Uvodnik
Leading article

HRVATSKE SMJERNICE ZA PRIMJENU EIKOZAPENTAENSKE KISELINE I MEGESTROL-ACETATA U SINDROMU TUMORSKE KAHEKSIJE*

CROATIAN GUIDELINESS FOR USE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND MEGESTROL ACETATE IN CANCER CACHEXIA SYNDROME*

ŽELJKO KRZNARIĆ, ANTONIO JURETIĆ, MIRKO ŠAMIJA, RENATA DOBRILA DINTINJANA, EDUARD VRDOLJAK, MIROSLAV SAMARŽIJA, SANJA KOLAČEK, DAMIR VRBANEC, DRAGO PRGOMET, MIRKO IVKIĆ, MARKO ZELIĆ**

Deskriptori: Kaheksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Anoreksija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Eikozapentaenska kiselina – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Megestrol acetat – terapijska upotreba, doziranje i primjena; Tumori – komplikacije; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Kod velikog broja onkoloških bolesnika već pri postavljanju dijagnoze uočavamo značajan gubitak tjelesne mase, masnog tkiva, a osobito proteina uz naglašenu upalnu aktivnost. Takvo tjelesno propadanje u onkoloških bolesnika nazivamo sindromom tumorske kaheksije, uz često prisutnu anoreksiju. Tumorska kaheksija značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Standardnom nutritivnom potporom nije moguće zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske anoreksije i kaheksije. U segmentu kliničke prehrane unatrag nekoliko godina osobito se propituje svrhovitost primjene eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata (MA) u liječenju onkoloških bolesnika. Radna skupina koju su činili stručnjaci iz različitih područja kliničke medicine sastavila je Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u liječenju tumorske kaheksije. Izrada smjernica temelji se na dokazima iz relevantne medicinske literature. Zaključeno je da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom eikozapentaenske kiseline u trajanju od 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s izraženom tumorskom anoreksijom i kaheksijom.

Descriptors: Cachexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Anorexia – etiology, physiopathology, drug therapy; Eicosapentaenoic acid – therapeutic use, administration and dosage; Megestrol acetate – therapeutic use, administration and dosage; Neoplasms – complications; Practice guidelines; Croatia

Summary. Among many oncological patients we can notice a substantial loss of body weight, fat and proteins with significant proinflammatory activity at the time of diagnosis. This wasting condition is well known as cancer cachexia syndrome. Anorexia is important part of this syndrome. Because cancer cachexia reduces tumor response to treatment and it is an indicator of poor prognosis, we need to start correcting these nutritional deficits at once. In the presence of cancer cachexia it is extremely difficult to achieve protein anabolism and stop the body wasting by standard nutritional formulas only. During the last few years, the use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megestrol acetate (MA) as anticahectic agents has been tested. These guidelines are intended to give evidence-based recommendations for the use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome. These guidelines have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians. Based on relevant literature, we have concluded that the use of metabolic modulators such as eicosapentaenoic acid and megestrol acetate for 8 weeks may help to improve nutritional status in cachectic patients.

Liječ Vjesn 2007;129:381–386

Gubitak tjelesne mase te nezaustavljivo tjelesno propadanje važan su problem koji nastaje u više od polovice bolesnika sa zloćudnim novotvorinama.[1,2] Tumorska kaheksija, a češće sindrom anoreksije-kaheksije, pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji.[3,4] Radi se o promjenama metabolizma uz naglašenu upalnu aktivnost koje su uzrokovane brojnim čimbenicima i čija patofiziologija ni danas nije potpuno razjašnjena.

Iz kliničke prakse dobro je znan nepovoljan učinak anoreksije i kaheksije na liječenje i prognozu bolesnika koji boluju od zloćudnih novotvorina.[5] Nepobitna je činjenica da standardna nutritivna potpora, pa čak ni standardna enteralna i parenteralna prehrana ne mogu na zadovoljavajući način zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a, Hrvatskoga onkološkog društva HLZ-a i Hrvatskoga društva za internističku onkologiju HLZ-a. / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Society of Oncology, Croatian Society of Medical Oncology, Croatian Medical Association

** **KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.); **Klinika za tumore, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Šamija, dr. med.) **KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, dr. med.; mr. sc. Marko Zelić, dr. med.), **KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (doc. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.), **KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Mirko Ivkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 20. siječnja 2008.

kaheksije. Stoga je nužno propitivanje primjene farmakološki aktivnih tvari kao što su eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat u usporavanju nepovoljnih zbivanja u sindromu anoreksije-kaheksije.[6,7]

Svjesni problema anoreksije i kaheksije u populaciji onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj te uvelike nekonzistentnog pristupa liječenju s gledišta nutritivne potporne terapije autori su uz potporu stručnih društava Zbora liječnika Hrvatske (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu, Hrvatsko onkološko društvo i Hrvatsko društvo za internističku onkologiju), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo. Radna verzija smjernica predstavljena je 5. listopada 2006. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom kolovoza 2007. godine, uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine pristiglih e-poštom.

Cilj rada

Iako uvelike zanemarena u standardnom liječenju onkoloških bolesnika, nutritivna potpora neupitno je važan dio terapijskog spektra i može značajno utjecati na tijek i konačni ishod liječenja.[8] U situaciji skučenosti materijalnih resursa nametnula se potreba za pokušajem standardiziranja pojedinih terapijskih opcija u liječenju sindroma tumorske kaheksije.

Unatrag nekoliko godina osobito je učestala primjena lijekova s farmakološkim učincima na procese anoreksije i kaheksije. Neki od njih znatno stimuliraju apetit, a drugi pokazuju važne učinke na razini citokina, smanjujući produkciju proinflamatornih citokina i drugih medijatora koji stimuliraju katabolizam.[8] U prvom redu nužno je propitati ulogu i mjesto primjene megestrol-acetata (MA) i eikozapentaenske kiseline (EPA) u liječenju onkoloških bolesnika. Izrada smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata učinila se stoga logičnim iskorakom.

Način rada

Tijekom 2006. godine u organizaciji Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu terapije sindroma tumorske kaheksije. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 5. listopada 2006. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog onkološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, KBC-a Rijeka, KBC-a Split, KB Sestara milosrdnica, KB Jordanovac i Bolnice za dječje bolesti Zagreb. Nakon detaljnog uvida u hrvatsku medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za primjenu EPA-e i MA u liječenju onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Tijekom kolovoza 2007. godine, u jeku priprema za publiciranje smjernica, još jednom su kontaktirani svi članovi tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sindrom anoreksije-kaheksije

Korijen riječi kaheksija dolazi od grčke riječi *kakos* koja označava loš ili zao događaj, a *hexis* označava stanje.[9] Upravo to i jest srž značenja tumorske kaheksije: pothranjenost ili loše nutritivno stanje, kontinuirano i nezaustavljivo tjelesno propadanje te loša prognoza liječenja bolesnika u kojih je sindrom tumorske kaheksije prisutan.[5] Anoreksija često prethodi ili prati kaheksiju pa sam sindrom najčešće nazivamo sindrom tumorske anoreksije i kaheksije. Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane (anoreksije) i povećane potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina (kaheksije), a prisutan je u velikom postotku bolesnika s različitim zloćudnim tumorima.[10] Gubitak tjelesne mase te gubitak masti i skeletne muskulature najuočljivije su kliničke manifestacije sindroma anoreksije-kaheksije.[11] Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela prikazana je na tablici 1, prilagođeno prema Lavianu i sur.[12] Sindromom anoreksije i kaheksije osobito je ugrožena skupina bolesnika koja boluje od različitih karcinoma probavnog sustava i karcinoma pluća.[13–15] Razlozi nastanka kaheksije su primjerice: smanjen unos hrane zbog smanjenog apetita i osjećaja ranije sitosti uzrokovanog izravnim ili neizravnim utjecajem proupalnih citokina na hipotalamus, mučnine (zbog promjena u organizmu uzrokovanih tumorom ili antitumorske terapije), mehaničke opstrukcije ili oštećenja probavnog sustava (tumorom ili stanjem nakon kemoterapije, radioterapije ili kirurškog liječenja). Bol je čest problem koji znatno utječe na smanjenje unosa hrane.[16] Osim poremećaja unosa, često su prisutni i poremećaji apsorpcije hrane.

Tablica 1. *Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela*[12]

Table 1. *Loss of body weight in patients with different malignant tumors*[12]

Sijelo karcinoma /Cancer site	Incidencija gubitka tjelesne mase (%) Body weight loss incidence (%)
Gušterača/Pancreas	83
Želudac/Stomach	83
Jednjak/Esophagus	79
Glava i vrat/Head and Neck	72
Kolon i rektum/Colon and rectum	55–60
Pluća/Lungs	50–66
Prostata/Prostate	56
Dojka/Breast	10–35
Onkološki bolesnici općenito /Oncological patients in general	63

Danas je neupitna činjenica da je kaheksija za razliku od običnoga gladovanja proinflamatorno zbivanje.[4,17] Kaheksija dovodi do nastanka hipoalbuminemije i astenije, koje uz anemiju ograničavaju tjelesnu aktivnost bolesnika i smanjuju sintezu proteina. Imunosupresija je samo dio nepovoljnih događaja u ovom sindromu.[18]

Kaheksija je uzrokovana brojnim metaboličkim promjenama posredovanim proinflamatornim citokinima.[19,20] Medijatori povezani s nastankom kaheksije jesu: čimbenik tumorske nekroze α (TNF-α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon γ (IFN-Y), a izlučuju ih mononuklearne stanice bolesnika. Važnu ulogu u razvoju kaheksije imaju molekule podrijetlom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida (LMF) i činitelj indukcije proteolize (PIF). Činitelj mobilizacije lipida stimulira hidrolizu triglicerida u masnom tkivu. Činitelj indukcije proteolize aktivira NF κB i STAT3 koji stimuliraju sintezu IL-6, IL-8, potiče ATP-ubikvintinski proteolitički put koji je najvažniji čimbenik razgradnje mišićne mase, stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sintezu ostalih proteina u jetri.

Aktivnost citokina na različite načine mijenja metaboličke putove ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Metabo-

lički poremećaji u kaheksiji uzrokuju velik gubitak masnog tkiva, a osobito mišićnog tkiva (čak do 80% svih tjelesnih zaliha). U sindromu tumorske kaheksije povećana je glukoneogeneza iz aminokiselina te iz laktata i glicerola. Aktiviran je Corijev ciklus, povećano je nastajanje i recikliranje glukoze, a inzulinska rezistencija velik je problem. I metabolizam lipida značajno je promijenjen. Povećana je lipoliza, povećan je obrtaj glicerola i masnih kiselina, oksidacija lipida neinhibiranih glukozom, smanjena je lipogeneza, kao i aktivnost lipoprotein lipaze. Nestalan je porast plazmatskih razina neesencijalnih masnih kiselina, kao i porast plazmatskih razina lipida. Promjene metabolizma bjelančevina od životnog su značenja u sindromu tumorske kaheksije. Povećani su mišićni katabolizam bjelančevina, ukupni obrtaj bjelančevina i jetrena sinteza bjelančevina, a smanjena mišićna sinteza bjelančevina.

Također je u dijela bolesnika utvrđeno povećanje bazalnog metabolizma za oko 100 do 300 kcal na dan, ovisno o vrsti tumora, a što može rezultirati gubitkom do kilograma tjelesne težine na mjesec.[21] Promjene bazalnog metabolizma nisu istovrsne tako da nalazimo stanja kod kojih je bazalni metabolizam normalan ili smanjen, ali to ne utječe značajnije na zaustavljanje tjelesnog propadanja.

Procjena stanja uhranjenosti

Oko 30% hospitaliziranih bolesnika je pothranjeno, a kod većine njih pothranjenost se tijekom boravka u bolnici pogorša.[22] Status bolesnika može se procijeniti s pomoću brzih probirnih (*screening)* metoda ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti.[23] Primjer brze probirne metode je NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN).[24] Ova je metoda korisna za procjenu statusa bolesnika pri primitku u bolnicu. Osim brze detekcije nutritivno ugroženih osoba ta metoda omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o popratnim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla utvrditi.[25]

Detaljniju procjenu stanja uhranjenosti provodi educirani kliničar, pri čemu se u obzir uzimaju anamnestički podaci, klinički pregled, laboratorijski nalazi, antropometrijska mjerenja te mjerenja bazalnog metabolizma i sastava tijela. Pri pregledu bolesnika moguće je procijeniti njegovo opće stanje, izmjeriti mu tjelesnu težinu i visinu, grubu mišićnu snagu, pokretljivost i stanje hidracije. Ipak, procjena nutritivnog statusa u kliničkoj se praksi najčešće temelji na mjerenju tjelesne mase i izračunu indeksa tjelesne mase (BMI). Ako spontani, nevoljni gubitak tjelesne težine u onkološkog bolesnika u zadnjih 6 mjeseci iznosi više od 5% tjelesne mase, treba sumnjati na tumorsku kaheksiju.

Od laboratorijskih testova korisno je određivanje upalnih parametara te elektrolita u serumu (uključujući magnezij, fosfate i cink). Treba također uzeti u obzir mogući nedostatak vitamina i elemenata u tragovima. Mjerenje vrijednosti CRP-a nužno je ne samo za dijagnosticiranje stanja tumorske kaheksije. Rutinsko određivanje serumskih koncentracija citokina nije racionalan pristup. Serumski albumin koristan je prediktor kirurškog rizika, ali njegova snižena razina odraz je težine osnovne bolesti, a ne mjera uhranjenosti.

Mjerenje bioelektrične impedancije vrijedna je metoda određivanja postotka masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj težini. Poznato je da onkološki bolesnici u kaheksiji gube otprilike jednaku količinu masnog tkiva (FM), kao i »nemasnog« tkiva (FFM), najvećim dijelom iz skeletnih mišića.

Fearon je nedavno predložio jednostavan model za brzu procjenu nutritivne ugroženosti onkoloških bolesnika.[26] Pri gubitku tjelesne mase više od 5% unatrag 3 do 6 mjeseci, unosu hrane manjem od 1500 kcal na dan, uz vrijednost CRP-a od 10 i više možemo posumnjati na razvoj sindroma tumorske kaheksije.

Sindrom tumorske kaheksije i kvaliteta života

Tumor ima velik utjecaj na tjelesne funkcije i aktivnost onkološkog bolesnika, utječe na njegovo psihičko stanje i društveni život. Stoga međuodnos nutritivnog statusa onkološkog bolesnika i kvalitete života postaje važno pitanje, osobito kad smo svjesni silnog napretka u temeljnom onkološkom liječenju, koji je postignut u posljednjih nekoliko godina.[27,28] Sve učinkovitija onkološka terapija znatno je produljila život mnogih onkoloških bolesnika, što nas neupitno suočava s potrebom za poboljšanjem kvalitete njihova života.[29] Nije zanemariv pozitivan psihološki učinak koji se javlja u bolesnika u kojih je moguće zaustaviti gubitak tjelesne težine i propadanja tjelesnih funkcija. Naime, uvriježeno je vjerovanje da održanje tjelesnog integriteta, u prvom redu tjelesne težine, ima važnu ulogu u liječenju osnovnoga tumorskog procesa.[30] Nasuprot tomu, gubitak tjelesne težine i drugi nutritivni problemi znatno smanjuju kvalitetu života. Istodobno postoje potvrde o korelaciji smanjenog uzimanja hrane u onkoloških bolesnika i kvalitete života.[30] Ravasko i sur. objavili su podatke po kojima uzimanje hrane utječe s gotovo 20% na ocjenu kvalitete života onkoloških bolesnika.[31] Niska kvaliteta života obrnuto je proporcionalna s učincima antitumorske terapije. Pravilno provedena nutritivna potpora znatno utječe na vjerovanje bolesnika u povoljan ishod liječenja, a time i na poboljšanje kvalitete života.[32–34]

Liječenje

Kao što je već navedeno, znatan gubitak tjelesne mase utječe na ishod liječenja onkološkog bolesnika. Pogoršava se opće stanje zbog čega je oslabljen odgovor na osnovnu onkološku terapiju, produljen je oporavak nakon kirurškog liječenja te skraćeno vrijeme preživljenja u odnosu na bolesnike s istom dijagnozom koji su bolje uhranjeni.[35] Da bi se zaustavio trend gubitka težine, postoji više oblika usmjerene terapije.[36]

Ovisno o stupnju kaheksije pristupi se kreću od dijetetskih savjeta o vrsti poželjnih namirnica, uvođenja dodataka normalnoj prehrani, gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana te enteralni pripravci s povišenim unosom EPA-e. Enteralnu prehranu na sondu ili stomu moguće je primijeniti kod težih kahektičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom, a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa. Parenteralna prehrana moguća je terapijska opcija bilo da se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s djelomičnom enteralnom prehranom.

Od svih uzročnika kaheksije najjednostavnije je utjecati na anoreksiju.[37,38] Brojni radovi upućuju na mogućnost kontrole stvaranja proinflamatornih citokina koji su molekularni medijatori kaheksije.[39–43] U liječenju sindroma tumorske anoreksije i kaheksije danas se najviše primjenjuju glukokortikoidi, eikozapentaenska kiselina (EPA) te megestrol-acetat (MA).

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su lijekovi koji se često primjenjuju u onkoloških bolesnika. Njihov palijativni učinak u bolesnika

koji pate od tumorske kaheksije i anoreksije pokazan je u brojnim studijama, a očituje se u ograničenu povoljnom djelovanju na apetit, unos hrane te opće stanje bolesnika.[44] Kortikosteroidi smanjuju sintezu i otpuštanje IL-1 i TNF-α, čije povećano stvaranje uzrokuje anoreksiju (direktno ili preko drugih medijatora, npr. leptina ili serotonina) te na taj način ostvaruju pozitivan učinak na povećanje apetita i unos hrane. Ipak, nijedna od studija nije dokazala pozitivno djelovanje glukokortikoida na povećanje tjelesne mase. Dugoročna primjena navedenih lijekova i u ovih bolesnika dovodi do razvoja karakterističnih nuspojava (slabost, osteoporoza, imunosupresija). Prednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg (podijeljeno na 3 doze od 5 mg) te deksametazon u dozi od 3 do 6 mg na dan imaju pozitivan učinak na apetit onkoloških bolesnika. Kada se propisuje jedan od navedenih lijekova, preporučuje se praćenje učinka liječenja u razdoblju od tjedan dana, nakon čega se liječenje može nastaviti ili prekinuti, ovisno o terapijskom odgovoru.

Eikozapentaenska kiselina

Imunonutricija se može definirati kao modulacija aktivnosti imunosnog sustava ili modulacija posljedica aktiviranja imunosnog sustava s pomoću nutrijenata ili osobitih sastojaka u pripravcima koji se daju u količinama većim od onih normalno prisutnih u prehrani.[45] Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama pripada u imunomodulacijsku prehranu.[46] Mehanizam djelovanja kojim lipidi moduliraju imunosni sustav prilično je izravan. Unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina ili različitih vrsta višestruko nezasićenih masnih kiselina prehranom uvjetuje sastav masnih kiselina membranskih fosfolipida u imunosnim stanicama i stanicama ciljnih tkiva na koje djeluju citokini. Djelovanjem fosfolipaza, koje se aktiviraju kao dio odgovora na traumu ili infekciju, proizvode se prostaglandini i leukotrieni. Iz toga slijedi široka lepeza fizioloških i metaboličkih promjena. Davanje različitih masnih kiselina rezultira različitim profilima oslobođenih prostaglandina i leukotriena koji će u stanovitoj mjeri utjecati na jačinu upalnog odgovora. Masti bogate ω-3 masnim kiselinama ili mononezasićene masne kiseline ili pak one siromašne ω-6 masnim kiselinama smanjuju stopu odgovora na citokine i upalu.[47] Masti bogate ω-6 masnim kiselinama imaju suprotan učinak. U pokusima na kahektičnim miševima pokazano je da eikozapentaenska kiselina (EPA) inducira supresiju »up-regulacije« ekspresije proteosoma, što je povezano s većom ekspresijom miozina, čime se zadržava količina kontraktilnih proteina.[48] Konkretno, kod raka gušterače dokazano je da je davanjem hrane bogate EPA-om tijekom 12 tjedana zaustavljen trend gubitka težine koji je iznosio prosječno 2 kg na mjesec te su bolesnici prešli u anaboličku fazu uz prosječni dobitak od 0,5 kg na mjesec.[49] U drugoj studiji utvrđeno je da davanje hrane bogate EPA-om dovodi do znatnog smanjenja proizvodnje IL-6 (16,5 na 13,7 ng/l), rasta serumske koncentracije inzulina (s 3.3 na 5 mU/l) i smanjenja broja pacijenata kod kojih se izlučuje PIF (s 88% na 40%).[43]

Megestrol-acetat

Megestrol-acetat sintetski je derivat progesterona. Mnoge su studije dokazale da megestrol-acetat ima pozitivan učinak u liječenju tumorske kaheksije. Navedeni učinak ogleda se u poboljšanju apetita te u porastu tjelesne mase, a ovisi o primijenjenoj dozi koja iznosi od 160 mg do 1600 mg na dan (optimalna dnevna doza iznosi 800 mg).[50,51] Preporučuje se da početna doza iznosi 160 mg na dan te se ovisno o učinku doza može povisivati do 800 mg. Utvrđeno je, također, da porast tjelesne mase osoba koje su liječene megestrol-acetatom nije posljedica retencije tekućine, već je uglavnom uzrokovan porastom količine masnoga tkiva.[52] Također je opažen dobitak na težini u gotovo svih bolesnika koji su lijek primali dulje od šest tjedana. Iako je pozitivan učinak navedenog spoja na porast tjelesne mase nedvojbeno dokazan, nije sasvim razjašnjeno kada treba započeti liječenje te koliko bi dugo ono trebalo trajati.[53] Mogući neželjeni učinci opisani pri primjeni megestrol-acetata su tromboembolijski incidenti, periferni edemi, hiperglikemija, hipertenzija, krvarenja iz uterusa te adrenalna supresija i, u slučaju naglog prekida uzimanja lijeka, adrenalna insuficijencija. Zbog navedenih nuspojava ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika koji pate od srčanih bolesti, poremećaja zgrušavanja krvi te retencije tekućine.

Rasprava

Gubitak tjelesne mase, osobito skeletne muskulature, kao i nezaustavljivo tjelesno propadanje važni su problemi koji se javljaju u većine bolesnika sa zloćudnim novotvorinama. Tumorska kaheksija, a posebice sindrom anoreksije i kaheksije pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji. U ovom sindromu prisutne su metaboličke abnormalnosti uz naglašenu komponentu upalne aktivnosti. Te abnormalnosti uzrokuju brojni čimbenici, a njihov mehanizam djelovanja ni danas nije potpuno poznat.

Provokativna je ali opravdana tvrdnja da indikacija za primjenu nutritivnog liječenja postoji u gotovo svakog bolesnika u kojeg je dijagnosticirana zloćudna bolest.

Osnovni cilj terapijskih intervencija u tumorskoj kaheksiji je zaustavljanje većeg gubitka tjelesne mase i mišićnog tkiva.[54] Porast tjelesne mase, neovisno o postotku, uvijek se može smatrati pozitivnim događajem. Učinci zaustavljanja gubitka tjelesne mase povezuju se s poboljšanjem kvalitete života, u prvom redu utjecaja na razinu tjelesne aktivnosti i stupnja samopomoći. Istodobno takav trend otvara mogućnosti za agresivnije onkološko liječenje bilo da se radi o kemoterapiji, radioterapiji, kirurškom liječenju ili o njihovoj združenoj primjeni.[55]

Pomnijom analizom rada koji je objavila *Jatoi*, a u kojem su uspoređivani učinci primjene MA, EPA-e ili njihove kombinacije, moguće je zaključiti da se najbolji učinak postiže istodobnom primjenom obaju pripravaka. Naime, porast tjelesne težine od 1% pa naviše opažen je u 37% bolesnika koji su primali EPA-u, u 39% bolesnika koji su uzimali MA.[56] Porast tjelesne mase nalazimo u vrlo značajnih 45% bolesnika koji su istodobno uzimali EPA-u i MA.[56] U originalnom radu Jatoi nije komentirala ovaj rezultat jer je granicu terapijskog učinka vezala uz porast težine od 5% i više, što se u onkoloških bolesnika može smatrati neprimjerenim terapijskim ciljem.[56] S istodobnom primjenom EPA-e i MA suglasni su *Fearon i Laviano*, osobito u bolesnika s izraženom tumorskom kaheksijom.[57] Na tragu ovih rezultata su i smjernice koje radna skupina iznosi u ovom radu. Detaljan prikaz smjernica nalazi se na tablici 2.

Iz smjernica proizlazi da je prvi korak u pristupu nutritivnoj terapiji onkološkog bolesnika dijetetsko savjetovanje o vrsti prihvatljivih namirnica koje mogu umanjiti stupanj anoreksije ili različitih dispeptičkih tegoba.[58,59] Drugi je korak uvođenje peroralnih nutritivnih suplemenata od kojih je osobito važno istaknuti enteralne pripravke s povišenim udjelom EPA-e. Enteralna prehrana na sondu ili stomu oblik je

Tablica 2. *Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megastrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije*

Table 2. *Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid (EPA) and megastrol-acetate in cancer cachexia syndrome*

1. Malnutricija kao sastavni dio sindroma tumorske anoreksije i kaheksije čest je problem u liječenju onkoloških bolesnika /Malnutrition as a part of tumor anorexia and cachexia syndrome is a frequent problem in the treatment of oncological patients
2. Dijagnostika malnutricije provodi se jednostavnim kliničkim indeksima i osnovnim antropometrijskim parametrima /Malnutrition diagnostics is performed with simple clinical indexes and basic anthropometric parameters
3. Klinička prehrana je važna komponenta potpornog liječenja onkoloških bolesnika u raznim stadijima bolesti. Sindrom tumorske kaheksije javlja se i u najranijim stupnjevima bolesti. /Clinical feeding is a significant component of supportive treatment of oncological patients in different stages of the disease. Tumor cachexia syndrome occurs in early stages, too.
4. Ovisno o stupnju tumorske kaheksije dijetetski je pristup ovakav: /Depending on tumor cachexia grade, dietetic approach is as follows:
   a) dijetetski savjet o vrsti prihvatljivih namirnica /dietetic counselling on acceptable food
   b) dodatak standardnoj prehrani u obliku oralnih suplemenata gdje posebnu ulogu ima enteralna prehrana s povišenim unosom EPA-e /addition of oral supplements to standard nutrition, where enteral feeding wih increased EPA intake plays a major role
   c) enteralna prehrana na sondu ili stomu kod težih kahektičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa /enteral feeding via tube or stoma in severe cachectic patients with functional gastrointestinal tract, but without possibility of sufficient oral intake
   d) djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne toleriraju peroralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava /partial or complete parenteral feeding is applied in patients who do not tolerate oral intake or enteral feeding via tube due to damaged gastrointestinal tract
5. Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika /Enteral feeding (high in protein with increased EPA intake, 2.2 g/day) is the first choice in nutritional support in the majority of oncological patients
6. Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije-kaheksije /Megestrol acetate is effective in the treatment of patients with anorexia-cachexia syndrome (400–800 mg/day), and the first choice in medical treatment of tumor anorexia-cachexia syndrome
7. Primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je terapijska kombinacija /Administration of megestrol acetate and enteral feeding with increased EPA intake during a minimum of 8 weeks is an advisable therapeutic combination

nutritivnog liječenja kod kahektičnih bolesnika u kojih je probavni sustav u funkciji, a nije moguć peroralni unos hrane.[8] Djelomična ili potpuna parenteralna prehrana primjenjuje se u bolesnika koji ne podnose peroralni unos ili enteralnu prehranu sondom zbog oštećenja probavnog sustava.[60] Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom EPA-e, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika. Prednosti enteralne prehrane u odnosu na druge oblike nutritivne potpore, a osobito u usporedbi s parenteralnom dobro su znane.[61]

Megestrol-acetat je učinkovit u liječenju bolesnika sa sindromom anoreksije-kaheksije (400–800 mg/dan) i prvi je izbor u farmakoterapiji sindroma tumorske anoreksije i kaheksije. Iz preporuka proizlazi da je primjena megestrol-acetata i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e (2,2 g/dan) u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna terapijska kombinacija u bolesnika s različitim stupnjevima sindroma tumorske anoreksije i kaheksije.

Zaključak

Tumorska kaheksija i posljedično tjelesno propadanje neugodno je i frustrirajuće stanje, u prvom redu za bolesnike i njihove obitelji, ali i liječnike koji se suočavaju sa stanjem koje je teško uspješno liječiti. Cilj radne skupine koja je izradila Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u bolesnika sa slikom tumorske anoreksije i kaheksije jest standardiziranje postupaka liječenja u sklopu nutritivne potpore. Eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat učinke postižu interakcijama na staničnim i molekularnim strukturama, a ne samo klasičnim povećanjem unosa nutrijenata i energije.[62] Brojne pretkliničke i kliničke studije dokazale su učinkovitost obaju pripravaka. Enteralna primjena eikozapentaenske kiseline u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g te primjena megestrol-acetata u dozi od 400 mg u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna je kombinacija koja je temelj Hrvatskih smjernica predstavljenih u ovom članku.

