

UDK 616.8

ISSN 0353-8842

Neurologia Croatica

SINCE 1953

INDEXED / ABSTRACTED IN

Science Citation Index Expanded

SCOPUS

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.
E-mail: neurologiacroatica@kbc-zagreb.hr
Web address: www.neurologiacroatica.com

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.

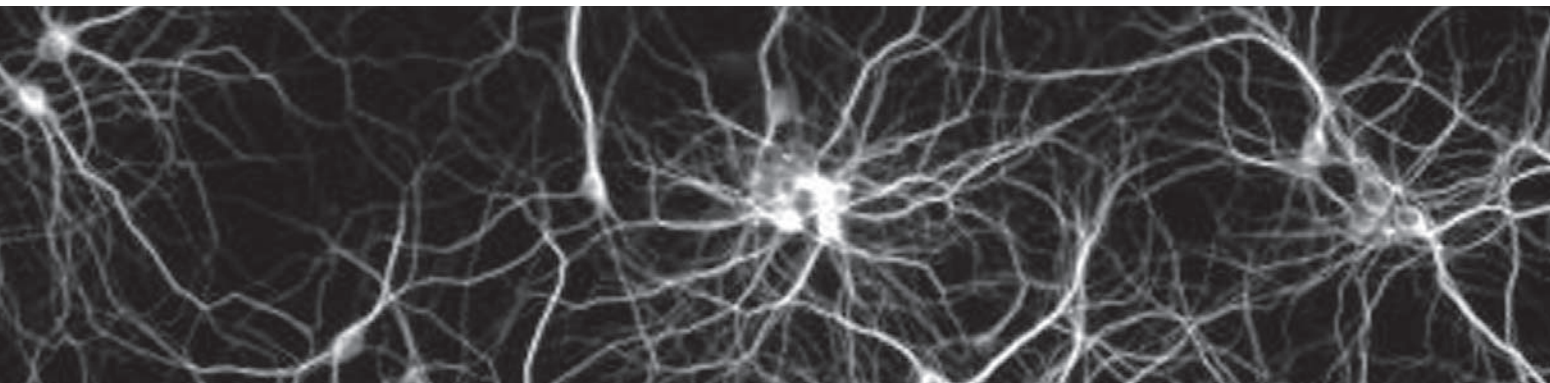
NEUROLOGIA CROATICA izlazi četiri puta na godinu.

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.
E-mail: neurologiacroatica@kbc-zagreb.hr
Web adresa: www.neurologiacroatica.com

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 sporta Republike Hrvatske podupire tiskanje časopisa.



Intraoperacijska primjena 5-aminolevulinske kiseline kod malignih glioma

A. Melada, J. Nemir, M. Rožanković, J. Paladino

SAŽETAK - Cilj rada bio je ispitati preživljenje nakon operacija malignih glioma u kombinaciji s onkološkom terapijom koje, po svemu sudeći, ovisi i o opsežnosti resekcije tumora. Stoga može biti koristan svaki postupak koji omogućuje bolju intraoperacijsku identifikaciju tumora. Prikazujemo naše iskustvo u intraoperacijskoj primjeni 5-aminolevulinske kiseline (5-ALA), fluorescentnog porfirinskog preparata koji se akumulira u tumorsko tkivo i vidljiv je pod plavim svjetlom inkorporiranim na operacijski mikroskop. Metode: Tri sata prije anesteziološke indukcije bolesniku se peroralno daje 20 mg/kg 5-ALA otopljene u 50 mL vode. Intraoperacijski je pod ljubičasto-plavim svjetlom u marginama tumora uočljiva crvena fluorescentna porfirinska ekscitacija. Fluorescirajući središnji, kao i rubni dijelovi tumora, patohistološki su pretraživani, a učinak resekcije je provjeren ranim postoperacijskom postkontrastnim CT-om, a potom i MR-om. Rezultat: Normalni mozgovni parenhim ne pokazuje znakova porfirinske fluorescencije, dok tkivo malignih glioma svijetli izrazito crveno, margine se tumora prikazuju manje intenzivnom crvenom bojom. Biopsije načinjene u različitim dijelovima operacijskog polja, zavisno o intenzitetu fluorescencije, potvrđuju taj nalaz. Nije bilo blijeđenja fluorescencije tijekom operacije. Zaključak: Naša prva zapažanja pokazuju da primjena 5-ALA u operaciji malignih glioma vodi sigurnijoj i opsežnijoj resekciji tumora. Daljnje unaprijeđivanje primjene preparata treba omogućiti identifikaciju glioma nižeg stupnja malignosti što bi pridonijelo uspješnosti liječenja i takvih tumora.

Ključne riječi : maligni gliomi, 5-ALA, operacijsko liječenje

UVOD

U prognozi uspješnosti liječenja malignih glioma, opsežnost kirurške resekcije je prema mnogim autorima bitan čimbenik koji je pod izravnim utjecajem operatera (1,2). Ciljevi citoredukcijske ki-

rurgije malignih glioma su postavljanje patohistološke dijagnoze, maksimalno uklanjanje malignog tkiva, dekompresija okolnog mozgovnog

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

parenhima, uklanjanje nekrotičnih dijelova tumora koji su radiorezistentni te smanjenje mogućnosti naknadne proliferacije. Potpuno uklanjanje tumora prema većini autora vodi statistički značajnom produljenju preživljenja. Tek 25% dostupnih referenci ne potkrepljuje tu tvrdnju, naime, ti autori smatraju da duljina preživljenja nije u izravnoj vezi sa stupnjem resekcije malignih glioma (3,4). Daljnje analize istodobno pokazuju da bolesnici u kojih je postignuta potpuna resekcija tumora imaju bolje učinke postoperacijske kemoterapije temozolamidom nego bolesnici s nepotpunom resekcijom (5,6). Stoga, metode kojima je moguće povećati intraoperacijsku identifikaciju malignog supstrata, a time povećati i selektivnost tumorske resekcije, sigurno mogu imati veliku vrijednost u postizanju maksimalnog učinka. U tu svrhu osim intraoperacijskog MRI-a, intraoperacijske ehosonografije, te neuronavigacije koji nam pomažu u definiranju rubova tumora, u posljednje vrijeme primjenjuje se biološki biljeg 5-aminolevulininsku kiselinu.

Biljeg 5-ALA prirodni je biokemijski prekursor hemoglobina koji uzrokuje sintezu i akumulaciju fluorescentnog porfirina unutar malignih glioma. Porfirinska se fluorescencija može uočiti uporabom modificiranog operacijskog mikroskopa te se tako postiže intraoperacijska identifikacija dijelova malignih glioma, a time i povećava uspješnost resekcije. Zbog intratumoralne sinteze 5-ALA se razlikuje od ostalih fluorescentnih agensa koji penetriju u maligne gliome kroz oštećenu hematoencefalnu barijeru (7-9).

Prikazujemo prvih sedam bolesnika u kojih smo prigodom operacije primijenili biljeg 5-ALA, s prvim kontrolnim postoperacijskim CT-om i MR-om, a da bismo analizirali učinak resekcije u svrhu produljenja vremena bez znakova recidiva, poboljšanja neuroloških deficita, također uz pri-

mjenu iradijacije i kemoterapije u postoperacijskom razdoblju.

BOLESNICI I METODE

U razdoblju od lipnja 2011. do ožujka 2012. operirali smo 7 bolesnika uz intraoperacijsku primjenu 5-ALA (tablica 1). Dijagnoza malignog tumora postavljena je na temelju preoperacijskih oslikavanja MR-om (sl.1 i 1a), patohistoloških nalaza već načinjenih operacija kod recidivnih glioma ili nakon stereotaksijskih biopsija.

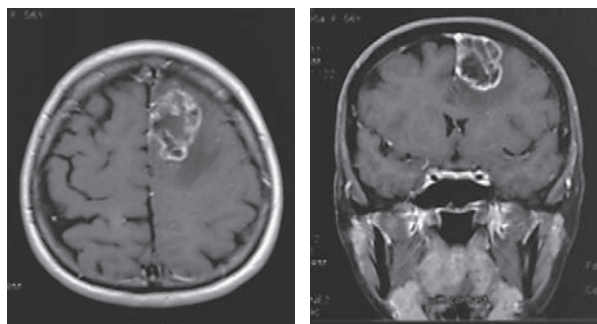
Svi su bolesnici prije operacije dobivali antiedemsku terapiju - 2x8 mg Dexamethason-a/dan tijekom tri dana. S obzirom da se maksimum apsorpcije očekuje šest sati nakon primjene, 5-ALA se daje tri sata prije anesteziološke indukcije u svježe pripremljenoj otopini 20 mg/kg (1,5 g u 50 mL vode) *per os*. Emisija fluorescentnog svjetla nakon maksimalne ekscitacije gubi energiju „*photobleaching*“ tijekom 12 sati uz vidljivi spektar od 400 do 700 nm.

Operacija se obavlja uz uporabu modificiranog neurokirurškog mikroskopa (OPMI Neuro/NC4 sistem s inkorporiranim fluorescentnim dodatkom, Carl Zeiss Surgical GmbH) koji može mijenjati svjetlo od konvencionalnog bijelog ksenonskog u ljubičasto-plavo ekscitirajuće svjetlo (maks. 520 nm). Integrirana kamera u boji omogućuje dokumentaciju fluorescentnih slika. Taj uređaj se osim za resekciju samog tumora i za selektivnu vizualizaciju porfirina u parenhimu mozga na periferiji tumora koristi i za pretrage bioptičkog materijala. Preporučuje se načiniti široku kortikotomiju da bi se prikazali svi dijelovi tumora smješteni najčešće u dubljim dijelovima parenhima. Reseciraju se izrazito crveno obojeni dijelovi tumora, dok

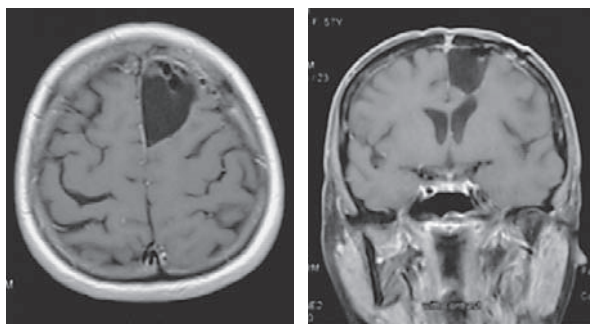
Tablica 1. Podatci o našim bolesnicima operiranim uz primjenu 5-ALA

Bolesnik	Spol	Dob	PHD	Lok.	72 h CT	3mj. MR	preop. PHD
1	ž	60	GB	F sin.	bez rezid.	bez rec.	
2	m	63	GB	T sin.	bez rezid.	rec.	prethodna op.
3	ž	71	GB	F dex.	bez rezid.	bez rec.	biopsija
4	m	72	GB	T dex.	bez rezid.	bez rec.	prethodna op.
5	m	64	Anapl. ODG	O dex.	bez rezid.	bez rec.	
6	m	57	GB	PO sin.	bez rezid.	bez rec.	prethodna op.
7	m	64	GB	FT dex.	bez rezid.	bez rec.	biopsija

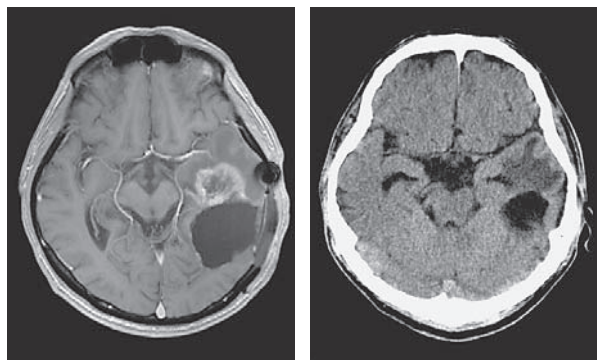
GB - glioblastom, ODG - oligodendrogliom, T - temporalno, F - frontalno, O - okcipitalno, P - parijetalno



Sl. 1. MR snimke prije operacije



Sl. 2. MR snimke tri mjeseca nakon operacije



A)

B)

Sl. 1a. A) MR snimka prije operacije, B) Kontrolni MSCT učinjen nakon 72 sata

je zona infiltracije obojana manje intenzivno crveno. Ne preporučuje se rad unipolarnim koagulatorom jer se gubi fluorescencija, a zbog istoga se razloga izbjegava i dulja izravna iluminacija operacijskog polja običnim svjetlom. Biopsija se obavlja intraoperacijski u više navrata i to iz samog tumora, i iz tranzicijske zone između normalnog i malignog mozgovnog tkiva, temeljeno na prisutnosti ili odsutnosti fluorescencije. Biopsijski materijal se rutinski analizira već tijekom operacije (ex tempore) te nakon operacije od strane neuropatologa. Svi su bolesnici za vrijeme operacije i 24 sata nakon operacije bili smješteni u zamračenu prostoriju zbog potencijalne kožne fotoosjetljivosti. U svih je bolesnika načinjen postkontrastni CT mozga 72 sata nakon zahvata (sl. 1), te kontrolni MR nakon tri mjeseca (sl. 2), a da bi se prepoznao eventualni rezidualni tumor.

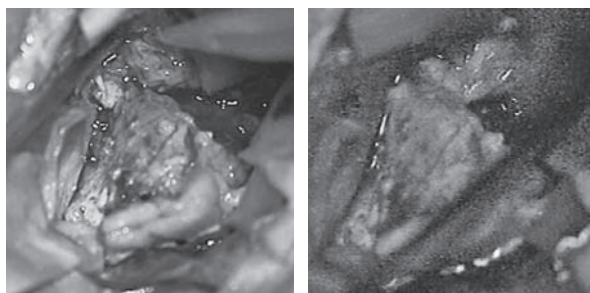
Svi su bolesnici nakon operacije te potvrde patohistološke dijagnoze (maligni gliom III. ili IV. stupnja) bili podvrgnuti standardnoj frakcioniranoj radioterapiji s preporučenim dozama od 60 Gy i saturacijom peritumoralnog polja s oko 20 Gy, a radioterapija je započinjala oko dva tjedna nakon operacije i to 2 Gy po dozi pet puta tjedno. Kemoterapija je primjenjivana prema preporučenom

protokolu primjene temozolamida samo u malignih tumora IV. stupnja (glioblastomi).

REZULTATI

Intraoperacijski vitalni dijelovi malignih glioma pod plavim se svjetlom prikazuju izrazito crvenom bojom, a nekrotični se dio vidljiv pri bijelom svjetlu ne prikazuje, ili svijetli blago crveno. Granica tumora se prikazala svjetlo crveno, a okolni je parenhim bio plavkaste boje (sl. 3). Granično prepoznavanje vrlo je bitno zbog radikalne resekcije tumora, ako nam to dopušta nediferentno područje okolnih područja mozga.

Histološki je nalaz graničnog područja pokazivao znakove tumora u pet bolesnika. U dva slučaja nismo inzistirali na totalnoj resekciji i to jednom zbog blizine bazalnih ganglija, a drugi put zbog područja gornjeg temporalnog girusa odnosno opasnosti od postoperacijskih govornih smetnji. Tijekom operacije fluorescencija se nije mogla isprati tekućinom, ali je krvarenje u tumorskoj loži prikrivalo fluorescenciju. Stoga se preporučuje stalna sukcijska ili pomna hemostaza da se taj učinak



A)

B)

Sl. 3. Intraoperacijski snimak tumorskog procesa nakon primjene 5-ALA - (glioblastom GIV)
A) Prikaz tumora pod bijelim svjetlom;
B) Prikaz tumora pod fluorescentnim svjetlom obojen crveno

izbjegne. Također se pokazalo da je tijekom operacije bolji prikaz na videodokumentaciji nego pri promatranju prostim okom.

