno je bolesniku objasniti značenje termina sindrom nemirnih nogu – RLS).

- |  |  |
|--|--|
| <p>1. Uobičajeno, kako možete opisati nelagodu u udovima uslijed RLS-a?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> <p>2. Uobičajeno, kako možete opisati potrebu za pomicanjem udova uslijed RLS-a?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> <p>3. Uobičajeno, koliko se smanje vaše tegobe nakon hodanja?<br/>(4) Ne smanjuju se<br/>(3) Blago se smanje<br/>(2) Srednje se smanje<br/>(1) Skoro potpuno se izgube<br/>(0) Nema simptoma RLS-a</p> <p>4. Uobičajeno, koliko je izražen poremećaj spavanja uslijed RLS-a?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> <p>5. Koliko je izražena dnevna pospanost uslijed RLS-a?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> | <p>6. Uobičajeno, koliko je izražen Vaš RLS u cjelosti?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> <p>7. Koliko često imate RLS?<br/>(4) Vrlo često (6 do 7 dana tjedno)<br/>(3) Često (4 do 5 dana tjedno)<br/>(2) Srednje često (2 do 3 dana tjedno)<br/>(1) Rijetko (1 dan tjedno ili manje)<br/>(0) Nikada</p> <p>8. Kada imate RLS, koliko je njegovo prosječno trajanje?<br/>(4) Vrlo izraženo ( 8 ili više sati tijekom 24 sata)<br/>(3) Izraženo (3 do 8 sati tijekom 24 sata)<br/>(2) Srednje (1 do 3 sata tijekom 24 sata)<br/>(1) Blago (manje od 1 sat tijekom 24 sata)<br/>(0) Ništa</p> <p>9. Uobičajeno, koliki je utjecaja RLS-a na sposobnost obavljanja Vaših svakodnevnih aktivnosti, primjerice brige o obitelji, kući, društvenim, radnim, školskim obvezama i dr?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> <p>10. Koliko RLS utječe na Vaše ponašanje, npr. izaziva ljutnju, depresivnost, tugu, uznemirenost i iritabilnost?<br/>(4) Vrlo izraženo<br/>(3) Izraženo<br/>(2) Srednje<br/>(1) Blago<br/>(0) Ništa</p> |
|--|--|

pretiraju navodeći da imaju “Coca-Cola u mojim venama”, elektrošokove ili struju u nogama, lude noge (“crazy legs”) ili, po asocijaciji na slavnog pjevača – “Elvis’s legs” (2). Tako Yoakum (38) u svom radu navodi potresne ispovjedi bolesnika s RLS koji opisuju: “...noći su pakao, ... dođe mi da odsjećem noge, ...patim od ovoga godinama, ...obišao sam jako puno različitih liječnika dok nisam saznao od čega bolujem”.

RLS je po učestalosti jedna od najčešćih bolesti s poremećajem pokreta, a često je hereditarno uvje-

tovana, što je dokazano brojnim istraživanjima (39-43).

Studije ukazuju na veliku učestalost obiteljskog oblika RLS (50-60% nasljednih oblika). Analizom više obitelji verificirani su genski lokusi (2q, 9p, 12q, 14q, 20p, 6p i) intronska (intergenska) područja genoma – MEIS 1, BTBD9, MAP2K5/LBO-XCOR1 (39). Pri tome prisutnost jednog alela povećava rizik nastanka RLS za 50% (33, 40).

U navedenog je bolesnika obiteljska anamneza (majka) pozitivna. Istraživanja genetski uvjetova-

nih obiteljskih oblika RLS-a ukazuju da su u većini slučajeva ovi tipovi RLS kroničnog tijeka, dugogodišnjeg trajanja – po jednoj studiji srednje trajanje 24 godine (44) te da većina članova obitelji ima oblik s ranim početkom (*“early-onset disease”*), uglavnom s blagim ili srednje izraženim simptomima. U ovog bolesnika, uz predisponirajuću nasljednu komponentu, provocirajući i precipitirajući čimbenik bila je sideropenična anemija, potom i primjena psihijatrijske terapije, što je utjecalo i na vrlo izraženu jačinu simptoma, za razliku od izolirano genetskih oblika RLS.

Unatoč svemu, RLS je, na žalost, vrlo često neprepoznat, što dokazuje i ovaj prikaz. Stoga je posebno važno kontinuirano naglašavanje učestalosti RLS, upoznavanje stručnjaka, a i laika sa simptomatikom sindroma, dijagnostičkim i terapijskim smjernicama, jer pravodobno dijagnosticiranje i adekvatno liječenje u većine bolesnika dovode do značajnog poboljšanja, što čini ovu skupinu bolesnika posebno zadovoljnom primijenjenom terapijom, uz kontinuirano visoku stopu suradljivosti (*“compliance”*).

#### LITERATURA

- Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study: Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology* 2000; 54: 1064-8.
- Wepner U. Restless Legs Syndrome – very frequent, very torturing, often overlooked. Awaken by restless legs. *NMW Fortschr Med* 2005; 147: 4-5.
- Tison F, Crochard A, Leger D i sur. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005; 65: 239-46.
- Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011; 26: 114-20.
- Willis T. *De anima brutorum*. London: Davis, 1672.
- Willis T. *The London Practice of Physick: Or the Whole Practical Part of Physick Contained in the Works of Dr Willis*. London: Bassett Crooke, 1685, 404.
- Wittmaack T. *Pathologie und Therapie der Sensibilität – Neurosen*. Leipzig: E. Schäfer, 1861.
- Ekbom KA. *Asthenia crurum paraesthetica (“irritable legs”): A new syndrome consisting of weakness, sensation of cold and nocturnal paresthesia in legs, responding to certain extent to treatment with prisco and doryl*. Note on paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1944; 118: 197-209.
- Ekbom KA. Restless legs. A clinical study of a hitherto overlooked disease in the legs characterized by peculiar paresthesia (*“anxietas tibiarum”*), pain and weakness. A short review of paresthesia in general. *Acta Med Scand* 1945; 158: 4-122.
- Satija P, Ondo WG. Restless legs syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2008; 22: 497-518.
- Abetz L, Ar buckle R, Allen RP i sur. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale and subscales in a clinical-trial setting. *Sleep Med* 2006; 7: 340-9.
- Hening W, Walters AS, Allen RP i sur. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-46.
- Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 337-46.
- Telarović S, Relja M, Trkulja V. Restless Legs Syndrome in Hemodialysis Patients: Association with Calcium Antagonists. *Eur Neurol* 2007; 58: 166-9.
- Carrillo F, Mir P. Symptomatic causes of restless legs syndrome. *Neurologia* 2009; 24: 841-4.
- Burcell B, Allen RP, Miller JK, Hening WA, Earlev CJ. RLS and blood donation. *Sleep Med* 2009; 10: 844-9.
- Quinn C, Uzbek M, Saleem I i sur. Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med* 2011; 12: 295-301.
- Neau JP, Marion P, Mathis S i sur. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol* 2010; 64: 361-6.
- Arunthari V, Kaplan J, Fredrickson PA i sur. Prevalence of restless legs syndrome in blood donors. *Mov Disord* 2010; 25: 1451-5.
- Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster i sur. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 295-305.
- Sethi KD. Restless Legs Syndrome sees the light of day. *Lancet Neurology* 2008; 7: 564-5.