LITERATURA

1. *Tisdale MJ.* Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer 2002;2: 826–71.
2. *Argiles JM.* Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005; 9(Suppl 2):S39–S50.
3. *Fearon K, Barber M, Moses A.* The cancer cachexia syndrome. Surg Oncol Clin N Am 2001;10:109–26.
4. *Esper D, Harb W.* The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract 2005;20:369–76.
5. *Fearon KC, Voss AC, Hustead DS.* Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006;83:1345–50.
6. *Van Bokhorst-de van der Schueren MA.* Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. Eur J Oncol Nurs 2005;9(Suppl 2): S74–S83.
7. *Inui A.* Cancer anorexia – cahexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2002;52;72–91.
8. *Arends J, Bodoky G, Bozzetti F i sur.* ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245–59.
9. *Kotler DP.* Cachexia. Ann Intern Med 2000;133:622–34.
10. *Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL.* On appetite and its loss. J Clin Oncol 2003;21(Suppl 9):79–81.
11. *Van Cutsem E, Arends J.* The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005;9(Suppl 2):S51–S63.
12. *Laviano A, Meguid MM, Inui A i sur.* Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. Nat Clin Pract Oncol 2005;2:158–65.
13. *Krznaric Z, Vranesic D, Vucelic B.* Prevalence of malnutrition in gastroenterology inpatients in Croatia. Clin Nutr 2003;22(Suppl 1):S101.
14. *Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC.* Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. Br J Cancer 1997;75:106–9.
15. *Juretić A, Vegar V, Predrijevac D i sur.* Nutritional screening of patients undergoing surgery or oncological treatment in four Croatian hospitals. Croat Med J 2004;45:181–7.
16. *Kyle UG, Genton L, Pichard C.* Hospital length of stay and nutritional status, Curr Opin Clin Nutr Met Care 2005;8:397–402.
17. *Rosenbaum K,Wang J, Pierson RN Jr, Kotler DP.* Time-dependent variation in weight and body composition in healthy adults. J Parenter Enteral Nutr 2000;24:52–5.
18. *Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B i sur.* Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: A randomized control trial. Cancer 1998;8:395–402.
19. *Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG.* Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006;83:735–43.
20. *Ockenga J, Valentini L.* Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2005:22:583–94.
21. *Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS i sur.* Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. Cancer 1984;53:1265–73.
22. *McWhirter JP, Pennington CR.* Incidence and recognition of malnutrition in hospital. Br Med J 1994;308:954–8.
23. *Huhmann MB, Cunningham RS.* Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. Lancet Oncol 2005;6:334–43.
24. *Kondrup J, Allison M, Elia M i sur.* ESPEN guidelines for nutritional screening 2002, Clinical Nutrition 2003;22(4):415–21.

25. *Davies M.* Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005;9S2:S64–S73.
26. *Fearon KC, Barber MD, Moses AG i sur.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006;24:3401–7.
27. *Sloan JA, Frost MH, Berzon R i sur.* The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. Support Care Cancer 2006;14:988–98.
28. *Gupta D, Lis CG, Granick J i sur.* Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. J Clin Epidemiol 2006;59:704–9.
29. *Tian J, Chen JS.* Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. World J Gastroenterol 2005; 11:1582–6.
30. *Dapueto JJ, Servente L, Francolino C, Hahn EA.* Determinants of quality of life in patients with cancer. Cancer 2005;103:1072–81.
31. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME.* Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2005;27:659–98.
32. *Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Camilo M.* Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? Radiother Oncol 2003;67:213–20.
33. *Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J.* Weight stabilisation is associated with improved sunnval duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. Clin Nutr 2004;23:239–47.
34. *Bauer JD, Capra S.* Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer 2005;13:270–4.
35. *Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D.* Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer 1998;34:503–9.
36. *Barber M.* The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. Nutr Clin Pract 2002;17:203–9.
37. *Femia RA, Goyette RE.* The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. Biodrugs 2005;19:179–87.
38. *Bruera E, Strasser F, Palmer JL i sur.* Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: A double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003;21: 129–34.
39. *Moses AWG, Slater C, Preston T i sur.* Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3-fatty acids. Br J Cancer 2004;90:996–1002.
40. *Burns CP, Halabi S, Clamon G i sur.* Phase II study of high dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. Cancer 2004;101: 370–8.
41. *Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA i sur.* Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. Nutr Cancer 2000;36:177–84.
42. *Barber MD, Ross JA, Voss AC i sur.* The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1999;81:80–6.
43. *Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA.* Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. Clin Sci 1997;92:215–21.
44. *Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA i sur.* Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999;17:3299–306.
45. *Grimble RF.* Immunonutrition. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:216–22.
46. *Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA i sur.* Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. Int J Oncol 2006;28:5–23.
47. *Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS i sur.* The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutrition 1996;12(Suppl):527–30.
48. *Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ.* Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. Cancer Res 2001;61:3604–9.
49. *Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ i sur.* Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patient with pancreatic cancer cachexia. Nutr Cancer 2001;40(2):118–24.
50. *Aisner J, Parnes H, Tit N i sur.* Appetite stimulation and weight gain with megestrol acetate. Semin Onc 1990;17:2–7.
51. *Tchekmedyian NS, Tait N, Moody M, Aisner J.* High-dose megestrol acetate. A possible treatment for cachexia. JAMA 1987;257:1195–8.
52. *Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM i sur.* Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. J Clin Oncol 1993;11:152–4.
53. *DeConno F, Zecca ME, Balzarini A i sur.* Caraceni Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: A double-blind controlled clinical trial. Eur J Cancer 1998;34:1705–9.
54. *Mutlu E, Mobarhan S.* Nutrition in the care of the cancer patient. Nutr Clin Care 2000;3:3–23.
55. *Isenring EA, Capra S, Bauer JD.* Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck. Br J Cancer 2004;91:447–52.
56. *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL i sur.* North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol 2004;22:2469–76.
57. *Fearon K, Laviano A, Bosaeus I.* Nutritional support in cancer patients. LLL Course. 29th ESPEN, Prague 2007. (Krznarić, Ž. usmeno priopćenje).
58. *Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K.* Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. Int J Cancer 2001;93:380–3.
59. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo M.* Dietary conseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1431–8.
60. *Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses W i sur.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. Gut 2003;52:1479–86.
61. *Krznarić Ž, Dika Ž.* Usporedba enteralne i parenteralne prehrane. Medicina 2003;42:229–36.
62. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.* How relevant are cytokines in colorectal cancer wasting? Cancer J 2007;13(6):392–8.

Vijesti
News

* * *

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost

organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

s međunarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. — 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr

ERLOTINIB U LIJEČENJU BOLESNIKA S UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PLUĆA NEMALIH STANICA: ISKUSTVO KLINIČKE BOLNICE ZA PLUĆNE BOLESTI »JORDANOVAC«

ERLOTINIB IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EXPERIENCE OF CLINICAL HOSPITAL FOR LUNG DISEASES »JORDANOVAC«

SANJA PLEŠTINA, MIROSLAV SAMARŽIJA, STJEPKO PLEŠTINA, NABIL CHALFE, ERVIN ŽULJEVIĆ*

Deskriptori: Karcinom pluća nemalih stanica – farmakoterapija; Tumori pluća – farmakoterapija; Receptor za epidermalni faktor rasta – antagonisti i inhibitori; Protein-tirozin kinaze – antagonisti i inhibitori; Kinazolini – terapijska upotreba; Inhibitori proteinske kinaze – terapijska upotreba; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Inhibitori tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta posljednjih su godina doveli do produljenja preživljenja i poboljšanja kvalitete života bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica, nakon neuspjeha liječenja najmanje jednom linijom kemoterapije. U Klinici za plućne bolesti »Jordanovac« erlotinibom smo liječili 36 bolesnika u III.B i IV. stadiju bolesti. U 4 bolesnika (11%) za liječenja erlotinibom došlo je do potpune regresije mjerljivog tumora, u petero (14%) potvrđena je djelomična regresija tumora, dok je stabilnu bolest imalo 14 bolesnika (39%). Evidentnu kliničku korist primijenjenog liječenja erlotinibom imala su, dakle, ukupno 23 bolesnika, odnosno njih 64%. Podnošljivost liječenja bila je pritom vrlo dobra. Ovi su rezultati prvo hrvatsko iskustvo, a u skladu su s podacima objavljenim u literaturi, unekoliko ih čak i nadmašuju. Primjena erlotiniba velik je napredak u liječenju bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica u Hrvatskoj.

Descriptors: Carcinoma, non-small cell lung – drug therapy; Lung neoplasms – drug therapy; Receptor, epidermal growth factor – antagonists and inhibitors; Protein-tyrosine kinases – antagonists and inhibitors; Quinazolines – therapeutic use; Protein kinase inhibitors – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Treatment with erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptors, has significantly improved the overall survival rate and quality of life in patients with non-small cell lung cancer who had failed the standard first- or second-line chemotherapy. In Clinical hospital for lung diseases »Jordanovac« a total of 36 patients were treated with erlotinib. The response rate was as follows: in four patients (11%) complete response was achieved, in five (4%) partial response, while fourteen patients (39%) had stable disease. Hence, the evident clinical benefit of treatment with erlotinib was registered in 23 patients (64%) altogether. The treatment was well tolerated and it was not associated with significant toxicity. Our results confirm the antitumour efficacy of erlotinib and show a clear treatment benefit for patients with non-small cell lung cancer in our country.

Liječ Vjesn 2007;129:387–390

Karcinom pluća je desetljećima vodeći po učestalosti među malignim bolestima u muškaraca, dok se u žena svrstava na 2. ili 3. mjesto. Godišnje u svijetu od njega umire više od milijun ljudi. Oko 80% karcinoma pluća ima obilježja karcinoma nemalih stanica (NSCLC), a pri otkrivanju većina je bolesnika u uznapredovaloj fazi bolesti.

Učinci liječenja karcinoma pluća nemalih stanica standardnim citostatskim kemoterapijskim protokolima dosegli su posljednjih godina plato. Otkriće novih necitotoksičnih lijekova kao »ciljane« terapije, posebice malih molekula inhibitora tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, donijelo je nove pomake u liječenju.

Erlotinib je malena molekula koja inhibira enzim tirozin-kinazu unutarstaničnog dijela receptora za epidermalni čimbenik rasta. Receptor za epidermalni čimbenik rasta je transmembranski glikoprotein koji pripada skupini HER I/ErbB-receptora koji imaju ključnu ulogu u rastu i životnom ciklusu stanice. U tumorima čovjeka su prekomjerno izraženi i/ili mutirani, što je u karcinomu pluća nemalih stanica izraženo u rasponu od 43% do 83%. Više je studija pokazalo da je u tom slučaju ishod bolesti klinički lošiji odnosno preživljenje bolesnika kraće. Obilježje cijele skupine receptora jest zajednička građa, koja se sastoji od izvanstanične domene na koju se veže ligand, dijela koji prolazi kroz staničnu membranu te citoplazmatske domene koja sadržava enzim tirozin-kinazu (TK). Tirozin-kinaza je bjelančevina koja sudjeluje u brojnim unutarstaničnim signalnim putovima koji omogućuju i fiziološki i poremećen rast stanice. Vezanje liganda na receptor za epidermalni čimbenik rasta potiče dimerizaciju receptora i aktivaciju enzima tirozin-kinaze. Posljedično tomu dolazi do autofosforilacije receptora kojom započinju signalni putovi koji dovode do proliferacije stanice, inhibicije apoptoze i stimulacije angio-

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (mr. sc. Sanja Pleština, dr. med.: doc. dr. sc. Miroslav Samaržija, dr. med.; Nabil Chalfe, dr. med.; Ervin Žuljević, dr. med.), **Klinika za onkologiju KBC-a, Zagreb** (doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Pleština, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

Primljeno 3. svibnja 2007., prihvaćeno 29. studenoga 2007.

geneze, a disregulacija ovih putova povezuje se s onkogenezom i tumorskom progresijom.

Učinak erlotiniba u liječenju bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica ispitivan je brojnim kliničkim studijama. Studija faze III, BR. 21 dokazala je statistički značajno produljenje preživljenja u odnosu na najbolju potpornu terapiju u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica za 42,5% te je posljedično erlotinib odobren kao monoterapija u drugoj ili trećoj liniji liječenja tih bolesnika.

Obilježja liječenih bolesnika

Tijekom 2005. i 2006. godine u Kliničkoj bolnici za plućne bolesti »Jordanovac« liječili smo erlotinibom ukupno 36 bolesnika, bijele rase, od toga 17 žena (47%) i 19 muškaraca (53%). Medijan dobi liječenih bolesnika bio je 61 godina (u rasponu od 37 do 77 g.). Većinom su bili pušači ili bivši pušači (25 bolesnika, tj. 69%), dok je nepušača bilo 11 (31%). Kod njih čak 89% (32 bolesnika) bolest je bila u IV. stadiju, dok je preostalih 11% (4 bolesnika) imalo lokalno uznapredovalu inoperabilnu bolest III.B stadija. Tri četvrtine bolesnika primale su erlotinib u trećoj liniji liječenja (27 bolesnika, tj. 75%), dok je četvrtina (9, tj. 25%) prije erlotiniba liječena samo jednom linijom kemoterapije uobičajenim protokolima na bazi platine. Većina bolesnika bila je dobrog kliničkog statusa prema kriterijima ECOG (ECOG 0: 5 bolesnika, odnosno 14%; ECOG 1: 25 bolesnika, odnosno 69%), a 17% bolesnika imalo je ECOG 2 (6 bolesnika). Veći broj liječenih bolesnika imao je citološki ili histološki dokazan adenokarcinom (24 bolesnika, tj. 67%), od toga troje bronhioloalveolarni tip. Osam bolesnika (22%) imalo je, pak, planocelularni karcinom, jedan bolesnik (3%) adenoplanocelularni karcinom, dok je u tri (8%) postavljena dijagnoza karcinoma nemalih stanica (tablica 1).

Tablica 1. *Obilježja bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica liječenih erlotinibom tijekom 2005. i 2006. u KB »Jordanovac«*

Table 1. *Characteristics of patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib in Clinical hospital »Jordanovac« in 2005 and 2006*

Broj pacijenata / No. of patients:	36
Spol / Gender (%):	žene / female 17 (47) muškarci / male 19 (53)
Dob (godine) / Age range (years):	37–77
Medijan dobi (godine) / Median age (years):	61
Pušački status / Smoking (%):	pušači i bivši pušači / smokers and ex-smokers: 25 (69) nepušači/ never smokers: 11 (31)
Stadij bolesti / Stage (%):	III. B – 4 (11) IV. – 32 (89)
Linija liječenja / Therapy line (%):	druga linija / second-line – 9 (25) treća linija / third-line – 27 (75)
Histološki tip / Histology type (%):	adeno / adenocarcinoma 24 (67); BAC 3 adenoplano / adenosquamous 1 (3) plano / squamous cell carcinoma 8 (22) nemale stanice / non-small cell 3 (8)
Klinički status / Performance status – ECOG (%):	0 – 5 (14) 1 – 25 (69) 2 – 6 (17) 3 – 0 (0)

Rezultati

Na primijenjenu je terapiju u 4 bolesnice (11%) potvrđena klinička i radiološka potpuna regresija maligne bolesti. Među njima, dvije bolesnice su primale erlotinib kao drugu, a dvije kao treću liniju liječenja. Djelomičnu je regresiju maligne bolesti, pak, imalo 5 bolesnika (14%). Kod 14 bolesnika (39%) nije došlo do značajnijeg smanjenja vidljivog tumora prema kriterijima RECIST, no istodobno je zaustavljena daljnja progresija bolesti, uz smanjenje kliničkih simptoma te je postignuta tzv. stabilna bolest. Kod 12 bolesnika (33%) liječenje erlotinibom nije imalo učinka, te je bolest progredirala usprkos primijenjenoj terapiji. Jedan je bolesnik samoinicijativno prekinuo terapiju zbog pojave osipa pa je učinak liječenja ostao nepoznat. Ukupnu kliničku korist od liječenja erlotinibom imala su, dakle, 23 od 36 liječenih bolesnika, što iznosi 64% (bolesnici koji su imali potpunu ili djelomičnu regresiju tumora ili zaustavljenu progresiju bolesti, tj. stabilnu bolest).

Srednje trajanje liječenja erlotinibom bilo je 4,7 mjeseci, uz široki raspon od 1 do čak 18 mjeseci. Razlog prekida liječenja bila je progresija bolesti u svim slučajevima, osim onog u kojem je bolesnik samoinicijativno prekinuo liječenje zbog nastanka kožnih nuspojava.

Od kolovoza 2005. godine pa do veljače 2006. godine započeta je terapija erlotinibom u 19 bolesnika. Od tih bolesnika danas je živih 8 (42%) te njih 6 još prima terapiju dulje od godinu dana. Kod 11 umrlih bolesnika (58%) srednje preživljenje iznosilo je 7,1 mjesec.

Bolesnici su liječenje erlotinibom vrlo dobro podnosili, a primijećene nuspojave bile su i učestalošću i prema svojim obilježjima u okvirima očekivanih prema podacima iz literature. U ukupno 26 bolesnika (72%) razvile su kožne nuspojave. Nuspojave blagoga prvog stupnja imao je 21 bolesnik, tj. 58%, umjerenog intenziteta drugog stupnja uočene su kod 4 bolesnika, tj. 11%, dok je samo jedna bolesnica imala kožne nuspojave trećeg stupnja. Probavne nuspojave blagog i umjerenog stupnja imalo je 12 bolesnika, tj. 33% ukupno liječenih. Ni kod jednog bolesnika nije bilo potrebno smanjivati ordiniranu dozu erlotiniba zbog bilo koje evidentirane nuspojave (tablica 2).

Tablica 2. *Učinak i podnošljivost liječenja bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica liječenih erlotinibom u KB »Jordanovac« tijekom 2005. i 2006. godine*

Table 2. *Treatment efficacy and adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib in Clinical hospital »Jordanovac« in 2005 and 2006*

Učinak liječenja / Treatment efficacy (%)	
Potpuna regresija / Complete response	4 (11)
Djelomična regresija / Partial response	5 (14)
Stabilna bolest / Stable disease	14 (39)
Progresivna bolest / Progressive disease	12 (33)
Nepoznati ishod / Unknown	1 (3)
Trajanje liječenja / Treatment duration (mj./mos)	1–18
Srednje trajanje liječenja / Median treatment duration (mj./mos)	4,7
Nuspojave / Adverse events (%)	
Kožne / Skin toxicity	
gr. I	21 (58)
gr. II	4 (11)
gr. III	1 (6)
gr. IV	0
ukupno / all	26 (72)
Gastrointestinalne / Gastrointestinal	
gr. 1–2	12 (33)
gr. 3–4	0

Rasprava

Iako je utvrđeno da prisutnost određenih tumorskih EGFR-mutacija povećava stopu odgovora na erlotinib, ono nije indikativno za produljenje preživljenja,[1] a rezultati su

brojnih ispitivanja još uvijek kontradiktorni. Kako, stoga, nema jasnih stavova glede rutinske kliničke primjene određivanja mutacija EGFR-a, tako one i nisu bile predmetom našeg interesa te nije učinjena analiza tumora s obzirom na izraženost i/ili određivanje mutacija EGFR-a.

Uobičajeno liječenje uznapredovalog karcinoma pluća nemalih stanica u prvoj liniji uključuje polikemoterapijske protokole bazirane na platini (cisplatini ili karboplatini), rjeđe dvojnu terapiju bez platine ili pak monoterapiju gemcitabinom ili paklitakselom. Primjena citotoksičnih lijekova, u bolesnika koji su ih s obzirom na kliničko stanje i komorbiditet uopće mogli primati, donosi poboljšanje preživljenja u odnosu na najbolje potporno liječenje. Tako se srednje preživljenje produžava s 4,7 mjeseci uz simptomatsku terapiju na 7 do 11 mjeseci uz primijenjenu prvu liniju kemoterapijskog liječenja. Monoterapija docetakselom ili pemetreksedom smatra se kemoterapijskim standardom u drugoj liniji liječenja za bolesnike koji ili nisu reagirali na prvu liniju, ili je došlo do ponovne progresije bolesti. Primjena druge standardne linije liječenja dovodi do daljnjeg produljenja preživljenja bolesnika u odnosu na najbolje potporno liječenje te se uz nju srednje preživljenje kreće od 7 do 8 mjeseci. Bolesnici s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica uobičajeno se liječe i palijativnom iradijacijskom terapijom, s ciljem lokalne kontrole bolesti (rasta tumora) i/ili antidoloroznog djelovanja u sklopu simptomatskog liječenja.[2]

Napredak u razumijevanju biologije tumora doveo je do prepoznavanja mnogih molekularnih putova koji sudjeluju u rastu tumora. Jedan od tih putova započinje aktivacijom receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR). Dvije su temeljne mogućnosti kočenja učinka receptora za epidermalni čimbenik rasta: sprječavanje vezanja liganda na izvanstaničnu domenu receptora ili blokiranje unutarstanične aktivnosti enzima tirozin-kinaze.[3]

Učinak male molekule erlotiniba, inhibitora tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, u liječenju bolesnika s uznapredovalim stupnjem karcinoma pluća nemalih stanica ispitivan je u brojnim studijama. Studija druge faze, koja nije bila kontrolirana placebom, uključivala je bolesnike prethodno liječene barem jednom linijom kemoterapije na bazi platine. Postignuti su rezultati pokazali ukupnu objektivnu stopu odgovora na liječenje (kompletna i parcijalna regresija) od 12,3%, stabilnu bolest imalo je 35,1% bolesnika te je kontrola bolesti (potpuna i djelomična regresija te stabilna bolest) postignuta ukupno u 51% ispitivanih bolesnika. Srednje preživljenje uključenih bolesnika bilo je 8,4 mjeseca, a jednogodišnje preživljenje 40%.[4]

Erlotinib je također ispitivan u dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebom kontroliranoj studiji treće faze (studija BR. 21) koja je uključivala bolesnike nakon prethodno provedene jedne ili dvije linije kemoterapije. Bolesnici su podijeljeni u dvije vrlo dobro po obilježjima ujednačene skupine u omjeru 2:1 te su primali 150 mg erlotiniba odnosno placebo. Primarni je cilj studije bio ispitivanje učinka liječenja erlotinibom na preživljenje. Studija je pokazala statistički značajno produljenje preživljenja u erlotinskoj skupini za 42,5%, odnosno srednje preživljenje je povećano s 4,7 mjeseci u skupini koja je liječena najboljom potpornom terapijom na 6,7 mjeseci u skupini koja je primala erlotinib. Jednogodišnje preživljenje je u skupini koja je primala placebo bilo 21%, dok je u skupini s erlotinibom ono iznosilo 31%. U bolesnika koji su imali mjerljivu bolest, stopa antitumorskog odgovora na erlotinib iznosila je 9% (kompletna i parcijalna regresija), a stabilnu bolest imalo je 35% ispitanika. Daljnja progresija bolesti uz erlotinib zabilježena je u 38% bolesnika, dok u preostalih 18% ispitanika učinak nije bilo moguće evaluirati. Rezultati navedene, kao i kasnije provedenih studija, te analiza učinaka liječenja erlotinibom upućuju na to da erlotinib ima bolji učinak kod nekih podskupina ispitanika, ovisno o rasi i spolu, histološkom tipu tumora ili biološkim pokazateljima te pušačkom statusu. Tako je, primjerice, uočen bolji učinak terapije kod osoba ženskog spola, bolesnika s adenokarcinomom pluća (posebice bronhioloalveolarnog tipa), onih koji nikada nisu pušili, kao i u ispitanika žute rase.[5]

Usporedbom rezultata studija treće faze koje su ispitivale učinkovitost druge linije liječenja uznapredovalog karcinoma pluća nemalih stanica, odnosno analizirajući i kompărirajući rezultate liječenja erlotinibom bolesnika dobroga kliničkog stanja (ECOG 0/1) s rezultatima liječenja standardnim kemoterapijskim protokolima, pokazana je podjednaka učinkovitost primijenjenih terapija. Stopa se odgovora tako, bilo uz monoterapiju docetakselom, pemetreksedom ili erlotinibom, kreće oko 9%, uz srednje preživljenje 7 do 9 mjeseci.[6,7]

Iako se radi o statistički gledano malom broju liječenih bolesnika, analiza rezultata liječenja erlotinibom u Klinici za plućne bolesti »Jordanovac« u jednoipolgodišnjem periodu pokazala je dobru očekivanu antitumorsku učinkovitost erlotiniba, kao i vrlo dobru podnošljivost. Raščlamba rezultata prema podskupinama nije prikazana zbog nedostatne statističke vjerodostojnosti.

Bolesnici liječeni erlotinibom u našoj Klinici imali su visok postotak dobroga kliničkog odgovora na liječenje (potpuna regresija tumora u čak 11%, a djelomična regresija u daljnjih 14% bolesnika). Stopa antitumorskog odgovora je time čak nešto veća u odnosu na relevantne podatke iz literature. Takav se rezultat dijelom može objasniti većom zastupljenošću pojedinih patohistoloških tipova tumora u naših bolesnika, primjerice bolesnika s adenokarcinomom (čak 67%), što je razlika primjerice u odnosu na studiju BR. 21 u kojoj je adenokarcinom imalo 50% bolesnika. Pritom je uzeta u obzir poznata činjenica da podskupina bolesnika s adenokarcinomom pluća (osobito bronhioloalveolarnog tipa) bolje reagira na terapiju inhibitorima tirozin-kinaze od bolesnika s drugim patohistološkim tipovima tumora. Vrlo dobrom učinku liječenja naših bolesnika pridonosi i visok udio bolesnika dobroga općeg stanja (čak 83% bolesnika bilo je procijenjenog kliničkog statusa prema kriterijima ECOG 0/1), dok je primjerice u studiji BR. 21 istog statusa bilo uključeno 65% bolesnika.[8] Treba istaknuti i podatak da je 47% naših bolesnika bilo ženskog spola, dok je, primjerice, u studijskoj populaciji BR. 21 bilo 35% žena. Kako je i ženski spol podskupina koja bolje odgovara na liječenje inhibitorom tirozin-kinaze, to vjerojatno također utječe na naš rezultat. Nažalost, bolesnici liječeni u našoj Klinici su u nešto većem broju pušači ili bivši pušači (69%), što je prema očekivanjima za našu populaciju te je vrlo dobar učinak erlotiniba na nepušačku populaciju zasigurno manje izražen. Svi oboljeli, liječeni u našoj Klinici, kod kojih je uz primjenu erlotiniba došlo do radiološke i kliničke potpune regresije tumora bile su žene. Tri bolesnice nikada nisu pušile, dok je jedna od bolesnica bivši pušač, a što je u skladu s očekivanim podacima iz literature.

Od bolesnika liječenih erlotinibom u našoj Klinici godinu je dana preživjelo 42%, a podaci drugih autora navode jednogodišnje preživljenje od 31% do 40%. Prosječno je preživljenje bolesnika bilo 7,1 mjesec, a medijan preživljenja se prema literaturi opisuje od 6,7 mjeseci do 8,4 mjeseca.

U bolesnika kod kojih je uz terapiju erlotinibom došlo do smanjenja ili čak potpunog nestajanja vidljive tumorske mase, došlo je i do očekivanog povlačenja simptoma aktivne maligne bolesti. No, i onih 39% bolesnika kod kojih nije verificirano mjerljivo smanjenje tumorske mase već je imalo radiološki stacionaran nalaz, imalo je jasnu kliničku korist od liječenja s poboljšanjem kvalitete života odnosno smanjenjem simptoma bolesti te očigledno zaustavljenu ili usporenu progresiju bolesti. To je u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća nemalih stanica nakon neuspjeha jedne ili više linija kemoterapije, a bez daljnjeg aktivnog sustavnog liječenja, tj. uz najbolje potporno odnosno palijativno liječenje znatno rjeđe. Korist liječenja erlotinibom u smislu poboljšanja kvalitete života i smanjenja simptoma bolesti, prije svega triju najčešćih simptoma karcinoma pluća – kašlja, dispneje i boli, opisana je i u ranijim studijama,[4,9] a naše je iskustvo s tim u skladu.

Srednja dob bolesnika, kao i srednje trajanje liječenja od 4,7 mjeseci, usporedivi su s istraživanjima drugih autora. Maksimalno trajanje liječenja od 18 mjeseci nezahvalno je evaluirati zbog toga što se u literaturi tek sporadično navode podaci o dugotrajnijem liječenju erlotinibom, jer se radi o lijeku koji je kratko vrijeme u kliničkoj primjeni.