U jednoga je bolesnika patohistološki nalaz pokazao da je riječ o anaplastičkom oligodendrogliomu, središnja se tumorska zona prikazivala izrazito crveno, ali je granično područje bilo bezbojno. Taj je nalaz sukladan prijeoperacijskom nalazu MR-a koji dobro prikazuje kontrastno imbibiranje središnjeg dijela tumora, a granični je dio tumora bez vaskularne proliferacije i nekroze. Usporedba i ostalih nalaza MR-a s intraoperacijskim nalazom pokazuje blisku vezu hiperintenziteta na MR- u sa izrazitom fluorescencijom tijekom operacije. Dakako da se taj odnos na ovako malom uzorku ne može sa sigurnošću procijeniti.

Svi bolesnici su podnijeli primjenu 5-ALA bez znakova nuspojava kao što su kožna fotosenzitivnost, mučnina ili drugi simptomi porfirije. Zabilježen je ipak nešto veći broj epileptičkih napada i blažih neuroloških ispada, ali neposredno nakon operacije, dok je nakon tri tjedna stanje bilo zadovoljavajuće.

Kod troje bolesnika histološki je nalaz potvrđen na uzorcima uzetim prilikom prethodnog neurokirurškog zahvata, dok je u dvoje bolesnika nalaz potvrđen na temelju uzoraka iz prethodne stereotaktičke biopsije. Poslijeoperacijski histološki nalazi su pokazali da se u šest slučajeva radi o glioblastomu multiforme (WHO Grade IV), a u jednog se bolesnika radilo o anaplastičnom oligodendrogliomu (WHO Grade III).

RASPRAVA

Maksimalna citoredukcija malignih glioma prema brojnim istraživanjima vodi boljoj prognozi operiranih bolesnika. Stoga većina neurokirurga nastoji maksimalno ukloniti neuroradiološki prikazan kontrastno imbibiran tumor koliko je moguće (2,3). Pri tome se danas koriste intraoperacijsko MR snimanje, intraoperacijski ultrazvuk te neuronavigacija. Neuronavigacija dobro ocrtava rubove tumora, ali ima veliki nedostatak („*brain shift*“) jer pokazuje promijenjene anatomske odnose u odnosu na preoperacijske MR slike (10). Intraoperacijska ehosonografija zahtijeva česti prekid tijekom operacije, a zbog intraoperacijskih artefakata i razmjerno slabe rezolucije nije potpuno pouzdan i zahtijeva iskustvo operatera u interpretaciji nalaza. Zbog toga se spomenute metode do sada nisu pokazale kao standard pri operacijama malignih glioma. Fluorescentni pak vođena resekcija uz upo-

rabu 5-ALA jednostavna je i ne prekida operaciju. Takav postupak omogućuje specifična sinteza i akumulacija fluorescentnog porfirina 5-ALA u tkivo malignih glioma, i razlikuje se od uporabe prijašnjih fluorescentnih agensa koji su se iz krvne plazme apsorbirali u tumor, ali i u okolna tkiva kroz oštećenu hematoencefalnu barijeru te se istodobno smanjivalo selektivno odlaganje u tumoru (11-13).

Preliminarne operacije malignog glioma pokazuju visoki stupanj podudarnosti porfirinske fluorescencije s prikazom tumora pod svjetlošću operacijskog mikroskopa. Fluorencija je bila adekvatno intenzivna tako da smo uz minimalnu prilagodbu operacijskog mikroskopa mogli identificirati maligno tkivo. Prisutnost fluorescencije u okolini ležišta nakon uklanjanja tumora omogućila nam je u šest slučajeva resekciju rezidualnih dijelova tumora, što je potvrđeno ranim poslijeoperacijskim CT-om odnosno MR-om tri mjeseca nakon neurokirurškog zahvata. Od tog pravila smo odustali u dvoje bolesnika, ostavljajući dijelove tumora koji su bili fluorescentni, ali smanjenog intenziteta, a zbog blizine diferentnih dijelova mozga da ne bismo pogoršali poslijeoperacijski neurološki status. Postoperacijska pretraživanja drugih autora MR-om u kratkom razdoblju pokazuju uspješnost resekcije od 64% kod operacija pod plavim svjetlom, odnosno 38% nakon operacija pod bijelim svjetlom. Preživljenje je dulje do 20% (14). Izloženi nalazi potvrđuju visoki stupanj specifičnosti metode te sigurnost pri resekciji tumorskih rubova. Istodobno nam porfirinska fluorescencija tumorskog tkiva daje respektabilan potencijal za sigurnu resekciju malignih tumora.

Specifičnost fluorescencije 5-ALA jest da se ne prikazuje u okolnom vazogenom edemu, koji uzrokuje tumorski procesi. Maligni cerebrealni tumori uzrokuju vazogeni edem kao posljedicu oštećenja hematoencefalne barijere, te ekstravazacije plazme u okolni mozgovni parenhim. Premda su porfirinski preparati lipofilni, te preko plazmatskih lipoproteina mogu prelaziti u edematozno tkivo, dosadašnji intraoperacijski nalazi pokazuju da se kod 5-ALA to ne događa (15,16).

Manjkavost 5-ALA jest da se ne vizualizira u nekrotičnom tumorskom tkivu, što može biti razlog negativnom intraoperacijskom histološkom nalazu, ali napominjemo da se veći dio neurokirurškog zahvata obavlja pod bijelim svjetlom gdje se nekroza sasvim dobro prikazuje, pa taj nedostatak nije značajan. Pokazalo se da područja okoline tumora koji fluoresciraju manje intenzivno (svjetlocrveno) ne moraju pokazati histološke

značajke tumora, ali se u nediferentnim dijelovima mozga reakcija tih područja može tolerirati.

Problem može biti i blijeđenje fluorescencije, posebice nakon dugotrajnog izlaganja mikroskopskom svjetlu. Prema istraživanjima, tijekom operacije malignih tumora, računajući vrijeme operiranja pod bijelom svjetlošću, fluorescencija se smanjuje do 36%. Intraoperacijski se taj gubitak može umanjiti uporabom kotonida za prekrivanje tumora i krvarenjem unutar operacijskog polja. Inače, gubitak intenziteta fluorescencije vidljiv je najviše u površnim dijelovima tumora i u većine je operacija uglavnom nebitan. Takav se gubitak intenziteta uz dovoljno iskustvo operatera može zanemariti, osim ako se vrijeme operacije nepredviđeno ne produlji (17,18).

Intraoperacijsko krvarenje u tumorsku ložu potpuno zatamnjuje fluorescentni signal unutar tumora. Taj se učinak objašnjava apsorpcijskim obilježjima hemoglobina (maksimum 400 do 700 nm) koje poništavaju ekscitirajuće svjetlo i značajno smanjuju emisiju porfirinske fluorescencije. Takav se lažni prikaz odstranjenog tumora u području krvarenja lako rješava kontinuiranom sukcijom ili pomnom hemostazom.

Vrijeme primjene peroralne otopine 5-ALA je vrlo važno. Prema prijašnjim studijama i našim iskustvima fluorescencija je najintenzivnija šest do osam sati nakon uzimanja preparata. Svi naši bolesnici dobivali su peroralno po 20 mg 5-ALA na kilogram tjelesne težine (cca 1,5 g) tri sata prije anesteziološke indukcije. Tumorsku se resekciju učinilo počevši od 6 sati nakon primjene, a tijekom cijele operacije intenzitet fluorescencije bio je sasvim adekvatan, pa i do dva sata nakon početka resekcije.

Doza od 20 mg/kg odabrana je zbog optimalnog učinka, ali i zbog minimiziranja fototoksičnog učinka tijekom operacije i u postoperacijskom razdoblju. Očekivana prirodna eliminacija 5-ALA zbiva se tijekom 12 sati nakon uzimanja kada više nije vidljiva u području tumora, te do 24 sata kada je očekivano potpuno izlučivanje iz organizma.

Nuspojava kao što su fotosenzitivnost kože, mučnina ili povraćanja u naših bolesnika nije registrirano, osim kao posljedice anestezije potrebne za neurokirurški zahvat (18).

Učinak 5-ALA tumači se time da stanice malignih glioma najvjerojatnije posjeduju sposobnost selektivne sinteze ili akumulacije 5-ALA nakon peroralne primjene. Povećana stanična proliferacija s povišenom metaboličkom aktivnosti može biti raz-

logom za porfirinsku akumulaciju u promijenjenom tkivu. S obzirom da je 5-ALA supstancija za koju se može očekivati najmanja apsorpcija u normalni mozgovni endotel, oštećenje hematoencefalne barijere udružene s endotelnom proliferacijom može biti preduvjet da 5-ALA dospije u tumorsko tkivo gdje se metabolizira (19,20).

Stummer i sur. su načinili multicentričnu studiju uporabe 5-ALA pri resekciji malignih glioma i zaključili su da 5-ALA omogućava veću učestalost nalaza potpune resekcije tumorskog tkiva ranim postoperacijskim MR snimanjem i time dulje vrijeme preživljavanja u usporedbi s konvencionalnim mikrokirurškim zahvatima pod bijelim svjetlom (21).

Možda je najveća manjkavost 5-ALA da je primjenjiva jedino kod malignih glioma III. i IV. stupnja, jer bi svakako bila puno učinkovitija kod glioma manjeg stupnja gdje se granica između tumora i peritumorske glioze ne može dobro identificirati.

Sanai i suradnici te Porensky i sur. rabili su konfokalni mikroskop uz primjenu 5-ALA u operacijama deset bolesnika s gliomom niskog stupnja malignosti. Intraoperacijski konfokalna mikroskopija adaptirana je konvencionalnoj konfokalnoj tehnologiji koja omogućuje fluorescentno oslikavanje u realnom vremenu do povećanja od tisuću puta. Fluorescencija nije bila makroskopski vidljiva u svih bolesnika, dok je intraoperacijska konfokalna mikroskopija identificirala tumorsku fluorescenciju na staničnoj razini, a pri tome je i histološkim analizama dokazana tumorska infiltracija (22,23).

Widhalm i sur. su u seriji operiranih bolesnika s infiltrirajućim gliomima gradusa III dokazali da se uz primjenu 5-ALA margine tumora mogu prikazati bolje nego na neuroradiološkom oslikavanju, te se radikalna resekcija tumora pokazuje vrlo izvjesnom (19). Coluccia i sur. te Bekelis i sur. istraživali su intraoperacijsku uporabu 5-ALA u meningeoma na uzorku od 32 operirana bolesnika. Fluorescencija induciranom 5-ALA potvrđena je u 31 bolesnika i nije korelirala s histološkim nalazom ili preoperacijskim edemom i primjenom kortikosteroida. Kompletnu resekciju tumora uspjeli su postići u 25 bolesnika, te zaključuju da je primjena 5-ALA obećavajuća i pri operacijama meningeoma (20,24).

ZAKLJUČAK

Naša dosadašnja iskustva ukazuju da 5-ALA može biti tehnički jednostavno i sigurno pomagalo za

bolju intraoperacijsku vizualizaciju malignih glioma, što omogućuje učinkovitije uklanjanje tumorskog tkiva, te veću sigurnost od neželjenog oštećenja okolnih mozgovnih struktura odnosno pogoršanja neurološkog deficita u bolesnika. Dostupna literatura ukazuje na direktnu vezu opsežnosti resekcije tumora i bolesnikove prognoze, svakako da na većem broju uzorka i duljem praćenju možemo dovesti ovaj odnos i u vezu sa uporabom 5-ALA. Unaprjeđenje adjuvantne terapije u malignih glioma baziranih na genetskim ili imunološkim principima također ukazuje na veću učinkovitost nakon potpune resekcije takvih tumora. Naposljetku i sama činjenica o selektivnoj akumulaciji fluorescencije u malignim gliomima možda pruža obećavajuću podlogu za adjuvantnu fotodinamičku terapiju malignih tumora nakon operacije.

LITERATURA

- Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, Pollock BE, Ballman KV, Sloan JA. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery* 2005; 57: 495-504.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourtney DR *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-98.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 112: 1-9.
- Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, *et al.* The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 466-71.
- Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolamide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4) CD007415.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
- Stummer W, Stocker S, Wagner S *et al.* Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42: 518-26.
- Nabavi A, Thurm H, Zountas B, Pietch T, Lanfermann H, Pichlmeier U. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: phase II study. *Neurosurgery* 2009;58:108-16.
- Hefti M, von Campe G, Moschopoulos M, Sieger A, Looser H, Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a 1-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138: 180-185.
- Forsting M, Albert FK, Kunze S. Extirpation of glioblastomas: MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 77-82.
- Floeth FW, Sabel M, Ewelt C, Stummer W, Felsberg J, Reifenberger G. Comparison of F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 731-41.
- Duffner F, Ritz R, Freudenstein D, Weller M, Dietz K, Wessels J. Specific intensity imaging for glioblastoma and neural cell cultures with 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX. *J Neurooncol* 2005; 71: 107-11.
- Shinoda J, Yano H, Yoshimura S. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg* 2003; 99: 597-603.
- Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid, practical use, risk, and pitfalls. *Clin Neurosurg* 2008; 55: 20-6.
- Isishara R, Katayama Y, Watanabe T, Yoshino A, Fukushima T, Sakatani K. Quantitative spectroscopic analysis of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence intensity in diffusely infiltrating astrocytomas. *Neurol Med Chr (Tokyo)* 2007; 47: 53-7.
- Grabb PA, Gilbert MR. Neoplastic and pharmacological influence on the permeability of in vitro blood-brain barrier. *J Neurosurg* 1995; 82: 1053-8.
- Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoroethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 1337-83.
- Weber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissue after aminolevulinic acid. *J Surg Res* 1997; 68: 31-2.
- Widhalm G, Wolfsberg S, Minchev G *et al.* 5-aminolevulinic acid is a promising marker for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrat-

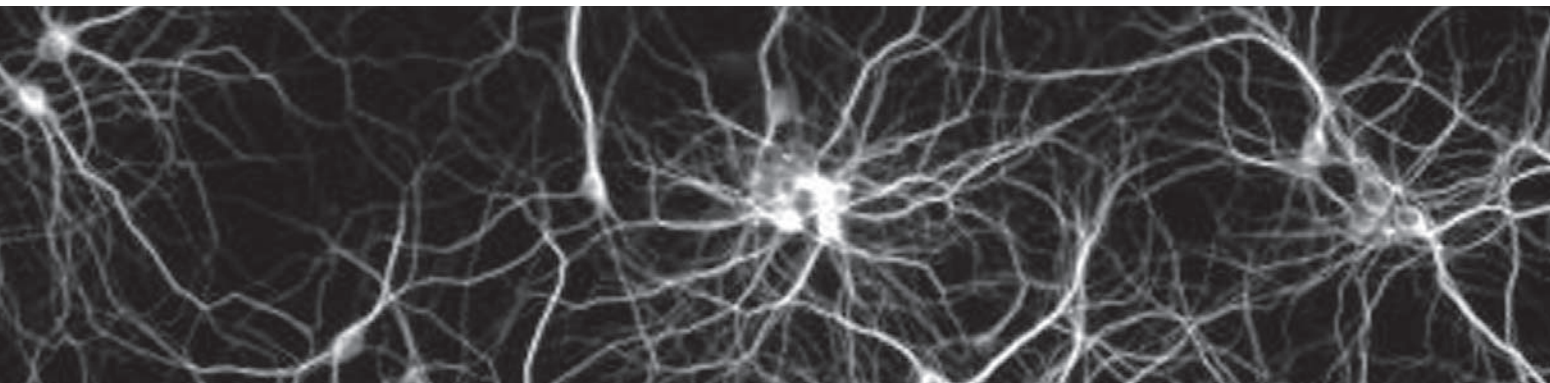
- ing gliomas with nonsignificant contrast enhancement. *Cancer* 2010; 116: 1545-52.
20. Bekelis K, Valdes PA, Erkmen K *et al.* Quantitative and qualitative 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in skull base meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2011; 30: E8.
 21. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wietler O D, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401.
 22. Sanai N, Snyder L, Honea N *et al.* Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011;115: 740-8.
 23. Porensky P, Chiocca A. Use of 5-aminolevulinic acid for visualization of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011; 115: 737-9.
 24. Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, Cordovi S, Muroi C, Landolt H. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas: *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1711-9.