22. Trotti LM, Rye DB. Restless legs syndrome. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 661-73.
23. Monaca C. Pathophysiology of restless legs syndrome. *Presse Med* 2010; 39: 587-91.
24. Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 401-6.
25. Godau J, Klose U, Di Santo A, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008; 23: 1184-7.
26. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP i sur. An algorithm for the management of restless legs syndrome, *Mayo Clin Proc* 2004;79: 916-22.
27. Haba-Rubio J, Krieger J. Management of restless legs syndrome. *Presse Med* 2010; 39: 571-8.
28. Cuellar NG, Hanlon A, Ratcliffe SJ. The relationship with iron and health outcomes in persons with restless legs syndrome. *Clin Nurs Res* 2011; 20: 144-61.
29. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P i sur. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2001; 23: 2267-302.
30. Ondo WG. Intravenous iron dextran for severe refractory restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 494-6.
31. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. U: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, ur. *Blood, principles and practice of hematology*, 2. izd. Blood principles and practice of hematology. 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003; 1399-433.
32. Nordlander NB. Therapy in restless legs syndrome. *Acta Med Scand* 1953; 145: 453-7.
33. Telarović S. O sindromu nemirnih nogu. *Neurol Croat* 2008; 57: 59-66.
34. Connor JP, Ponnuru P, Lee BY i sur. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011; 12: 614-9.
35. Snyder AM, Wang X, Patton SM i sur. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *J Neuropatol Exp Neurol* 2009; 68: 1193-9.
36. Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B i sur. Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. *Sleep Med* 2009; 10: 1097-100.
37. Schapira A, Winkelmann JW, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C. Presenting the case for RLS management. A Satellite Symposium at the 8th EFNS meeting, Paris, 2004, 13.
38. Yoakum R. Night Walkers: do your legs seem to have a life of their own? Your torment has a name. *Mod Maturity* 1994; 37: 82-4.
39. Winkelmann J, Polo O, Provini F i sur. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord* 2007; 22 (suppl. 18): 449-58.
40. Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 211-6.
41. Cuellar NG. Advances in the science of genomics in restless legs syndrome. *Biol Res Nurs* 2010; 12: 178-87.
42. Yang Q, Li L, Yang R i sur. Family-based and population-based association studies validate PTPRD as a risk factors for restless legs syndrome. *Mov Disord* 2011; 26: 516-9.
43. Sas AM, Di Fonzo, Bakker SL i sur. Autosomal dominant restless legs syndrome maps to chromosome 20p13 (RLS-5) in a Dutch kindred. *Mov Disord* 2010; 25: 1715-22.
44. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A i sur. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familiar cases. *Arch Neurol* 2010; 67: 617-22.

---

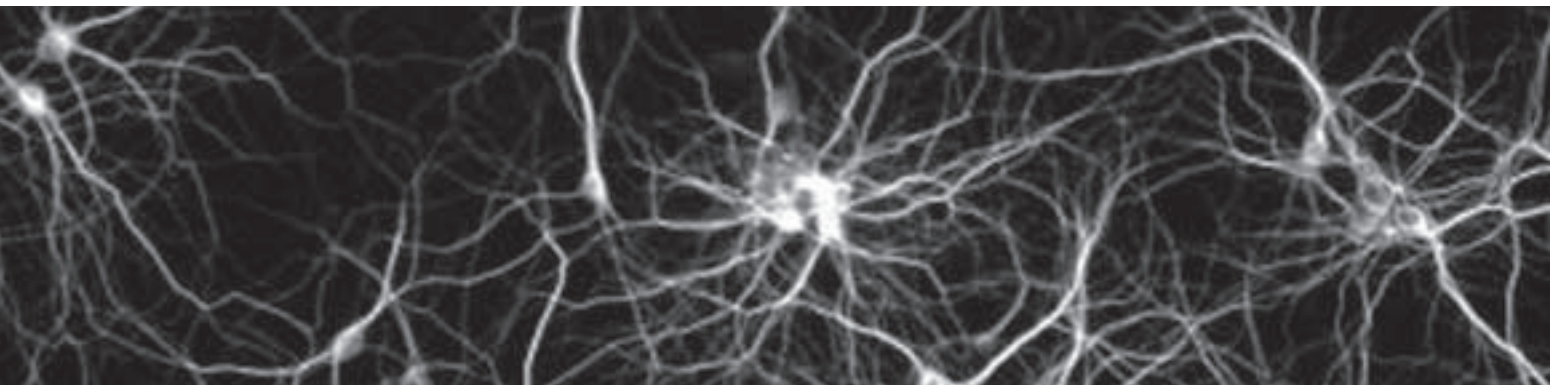
**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Srđana Telarović, dr. med., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju i Klinika za neurologiju KBC-a Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: srdjana.telarovic@post.t-com.hr

## Hereditary and secondary restless legs syndrome in patients with sideropenic anemia

**ABSTRACT** – Restless legs syndrome, primary or secondary, is one of the most common movement disorders. The most frequent causes of secondary restless legs syndrome are uremia, anemia, pregnancy, etc. A case is presented of a 77-year-old male with very pronounced restlessness in the legs at night and positive heredity for restless legs syndrome, resulting in continuous insomnia, poor quality of life and depression with suicidal impulses. Examinations ordered by a neurologist verified distinct sideropenic anemia. Upon consultation with a hematologist, substitution therapy with intravenous iron preparation was introduced along with clonazepam, which resulted in complete regression of restless legs syndrome, with significant improvement in sleep quality and thus in the patient's quality of life. Although occurring at a high incidence, this syndrome often remains unrecognized and untreated. Continuous education about the features of this syndrome, its timely recognition, appropriate work-up algorithm and therapeutic guidelines are extremely important to improve the quality of life of patients with restless legs syndrome.

**Key words:** anemia, restless legs syndrome, quality of life





# Vertebrobasilar junction aneurysm: surgical treatment *via* far lateral transcondylar approach

D. Štimac, N. Koruga, <sup>1</sup>L. N. Sekhar

**ABSTRACT** - *Aim of the study:* To present a case of successful microsurgical clipping of the aneurysm within the fenestrated vertebrobasilar junction *via* far lateral transcondylar approach.

*Background:* Surgical treatment of low basilar aneurysm and vertebrobasilar (VB) junction remains one of the most challenging and most difficult procedures in neurosurgery. Saccular aneurysms of the VB junction are often associated with a fenestration of the basilar artery. Endovascular procedures are performed for the treatment of such aneurysms, but may be difficult in some cases.