Liječenje inhibitorima tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta uglavnom se vrlo dobro podnosi, s obzirom na visoku specifičnost ciljane terapije te malu sustavnu toksičnost.[10,11] Najčešće su verificirane kožne i probavne nuspojave. No, iako se viđaju kod velikog broja liječenih bolesnika, one su istodobno uglavnom blagog ili umjerenog intenziteta te ne iziskuju sniženje terapijske doze kao ni prekid liječenja. Kožne nuspojave javljaju se u obliku osipa u oko 2/3 bolesnika, a jačeg su intenziteta (gr. 3–4) u 9 – 10% njih. U otprilike 6% potrebno je dozu lijeka reducirati, uzevši u obzir činjenicu da je intenzitet osipa ovisan o dozi. Poznata je pozitivna korelacija između pojave kožnog osipa i antitumorskog učinka inhibitora receptora za epidermalni čimbenik rasta, kao i povezanost s produljenjem preživljenja.[12–14] Kod otprilike 1/3 bolesnika (19 – 35%) liječenih erlotinibom nastaje kseroza kože i sluznica,[15] a nakon dužeg provođenja liječenja primijećene su promjene na noktima, te u rastu kose i dlaka. Probavne nuspojave najčešće se javljaju u obliku proljeva (u 30 – 55% bolesnika), no one jačeg stupnja (gr. ¾) vide se u svega 3 – 6% bolesnika, a u 1% bolesnika dozu lijeka valja sniziti. U nekih bolesnika javlja se osjećaj mučnine i povraćanje. Liječenje erlotinibom ne dovodi do značajnije mijelosupresije (hematološka toksičnost nastaje u manje od 1% liječenih bolesnika), kao ni neuropatije, nefropatije i alopecije, što su uobičajene nuspojave citostatske kemoterapije.

Zaključak

U radu su prikazani rezultati primjene erlotiniba u Klinici za plućne bolesti »Jordanovac«, što je ujedno i prvo hrvatsko iskustvo, u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim i metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica inhibitorom tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta, primijenjenim u drugoj ili trećoj liniji liječenja. Bolesnici praćeni tijekom jednoipolgodišnjeg razdoblja imali su vrlo dobar klinički odgovor na primijenjenu terapiju uz minimalnu toksičnost i vrlo dobru podnošljivost liječenja. Time su potvrđeni rezultati kliničkih studija objavljenih u posljednjih nekoliko godina. Za detaljniju analizu naših rezultata bit će potrebno dulje vremensko praćenje, a u budućnosti također još veći broj liječenih bolesnika.

LITERATURA

1. *Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC i sur.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133–44.
2. *Ramalingam S, Sandler AB.* Salvage therapy for advanced non-small-cell lung cancer: factors influencing treatment selection. Oncologist 2006;11:655–65.
3. *Giaccone Giuseppe.* Targeting HER1/EGFR in cancer therapy: experience with erlotinib. Future Oncol 2005;1(4):449–460.
4. *Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA i sur.* Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238–47.
5. *Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T i sur.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353 (2):123–32.
6. *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i sur.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095–2103.
7. *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i sur.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589–97.
8. *Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA i sur*. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238–47.
9. *Bezjak A, Tu D, Seymour L i sur.* Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute od Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. J Clin Oncol 2006;24:3831–7.
10. *Blackhall FH, Rehman S, Thatcher N.* Erlotinib in non-small cell lung cancer: a review. Expert Opin. Pharmacother. 2005;6:995–1002.
11. *Lacouture ME.* Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Cancer 2006;6:803–12.
12. *Arkadiusz Z. Dudek i sur.* Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2006;51:89–96.
13. *Perez-Soler R.* Can rash associated with HER!/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? Oncology 2003;17 (11 Suppl.12): 23–8.
14. *Perez-Soler R.* Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004;6 (Suppl.1):s20–3.
15. *Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A i sur.* HER1/EGFR Inhibitor-Associated rash: Future Directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor rash management Forum. Oncologist 2005;10:345–56.

PRIMARNI LIMFOMI SREDIŠNJEGA ŽIVČANOG SUSTAVA – PRIKAZ VLASTITIH ISKUSTAVA

PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

ZDRAVKO MITROVIĆ, IVO RADMAN, IGOR AURER, DUŠKA PETRANOVIĆ, FEDOR ŠANTEK, BORIS LABAR*

Deskriptori: Tumori središnjeg živčanog sustava – patologija, farmakoterapija, radioterapija; Limfom – patologija, farmakoterapija, radioterapija; Metotreksat – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje

Sažetak. Primarni limfom središnjega živčanog sustava (PLSŽS) oblik je ekstranodalnog ne-Hodgkinova limfoma lokaliziranog u središnjem živčanom sustavu. Retrospektivno smo prikupili podatke o 20 bolesnika liječenih u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u posljednjih osam godina. Ukupno 13 bolesnika liječeno je visokim dozama metotreksata (4 g/m^2), dok su ostali liječeni drugim kemoterapijskim protokolima ili samo zračenjem. Kompletnu remisiju postiglo je 40% bolesnika, a vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja iznosi 30%. Nije bilo smrtnih ishoda ili značajnih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih terapijom. Naša iskustva pokazuju da se u bolesnika mlađih od 60 godina postiže dobar terapijski odgovor, posebno ako se liječe visokim dozama metotreksata. Stariji bolesnici, koji čine većinu oboljelih, imaju lošu prognozu bez obzira na način liječenja.

Descriptors: Central nervous system neoplasms – pathology, drug therapy, radiotherapy; Lymphoma – pathology, drug therapy, radiotherapy; Methotrexate – therapeutic use, administration and dosage; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Primary lymphoma of central nervous system (PCNSL) represents a distinct form of extranodal non-Hodgkin's lymphoma localized to central nervous system. We collected data retrospectively of 20 patients with PCNSL treated at Division of Hematology of UHC Zagreb in the last eight years. A total of 13 patients received high dose methotrexate (4 g/m^2) while others received other chemotherapy regimens or radiotherapy only. Complete remission rate was 40% and estimated 2-years actuarial survival was 30%. There were no treatment related deaths or significant severe adverse events. Our results are satisfactory in patients younger than 60 years, especially if treated with high dose methotrexate. Older patients, who represent majority of the patients, have dismal prognosis irrespective of treatment modality.

Liječ Vjesn 2007;129:391–395

Primarni limfomi središnjega živčanog sustava (PLSŽS) pripadaju skupini ekstranodalnih ne-Hodgkinovih limfoma (NHL), koji nastaju i lokalizirani su u središnjem živčanom sustavu, bez zahvaćanja drugih organskih sustava. Najčešće nastaju u mozgu, no mogu se pojaviti i u moždanim ovojnicama, leđnoj moždini ili očima.[1]

Prema podacima iz literature, oni čine 2,7–5% svih primarnih tumora mozga i oko 1% svih NHL-a.[1–3] Najčešće se pojavljuju u šestom i sedmom desetljeću života, češće kod muškaraca. Njihova učestalost u drugoj polovici prošlog stoljeća bilježi značajan porast, a zadnjih nekoliko godina se čini da pojavnost u razvijenim zemljama stagnira ili čak pada.[4] To se tumači napretkom u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) koji povećava šansu za razvoj PLSŽS-a čak 3600 puta u odnosu na zdravu populaciju.[5] Međutim, incidencija je i dalje relativno visoka u imunokompetentnih bolesnika starijih od 60 godina. U našoj zemlji nema pouzdanih podataka o učestalosti PLSŽS-a.

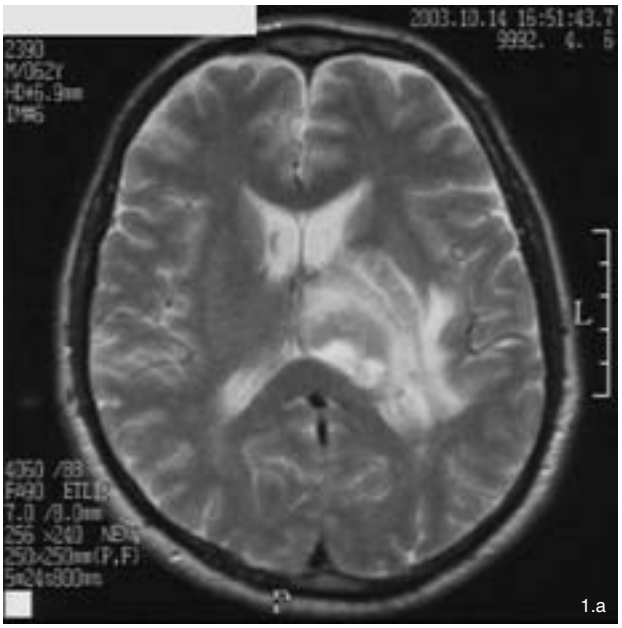
Iako su u središnjem živčanom sustavu normalno prisutni uglavnom CD4+ T-limfociti uz vrlo malo B-limfocita, čak do 90% PLSŽS-a čine agresivni difuzni B-velikostanični limfomi. Ostalo su B-limfomi niskog stupnja malignosti i T-stanični limfomi. U novije vrijeme, molekularnim i imunohistokemijskim metodama, pokazano je postojanje triju podskupina difuznoga velikostaničnog B-limfoma kao i kod sistemskog oblika.[6,7] Većina PLSŽS-a pripada u prognostički nepovoljnu skupinu limfoma nastalih iz aktiviranih B-limfocita, što može biti jedan od razloga njihove lošije prognoze u odnosu na sistemski NHL.[7]

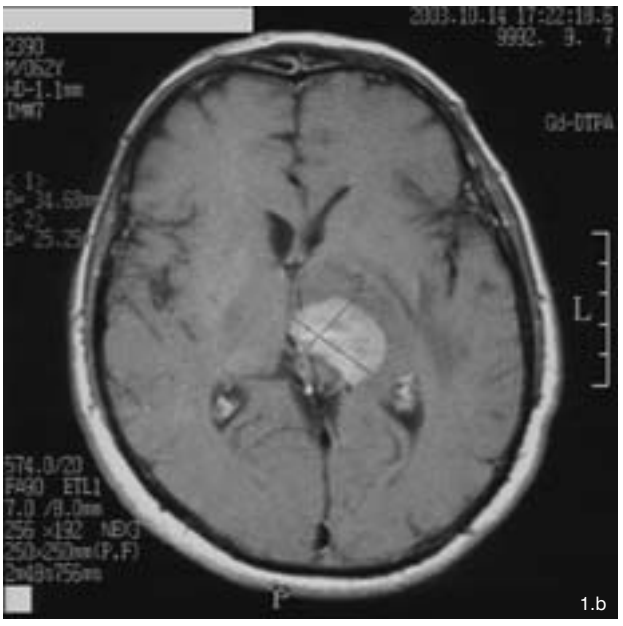
Ovisno o lokalizaciji limfoma, bolesnici se prezentiraju neurološkim simptomima: različiti neurološki deficiti, glavobolje i povraćanje zbog povišenja intrakranijalnog tlaka, psihijatrijski poremećaji, epileptički napadaji, smetnje vida itd... Bolesnici sa sumnjom na tumor mozga, podvrgavaju se magnetskoj rezonanciji (MR) s primjenom gadolinijskog kontrasta (slika 1.a i b). Ako to zbog kontraindikacija (npr. metalni implantati u tijelu, nemir bolesnika) nije moguće učiniti, indicirana je kompjutorizirana tomografija (CT) mozga s primjenom kontrasta. Ako se radiološki postavi sumnja na PLSŽS, pristupa se stereotaksijskoj biopsiji kako bi se postavila histološka dijagnoza. U tom slučaju nije preporučljivo dati kortikosteroide kao antiedemsku terapiju neposredno prije biopsije, jer to može dovesti do privremenog povlačenja tumora i otežati patohistološku dijagnozu. Nakon što se postavi dijagnoza limfoma u središnjem živčanom sustavu, pristupa se daljoj obradi koja uključuje serologiju na HIV te pretrage kojima je cilj procijeniti proširenost bolesti i isključiti postojanje sistemskog limfoma.[8]

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Zdravko Mitrović, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Odjel hematologije, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Rijeka** (mr. sc. Duška Petranović, dr. med), **Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 23. siječnja 2007., prihvaćeno 29. listopada 2007.





Slika 1. *Magnetska rezonancija (MR), aksijalni presjeci u razini bazalnih ganglija. a. Nativni T2: inhomogena, uglavnom hiperintenzivna formacija lijevo talamično. Perifokalni edem kao hiperintenzivna zona, kompresija III. komore. b. T1, postkontrastno: jasna te izrazita opacifikacija tvorbe u lijevom talamusu. Impresija III. komore i cele medije lateralnog ventrikula.*

Figure 1. *Axial MRI (magnet resonance imaging), basal ganglia level. a. Axial T2 WI (weighted images) – Inhomogenous, hyperintensive tumor in the left thalamus, with perifocal oedema and compression of the third ventricle. b. Postcontrast Axial T1 WI – Strong opacification in the left thalamus. Impression of the third ventricle and cella media of the lateral ventricle.*

Tablica 1. *Značajke bolesnika i liječenje*
Table 1. *Patients' characteristics and treatment*

	Ukupno / Total
Broj bolesnika / No. of patients	20
Dob (godine) / Age (years)	61
medijan (raspon) / median (range)	(30–81)
Spol M/Ž / Sex M/F	9/11
Histologija / Histology	
DLBCL	16
nespecificirano / unspecified	2
T-stanični limfom / T-cell lymphoma	1
indolentni / indolent	1
Liječenje / Treatment	
a + b	1
b	1
c	6
a + c	2
b + c	6
a + b + c	4
Ishod / Outcome	
refraktorni / refractory	12
kompletna remisija / complete remission	8
relaps / relapse	4

Kratice / Abbreviations:
DLBCL – difuzni velikostanični B-limfom / diffuse large B-cell lymphoma; Liječenje / Treatment; kirurška ablacija / surgical ablation – a; zračenje / irradiation – b; kemoterapija / chemotherapy – c.

U današnje vrijeme, temelj liječenja PLSŽS-a jest kemoterapija temeljena na visokim dozama metotreksata (3 g/m^2 i više) koji ima mogućnost prodora kroz krvno-moždanu barijeru i postizanja citotoksičnih koncentracija unutar središnjega živčanog sustava.[1] Kirurško odstranjenje tumora ne povećava preživljenje.[9] Zračenje se danas kod mlađih bolesnika provodi kao konsolidacija nakon kemoterapije, dok se kod starijih od 60 godina zbog česte neurotoksičnosti polako napušta u prvoj liniji terapije.[1,10] Zračenjem kao jedinom terapijom postiže se dobar, ali privremen odgovor.[11] Ovom smo studijom željeli prikazati svoja iskustva u liječenju limfoma središnjeg živčanog sustava, ponajprije visokim dozama metotreksata.

Bolesnici i metode

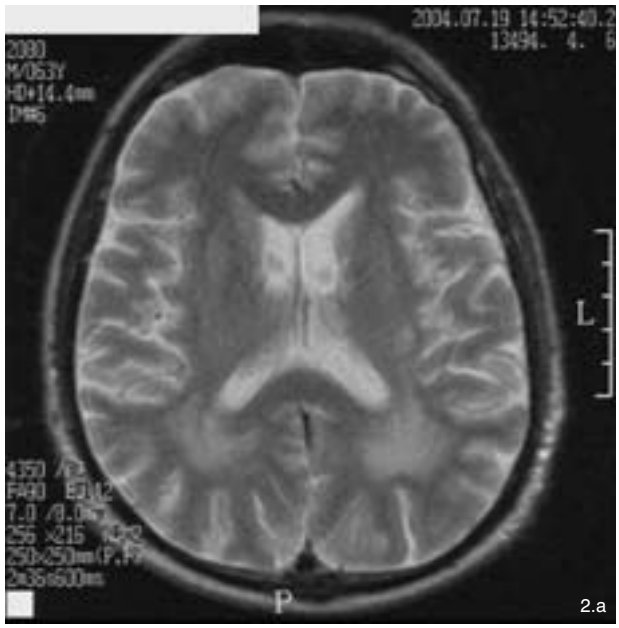
U razdoblju od 1998. do 2006. godine, u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb liječeno je 20 HIV-negativnih bolesnika s PLSŽS-om. Bilo je 11 žena i devet muškaraca, medijan dobi iznosio je 61 godinu, u 16 bolesnika radilo se o difuznom B-velikostaničnom limfomu. Značajke bolesnika prikazane su na tablici 1.

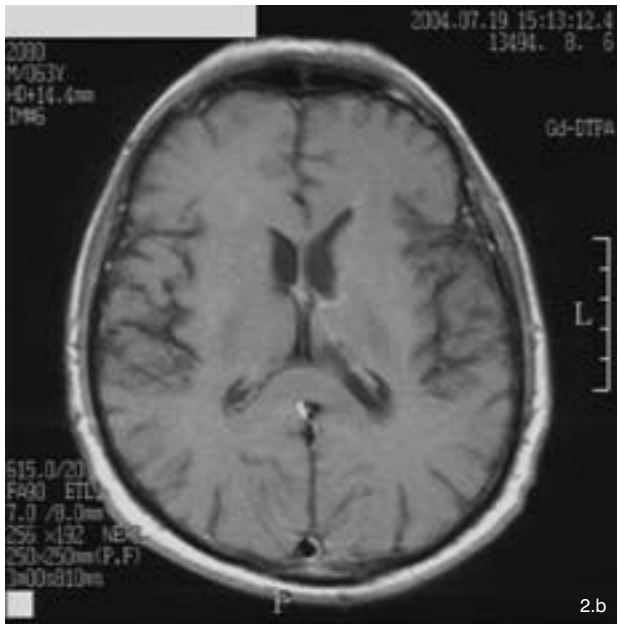
Dijagnostika

U svih bolesnika dijagnoza je postavljena patohistološki na uzorcima tumorskog tkiva dobivenog stereotaksijskom biopsijom (13 bolesnika) ili prilikom kirurške resekcije tumora (7 bolesnika). Nakon primitka u Zavod, bolesnicima je učinjena serologija na HIV te procjena proširenosti bolesti: klinički pregled limfnih čvorova i testisa dostupnih palpaciji, CT prsnog koša, trbuha i male zdjelice te biopsija kosti kako bi se isključio sistemski limfom sa zahvaćanjem središnjega živčanog sustava. Od ostalih pretraga učinjena je kompletna krvna slika i uobičajeni biokemijski nalazi uključujući i klirens kreatinina te oftalmološki pregled kod bolesnika s okularnim simptomima. Zbog očekivanoga niskog postotka pozitivnih nalaza lumbalna punkcija nije rutinski rađena.[12]

Liječenje

Počevši od 2002. godine, 13 bolesnika je liječeno visokim dozama metotreksata. Doza metotreksata iznosila je 4 g/m^2, a u bolesnika s bubrežnim oštećenjem doza je prilagođena prema vrijednostima klirensa kreatinina. U prvom ciklusu, kao antiedematozna terapija, primjenjivan je i deksameta-





Slika 2. *Kontrolna MR nakon kemoterapije i zračenja. a. Nativni T2: lijevo talamično, na mjestu ranije tvorbe, manji hipointenzivni areal s perifernim znakovma glioze i kortikalnom atrofijom. b. T1 postkontrastno: bez patološke opacifikacije i kompresije, zaostaje hipointenzivni areal malatične mozgovine lijevog talamusa.*

Figure 2. *Control MRI after chemotherapy and irradiation. a. T2 WI: hypointensive malatic area of the left thalamus at previous tumor site, with peripheral glyosis and cortical atrophy. b. Postcontrast T1 WI: without opacification and compression, hypointensive area in the left thalamus.*

zon iv. Dva bolesnika su uz metotreksat primala i rituksimab sistemski u dozi od 375 mg/m^2. Planirano je 6 ciklusa kemoterapije metotreksatom u razmacima od približno 4 tjedna, a potom i zračenje mozga u mlađih bolesnika. Zračenje cijelog mozga u ukupnoj dozi od 3500 do 5000 cGy primijenjeno je adjuvantno kod sedam bolesnika, a kod troje zbog lošeg odgovora na kemoterapiju, odnosno relapsa. Dva bolesnika s vrlo lošim općim stanjem liječena su samo zračenjem (u jednog je prethodno učinjena kirurška ablacija tumora). Bolesnici prije 2002. godine primali su različite kemoterapijske protokole: troje ih je liječeno BMDP-om (BCNU, metotreksat 1,5 g/m^2, prokarbazin, deksametazon), jedan bolesnik CHOP-om (ciklofosfamid, adriamicin, vinkristin, prednizon), a jedan peroralnom citostatskom terapijom (CCNU, prokarbazin, glukokortikoidi). Bolesnici u relapsu liječeni su zračenjem i/ili blažom kemoterapijom koja uključuje metotreksat, a jedna bolesnica je primala kombinaciju rituksimaba, citarabina i etopozida.

Evaluacija i praćenje

Nakon provedene kemoterapije ili radioterapije učinjen je kontrolni CT ili MR mozga s kontrastom, ovisno o tome koja je metoda bila primijenjena na početku (slika 2.a i b). Kompletna remisija je definirana potpunim nestankom tumorske mase, dok parcijalna remisija predstavlja 50%-tnu redukciju tumorske mase imbibirane kontrastom. Bolesnici u kompletnoj remisiji nakon završenog liječenja nisu primali dodatnu terapiju održavanja.

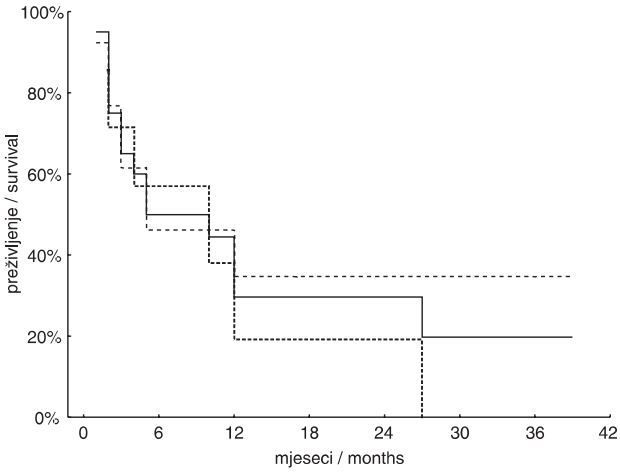
Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. Zbog malog broja bolesnika korištene su deskriptivne statističke metode. Krivulja preživljenja nacrtana je prema Kaplan-Meierovoj metodi upotrebom licenciranoga statističkog programa *Statistica (verzija 7.1, Statsoft Inc. Tulsa, OK, SAD).*

Rezultati

Odgovor na terapiju

Kompletnu remisiju nakon kemoterapije i/ili zračenja postiglo je 8 od 20 bolesnika (40%). Od 13 bolesnika koji su liječeni metotreksatom, šest ih je postiglo kompletnu remisiju (46%), uključujući i dvoje koji su primali i rituksimab. Sedam, uglavnom starijih bolesnika, umrlo je zbog progresije bolesti ne primivši više od 3 ciklusa metotreksata. Svega jedan bolesnik u dobi iznad 60 godina postigao je dugotrajnu remisiju. Nakon medijana praćenja od 17 mjeseci za preživjele bolesnike, vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja svih bolesnika iznosi 30% (slika 3). Bolesnici liječeni metotreksatom imali su vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja 35%,



Slika 3. *Ukupno preživljenje. Svi bolesnici – puna crta; Liječeni MTX-om – isprekidana crta; Ostali bolesnici – točkasta crta.*

Figure 3. *Overall survival. All patients – full line; Treated with MTX – dashed line; Other patients – dotted line.*

u usporedbi s 19%-tnim dvogodišnjim preživljenjem bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom.

Od osam bolesnika koji su postigli remisiju, četvero ih je doživjelo relaps (2 od 13 liječenih metotreksatom i 2 od 7 liječenih drugom terapijom). Nitko od bolesnika u relapsu nije postigao dugotrajniju drugu remisiju.

Toksičnost

Nije bilo letalnih ishoda zbog toksičnosti terapije. Četvero bolesnika je tijekom liječenja dobilo duboku vensku trombozu, jedan je imao reverzibilni porast kreatinina nakon 1. ciklusa metotreksata, kod jedne bolesnice je došlo do pogoršanja ranije oštećene bubrežne funkcije nakon 3 ciklusa metotreksata, a kod dva je detektirana infekcija virusom hepatitisa B. Nije bilo značajnije citopenije koja bi zahtijevala primjenu transfuzija, kao ni ozbiljnih infekcija. Zbog kratkog vremena praćenja i malog broja bolesnika, nismo evaluirali potencijalnu kasnu neurotoksičnost.

Rasprava

Dob naših bolesnika odgovara očekivanoj distribuciji, uz nešto veći broj bolesnica. Premda ograničena malim uzorkom, naša studija ipak potvrđuje da je terapija visokim dozama metotreksata s adjuvantnim zračenjem provediva u našim uvjetima i postiže dobre rezultate kod mlađih bolesnika, uz prihvatljivu toksičnost. Vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja od 35% za podskupinu bolesnika liječenih visokim dozama metotreksata nešto je manja u usporedbi s rezultatima drugih kliničkih studija.[10,13,14] To se može objasniti činjenicom da smo ovdje prikazali rezultate svih svojih bolesnika, bez obzira na njihovo očekivano preživljenje na početku liječenja. Za razliku od toga, kliničke studije imaju jasno definirane kriterije kojima selekcioniraju bolesnike, što utječe i na njihove konačne rezultate. Zbog malog broja bolesnika ne možemo statistički usporediti ishode liječenja metotreksatom i drugim kemoterapijskim protokolima.

Nedavno je objavljena retrospektivna studija s najdužim praćenjem, u kojoj je 57 bolesnika različite dobi liječeno visokim dozama metotreksata sa zračenjem ili bez njega.[10] Medijan praćenja preživjelih bio je 115 mjeseci, nakon čega je ukupno 30% bolesnika živo. Preživljenje u ljudi mlađih od 60 godina je bilo 74%, a medijan preživljenja u starijih bolesnika iznosio je 29 mjeseci, bez obzira na to jesu li bili zračeni ili ne. Relaps se pojavio u 44% bolesnika, najčešće u prve dvije godine. Slične rezultate imali su i drugi autori.[13,14] U novije vrijeme, u bolesnika mlađih od 60 ili 65 godina, visokim dozama metotreksata pridodaje se intenzivna kemoterapija uključujući autolognu transplantaciju koštane srži uz adjuvantno zračenje.[15,16] Postižu se odlični rezultati, s očekivanim petogodišnjim preživljenjem većim od 60% i prihvatljivom toksičnosti, no praćenje je još uvijek kratko. S druge strane, intenziviranje kemoterapije može dovesti do porasta toksičnosti i smrtnosti od infektivnih komplikacija.[17] Dodatni je problem neurotoksičnost izazvana zračenjem. Iako je rizik od neurotoksičnosti značajan i u mlađoj populaciji, sniženje doze ili odustajanje od zračenja nakon kemoterapije povećava šansu za relaps.[10,18] Stoga je, u ovom trenutku, kombinacija kemoterapije i radioterapije još uvijek standard u liječenju mlađih bolesnika, iako postoje studije s dobrim rezultatima i bez zračenja.[19,20] Kasna neurotoksičnost očituje se najčešće demencijom, ataksijom, inkontinencijom i bitno smanjuje kvalitetu života i preživljenje. Javlja se više od godine dana nakon zračenja, a osobito su ugroženi bolesnici stariji od 60 godina, kod kojih je incidencija od 75 do 100%.[1,10] To dodatno sužava terapijske opcije u starijih ljudi, koji čine većinu bolesnika. I naši rezultati pokazuju da stariji bolesnici imaju loš ishod, bez obzira na način liječenja. Zbog svega toga, prijeko su potrebni novi, učinkoviti i manje toksični lijekovi. Rituksimab je monoklonsko anti-CD20 protutijelo i u posljednjih nekoliko godina postao je standardni dio terapije sistemskih B-staničnih limfoma. Iako su naša dva bolesnika u dugotrajnoj remisiji nakon primjene metotreksata i rituksimaba, nema studije koja bi pokazala korisnost sistemske primjene rituksimaba u bolesnika s PLSŽS-om. S obzirom na to da koncentracija u likvoru prilikom intravenske aplikacije rituksimaba iznosi manje od 1% u odnosu na odgovarajuću koncentraciju u serumu, pokušana je intratekalna odnosno intraventrikularna aplikacija u bolesnika s leptomeningealnom lokalizacijom, čak i uz dodatak autolognog seruma kako bi se pojačala učinkovitost.[21,22] Iako je postignut privremeno dobar odgovor, takav je pristup još uvijek eksperimentalan. Temozolomid je noviji citostatik iz skupine alkilirajućih agensa, karakteriziran je dobrim prodorom u središnji živčani sustav, blagom mijelotoksičnosti i nefrotoksičnosti, što ga čini optimalnim za terapiju PLSŽS-a. Međutim, unatoč sporadičnim slučajevima postizanja kompletne remisije, u prospektivnoj studiji objektivni odgovor prethodno liječenih bolesnika na monoterapiju temozolomidom iznosio je svega 26%.[23] Kombinirana sistemska primjena temozolomida i rituksimaba u prethodno liječenih starijih bolesnika može dovesti do kompletnog, ali samo privremenog odgovora.[24]

Zaključno, visoke doze metotreksata u današnje su vrijeme temelj terapije PLSŽS-a, uz zračenje kao konsolidaciju kod mlađih bolesnika. Vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja naših bolesnika iznosila je 30% odnosno 35%, za podskupinu bolesnika liječenih visokim dozama metotreksata. Kod starijih bolesnika terapijski je spektar uzak, a prognoza nepovoljna.