Adresa za dopisivanje: Prim. Ante Melada, dr. med., Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska. E-pošta: ante.melada@zg.t-com.hr

Intraoperative appliance of 5-ALA in malignant glioma surgery

ABSTRACT - Survival rate after operative treatment of malignant glioma combined with chemotherapy and radiotherapy significantly depends on the extensiveness of tumor resection. Therefore, any procedure that can assure better intraoperative tumor identification is useful. We present our experience with intraoperative usage of 5-aminolevulinic acid (5-ALA), a fluorescent porphyrin substance that accumulates in tumor tissue and is visible under blue light incorporated in the operative microscope. Three hours after anesthesiology induction, the patient orally received a solution of 20 mg/kg 5-ALA in 50 mL of water. Intraoperatively, a red fluorescent porphyrin excitation was visible between tumor margins under violet-blue light. The fluorescent central part and also the marginal part of the tumor were histopathologically examined. Resection result was verified with early post enhancement computed tomography and magnetic resonance imaging. Porphyrin fluorescence does not appear in normal brain tissue, whereas in malignant gliomas it stands out extremely red. Less intensive red color is seen at tumor margins. This was confirmed by biopsies obtained in many different parts of the operation field, depending on fluorescence intensity. There was no fluorescence bleaching during the surgery. In conclusion, the usage of 5-ALA during operative treatment of malignant gliomas leads to safer and more thorough tumor resection. Further improvement of contrast usage should enable lower stage glioma identification, which would certainly contribute to more successful treatment of this type of tumors.

Key words: malignant glioma, 5-aminolevulinic acid, operative treatment



Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti

M. Perić³, S. Telarović^{1,2}

SAŽETAK - Parkinsonova bolest (PB) je kronična, progresivna neurodegenerativna bolest koja se javlja u približno 1% populacije u dobi iznad 60 godina. Etiologija PB nije još u potpunosti razjašnjena, iako je desetljećima poznato da u bolesnika dolazi do propadanja dopaminergičkih neurona i to primarno nigrostrijatalnih. Pretpostavka je da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika, a velika se uloga, među ostalim, pripisuje i djelovanju slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa. Iznesen je pregled dosadašnjih istraživanja o povezanosti utjecaja različitih okolišnih čimbenika i razvoja PB s naglaskom na procjeni trenutnih stavova i usporedbi različitih rezultata. Za život na selu, bavljenje poljoprivredom, bunarsku vodu, metale, otapala, konzumaciju kave i zelenog čaja, tjelesnu težinu i fizičku aktivnost, korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotike još nema jednoglasnih stavova i preciznih pokazatelja o povezanosti s PB, dok za pesticide i pušenje postoji suglasnost o utjecaju na vjerojatnost za razvoj PB. Insuficijentnost preciznih i relevantnih stavova ove problematike ukazuje na potrebu daljnjih istraživanja s jasno definiranim kriterijima u svjetlu medicine temeljene na dokazima. Pouzdani podaci neophodni su radi usaglašavanja stavova, a mogu dati veliki doprinos i biti polazište za istraživanje eventualnih neuroprotektivnih mehanizama, kao i učinkovitijih načina liječenja PB.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, čimbenici okoliša, pesticidi, metali, otapala, životne navike, NSAID, narkotici.

UVOD

Parkinsonova bolest (PB) progresivni je neurodegenerativni poremećaj koji nastaje kao posljedica degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona.

Unatoč intenzivnim istraživanjima prošlih desetljeća, etiologija PB nije još u potpunosti razjašnje-

na. Danas se smatra se da je etiologija multifaktorska te da bolest najvjerojatnije nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika (1).

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

PB se najčešće javlja sporadično, a rjeđe nasljedno. U istraživanjima na monozigotnim blizancima otkriveno je da incidencija nije 100%-tna. Također je dokazano da su genski čimbenici ključni samo u ranom obliku PB, kada simptomi nastupaju prije 50. godine (2). To ukazuje i na važnost čimbenika okoline čemu svjedoči i niz istraživanja njihovog potencijalnog utjecaja na nastanak i razvoj ove bolesti.

U proučavanju patofiziologije PB revolucionarno je bilo otkriće 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), supstancije koja se dodavala pri izradi sintetskog heroína (Langston *et al.* 1983.) (3). Taj lipofilni, primarno netoksični spoj, prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak, gdje ga enzim monoamino oksidaza-B (MAO-B) metabolizira u toksični kation 1-metil-4-fenilpiridin (MPP+), koji uništava dopaminergičke neurone u supstanciji nigri. On se akumulira u mitohondrijima i ometa funkciju kompleksa 1 respiratornog lanca, što dovodi do stanične smrti i nakupljanja slobodnih radikala. Neurotoksičnost toga spoja prvi put je otkrivena 1976. u Marylandu, nakon što je Barry Kidston, student kemije, sam sintetizirao MPP drogu i dodao u nju veliki udio MPTP-a te ju je sam sebi ubrizgao. U roku od tri dana razvio je simptome parkinsonizma - bradikineziju, rigor i tremor. Izliječen je levodopom, ali je 18 mjeseci poslije umro od predoziranja kokainom. Obdukcijски nalaz pokazao je uništene dopaminske neurone u supstanciji nigri. Langston i sur. su pokušali na majmunima otkriti da injekcije MPTP-a uzrokuju simptome parkinsonizma i promjene na mozgu istovjetne onima u bolesnika s PB, te da se MPTP može koristiti za simuliranje bolesti u svrhu proučavanja fiziologije i mogućnosti liječenja u laboratoriju (3).

Od tada još više raste interes za proučavanje povezanosti različitih toksina i čimbenika okoliša s nastankom PB.

U radu se navode najvažniji rezultati dosadašnjih istraživanja o izloženosti pesticidima, metalima, otapalima i drugim agensima te o nekim životnim navikama kao što su npr. pušenje, pijenje kave i zelenog čaja, ovisnost o narkoticima, tjelovježba i ostalo što se dovodi u vezu s predisponirajućim, provocirajućim ili precipitirajućim čimbenicima za nastanak PB.

PESTICIDI I PARKINSONOVA BOLEST

Pesticide po namjeni dijelimo na: insekticide, fungicide, larvicide, moluskicide, akaricide, rodenti-

cide, nematocide i herbicide. Po kemijskoj građi ih dijelimo na: klorirane ugljikovodike (dieldrin, diklordifeniltrikloretan - DDT), organofosforne spojeve (esteri karbaminske kiseline - paration, malation), monometilne karbamate (esteri karbaminske kiseline - aldikarb, propoksurs), piretroide (esteri krizantemske kiseline - deltametrin, resmetrin), supstituirane fenole (dinoseb, DNOC), biperidilske spojeve (parakvat), triazine, kumarine. (4) Ono što danas nazivamo „pesticidnom revolucijom“ datira iz ranih 1940-ih godina kada je DDT po prvi put upotrijebljen kao insekticid u suzbijanju komaraca u malaričnom području na jugu Italije povodom iskrcajanja saveznika (4).

U vezu s nastankom PB dovode se parakvat, maneb, rotenon, organofosforni spojevi, piretini, klorirani ugljikovodici te neki drugi spojevi.

Parakvat

Brojne „case-control“ studije pokazale su povezanost između izloženosti parakvatu i povećanog rizika za PB (5, 6). Parakvat je jedini pesticid za koji je dokazano da ovisno o njegovoj dozi i trajanju izloženosti raste rizik za PB. Studija u Taiwanu, gdje se parakvat prskao po rižinim poljima, pokazala je višestruko povećani rizik za nastanak PB u osoba koje su bile izložene herbicidu više od 20 godina (5). Unatoč svemu navedenom, podaci o potpunoj povezanosti parakvata s nastankom PB još uvijek su kontroverzni. Naime, oštećenja dopaminergičkog sustava zabilježena su u štakora nakon intracerebralne injekcije (6), ali u pokusima sa sistemskom primjenom parakvata u štakora u većini je slučajeva došlo do istog učinka, no ne i u svih (7). I dok jedna studija nije dokazala postojanje parakvatom inducirane neuropatologije (8), u drugoj je dokazan gubitak nigralnih neurona nakon intraperitonealne injekcije ovog pesticida (9).

Još je jedna zanimljiva studija provedena u Kaliforniji na Parkinsonovu institutu, kada se proučavao utjecaj parakvata na pojedine dijelove mozga. U pokusu na miševima različite starosti pokazalo se da su injekcije parakvata selektivno uništile dopaminergičke neurone u supstanciji nigri, *pars compacta*, te da je gubitak stanica ovisan o dozi i starosti miševa. To je ukazalo da je selektivna dopaminergička degeneracija, koja je jedno od patoloških obilježja PB, također karakteristična i za parakvatnu neurotoksičnost (10).

Maneb

Glavni aktivni dio maneba je mangan etilen bisditiokarbamat. Stoga se smatra da i maneb i mangan

na isti način mogu uzrokovati PB, inhibirajući tirozin hidroksoilazu koja ima glavnu ulogu u sintezi dopamina. Utjecaj maneba pojačan je u prisutnosti parakvata (11).

Rotenon

Insekticid rotenon obično se koristi protiv parazita kokoši i druge peradi, u obliku praha. Proizvodi se ekstrakcijom iz korijena, sjemena i lišća tropskih mahunarki. On smanjuje razinu dopamina, inhibirajući tirozin hidroksoilazu te je i inhibitor kompleksa 1 u mitohondrijima (NADH dehidrogenaza), što uzrokuje oksidativna oštećenja stanica i stvaranje slobodnih radikala (12). Kronična sustavna izloženost rotenonu uzrokuje nigrostrijatalnu dopaminergičku degeneraciju i formiranje citoplazmatskih inkluzija. Štakori izloženi rotenonu razvili su bradikineziju, posturalnu nestabilnost i tremor (13).

Organofosforni spojevi

Iako su dokazi o ulozi organofosfornih spojeva u patogenezi PB oskudni, opisani su slučajevi osoba koje su nakon ekspozicije razvile akutni akinetsko-rigidni sindrom (14). Simptomi su u tih pet opisanih bolesnika odgovarali PB, osim što nije bilo odgovora na levodopu, no kako su simptomi primarno bili reverzibilni, u kasnijem je tijeku došlo do potpunog oporavka i bez terapije. Smatra se da parkinsonizam nastaje stoga što organofosforni spojevi inhibiraju acetilkolinesterazu te posljedično dovode do disbalansa između dopaminergičkog i kolinergičkog sustava. Nisu utvrđene specifične patološke promjene dopaminskog sustava.

Piretrini

Piretrini čine skupinu insekticida prirodnog podrijetla koji se ekstrahiraju iz cvjetova biljaka roda krizantema te su po sastavu esteri krizantemske kiseline i viših alkohola. Na mješevima izlaganim piretroidskim pesticidima deltametrinu i permetrinu došlo je do povećanog dopaminskog *uptake*-a posredovanog dopaminskim transporterom (DAT) (15). DAT je integralni dio dopaminergičke neurotransmisije i ulaz za dopaminergičke neurotoksine, tako da su dopaminski neuroni postali vulnerabilniji te je nakon dužeg izlaganja došlo do pada dopaminskog *uptake*-a i porasta u DNA fragmentaciji koja je indeks apoptoze. Temeljem toga smatra se da bi kronično izlaganje pitreidima moglo dovesti do oštećenja stanica apoptozom (16).

Klorirani ugljikovodici

Razvoj rezistencije štetnika na mnoge pesticide iz ove skupine i prevelika otrovnost onih koji su još učinkoviti, uvjetovali su prestanak proizvodnje i primjene većine kloriranih ugljikovodika (4). Prvi trag u povezanosti kloriranih ugljikovodika s PB otkriven je na obdukciji oboljele osobe, u čijem je mozgu pronađen pesticid dieldrin (17). Iako se dieldrin više ne koristi, ljudi su i dalje izloženi njegovom djelovanju konzumacijom mliječnih proizvoda i mesa, jer se dieldrin trajno akumulirao u okolišu. Na životinjskim modelima rađene su mnogobrojne studije o djelovanju dieldrina na živčani sustav te se njegovo djelovanje dovodi u vezu s nigrinom dopaminergičkom degeneracijom, izazivajući oksidativni stres, mitohondrijsku disfunkciju, agregaciju proteina i apoptozu (18).

Mišljenja o djelovanju pesticida na razvoj PB i dalje su podijeljena. Iako su mnoga istraživanja pokazala da postoji povezanost između izloženosti pesticidima i PB (meta-analiza iz 2001. godine) (19), kao i mnoge druge studije (20-22), također postoje i studije koje ne potvrđuju tu povezanost (23,24). Kontroverznim stavovima pridonose brojni čimbenici, među ostalim i primjena različitih metoda istraživanja, kao i problemi u samom definiranju pesticida i njihovoj klasifikaciji.

BAVLJENJE POLJOPRIVREDOM, ŽIVOT NA SELU, KONZUMACIJA BUNARSKE VODE I PARKINSONOVA BOLEST

Usko povezano s pesticidima je i općenito bavljenje poljoprivredom. Tako je pronađena značajna povezanost između PB i bavljenja poljoprivredom i radom u voćnjacima (25). No ta povezanost nije potvrđena u daljnjim istraživanjima (21,23).

Jednako je dvojbena i povezanost sa životom na selu; neke studije su pronašle veći rizik za PB u osoba koje veći dio života provedu na selu (26). Osim već spomenutih poljoprivrednih radova, kao i veću izloženost pesticidima spominje se i konzumacija bunarske vode koja često nije dovoljno kontrolirana pa preko zemlje dolazi do kontaminacije različitim vrstama pesticida (27). No, druge studije to nisu potvrdile (21,23).

METALI I PARKINSONOVA BOLEST

U tehnološkim postupcima anorganske industrije, a mnogo rjeđe organske, onečišćenje radnog okoliša metalima učestala je pojava. Između do sada poznatih više od 80 metala osobito su važni oni s toksičnim svojstvima. Neki su među njima u niskim koncentracijama i esencijalni (bakar, cink, kobalt, krom, magnezij, mangan). Ipak, budući da kod profesionalne izloženosti zbog znatno viših razina dolaze do izražaja njihove toksične osobine, opisani su kao toksični metali (4).

Budući da su zavarivači profesionalno izloženi djelovanju više vrsta metala, Racette i sur. istraživali su je li u njih veća učestalost obolijevanja od PB. Prilikom topljenja metala oslobađaju se pare i plinovi. Pare se sastoje od raznih elemenata, kao što su Mn, Zn, Pb, Ac, Ca, S, Cr, Ni. Oslobođeni plinovi sadrže ugljični monoksid (CO) i ugljični dioksid (CO₂). Neurološke komplikacije u varilaca uključuju encefalopatiju i otrovanje olovom. Opisani su i slučajevi parkinsonizma, ali ti su bolesnici imali atipičnu kliničku sliku, u kojoj su dominirali kognitivna oštećenja, poremećaji spavanja, oštećenja perifernog živčanog sustava, a uz vrlo blage motoričke smetnje. Stoga su Racette i sur. proveli "case-control" studiju kojoj je cilj bio utvrditi ima li razlike između parkinsonizma kod varilaca i idiopatske bolesti. Rezultati su pokazali da su varioci oboljeli u ranijoj dobi (prosječno 46 godina) nego kontrolna skupina. Frekvencija tremora, bradikinezija, rigor, posturalna nestabilnost, obiteljska anameza, depresija i demencija bili su jednako izraženi u obje skupine. Kod svih varilaca odgovor na levodopu bio je pozitivan. S obzirom da se u varilaca razvio parkinsonizam sa svim obilježjima idiopatskog, ovo istraživanje ukazuje u prilog stavu da su metali rizični čimbenik za PB (28). No postoje i istraživanja koja nisu uspjela pronaći povezanost teških metala s PB (5).