*Case description:* A case is presented of a 53-year-old patient with VB junction aneurysm that was microsurgically clipped successfully *via* far lateral transcondylar approach. The patient was discharged from the hospital fully recovered 10 days after the surgery.

*Conclusion:* The far lateral approach adequately exposed the VB junction aneurysm for successful clipping of the aneurysm and was associated with no morbidity. It should be considered as a good alternative to endovascular treatment. In developing countries, the microsurgical procedure may be given preference because it is less expensive and does not require preoperative intra-arterial digital subtraction angiography or follow up.

**Key words:** vertebrobasilar junction aneurysm, far lateral transcondylar approach, transbasal approach, skull base approach, microneurosurgery

## INTRODUCTION

Aneurysms of posterior circulation account for 8% to 10% of all intracranial aneurysms. One half of these are located at the basilar tip, and the rest at other locations of the posterior circulation. Aneurysms of the vertebrobasilar (VB) junction account

University Department of Neurosurgery, Osijek University Hospital Center, School of Medicine, Osijek, Croatia

<sup>1</sup>Department of Neurological Surgery, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA, USA

for 1%-2% of all intracranial aneurysms (1,2). These lesions are surgically challenging for the following reasons: the depth of exposure, the space limited by surrounding bone and brainstem, ventral location to the pontomedullary junction, and the arterial anatomy that often includes a fenestration of the basilar artery, with difficulties in getting proximal and distal control, make the task of adequate exposure and clipping difficult. Early attempts at surgical treatment of these lesions have been discouraging, associated with significant mortality and morbidity. Advances in microneurosurgery, anesthesia, critical care, instrumentation, and the advent of skull base surgery have contributed to decreasing mortality rates in surgical management of these aneurysms. Various complicated cranial base approaches have been described to achieve this goal, including numerous modifications of the transclival (3,4), transpetrous (5,6), and far-lateral approaches (7-10). Removal of the cranial base is advantageous as it reduces brain retraction. However, it may be associated with increased morbidity due to injury to cranial nerves, labyrinth, cerebrospinal fluid (CSF) leakage, occlusion of the eustachian tube, and cosmetic deformities.

## CASE REPORT

A 53-year-old man, previously healthy, presented for the onset of severe headache, vertigo, nausea, vomiting, back pain and right-sided weakness followed by the loss of consciousness. He was admitted to Department of Infectious Diseases for suspected meningitis. Computed tomography (CT)

scan revealed extensive subarachnoid hemorrhage and hemorrhage into the fourth ventricle, but without hydrocephalus. Computed tomography angiography (CTA) demonstrated a saccular VB junction aneurysm 7 mm in diameter with a 5-mm neck. The aneurysm projected ventrally toward the clivus (Fig. 1 A,B). The associated fenestration was not clearly apparent on initial angiogram. The patient was diagnosed as having subarachnoid hemorrhage grade IV (Hunt and Hess grading system) and was transferred to Department of Neurology. His initial management included sedation and control of blood pressure. Nimodipine was administered parenterally. He gradually improved and 10 days later, he was transferred to Department of Neurosurgery and underwent surgery for aneurysm clipping *via* far lateral transcondylar approach. The VB junction aneurysm was clipped uneventfully. Postoperatively there was no CSF leak or pseudomeningocele.

### *Far lateral transcondylar approach*

The far lateral transcondylar approach was used to access the aneurysm in this case. The essential steps employed are briefly delineated below.

*Positioning and skin incision:* The patient was placed in lateral position and the head was held in three-point pins with the neck slightly flexed, the vertex angled slightly down, and the face rotated slightly ventrally, so that the ipsilateral external auditory meatus and the mastoid bone were the highest point. Positioning the head in this manner allowed for better exposure of the occipito-cervical region

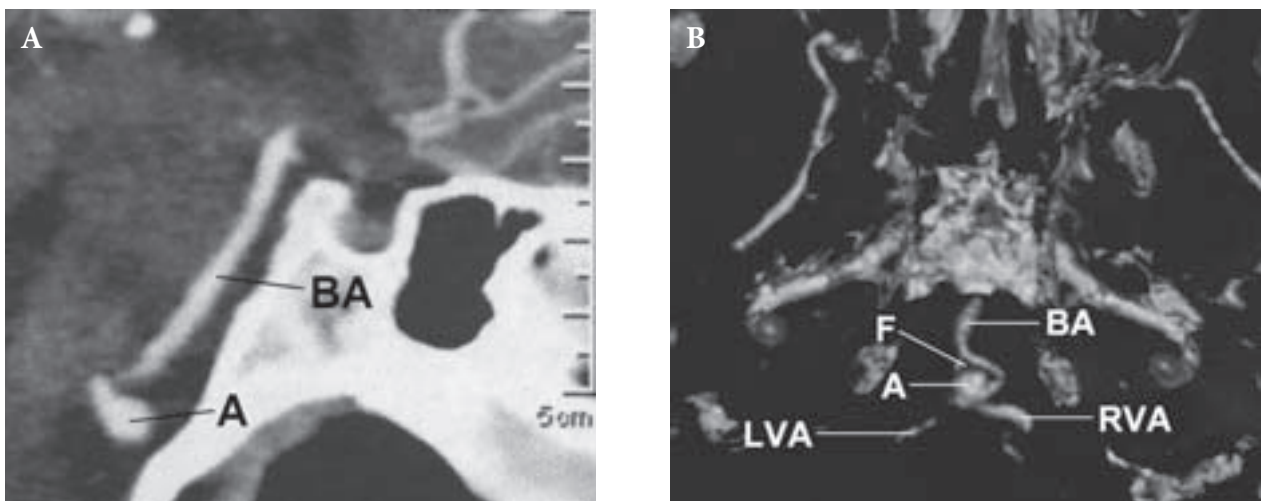


Fig. 1. (A) Preoperative CT angiography: saccular aneurysm of the VB junction pointed ventrally towards the clivus; BA, basilar artery; A, aneurysm; (B) ventrally projected aneurysm of the vertebralbasilar junction. Note that the aneurysm is within the proximal portion of the fenestration. Fenestration of basilar artery was not clearly visible; BA, basilar artery; A, aneurysm; LVA, left vertebral artery; RVA, right vertebral artery; F, fenestration.