Rad je potpomognut sredstvima projekta 108007 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Batchelor T, Loeffler JS.* Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:1281–8.
2. *Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C.* Recent advances in primary CNS lymphoma. Curr Opin Oncol 2004;16:601–6.
3. *Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V i sur.* Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. Neurooncol 1999;1:14–25.
4. *Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG.* Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002;95: 193–202.
5. *Cote TR, Manns A, Hardy CR i sur.* AIDS/Cancer Study Group: Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst 1996;88:675–9.
6. *Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A i sur.* Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. Blood 2006;107:3716–23.
7. *Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P i sur.* A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. Blood 2006;107:190–6.
8. *Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ i sur.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:5034–43.
9. *Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M.* Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. Eur J Surg Oncol 2005;31:100–5.
10. *Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE.* Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4570–4.

11. *Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M i sur.* Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:809–13.
12. *Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M i sur.* Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: Recognition, significance, and implications. Ann Neurol 1995;38:202–9.
13. *O'Brian P, Roos D, Pratt G i sur.* Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2000;18:519–26.
14. *Ferreri AJ, Reni M, Pasini F i sur.* A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology 2002;58:1513–20.
15. *Illerhaus G, Marks R, Ihorst G i sur.* High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3865–70.
16. *Colombat P, Lemevel A, Bertrand P i sur.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. Bone Marrow Transplant 2006;38:417–20.
17. *Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H i sur.* High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. J Clin Oncol 2003;21:4483–8.
18. *Bessel EM, Lopez-Guillermo A, Villa S i sur.* Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. J Clin Oncol 2002;20:231–6.
19. *Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A i sur.* Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003;21:4489–95.
20. *Batchelor T, Carson K, O'Neill A i sur.* Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96–07. J Clin Oncol 2003;21:1044–9.
21. *Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I i sur.* Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. Haematologica 2004;89:753–4.
22. *Takami A, Hayashi T, Kita D i sur.* Treatment of primary central nervous system lymphoma with induction of complement-dependent cytotoxicity by intraventricular administration of autologous-serum-supplemented rituximab. Cancer Sci 2006;97:80–3.
23. *Reni M, Mason W, Zaja F i sur.* Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer 2004;40:1682–8.
24. *Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK.* Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. Cancer 2004;101:139–145.

* * *

Vijesti
News



4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel »Westin«, Zagreb
23.—26. travnja 2008.

U organizaciji Hrvatskoga onkološkog društva HLZ od *23. do 26. travnja 2008.* u *hotelu Westin* u Zagrebu, održat će se 4. HRVATSKI ONKOLOŠKI KONGRES pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike. Stručni program Kongresa, koji je sastavljen od pozvanih predavanja, prikaza bolesnika, usmenih prikaza izabranih postera i satelitskih simpozija, obuhvatit će sljedeće teme:

Epidemiologija; Rak dojke; Ginekološki tumori; Urogenitalni tumori; Tumori središnjeg živčanog sustava; Tumori probavnog sustava; Limfomi; Rak pluća; Tumori glave i vrata; Tumori štitnjače; Dječji tumori; Melanom; Liječenje boli.

Kongresu će se pridružiti inženjeri medicinske radiologije i Onkološko-hematološka sekcija Hrvatske udruge medicinskih sestara koji će u sklopu Kongresa održati svoje simpozije: *3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije s međunarodnim sudjelovanjem* i *15. simpozij Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara* s međunarodnim sudjelovanjem.

Kongresne kotizacije po osobi (izraženo u EUR): do 15. 01. 2008. – četverodnevna kotizacija 300, jednodnevna kotizacija 100, kotizacija HUMS/IMR* 100; 16. 01.–15. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 350, jednodnevna kotizacija 120, kotizacija HUMS/IMR 120; od 16. 03. 2008. – četverodnevna kotizacija 450, jednodnevna kotizacija 150, kotizacija HUMS/IMR 150. (* Odnosi se na 15. simpozij Onkološke-hematološke sekcije HUMS-a ili 3. onkološki simpozij inženjera medicinske radiologije)

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb,
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: Penta d.o.o., Danijela Ćurčić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr

KLASIČNI OBLIK FABRYJEVE BOLESTI BEZ ANGIOKERATOMA – PRIKAZ BOLESNIKA

CLASSICAL TYPE OF FABRY DISEASE WITHOUT ANGIOKERATOMAS – A CASE REPORT

BORIS KUDUMIJA, MIRANDO MRSIĆ, SONJA DITS, VESNA MATIJEVIĆ, SIGMUND THUNE, KSENIJA BOŽINA*

Deskriptori: Fabrijeva bolest – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Alfa-galaktozidaza – terapijska upotreba

Sažetak. U radu je prikazan bolesnik s klasičnim tipom Fabryjeve bolesti (FB). Uz opis simptoma prikazani su mogući uzroci pojačavanja neuropatskih boli tijekom dijalize. Karakteristične promjene oblika glave i zglobova na prstima šaka dodatne su fenotipske karakteristike FB korisne u ciljanoj dijagnostici. Enzimsko nadomjesno liječenje, ako se primijeni u ranijoj fazi bolesti, može spriječiti razvoj komplikacija bolesti i prijevremenu smrt.

Descriptors: Fabry disease – diagnosis, complications, drug therapy; Alpha-galactosidase – therapeutic use

Summary. A patient with classical type of Fabry disease is described. The appearance and character of neuropathic pain during hemodyalisis is described. Characteristic changes in head shape and changes of hands and fingers are the additional phenotypic characteristics of Fabry disease. Enzyme replacement therapy administered in the early phase of the disease could prevent disease complications and early patient´s death.

Liječ Vjesn 2007;129:396–400

Fabryjeva bolest je rijetka, nasljedna, X-vezana bolest uzrokovana nedostatkom lizosomalnog enzima α-galaktozidaze A (α-Gal A).[1] Nedostatak α-Gal A uzrokuje poremećaj razgradnje neutralnih glikosfingolipida, zbog čega se oni, ponajprije globotriaozilceramid (GL-3), nakupljaju prekomjerno. Poremećaj katalitičke aktivnosti enzima uzrokovan je mutacijama gena za α-Gal A, u regiji Xq22.1. GL-3 se nakuplja u lizosomima brojnih tkiva, posebno endotelu krvnih žila, što najznačajnije kliničke posljedice ostavlja na koži, bubrezima, srcu te središnjem i perifernome živčanom sustavu.[2] Bolest su 1898. godine, neovisno, prvi opisali dermatolozi Johanes Fabry i William Anderson.[3,4] Prvi prikaz bolesnika s FB iz Hrvatske objavljen je 2005. godine.[5] Klasični oblik FB obično započinje u djetinjstvu ili ranoj mladosti kroničnim polineuropatskim bolima ili periodičkim bolnim krizama koje mogu potrajati danima, povišenom tjelesnom temperaturom, dishidrozom, kožnim eflorescencijama u obliku angiokeratoma raspoređenim u području između pupka i koljena. Rana obilježja bolesti su gastrointestinalni poremećaji, smetnje sluha i karakteristične očne promjene. Tijekom četvrtog desetljeća života uočljivi su znakovi napredujuće kronične bubrežne bolesti, česta je pojava cerebrovaskularnog inzulta, infarkta miokarda i zloćudnih aritmija koji uzrokuju prijevremeni smrtni ishod.[6] Kao i u mnogim drugim X-vezanim recesivnim bolestima, žene nisu samo prenositeljice, već mogu obolijevati kao i muškarci. Kod žena heterozigota bolest započinje kasnije, klinička je slika blaža i sporije napreduje.[7] U literaturi se opisuju atipični fenotipovi kod kojih je zahvaćen samo bubreg ili samo srce.[8,9]

Kod muškaraca hemizigota s klasičnom slikom FB se dijagnosticira nalazom snižene katalitičke aktivnosti α-Gal A u plazmi i/ili leukocitima. Kod žena heterozigota i atipičnih kliničkih oblika bolesti potrebno je naći mutaciju gena. Kod svih bolesnika hemizigota s klasičnom FB povećano je izlučivanje GL-3 u mokraći, a kod atipičnih formi FB GL-3 je prisutan u urinu kod dijela oboljelih. Kod žena s klasičnom slikom FB GL-3 je u mokraći prisutan u 95% bolesnica. U obitelji bolesnika nužno je genetičko savjetovanje i dijagnostička obrada.

Bolest se može uspješno liječiti primjenom rekombinirane ljudske α-Gal A[10] uz potporno liječenje ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina II i drugim simptomatskim lijekovima i postupcima. Na tržištu se nalaze dva preparata rekombinirane α-Gal A: agalsidaza alfa (Replagal®) i agalsidaza beta (Fabrazyme®). Prikazom bolesnika želimo skrenuti pozornost na potrebu što ranijeg dijagnosticiranja i liječenja bolesnika s Fabryjevom bolešću.

Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 40 godina u travnju 2003. godine pregledan je kod liječnika opće medicine zbog ponavljanih, žarećih boli u rukama, ramenom pojasu i vratnom dijelu kralježnice. Prema dostupnoj medicinskoj dokumentaciji tegobe su zabilježene u 32. godini života i imaju progresivni karakter. Anamnestički, simptomi su započeli u djetinjstvu. Obradom je utvrđen snižen klirens kreatinina 17,4 ml/min, proteinurija 2,17 g/dU i arterijska hipertenzija 160/110 mmHg. Ultrazvučnim pregledom nađeni se smanjeni bubrezi. Biopsija bubrega nije učinjena. Zaključeno je da se, vjerojatno, radi o kroničnom nespecificiranom glomerulonefritisu. U

* **Poliklinika za internu medicinu i dijalizu Avitum** (Boris Kudumija, dr. med.; Sonja Dits, dr. med.; prim. Sigmund Thune, dr. med.; Ksenija Božina, dr. med.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Mirando Mrsić, dr. med), **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Vesna Matijević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Kudumija, Poliklinika Avitum, Hondlova 2, 10 000 Zagreb, e-mail: bkudumija@avitum.hr

Primljeno 25. listopada 2006., prihvaćeno 29. studenoga 2007.



Slika 1. *Osobit izgled lica: središnja čeona udubina, simetrične supraorbitalne izbočine, pune usnice, mandibularni prognatizam, periorbitalna »ispunjenost«*
Figure 1. *Morphological face characteristics: recessed forehead, symmetric prominent supraorbital ridges, full lips, mandibular prognathism, periorbital »fullness«*



Slika 2. *Lice iz profila*
Figure 2. *Profile of the face*

prosincu 2003. godine opaženo je pogoršanje bubrežnih funkcija. Klirens kreatinina je 12,5 ml/min, proteinurija iznosi 6,06 g/dU. Započeto je liječenje hemodijalizom (HD) u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu Avitum.



Slika 3. *Bezbolna deformacija distalnih interfalangealnih zglobova šake u položaju fleksije*
Figure 3. *Painless deformity of distal interphalangeal joints of the hand in the flexion form*



Slika 4. *Ograničeno ispružanje interfalangealnih zglobova*
Figure 4. *Limited extension of the interphalangeal joints*

Osobitost postupaka HD kod bolesnika su žareće boli u rukama, ramenom pojasu i vratnom dijelu kralježnice koje započinju u trećem satu HD i kulminiraju pri završetku postupka i gotovo pravilno se ponavljaju pri svakoj HD. Spontano prestaju ili se ublaže do granice podnošljivosti 1–2 sata nakon završetka HD. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika nije imala učinka na intenzitet ili karakter boli. Bolesnik često zahtijeva prijevremeni prekid postupka HD zbog teškog podnošenja iscrpljujućih boli. Tijekom 2005. godine osjet boli mijenja karakter u osjet svrbeža. U travnju 2006. ordiniran je gabapentin u dnevnoj dozi od 300 do 900 mg. Primjenom gabapentina bol u udovima i ramenima postaje blaža i postepeno, nakon 3 tjedna liječenja, prestaje.

U svibnju 2004. godine bolesnik je doživio prvi epileptički napadaj tipa grand mal. Potom je više puta, katkad i tijekom postupka HD, imao toničko-kloničke grčeva s poremećajem svijesti. U travnju 2005. godine bolesnik je opazio naglo i prolazno zamućenje vidnog polja. Okulističkim pregledima ustanovljena je tromboza ogranaka vene centralis retine, krvarenje na fundusu, odignuće neuroepitela »lipoproteinskim« depozitima na oba oka i postavljena je sum-

nja na početnu kataraktu obaju oka. U prosincu 2005. godine hospitaliziran je zbog cerebrovaskularnog inzulta hemoragijskog tipa u području ponsa. Oporavio se bez neuroloških motoričkih ispada.

Patološke promjene srca zabilježene su u srpnju 2004. godine. Ultrazvučnim pregledom dijagnosticirana je dilatacija lijevog atrija i korijena aorte, hipertrofija lijeve klijetke (HLK) i nepotpuna dijastolička relaksacija. U prosincu iste godine nastupa ataka paroksizmalne fibrilacije atrija koja se periodično ponavlja. U pravilnom sinusnom ritmu, u EKG-u je uočljivo skraćenje PR-intervala.

U obliku glave ističu se središnja čeona udubina, simetrične izbočine čeonih kosti, naglašeni supraorbitalni rubovi, zadebljanje usnica, naznačen mandibularni prognatizam. Distalni interfalangealni zglobovi (DIP) na obje šake su kontrahirani u položaju fleksije. Ograničena je ekstenzija svih interfalangealnih zglobova. Zglobovi nisu otečeni ni bolni. Bolesnik je primijetio promjene na šakama u osnovnoj školi i prati njihovu sporu progresiju. Na obje potkoljenice i stopalima izraženi su tvrdokorni edemi koji se ne povlače liječenjem HD i postizanjem suhe tjelesne težine. Tijekom liječenja u našoj ustanovi u dva je navrata imao erizipel desne potkoljenice. Nije imao kožne angiokeratome.

Dijagnostički postupak i liječenje

Oblik glave sličio je promjenama karakterističnim za akromegaliju, no simptomi i znakovi bolesti više organskih sustava, kao i njihovo pogoršavanje upućivali su na aktivnu sistemsku bolest. U veljači 2006. godine izmjerena je snižena katalitička aktivnost enzima α-Gal A u leukocitima. Katalitička aktivnost α-Gal A iznosila je 0,0214 mU/mg, što je manje od 1% donje granice referentnog raspona. Na temelju toga je postavljena dijagnoza klasičnog oblika FB u fenotipskoj varijanti bez kožnih angiokeratoma. Kontrolni pregled okulista procjepnom svjetiljkom pokazao je patognomonične očne promjene. Na rožnicama obaju oka u donjim polovima vidljiva su vrtložasata zamućenja, a u lećama kortikalne mutnine, dok je središnji dio leće bistar. Kontrolni UZ srca pokazao je progresiju patoloških promjena srca u kojima dominira koncentrična HLK uz izrazitu hipertrofiju papilarnih mišića. Bolesnik nije imao djece a zbog odbijanja suradnje ostalih članova obitelji, nije provedeno genetičko savjetovanje i dijagnostički postupak.

U ožujku 2006.godine započeto je liječenje agalsidazom alfa (Replagal®) u dozi 0,2 mg/kg tjelesne težine u infuziji, tijekom 40 minuta u periodima od 14 dana. Nisu opažene neposredne nuspojave za vrijeme infuzije lijeka. Početkom travnja 2006. godine bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog recidiva pontinog krvarenja uz očuvanu svijest i prisutnost tetrapareze. Stanje bolesnika je, kao i kod prvog moždanog udara, bez težeg poremećaja svijesti. Prati se oporavak krvožilnih moždanih komplikacija. Zbog tromboze AV fistule postavljen je endovenski kateter za HD. Tri tjedna nakon primitka u bolnicu, bolesnik je postao visokofebrilan uz znakove septičkog šoka. Iz kulture uzoraka krvi izolirana je bakterija *Staphylococcus epidermidis*. Unatoč započetom liječenju antibioticima i drugim potpornim mjerama bolesnik je umro treći dan u slici višestrukog organskog zatajenja.

Rasprava

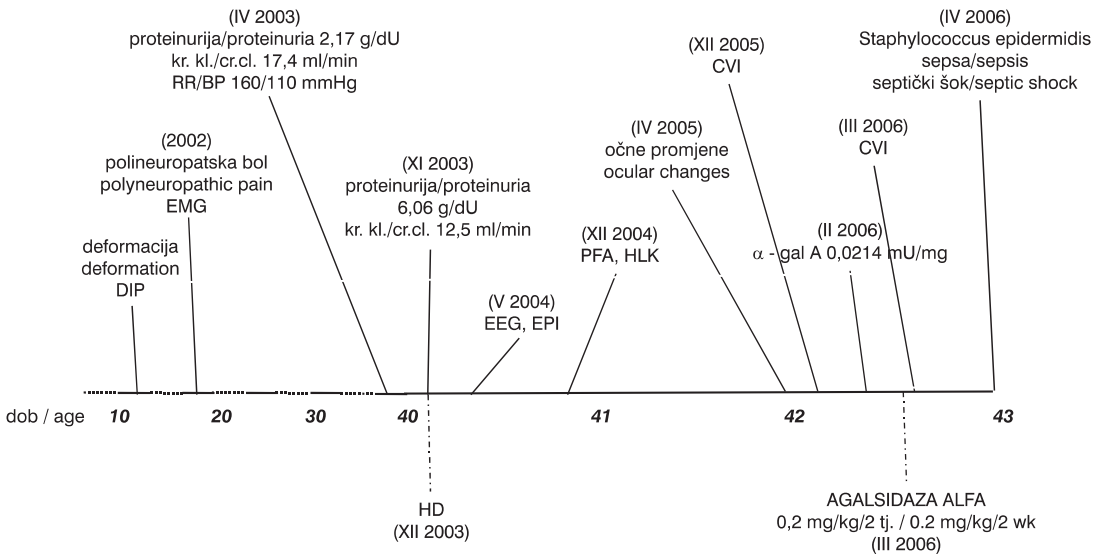
FB je sfingolipoidoza iz grupe najmanje 50 bolesti lizosomalnog nakupljanja.[11] Uzrokovana je mutacijama gena za α-Gal A u regiji Xq22.1, što za posljedicu ima nedovoljnu aktivnost tog enzima i prekomjerno nakupljanje glikosfingolipida, posebno GL-3.[12,13] U australskoj studiji incidencija FB je 1 na 117.000 muške novorođenčadi.[14] U nizozemskoj studiji prevalencija FB je 1 na 476 000 novorođene djece.[15] Godine 2006. objavljeni su podaci talijanske probirne studije u kojoj je istraživanje provedeno na >37.000 muške novorođenčadi. Incidencija deficita α-Gal A iznosila je ~1:3100 ispitanika, što je 15–20 puta više nego u ranije objavljenim epidemiološkim istraživanjima.[16] Bolest je rijetka i nedovoljno poznata kliničarima a u današnje vrijeme raspolažemo djelotvornim lijekovima kojima se prevenira poremećaj životno važnih funkcija te se u tome ogleda interes širenja spoznaja o FB.

Analiza odnosa genotipa i fenotipa složena je zbog brojnosti mutacija gena za α-Gal A i katkad varijabilnog fenotipa uz jednu te istu mutaciju, kako u nesrodnih bolesnika tako i unutar iste obitelji.[17] Do travnja 2006. godine registrirano je 357 različith mutacija gena za α-Gal A. Pretpostavlja se da tijekom embrionalnog razvitka žena heterozigota oba alela izmjenično, slučajno djeluju na tkiva u nastajanju i stvaraju mozaičnu fenotipsku ekspresivnost.[18] Najčešće je kod žena katalitička aktivnost enzima u manjoj mjeri snižena, a fenotipska pojavnost bolesti obuhvaća spektar od klasične kliničke slike do atipičnih oblika u kojima je zahvaćen jedan organ.

Klasični oblik FB je sporo napredujuća bolest u kojoj se simptomi i znakovi obično pogoršavaju i nadopunjuju sa starenjem. Do 15. godine života opažaju se akroparestezije, žareće boli ili bolne krize u udovima, katkad i trbuhu. Kožni angiokeratomi, nevoidne nakupine tamnocrvenkastih ili plavocrnih proširenja krvnih žila, pojavljuju se u području oko pupka, donjeg dijela trbuha, u području genitalija i natkoljenica. Karakteristične promjene oka, vidljive procjepnom svjetiljkom, najčešće ne uzrokuju poremećaj vida. Česta je dishidroza kože, nejasno povišenje temperature, slabljenje sluha i poremećaji stolice. Do 30. godine života navedena obilježja bolesti se pogoršavaju anhidrozom kože, pojavom edema potkoljenica, groznicom a u mokraći se opažaju proteinurija, hematurija i lipidurija. Nakon 30. godine uočljivi su znakovi patoloških promjena srca, kronične bubrežne insuficijencije i moždanožilnih poremećaja.

Kod kardijalnog tipa bolesti razvija se HLK, zadebljanje interventrikularnog septuma i smetnje provođenja. Ovi bolesnici mogu imati blagu proteinuriju kao jedini znak zahvaćenosti bubrega, a enzimska katalitička aktivnost je veća od 1%.[2] Učestalost FB kod bolesnika starijih od 40 godina koji imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju, prema podacima u literaturi je 6%.[19] Bubrežni tip bolesti, kod kojeg nema ranih simptoma i znakova klasične FB, može se naći kod dijaliziranih ili transplantiranih bolesnika s »vjerojatnim, nespecificiranim« glomerulonefritisom. Katalitička aktivnost α-Gal A veća je od 1%. Značenje dijagnostičkog postupka ogleda se u mogućoj prevenciji napredovanja vaskularne bolesti srca i mozga.

Naš bolesnik imao je klasični tip Fabryjeve bolesti bez karakterističnih angiokeratoma kože. Ovakva slika FB opisuje se u literaturi kao fenotipska varijanta.[20] Od prvih znakova bolesti do potvrde dijagnoze proteklo je 28 godina, odnosno 11 godina od prvoga dokumentiranog posjeta liječniku. Prvi simptomi bolesti se prema nekim autorima javljaju kod muškaraca oko 11. godine života (10,9±7,1) a kod žena u dobi od 22 godine (22,6±16,2). U istraživanju 194-ero bolesnika s FB, razdoblje od početka bolesti do potvrde dijagnoze za muškarce iznosi 13,7±12,9 godina, a za žene 16,3±14,7 godina.[6] Prvi i najčešći simptom klasične



Legenda/Legend: DIP: distalni interfalangealni zglob/distal interphalangeal joint; EMG: elektromiografija/electromyography; EPI: epilepsija/seizures; PFA: paroksizmalna fibrilacija atrija/paroxysmal atrial fibrillation; HLK: hipertrofija lijeve klijetke/left ventricular hypertrophy; CVI: cerebrovaskularni inzult/stroke; Rimski brojevi – mjeseci/Roman numbers – months

Slika 5. *Vremenski slijed pojavljivanja kliničkih obilježja prikazanog bolesnika*
Figure 5. *Time scale of clinical manifestations in our patient*

FB je periferna neuropatska bol koja se pojavljuje u djetinjstvu.[21] Provocirana je tjelesnim naporom i umorom, povišenom tjelesnom temperaturom ili brzim promjenama vlažnosti i topline okružja. Prisutna je kod 76% muškaraca i 64% žena.[6] U našeg bolesnika bol se pojačavala tijekom postupka HD uz spontanu regresiju 1–2 sata nakon završetka dijalize. Ovakva pojava simptoma boli mogla bi se tumačiti relativnom hipovolemijom i pogoršanjem perfuzije kože te pogoršanjem ishemije perifernih živaca pri kraju postupka kada je efekt ultrafiltracije i odstranjivanja viška tjelesne tekućine najizraženiji. Sličan se fenomen opaža pothlađivanjem udova.[22] Oštećenje malih perifernih živčanih vlakana uzrokovano je nakupljanjem GL-3 u živčanim aksonima i korijenima dorzalnih ganglija te u endotelu nutritivnih krvnih žila.[23] Opažanje smanjivanja intenziteta boli primjenom gabapentina sukladno je podacima u literaturi.[24]

Moždanožilne komplikacije su češće kod žena i prisutne su kod 27% bolesnica i 12% bolesnika. Srednja životna dob pojave cerebrovaskularnog inzulta, tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili produženog reverzibilnog neurološkog deficita kod žena je 43,4 godine, a kod muškaraca 28,8 godina. TIA je opisana i kod dječaka od 12 godina.[6] U našeg bolesnika prve neurološke komplikacije utvrđene su u dobi od 41 godine. Hemoragijski cerebrovaskularni inzult doživio je u 42. godini. Moždanožilni poremećaji uzrokovani su oštećenjem malih krvnih žila s nastankom tromboza, krvarenja, ishemijskih poremećaja i ektazija osobito u području bazilarnih arterija.[25] Opisani slijed neuroloških događaja karakterističan je za FB zbog progresivnih, vjerojatno ireverzibilnih promjena središnjega živčanog sustava.

Očne promjene nastaju kod 62% mušaraca i 47% žena.[6] Tipične očne promjene FB su tortuoznost krvnih žila rožnice i retine s ograničenim dilatacijama vena, karakteristična zamućenja rožnice (cornea verticillata) i patognomonična zamućenja leća. Supkapsularno, stražnje zamućenje leće naziva se Fabryjeva katarakta.[26]

Prirodni tijek FB obilježen je napredujućom hipertofijom srčanog mišića i intersticijskom fibrozom. U ranoj fazi bolesti prisutna je blaga dijastolička disfunkcija, a u uznapredovaloj fazi bolesti mogu se opaziti simptomi i znakovi karakteristični za restriktivnu kardiomiopatiju.[27] Srčana je bolest često naglašena ishemijskim simptomima zbog povećanih potreba oksigenacije hipertrofičnog miokarda i smanjene kapilarne gustoće, povećanog tlaka dijastoličkog punjenja koji remeti subendokardijalni nutritivni krvotok i endotelnih depozita u koronarnoj cirkulaciji.[28] Novijom metodom Dopplerova tkivnog pregleda moguće je opaziti poremećaj funkcije miokarda i prije nastanka HLK.[29] U našeg bolesnika prati se pogoršanje ultrazvučnog nalaza srca do teške koncentrične HLK uz izraženu hipertrofiju papilarnih mišića.

Jedna od ključnih osobitosti klasičnog oblika FB je zatajenje bubrežne funkcije. Obično nastaje između 30. i 50. godine života, premda je opisana i prije 20. godine života.[30] U našeg bolesnika kronična bubrežna bolest dijagnosticirana je u 40. godini uz progresivnu nefrotsku proteinuriju i insuficijenciju 4. stupnja. Nastankom bubrežne insuficijencije u FB, svake godine se glomerularna filtracija smanjuje za 12,2 ml/min/1,73 m^2.[31] Moguće je pretpostaviti da je zatajenje bubrežnih funkcija nastalo u njegovoj tridesetoj godini života.

Većina bolesnika s FB umire zbog srčanih ili moždanožilnih komplikacija, a u eri prije rutinske primjene postupaka nadomještanja bubrežnih funkcija umiralo se u terminalnoj fazi zatajenja bubrega. Prikazani bolesnik umro je zbog septičkog šoka, vjerojatno zbog infekcije katetera za dijalizu. Smrtnost bolesnika, nosilaca katetera za dijalizu, prema nekim studijama iznosi do 6%.[32] Trogodišnje preživljavanje dijaliziranih bolesnika s klasičnim oblikom FB je 63% i lošije je u odnosu na nedijabetične bolesnike kod kojih je trogodišnje preživljavanje 74%, ali je značajno bolje u odnosu na dijabetičke bolesnike kod kojih je preživljavanje tijekom 3 godine 53%.[33]

Liječenje FB osniva se na povećanju aktivnosti α-Gal A, poticanju cijeljenja tkivnih patoloških promjena, nadomještanju životno važnih funkcija i transplantaciji. Optimalno liječenje je pravovremena, učinkovita, enzimska na-

domjesna terapija. Bolesnike s proteinurijom i očuvanom bubrežnom funkcijom potrebno je liječiti ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, statinima, antiagregacijskim lijekovima i drugim postupcima koji smanjuju proteinuriju i progresiju bubrežne bolesti. Enzimsko nadomjesno liječenje zaustavlja napredovanje 2. i 3. stupnja kronične bubrežne bolesti[34] ili značajno usporava progresiju 3. stupnja kronične bubrežne bolesti[35] te smanjuje učestalost srčanih komplikacija.[36] Pravovremenim, djelotvornim liječenjem mogla bi se umanjiti i učestalost moždanožilnih pojava.[37] Premda neke studije[34,35] upozoravaju na stabiliziranje funkcija blagog i umjerenog stupnja kronične bubrežne bolesti, nužno je dodatno sistematiziranje svih spoznaja o djelovanju enzimskoga nadomjesnog liječenja.