Mangan

Kronično otrovanje manganom može izazvati manganizam, ireverzibilni neurološki poremećaj sličan PB, što se najčešće viđa u osoba koje su profesionalno trajno izložene manganu - varioci, rudari, radnici u proizvodnji legura, proizvodnji čelika, pri radu s agrokemijskim proizvodima itd. (4). U neuroradiološkim studijama, MRI-om je dokazano nakupljanje mangana u bazalnim ganglijima (28).

S obzirom da je zadnjih godina došlo do povećanja koncentracije mangana u okolišu zbog velikog

broja automobila koji sagorijevanjem goriva ispuštaju metilciklopentadienil manganov trikarbonil (MMT) (29), a što bi moglo imati posljedice na cijelu ljudsku populaciju, u zadnje vrijeme je pojačan interes znanstvenika za istraživanje neurotoksičnosti tog metala. Stoga su Guillarte i sur. proveli istraživanje na majmunima koje su kroz duže vrijeme izlagali nižoj razini mangana. Kronična izloženost manganu u koncentracijama koje su na gornjoj granici onih u okolišu dovela je u majmuna do suptilnih motoričkih deficita i smanjenog otpuštanja dopamina, ali bez promjena u dopaminskim receptorima u strijatumu. Iako je došlo do disfunkcije nigrostrijatalnog dopaminergičkog sustava, on je ostao neoštećen (30). S druge strane, postoje studije koje dokazuju da se mangan taloži u globusu palidusu i strijatumu te ih oštećuje. Ali kako ne dolazi do uništavanja dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri, kao što je slučaj u Parkinsonovoj bolesti, smatraju da se mangan ne može označiti čimbenikom rizika za PB (31).

Željezo

Poznato je da željezo ima važnu ulogu u patofiziologiji PB (32). U pacijenata s PB nađene su povišene razine željeza u supstanciji nigri. Preopterećenje željezom moglo bi inducirati progresivnu degeneraciju nigrostrijatalnih neurona jer višak željeza može katalizirati reakcije u kojima se stvaraju reaktivni biološki međuprodukti, uključujući i toksične reaktivne metabolite kisika (ROS). Novije studije ukazuju i na druge mehanizme djelovanja željeza, tj. agregaciju alfa-sinukleina, proteina što se taloži u Lewyjevim tijelima u PB (32).

Nekoliko epidemioloških studija pokazuje da dugotrajna profesionalna izloženost i dugotrajno uzimanje više željeza hranom, utječe na pojavnost PB (33,34). S druge strane, nije se našlo povezanosti s izloženošću željezom, ali se našla povezanost kod kombinacija izloženosti željezu i bakru, željezu i olovu (35), te željezu i manganu (34).

Živa

Četiri su glavna izvora izloženosti živi: amalgamske plombe, hrana (ribe i školjke), cjepiva (jedan od konzervansa) te profesionalna izloženost. Smatra se da živa djeluje na živčani sustav indukcijom citokina TNF-alfa te smanjuje razinu glutationa, što dovodi do apoptoze stanica i neuroloških oštećenja (36).

Seidler i sur. su proveli "case-control" studiju na 380 osoba oboljelih od PB i našli značajno veći broj

amalgamskih plombi u oboljelih nego što je to bilo u kontrolnoj skupini (37).

Kronično profesionalno otrovanje elementarnom živom nastaje nakon duge izloženosti; karakterističan je fini tremor ruku („živino pismo“), ataksija i parestezije. Halucinacije i demencija kasne su manifestacije kroničnog otrovanja (4). U jednoj je studiji uočena povezanost između koncentracije žive u krvi i urinu, kada su oboljeli od PB imali veće koncentracije nego kontrolna skupina (38). Nasuprot tome, druge studije nisu pokazale povezanost između žive i PB (39).

Zaključno možemo reći da pri kombiniranom izlaganju više vrsta metala dolazi do jačeg i sinergističkog učinka nego pri izlaganju samo jednom metalu. Čini se da metali, bilo pri profesionalnoj izloženosti ili ulaskom u organizam preko hrane, mogu povećati rizik za PB, premda je za to potrebno još dokaza.

OTAPALA I PARKINSONOVA BOLEST

Ograničen broj epidemioloških istraživanja upućuje na povezanost između izloženosti otapalima i PB. Tako je jedna studija u Italiji, rađena na 86 pacijenata s idiopatskom PB, pokazala statistički značajnu povezanost (40).

Trikloretilen (TCE) komercijalni je proizvod koji se najčešće koristi u industriji. Više od 90% trikloretilena proizvodi se prilikom obrade metala i za potrebe kemijskog čišćenja.

Predvođeni Gashom, istraživači su proveli kliničko ispitivanje na 30 pacijenata, na Sveučilištu Kentucky. Sve je počelo kada je bolesnik koji je dugoročno profesionalno bio izložen trikloretilenu posumnjao je da je to uzrok njegove bolesti, kao i bolesti njegovih kolega. Rezultati su pokazali da je četrnaest bivših zaposlenika koji su prijavili tri ili više znakova parkinsonizma, radilo blizu izvora TCE. Pregledom se i u njih ustanovilo jasno uspođenje finih motoričkih kretanja ruku (41).

Neurotoksičnost TCE pokazana je pokusima na štakorima; nakon šestotjedne oralne aplikacije TCE došlo je do inhibiranja mitohondrijskih funkcija (preko kompleksa 1) u supstanciji nigri i do gubitka dopaminergičkih neurona. Autori zaključuju da, iako istraživanje nije bilo velikih razmjera, rezultati pokazuju potencijalnu vezu između kroničnog izlaganja trikloretilenu i parkinsonizma (41,42).

Kao rizične čimbenike istraživalo se i neka druga otapala: toluen, n-heksan, ksilen, tetrakloretilen. Goldman i sur. proveli su istraživanje na 99 parova blizanaca iz kohorte veterana II. svjetskog rata. Rezultati toga istraživanja pokazuju da izloženost ksilenu, toluenu i n-heksanu nije povezana s povećanim rizikom za PB. Nasuprot tome, oni izloženi TCE imaju pet puta veću šansu za razvoj PB od neizloženih. Iako je ovaj podatak impresivan, Goldman upozorava da je problem bio u čestom preklapanju izloženostima više čimbenika te da će biti potrebne daljnje studije (42).

UGLJIČNI MONOKSID I PARKINSONOVA BOLEST

Studija Choia (43) pokazala je da je od 242 bolesnika koji su bili izloženi otrovanju ugljičnim monoksidom (CO), plinom koji nastaje izgaranjem, u 10-godišnjem razdoblju ih je 23, tj. 9,5% razvilo parkinsonizam. U kliničkoj slici najčešći simptomi su bili: poremećaj hoda, kognitivne smetnje, urinarna inkontinencija i mutizam, a od ekstrapiramidnih sitni koraci, hipokinezija, hipomimija, rigor i retropulzija.

UGLJIČNI DISULFID I PARKINSONOVA BOLEST

Otrovanje ugljičnim disulfidom (CS₂), koji se nalazi u nekim insekticidima, fungicidima i otapalima, također može izazvati parkinsonizam (44, 45) sa slikom toksične encefalopatije, polineuropatije i cerebelarnim znakovima (46).

ŽIVOTNE NAVIKE I PARKINSONOVA BOLEST

Pušenje

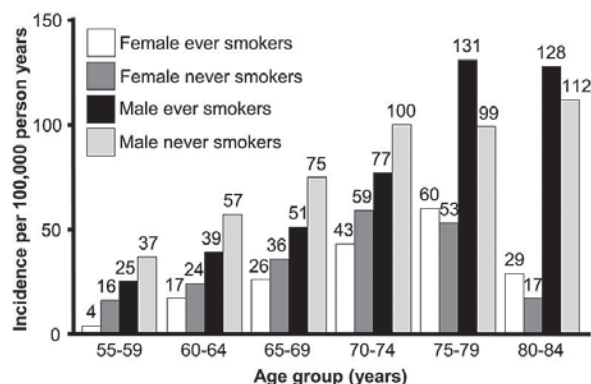
Zanimljivo je da su najčvršći dokazi o ulozi čimbenika okoliša u nastanku PB upravo oni o pušenju, i to kao zaštitnom čimbeniku.

Otkada je otkriveno da nikotin smanjuje MAO-B aktivnost *in vitro* (47), smatra se da zbog MAO inhibicije dolazi do smanjenog katabolizma dopamina, kao i smanjene produkcije slobodnih radikala. Također postoje naznake da bi nikotin mogao imati antiapoptotičke učinke neovisno o inhibiciji MAO.

Brojne „*case-control*” i kohortne studije pokazuju da je pušenje povezano sa smanjenim rizikom za

PB. Pokazalo se da je rizik manji za približno 40% za one koji su ikada pušili, 20% manji za bivše pušače i 60% manji za one koji još puše (48).

U SAD-u je rađena velika prospektivna studija o povezanosti pušenja i PB. U njoj je praćena incidencija PB u razdoblju od 1992. do 2001. godine kod 79 000 žena i 63 000 muškaraca. U usporedbi s onima koji nisu nikada pušili, bivši su pušači imali relativni rizik (RR) 0,78 a oni koji još puše 0,27. U prosjeku, osobe koje su pušile više godina, više cigareta dan, a koji su prestali u kasnijoj dobi, imali su manji rizik za PB. Kumulativna incidencija PB bila je najniža u osoba koje su prestale pušiti u kasnijim godinama života, 30-60% manji rizik nađen je u onih koji su pušili 15-24 godina prije razdoblja kad se očekuje pojavljivanje simptoma parkinsonizma, ali to ne vrijedi za one koji su pušili prije 25 godina i više (49). Nisu nađene relevantne razlike po spolu (sl. 1).



Sl. 1. Incidencija PB podijeljena po dobnim skupinama, spolu i pušačkom statusu. [Prema: Thacker et al., 2007 (49)]

Kofein

Brojne studije diljem svijeta pronašle su obrnutu povezanost između kofeina (konzumacije kave) i rizika za razvoj PB. Meta-analiza koja je obuhvatila rezultate 26 studija provedenih do 2009. godine, dala je ukupni RR za povezanost između kofeina i PB: 0,75 (95%CI). Negativna povezanost bila je slabija kada su bile uključene samo žene (RR=0,86, 95% CI). Također se promatrala i povezanost s količinom unesene kave te se rizik smanjio s većim unosom kofeina (za svakih 300 mg). Ova je meta-analiza potvrdila kofein kao čimbenik koji smanjuje rizik za PB (50).

Ispitivanja provedena na modelima akutnog parkinsonizma pokazala su da kofein smanjuje gubitak nigrostrijalnih dopaminergičkih neurona.

Nedavno je dokazano da su muški štakori, koji su bili tretirani umjerenim dozama kofeina (5 mg/kg/d) tijekom šest mjeseci, pokazali veću rezistenciju na katalepsiju induciranu dopaminskim antagonistom haloperidolom (51).

Zeleni čaj

Autori studije objavljene 2007. godine istraživali su učinak polifenola iz zelenog čaja na animalnim modelima PB. Otkrili su da polifenoli štite dopaminske neurone i da se taj zaštitni učinak povećava s količinom konzumacije čaja. Taj je protektivni učinak posredovan inhibicijom ROS-NO puta za koji se smatra da pridonosi staničnoj smrti u PB. Nađeno je smanjenje količina slobodnih radikala u strijatumu nakon tretiranja životinja polifenolima. Ova otkrića ukazuju da bi ispijanje zelenog čaja moglo biti korišteno kao neuroprotektivna mjera za PB (52).

Isti se zaključci ponavljaju i u brojnim drugim istraživanjima, navodeći polifenol EGCG kao glavni neuroprotektivni čimbenik koji bi mogao smanjiti incidenciju PB, Alzheimerove bolesti i nekih drugih vrsta demencije (53,54). Recentna studija ukazuje da konzumacija japanskog i kineskog čaja (zeleni i oolong čaj) smanjuje rizik za PB (55).

Tjelesna težina

Novija istraživanja pokazuju da bi žene i muškarci u srednjoj dobi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu mogli imati povećani rizik obolijevanja i od PB. U prvoj se studiji promatrala povezanost između *body mass index* (BMI) i rizika obolijevanja od PB u 22 367 Finaca i 23 439 Finkinja. Ukupna incidencija PB bila je viša u muškaraca, ali incidencija se s godinama povećavala u oba spola. Rizik obolijevanja povećavao se s povećanjem BMI u oba spola (56). Mehanizam povezanosti BMI i PB još uvijek nije jasan, ali se zna da je dopamin uključen u regulaciju apetita te da pretile osobe imaju smanjeni broj dopaminskih D2 receptora u strijatumu (57).

Druga prospektivna studija rađena je u Bostonu, na Sveučilištu Harvard. Istraživači su pratili 10 812 muškaraca u razdoblju od 1988. do 1998. godine. No, u ovom istraživanju nije uočena razlika u RR pri različitim BMI. Autori su također imali podatke o BMI tih muškaraca za vrijeme kasne adolescencije, tj. pri upisu na fakultet. Ni vrijednosti u toj dobi nisu pokazale povezanost s PB. Zanimljivo, osobe koje su izgubile najmanje 0,5 jedinica BMI u razdoblju od deset godina imale su značajno

veći rizik za PB nego osobe čija težina nije varirala. No, smatraju da bi taj gubitak težine mogao biti uzrokovan samom PB u vrlo ranom stadiju (58).

Još je jedna studija ispitala povezanost BMI, debljine kožnog nabora subskapularno i debljine kožnog nabora na mišiću tricepsu s PB. Najjača povezanost se našla kod debljine kožnog nabora tricepsa: u osoba s najmanjom debljinom kožnog nabora tricepsa (1-5 mm) incidencija PB bila je 3,7/10 000 osoba/godina, dok su oni s debljinom kožnog nabora 11-32 mm imali incidenciju 11,1/10 000 osoba/godina (59).

Fizička aktivnost

Rezultati pokazuju da bi bavljenje fizičkom aktivnošću moglo smanjivati rizik za PB, ali ti dokazi nisu čvrsti. Naime, neke studije nisu dovoljno precizirale o kojim se aktivnostima radi te su većinom osobe same po svojoj procjeni odgovarale na pitanja o učestalosti, trajanju i jačini treninga.

Mehanizam djelovanja tjelesne aktivnosti na PB još nije sa sigurnošću utvrđen. Ispitivanja na glodavcima, u kojih je kemijski induciran PB, pokazala su da nakon vježbanja dolazi do stanke u gubitku dopamina u strijatumu i porasta neuralnog faktora rasta GNDF, koji bi mogao biti uzrok ovoj neuroprotekciji (60). Dokazano je i da vježbanje povisuje razinu urata u plazmi, za koje se zna da su povezani sa smanjenim rizikom za PB, te da su prediktori sporije kliničke progresije bolesti u oboljelih (61).

Jedna od preciznijih studija jest ona što su je radili Thacker i sur. u Bostonu. Pratili su 143.325 ispitanika u razdoblju od 1992. do 2001. godine. I dok bavljenje blagom aktivnošću nije pokazalo utjecaj na rizik od PB, intenzivno bavljenje sportom smanjilo je rizik od obolijevanja. Nisu pronađene značajne razlike po spolu. Ipak, autore brine moguća obrnuta povezanost između fizičke aktivnosti i PB: slabo bavljenje aktivnostima kao rani znak presimptomatskog PB, tj. da osobe koje su predisponirane za razvoj PB izbjegavaju intenzivno bavljenje fizičkim aktivnostima (62).