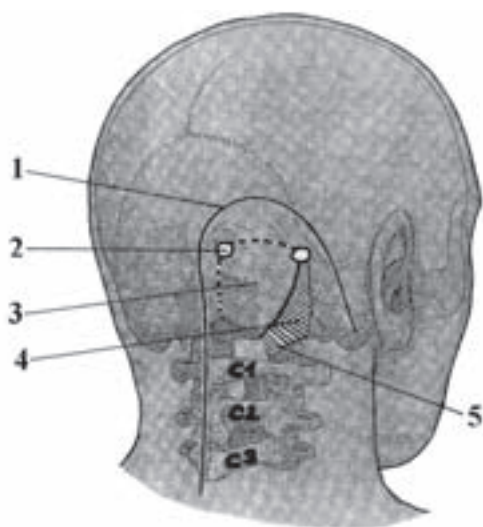


Fig. 2. Drawing showing plan for surgical procedure: 1 – ‘hockey stick’ skin incision started from the mastoid tip; 2 – burr holes placed just below the superior nuchal line; 3 – a “tear drop” bone flap after osteoplastic craniotomy; 4 – the area where osteoclastic craniotomy was performed; 5 – medial and posterior 1/3 of the occipital condyle was removed.

and improved the inferior-to-superior viewing angle for the surgeon. An axillary roll was placed and the patient’s contralateral arm rested on a Krauss armrest. The elevated arm was distracted inferiorly toward the foot of the table to provide more room for the surgeon to maneuver above the shoulder. All pressure points were carefully padded with gel pads. The patient was carefully secured to the operating table to allow for safe rotation of the table during the operation when needed to improve the surgeon’s line of sight. Intravenous glucocorticoid agents, antibiotic drugs, and mannitol were administered at the time of skin incision.

A retroauricular ‘hockey stick’ skin incision started approximately 1 cm above the mastoid tip, continued superiorly to the level of superior nuchal line, then turned vertically towards the midline, and extended to the level of the spinous process of C4 vertebra (Fig. 2). The skin and the muscle layer were elevated in one layer and rolled laterally. The muscle layer consisted of the trapezius and sternocleidomastoid muscle, splenius capitis, longissimus capitis and semispinalis capitis, and in the deepest layer of rectus capitis posterior major, inferior oblique and superior oblique muscles. The suboccipital triangle, which involves the dorsal ramus of the C-1 nerve root and the horizontal segment of VA (V3), was opened by detaching the insertions of the superior and inferior oblique muscle from the

transverse process of C-1 and reflecting them posteriorly. Then the C-1 lamina and VA became more apparent. The VA was covered by venous plexus (sometimes referred to as the suboccipital venous sinus) (11).

*Exposure of the extradural VA:* Exposure and control of the extradural VA is important and was achieved by identifying its extradural course from the foramen transversarium of C-2 to the occiput. The ventral ramus of the C-2 nerve root, which was found between the laminae of C-1 and C-2, was traced laterally until it crossed dorsally to the vertical segment of the VA, coursing between the foramen transversarium of C-2 and C-1 (7,12,13). As the VA exits the foramen transversarium of C-1, it was encased in a venous plexus and coursed posteriorly behind the lateral mass of C-1 in the vertebral groove, then turned medially to pierce the atlanto-occipital membrane and dura mater. Several muscular branches and the posterior meningeal artery arise from the horizontal segment of the VA, which can be safely coagulated. In rare cases, the posterior spinal artery and posterior inferior cerebellar artery can arise extradurally and can potentially be injured (7,14). Subperiosteal dissection of the VA from the vertebral groove reduced bleeding from the venous plexus by leaving the periosteal sheath around the artery intact (15). However, venous bleeding from the vertebral or epidural plexus can be controlled by the injection of fibrin glue (16). The atlanto-occipital membrane was sharply divided to expose the underlying dura mater.

*Suboccipital craniectomy and C-1 hemilaminectomy:* Lateral suboccipital craniectomy was initially performed with a high-speed drill and rongeurs (Fig. 2). The craniectomy extended toward the midline medially and to the inferior nuchal line superiorly, to the posterior rim of the foramen magnum inferiorly, and up to the occipital condyle laterally (Fig. 3 A,B). To prove more superior access to the CPA, the craniectomy was extended up to the transverse-sigmoid junction. The sigmoid sinus and jugular bulb were exposed with rongeurs and high-speed drill. The posterior condylar emissary vein was encountered as it travels from the jugular bulb and exits the condylar fossa through the condylar canal to join the extradural venous plexus. Hemostasis was achieved by packing the vein with Surgicel. Ipsilateral hemilaminectomy of C-1 improved the dural exposure inferiorly.

*Transcondylar resection:* Extradural resection of the occipital condyle is one of the key maneuvers in maximizing exposure to the ventral aspect of the craniovertebral junction while avoiding brainstem

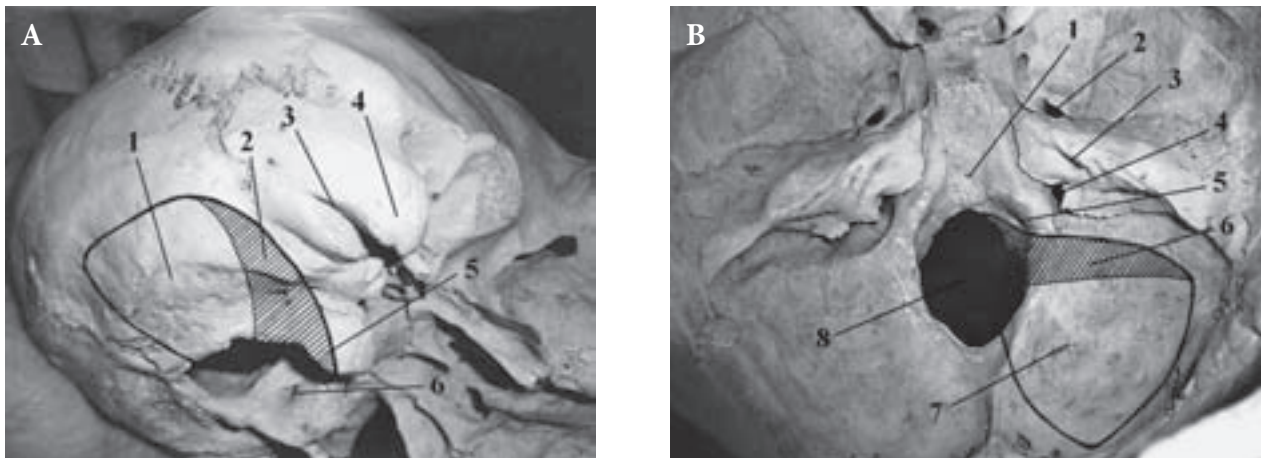


Fig. 3. (A) Anatomical drawings: surface anatomy and landmarks for the far lateral transcondylar approach. View of the outer surface of the skull: 1 – a “tear-drop” osteoplastic craniotomy; 2 – craniotomy was extended laterally and ventrally by using high-speed drill and rongeurs; 3 – mastoid notch; 4 – right mastoid tip; 5 – partially resected right occipital condyle; 6 – hypoglossal canal on the contralateral side; (B) view of the inner surface of the skull: 1 – location of the aneurysm in our patient; 2 – oval foramen; 3 – internal auditory meatus; 4 – jugular foramen; 5 – right hypoglossal canal; 6 – area of the osteoclastic craniotomy, which included removal of medial 1/3 of the right condylar process; 7 – the area of “tear-drop” osteoplastic craniotomy; 8 – foramen magnum.

retraction. Partial condylar resection increases the angle of exposure, the working space at the level of the foramen magnum, and visualization of both the ventral and ventrolateral aspects of the craniovertebral junction and the contralateral aspects of the inferior clivus (10,17-24). For intradural lesions, resection of a third to half of the condyle is adequate (8,20,25-30). We removed the posterior and medial third of the condyle. If 50% or more of the condyle is resected or has been destroyed by the lesion, the instability of the craniovertebral junction increases and occipito-cervical stabilization should be strongly considered (31). Although extradural and intradural resection of the jugular tubercle aids in maximizing the intradural exposure across the anterior surface of the brainstem and mid-clivus, this maneuver was not necessary in our case.