Zaključak

Dijagnoza FB postavlja se rijetko ili je odgođena zbog niske učestalosti bolesti i raznolikosti kliničke slike te slabijeg prepoznavanja bolesti. Kod svih bolesnika sa simptomima i znakovima FB, nakon isključenja tradicionalnih uzročnih čimbenika, potrebno je izmjeriti katalitičku aktivnost α-Gal A, a po potrebi učiniti i analizu gena.

Prikazani bolesnik je primjer kako zakasnjela dijagnoza utječe nepovoljno na ishod bolesti. Atipični oblici bolesti ili klasični tip FB bez karakterističnih angiokeratoma otežavaju prepoznatljivost i dijagnostičku uspješnost.

LITERATURA

1. *Brady RO, Gal AE, Bradley RM i sur.* Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276:1163–7.
2. *Desnick RJ, Ioannnou YA, Eng CM.* Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ur. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 3733–74.
3. *Fabry J.* Ein Betrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis. Arch Dermatol Syph 1898;43:187.
4. *Anderson W.* A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898;10:113.
5. *Jeren-Strujić B, Jeren T.* Fabry disease – A diagnostic and therapeutic problem. Ren Fail 2005;27:783–86.
6. *Mehta A, Ricci R, Widmer U i sur.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34:236–42.
7. *Cox TM.* Metabolic disorders: lysosomal storage diseases. U: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, ur. Oxford textbook of medicine, 4. izd. Oxford: Oxford University Press; 2003, str. 119–120.
8. *Nakao S, Kodama C, Takenaka T i sur.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a »renal variant« phenotype. Kidney Int 2003;64:801–7.
9. *Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur.* An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333:288–93.
10. *Kes P, Bašić N, Brunetta B i sur.* Nefrološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. Paediatr Croat 2005;49:151–5.
11. *Vellodi A.* Lysosomal storage disorders. Br J Haematol 2005;128: 413–31.
12. *Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ.* Human α-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83: 4859–63.
13. *Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF.* Nucleotide sequence of the human α-galactosidase A gene. Nucl Acid Res 1989;17:3301–2.
14. *Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.* Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249–54.
15. *Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ i sur.* The frequency of lysosomal storage disease in the Netherlands. Hum Genet 1999;105:151–6.
16. *Spada M, Pagliardini S, Yasuda M i sur.* High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006; 79:31–40.
17. *Branton MH, Schiffmann R, Sabins SG i sur.* Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course. Medicine 2002;81:122–38.
18. *Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN i sur.* Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. Am J Med Genet A 2004;129:136–43.
19. *Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H i sur.* Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onest hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 2002;105:1407–11.
20. *MacDermot KD, Holmes A, Miners AH.* Anderson-Fabry disease:clinical manifestation and impact in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38:750–60.
21. *Ries M, Gupta S, Moore DF i sur.* Pediatric Fabry disease. Pediatrics 2005;115:344–55.
22. *Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH.* Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. Pain 2000;84:361–5.
23. *Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M.* Enzyme replacement therapy improves function of C-, A delta and A beta nerve fibres in Fabry neuropathy. Neurology 2004;62:1066–72.
24. *Hoffmann B, Mayatepek E.* Neuropathic pain in Fabry disease: cause, perception, findings and improvement by enzyme replacement therapy. Res Adv Neurol 2005;2:63–78.
25. *Morgan SH, Rudge P, Smith SJ i sur.* The neurological complications of Anderson-Fabry disease-investigation of symptomatic and presymptomatic patients. Q J Med 1990;75:491–507.
26. *Sher NA, Letson RD, Desnick RJ.* The ocular manifestations in Fabry's disease. Arch Ophthalmol 1979;97:671–6.
27. *Linhart A, Palecek T, Bultas J i sur.* New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000;139:1101–8.
28. *Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici P.* Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;349:1027–35.
29. *Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A.* Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. Circulation 2003;107:1978–84.
30. *Desnick RJ.* Fabry disease. U: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP i sur. Clinical Nephrology, 3. izd. New York: Oxford University Press; 2005, str. 2344–51.
31. *Branton M, Schiffmann R, Kopp JB.* Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:139–43.
32. *Mokrzycki MH, Zhang M, Golestaneh L, Laut J, Rosenberg SO.* An interventional controlled trial comparing 2 management models for the treatment of tunneled suffed catheter bacteremia: a collaborative team model versus usual physician-managed care. Am J Kidney Dis 2006; 48:587–44.
33. *Thadhani R, Wolf M, West MI i sur.* Patients with Fabry disease on dialysis in the US. Kidney Int 2002;61:249–55.
34. *Beck M, Ricci R, Widmer U i sur.* Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34:838–44.
35. *Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO.* Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:345–54.
36. *Weidemann F, Breuing F, Beer M i sur.* Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. Circulation 2003;108:1299–301.
37. *Moore DF, Altarescu G, Ling GS i sur.* Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. Stroke 2002;33:525–31.

Pregledi
Reviews

»MOTORIČKO POLJE ZA GOVOR« NEKAD I DANAS: OD KLASIČNOGA MODULARNOG »SREDIŠTA« DO ČVORNE I SUPRAMODALNE SASTAVNICE VIŠESTRUKIH NEURONSKIH MREŽA

THE PAST AND PRESENT STATUS OF »MOTOR SPEECH AREA«: FROM CLASSICAL MODULAR »CENTER« TO NODAL AND SUPRAMODAL COMPONENT OF MULTIPLE NEURONAL NETWORKS

MAJA CEPANEC, MILOŠ JUDAŠ*

Deskriptori: Frontalni režanj – anatomija i histologija, fiziologija; Motorička kora – anatomija i histologija, fiziologija; Neuroni – fiziologija; Živčana mreža – fiziologija; Dominantnost moždanih hemisfera – fiziologija; Jezik; Neurobiologija

Sažetak. U klasičnom, afaziološkom (Wernicke-Lichtheimovu) modelu neuralne podloge jezika, ključnu ulogu u produkciji govora imalo je tzv. motoričko područje za govor, smješteno u operkularnom i triangularnom dijelu lijeve donje čeone vijuge (frontooperkularna kora) te zamišljeno kao klasično »modularno središte« u sklopu jednostavne neuralne mreže specifične za jezik. Međutim, suvremena istraživanja s *in vivo* oslikavanjem funkcija mozga u zdravih ispitanika pokazala su da je odnos jezika i mozga mnogo složeniji, da postoje višestruke, usporedne i međusobno povezane neuralne mreže za jezik te da je frontooperkularna kora tek jedna od nodalnih sastavnica tih mreža, koja ima više jezičnih i brojne nejezične funkcije i djeluje supramodalno (a ne kao puko motoričko središte). U ovom članku dajemo pregled tih novih spoznaja, s naglaskom na jezične i nejezične funkcije frontooperkularne kore koje potpuno nadilaze okvire klasičnog Wernicke-Lichtheimova modela.

Descriptors: Frontal lobe – anatomy and histology, physiology; Motor cortex – anatomy and histology, physiology; Neurons – physiology; Nerve net – physiology; Dominance, cerebral – physiology; Language; Neurobiology

Summary. In the classical, aphasiological (Wernicke-Lichtheim) model for neural basis of language, speech production was assigned to the »motor speech area« located in opercular and triangular part of the left inferior frontal gyrus (fronto-opercular cortex, Broca's area) and conceptualized as a classical »modular centre« within a simple, language-specific neural network. However, recent neuroimaging studies on healthy volunteers have demonstrated a far more complex connection between brain and language: the left fronto-opercular cortex is just one of many nodal points in multiple and partially overlapping neural networks subserving language. In addition, the fronto-opercular cortex is not a simple motor centre, but part of supramodal (executive) frontal system with a number of language and non-language functions. We review these novel roles of the left fronto-opercular cortex, with focus on its functions which extend far beyond the scope of classical Wernicke-Lichtheim model.

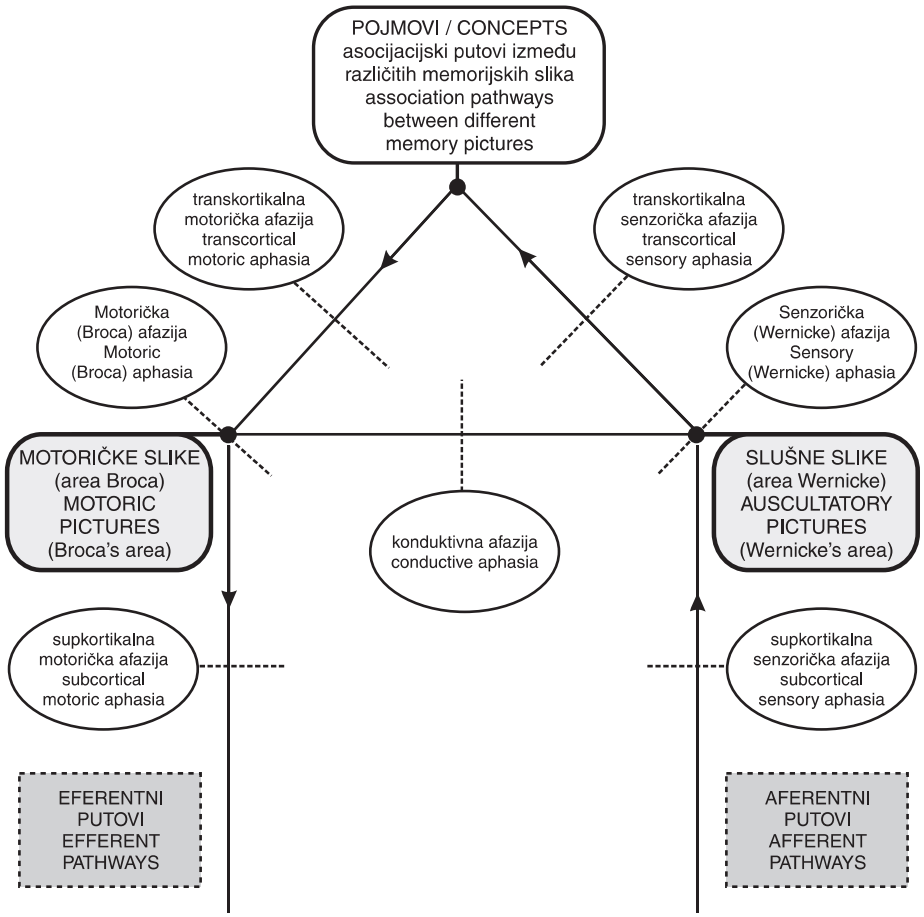
Liječ Vjesn 2007;129:401–406

Sve donedavno naša shvaćanja o neuralnoj podlozi jezika temeljila su se na nalazima iz područja afaziologije, to jest na kliničkim nalazima pacijenata s ozljedama specifičnih područja mozga. Pritom je ključnu ulogu imao klasični teorijski model, Wernicke-Lichtheimov (W-L) model.[1–3] Prema W-L modelu, neuralna mreža za jezik sastoji se od dva ključna kortikalna polja (čeono »ekspresivno« polje za planiranje i proizvodnju govora – Brocina area; sljepoočno »receptivno« polje za analizu jezičnih podražaja – Wernickeova area), jednog snopa bijele tvari (fasciculus arcuatus) koji ta polja povezuje te još nekoliko pridruženih (i vrlo neodređeno lokaliziranih) područja moždane kore i snopova bijele tvari (slika 1). U W-L modelu za tumačenje neuralne podloge jezika ključnu su ulogu imala tri oblika kortikalne organizacije:[4] (a) lateralizacija jezičnih funkcija u lijevu moždanu polutku, (b) lokalizacija specifičnih jezičnih funkcija u specifična kortikalna polja (klasični model modularne organizacije s pretpostavljenim postojanjem tzv. »kortikalnih centara«) te (c) postojanje specifičnih moždanih putova u bijeloj tvari, koji odgovarajuće povezuju kortikalne centre (klasični konekcionistički model organizacije kognitivnih neuralnih mreža). Taj je model ne samo povijesno važan, nego je gotovo cijelo stoljeće bio i klinički vrlo koristan – primjerice, omogućio je pionirsku podjelu afazija na ekspresivne/motoričke (afazija nakon lezije u Brocinoj

* **Laboratorij za razvojnu neurolingvistiku, Odsjek za logopediju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu** (Maja Cepanec, prof. logoped), **Odsjek za razvojnu neuroznanost, Zavod za neuroznanost, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Miloš Judaš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Judaš, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 12, 10 000 Zagreb, e-mail: mjudas@hiim.hr

Primljeno 19. srpnja 2007., prihvaćeno 25. listopada 2008.



Slika 1. *Klasični afazijološki Wernicke-Lichtheimov (W-L) model jezične obrade. Louis Lichtheim je 1885. dopunio izvorni model koji je 1874. predložio Carl Wernicke, da bi objasnio i neuroanatomsku podlogu (lateralizaciju i lokalizaciju) jezika i glavne oblike afazija do kojih dolazi nakon ograničenih lezija specifičnih komponenti (kortikalnih polja i/ili putova) predložene neuralne mreže. Model pretpostavlja da je Brocina area sjedište »slika govornih pokreta« te da je Wernickeova area sjedište »slušnih slika riječi«. Ponavljanim iskustvom stvaraju se bliske asocijacije između različitih memorijskih slika, pa se tako stvara i pojam riječi. Stoga je pobuđivanje pojedinačne slike (npr. slušne slike riječi) dovoljno za pobuđivanje pojma u cjelini, to jest za razumijevanje značenja riječi. Uočite da ovaj model tumači samo značenje riječi, no nije u stanju objasniti kako se razumiju cijele rečenice. Osim toga, W-L model nije nikad uspio objasniti brojne klinički prepoznatljive probleme, kao što su: (a) zajednička pojava poremećaja i jezičnog razumijevanja i jezične proizvodnje, kad je oštećena samo Brocina area ili samo Wernickeova area; (b) postojanje jezičnih poremećaja i kada nema oštećenja tih dvaju polja; te (c) prolaznost simptoma jezične disfunkcije (oporavak nakon afazije) unatoč postojanju trajnog oštećenja jednog ili obaju polja.*

Figure 1. *Classic aphasiological Wernicke-Lichtheim (W-L) model of language processing. In 1885 Louis Lichtheim supplemented the original model proposed by Carl Wernicke in 1874, in order to explain the neuroanatomical background (lateralization and localization) of language and main forms of aphasia occurring after limited lesions of specific components (cortical areas and/or pathways) of the proposed neural network. The model assumes that Broca's area is the seat of motoric pictures, and that Wernicke's area is the seat of auscultatory pictures. Repeated experience creates close associations between different memory pictures, thus creating the word notion. Therefore, evoking of an individual picture (e.g. auscultatory picture) if sufficient for evoking a complete notion, i.e. understanding the meaning of the word. Note that this model explains only the meaning of the word, but cannot explain understanding of the whole sentences. In addition, W-L model has never been able to explain numerous clinically recognizable problems such as: (a) occurrence of both speech understanding and speech production disorder, when only Broca's area or only Wernicke's area has been damaged; (b) existence of speech disorders when there has been no damage to these two areas; and (c) transience of speech dysfunction symptoms (recovery after aphasia) despite permanent damage of one or both areas.*

arei), receptivne/senzoričke (afazija nakon lezije u Wernickeovoj arei), kondukcijske (afazija nakon lezije fasciculus arcuatusa) i globalne (afazija nakon lezije svih triju spomenutih struktura).

Međutim, razvoj modernih neinvazivnih metoda za *in vivo* prikaz moždanih funkcija (npr. pozitronske emisijske tomografije – PET i funkcionalne magnetske rezonancije – fMRI) omogućio je istraživanje neurobiologije jezika u zdravih, urednih ispitanika, a u kombinaciji s modernim neurolingvističkim pristupima i uspješnu analizu triju ključnih klasa jezičnih procesa: fonološku, semantičku i sintaktičku obradu.[4–10] Nova otkrića dovela su do korjenitih promjena u tumačenju odnosa jezika i mozga, do bitne promjene teorijskog pristupa, tj. do zamjene klasičnog modela modularne organizacije (kortikalni centri) modelom usporedne distribuirane obrade u opsežnim i interaktivnim kognitivnim mrežama,[11,12] te do spoznaje da je klasični W-L model toliko zastario i neprimjeren da je postao zapravo zaprekom daljnjem istraživanju neurobiološke podloge jezika.[9,10,13]

U nedavnoj metaanalizi 129 radova o fonološkoj, semantičkoj i rečeničnoj obradi u urednih ispitanika[10] uočeno je čak 30 mikroregija aktivacije u lijevoj moždanoj polutki, kako slijedi: (a) za fonološku obradu 6 u sljepoočnoj i 5 u čeonoj kori; (b) za semantičku obradu 7 u sljepoočnoj i 4 u čeonoj kori; te (c) za sintaktičku obradu 5 u sljepoočnoj i 3 u čeonoj kori. Vrlo su slični i zaključci drugih novijih meta-

analiza.[14–16] Ti nalazi jasno pokazuju da je moždana kora čeonog režnja lijeve hemisfere uključena u *sve* oblike jezičnih funkcija, da umjesto klasičnih modula (»centara«) i snopova koji ih povezuju postoje opsežne, usporedne i međusobno povezane frontoparijetalne i frontotemporalne neuralne mreže za različite oblike jezične obrade te da klasični W-L model jednostavno nije dostatan za smisleni opis složenih odnosa jezika i mozga.

U ovom radu dajemo pregled bitnih činjeničnih i teorijskih promjena u shvaćanju odnosa jezika i mozga, usmjerivši pozornost na samo jednu ključnu komponentu klasičnog W-L modela: tzv. motorički centar za govor (Brocina area) koji po tradicionalnome shvaćanju obuhvaća operkularni i triangularni dio lijeve donje čeone vijuge, to jest Brodmannova kortikalna polja 44 i 45. Radi uštede prostora, u daljnjem tekstu rabimo sljedeće, u literaturi uobičajene kratice: gyrus frontalis inferior = F3 (s tri morfološka dijela: pars opercularis = F3PO, pars triangularis = F3PT te pars orbitalis = F3POR); za Brodmannova polja 44, 45 i 47: BR44 (= F3PO), BR45 (=F3PT) i BR47 (= F3POR); operculum Rolandi = OpR; primarna motorička kora precentralne vijuge = BR4; premotorička moždana kora = BR6; dodatno (suplementarno) motoričko polje = SMA; gyrus frontalis medius = F2. Klasično definirana Brocina area (F3PO-F3PT = BR44-BR45) u daljnjem se tekstu opisuje kao lijeva frontooperkularna kora (LFOK).

Pozornost ćemo usmjeriti na četiri bitna pitanja: (1) ima li LFOK funkcije koje joj pripisuje klasični W-L model? (2) ima li LFOK jezične funkcije koje W-L model nije predvidio? (3) ima li LFOK dodatne nejezične (npr. motoričke, egzekutivne) funkcije? i (4) jesu li u funkcije, koje W-L model pripisuje isključivo LFOK, uključena i neka druga područja čeonog režnja, neke supkortikalne strukture (npr. talamus, bazalni gangliji), mali mozak te čeona kora desne moždane polutke?

U zaključku rada kratko opisujemo moderno shvaćanje o ulozi i položaju LFOK u višestrukim i usporednim frontotemporalnim i frontoparijetalnim kortikalnim mrežama za jezik.

Lijeva frontooperkularna kora doista obavlja funkcije predviđene W-L modelom

Prije svega treba istaknuti da je W-L model zapravo funkcionalni model jezične obrade, koji je sastavljen bez vrlo preciznog opisa položaja i granica uključenih kortikalnih polja.[9] Stoga je prvi problem u nizu ranijih studija shvatiti što točno autori misle kad kao »motorički centar za govor« opisuju area Broca ili regio Broca. Primjerice, čak 21% autora te nazive rabi bez ikakve definicije.[17] S druge strane, neuroanatomske studije su jasno pokazale da u morfologiji donje čeone vijuge (F3) postoje izrazite interindividualne razlike[18–20] te da se stvarne citoarhitektonske granice kortikalnih polja BA44 i BA45 vrlo često uopće ne poklapaju s morfološkim granicama operkularnog (F3PO) i triangularnog (F3PT) dijela F3.[18] Iako i danas ima makroskopskih studija u kojima nije jasno je li područje aktivacije ograničeno na LFOK, ili obuhvaća i susjedne dijelove BA6 te BA47 (tj. F3POR) i OpR,[21] većina modernih studija ipak LFOK definira kao područje koje makroskopski odgovara području F3PO + F3PT, a citoarhitektonski poljima BA44 + BA45.[18,22–25] S druge strane, niz studija pokazuje da pri jezičnim zadacima osim aktivacije LFOK često dolazi i do usporedne aktivacije BA6[26,27] i F3POR.[28–30] Isto tako, simptomi prave perzistirajuće motoričke afazije ne nastaju samo oštećenjem LFOK, nego i oštećenjem okolnih kortikalnih polja čeonog režnja te bijele tvari, inzule, bazalnih ganglija te prednjeg dijela gornje sljepoočne vijuge.[31]

Prema W-L modelu, LFOK je sjedište motoričkih slika potrebnih za govor, to jest za artikulaciju jezičnih sadržaja. Premda se LFOK često opisuje kao motoričko središte za govor (»govorno područje«, engl. speech area), većina autora zapravo misli i na sam govor i na jezičnu ekspresiju u širem smislu. Naime, *govor* je »ono što činimo dok proizvodimo glasove«, to jest akustička realizacija jezika koja nastaje motoričkim pokretima artikulacijskih organa, a uključuje čimbenike kao što su artikulacija, kvaliteta glasa, brzina govora, prozodija i sl. S druge strane, *jezik* je »ono što iskazujemo govorom«, to jest dogovoreni sustav simbola koji ima svoje sastavnice: fonologiju, morfologiju, sintaksu, semantiku i pragmatiku. Drugim riječima, govor je samo jedan od mogućih načina izražavanja jezika. Novija istraživanja proizvodnje znakovnog jezika (»jezika gluhih«) pokazala su da do aktivacije LFOK dolazi prilikom ekspresije jezika čak i kad se on uopće ne ostvaruje govorom.[24,32] To jasno potvrđuje da LFOK nije samo govorno područje (područje bitno samo za ostvarivanje uredne artikulacije), nego je to područje za jezičnu ekspresiju u širem smislu.[33–39] Štoviše, čini se da primarna uloga LFOK nije sama artikulacija,[40,41] nego tijekom artikulacije (»govorenja«) dolazi do opsežne aktivacije susjednih područja motoričke i premotoričke kore, OpR, inzule, pa čak i gornje sljepoočne vijuge.[42]

Ukratko, u usporedbi s klasičnim W-L modelom, novija istraživanja ne poriču bitnu ulogu LFOK u jezičnoj ekspresiji i govoru, ali tu ulogu bitno redefiniraju i usložnjuju, a uz to proširuju mrežu kortikalnih područja bitnih za proizvodnju jezika i govora. S druge strane, pokazalo se da LFOK ima heterogene funkcije, jer je primjerice uključena i u sintaktičko kodiranje jezika,[43] a pritom polje BA45 više sudjeluje u jezičnoj proizvodnji, dok polje BA44 sudjeluje u programiranju i izvedbi složenih pokreta, kao što su govor i znakovanje.[24,44]

LFOK ima funkcije koje prema W-L modelu pripadaju drugim dijelovima jezičnog sustava

Važan zaključak metaanaliza brojnih modernih studija[45,46] jest da su i razumijevanje i proizvodnja (ekspresija) jezika usko povezani procesi u kojima istodobno i koordinirano sudjeluju brojna područja mozga. Prema W-L modelu, Wernickeova area služi jezičnom razumijevanju, dok LFOK (Brocina area) služi jezičnoj ekspresiji. Niz novijih istraživanja jasno je pokazao da i LFOK ima istaknutu ulogu u razumijevanju i govornog jezika[23,47–51] i znakovnog jezika.[52] Štoviše, LFOK se aktivira pri obradi jezičnog podražaja čak i u dojenčadi.[53]

Ove dodatne uloge LFOK mogu se tumačiti bilo tako da je LFOK uključen u općenitije spoznajne procese, bilo tako da se napusti tradicionalna binarna podjela jezičnih funkcija na modalitete razumijevanja i proizvodnje, a pozornost usmjeri na obradu različitih jezičnih sastavnica u različitim moždanim područjima. Naime, iz dosadašnjih istraživanja je jasno da je LFOK uključena u mnogo veći raspon jezičnih procesa nego što je to predviđao klasični W-L model. Prema starijim shvaćanjima, LFOK se ponajviše vezao uz sintaksu, jer su osobe s motoričkom afazijom pokazivale teškoće u organizaciji i strukturi rečenica. Drugim riječima, bila je proširena »modularna« teorija o sintaktičkoj specijalizaciji LFOK.[54] Novije studije jasno upućuju na funkcionalnu hete-

rogenost LFOK i dijele ju u manja područja koja obrađuju fonološke, semantičke i/ili sintaktičke vidove jezičnih sadržaja.[28,38,55–58] Polje BA44 je ponajprije aktivno u sintaktičkim analizama,[23,30,59] polje BA45 je aktivno u semantičkim analizama,[4,30,59] u fonološkoj obradi su često aktivni i BA44 i BA45,[4,60–63] a orbitalno polje BA47 često se aktivira u zadacima semantičke tečnosti.[62–64]

S druge strane, neke skupine istraživača svoje nalaze o aktivaciji LFOK ne tumače samo u odnosu na jezične sastavnice i vrste jezične obrade, nego doprinos LFOK jezičnoj obradi analiziraju u sklopu širih, nejezičnih kognitivnih funkcija,[65] jer je uočeno da stupanj aktivacije LFOK često više ovisi o stupnju složenosti nego o samoj prirodi jezičnog zadatka. Primjerice, aktivacija LFOK, a posebice polja BA44, može se tumačiti kao aktivacija posebnog oblika radnog pamćenja,[4,29,57,66,67] pa čak i dugoročnog pamćenja.[68] Čini se vjerojatnim da je LFOK uključena i u procese inhibicijske kontrole ponašanja,[69] procese selektivne pozornosti,[70] koordinaciju misli i postupaka u skladu s unutarnjim ciljevima,[71] kontrolu i integraciju emocija i spoznaje[72] te kontrolu nad utjecajem emocionalnih distraktora na kognitivnu izvedbu.[73]

LFOK ima važnu ulogu u različitim nejezičnim funkcijama

Tijekom proteklog desetljeća niz studija je pokazao da je LFOK uključena u brojne (i neočekivane) nejezične funkcije[25,74–76] kao što su: manipuliranje predmetima i hvatanje predmeta,[77] zamišljanje pokreta,[22] oponašanje pokreta,[78,79] priprema i planiranje pokreta.[80] Čini se da LFOK služi kao sučelje između akcije i percepcije i da ima središnju ulogu u usklađivanju percepcijskih i motoričkih funkcija na kojima se temelji verbalna i neverbalna komunikacija.[25] Nadalje, LFOK je bitna za kontrolu orolaringealnih, orofacijalnih i brahiomanuelnih pokreta,[75] sjedište je sustava zrcalnih neurona[81] i ima ključnu ulogu u planiranju, promatranju, razumijevanju i oponašanju akcija drugih, pa je vjerojatno tijekom evolucije čovjeka bila glavni neurobiološki supstrat za evoluciju govora.[75,81]

Pritom je bilo ključno otkriće da je polje BA44 homolog za polje F5 u rezus-majmuna, u kojem je sjedište sustava tzv. zrcalnih neurona (engl. mirror neuron system) koji se aktiviraju i kad majmun promatra kako drugi majmun poseže za predmetima i njima manipulira i kad majmun sam izvodi takve pokrete.[82,83] Homolognost polja F5 u majmuna i polja BA44 u ljudi (kao sjedišta sustava zrcalnih neurona) izravno je potvrđena u novijim istraživanjima na ljudima uz primjenu metode fMRI. Polje BA44 u ljudi se aktivira ne samo tijekom izvedbe pokreta posezanja i dohvaćanja,[77,84] nego i tijekom zamišljanja tih pokreta.[22,85]

Neki istraživači vjeruju da LFOK služi za oponašanje pokreta,[78,79,84,86] no mnogi ulogu LFOK sagledavaju šire, kao neuralnog područja za pripremu slijeda pokreta,[80,87] posebice ako su u pitanju složeni pokreti s visokim stupnjem senzomotoričke kontrole,[74] ili za obradu bilo kojih hijerarhijski organiziranih sekvencija: motoričkih,[88] jezičnih i matematičkih,[89–91] te glazbenih.[92–95] Kako do značajne aktivacije LFOK dolazi i tijekom učenja i izvođenja složene aritmetike,[51,90] moguće je da LFOK čini zajedničku neuralnu podlogu jezičnog razumijevanja i računanja.[51]

Otkriće da je LFOK sjedište sustava zrcalnih neurona i u majmuna i u ljudi iznimno je važno jer, s jedne strane, snažno podupire motoričku teoriju percepcije govora,[96] a s druge strane sustav zrcalnih neurona možda je ključni neuralni supstrat za razumijevanje jezika i umova drugih osoba.[81] Naime, audiovizualni zrcalni neuroni kodiraju radnje neovisno o tome da li se te radnje izvode, gledaju ili čuju.[97] Drugim riječima, ti neuroni kodiraju apstraktne sadržaje koji se potom mogu pobuditi slušnim podražajem – a baš to je temelj za razumijevanje govornog jezika.[97]

Brojna područja mozga uključena su u funkcije koje W-L model pripisuje isključivo području LFOK

Prema W-L modelu, LFOK je dostatna za jezičnu proizvodnju. No, danas je jasno da je za urednu proizvodnju jezika i njegovu glasovnu realizaciju (govor) potrebna istodobna aktivacija brojnih drugih područja mozga. Primjerice, u jednostavan proces proizvodnje sloga zajednički su uključeni: primarna motorička kora BA4, SMA, gornja i srednja sljepoočna vijuga (polja BA21 i BA22), primarna slušna kora (polje BA41), inzula te cingularna polja BA24 i BA32, ventrolateralna i dorzomedijalna jezgra talamusa, putamen, globus pallidus, nucleus ruber i mali mozak.[41] Kod složene artikulacije, to jest proizvodnje više slogova u nizu, uz navedena područja se dodatno aktiviraju i LFOK, nucleus caudatus te donja sljepoočna vijuga.[41]

Suplementarno motoričko polje SMA aktivirano je pri govoru,[98,99] pri sintaktičkom kodiranju,[43] uočavanju semantičkih neobičnosti[100] i u fonemskoj fluentnosti.[38] Kora inzule je također bitna za motoričke vidove govora[101] i njezine se ozljede smatraju odgovornima za velik dio artikulacijskih teškoća u pacijenata s motoričkom afazijom,[31] a također je uključena u verbalno radno pamćenje[61] te semantičku fluentnost.[38] Čak se i cingularno polje BA32 aktivira u zadacima ponavljanja riječi[40] i izgovaranja slogova,[41] a pri nijemoj artikulaciji, to jest govorenju u sebi dolazi do aktivacije gornje i donje sljepoočne vijuge.[41,46,102]

Pri govoru redovito dolazi do aktivacije malog mozga i bazalnih ganglija,[41,103–105] a bazalni gangliji imaju važnu ulogu u govornoj prozodiji.[106]

Napokon, u govornu su proizvodnju uključena i kortikalna područja desne hemisfere,[41] koja su uglavnom homologna frontooperkularnim i sljepoočnim »jezičnim« područjima lijeve hemisfere.[6,107–109]

Zaključak: LFOK je multifunkcionalni dio različitih frontotemporoparijetalnih kortikalnih mreža za jezik

U zaključku, razmotrimo položaj i ulogu LFOK u sklopu višestrukih, usporednih i međusobno povezanih mreža jezičnih kortikalnih polja u čeonom, sljepoočnom i tjemenom režnju lijeve moždane polutke. Osobito koristan i poučan prikaz tog problema pružila je nedavna opsežna i temeljita metaanaliza fonološke, semantičke i rečenične obrade u lijevoj hemisferi, na temelju podataka iz 129 suvremenih studija uz upotrebu metoda PET ili fMRI.[10]

U čeonom režnju u fonološku obradu uključeno je pet mikroregija aktivacije i to su: dorzalni dio precentralne vijuge (motoričko polje za kontrolu pokreta usta), ventralni dio precentralne vijuge (za koordinaciju finih pokreta ždrijela i jezika), OpR (integracijsko senzomotoričko područje), dorzalni dio F3PT i spoj F3POR sa F2. Nadalje, dorzalni dio F2 uključen je u rečeničnu obradu, F3PT i F3PO su aktivni i u semantičkoj i u rečeničnoj obradi, a za semantičku obradu su još bitni F3POR te prijelazno područje između precentralne vijuge i F3PO.