Slične su podatke dala i druga istraživanja; uspoređujući muškarce koji su redovito intenzivno vježbali manje od dva mjeseca godišnje s onima koji su redovito vježbali više od 10 mjeseci u godini, došlo se do zaključka da je druga skupina imala 60% manji rizik za PB. Također, naporno vježbanje u ranoj odrasloj dobi smanjilo je rizik za PB (u muškaraca). Podaci za žene ne ukazuju u prilog smanjenju rizika osim kod intenzivnog bavljenja sportom u ranoj odrasloj dobi (57).

KORIŠTENJE NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA I PARKINSONOVA BOLEST

Postoje naznake da je uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), posebno ibuprofena, povezana sa smanjenim rizikom za PB. Mogući mehanizam je da NSAID smanjuje neuroinflatornu komponentu za koju se smatra da pridonosi nastanku PB.

U prospektivnoj studiji rađenoj na 136.197 osoba pokazalo se da su osobe koje su redovito uzimale ibuprofen imale manji rizik za razvoj PB (RR=0,62). Nasuprot tome, za druge lijekove iz iste skupine (aspirin, paracetamol) nije se pokazalo da smanjuju rizik (63). To je potvrdila i meta-analiza iz 2010. Kod osoba koje koriste ibuprofen našla se 15% manja incidencija PB. Zaštitni učinak je bio veći kod redovitih korisnika i onih dugogodišnjih. Za aspirin i paracetamol nisu dokazani takvi učinci (64).

OVISNOST O NARKOTICIMA I PARKINSONOVA BOLEST

Amfetamini

Zloupotrebama amfetamina u stalnom je porastu. U pokusima na miševima dokazano je da n-metilamfetamin i njegov derivat, 3,4-metilendioksimetfetamin (MDMA- *ecstasy*), djeluju toksično na dopaminergičke neurone i uzrokuju stvaranje inkluzija u supstanciji nigri i korpusu strijatumu (65).

Najnovija istraživanja pokazuju da veći rizik za PB postoji i u osoba koji amfetamine uzimaju u terapijske svrhe (lijekovi koji se daju kod ADHD poremećaja i narkolepsije). Rezultati su pokazali 60% veći rizik za PB. Znanstvenici su došli do tih rezultata u istraživanju *Multiphasic Health Checkup Cohort Examination* (MHCCE) na 66.348 osoba na sjeveru Kalifornije u razdoblju od 1964. do 1973. godine, a čije je zdravstveno stanje ponovno provjereno 1995. godine. Ako i druga istraživanja potvrde te rezultate, liječnici bi trebali uzeti u obzir potencijalnu opasnost od razvoja PB zbog korištenja takvih lijekova (66).

Kokain

Osobe koje konzumiraju kokain mogle bi imati veći rizik za PB, a jednako tako i djeca žena koje su ga konzumirale tijekom trudnoće, kako je pokaza-

lo istraživanje iznanstvenika iz bolnice *Saint Jude Children's Research* u Memphisu (67).

Kokain se "natječe" s dopaminom za dopaminski transporter što dovodi do viška dopamina na sinapsi. Kako takav dopamin brzo oksidira i stvara slobodne radikale, došlo je do hipoteze da bi kokain mogao dovesti do oštećenja dopaminergičkog sustava nalik onima u PB. Da bi provjerili tu hipotezu znanstvenici su davali kokain odraslim miševima i miševima *in utero*. Uvidjeli su da kokain nije utjecao na broj stanica u supstanciji nigri, ali je učinio neurone osjetljivijima na toksin MPTP. Autori smatraju da nakon kokaina neuroni postaju vulnerabilniji na toksine iz okoliša, koji bi mogli uzrokovati oštećenja u supstanciji nigri (67).

ZAKLJUČAK

Iako je etiologija PB još uvijek nerazjašnjena, dosadašnja istraživanja ukazuju da je nastanak bolesti rezultat multifaktorskih interakcija.

Studije na blizancima pokazuju da genski čimbenici ne igraju dominantnu ulogu u većini slučajeva PB. Pozitivna obiteljska anamneza dokazana je kao važan rizični čimbenik u nekoliko velikih epidemioloških studija, ali samo kod ranog oblika bolesti. Sve to ukazuje i na veliku važnost okolišnih čimbenika u nastanku PB.

Multifaktorska teorija o interakciji gena i okoliša ukazuje pak na svojevrsnu gensku predisponiranost u pojedinca, koja ga čini osjetljivijim na utjecaj nekih vanjskih čimbenika. Precizne, konzistentne i nepobitne zaključke o utjecaju pojedinih čimbenika okoliša još uvijek nije moguće definirati, jer su studije iz raznih dijelova svijeta različite po metodama istraživanja, dijagnostičkim kriterijima, klasifikacijama, medicinskim i laboratorijskim nalazima te selekciji kontrola.

U gotovo svim studijama kao zaštitni faktor navodi se pušenje. Dugotrajna izloženost pesticidima povećava rizik za PB. Život na selu, bavljenje poljoprivredom, konzumacija bunarske vode, vjerojatno povećavaju rizik za PB, ali dokazi još nisu čvrsti.

Povezanost PB s izloženošću metalima, otapalima, kao i utjecaj zelenog čaja, kofeina te tjelesne težine i aktivnosti nisu još čvrsto dokazani. Jednak je slučaj i s utjecajem nesteroidnih protuupalnih lijekova i narkotika. Za te, kao i za ostale čimbenike, potrebna su daljnja, kompleksno dizajnirana, precizna i kontrolirana istraživanja na većem broju ispitanika, da bi se uz načela medicine temeljene

na dokazima, mogli usuglasiti konačni stavovi, s potencijalnim utjecajem na dijagnostičke i terapijske stavove (68).

LITERATURA

1. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA *et al.* Environmental, medical and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999; 88: 742-9.
2. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM *et al.* Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
3. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984; 292: 390-4.
4. Šarić M, Žuškin E. Kemijske štetnosti. U: Šarić M, Žuškin E. *Medicina rada i okoliša*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002.
5. Liou HH, Tsai MC, Chen RC *et al.* Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
6. Liou HH, Chen RC, Tsal YF, Chen WP, Chang YC, Tsai MC. Effects of paraquat on the substantia nigra of the wistar rats: Neurochemical, histological, and behavioral studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 137: 34-41.
7. Thiruchelvam M, Richfield FK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: Implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000; 20: 9207-14.
8. Widdowson PS, Farnworth MJ, Simpson, MG, Lock EA. Influence of age on the passage of paraquat through the blood-brain barrier in rats: A distribution and pathological examinations. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 231-6.
9. Brooks AI, Chadwick CA, Celbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999; 823: 1-10.
10. Manning-Bo AB, McCormack A, Li J, Uversky VN, Fink A L, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: Paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002; 277: 1641-4.
11. Uversky V. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role

- of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 225-41.
12. Norazit A, Meedeniya A, Nguyen M, Mackay-Sim A. Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain Res* 2010; 1360: 119-29.
 13. Caboni F, Sherer TB, Zhang N. Rotenone, deguelin, their metabolites, and the rat model of Parkinson's disease. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 1540-8.
 14. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 1999; 52: 1467-71.
 15. Gillete S, Bloornquist JR. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and α -synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 287-93.
 16. Ehwan MA, Richardson JR, Guillot TS, Caudle WM, Miller GW. Pyrethroid pesticide-induced alternations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211: 188-97.
 17. Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 322-9.
 18. Kanthasamy A, Kitazawa M, Kanthasamy A. Dieldrin-Induced Neurotoxicity: Relevance to Parkinson's Disease Pathogenesis. *NeuroToxicol* 2005; 26: 701-19.
 19. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta analysis. *Environ Res* 2001; 86: 122-7.
 20. Abbott RD, Ross GW, White LR *et al.* Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol* 2003; 250: III30-9.
 21. Baldi I, Cantagrel A, Lebaillly P *et al.* Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 305-10.
 22. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD *et al.* Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002; 59: 17-87.
 23. Behari M, Srivastava AK, Das RR, Pandey RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001; 190: 49-55.
 24. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 928-39.
 25. Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Caine D. Parkinson's disease: A case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990; 17: 349-55.
 26. Telarović S. Social factors and Parkinson's disease. *J Neur Sci* 2009;85 (suppl 1): 290-1.
 27. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC *et al.* The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 310-7.
 28. Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2011; 56: 8-13.
 29. Kaiser J. Manganese: a high-octane dispute. *Science* 2003; 300: 926-8.
 30. Guilarte TR, Chen MK, McGlothlan JL *et al.* Nigrostriatal dopamine system dysfunction and subtle motor deficits in manganese-exposed non-human primates. *Exp Neurol* 2006; 202: 381-90.
 31. Quintanar L. Manganese neurotoxicity: A bioinorganic chemist's perspective. *Inorg Chim Acta* 2008; 361: 875-84.
 32. Gotz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 193-208.
 33. Lai BCL, Marion SA, Teschke K. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 2002; 8: 297-309.
 34. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's Disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003; 60: 1761-6.
 35. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 650-8.
 36. Noda M, Wataha JC. Sublethal, 2-week exposures of dental material components alter TNF- α secretion of THP-1 monocytes. *Dent Mater* 2003; 19: 101-5.
 37. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP *et al.* Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-

- control study in Germany. *Neurology* 1996; 46: 1275-84.
38. Ngim CH, Devathasan G. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 128-41.
 39. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43: 1173-80.
 40. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998; 19: 709-12.
 41. Gash DM, Rutland K, Hudson NL, *et al.* Trichloroethylene: Parkinsonism and Complex 1 Mitochondrial Neurotoxicity. *Ann Neurol* 2008; 63: 184-92.
 42. Goldman SM. Trichloroethylene and Parkinson's disease: dissolving the puzzle. *Exp Rev Neurother* 2010; 10: 835-7.
 43. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 2002; 48: 30-3.
 44. Huang CC, Yen TC, Shih TS *et al.* Dopamine transporter binding study in differentiating carbon disulfide induced parkinsonism from idiopathic parkinsonism. *Neurotoxicology* 2004; 25: 341-7.
 45. Tanner CM. Occupational and environmental causes of parkinsonism. *Occup Med* 1992; 7: 503-13.
 46. Guzeva VI, Chukhlovina ML, Chukhlovin BA. Environmental factors and parkinsonian syndrome. *Gig Sanit* 2008; 2: 60-2.
 47. Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND *et al.* Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Am J Psychiatry* 2010; 157: 1864-6.
 48. Hernan MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol* 2001; 50: 780-6.
 49. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG *et al.* Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 764-8.
 50. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S221-38.
 51. Góngora-Alfaro JL. Caffeine as a preventive drug for Parkinson's disease: epidemiologic evidence and experimental support. *Rev Neurol* 2010; 50: 221-9.
 52. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezard E, Zhao B. Protective effects of green tea polyphenols in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1353-62.
 53. Zhao B. Natural antioxidants protect neurons in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2009; 34: 630-8.
 54. Chao J, Lau WK, Huie MJ *et al.* A pro-drug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents differentiated SH-SY5Y cells from toxicity induced by 6-hydroxydopamine. *Neurosci Lett* 2010; 469: 360-4.
 55. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W *et al.* Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Dis* 2011; 17: 446-50.
 56. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67(11):1955-9.
 57. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 547-55.
 58. Loroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Body Mass Index and Risk of Parkinsons Disease: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009; 166: 1186-90.
 59. Abbott RD, Ross GW, White LR *et al.* Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-7.
 60. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003; 85: 299-305.
 61. Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K *et al.* Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 716-23.
 62. Thacker EL, Chen H, Patel AV *et al.* Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 69-74.
 63. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 863-9.

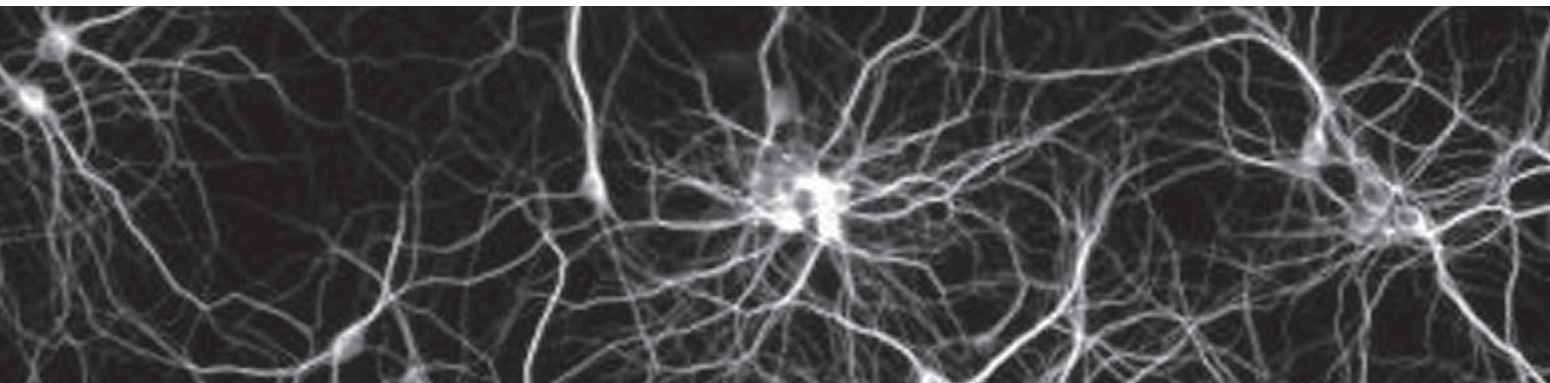
64. Gagne JJ, Power. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74: 995-1002.
65. Iacovelli L, Fulceri F, De Blasi A, Nicoletti F, Ruggieri S, Fornai F. The neurotoxicity of amphetamines: bridging drugs of abuse and neurodegenerative disorders. *Exp Neurol* 2006; 201: 24-31.
66. Van Den Eeden. Amphetamine may increase risk for Parkinson's disease. <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/02/110220193013.htm>
67. Lloyd SA, Faherty CJ, Smeyne RJ. Adult and in utero exposure to cocaine alters sensitivity to the Parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 2006; 137: 905-13.
68. Perić M. Parkinsonova bolest: utjecaj čimbenika okoliša. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2011.

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

The effect of environmental factors on Parkinson's disease development

ABSTRACT - Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder which affects 1% of the population aged 60 and over. The etiology of PD has not yet been fully clarified, although it is known for years that the patients suffer from degeneration of dopaminergic, primarily nigrostriatal neurons. It is assumed that the disease results from interaction of genetic and environmental factors. An important role is attributed to the action of free radicals, mitochondrial dysfunction and oxidative stress mechanism. Therefore, previous research on the connection between the influence of different environmental factors and the development of PD is reviewed, with emphasis on the evaluation of current views and comparison of different results. While clear links to rural living, farming, well water consumption, metals, solvents, coffee and tea drinking, weight, physical activity, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and narcotics have not been established, there is general agreement that exposure to pesticides and smoking increase the probability of developing PD. Insufficiency of accurate and relevant opinions on this problem indicates the need of further research with clearly defined criteria in terms of 'evidence-based medicine'. Reliable data are essential in order to harmonize opinions, make major contribution and serve as a starting point to explore the possible neuroprotective mechanisms and more effective treatments of PD.