**Intradural exposure:** A curvilinear incision of the dura mater was made several millimeters posteriorly to the sigmoid sinus, extending inferiorly toward the C-2 lamina, staying posterior to the VA where it approaches the dura. A dural cuff was preserved around the VA for later watertight closure. The anterior leaflet of dura mater was reflected laterally and held with tacking sutures for maximal exposure. Adequate reduction of the occipital condyle should provide a straight surgical trajectory to the craniovertebral junction in parallel to the intracranial course of the VA (10,17,32,33). The ligamentum denticulatum was cut in order to facilitate the spinomedullary junction to fall back for fur-

ther exposure if necessary. These maneuvers, along with CSF drainage and administration of mannitol, sufficiently slackened the brain to offer adequate space without significant retraction of the brain. Sharp arachnoid dissection was performed and the following structures were visualized: the

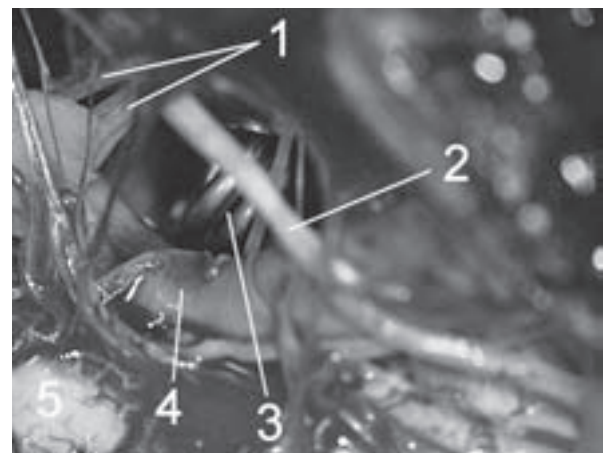


Fig. 4. Intraoperative microphotography: with the condyle partially drilled, the intradural exposure is much more flat and direct. The first dentate ligament is being divided to uncover the intradural vertebral artery; 1 – roots of the glossopharyngeal and vagus nerve; 2 – spinal root of the right accessory nerve; 3 – titanium vascular clip (spring) in place; 4 – right vertebral artery; 5 – brainstem. Hypoglossal rootlets emerging anteriorly to the olive and coursing toward the hypoglossal canal, located just above the occipital condyle. Note the wide triangular surgical space between the eleventh and ninth/tenth nerve complex.



Fig. 5. On postoperative day 3, the patient was able to feed himself; one day later the patient started to walk with the nurse's help, and on postoperative day 5, he walked independently.



Fig. 6. Postoperative CT angiography shows gross complete occlusion of the aneurysm and fenestration of the basilar artery; BA, basilar artery; F, fenestration of the basilar artery; LVA, left vertebral artery; RVA, right vertebral artery.

fifth through 12<sup>th</sup> cranial nerves; the basilar artery; the VA; the VB junction; the posterior inferior cerebellar artery (PICA); and the anterior inferior cerebellar artery (AICA). The VA was followed superiorly to expose the VB junction and the proximal basilar artery to define the neck of the aneurysm. The aneurysm arose at the site of a fenestration of the basilar artery. Once the aneurysmal neck was identified, the right VA was temporarily clipped for 3 minutes. Complete occlusion of the aneurysm neck was performed by use of straight titanium vascular clip, with strict adherence to microsurgi-

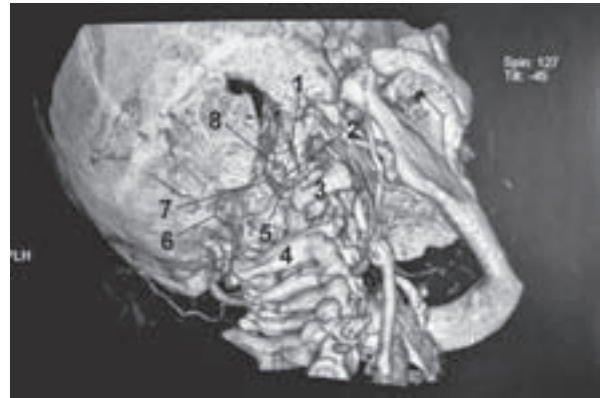


Fig. 7. Postoperative 3D CT scan of the skull: 1 – partially resected right occipital condyle; 2 – titanium vascular clip (spring) in place; 3 – resected posterior arch of the C1 vertebra; 4 – lamina of the C2 vertebra; 5 – right (dominant) vertebral artery; 6 – posterior rim of the foramen magnum; 7 – left (non-dominant) vertebral artery; 8 – basilar artery fenestration.

cal technique and preservation of all cranial and spinal nerves and vascular structures (Fig. 4).

*Wound closure:* A primary watertight closure of the dura mater was performed. An autologous pericranial graft was harvested from the neck wound. This was supplemented with autologous fat and fibrin glue. The exposed mastoid air cells were closed with bone wax. The muscle layers were carefully reapproximated to avoid postoperative cerebrospinal fluid leakage. The patient continued to improve and on postoperative day 10 he was transferred to a rehabilitation facility with a GCS 15 (Fig. 5). The patient remained asymptomatic at 6-month clinical follow up, fully recovered, without any neurologic deficit. On follow up CT and MR angiography, there was no sign of aneurysm. The basilar artery fenestration was clearly visible (Figs. 6 and 7).

## DISCUSSION

Aneurysms of the lower basilar artery and VB junction are uncommon but when present, they often are associated with a fenestration of the basilar artery. They account for 1%-2% of all intracranial aneurysms (1,2). Vertebrobasilar junction aneurysms are frequently associated with fenestration (34). The typical origin of the VB junction aneurysm is at the proximal portion of the fenestration (35-38). The incidence of fenestration when a vertebrobasilar junction aneurysm is present is reported to be 35.5% (39). The complex hemodynamics that exists within these aneurysms makes



them difficult for endovascular treatment. Endovascular treatment is frequently associated with residual aneurysm and thrombosis in the limb of fenestration (39,40). The complex anatomy of this region includes multiple small perforating arteries to the brain stem and multiple lower cranial nerves. Due to the rarity of these aneurysms, few neurosurgeons have gained significant experience with them and most reports consist of small groups of patients (1,3,41-44). Surgical access to these aneurysms is difficult with conventional neurosurgical avenues due to the depth of exposure and the location surrounded by the lower clivus, brainstem and cranial nerves. Therefore, these aneurysms have been notorious as the most difficult to treat. The suboccipital approach carries the risk of injury to the cerebellum and brainstem in addition to lower cranial nerves, with significant morbidity and some risk of mortality.