Frontalni fonološki sustavi sastoje se od dvije neuralne mreže: (a) frontotemporalne mreže za slušno-motoričku koordinaciju govora, koju s brojnim sljepoočnim područjima povezuje fasciculus arcuatus[110] i (b) frontoparijetalne fonološke petlje radnog pamćenja, koju fasciculus arcuatus povezuje s donjim parijetalnim režnjićem.[111]

Pritom je ključno uočiti ovo: cijelo područje donje čeone vijuge (F3) lijeve hemisfere služi isključivo procesima semantičke i rečenične/sintaktičke obrade (uz iznimku dorzalnog dijela F3PT koji je uključen u sustav fonološkoga radnog pamćenja), a sva čeona kortikalna polja bitna za fonološku obradu i artikulaciju smještena su kaudalno, u području precentralne vijuge i operculum Rolandi, to jest u klasičnim Brodmannovim motoričkim i premotoričkim poljima BA4, BA6 i BA43. Drugim riječima, »motorički centar za govor« klasičnog W-L modela preselio se iz F3PO-F3PT u precentralnu vijugu, a njegove stvarne funkcije tiču se semantičke i rečenične/sintaktičke obrade jezika.

Rad je napisan uz potporu projekta MZOŠ RH (voditelj projekta: Miloš Judaš, šifra projekta: 108-1081870-1878)

LITERATURA

1. *Wernicke C.* Der aphasische Symptomencomplex. Breslau: Cohn & Weigert, 1874.
2. *Lichtheim L.* On aphasia. Brain 1885;7:433–84.
3. *Geschwind N.* The organization of language and the brain. Science 1970;170:940–4.
4. *Poldrack RA, Wagner AD, Prull M W, Desmond JE.* Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. Neuroimage 1999;10;15–35.
5. *Price CJ.* The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat 2000;197:335–59.
6. *Bookheimer S.* Functional MRI of language: New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. Annu Rev Neurosci 2002;25:151–88.
7. *Friederici AD.* Towards a neural basis for auditory sentence processing. Trends Cog Neurosci 2002;6:78–84.
8. *Démonet JF, Thierry G, Cardebat D.* Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging. Physiol Rev 2005;85:49–95.
9. *Bennett MR, Hacker PMS.* Language and cortical function: conceptual developments. Prog Neurobiol 2006;80:20–52.
10. *Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY i sur.* Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics and sentence processing. Neuroimage 2006;30:1414–32.
11. *Mesulam MM.* Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. Ann Neurol 1990;28: 597–613.
12. *Fuster JM.* Cortex and Mind: Unifying Cognition. New York: Oxford University Press; 2003.
13. *Price CJ.* The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat 2000;197:335–59.
14. *Hickok G, Poeppel D.* Towards a functional neuroanatomy of speech perception. Trends Cogn Sci 2000;4:131–8.
15. *Binder JR, Frost JA, Hammeke TA i sur.* Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. Cereb Cortex 2000;10:512–8.
16. *Binder JR, Liebenthal E, Possing ET i sur.* Neural correlates of sensory and decision processes in auditory object identification. Nat Neurosci 2004;7:295–301.
17. *Lindenberg R, Fangerau H, Seitz RJ.* »Broca's area« as a collective term? Brain Lang, 2007, doi:10.1016/j.bandl.2006.11.012
18. *Amunts K, Schleicher A, Bürgel U i sur.* Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. J Comp Neurol 1999;412: 319–41.
19. *Tomaiuolo F, MacDonald JD, Caramanos Z i sur.* Morphology, morphometry and probability mapping of the pars opercularis of the inferior frontal gyrus: an in vivo MRI analysis. Eur J Neurosci 1999;11:3033–46.
20. *Knaus TA, Bollich AM, Corey DM i sur.* Variability in perisylvian brain anatomy in healthy adults. Brain Lang 2006;97(2):219–32.
21. *Amunts K, Zilles K.* A multimodal analysis of structure and function in Broca's region. U: Godzinsky Y, Amunts K, ur. Broca's region. New York: Oxford University Press; 2006, str. 17–31.
22. *Binkofski F, Amunts K, Stephan KM i sur.* Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. Hum Brain Mapp 2000;11:273–85.
23. *Heim S, Opitz B, Friederici AD.* Distributed cortical networks for syntax processing: Broca's area as the common denominator. Brain Lang 2003,85:402–8.
24. *Horwitz B, Amunts K, Bhattacharyya R i sur.* Activation of Broca's area during the production of spoken and signed language: a combined cytoarchitectonic mapping and PET analysis. Neuropsychologia 2003; 41:1868–76.
25. *Nishitani N, Schürman M, Amunts K, Hari R.* Broca's region: from action to language. Physiology 2004;20:60–9.
26. *Binder JR, Frost JA, Hammeke TA i sur.* Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 1997; 17(1):353–62.
27. *Alario FX, Chainay H, Lehericy S, Cohen L.* The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. Brain Res 2006;1076: 129–43.
28. *Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE.* Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. Neuroimage 1999;10:15–35.
29. *Müller RA, Kleinhans N, Courchesne E.* Linguistic theory and neuroimaging evidence: an fMRI study of Broca's area in lexical semantics. Neuropsychologia 2003,41:1199–207.
30. *Newman SD, Just MA, Keller TA i sur.* Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. Cogn Brain Res 2003;16:297–307.
31. *Dronkers NF, Pinker S, Damasio AE.* Language and aphasias. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, ur. Principles of neural science. Elsevier, 5. izdanje. New York: McGraw Hill; 2006, str. 1169–88.
32. *Emmorey K.* The role of Broca's area in sign language. U: Godzinsky Y, Amunts K, ur. Broca's region. New York, Oxford University Press; 2006;169–87.
33. *McCarthy G, Blamire AM, Rothman DL i sur.* Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans, Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4952–6.
34. *Eulitz C, Elbert T, Bartenstein P i sur.* Comparison of magnetic and metabolic brain activity during a verb generation task. Neuroreport 1994;6:97–100.
35. *Salmin R, Hari R, Lounasmaa OV, Sams V.* Dynamics of brain activation during picture naming. Nature 1994;368:463–5.
36. *Bookheimer S, Zeffiro TA, Blaxton T i sur.* Regional blood flow during object naming and word reading. Human Brain Map 1995;3:93–106.
37. *Price CJ, Moore CJ, Humphreys GW i sur.* The neural regions sustaining object recognition and naming. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1996; 263:1501–7.
38. *Paulesu E, Goldacre B, Scifo P i sur.* Functional heterogenity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. Neuroreport 1997;8:2011–6.
39. *Papathanassiou D, Etard O, Mellet E i sur.* A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET. Neuroimage 2000;11:347–57.
40. *Wise RJS, Greene J, Büchel C, Scott SK.* Brain regions involved in articulation. Lancet 1999;353:1057–61.
41. *Sörös P, Guttman Sokoloff L, Bose A i sur.* Clustered functional MRI of overt speech production. Neuroimage 2006;32:376–87.
42. *Heim S, Opitz B, Friederici AD.* Broca's area in the human brain is involved in the selection of grammatical gender for language production: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. Neurosci Lett 2002;328:101–4.
43. *Indefrey P, Brown CM, Hellwig F i sur.* A neural correlate of syntactic encoding during speech production. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98 (10):5933–6.
44. *Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H i sur.* Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – The roles of Brodmann areas 44 and 45. Neuroimage 2004; 22:42–56.
45. *Stowe LA, Haverkort M, Zwarts F.* Rethinking the neurological basis of language. Lingua 2005;115:997–1042.
46. *Okada K, Hickok G.* Left posterior auditory-related cortices participate both in speech perception and speech production: Neural overlap revealed by fMIR. Brain Lang 2006;98:112–7.
47. *Bedny M, Hulbert JC, Thompson-Schill SL.* Understanding words in context: the role of Broca's area in word comprehension. Brain Res 2006;1146:101–14.
48. *Ikuta N, Sugiura M, Sassa Y i sur.* Brain activation during the course of sentence comprehension, Brain Lan 2006;97:154–61.
49. *Virtue S, Haberman J, Clancy Z i sur.* Neural activity of inferences during story comprehension. Brain Res 2006;1084:104–14.
50. *Zempleni MZ, Renken R, Hoeks JCJ i sur.* Semantic ambiguity processing in sentence context: Evidence from event-related fMRI. Neuroimage 2007;34:1270–9.
51. *Baldo J, Dronkers NF.* Neural correlates of arithmetic and language comprehension: A common substrate? Neuropsychologia 2007;45:229–35.
52. *Levänen S, Uutela K, Salenius S, Hari R.* Cortical representation of sign language: Comparison of deaf signers and hearing non-signers. Cereb Cortex 2001;11:506–12.

53. *Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J.* Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. Trends Neurosci 2006;29(7):367–73.
54. *Embick D, Marantz A, Miyashita Y i sur.* A syntactic specialization for Broca's area. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:6150–4.
55. *Bokde ALW, Tagamets MA, Friedman RB, Horwitz B.* Functional interactions of the inferior frontal cortex during the processing of words and word-like stimuli. Neuron 2001;30:609–17.
56. *Hsieh L, Gandour J, Wong D, Hutchins GD.* Functional heterogenity of inferior frontal gyrus is shaped by linguistic experience. Brain Lang 2001;76:227–52.
57. *Chein JM, Fissell K, Jacobs S, Fiez JA.* Functional heterogenity within Broca's area during verbal working memory. Physiol Behav 2002;77: 635–39.
58. *Heim S, Alter K, Ischebeck AK i sur.* The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. Brain Res Cogn Brain Res 2005;25:982–93.
59. *Friederici AD, Opitz B, von Cramon DY.* Segregating semantic and syntactic aspects of processing in the human brain. A fMRI investigation of different word types. Cereb Cortex 2000;10,698–705.
60. *Zattore RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A.* Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. Science 1992;256:846–9.
61. *Paulesu E, Friteh C, Frackowiak R.* The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature 1993;362:342–5.
62. *Phelps EA, Hyder F, Blamire AM, Shulman RG.* fMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. Neuroreport 1997;8:561–5.
63. *Burton H, Diamond JB, McDemott KB.* Dissociating cortical regions activated by semantic and phonological tasks: a fMRI study in blind and sighted people. J Neurophysiol 2003;90(3):1965–82.
64. *Dapretto M, Bookheimer SY.* Form and content: dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. Neuron 1999;24(2):427–32.
65. *Grewe T, Bornkessel I, Zysset S i sur.* The emergence of the unmarked: A new perspective on the language-specific function of Broca's area. Hum Brain Mapp 2005;26:178–90.
66. *Fletcher PC, Henson RNA.* Frontal lobes and human memory – insights from functional neuroimaging. Brain 2001;124:849–81.
67. *Fiebach C, Schlesewsky M, Friederici AD.* Syntactic working memory and the establishment of filler-gap dependencies: Insights from ERPs and fMRI. J Psycholinguis Res 2001;30:321–38.
68. *Ranganath C, Johnson M, D'esposito M.* Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. Neuropsychologia 2003;41:378–89.
69. *Matsubara M, Yamaguchi S, Xu J i sur.* Left inferior frontal gyrus activation by inhibition of habitual behaviors. Internation Congress Series 2002;1232:125–9.
70. *Zhang JX, Feng CM, Fox PT i sur.* Is left inferior frontal gyrus a general mechanism for selection? Neuroimage 2004,23:596–603.
71. *Brass M, Derrfus J, Forstmann B, von Cramon Y.* The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. Trends Cogn Sci 2005; 9(7):314–16.
72. *Beer J, Knight RT, D'Esposito M.* Controlling the integration of emotion and cognition. Assoc Psychol Sci 2006;17(5):448–53.
73. *Dolcos F, Kragel P, Wang L, McCarthy G.* Role of the inferior frontal cortex in coping with distracting emotions. Neuroreport 2006;17(15): 1591–4.
74. *Binkofski F, Buccino G.* Motor functions of the Broca's region. Brain Lang 2004;89:362–69.
75. *Rizzolatti G, Craighero L.* The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci 2004;27:169–92.
76. *Pulvermüller F, Hauk O, Nikulin VV, Ilmoniemi RJ.* Functional links between motor and language systems. Eur J Neurosci 2005;21:793–7.
77. *Binkofski F, Buccino G, Posse S i sur.* A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI study. Eur J Neurosci 1999;11:3276–86.
78. *Iacoboni M, Woods RP, Brass M i sur.* Cortical mechanisms of human imitation. Science 1999;286:2526–8.
79. *Heiser M, Iacoboni M, Maeda F i sur.* The essential role of Broca's area in imitation. Eur J Neurosci 2003;17:1123–8.
80. *Krams M, Rushworth MF, Deiber MP i sur.* The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. Exp Brain Res 1998;120:386–98.
81. *Rizzolatti G, Arbib MA.* Language within our grasp. Trends Neurosci 1998;21(5):188–94.
82. *Gallese V, Fadiga L, Rizzolatti G.* Action recognition in the premotor cortex. Brain 1996,119:593–609.
83. *Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L.* Premotor cortex and the recognition of motor actions. Cogn Brain Res 1996;3:131–41.
84. *Grèzes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE.* Activations related to »mirror« and »canonical« neurones in the human brain: an fMRI study. Neuroimage 2003;18:928–37.
85. *Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S i sur.* Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. Cereb Cortex 2000; 10:1093–104.
86. *Iacoboni M.* Neural mechanisms of imitation. Curr Opin Neurobiol 2005;15:632–7.
87. *Makuuchi M.* Is Broca's area crucial for imitation? Cereb Cortex 2004; 15(5):563–70.
88. *Hazeltine E, Grafton ST, Ivry D.* Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. Brain 1997;120:123–40.
89. *Delazer M, Domahs F, Bartha L i sur.* Learning complex arithmetic – a fMRI study. Cogn Brain Res 2003;18:76–88.
90. *Kong J, Wang C, Kwong K i sur.* The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity. Brain Res Cogn Brain Res 2004; 22:397–405.
91. *Ischebeck A, Zamarian L, Siedentopf C i sur.* How specifically do we learn? Imaging the learning of multiplication and subtraction. Neuroimage 2006;30:1365–75.
92. *Maess, B, Koelsch S, Gunter TC, Friederici AD.* Musical syntax is processed in Broca's area: an MEG study. Nature Neurosci 2001;4(5): 540–5.
93. *Müller RA, Kleinhans N, Courchesne E.* Broca's area and the discrimination of frequency transitions: a functional MRI study. Brain Lang 2001;76:70–6.
94. *Gelfand JR, Bookheimer SY.* Dissociating neural mechanisms of temporal sequencing and processing phonemes. Neuron 2003;38(5):831–42.
95. *Gernsbacher MA, Kaschak MP.* Neuroimaging studies of language production and comprehension. Annu Rev Psychol 2003;54:91–114.
96. *Liberman AM, Whalen DH.* On the relation of speech to language. Trends Cogn Neurosci 2000;4(5):187–96.
97. *Kohler E, Keyers C, Umiltà MA i sur.* Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. Science 2002;297: 846–8.
98. *Chainay H, Krainik A, Tanguy ML i sur.* Foot, face and hand representation in the human supplementary motor area. Neuroreport 2004;15: 765–69.
99. *Riecker A, Mathiak K, Wildgruber D i sur.* fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. Neurology 2005; 64:1–8.
100. *Ni W, Constable RT, Mend WE, Pugh HR, Fullbright RK, Shaywitz SE.* An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. J Cogn Neurosci 2001;12:120–33.
101. *Ackermann H, Riecker A.* The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and a hypothesis. Brain Lang 2004;89:320–8.
102. *Shergill SS, Tracy DK, Seal M i sur.* Timing of covert articulation: An fMRI study. Neuropsychologia 2006;44:2573–7.
103. *Robles SG, Gatignol P, Capelle L i sur.* The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:940–6.
104. *Frings M, Dimitrova A, Schorn CF i sur.* Cerebellar involvement in verb generation: An fMRI study. Neurosci Lett 2006;409:19–23.
105. *Bohland JW, Guenther FH.* An fMRI investigation of syllable sequence production. Neuroimage 2006;32:821–41.
106. *Van Lancker Sidtis D, Pachana N, Cummings JL, Sidtis JJ.* Dysprosodic speech following basal ganglia insult: Toward a conceptual framework for the study of the cerebral representation of prosody. Brain Lang 2006;97:135–53.
107. *Dogil G, Frese I, Aider, H, Röhm D, Wokurek W.* Where and how does grammatically geared processing take place – and why is Broca's area often involved. A coordinated fMRI/ERBP study of language processing. Brain Lang 2004;89:337–45.
108. *Haller S, Radue EW, Erb M, Grodd W, Kircher T.* Overt sentence production in event-related fMRI. Neuropsychologia 2005;43:807–14.
109. *Zempleni MZ, Renken R, Hoeks JCJ i sur.* Semantic ambiguity processing in sentence context: Evidence from event-related fMRI. Neuroimage 2007;34:1270–9.
110. *Parker GJ, Luzzi S, Alexander DC i sur.* Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. Neuroimage 2005;24:656–66.
111. *Catani M, Jones DK, Ffytche DH.* Perisylvian language networks of the human brain. Ann Neurol 2005;57:8–16.

BOTULINUM TOKSIN TIPA A I KOLINERGIČNI SUSTAV

BOTULINUM TOXIN TYPE A AND CHOLINERGIC SYSTEM

LIDIJA BACH-ROJECKY, MAJA RELJA, BORIS FILIPOVIĆ, ZDRAVKO LACKOVIĆ*

Deskriptori: Botulinum toksin, tip A – toksičnost, farmakologija, terapijska upotreba; Neuromuskularna spojnica – učinci lijeka; Kolinergična vlakna – učinci lijeka; Presinaptički terminal – učinci lijeka; Botulizam – dijagnoza

Sažetak. U anaerobnoj bakteriji *Clostridium botulinum* nastaje sedam različitih serotipova botulinum neurotoksina (A-G), koji priječe lučenje acetilkolina iz motoričkih i autonomnih kolinergičnih živaca. Najpoznatije i najviše istraživano mjesto djelovanja botulinum toksina tipa A (BT-A) jest neuromuskularna veza gdje cijepa SNAP-25, jedan od tri ključna proteina pri neuroegzocitozi. Posljedica je dugotrajna paraliza zahvaćene neuromuskularne veze. Iako je BT-A jedna od najtoksičnijih tvari u prirodi koja uzrokuje botulizam, posljednjih dvadesetak godina injiciranje nanogramskih količina u specifične mišiće rabi se u terapiji različitih poremećaja karakteriziranih povećanom mišićnom kontrakcijom, poput distonija, spastičnosti u dječje paralize i sl., ali i u poremećaja autonomnoga živčanog sustava, kao što je hiperhidroza. Dugotrajno djelovanje (nekoliko mjeseci) nakon jednokratne ciljane primjene osnovno je obilježje terapije s BT-A. Iako se o akutnome mehanizmu djelovanja na neuromuskularnu vezu najviše zna, još nije razjašnjeno na koji način BT-A prolazi kroz epitelne barijere, niti koji je mehanizam specifičnog prepoznavanja perifernih kolinergičnih živčanih završetaka. Posebno je važno da mehanizam dugotrajnog djelovanja, što je temelj kliničke uporabe BT-A, za sada nije dovoljno jasan.

Descriptors: Botulinum toxin type A – toxicity, pharmacology, therapeutic use; Neuromuscular junction – drug effects; Cholinergic fibers – drug effects; Presynaptic terminals – drug effects; Botulism – diagnosis

Summary. Anaerobic bacterium *Clostridium botulinum* produces seven different serotypes of botulinum neurotoxins (A-G), which specifically act at the peripheral cholinergic nerve terminals blocking the release of acethylcholine. Primary site of action of botulinum toxin type A (BT-A) is neuromuscular end plate where it specifically cleaves SNAP-25, one of the proteins necessary for neuroegzocytosis. The consequence is long-lasting muscle paralysis. Although BT-A is one of the most potent toxins in nature, over the last 20 years, intramuscular injections of nanogram quantities of BT-A have been used to treat various conditions characterized by increased muscle contraction, like dystonias, spasticity related to cerebral palsy etc but also for autonomic nervous system disorders, like hyperhydrosis. Long duration of action (several months) after peripheral application is the most prominent feature of the toxin's action. Although the acute mechanism of action on neuromuscular junction is largely investigated, there are still some unknowns related to: the passage of BT-A through epithelial barriers, specific recognition of peripheral cholinergic neurons. The mechanism of long duration of action, which is the base of therapeutic use of BT-A, is poorly understood.

Liječ Vjesn 2007;129:407–414

Clostridium botulinum je gram-pozitivna sporogena bakterija koja u anaerobnim uvjetima prelazi u vegetativni oblik te koja stvara sedam različitih serotipova botulinum toksina, i to tip: A, B, C1, D, E, F i G. Ovi toksini djeluju specifično na perifernim kolinergičnim živčanim završecima, gdje priječe egzocitozu acetilkolina. Serotipovi A, B, E i katkad F uzrokuju botulizam u ljudi, dok su serotipovi C, D i E odgovorni za botulizam u drugih sisavaca, ptica i riba. Razlike u osjetljivosti vrsta na pojedine serotipove nisu do kraja objašnjene.[1]

Spore *Clostridium botulinuma* otporne su na visoke temperature, a često se nalaze u zemlji, vodenim nanosima i ribama. U anaerobnim uvjetima, ako sredina nije previše kisela (manja opasnost od zakiseljenih zimnica i sl.), razviju se vegetativni oblici koji stvaraju botulinum toksin(e), čiji je učinak bez liječenja vrlo često smrtonosan.[1]

Ovim preglednim radom prikazat ćemo osnovne osobine djelovanja botulinum toksina tipa A (BT-A) na periferni kolinergični sustav. Upravo je taj učinak temelj trovanja, ali i temelj današnje ciljane terapijske primjene BT-A.

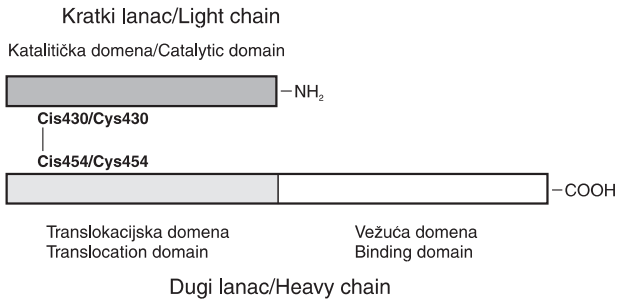
Struktura BT-A

BT-A se stvara kao kompleks od 900 kDa, a čini ga neurotoksična – biološki aktivna komponenta veličine 150 kDa i netoksični proteini. Netoksični proteini nisu fiziološki aktivni, već se smatra da štite biološki aktivni dio molekule od proteolize i denaturacije pri visokoj temperaturi ili kiselom pH, npr. u probavnom sustavu prilikom peroralnog trovanja toksinom. Biološki aktivni dio molekule oblikuju dva lanca povezana disulfidnom vezom, a čini ga 1296 aminokiselina.[2] Dugi lanac, veličine oko 100 kDa, odgovoran je za vezanje neurotoksina za presinaptičke membrane, dok kratki lanac (50 kDa) posjeduje endopeptidaznu aktivnost te specifično cijepa ključne proteine u procesu vezanja sinaptičkih mjehurića s membranom.[3] Trodimenzionalna struktura pokazuje da se aktivni dio BT-A sastoji od tri domene, svaka veličine oko 50 kDa. Dugi lanac čine dvije domene, i to jedna – vežuća domena, odgovorna za vezanje neurotoksina za membranu, dok druga – translokacijska domena omogućuje ulazak toksina u stanicu. Treća, katalitička domena BT-A je aktivna i posjeduje endopeptidaznu aktivnost (kratki lanac) (slika 1).[4]

* **Zavod za farmakologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, dr. med.); **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Maja Relja, dr. med.); **Zavod za farmakologiju, Hrvatski institut za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Boris Filipović, cand. med.; prof. dr. sc. Zdravko Lacković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Lacković, Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 11, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja., prihvaćeno 24. srpnja 2007.