Key words: Parkinson's disease, environmental risk factors, pesticides, metals, solvents, lifestyle, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, narcotics



Epileptički napadaji u multiploj sklerozi

L. Radolović Prenc, I. Vidović, M. Prenc, L. Maračić

SAŽETAK - Brojne su studije u kojima se pokušalo utvrditi incidenciju i prevalenciju epileptičkih napadaja u bolesnika s multiplom sklerozom (MS). Egzaktna prevalencija epileptičkih napadaja u pacijenata s MS-om još je uvijek kontroverzna. Cilj ove studije je procijeniti povezanost između multiple skleroze (MS-a) i epilepsije; analizirati kliničke karakteristike epilepsije u pacijenata sa MS-om, procijeniti nalaze elektroencefalografije (EEG-a) i magnetske rezonancije (MR) središnjeg živčanog sustava (SŽS-a), odgovor na antiepileptičku terapiju, te moguću korelaciju učestalosti epileptičkih napadaja i tijeka odnosno težine MS-a. Analizirali smo 224 bolesnika s MS-om, dijagnosticiranih u Općoj bolnici Pula tijekom 25-godišnjeg razdoblja (1985.-2010.). Rizik za pojavu epilepsije je veći u bolesnika s MS nego u ostaloj populaciji. Uobičajena je pojava parcijalnih napadaja s generalizacijom ili bez generalizacije. Rijetko se javlja epileptički status. Epileptički napadaj se javlja najčešće neposredno nakon pojavnosti MS-a ili se javljaju istodobno. EEG promjene su prisutne u većini bolesnika, ali uglavnom u smislu nespecifičnih difuznih dizritmičnih promjena. Patogenetsku osnovu čine demijelinizacijske lezije koje zahvaćaju moždanu koru i supkortikalnu regiju u epileptogenim područjima (predominantno frontalno i temporalno). Epileptički napadaji reagiraju dobro na antiepileptičku terapiju.

Ključne riječi: epileptički napadaji, multipla skleroza

UVOD

Multipla skleroza (MS) upalna je demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Pojavljuje se većinom u mladim odraslim osoba. Najčešće je relapsno-remitirajućeg tijeka. U malog broja bolesnika razvija se progresivno pogoršanje od samog početka bolesti (1). Dijagnoza MS-a postavlja se na temelju kliničkih i parakliničkih kriterija (nalaza magnetske rezonancije (MR) mozga i kralješnične moždine, nalaza vidnih evociranih potencijala

(VEP) i nalaza cerebrospinalnog likvora (CSL). Osnovni dijagnostički pokazatelj su oštećenja SŽS-a „razasuta u vremenu i prostoru“, uz isključivanje drugih uzroka koji mogu imati takve kliničke pokazatelje, te potvrdu specifičnih abnormalnosti tijekom analize evociranih moždanih potencijala (EMP) ili MR živčanog sustava (2,3).

Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska

Epileptički napadaji u MS-u zamijećeni su kao simptom koji se može pojaviti na početku ili tijekom razvoja MS-a i registrirani su u studijama prije više od 100 godina. U svojoj su studiji "Epilepsija kao simptom diseminirane skleroze" Kin- nien Wilson i Macbride 1925. godine, iz tada do-

stupne literature i na temelju vlastitih promatranja, pokušali utvrditi njihovu stvarnu korelaciju (4). Iako se učestalost epileptičkih napadaja u bolesnika s MS razlikuje od studije do studije, sve pokazuju da je učestalost epileptičkih napadaja u bolesnika s MS veća nego u općoj populaciji (5).

Tablica 1. Analiza kliničkih parametara epilepsije u pacijenata s MS-om

R. br.	Inici- jali	Spol	Godište	Oblik MS	Početak MS (godina)	Prvi epi napadaj (godina)	Vrsta epi napa- daja	Učesta- lost napa- daja	Učestalost napadaja poslije Th	EEG	MR	Th	
1	BM	M	1983.	RR	EDSS 2.5	2001.	2002.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	SK, F	lamotrigin
2	CT	Ž	1965.	RR	EDSS 2.5	2004.	1990.	GTCS	>5	>5	DD	K, T	lamotrigin, valproatna kiselina
3	RZ	Ž	1953.	RR	EDSS 2.5	2007.	1995.	EPAM	>5	<5	Ž	PV, K	lamotrigin
4	SZ	Ž	1961.	SP	EDSS 2.5	1995.	2003.	EPAM	>5	>5	P	SK, K T	karbamazepin
5	VD	Ž	1982.	RR	EDSS 1.0	2000.	1995.	GTCS	>5	<5	SV	SK, T	karbamazepin
6	FV	M	1959.	RR	EDSS 1.5	2007.	2007.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	MD, MM	karbamazepin
7	HJ	M	1968.	RR	EDSS 1.0	2003.	2009.	EPAM	<2	bez napadaja	DD	SK, K, F	karbamazepin
8	MM	M	1965.	RR	EDSS 1.5	2003.	2003.	GTCS	2 do 5	<5	SV	SK, K, F	valproatna kiselina
9	BL	Ž	1978.	RR	EDSS 1.5	2008.	1991.	GTCS	>5	<5	DD	PV, SK, T	valproatna kiselina
10	ID	Ž	1955.	RR	EDSS 1.5	2002.	2009.	EPAM	2 do 5	bez napadaja	DD	K, SK, F, T	lamotrigin
11	GN	Ž	1967.	SP	EDSS 2.0	2003.	2008.	GTCS	2 do 5	bez napadaja	SV	MM	lamotrigin, valproatna kiselina
12	NR	Ž	1953.	PP	EDSS 3.5	1972.	1989.	GTCS	>5	>5	P	K, SK, T	metilfeno- barbital, karbamazepin
13	MG	M	1948.	RR	EDSS 2.0	1998.	2007.	EPAM	<2	bez napadaja	DD	K, SK, T	karbamazepin
14	GN	Ž	1962.	PP	EDSS 5.0	1991.	2009.	EPAS	2 do 5	<5	SV	MD, MM	lamotrigin, valproatna kiselina
15	BLJ	Ž	1951.	RR	EDSS 1.0	2009.	2009.	CPA	<2	bez napadaja	DD	K, SK, F	karbamazepin

Legenda: EPAM – elementarne parcijalne atake motorne; GTCS – generalizirane toničko-kloničke atake; EPAS – elementarne parcijalne atake somatosenzorne; CPA – kompleksne parcijalne atake; DD – difuzno disritmičan; P – paroksizmalan; SV – spori valovi; Ž – žarišno promijenjen nalaz; RR – relapsno remitirajuća; PP – primarno progresivna; SP – sekundarno progresivna; PV – paraventrikularno; F, T – frontalno, temporalno; MD, MM – moždano deblo, mali mozak; K, SK – kortikalno, supkortikalno

ISPITANICI I METODE

Analizirali smo 224 bolesnika s dokazanom MS, dijagnosticiranih u Općoj bolnici Pula, tijekom 25-godišnjeg razdoblja (1985.-2010.). Kod svih je bolesnika isključen drugi uzrok epilepsije (genetski poremećaji, prenatalna oštećenja mozga - razvojna, infektivna, vaskularna, perinatalna oštećenja mozga - porođajne traume i anoksije, hipertermija, intrakranijske neoplazme, cerebrovaskularni incidenti, toksički i metabolički čimbenici, idiopatske - kriptogene epilepsije). Pri analizi bolesnika promatrali smo životnu dob, spol, dužinu trajanja, oblik, stupanj težine MS-a; vrijeme pojave prvog epileptičkog napadaja, njihovu učestalost prije i nakon terapije; antiepileptičku terapiju; MR i EEG nalaze. Ispitanici su imali jedan od ovih oblika MS-a: relapsno remitirajući, relapsno remitirajući sa sekundarnom progresijom, primarno progresivni. Stupanj težine bolesti određen je ljestvicom EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*).

Vrijeme pojave prvog epileptičkog napadaja registrirano je kao: pojava epileptičkog napadaja prije dijagnosticiranja MS-a; istodobna pojava obje bolesti, pojava epileptičkog napadaja nakon početka MS-a. Vrsta epileptičkog napadaja podijeljena je u četiri skupine: kompleksne parcijalne epileptičke atake (CPA - engl. *Complex Partial Attacks*); elementarne parcijalne epileptičke atake (EPA - engl. *Elementary Partial Attacks*)-motorne ili somatosenzorne; generalizirani toničko-klonički napadaji (GTCS, engl. *Generalized Tonic-Clonic Seizures*); epileptički status.

Učestalost epileptičkog napadaja određena je kao jedan izoliran napadaj; 2-5 napadaja te više od pet napadaja tijekom praćenja bolesti. Svi bolesnici podvrgnuti su standardnoj EEG i MR pretrazi. EEG nalaz okarakteriziran je kao normalan; fokalne ili generalizirane epileptiformne promjene ili EEG uz pojavnost sporih valova. MR mozga učinjen je kod svih bolesnika, demijelinizacijske lezije su podijeljene po lokalizaciji kao: kortikalne, supkortikalne; lezije na predilekcijskim lokacijama za epilepsiju (predominantno frontalno, temporalno); lezije nespecifične lokalizacije za epilepsiju (okcipitalno, moždano deblo, mali mozak).

Učinak antiepileptičke terapije ocijenjen je po kriterijima nakon uvođenja te terapije: bolesnik je bez napadaja; ima rijetke napadaje do pet puta godišnje; ima više od pet ponavljajućih napadaja tijekom godine. Dobiveni rezultati navedeni su tablici 1.

REZULTATI

Od analiziranih 224 MS bolesnika, 15-ero ih je imalo epileptičke napadaje (7,33%). Od toga deset bolesnika bile su žene (66,7%), petorica muškarci (33,3%), srednje životne dobi 45,5 godina (28-63 godine). Analizirajući oblik MS-a, 11 (73,4%) bolesnika imalo je relapsno remitirajući tijekom MS-a, dvoje (13,3%) sa sekundarnom progresijom. Dvije bolesnice (13,3%) imale su primarno progresivni oblik MS-a. Ljestvica EDSS kretala se od 1,5 do 5,0. U četvoro bolesnika (26,7%) epilepsija je počela prije nastupa MS-a, u petoro (33,3%) ih je registrirano istodobno pojavljivanje bolesti, dok se u šestoro bolesnika (40%) epilepsija javila nakon nastupa MS-a (u razdoblju između jedne do pete godine). GTCS napadaj registriran je u pet bolesnika (33,3%), EPA sa sekundarnom generalizacijom u dva (13,3%), EPA motorni bez sekundarne generalizacije u sedam (46,7%) i CPA u jednog (6,7%) bolesnika. Dva bolesnika (13,3%) doživjela su epileptički status. Patološki EEG nalaz imalo je 12 bolesnika (80%). Od toga su paroksizmalne promjene registrirane u dva (16,7%), žarišno promijenjeni EEG nalaz u jednog (8,3%) i difuzne disritmičke promjene u pet (41,7%) te spori valovi u četiri bolesnika (33,3%). MR mozga pokazivao je brojne demijelinizacijske lezije kortikalno i supkortikalno u osam (53,3%), žarišnu kortikalnu atrofiju u tri bolesnika (20%). Demijelinizacijske lezije u predilekcijskim regijama za epileptički napadaj (temporalno i frontalno) evidentirane su u osam bolesnika (53,3%), dok su u troje (20%) one bile locirane u nespecifičnim regijama (moždano deblo, mali mozak i okcipitalna regija).

Analiza učestalosti epileptičkih napadaja pokazuje da je šest (40%) pacijenata imalo dva do pet napadaja, šest (40%) više od pet, a troje (20%) bolesnika samo jedan napadaj tijekom praćenja. Nakon uvođenja antiepileptičke terapije u sedam (46,7%) bolesnika epileptički su napadaji odmah prestali. Troje bolesnika (20%) imalo je do pet napadaja tijekom praćenja više godina, a pet bolesnika (33,3%) imalo je unatoč terapiji više od pet napadaja godišnje.

RASPRAVA

Brojne studije potvrđuju da je incidencija i prevalencija epileptičkih napadaja u bolesnika s MS-om viša nego u općoj populaciji (6-8). Egzaktna prevalencija epileptičkih napadaja u pacijenata s MS-om još je uvijek kontroverzna (8, 9). Unatoč među-

sobnim razlikama u raznim studijama možemo zaključiti da će 5-6% bolesnika s MS-om doživjeti epileptički napadaj (5,10,11,12). Rezultati naše studije također pokazuju značajnu učestalost epileptičkih napadaja u MS bolesnika koja se postotkom ne razlikuje od citiranih studija.

Etiopatogeneza napadaja u MS-u nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavka je da kortikalne i supkortikalne demijelinizacije i upalne promjene uz prateći edem imaju ulogu u nastanku napadaja (13-15). Cerebralna biopsija lezija (16) pokazala je upalu izazvanu produktom propadanja mijelina. Analizom nalaza MR mozga naših ispitanika dokazali smo da je većina bolesnika s MS-om koji su doživjeli epileptički napadaj imala demijelinizacijske lezije kortikalno i supkortikalno, predominantno frontalno i temporalno, dakle u predilekcijskim područjima za epileptički napadaj. Kortikalna hiperekscitabilnost vjerojatno je posljedica demijelinizacije, upalnih promjena i edema udružena s aktivnim lezijama MS-a (15). Prema nekim razmišljanjima demijelinizacijskim lezijama možda prethodi epileptogenost određenih područja koja bi u drugim okolnostima ostala neaktivna (15). Napadaji su učestaliji na početku bolesti, prije same dijagnoze MS-a i unutar pet godina od dijagnoze što ukazuje u prilog pretpostavci da je u podlozi upalna etiologija (16). Diseminacija lezija u vremenu i prostoru i multifokalnost lezija otežava povezivanje MR nalaza s epileptogenezom (13, 16).

Rezultati većine studija pokazuju da se epileptički napadaji mogu pojaviti u bilo kojoj fazi MS-a, uključujući i pojavljivanje u ranom tijeku bolesti. Ipak, epileptički napadaj je rijetko opisan kao vodeći simptom MS-a (17-20). On može biti početni simptom i jedina klinička manifestacija relapsa MS-a (21-23). Upitno je mogu li se epileptički napadaji koji se javljaju godinama prije dijagnoze MS-a povezati s tom bolesti ili se radi o koincidenciji dvaju entiteta u istog bolesnika. Rezultati naše studije pokazuju podjednaku pojavnost epileptičkog napadaja prije i poslije, te istodobno s prvom manifestacijom MS-a, uz naznačeno učestaliju pojavnost epileptičkog napadaja neposredno nakon pojave MS-a (u razdoblju do pet godina).

Napadaji se javljaju i u relapsno-remitirajućem i u progresivnom obliku MS-a (15,24), u čemu se rezultati naše studije poklapaju s rezultatima drugih autora.

Promatrajući brojne studije pojava generaliziranih napadaja u MS-u rjeđa je od pojave parcijalnih napadaja. Iz oskudnih podataka tada dostupnih pionirima u istraživanju ove teme, vidljivo je da su

Jacksonovi parcijalni napadaji učestaliji nego generalizirani toničko-klonički napadaji (15, 25, 26). Isto potvrđuje i naša studija. Naime, najčešće su ispitanici imali elementarne parcijalne napadaje, dok su generalizirani toničko-klonički epileptički napadaji bili rjeđi, a osobito je rijetka pojava epileptičkog statusa.

U većini pacijenata bilježe se abnormalnosti EEG-a, ali nema specifičnih promjena koje bi ukazivale na MS kao etiologiju (15). Analizom EEG nalaza naših ispitanika također smo registrirali difuzne disritmičke promjene u većine bolesnika, dok su specifične - žarišne promjene, ili paroksizmalna izbijanja, rijetka.

Prevalencija epileptičkih napadaja u populaciji s MS je viša nego u općoj populaciji. To bi trebalo uzeti u obzir u procjeni terapije, uvoditi antiepileptike nakon prvog napadaja (8, 15). Prognoza epilepsije tijekom trajanja MS-a obično je dobra, a izbor antiepileptika ostaje stvar individualnog izbora. Izbor ovisi o vrsti i učestalosti napadaja, stupnju invaliditeta i potencijalnoj škodljivosti lijeka. Rezultati naše studije također potvrđuju dobru učinkovitost antiepileptičke terapije u bolesnika s MS i epilepsijom.