The advent of cranial base surgery with its guiding principle of resection of bone to reduce retraction of the brain has facilitated effective exposure of these „hitherto uncharted seas“. The various complicated cranial base approaches that have evolved over the last few decades access the proximal basilar artery from three principal corridors. These are the anterior-transclival (3,4), the lateral transpetrosal (41-43), and the posterior far-lateral approaches (10,17,42). With the evaluation of surgical techniques and instrumentation, operative mortality has been considerably reduced, while operative results have significantly improved when compared with the natural history of these aneurysms.

### *Cost considerations*

In patients who are treated in developing countries, the cost of treatment should also be taken into account. Endovascular aneurysm treatment requires a sophisticated biplane angiography suite, and personnel trained to operate and maintain that unit. Additionally, the coils used for aneurysm treatment are more expensive than aneurysm clips. Patients who undergo endovascular treatment require pretreatment intra-arterial digital subtraction angiography (IADSA) and follow up studies, usually at 6 months and 18 months, when further treatment may be needed. In contrast, nowadays, microsurgical treatment can be rendered in many patients without IADSA, when a good quality CT angiography is available. Additionally, the recurrence rate after complete microsurgical aneurysm occlusion is very low, and follow up by CTA is ad-

equated to evaluate for recurrences. If the microsurgical treatment can be provided with good outcome and in a cost-effective manner, it has some advantages over endovascular techniques.

## CONCLUSION

Aneurysms of the VB junction present a formidable surgical challenge and are associated with significant mortality with traditional neurosurgical approaches. Among the skull base approaches, the extreme lateral partial transcondylar approach (with jugular tubercle resection as needed) carries lower morbidity while providing excellent exposure, and a low risk of CSF leakage. Attempts continue to refine skull base approaches and define the type of aneurysms that could be treated by the minimalistic approach with a low risk of morbidity. Vertebrobasilar junction aneurysms are frequently associated with fenestration. The complex hemodynamics that exists within these aneurysms makes them difficult for endovascular treatment, which may be more expensive in developing countries. Our experience has shown that it is possible to clip small or medium-sized aneurysms of the VB junction *via* the far lateral transcondylar approach with a low risk of morbidity and mortality.

## ACKNOWLEDGMENT

The first author (D.Š.) expresses great appreciation to Professor Ivo Jeličić, MD, PhD, pioneer of micro-neurosurgery in Croatia and former Yugoslavia, for his review of the article and useful suggestions.

## REFERENCES

1. Hamilton MG, Fleetwood IG, Spetzler RF. Surgical management of midbasilar and lower basilar aneurysms. In: Schmidek HH, Roberts DW, eds. *Operative Neurosurgical Techniques*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006, 1192-1208.
2. Locksley HB. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V, Part 1. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg* 1996; 25: 219-39.
3. Crockard HA, Sen CN. The transoral approach for the management of intradural lesions at the craniovertebral junction: review of 7 cases. *Neurosurgery* 1991; 28: 88-98.

4. Archer DJ, Young S, Uttley D. Basilar aneurysms: a new transclival approach via maxillotomy. *J Neurosurg* 1987; 67: 54-8.
5. Miller CG, van Loveran HR, Keller JT, Pensak M, El-Kalliny M, Tew JM. Transpetrosal approach: surgical anatomy and technique. *Neurosurgery* 1993; 33: 461-9.
6. Spetzler RF, Hamilton MG, Dasplit CP. Petroclival lesions. *Clin Neurosurg* 1994; 41: 62-82.
7. Rhoton AL. The far-lateral approach and its transcondylar, supracondylar, and paracondylar extensions. *Neurosurgery* 2000; 47 suppl 1: 195-209.
8. Sen CN, Sekhar LN. An extreme lateral approach to intradural lesions of the cervical spine and foramen magnum. *Neurosurgery* 1990; 27: 197-204.
9. Bertalanffy H, Seeger W. The dorsolateral, suboccipital, transcondylar approach to the lower clivus and anterior portion of the craniocervical junction. *Neurosurgery* 1991; 29: 815-21.
10. Sekhar LN, Kalavakonda C. Cranial base approaches to aneurysms. In: Sekhar LN, Fessler RG, eds. *Atlas of neurosurgical techniques*. 1st ed. New York- Stuttgart: Thieme, 2006, 193-211.
11. Arnautović KI, Al-Mefty O, Pait TG, Krisht AF, Husain MM. The suboccipital cavernous sinus. *J Neurosurg* 1994; 86: 315-16.
12. Al-Mefty O, Borba LA, Aoki N, Angtuaco E, Pait TG. The transcondylar approach to extradural nonneoplastic lesions of the craniovertebral junction. *J Neurosurg* 1996; 85: 735-6.
13. Fukushima T, Day JD, Hirahara K. Extradural total petrous apex resection with trigeminal translocation for improved exposure of the posterior cavernous sinus and petroclival region. *Skull Base Surg* 1996; 6: 95-103.
14. Wen HT, Rhoton AL Jr., Katsuta T, Oliveira ED. Microsurgical anatomy of the transcondylar, supracondylar, and paracondylar extensions of the far-lateral approach. *J Neurosurg* 1997; 87: 555-85.
15. Kawashima M, Tanriover N, Rhoton AL Jr, Ulm AJ, Matsushima T. Comparison of the far lateral and extreme lateral variants of the atlanto-occipital transarticular approach to anterior extradural lesions of the craniovertebral junction. *Neurosurgery* 2003; 53: 662-75.
16. Sekhar LN, Natarajan SK, Manning T, Bhagwati D. The use of fibrin glue to stop venous bleeding in the epidural space, vertebral venous plexus, and anterior cavernous sinus: technical note. *Neurosurgery* 2007; 61 suppl 3: E51.
17. Sekhar LN, Tzortzidis F, Salas EJ. Extreme lateral retrocondylar and transcondylar approaches and combined approaches. In: Sekhar LN, De Oliveira E, editors. *Cranial microneurosurgery – approaches and techniques*. 1st ed. New York: Thieme, 1997, 464-81.
18. Ziyal IM, Salas E, Sekhar LN. The surgical anatomy of six variations of extreme lateral approach. *Turk Neurosurg* 1999; 9: 105-12.
19. Dowd GC, Zeiller S, Awatashi D. Far lateral transcondylar approach: dimensional anatomy. *Neurosurgery* 1999; 45: 95-100.
20. Spektor S, Anderson GJ, McMenemy SO, Horgan MA, Kellogg JX, Delashaw JB Jr. Quantitative description of the far-lateral transcondylar transtuberular approach to the foramen magnum and clivus. *J Neurosurg* 2000; 92: 824-31.
21. Wanebo JE, Chicoine MR. Quantitative analysis of the transcondylar approach to the foramen magnum. *Neurosurgery* 2001; 49: 934-43.
22. Gonzales-Portillo G, Coscarella E, Heros RC, Morcos JJ. Vertebrobasilar junction and vertebral artery aneurysm. In: Sekhar LN, Fessler RG, eds. *Atlas of neurosurgical techniques*. 1st ed. New York-Stuttgart: Thieme, 2006, 181-92.
23. Hakuba A, Tsujimoto T. Transcondyle approach for foramen magnum meningiomas. In: Sekhar LN, Janecka IP, eds. *Surgery of Cranial Base Tumors*. 1st ed. New York: Raven Press, 1993, 671-8.
24. Hammon WM, Kempe LG. The posterior fossa approach to aneurysms of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg* 1972; 37: 339-47.
25. Babu RP, Sekhar LN, Wright DC. Extreme lateral transcondylar approach: technical improvements and lesions learned. *J Neurosurg* 1994; 81: 49-59.
26. Nanda A, Vincent D, Vannereddy PSS, Baskaya MK, Chanda A. Far-lateral approach to intradural lesions of the foramen magnum without resection of the occipital condyle. *J Neurosurg* 2002; 96: 302-9.
27. Salas E, Sekhar LN, Ziyal IM, Caputy AJ, Wright DC. Variations of the extreme-lateral craniocervical approach: anatomical study and clinical analysis of 69 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 206-19.
28. Sen C. The transcondylar approach to the lower clivus, foramen magnum and C1-C2. *Clin Neurosurg* 1996; 43: 113-26.