Slika 1. *Shematski prikaz aktivnog dijela molekule botulinum toksina tipa A*
Figure 1. *Structure of active part of botulinum toxin type A*

Botulizam

Od svih sedam serotipova botulinum toksina najotrovniji je BT-A, pri čemu se procjenjuje da je za čovjeka letalna doza kristaličnog toksina oko 70 μg kod peroralnog unošenja, 0,09–0,15 μg zbog intravenske i intramuskularne primjene, odnosno 0,70–0,90 μg ako se inhalira, što ga čini najpotentnijim otrovom u prirodi te predstavlja i prijetnju kao potencijalno bojno oružje.[5] Mehanizam ulaska BT-A u organizam razmjerno je slabo istražen. Toksin u organizam može ući putem probavnog trakta, udisanjem i putem rana.[5,6]

Premda je riječ o velikoj proteinskoj molekuli, ona se uspijeva apsorbirati iz probavnog trakta. Tako BT-A pripada rijetkim proteinskim molekulama koje odolijevaju uvjetima u želucu i crijevima te se uspijevaju apsorbirati i zadržati biološku aktivnost/toksičnost. Nedavnim je istraživanjem fluorescentnim označavanjem molekule toksina i vizualizacijom njegova kretanja kroz probavni sustav pokazano da se toksin veže na apikalnoj površini epitelnih stanica tankog crijeva, nakon čega se internalizira kroz apikalnu membranu (unutar 5 min). Nakon internalizacije, molekule toksina se raspršе po citosolu te migriraju prema bazolateralnoj membrani epitelnih stanica kroz koju prolaze transcitozom nepromijenjene.[7]

Kao i u slučaju stanica probavnog sustava, alveolarne epitelne stanice ili stanice nazalnog epitela vežu i prenose toksin u smjeru bazolateralne membrane gdje on izlazi iz stanica u nepromijenjenu, aktivnom obliku.[8]

Nakon ulaska u sistemsku cirkulaciju, pretpostavlja se da BT-A izlazi iz krvnih žila, difundira kroz izvanstanični prostor te konačno dolazi do ciljnih organa, tj. kolinergičnih živčanih završetaka. Međutim, mehanizam prolaska kroz endotelne barijere još nije dovoljno istražen. Moguće je da se, kao i kod stanica probavnog sustava, radi o endocitozi i transcitozi, a moguć je i paracelularni prolazak. Uvriježeno je mišljenje da BT-A ne prolazi krvno-moždanu barijeru budući da su simptomi botulizma uglavnom posljedica periferne blokade kolinergičnih živaca.

Moguće je razlikovati nekoliko kliničkih tipova trovanja botulinum toksinima – obično ih se spominje pet: klasični botulizam nastao trovanjem hranom *(food-borne botulism)*, infantilni botulizam *(infant botulism)*, skriveni botulizam *(hidden botulism)*, botulizam iz rana *(wound botulism)* te profesionalni botulizam. Godišnje se u SAD-u prijavi oko 200 slučajeva različitih oblika botulizma.[5]

Klasični, i najčešći oblik botulizma, nastaje zbog trovanja hranom kontaminiranom neurotoksinom, i to najčešće konzerviranom hranom kućne proizvodnje (zimnica, kukuruz, šparoge, mrkva, krumpir).[5]

Infantilni, sve češći oblik botulizma, karakterističan je za dojenčad (3–9 mjeseci) zbog specijalnih uvjeta probavnog trakta, a naziva se još i intestinalnim oblikom. Za razliku od klasičnog oblika, riječ je o kombinaciji infekcije i intoksikacije. Iz spora unesenih u organizam putem hrane, u povoljnim uvjetima, razvija se vegetativni oblik bakterije koja *in vivo* stvara toksin. Smatra se da je ovaj oblik botulizma najčešće uzrokovan konzumiranjem meda. Tako su, na primjer, ispitivanja meda u Kaliforniji i Brazilu pokazala da je čak 7% do 10% uzoraka sadržavalo spore *Clostridium botulinuma*.[9,10]

Skriveni botulizam je naziv za intestinalni oblik botulizma, ali u odraslih. Zbog abnormalnih uvjeta u probavnom sustavu, kao što su aklorhidrija, promjene zbog kronične antibiotske terapije ili kirurških zahvata na probavnom sustavu i sl., iz unesenih spora razvija se vegetativni oblik bakterije koji stvara toksin.[5]

Botulizam nastao infekcijom rana sve je češći, posebno zbog sve većeg broja ovisnika o drogama. Ovisnici su zaraženi nizom patogenih organizama, pa tako i s *Clostridium botulinum*, koja je u supkutanom apscesu izvor botulinum toksina. Prvi je put ovaj oblik botulizma opisan kod ovisnika osamdesetih godina u SAD-u, da bi danas postao jedan od češćih oblika botulizma u SAD-u, ali i u Velikoj Britaniji, gdje su od početka 2000. godine do prosinca 2002. godine dijagnosticirana 33 slučaja intoksiciranih ovisnika.[6]

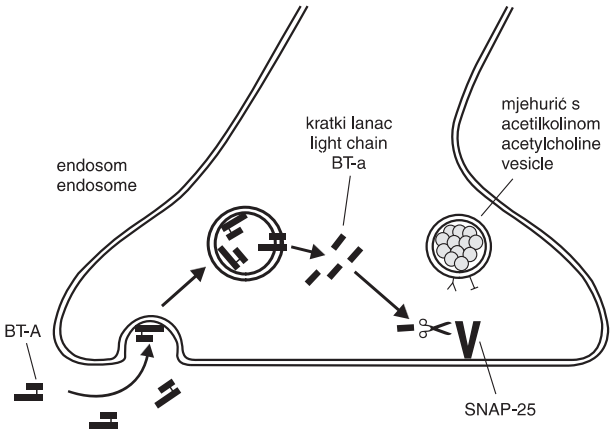
Profesionalni oblik botulizma može nastati zbog izloženosti toksinu u laboratorijima ili pri njegovoj industrijskoj proizvodnji, pri čemu je najčešći put zaraze inhalacija toksina. Blagi oblik botulizma može nastati i kao nuspojava terapijske primjene, a zbog sistemskog širenja toksina.[5]

Kliničke manifestacije botulizma karakteristične su za sve oblike trovanja, a obično se javljaju unutar 12–72 sata, osim kod intestinalnog botulizma gdje je vrijeme inkubacije nepoznato. Botulizam je prepoznat kao trijada znakova: simetrična paraliza koja kreće od kranijalnih mišića, afebrilitet te očuvanost kognitivnih i senzornih funkcija. Simptomi su posljedica paralize motoričkih i autonomnih kolinergičnih neurona: zamućenje vida, dvoslike, ptoza, diplopija, suha usta, teškoće gutanja, disfonija, opća slabost, mučnina, konstipacija, inkontinencija, abdominalna bol, opća mišićna slabost nakon koje nastupa paraliza, koja se postupno descendentno razvija (prvo ramena, pa ruke itd.). Smrt nastupa zbog nemogućnosti disanja koja je posljedica kljenuti dišne muskulature (pa spasonosna može biti mehanička ventilacija).[5,11] Botulizam se katkad pogrešno dijagnosticira kao Guillain-Barréov sindrom, miastenija gravis, moždani udar, Lambert-Eatonov sindrom ili kao intoksikacija depresorima središnjega živčanog sustava. Za terapiju botulizma najvažnija je brza dijagnoza. Terapija je dugotrajna i sastoji se od intenzivne njege koja može zahtijevati i umjetnu ventilaciju tijekom nekoliko mjeseci, a ako je dijagnoza brzo postavljena, ključno može biti davanje antitoksina (protutijela).[11] Danas trovanje botulinum toksinom završava smrtno u 5–10% bolesnika.[1]

Molekularni mehanizam djelovanja BT-A

Mehanizam djelovanja BT-A u presinaptičkom neuronu može se opisati u nekoliko koraka (slika 2).[8,12]

(1) Prvi je korak vezanje botulinum toksina za akceptore (vezna mjesta), za koje je tradicionalno uvjerenje da postoje primarno na staničnim membranama kolinergičnih neurona. Unatoč brojnim istraživanjima potencijalnih veznih mjesta na presinaptičkim membranama, ona su tek djelomično identificirana. Predložen je model dvostrukog receptora, gdje se pretpostavlja da se vežuća domena dugog lanca sa-



Slika 2. *Pretpostavljeni mehanizam djelovanja botulinum toksina tipa A*
Figure 2. *Proposed mechanism of action of botulinum toxin type A*

stoji od dvije poddomene, od kojih se jedna veže za glikoproteine, dok se druga veže za poligangliozide u staničnoj membrani.[12] U slučaju BT-A, *in vitro* je nađeno da se veže na protein označen kao SV2 koji je sastavni dio sinaptičkih vezikula,[13] što bi se slagalo s nekim pretpostavkama da je ulazak botulinum toksina u živčane završetke ovisan o aktivnosti neurona. Naime proteini vezani uz vezikule trebali bi se naći na površini stanice pri egzocitozi sinaptičkog mjehurića.

(2) Nakon specifičnog vezanja, slijede procesi *internalizacije* i *translokacije toksina* u citosol. Toksin se internalizira procesom endocitoze, ovisno o temperaturi i energiji. Proces translokacije započinje promjenama u strukturi toksina pod utjecajem kiselog pH u endosomu, ugradnje toksina u membranu endosoma, translokacije kratkog lanca s luminalne na citosolnu površinu membrane endosoma, redukcije disulfidne veze te konačno odvajanja kratkog od dugog lanca.[12]

(3) Kratki lanac BT-A je specifična endoproteaza ovisna o cinku koja cijepa SNAP-25 (**Sy**-**N**aptosomal **A**ssociated **P**rotein veličine 25 kDa), jedan od tri ključna proteina u procesu neuroegzocitoze. SNAP-25, sinaptobrevin i sintaksini zajedničkim se imenom zovu SNARE (**S**oluble **N**-ethylmaleimid fusion protein **A**ttachment Protein (SNAP) **R**eceptor) proteinima, a omogućuju fuziju membrana sinaptičkog mjehurića i presinaptičke membrane neurona.[14] Osim BT-A, SNAP-25 cijepaju i BT-C1 i BT-E, serotipovi B, D, F i G cijepaju sinaptobrevin ili VAMP (**V**esicule-**A**ssociated **M**embrane **P**rotein), a tip C1 cijepa i sintaksine.

BT-A i neuromuskularna veza

Pod utjecajem BT-A, a zbog nemogućnosti egzocitoze i lučenja acetilkolina, razvija se paraliza neuromuskularne veze. Mišićna vlakna postepeno atrofiraju, dok se motorna ploča povećava. Istodobno dolazi do stvaranja, tj. klijanja (*engl*. sprouting) novih ogranaka motoneurona koji sadržavaju proteine uključene u proces neuroegzocitoze.[12,15]

Remodeliranje neuromuskularne veze započinje klijanjem kratkih ogranaka već 4 dana nakon intramuskularnog injiciranja BT-A. Ogranci se u sljedeća 4 tjedna postepeno povećavaju, protežući se paralelno s longitudinalnom osi mišićnog vlakna te preuzimaju funkciju egzocitoze acetilkolina. Na postsinaptičkim membranama također dolazi do reorganizacije nikotinskih receptora koji su sada smješteni nasuprot novostvorenim funkcionalnim ograncima. Pritom se povećava broj motornih ploča na jednome mišićnom vlaknu, kao i broj vlakana inerviranih jednim motornim aksonom.[15] Postepeno vraćanje funkcije neuroegzocitoze glavnom ogranku primijećeno je tek 2 mjeseca nakon injiciranja BT-A, da bi se potpuno oporavilo nakon sljedećih mjesec ili više dana.

Sinaptička plastičnost uglavnom ovisi o količini sinaptičke aktivnosti na prvotnome, »glavnome« motornom živčanom završetku (onome koji je zbog toksina prestao funkcionirati), pri čemu redukcija ili blokiranje egzocitoze u trajanju od barem 3 dana promovira stvaranje ogranaka, dok vraćanje normalne situacije, tj. ponovna uspostava egzocitoze na glavnome motoneuronu (oko 3 mjeseca za BT-A, nekoliko tjedana za BT-E) uzrokuje propadanje novonastalih živčanih završetaka.[15] Čini se da je sam proces stvaranja novih ogranaka potaknut promjenama u količini intrinzičnih i ekstrinzičnih neurotropnih čimbenika uzrokovanim paralizom, kao što su IGF (prema engl. *insulin growth factor*) I i II u samome mišićnom vlaknu.[16] Međutim, o mehanizmima i molekularnim medijatorima sinaptičke plastičnosti još se premalo zna, a pretpostavlja se da su u regulaciju uključeni i drugi proteini koji posreduju intercelularne interakcije tijekom formiranja, sazrijevanja i održavanja neuromuskularne veze. U svakom slučaju, prestanak funkcije »glavnog završetka«, te izrastanje novih ogranaka važan su model pri studiranju plastičnosti neuromuskularne veze.

BT-A i autonomni živčani sustav

BT-A inhibira otpuštanje acetilkolina i iz kolinergičnih živaca u autonomnome živčanom sustavu (preganglijski simpatički i parasimpatički te postganglijski parasimpatički živčani završeci).[17] Tako može priječiti učinak acetilkolina na egzokrinim žlijezdama, glatkim mišićima i srčanome mišiću. Različitim pretkliničkim eksperimentima ispitivano je djelovanje BT-A na egzokrine žlijezde, glatku muskulaturu različitih organa poput uretre, prostate te na srce (tablica 1). Nazalna primjena BT-A u zamorčadi uzrokuje privremenu degeneraciju nazalnih žlijezda,[18] a smanjuju se i simptomi rinitisa u štakora (nazalna sekrecija, kihanje) te edem i infiltracija upalnim stanicama nazalne sluznice.[19] Injiciranje BT-A u parotidne žlijezde štakora smanjuje sekreciju iz žlijezda slinovnica u trajanju od barem 14 dana bez važnijih morfoloških promjena stanica, a uz smanjenje koncentracije acetilkolinesteraze.[20] Nedavnim je ispitivanjem pokazano da injiciranje BT-A u parotidne žlijezde smanjuje imunoreaktivnost neuronalne dušik-2-oksid (NO) sintetaze te time i stvaranje NO.[21] Injiciranje BT-A u prostatu štakora uzrokuje selektivnu kolinergičnu denervaciju, relaksaciju mišića prostate te dolazi do njezine postepene atrofije.[22] Osim toga, novijim istraživanjem je pokazano da BT-A mijenja staničnu dinamiku uzrokujući apoptozu, inhibira proliferaciju te dovodi do smanjenja broja α1-adrenergičnih receptora u prostati štakora.[23]

Nakon injiciranja u mokraćni mjehur štakora, BT-A inhibira lučenje acetilkolina i noradrenalina iz eferentnih živčanih završetaka donjeg dijela urinarnog trakta, dok nakon injiciranja u uretru blokira lučenje noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka.[24]

Ispitivanje djelovanja BT-A na glatke mišiće pokazalo je da injiciranje BT-A u Oddijev sfinkter žučnog mjehura[25] te analni sfinkter svinje[26] smanjuje kontrakcije sfinktera. Djelovanje BT-A na srčani mišić ispitivano je nakon injiciranja toksina u sinusatrijski čvor srca psa, pri čemu je inhibiran

Tablica 1. *Pretklinička ispitivanja utjecaja botulinum toksina tipa A na autonomni živčani sustav*
Table 1. *Preclinical investigations of botulinum toxin type A influence on autonomic nervous system*

Pokus/Experiment	Rezultat/Results
Nazalna primjena u zamorčadi /Nasal application in guinea-pigs	privremena degeneracija nazalnih žlijezda i difuzna[18] /temporal degeneration of nasal glands and diffuse reversibile apoptosis;[18]
Nazalna primjena u štakora /Nasal application in rats	smanjenje simptoma alergijskog rinitisa u štakora[19] /reduction of symptoms of allergic rhinitis in rats[19]
Injiciranje u parotidnu žlijezdu štakora /Injection in parotid gland in rats	smanjenje kolinergičke parasimpatičke inervacije i sekrecije tekućine iz žlijezda slinovnica u trajanju od barem 14 dana bez značajnijih morfoloških promjena stanica;[20] smanjenje stvaranja dušik oksida[21] /reduction of cholinergic parasympathetic innervation and secretion of saliva during 14 days without morphological cell changes;[20] inhibition of nitric oxide synthesis[21]
Injiciranje u prostatu štakora /Injection into rat's prostate	selektivna kolinergička denervacija, relaksacija mišića te postepena atrofija prostate;[22] inhibicija proliferacije, apoptoza, smanjenje broja α1-receptora[23] /selective cholinergic denervation, muscle relaxation and prostate atrophy;[22] inhibition of cell proliferation, apoptosis and reduction of α1 receptors[23]
Injiciranje u mokraćni mjehur i uretru štakora /Injection into the bladder and urethra of rats	inhibicija lučenja acetilkolina i noradrenalina iz eferentnih živčanih završetaka donjeg dijela urinarnog trakta u trajanju od 30 dana; inhibicija otpuštanja noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka uretre[24] /inhibition of egzocytosis of acetylcholine and noradrenaline from efferent parasympathetic nerve endings of lower urinary tract during 30 days; inhibition of noradrenaline secretion from sympahetic nerve endings of urethra[24]
Injiciranje u Oddijev sfinkter svinje /Injection into the pig sphincter of Oddi	inhibirane su kontrakcije sfinktera zbog djelovanja na kolinergičke živčane završetke[25] /inhibition of sphincter contractions upon effect on cholinergic nerve endings[25]
Injiciranje u analni sfinkter svinje /Injection into the pig anal sphincter	smanjenje kontrakcija analnog sfinktera zbog inhibicije simpatičke živčane funkcije[26] /reduction of anal sphincter contractions due to inhibition of sympathetic function[26]
Injiciranje u masno tkivo iznad sinusatrijskog čvora u psa /Injection into the sinoatrial fat-pad in dog	inhibirani su negativni kronotropni odgovori srca nakon stimulacije vagusa[27] /inhibition of negative chronotropic heart responses upon vagus stimulation[27]

negativni kronotropni odgovor srca nakon stimulacije vagusa.[27]

Sinaptička plastičnost, tj. fenomen klijanja se kod autonomnih živaca tek istražuje. Imunofluorescentnom je detekcijom GAP-43 (prema engl. *growth-associated protein 43*) – neuronalnog indikatora stvaranja ogranaka, pokazano da nakon primjene BT-A dolazi do stvaranja novih periglandularnih ogranaka živaca. Međutim, čini se, na osnovi mjerenja imunoreaktivnosti PGP 9,5 proteina (protein gene product 9,5) koji služi kao glavni biljeg regeneracije živčane funkcije, da stvaranje novih ogranaka nije praćeno reinervacijom žlijezde ili da je ona vrlo spora.[17] Na osnovi ovakvih nalaza pokušava se objasniti dugotrajnije (do 18 mjeseci) djelovanje BT-A na znojne žlijezde od onoga na motornoj ploči (3–6 mjeseci).

Klinička primjena BT-A

Nekontrolirano širenje botulinum toksina, kao najjačeg otrova u prirodi, uzrokuje paralizu mišića, dijela autonomnih funkcija i smrt, ako se ne liječi. Međutim, pokazalo se da je moguće vrlo male količine BT-A injicirati u sasvim određeni mišić ili parasimpatički inervirani organ i tako postići reverzibilnu, ali razmjerno dugotrajnu denervaciju koja može biti klinički vrlo korisna.

Medicinski pripravci. Od svih sedam serotipova botulinum toksina, za sada se u terapiji rabe dva, i to tip A (Botox®, Botox Cosmetic® Allergan, SAD; Dysport®, Ipsen, UK; Xeomin®, Merz, Njemačka), i tip B (Myoblock®, Elan Pharmaceuticals, SAD). Potentnost im je izražena u internacionalnim jedinicama (i.j.), pri čemu jedna jedinica odgovara količini toksina koja nakon intraperitonealne primjene prouzroči smrt 50% miševa (1 i.j. Botoxa® odgovara 0,048 ng BT-A). Između različitih komercijalnih pripravaka BT-A postoje određene razlike. Tako jednoj jedinici Botoxa® po potentnosti odgovaraju 3–4 jedinice Dysporta®, a za razliku od ova dva komercijalna pripravka koji sadržavaju BT-A u obliku kompleksa veličine 900 kDa, najnoviji pripravak Xeomin® sadržava samo biološki aktivni dio BT-A veličine 150 kDa.

Indikacije za primjenu BT-A

Indikacije za kliničku primjenu BT-A opisane su na tablici 2. Povoljno djelovanje BT-A, injiciranog u ekstraokularne mišiće u pacijenata sa strabizmom, prvi je opisao Scott početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća.[28] Pokazalo se da u određenih tipova strabizma terapija s BT-A značajno smanjuje potrebu za kirurškom korekcijom. Djelotvornost i sigurnost terapije s BT-A u pacijenata s blefarospazmom pokazana je dvostruko slijepim pokusom kontroliranim placebom iz 1987. godine.[29] Učinak BT-A nastupio je unutar 5 dana od injiciranja u *m. orbicularis oculi*, a trajao je 3–4 mjeseca.

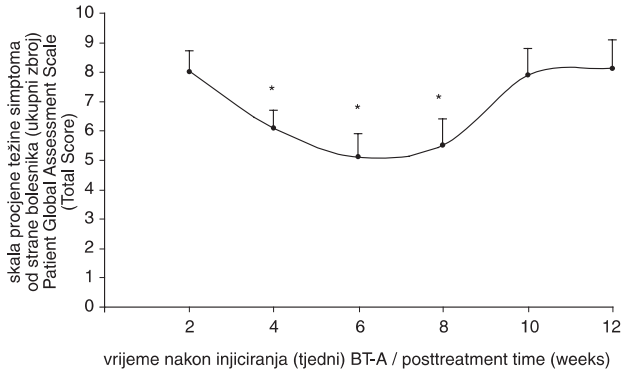
Lokalna primjena BT-A pokazala se djelotvornom i sigurnom i u liječenju hemifacijalnog spazma (»periferna distonija«) primarnog, ali i sekundarnog oblika – nastalog zbog kompresije ili iritacije facijalnog živca, a karakteriziranog nevoljnim, unilateralnim, nepravilnim toničkim ili kloničkim kontrakcijama mišića inerviranih facijalnim živcem.[30]

Terapijska primjena BT-A je za navedene poremećaje odobrena 1989. godine od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA – Food and Drug Administration).

Tsui i sur. prvi su 1986. godine u kontroliranim uvjetima pokazali djelotvornost primjene BT-A u liječenju cervikalne distonije ili spastičkog tortikolisa, najučestalijeg oblika fokalne distonije.[31] Distonija je treći po učestalosti poremećaj pokreta u čovjeka. Zahvaća sve dobne skupine, posebice radno aktivnu populaciju, a bez mogućnosti djelotvorne medikamentne terapije. Primjena BT-A značajno je utjecala na kvalitetu života ovih bolesnika i radnu sposobnost. Istraživanje Relje i suradnika[32] pokazalo je da se statistički značajno olakšanje simptoma cervikalne distonije, navedeno od samih bolesnika, bilježi četvrtog tjedna nakon injiciranja BT-A, a traje tijekom slijedeća 4 tjedna (slika 3). Najveći broj otvorenih, kao i kontroliranih studija ispitivanja djelotvornosti BT-A u cervikalnoj distoniji odnosi se

Tablica 2. *Klinička primjena BT-A (odobrena i neodobrena – u fazi ispitivanja) te tip neurona odgovoran za djelovanje*
Table 2. *Clinical use of BT-A (approved and off-label) and type of neuron associated with the effect*

	Odobrena /Approved	Tip neurona /Type of neuron
Strabizam[28] /Strabismus		Motoneuroni /Motoneurons
Fokalne distonije: /Focal dystonias	Blefarospazam[29] /Blepharospasm Cervikalna distonija[31,32,33,34] /Cervical dystonia	Motoneuroni /Motoneurons
Hemifacijalni spazam[30] /Hemifacial spasm		Motoneuroni /Motoneurons
Kozmetička primjena – bore[35,36] /Cosmetics-facial lines		Motoneuroni /Motoneurons
Dječja cerebralna paraliza[37,38] /Cerebral palsy in children		Motoneuroni /Motoneurons
Autonomni poremećaji /Autonomic disorders	Primarna aksilarna hiperhidroza[43,45] /Primary axillary hyperhidrosis	Autonomni /Autonomic
	Neodobrena /Off-label	
Ostale fokalne distonije Other focal dystonias	Laringalna[39] Laryngeal Profesionalne[40] Professional	Motoneuroni /Motoneurons
Esencijalni tremor ruku[42] /Essential tremor of hands		Motoneuroni /Motoneurons
Spastičnost: /Spasticity	Multipla skleroza[41] /Multiple sclerosis	Motoneuroni /Motoneurons
Autonomni poremećaji: /Autonomic disorders	Fokalna hiperhidroza[44] /Focal hyperhydrosis Hipersalivacija[46,47] /Hypersalivation Hiperlakrimacija[48] /Hyperlacrimation Freyev sindrom[49] /Frey's syndrome	Autonomni /Autonomic
Gastrointestinalni poremećaji: /Gastrointestinal system disorders	Ahalazija[52,53] /Achalasia Analne fisure[54,55] /Anal fissurae Spazam rektalnog sfinktera[56,57] /Anismus	Autonomni /Autonomic
Urološki poremećaji: /Urological disorders	Neurogena hipereaktivnost mjehura i inkontinencija[59,60] /Neurogenic bladder hyperactivity and incontinence Benigna hiperplazija prostate[61] /Benign prostate hyperplasia Vaginizam[62] /Vaginismus	Autonomni /Autonomic
Bolna stanja: /Pain conditions	Bol u distonija[63] /Painful dystonias Miofascijalna bol[64] /Myofascial pain Piriformni sindrom[65] /Pyriformis syndrome Kronična bol donjeg dijela leđa[66] /Chronic low back pain Tenzijska glavobolja[67–69] /Tension headache	Motoneuroni /Motoneurons Senzorni? /Sensory neurons?
	Migrena[70,71] /Migraine Neuropatska bol[72] /Neuropathic pain Intersticijski cistitis[73] /Interstitial cystitis	Senzorni? /Sensory?



Slika 3. *Smanjenje težine simptoma u bolesnika s cervikalnom distonijom mjereno kvantitativnom skalom od samih bolesnika (tzv. Patients Global Assessment Scale – GAS).*
* p<0,05 (modificirano prema Relja i Klepac 2002)[32]
Figure 3. *Decrease of symptoms in patients with cervical dystonia measured by the Patients Global Assessment Scale (GAS).*
* p<0.05 (modified according to Relja and Klepac 2002)[32]

na istraživanje neželjenih učinaka, kao i ograničenja terapije toksinom, ali i načine i mjesta injiciranja, djelotvorne doze te trajanje učinka.[33,34] Primjena BT-A u liječenju cervikalne distonije odobrena je od FDA 2000. godine.

Odabir i identifikacija mišića za primjenu BT-A u liječenju raznih oblika fokalnih distonija najvažniji su preduvjet uspješnosti terapije. Potrebno je naglasiti da je to simptomatska terapija fokalnih distonija, odnosno nekontrolirane mišićne kontrakcije. U prosjeku, injiciranje BT-A u liječenju fokalnih distonija ponavlja se svaka 3–4 mjeseca. Za sada, nije dovoljno jasno da li nastup i trajanje učinka BT-A ovisi o dozi, obliku spasticiteta i sl.

BT-A (Botox® Cosmetic, Allergan, SAD) odobren je za primjenu u kozmetičke svrhe 2002. godine, i to samo za smanjenje intenziteta »frown lines« između obrva. Osim toga, danas se primjenjuje i za smanjenje izraženosti facijalnih bora te za korekciju asimetrije lica zbog ozljeda frontalnog ili drugih ogranaka facijalnih živaca.[35,36]

Primjena BT-A odobrena je u više od 40 zemalja, uključujući europske zemlje i Kanadu (u SAD-u nije odobrena) u terapiji spastičnosti kod dječje paralize. U 70–82% djece je nakon intramuskularnog injiciranja BT-A primijećena redukcija spastičnosti, smanjena je bolnost, a značajno je povećana kvaliteta života pacijenata.[37,38]

Uspješnost terapije s BT-A ispituje se i u drugih oblika fokalnih distonija[39,40] te kod spasticiteta u multiple skleroze,[41] kod pacijenata s esencijalnim tremorom ruku[42] i sl.

U kliničkoj primjeni BT-A bitno su novi pokušaji uporabe toksina radi učinaka na autonomne kolinergične živce, ponajprije u različitih sekretornih poremećaja, kao što su hiperhidroza dlanova,[43] stopala[44] ili aksila,[45] hipersalivacija,[46,47] hiperlakrimacija.[48] U multicentričnom pokusu kontroliranom placebom kod 145 ispitanika s primarnom aksilarnom hiperhidrozom, za što je primjena BT-A i odobrena od FDA 2004. godine, intradermalno injiciranje BT-A (100–200 i.j.) smanjuje sekreciju znoja iz apokrinih aksilarnih znojnih žlijezda oko šest puta.[45] Intradermalna primjena BT-A u ljudi ne mijenja veličinu, niti broj tubula znojnih žlijezda, tj. ne dovodi do njihove atrofije, za razliku od atrofije mišića do koje dolazi nakon intramuskularnog injiciranja toksina, ali se značajno smanjuje lumen tubula.[17] Djelovanje može trajati do godinu ili dvije od injiciranja jedne doze BT-A.[38] Intraparotidno injiciranje BT-A (15–30 i.j.) značajno smanjuje hipersalivaciju kod djece s cerebralnom pa-

ralizom te kod parkinsoničara.[46,47] Novija klinička opažanja upućuju na moguće povoljno djelovanje BT-A u rijetkih poremećaja, poput Freyeva sindroma,[49] facijalne kromhidroze,[50] ali i kod simptoma u pacijenata s rinitisom.[51]

Neke kliničke studije su pokazale da bi se različiti gastrointestinalni poremećaji, kao što su ahalazija[52,53] i druga spastična stanja ezofagusa, kronične analne fisure,[54,55] opstipacija kod spazma rektalnog sfinktera[56,57] mogli uspješno liječiti lokalnim injiciranjem BT-A.