ZAKLJUČAK

Rizik za pojavu epilepsije veći je u bolesnika s MS nego u ostaloj populaciji. Napadaji se registriraju u svim oblicima MS-a. Uobičajena je pojava elementarnih parcijalnih napadaja. Rijetko se javlja epileptički status. Epileptički napadaj javlja se najčešće u razdoblju neposredno nakon pojavnosti MS-a, rjeđe istodobno ili prije dijagnoze MS-a.

Specifične epileptiformne EEG promjene rijetke su u MS-u, uglavnom se registriraju difuzno disritmičke promjene. Patogenetsku osnovu čine demijelinizacijske lezije koje zahvaćaju moždanu koru i supkortikalnu regiju. Većina pacijenata ima demijelinizacijske lezije na lokacijama specifičnim za epilepsiju (predominantno frontalno i temporalno). Epileptički napadaji reagiraju dobro na antiepileptičku terapiju.

LITERATURA

1. Fieschi C, Gasperini C, Ristori G. Differential diagnosis in multiple sclerosis. In: Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R. Multiple sclerosis clinical challenges and controversies. London: Martin Dunitz, 1997: 65-85.

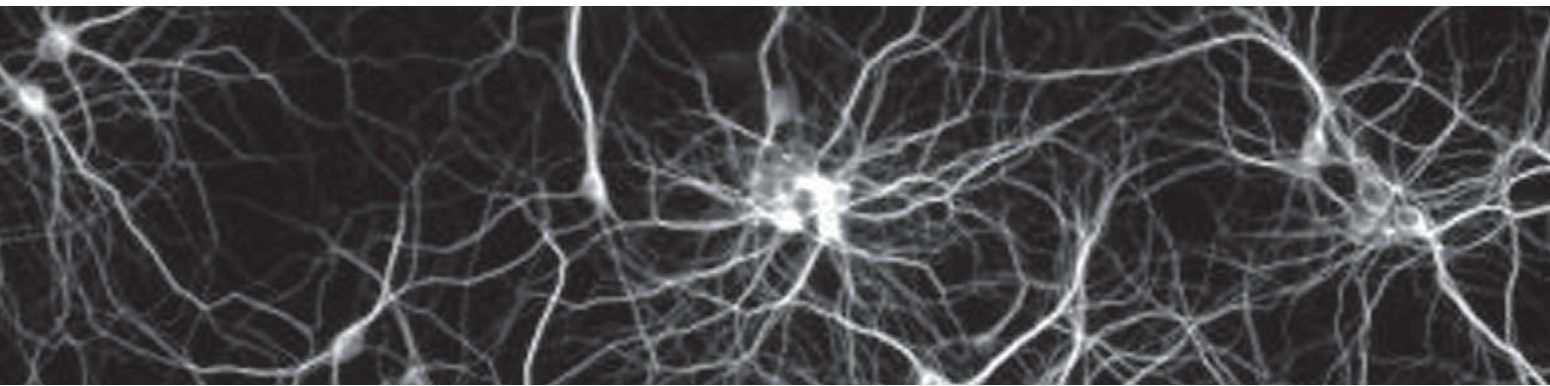
2. Giang DW, Grow VM. Clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51:61-66.
3. Revised Diagnostic Criteria, McDonald, 2010; Polman, Chris *et al.* (2011). *Annals of Neurology*, Diagnostic criteria for multiple sclerosis; 2010 Revisions to the McDonald criteria.
4. Kinnier Wilson SA, Macbride HJ. Epilepsy as symptom of disseminated sclerosis. *J Neurol Psychopathol* 1925; 6: 91-103.
5. Sokic DV, Stojavljević N, Drulović J, *et al.* Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72-9.
6. Bertol V, Gros MB, Ara JR, Uson M, Perez MI, Oliveros A. Multiple sclerosis as a cause of partial complex epilepsy. *Rev Neurol* 1997; 25: 78-9.
7. Buttner T, Hornig CR, Dorndorf W. Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories. *Nervenarzt* 1989; 60: 262-7.
8. Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. In the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 6: 377-82.
9. Gurubay IG, Gila L, Morales G, Gallego-Cullere J, Ayuso MT, Manubens JM. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Rev Neurol* 2000; 30: 827-32.
10. Poser CM, Brinar V. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6-12.
11. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V *et al.* Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322-8.
12. Kinnunen E, Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729-33.
13. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M *et al.* Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 893-6.
14. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R *et al.* Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 2003; 44: 1445-8.
15. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 805-15.
16. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, Mc Donald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 1317-20.
17. Garcia-Asensio S, Lopez del Val J, Barrena R, Guelbenzu S, Mazas L. Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 1997; 25: 2060-1.
18. Gandelman-Marton R, Rabey JM, Flechter S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 117-21.
19. Nyquist PA, Cascino GD, Mc Clelland RL, Annegers Jf, Rodriguez M. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 910-2.
20. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 983-6.
21. Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler* 2003; 9: 199-203.
22. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST *et al.* Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler* 1996; 1: 213-7.
23. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2-9.
24. Eriksson M, BenMenachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 495.
25. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218-23.
26. Jankovic SM, Sokic DV, Levic ZM, Susuc V, Stojavljevic N, Drulovic J. Epilepsy, eponyms and aprtin saints (history of Western civilization) *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124: 162-5.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Lorena Radolović Prenc, dr. med., Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica Pula, A. Negri 6, 52100 Pula, Hrvatska; e-pošta: lorena.radolovic@net.hr

Epileptic seizures in multiple sclerosis

ABSTRACT - Various studies have attempted to determine the incidence and prevalence of seizures in multiple sclerosis (MS), although the exact prevalence of epileptic seizures is still controversial. The aim of this study was to assess the association between MS and epilepsy, to analyze clinical findings of epilepsy in MS patients, to estimate electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging findings of the central nervous system (CNS), response to antiepileptic drug treatment and possible association of the prevalence of epileptic seizures with MS severity and duration. Medical records of 224 MS patients diagnosed at Pula General Hospital during a 25-year period (1985-2010) were reviewed. Seizures apparently occurred more commonly in MS patients than in the general population. Partial seizures with or without secondary generalization appeared to be more common. Primary generalized epilepsy has also been reported, although less frequently. The onset of epileptic seizures preceded the diagnosis of MS, occurred in parallel or within five years of MS onset. The occurrence of epileptiform EEG abnormalities in MS patients was rare. The lesions involved in the pathogenesis of epilepsy were plaques or demyelination affecting cortical or subcortical areas (predominantly frontal and temporal). Generally, seizure control with standard antiepileptic drugs was good.

Key words: epileptic seizures, multiple sclerosis



Bradycardia caused by accidental intake of high dose pramipexole

S. Tomić, S. Butković-Soldo, T. Mirošević-Zubonja

ABSTRACT - A “treatment naïve” Parkinson’s disease patient experienced an attack of bradycardia due to accidental intake of a high dose of pramipexole. The 83-year-old male patient with extrapyramidal symptoms and a history of high blood pressure, myocardopathy and atrial fibrillation was accidentally administered 3 mg of pramipexole during hospital stay. Three hours later, he developed bradycardia and hypotension, but he recovered completely in one hour. Twenty-four-hour ECG showed basic fibrillation rhythm with an average heart rate of 55/min, minimal heart rate of 23/min and maximal heart rate of 102/min. Upon gradual introduction of levodopa and ropinirol extended-release formulation in therapy, the patient was free from cardiovascular symptoms. Twenty days later, repeat 24-hour ECG showed no evidence of bradycardia. Although bradycardia is described as a frequent side effect of dopamine agonists, pramipexole can rarely cause bradycardia as an adverse event. This patient report is important as a warning of this rare adverse event of pramipexole, while pointing again to the need of low and slow titration of dopamine agonists.

Key words: pramipexole; dopamine agonists; Parkinson’s disease; bradycardia

INTRODUCTION

We report on a “treatment naïve” Parkinson’s disease patient who experienced an attack of bradycardia and hypotension due to accidental intake of a high dose of pramipexole.

CASE REPORT

An 83-year-old male patient was admitted to University Department of Neurology, Osijek University Hospital Center for examination and treatment

of rest tremor in his left hand. He had a history of high blood pressure, myocardopathy and atrial fibrillation, and his regular therapy consisted of methyl digoxin 2x0.1 mg, warfarin sodium 3 mg, candesartan cilexetil 8 mg and carvedilol 2x6.25 mg *per* day. On day 2 of his hospital stay, before any treatment for Parkinson’s disease was started, the patient was accidentally administered 3 mg of pramipexole instead of 3 mg of warfarin sodium. Three hours later, the patient complained of nau-

University Department of Neurology, Osijek University Hospital Center, Osijek, Croatia

sea, turned pale, and was covered with cold sweat, felt weak and vomited. He had no chest pain and was not losing consciousness. His blood pressure was 90/60 mm Hg and heart rate 42/min. ECG showed atrial fibrillation, frequency 45/min, without any other pathology. He was examined by a cardiologist and connected to 24-hour ECG immediately. Cardiac enzymes were all within the normal limits. He was administered an infusion of saline and antiemetics and carvedilol was removed from therapy permanently, while other drugs remained in the same dosage. After an hour, the patient recovered completely. His blood pressure was 130/70 mm Hg. Twenty-four-hour ECG showed basic fibrillation rhythm with an average heart rate of 55 beats *per* minute, minimum heart rate of 23 beats *per* minute and maximum heart rate of 102 beats *per* minute, with rare ventricular extrasystoles, without any ST changes and with maximum pause of up to 2.6 s.

After a week, he was started on levodopa at a dose of 100 mg/day with gradual titration to 200 mg/day, and subsequently he was administered ropinirole extended-release formulation in a dose of 2 mg/day.

During the rest of his hospital stay, his blood pressure values were normal and the patient was free from cardiovascular symptoms. Twenty days later, repeat 24-hour ECG showed no evidence of bradycardia.

DISCUSSION

Although bradycardia is described as a frequent side effect of dopamine agonists (1), pramipexole can rarely cause bradycardia as an adverse event (2). According to data available, bradycardia was described as a rare adverse event during phase II and III in clinical trials and listed in the group of adverse events that appear on at least two occasions in 2509 individuals exposed to pramipexole tablets. The reported events were included irrespective of determination of a causal relationship to pramipexole tablets (2). Apart from these clinical trials, there are no published case reports on such events (3). On the other hand, arterial hypotension as a pramipexole adverse event has been reported in more than 1% of patients in clinical trials (2).

The mechanism of bradycardia induced by the action of dopamine agonists includes stimulation of the peripheral nervous system (1). There are 5 subtypes of dopamine receptor agonists (D1, D2, D3, D4 and D5), and they are divided into two subpopulations of dopamine agonists: D1- and D2-like receptors. In D1 group, there are D1 and D5 receptors, while D2 group includes D2, D3 and D4 receptors (4). The antiparkinsonian effect of dopamine agonists is achieved by stimulating D2 receptor subpopulations. In D2 subpopulation, pramipexole has the highest binding affinity to D3 receptors with a high degree of stimulation as compared to other ergot and non-ergot dopamine agonists (4). In their experiments on rats, Polakowski *et al.* have demonstrated the effect of certain dopamine agonists depending on the binding affinity to particular receptor subtypes, cardiac contractility and regional hemodynamics. They found that a partial agonist at D3 receptor does not affect heart rate, but only a drop in blood pressure by reducing vascular resistance, while the D2 receptor agonist can cause change in the heart rate, vasodilation and decreased blood pressure (5). This would explain the low incidence of bradycardia caused by pramipexole in comparison to other dopamine agonists.

The cause of bradycardia in our "treatment naïve" patient was the high dose of pramipexole (3 mg) that exerted its influence on D3 receptors. The usual starting dose of pramipexole is 0.375 mg/day, which means that our patient started with a 10-fold initial dose. Bradycardia may also be the consequence of atrial fibrillation or concomitant drugs taken by the patient (6-8), however, it was excluded in our patient. There is temporal association between bradycardia and pramipexole intake, and our patient did not experience the same symptoms either before or after that, although he did take the same medications before. If hypotension was the only adverse event, there would be reactive tachycardia as a reflex cardiac action. So, hypotension in this case was probably the second adverse event of pramipexole.

The cause of bradycardia in our "treatment naïve" patient was the high dose of pramipexole (3 mg) that exerted its influence on D3 receptors. The usual starting dose of pramipexole is 0.375 mg/day, which means that our patient started with a 10-fold initial dose. Bradycardia may also be the consequence of atrial fibrillation or concomitant drugs taken by the patient (6-8), however, it was excluded in our patient. There is temporal association between bradycardia and pramipexole intake, and our patient did not experience the same symptoms either before or after that, although he did take the same medications before. If hypotension was the only adverse event, there would be reactive tachycardia as a reflex cardiac action. So, hypotension in this case was probably the second adverse event of pramipexole.

CONCLUSION

The report of our patient is important as a warning of this rare adverse event of pramipexole, also pointing again to the need of low and slow titration of dopamine agonists.

REFERENCES

1. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 110-46.

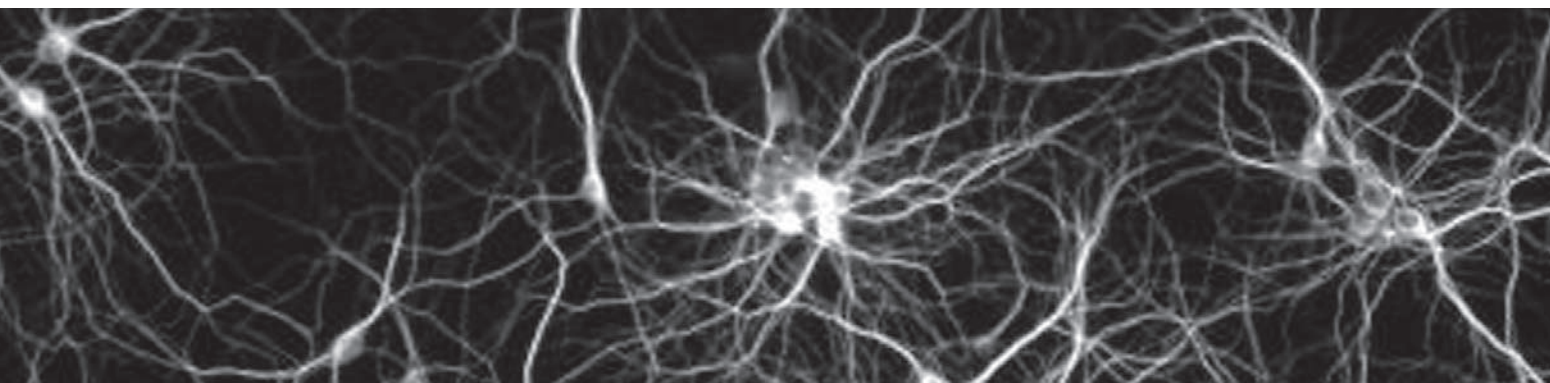
2. RxList – The Internet Drug Index. Available at: <http://www.rxlist.com/mirapex-drug.htm>. Accessed October 25, 2010.
3. Di Giacomo R, Fasano A, Fenici R, Loria G. Rare and serious cardiac side effects during ropinirole titration. *Mov Disord* 2010; 25: 1509-11.
4. Perez Lloret S, Rascol O. Pramipexole extended-release (once daily formulation) for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2221-30.
5. Polakowski JS, Segreti JA, Cox BF, *et al.* Effects of selective dopamine receptor subtype agonists on cardiac contractility and regional haemodynamics in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 837-41.
6. Murakawa T, Kubota T, Matsuki A. Therapeutic drug monitoring in perioperative period – management of atrial fibrillation in a patient with bradycardia due to relative overdose of digitalis. *Masui* 1997; 46: 521-4.
7. Okunishi H, Shimoura K, Wang DQ, Kakizoe E. Cardiotoxic interaction of metabolites from a prodrug segment cilexetil (cyclohexyloxy-carbo-nyloxy-ethyl) with digoxin in the canine failing heart. *Pharmacol Res* 2002;46: 301-10.
8. Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, Couet J, Arsenault M. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 207-13.