29. Vishteh AG, Crawford NR, Melton MS, Spetzler RF, Sonntag VK, Dickman CA. Stability of the craniovertebral junction after unilateral occipital condyle resection: a biomechanical study. *J Neurosurg* 1999; 90: 91-8.
30. Sen CN, Sekhar LN. Surgical management of anteriorly placed lesions at the craniocervical junction – an alternative approach. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 108: 70-7.
31. Day JD, Fukushima T, Giannotta SL. Cranial base approaches to posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg* 1997; 87: 544-54.
32. Osborn RE, Kirk G. Cerebral artery fenestration. *Comput Radiol* 1987; 11: 141-5.
33. Becker DH, Hamilton RD. Saccular aneurysm associated with fenestrated basilar artery: case report. *Neurosurgery* 1979; 5: 695-7.
34. Drake CG. The surgical treatment of aneurysms of the basilar artery. *J Neurosurg* 1968; 29: 436-47.
35. Graves VB, Strother CM, Weir B, Duff TA. Vertebrobasilar junction aneurysms associated with fenestration: treatment with Guglielmi detachable coils. *AJNR* 1996; 17: 35-40.
36. Hoffman WF, Wilson CB. Fenestrated basilar artery with associated saccular aneurysm. *J Neurosurg* 1979; 50: 262-4.
37. Cloft HJ, Dion JE. Endovascular technique of treating aneurysms. In: Sekhar LN, Fessler RG, eds. *Atlas of neurosurgical techniques*. 1st ed. New York-Stuttgart: Thieme, 2006, 222-8.
38. Matricali B, van Dulken H. Aneurysm of fenestrated basilar artery. *Surg Neurol* 1981; 15: 189-91.
39. Kawase T, Toya S, Shiobara R, Mine T. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. *J Neurosurg* 1985; 63: 857-61.
40. Sekhar LN, Kalia KK, Yonas H, Wright DC, Ching H. Cranial base approaches to intracranial aneurysms in the subarachnoid space. *Neurosurgery* 1994; 35: 472-83.
41. Giannotta SL, Maceri DR. Retrolabyrinthine transsigmoid approach to basilar trunk and vertebrobasilar artery junction aneurysms. *J Neurosurg* 1988; 69: 461-6.
42. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L. Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 23: 699-704.
43. Fox JL. Obliteration of midline vertebral artery aneurysm via basilar craniectomy. *J Neurosurg* 1967; 26: 406-12.
44. Heros RC. Lateral suboccipital approach for vertebral and vertebrobasilar artery lesions. *J Neurosurg* 1986; 64: 559-62.

---

**Address for correspondence:** Prof. Dinko Štimac, MD, PhD, Klinika za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek Medicinskog fakulteta Sveučilišta „J. J. Strossmayer“, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska; e-mail: dinkostimac@hotmail.com

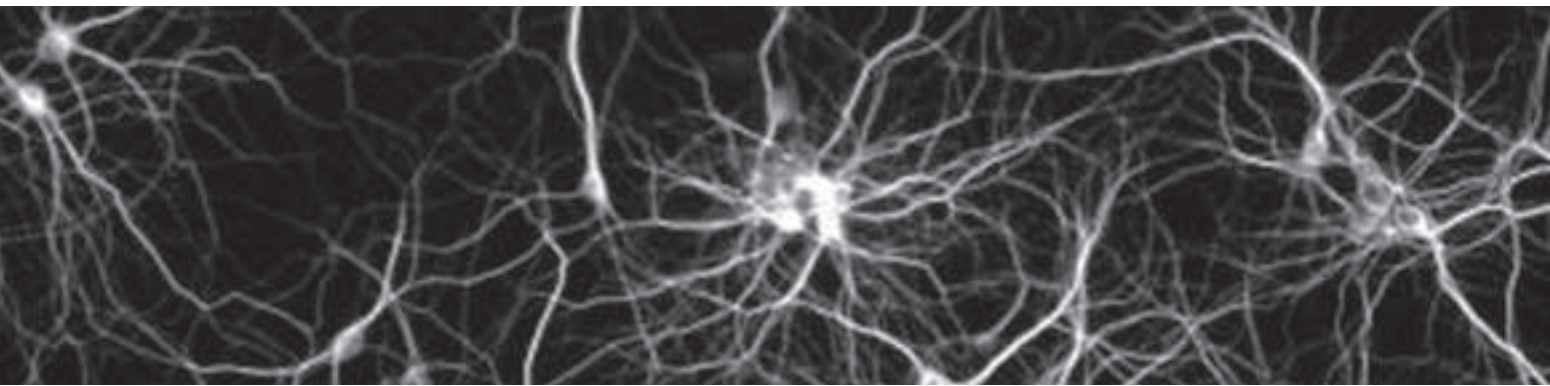
# Aneurizma vertebrobazilarnog spoja: kirurško liječenje udaljenim lateralnim transkondilarnim pristupom

**SAŽETAK** - Cilj rada je prikazati slučaj uspješnog mikrokirurškog klemanja aneurizme unutar fenestriranog vertebrobazilarnog spoja putem krajnje lateralnog transkondilarnog pristupa. Kirurško liječenje aneurizme i donjeg dijela bazilarne arterije i vertebrobazilarnog (VB) spoja još je uvijek jedan od najizazovnijih i najtežih postupaka u neurokirurgiji. Sakularne aneurizme VB spoja su često povezane s fenestracijom bazilarne arterije. Za takve aneurizme se primjenjuju endovaskularni postupci koji u nekim slučajevima mogu biti teški. Prikazujemo 53-godišnjeg pacijenta s aneurizmom VB spoja koja je uspješno klemana tehnikom putem krajnje lateralnog transkondilarnog pristupa. Deset dana nakon operacije bolesnik je potpuno oporavljen i otpušten iz bolnice.