Address for Correspondence: Svetlana Tomić, MD, PhD, University Department of Neurology, Osijek University Hospital Center. J. Huttlera 4, HR-31000 Osijek, Croatia. e-mail: s.filipovic@vip.hr

Bradikardija uzrokovana slučajnim uzimanjem visoke doze pramipeksola

SAŽETAK - U radu se prikazuje bolesnik s Parkinsonovom bolešću koji prethodno nije primao terapiju, kod kojega se razvila bradikardija nakon slučajnog uzimanja visoke doze pramipeksola. Muški bolesnik u dobi od 83 godine s ekstrapiramidnim simptomima i anamnezom povišenog krvnog tlaka, miokardiopatije i atrijske fibrilacije za vrijeme hospitalizacije pogreškom je dobio 3 mg pramipeksola. Tri sata nakon uzete doze lijeka u bolesnika se javila bradikardija i hipotenzija nakon čega se u potpunosti oporavio. Holter EKG pokazao je osnovni ritam atrijske fibrilacije s prosječnom frekvencijom od 55/min, minimalnom frekvencijom od 23/min i maksimalnom od 102/min. Nakon postupnog uvođenja levodope i ropinirola s produženim učinkom u terapiju bolesnik više nije imao kardiovaskularnih smetnji. Nakon 20 dana ponovljen je holter EKG koji nije pokazao znakova bradikardije. Iako se bradikardija opisuje kao česta nuspojava dopaminskih agonista pramipeksol ju rijetko može izazvati. Prikaz našega bolesnika bitan je kako bi upozorio na ovu rijetku, ali moguću nuspojavu pramipeksola i ponovno naglasio potrebu za postupnom titracijom što nižom djelotvornom dozom lijeka.

Ključne riječi: pramipeksol; dopaminski agonisti; Parkinsonova bolest; bradikardija



J.D. Pickard, N. Akalan, V. Benes Jr., C. Di Rocco,
V.V. Dolenc, J. Lobo Antunes, J. Schramm, M. Sindou

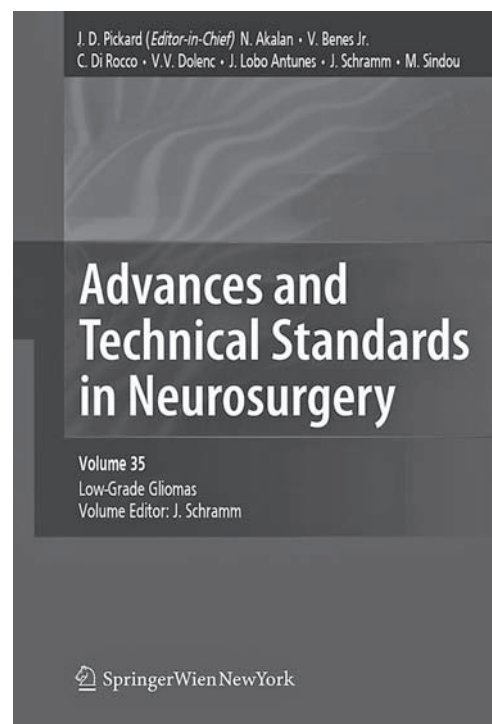
ADVANCES AND TECHNICAL STANDARDS IN NEUROSURGERY, Volume 35, LOW-GRADE GLIOMAS

Springer-Verlag/Wien, New York 2010
Hardcover, 270 pages, 40 figures
ISBN: 978-3-211-99480-1

This very useful book gives complete overview of diagnostic and therapeutic procedures in low-grade gliomas (LGG). The volume consists of eight chapters:

1. Advances in imaging low-grade gliomas
2. Molecular neuropathology of low-grade gliomas and its clinical impact
3. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma?
4. Seizures in patients with low-grade gliomas – incidence, pathogenesis, surgical management and pharmacotherapy
5. Present day's standards in microsurgery of low-grade gliomas
6. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas?
7. The place of interstitial brachytherapy and radiosurgery for low-grade gliomas
8. Health-related quality of life aspects in patients with low-grade glioma

In the first three chapters, the authors present general aspects of LGG. The term 'low-grade glioma' refers to a heterogeneous group of slowly growing glial tumors corresponding histologically to the World Health Organization (WHO) grade I or II (I and II – low grade gliomas; III and IV – high grade gliomas). However,



to date only few molecular changes have been associated with clinical outcome of LGG, such as the combined bases of chromosome arms 1p and 19q as a favorable prognostic marker in patients presenting with oligodendroglial tumors. According to the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), oligodendrogliomas account for 2.5% of all primary brain tumors and 5%-6% of all gliomas.

Using the new MR and PET techniques that can probe the pathological changes we assess vascularity (perfusion MR), cellularity and infiltration (diffusion weighted and diffusion tensor MR), metabolism (MR spectroscopy and FDG PET) and proliferation (MR spectroscopy, methionine PET and ¹⁸F-fluorothymidine FLT PET). The use of sequences such as fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), a sequence that typically produces a T2-weighted image where the signal from CSF is nullified, shows the extent of tumors very well and often will show subtle abnormalities not appreciated with conventional images. The eTUMOUR project, www.etumour.net, aims to further develop the database to provide more information to improve differentiation of tumors that may appear similar on conventional imaging.

In third chapter, the authors describe the place of conservative management for adult supratentorial LGG and initial 'wait and watch' strategy.

In the next chapter, the authors explain the characteristics of seizures in LGG patients, their incidence, pathogenesis and therapy. Seizures complicate the clinical course in >80% of LGG patients, while patients with LGG frequently present with epilepsy. Along with primary neurosurgery of LGG, 'epilepsy surgery' is a procedure for tumor-related drug-resistant epilepsy.

In the present day's standards in LGG microsurgery, neuropsychological assessment before and after surgery for LGG (Milano battery) has a very important role.

Concerning the question: "Is there a place for radiotherapy in LGG?", the authors conclude that the dose escalation above 54 Gy does not improve tumor control but increases toxicity. Doses between 45 and 54 Gy in fractions of 1.8 Gy represent the current RT standard practice for LGG. Adjuvant PCV chemotherapy failed to prolong progression-free or overall survival in patients with high-risk LGG.

In the chapter on interstitial brachytherapy and radiosurgery for LGG, the authors discuss the classic stereotactic frame-based (Gamma Knife® or LINAC system) as well as a novel frame-less setup (based on a proprietary image-guidance system, Cyberknife® technology).

The last part of this volume points to the importance of health-related quality of life aspects in patients with LGG (HR-QOL). Unfortunately, some therapies for LGG pose a risk of neurotoxicity and the most common long-term complications are radiation necrosis, chemotherapy-associated leukoencephalopathy and cognitive deficits. The Karnofsky Performance Scale (KPS) was designed by Karnofsky *et al.* in an attempt to evaluate survival and provide information on the patient's functional status. The KPS is an 11-point scale (ranging from 100 to 0) that is often used by physicians or health care providers.

This interesting book is intended primarily for neurosurgeons, neurologists, oncologists, radiotherapists, neuroradiologists, as well as for psychiatrists, basic neuroscientists and all those involved and interested in the issue.

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.

Neurologia Croatica objavljuje slijedeće tipove članaka:

- Izvorni znanstveni rad:** Maksimalna duljina: 3000 riječi, bez tablica, opisa slika i literature. Uza svaki tekst potrebno je navesti i ukupan broj riječi (uključujući sažetak, cijeli tekst, tablice, opise slika i literaturu).
- Neurološki pregled:** Pregledi su obično zatraženi od strane urednika, no i spontane prijave su dobrodošle. Svi pregledani članci i izvori podataka bi trebali sadržavati informaciju o specifičnoj vrsti studije ili analizi, populaciji, intervenciji, izlaganju i testu ili rezultatima. Svi članci i izvori podataka bi trebali biti sustavno odabrani za uključivanje u pregled i kritički evaluirani, te bi proces odabira trebao biti opisan u članku. Maksimalna duljina: jednako kao i za izvorne znanstvene radove.
- Izveštaji o slučaju:** Izveštaji o slučaju trebaju sadržavati bitne i nove edukacijske elemente i izvještaje o neobičnim sindromima i bolestima; jednostavan opis ili izazovni pacijent je nedovoljan. Maksimalna duljina 1500 riječi, bez tablica, opisa slika i literature.
- Izveštaji o slučajevima Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb** će biti zatraženi od strane urednika.
- Slike u neurologiji:** Namjena ove kategorije je da prikaže vizualnu sliku zanimljivog i jedinstvenog neurološkog opažanja. Slike pacijenata zajedno sa slikama provođenja dijagnostičke procedure su dobrodošle. Maksimalna duljina: 200 riječi za opis slučaja, 50 riječi za svaku sliku, maksimalno dvije reference.
- Pisma uredniku:** Pisma koja raspravljaju o nedavnom članku objavljenom u časopisu *Neurologia Croatica* su dobrodošla. Pisma trebaju biti primljena unutar 3 mjeseca od objave članka. Kratki komentari o aktualnim pitanjima koja su od javnog interesa su također mogući. Maksimalna duljina: 500 riječi (uključujući sav tekst, opise slike i literaturu).

Uz navedene tipove objavljuju se i najave/izvješća profesionalnih i znanstvenih okupljanja.

Autorska izjava. Autorska izjava je obrazac koji možete preuzeti na svom računalu s web stranice časopisa: <http://www.neurologiacroatica.com/en/InstructionsFor-Authors.html> **Ovaj obrazac treba ispuniti i potpisati glavni autor teksta, skenirati i poslati elektroničkom poštom zajedno s tekstom.** Svi tekstovi bez potpisane autorske izjave će biti vraćeni autoru.

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. Svi tekstovi trebaju biti napisani na engleskom jeziku. 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 i autorskom izjavom, priređene sukladno niže navedenim uputama, treba poslati u pismenom obliku u 3 primjerka, od toga dva primjerka bez imena autora i institucija, te elektroničkom poštom isključivo glavnom uredniku. 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 neporavnati rubom s desne strane. Svaki odlomak treba biti unatčen 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. Izvorni znanstveni radovi trebaju imati strukturirani sažetak sa slijedećim naslovima: ciljevi, metode, rezultati i zaključci. Sažeci za neurološke preglede trebaju biti nestrukturirani. Izveštaji o slučajevima trebaju imati strukturirane sažetke sa slijedećim naslovima: ciljevi, opis slučaj, rezultati, zaključak. Slike u neurologiji i pisma uredniku ne zahtijevaju sažetak. 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. Molimo da ključne riječi potražite preko linka MeSH Database na web stranici <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Tekst rada treba, ako je prikladno, podijeliti u dijelove: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Rasprava i Zaključak. Znanstveni radovi, uključujući literaturu, ne bi tre-

bali prelaziti 12 stranica (32 retka od 60 slovnih mjesta na stranici), a kratka priopćenja 3 stranice.

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

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

Časopisi

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

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

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

Knjige

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

Poglavlje u knjizi

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

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

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

OBAVIJESTI O SLANJU RADOVA

Sve tekstove s priloženim ilustracijama i autorskom izjavom treba poslati **ELEKTRONIČKOM POŠTOM ISKLJUČIVO kao prilog** na slijedeću elektroničku adresu glavnog urednika: neurologiacroatica@kbc-zagreb.hr

Prof. 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.

Neurologia Croatica publishes the following types of articles:

1. **Original contributions:** Maximum length: 3000 words, excluding tables, figure legends, and references. Total word count should be provided with each manuscript (including abstract, all text, tables, figure legends, and references).
2. **Neurological reviews:** Reviews are usually solicited by the editors, however, spontaneous submissions are also welcome. All articles and data sources reviewed should include information about the specific type of study or analysis, population, intervention, exposure, and test or outcomes. All articles or data sources should be selected systematically for inclusion in the review and critically evaluated, and the selection process should be described in the paper. Maximum length: the same as for original contributions.
3. **Case reports:** Case reports need to have important and novel learning points and report on unusual syndromes or diseases; a simple narrative or challenging patient(s) is insufficient. Maximum length 1500 words, excluding tables, figure legends, and references.
4. **Case reports of University Department of Neurology, Zagreb University Hospital Center** are solicited by the editors.
5. **Images in neurology:** This feature is intended to provide a visual image of an interesting and unique neurological observation. Images of patients along with images of diagnostic procedures performed are welcome. Maximum length: 200 words for case description, 50 words for each figure, maximum 2 references.
6. **Letters to the editor:** Letters discussing a recent *Neurologia Croatica* article are welcome. Letters should be received within 3 months of the article publication. Short comments on topical issues of public interest are also possible. Maximum length: 500 words (including all text, tables, figure legends, and references).

In addition, announcements of professional and scientific meetings will be published.

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.

Author Guarantee Statement. You can download the Author Guarantee Statement form on the journal's homepage <http://www.neurologiacroatica.com/en/InstructionsForAuthors.html>. **This form should be filled in and signed by the first author of the manuscript, scanned and e-mailed together with the manuscript.** All manuscripts without signed Author Guarantee Statement will be returned to the author.

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. All manuscripts should be written in English. All manuscripts with illustrations and Author Guarantee Statement enclosed should be e-mailed as an attachment only to the Editor-in-Chief. Manuscripts with illustrations attached and Author Guarantee Statement, prepared according to the instructions below, should be sent by mail as hard copy in triplicate, two of these without the names of authors and institutions, and by e-mail to the Editor-in-Chief's address/e-address. 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); 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. Original contributions should have structured abstracts with the following headings: objectives, methods, results and conclusions. Abstract for Neurological reviews should

not be structured. Case reports should have structured abstract with the following headings: objectives, case description, results, conclusion. Images in neurology and letters to the editor do not require an abstract. 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. Please search for the key words at the web page <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, link MeSH Database.

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

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

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

Journals

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

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

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

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

Books

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

Chapter in a book

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

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

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

MAILING INFORMATION

All manuscripts, with illustrations and Author Guarantee Statement enclosed should be E-MAILED as an attachment ONLY to the Editor-in-Chief to the following e-mail address: neurologiacroatica@kbc-zagreb.hr

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

Sadržaj / Contents

PRELIMINARNO ZNANSTVENO PRIOPĆENJE / PRELIMINARY SCIENTIFIC COMMUNICATION

- 3 | **Intraoperacijska primjena 5-aminolevulinske kiseline kod malignih glioma**
(Intraoperative appliance of 5-ALA in malignant glioma surgery)
A. Melada, J. Nemir, M. Rožanković, J. Paladino

KLINIČKI PREGLEDI / CLINICAL REVIEWS

- 11 | **Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti**
(The effect of environmental factors on Parkinson's disease development)
M. Perić, S. Telarović
- 23 | **Epileptički napadaji u multiploj sklerozi**
(Epileptic seizures in multiple sclerosis)
L. Radolović Prenc, I. Vidović, M. Prenc, L. Maračić

CASE REPORT / PRIKAZ BOLESNIKA

- 29 | **Bradycardia caused by accidental intake of high dose pramipexole**
(Bradikardija uzrokovana slučajnim uzimanjem visoke doze pramipeksola)
S. Tomić, S. Butković-Soldo, T. Mirošević-Zubonja

BOOK REVIEW / PRIKAZ KNJIGE

- 33 | **Advances and Technical Standards in Neurosurgery of LGG**
(Novija dostignuća i tehnički standardi neurokirurgije glioma niskoga stupnja)
S. Telarović
- 35 | **UPUTE AUTORIMA**
INSTRUCTIONS TO AUTHORS