Krajnje lateralnim pristupom je dobro prikazana aneurizma VB spoja i uspješno klemana bez razvoja neurološkog deficita. Ovaj pristup treba uzeti kao dobru alternativu endovaskularnom liječenju u zemljama u razvoju gdje mikrokirurški postupci mogu imati prednost pred endovaskularnim pristupom jer su jeftiniji i ne zahtijevaju intravaskularnu digitalnu subtrakcijsku angiografiju (DSA), kako u preoperacijskoj pripremi, tako i u postoperacijskom praćenju.

**Ključne riječi:** aneurizme vertebrobazilarnog spoja – krajnje lateralni transkondilarni pristup, transbazilarni pristup, pristup preko baze lubanje, mikroneurokirurgija





J. D. Pickard, N. Akalan, C. Di Rocco, V. V. Dolenc, J. Lobo Antunes, J. J. A. Mooij, J. Schram, M. Sindou (eds.)

## ADVANCES AND TECHNICAL STANDARDS IN NEUROSURGERY

Springer-Verlag/Wien, New York, 2009

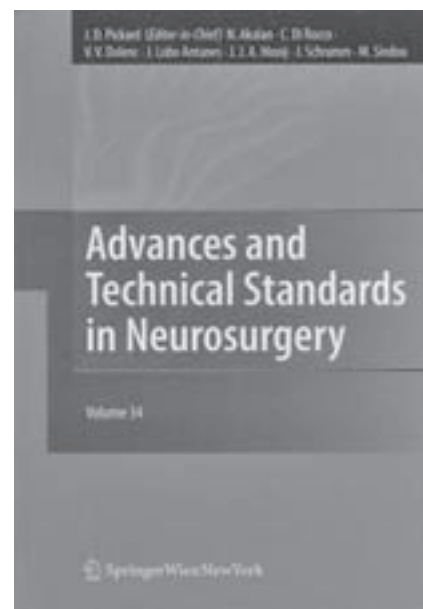
Hardcover, 224 pages, 55 figures

ISBN: 978-3-211-78740-3

This book presents advances and technical standards in neurosurgery focusing on the fields of neoplastic disorders and surgical stimulation therapy. The book consists of six chapters:

1. Present and potential future adjuvant issues in high-grade astrocytic glioma treatment
2. Deep brain stimulation for psychiatric disorders – state of the art
3. High flow extracranial to intracranial vascular by pass procedures for giant aneurysms: indications, surgical techniques, complications and outcome
4. Decompression for Chiari type I malformation (with or without syringomyelia)
5. Vagal nerve stimulation – a 15-year survey of an established treatment modality in epilepsy surgery
6. Surgical anatomy and surgical approaches to the lateral ventricles

In the first chapter, the authors discuss the patterns of cell death and local therapies for glioblastomas, such as the use of carmustine (BCNU), impregnated polymers in the form of wafers, convection-enhanced delivery system (CED). It is difficult to identify the prevalent targets that act as key promoters of oncogenesis, which can be successfully addressed by novel agents. Several drugs have been tested, including epidermal growth factor receptor (EGFR), tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (temsirolimus and everolimus), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), protein kinase C-beta and other angiogenesis pathways inhibitors (vatalanib, bevacizumab and enzastaurin) and matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors (MMPI).



They also discuss cellular and vaccination therapies, gene therapy and sodium pump and stem cells as potential targets to combat malignant gliomas.

In the second chapter, the authors describe the use of deep brain stimulation (DBS) in psychiatric disorders. This method was first invented by Benabid and coworkers for the treatment of movement disorders. Today, DBS is clinically used for the treatment of Parkinson's disease, tremor, dystonia and chronic pain. This method also has been applied in selected patients with various psychiatric disorders such as major depression and obsessive-compulsive disorder.

In the chapter on vagus nerve stimulation (VNS), the authors present a 15-year survey in epilepsy surgery. As they conclude, the current consensus on efficacy is that 1/3 of patients achieve considerable improvement in seizure control with reduction in seizure frequency by at least 50%; another 1/3 of patients experience a worthwhile reduction of seizure by 30% to 50%; and in the remaining 1/3 of patients there is little or no effect. Analysis of larger patient groups and insight in the mode of action may help identify patients with epileptic seizures or syndromes that respond better to VNS and guide the search for optimal stimulation parameters.

This useful book is intended primarily for neurosurgeons, neurologists, oncologists, then for psychiatrists, basic neuroscientists as well as all others who meet these issues and are interested in their management.

S. Telarović

# 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 neoprevidnim 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 Medicus*.

## 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 DE, 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](mailto:predstojnik_nrl@kbc-zagreb.hr)

# Sadržaj / Contents

## ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER / IZVORNI ZNANSTVENI RAD

- 3 | **Electrophysiological changes in iron deficiency anemia**  
(Elektrofiziološke promjene kod anemija uzrokovanih nedostatkom željeza)  
Y. Degirmenci, H. Kececi

## KLINIČKI PRIKAZI / CLINICAL REVIEWS

- 13 | **Vrtoglavica u bolničkoj neurološkoj službi – prospektivna 12-mjesečna studija**  
(Vertigo in hospital neurology outpatient clinic: a 12-month prospective study)  
S. Pikija, M. Boban, V. Brinar
- 21 | **Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara**  
(Neurological basis of stress and stroke risk)  
S. Šupe, Z. Poljaković, Lj. Kondić, L. Unušić, D. Alvir

## PRIKAZI BOLESNIKA / CASE REPORTS

- 29 | **Vrtoglavica - prvi simptom idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija**  
(Vertigo - initial symptom of idiopathic familial basal ganglia calcification)  
V. Nesek-Madarić, V. Djaković, N. Svilokos Brataljenović
- 35 | **Hereditarni i sekundarni sindrom nemirnih nogu u bolesnika sa sideropeničnom anemijom**  
(Hereditary and secondary restless legs syndrome in patients with sideropenic anemia)  
S. Telarović, H. Šarac
- 43 | **Vertebrobasilar junction aneurysm: surgical treatment *via* far lateral transcondylar approach**  
(Aneurizma vertebrobazilarnog spoja: kirurško liječenje udaljenim lateralnim transkondilarnim pristupom)  
D. Štimac, N. Koruga, L. N. Sekhar
- 53 | **PRIKAZ KNJIGE**  
BOOK REVIEW
- 55 | **UPUTE AUTORIMA**  
INSTRUCTIONS TO AUTHORS