U novije vrijeme sve je više dokaza o djelotvornosti lokalne terapije s BT-A kod različitih genitourinarnih poremećaja praćenih povećanom spastičnošću sfinktera, kao što su neurogena inkontinencija uzrokovana hiperrefleksijom detruzora,[58–60] benigna hipertrofija prostate[61] te vaginizam.[62]

Mehanizam djelovanja toksina u navedenih poremećaja povezan je s privremenom kemodenervacijom perifernih kolinergičnih živčanih završetaka na neuromuskularnoj vezi ili autonomnome živčanom sustavu. Još nije jasno je li ulazak toksina u stanicu uvjetovan njezinom aktivnošću, što bi imalo za posljedicu brži nastup djelovanja BT-A u kliničkim stanjima povećane živčane aktivnosti. Međutim, u ljudi paralitičko djelovanje BT-A injiciranog izravno u kontrahirani mišić nastupa tek nakon nekoliko dana (5–7), dok pri trovanju hranom simptomi botulizma nastupaju najčešće 12 do 72 sata nakon konzumiranja kontaminirane hrane (u nekim slučajevima može proći i više dana). Nakon primjene u zdravi mišić pokusnih životinja, BT-A uzrokuje paralizu 12–24 sata nakon injiciranja.[15] Je li riječ o razlikama između vrsta ili različitoj brzini nastupa djelovanja na zdravi i bolesni mišić za sada je teško objasniti te je očita potreba za dodatnim istraživanjima.

Treba spomenuti da se tijekom posljednjih godina povećava broj nalaza o povoljnom djelovanju BT-A kod različitih bolnih stanja koja prate spasticitet, kao npr. u distonija,[63] miofascijalnog spazma,[64] piriformisnog sindroma,[65] boli mišićno-koštanog podrijetla,[66] ali i u boli koje nisu praćene povećanom mišićnom kontrakcijom. Tako danas postoje opažanja da BT-A djeluje u bolesnika s kroničnom tenzijskom glavoboljom,[67–69] migrenom,[70,71] neuropatskom boli,[72] te u intersticijskom cistitisu[73] (tablica 2). Međutim, ovi antinociceptivni učinci nisu posredovani kolinergičnim živcima i njihov mehanizam nastanka je u vrlo ranim fazama istraživanja[74–76] pa ih nećemo prikazati u ovome preglednom članku.

Trajanje učinka BT-A

Kliničke su studije pokazale da, nakon jednokratne primjene, BT-A djeluje dugotrajno (3–6 mjeseci nakon intramuskularnog davanja, a i do 18 mjeseci nakon intradermalne primjene kod hiperhidroze). Mehanizmi dugotrajnog djelovanja, kao i razlike u trajanju, ovisno o mjestu primjene i indikaciji, nisu dovoljno jasni. Prema jednim pretkliničkim istraživanjima, duljina učinka je posredovana dugotrajnim zadržavanjem aktivnih proteolitičkih jedinica BT-A u neuronima,[77] međutim, riječ je o mjesecima. Prema drugima, dugotrajno djelovanje BT-A posljedica je različite brzine stvaranja novih funkcionalnih SNAP-25 proteina.[78] Novija su istraživanja pokazala da fragmenti SNAP-25_A, nastali cijepanjem 9 aminokiselina na SNAP-25 s BT-A, ulaze u interakcije s ostalim SNARE proteinima, međutim, ta veza nije funkcionalna i ne uzrokuje egzocitozu, nego se oblikuju dugotrajno nefunkcionalni kompleksi koji onemogućuju pristup i preuzimanje funkcije novostvorenim molekulama SNAP-25.[79] Ukratko, iako postoji više pretpostavki, još nema konačnog objašnjenja dužine djelovanja BT-A – koja je glavni razlog njegove kliničke primjene.

Za sada se ne može objasniti ni prestanak djelovanja, tj. sudbina biološki aktivnoga kratkog lanca BT-A u presinaptičkoj stanici. Mogućnosti kao što su transport kratkog lanca duž aksona ili njegova moguća proteoliza u citosolu ili lizosomima zahtijevaju dodatna istraživanja.

Sigurnost terapije s BT-A

Metaanaliza učinjena na 2 309 ispitanika (iz 36 kontroliranih, randomiziranih studija primjene BT-A u različitim terapijskim indikacijama, kao što su distonija, hiperhidroza, glavobolja, cerebralna paraliza i dr.) upozorila je na sigurnost i podnošljivost terapije s BT-A.[80] Nuspojave blagog do srednje jakog intenziteta bile su zastupljene u oko 25% pacijenata tretiranih s BT-A te u 15% ispitanika kontrolne skupine. Nuspojave su bile kratkotrajne, nesistemske, a najčešće je prijavljena lokalna mišićna slabost okolnih mišića, vjerojatno nastala zbog difuzije toksina s mjesta primjene.[80] Tako je najčešća nuspojava primjene BT-A kod blefarospazma i strabizma ptoza vjeđa i obrva, dok je disfagija najčešća kod liječenja tortikolisa. Međutim, postoje zabilježeni slučajevi sistemskih nuspojava karakteriziranih simptomima blagog botulizma,[81] a pokazano je, također, da BT-A uzrokuje smanjenje srčanog ritma.[82]

Stvaranje antitijela zabilježeno je u 3–10% pacijenata, a najčešće se događa u pacijenata injiciranih visokim dozama, kao i kod čestih reinjiciranja, i to u intervalima manjim od 3 mjeseca te kod dugotrajne terapije s BT-A.[83]

Zaključak

BT-A, uzročnik botulizma i jedna od najotrovnijih tvari u prirodi, u posljednjih je 20-ak godina postao vrijedno terapijsko sredstvo u stanja karakteriziranih povećanom mišićnom kontrakcijom. Mehanizam terapijskog, kao i toksičnog djelovanja je isti, tj. inhibicija lučenja acetilkolina na perifernim kolinergičnim živčanim završecima. Međutim, još uvijek postoji mnogo bitnih pitanja na koja istraživanja nisu uspjela odgovoriti. Neka od njih uključuju mehanizme ulaska toksina u organizam i prolaska kroz endotelne barijere, identifikaciju veznih mjesta na membranama neurona, zatim prestanak djelovanja toksina te sudbinu biološki aktivnog kratkog lanca u presinaptičkom neuronu. Najveća zagonetka je još uvijek dužina djelovanja, koja je i najvažniji temelj kliničke primjene BT-A.

LITERATURA

1. *Anonimno.* Botulism. WHO Fact Sheet No. 270:2002.
2. *Turton K, Chaddock JA, Acharya KR.* Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. Trends Biochem Sci 2002;27:552–8.
3. *Dolly O.* Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache 2003;43:S16–S24.
4. *Lacy DB, Stevens RC.* Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. J Mol Biol 1999;291(5):1091–104.
5. *Working Group on Civilian Biodefense.* Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 2001;285: 1059–70.
6. *Brett MM, Hallas G, Mpamugo O.* Wound botulism in the UK and Ireland. J Med Microbiol 2004;53:555–61.
7. *Ahsan CR, Hajnoczky G, Muktar M, Maksymowych AB, Simpson LL.* Visualisation of binding and transcytosis of botulinum toxin by human intestinal epithelial cells. J Pharmacol Exp Ther 2005;315(3):1028–35.
8. *Simpson LL.* Identification of the major steps in botulinum toxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:167–93.

9. *Schocken-Iturrino RP, Carneiro MC, Kato E, Sorbara JO, Rossi OD, Gerbasi LE.* Study of the presence of the spores of *Clostridium botulinum* in honey in Brasil. FEMS Immunol Med Microbiol 1999;24: 379–82.
10. *Chin J, Arnon SS, Midura TF.* Food and enviromental aspects of infant botulism in California. Rev Infect Dis 1979;1:692–7.
11. *Maselli RA, Bakshi N.* Botulism. Muscle Nerve 2000;23:1137–44.
12. *Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C.* Neurotoxins affecting neuroexocytosis. Physiol Rev 2000;80:718–38.
13. *Dong M, Yeh F, William H i sur.* SV2 Is the Protein Receptor for Botulinum Neurotoxin A, Published online March 16 2006; 10.1126 / science. 1123654 (Science Express Reports)
14. *Montecucco C, Schiavo G, Pantanp S.* SNARE complexes and neuroexocytosis: how many, how close? Trends Biochem Sci 2005;30:367–72.
15. *de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO.* Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(6):3200–5.
16. *Carroni P, Schneider C, Kiefer MC, Zapf J.* Role of muscle insulin-like growth factors in nerve sprouting: suppression of terminal sprouting in paralyzed muscle by IGF-binding protein 4. J Cell Biol 1994;125 (4):893–902.
17. *Swartling C, Naver H, Pihk-Lundin I, Hagforsen E, Vahlquist A.* Sweat gland morphology and periglandular innervation in essential palmar hyperhidrosis before and after treatment with intradermal botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 2004;51:739–45.
18. *Rohrbach S, Olthoff A, Laskawi R, Giefer B, Gotz W.* Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:1045–50.
19. *Wen WD, Yuan E, Hou YP, Song YF.* Experimental studies for botulinum toxin type A on allergic rhinitis in the rat. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2004;39(2):97–101
20. *Ellies M, Laskawi R, Tormahlen G, Gotz W.* The effect of local injection of botulinum toxin A on the parotid gland of the rat:an immunohistochemical and morphometric study. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58:1251–6.
21. *Ellies M, Schutz S, Quondamatteo F, Laskawi R.* Immunohistochemical investigations of the influence of botulinum toxin A on the immunoreactivity of nNOS in the parotid gland of the rat. J Oral Maxillofac Surg 2006;64(3):397–401.
22. *Doggweiler R, Zermann D-H, Ishigooka M, Schmidt RA.* Botox-induced prostatic involution. Prostate 1998;37:44–50.
23. *Chuang YC, Huang CC, Kang HY i sur.* Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. J Urol. 2006;175:1158–63.
24. *Smith CP, Franks ME, McNeil BK i sur.* Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. J Urol 2003;169:1896–900.
25. *Sand J, Nordback P, Arvola P, Porsti I, Kalloo A, Pasricha P.* Effect of botulinum toxin A on the sphincter of Oddi: an in vivo and in vitro study. Gut 1998;42:507–10.
26. *Jones OM, Moore JA, Brading AF, Mortensen NJ.* Botulinum toxin injection inhibits myogenic tone and sympathetic nerve function in the porcine internal anal sphincter. Colorectal Dis 2003;5(6):552–7.
27. *Tsuboi M, Furukawa Y, Kurogouchi F, Nakajima K, Hirose M, Chiba S.* Botulinum neurotoxin A blocks cholinergic neurotransmission in the dog heart. Jpn J Pharmacol 2002;89:249–54.
28. *Scott AB.* Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus.Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:734–70.
29. *Jankovic J, Orman J.* Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1987;37(4):616–23.
30. *Wang A, Jankovic J.* Hemifacial spasm: clinical correlates and treatments. Muscle Nerve 1998;21:1740–7.
31. *Tsui J, Elisen A, Stossel A, Calne D.* Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet 1986;2:245–7.
32. *Relja M, Klepac N.* Botulinum Toxin Type A Improves Life Quality and Rehabilitation in Painful Cervical Dystonia. U: Battistin L, Dam M, Tonin P, ur. Proceedings of the 3rd World Congress in Neurological Rehabilitation. Venice; 2002, str. 111–4.
33. *Jankovic J.* Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov Disord 2004;19:S109–S115.
34. *Costa J, Espirito-Santo C, Borges A i sur.* Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev 2005;1: CD003633.
35. *Carruthers A, Carruthers J.* Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides. Dermatol Clin 2004;22(2):137–44.
36. *Benedetto AV.* The cosmetic uses of botulinum toxin type A. Int J Dermatol 1999;38:641–55.
37. *Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R.* Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. Pediatr Drugs 2003;5:11–23.
38. *Wasiak J, Hoare B, Wallen M.* Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD003469.
39. *Courey MS, Garrett CG, Billante CR i sur.* Outcomes assessment following treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:819–22.
40. *Djebbari R, du Montcel S-T, Sangla S, Vidal JS, Gallouedec G, Vidailhet M.*Factors predicting improvement in motor disability in writer's cramp treated with botulinum toxin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:688–91.
41. *Lamotte D, Thoumie P.* Multiple sclerosis and botulinum toxin. Ann Readapt Med Phys 2003;46:299–302.
42. *Brin MF, Lyons KE, Doucette J i sur.* A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology 2001;56:1523–8.
43. *Saadia D, Voustianiouk A, Wang AK i sur.* Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis. Randomized, single-blind, two-dose study. Neurology 2001;57:2095–9.
44. *Naumann M, Jost W.* Botulinum toxin treatment of secretory disorders. Mov Disord 2004;19Supp l 8:137–41.
45. *Naumann MK, Lowe NJ.* Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2002;147:1218–26.
46. *Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM i sur.* Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. Pediatr Neurol 2002;27:18–22.
47. *Pal PK, Calne DB, Calne S i sur.* Botulinum toxin A as a treatment for drooling saliva in PD. Neurology 2000;89:1659–63.
48. *Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT.* Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. Br J Ophthalmol 2002;86(1):43–6.
49. *Arad-Cohen, Blitzer A.* Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndome. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:237–40.
50. *Matarasso SL.* Treatment of facial chromhidrosis with botulinum toxin type A. J Am Acad Dermatol 2005;52:89–91.
51. *Unal M, Sevim S, Dogu O, Vayisoglu Y, Kanik A.* Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Acta Otolaryngol 2003;123 (9):1060–3.
52. *Schiano TD, Parkman HP, Miller LS i sur.* Use of botulinum toxin in the treatment of achalasia. Dig Dis 1998;16:14–22.
53. *Martinek J, Siroky M, Plottova Z, Bures J, Hep A, Spicak J.* Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. Dis Esophagus 2003;16(3):204–9.
54. *Arroyo A, Perez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R.* Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. Am J Surg 2005;189:429–34.
55. *Thornton MJ, Kennedy ML, King DW.* Prospective manometric assessment of botulinum toxin and its correlation with healing of chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 2005;48(7):1424–31.
56. *Ron Y, Avni Y, Lukovetski A i sur.* Botulinum toxin type-A in therapy of patients with anismus. Dis Colon Rectum 2001;44(12):1821–6.
57. *Albanese A, Maria G, Bentivoglio A i sur.* Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. Mov Disord 1997;12: 764–6.
58. *Jost WH, Naumann M.* Botulinum toxin in neuro-urological disorders. Mov Disord 2004;19Supp18:142–5.
59. *Schurch B, de Seze M, Denys P i sur*. Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol 2005;174:196–200.
60. *Grosse J, Kramer G, Stohrer M.* Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol 2005;47:653–9.
61. *Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB.* Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. Urology 2005;66(4):775–9.
62. *Ghazizadeh S, Nikzad M.* Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. Obstet Gynecol 2004;104(5):922–5.
63. *Jankovic J, Schwartz K.* Botulinum toxin injections for cervical dystonia. Neurology 1990;40(2):277–80.
64. *Lang AM.* A preliminary comparison of the efficacy and tolerability of botulinum toxin serotypes A and B in the treatment of myofascial pain syndrome: a retrospective, open-label chart review. Clin Ther 2003;25 (8):2268–78.
65. *Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK.* Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. Am J Phys Med Rehabil 2002;81(10):751–9.
66. *Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B.* Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized double blind study. Neurology 2001;56:1290–3.

67. *Relja M.* Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. Eur J Neurol 1997;4:S71–S73.
68. *Rollnik JD, Tannerberger O, Schubert M, Schneider U, Dangler R.* Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: double-blinded placebo-controlled study. Headache 2000;40:300–5.
69. *Relja M, Telarovic S.* Botulinum toxin in tension-type headache. J Neurol 2004;25:I/12–I/14.
70. *Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM.* Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123(6):669–76.
71. *Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A.* Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2004;24 (10):838–43.
72. *Klein AW.* The therapeutic potential of botulinum toxin. Dermatol Surg 2004;30:452–5.
73. *Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB.* Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 2004;64:871–5.
74. *Bach-Rojecky L, Relja M, Lackovic Z.* Botulinum toxin type A in experimental neuropathic pain. J Neural Transm 2005;112:215–9.
75. *Bach-Rojecky, Lackovic Z.* Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of the carrageenan and capsaicin induced pain. Croat Med J 2005;46:55–62.
76. *Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR.* Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. Pain 2004;107(1–2): 125–33.
77. *Foran PG, Mohammed N, Lisk GO i sur.* Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E and F compared with the long lasting type A. J Biol Chem 2003;278:1363–71.
78. *Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C.* Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. Neurosci Lett 1998;256:135–8.
79. *Meunier FA, Lisk G, Sesardic D, Dolly JO.* Dynamics of motor nerve terminal remodeling unveiled using SNARE-cleaving botulinum toxins: the extent and duration are directed by the sites of the SNAP-25 truncation. Mol Cell Neurosci 2003;22:454–66.
80. *Naumann M, Jankovic J.* Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin 2004;20:981–90.
81. *Bhatia KP, Münchau A, Thompson PD i sur.* Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:90–3.
82. *Meichsner M, Reichel G.* Effect of botulinum toxin A and B on vegetative cardiac innervation. Fortschr Neurol Psychiatr 2005;73(7):409–14.
83. *Borodic G, Johnson E, Goodnough M i sur.* Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. Neurology 1996;46:26–9.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Klinika za psihološku medicinu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Institut za psihosomatsku medicinu Zagreb

organiziraju

PRVI HRVATSKI PSIHOTERAPIJSKI KONGRES
Izazovi psihoterapije u stoljeću uma

Zadar, Falkensteiner, Club Borik
22.—25. svibnja 2008.

Okvirne teme: Biološke osnove psihoterapije • edukacija u psihoterapiji • istraživanje u psihoterapiji • psihosomatika i liaison psihoterapija • psihoterapijski pristup djeci i adolescentima • dugotrajna psihoterapija • psihoterapija i farmakoterapija • psihoterapija kod različitih psihičkih poremećaja • psihoterapija žalovanja i kriznih stanja • uloga psihoterapije u obiteljskoj medicini • etički i pravni aspekti psihoterapije • psihoterapija i umjetnost • psihoterapija i mediji • zavist u psihoterapiji.

Rok za prijavu sažetaka: 1. ožujka 2008.

Tehnički organizator: Danijela Ćurčić, Penta d.o.o., A. Hebranga 20/I, 10 000 Zagreb
tel. 01/4553 290, fax. 01/4553 284, mob. 091 4553 290,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr, web: www.penta-zagreb.hr

Kontakt: Prof. Barbara Kalenić, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/2388 752, fax. 01/2335 818,
e-mail: bkalenic@kbc-zagreb.hr, web: www.ipsm.hr

NIKOLA TESLA I U MEDICINI

NIKOLA TESLA IN MEDICINE, TOO

BRANKO HANŽEK, ZVONIMIR JAKOBOVIĆ*

Deskriptori: Slavne osobe – povijest; Elektricitet – povijest; Elektroterapija – povijest; Hrvatska

Sažetak. U ovom smo radu, služeći se primarnim i sekundarnim izvorima, prikazali onaj segment djelovanja Nikole Tesle koji je našao primjenu i na području medicine. Osobita pozornost posvećena je izvođenju Teslinih pokusa u srednjoškolskoj nastavi čime se upućuje na popularizaciju Teslina rada te promptnost prihvaćanja njegovih otkrića na području Hrvatske. Teslina istraživanja izazvala su velik interes u ovdašnjoj akademskoj zajednici, a njegovi su se pokusi ponavljali i uvodili u nastavu. Istaknuto je da je Teslin interes bio prije svega usmjeren na fiziku i elektrotehniku, bez osobnih pretenzija zadiranja u biomedicinska istraživanja. Ipak, njegova su istraživanja pridonijela približavanju i prožimanju ovih dvaju područja utirući put medicinskoj fizici, osobito rendgenologiji i visokofrekvencijskoj elektroterapiji.

Descriptors: Famous persons – history; Elecricity – history; Electric stimulation therapy – history, Croatia

Summary. Using primary and secondary sources we have shown in this paper the influence of Nikola Tesla's work on the field of medicine. The description of his experiments conduced within secondary-school education programs aimed to present the popularization of his work in Croatia. Although Tesla was dedicated primarily to physics and was not directly involved in biomedical research, his work significantly contributed to paving the way of medical physics particularly radiology and high-frequency electrotherapy.

Liječ Vjesn 2007;129:415–419

Nikola Tesla rođen je u ponoć 10. srpnja 1856. u ličkom selu Smiljanu blizu Gospića, od majke Đuke (Georgine) rođ. Mandić i oca Milutina Tesle, pravoslavnog paroha. Osnovnu školu polazio je od 1862. do 1866. Školu je započeo u Smiljanu, a završio u Gospiću, kamo su se preselili Teslini nakon tragične smrti Nikolina starijeg brata Dane. Od 1866. do 1870. Nikola Tesla pohađa nižu realnu gimnaziju u Gospiću, a od 1870. do 1873. polazi u Rakovcu kod Karlovca realku i tu maturira 1873. godine. Preboljevši koleru i nakon što je dobio stipendiju uprave Vojne krajine, Tesla se 1875. godine upisuje na Visoku politehničku školu u Grazu. Ova je škola imala tradiciju od 1811. godine. Nakon odslušane dvije školske godine (1875/76. i 1876/77.) i premda je bio izvrstan učenik, Tesla je 1878. godine napustio Graz, ne završivši treću godinu studija, zbog gubitka stipendije. Tesla je namjeravao nastaviti studij u Pragu 1880. godine, no kako mu je u međuvremenu umro otac, ne upisuje se na Praško sveučilište, već samo pohađa predavanja iz fizike i više matematike te proučava literaturu iz knjižnica. Prvo zaposlenje dobio je u Budimpešti 1881. Zaposlio se kao crtač (inženjerski) u brzojavno-inženjerskom odsjeku ministarstva. Od 1882. do 1884. radi u Parizu na održavanju Edisonovih elektrana. Godine 1884. odlazi u Ameriku i 1891. postaje državljanin SAD-a, gdje nakon dugogodišnjega plodonosnog rada umire 7. siječnja 1943. u sobi na 33. katu hotela New Yorker u New Yorku. Najmanje dva puta posjetio je Europu i rodni kraj (1889. i 1891/92. godine). Urna s njegovim pepelom prenesena je 1956. iz Amerike u Beograd, gdje se i danas čuva u Muzeju Nikole Tesle.[1]

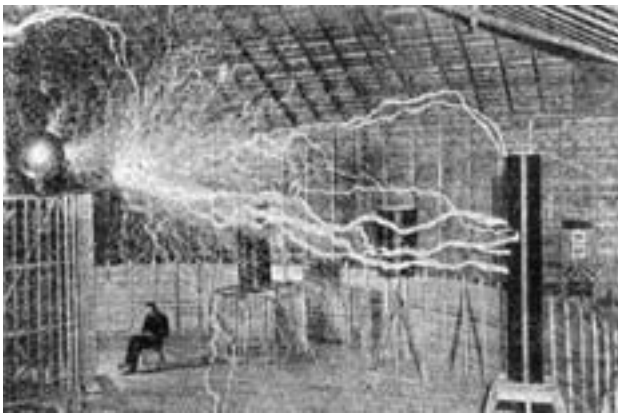
Ideje koje su Teslu dovele do važnih izuma sustava višefaznih izmjeničnih struja obuzele su ga već na Tehničkoj visokoj školi u Grazu u razdoblju 1875.–1878. Njihovu je realizaciju postigao tek u svom laboratoriju u SAD-u desetak godina kasnije. U razdoblju od 1881. do 1884. godine, radeći kao inženjer u Pešti, Parizu i Strasbourgu, Tesla je otkrio šire mogućnosti izmjeničnih struja u višefaznim sustavima, kod kojih se dobivao učinak okretnoga magnetskog polja. Otkriće tog polja rezultiralo je praktičnom primjenom izmjenične struje u izradi raznih vrsta elektromotora i generatora. Do pojave Teslina transformatora bez željezne jezgre, područje visokofrekvencijskih struja bilo je nepoznato. Teslini transformatori našli su primjenu u bežičnom radioprijenosu, a davali su i veoma visoke napone. Njegova istraživanja na području visokofrekvencijskih struja značajno su utjecala na razvoj telekomunikacija (prvo radija, a poslije televizije). Mnogi Teslini uređaji bili su namijenjeni poboljšanju rasvjete. Tesline fluorescentne cijevi u titrajnim krugovima visokih frekvencija davale su veoma jaku svjetlost, a neke se i danas rabe za rasvjetu (neonska rasvjeta). U tehničkom pogledu važan je i Teslin izum turbine kod koje je rotor koji se sastoji od planparalelnih ploča s veoma malim međusobnim razmakom, pokretan spiralnim mlazom fluida. Turbina radi na osnovi adhezije fluida i ploča te viskoznosti fluida.[1]

Za svoja je otkrića i patente Tesla dobio brojna priznanja te bio pozvani predavač pred uglednim stručnim i znanstvenim društvima u Europi i Americi. Napisao je 73 članka u različitim časopisima. U literaturi Teslu navode kao preteču pojedinim otkrićima, primjerice otkriću elektrona, radio-

* **Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti** (dr. sc. Branko Hanžek), **Leksikografski zavod Miroslav Krleža** (dr. sc. Zvonimir Jakobović)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. B. Hanžek, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest prirodnih i matematičkih znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb, Ante Kovačića 5, e-mail: bhanzek@hazu.hr

Primljeno 18. lipnja 2007., prihvaćeno 8. siječnja 2008.



Slika 1. *Tesline visokofrekvencijske i visokonaponske struje u pokusu izvedenom u Coloradu (1899.), preuzeto iz Pejnović D, 1927*[10]

Figure 1. *Tesla's high frequency and high voltage in experiment made in Colorado, from Pejnović D, 1927*[10]

veze, rendgenskih zraka, radara, elektronskog mikroskopa, akceleratora čestica, kozmičkoga zračenja, inducirane radioaktivnosti i lasera.[2] Uz Zagrebačko sveučilište, Tesli su počasne doktorate podijelili Sveučilište Columbia (1894.), bečka Visoka tehnička škola (1908.), Beogradski univerzitet (1926.), praška Visoka tehnička škola (1936.), Poitiersovo sveučilište (1937.), Visoka tehnička škola u Grazu (1937.), Pariško sveučilište (1937.), Politehnička škola u Bukureštu (1937.), Sveučilište u Grenobleu (1938.), Sofijsko sveučilište (1939. – doktorat iz fizike), Sveučilište u Brnu. Proglašen je počasnim članom HAZU (ondašnje JAZU) 1896. godine, redovitim članom Srpske akademije nauka u Beogradu (1937.), počasnim članom Američkog filozofijskog društva u Philadelphiji (1896.), New yorške akademije znanosti (1907.), dobitnik je zlatne Edisonove medalje (1916.), dobitnik je medalje Johna Scotta (1934.), a stekao je i počasni magisterij (M.Sc.) na Sveučilištu u Yaleu (1894.).[3]

U njegovu je čast nazvana jedinica za gustoću magnetskog tijeka (katkad zvanog magnetskom indukcijom; znak *B*). Jedinica tesla (znak T) definirana je omjerom jedinice magnetskog tijeka *veber* (Wb) i jedinice ploštine *četvorni metar* (m^2), tj. $T = Wb/m^2$.[4]

Jedan krater na Mjesecu na nevidljivoj strani nazvan je 1966. Teslinim kraterom, uz već »naše« kratere posvećene A. Mohorovičiću, R. J. Boškoviću i L. Brenneru (Š. Gopčeviću). Teslinim je imenom nazvan i asteroid koji sada nosi naziv (2244) *Tesla*, a otkrio ga je 1952. srpski astronom Milorad Protić.[1]

Odjek i priznanje Teslina rada u Hrvatskoj: počasni doktorat Sveučilišta u Zagrebu

Na drugoj redovitoj sjednici Savjeta Tehničkog fakulteta koja je održana 26. svibnja 1926. jednoglasno je odlučeno: *da se Nikoli Tesli, kao licu zaslužnu od strane Sveučilišta Kraljevine SHS u Zagrebu dade titula počasnog doktora tehničkih znanosti*. Nakon što je odluka potvrđena 28. svibnja 1926. dokumentom br. 843/1926. poslana je obavijest Rektoratu, koji se očitovao 21. lipnja 1926. dokumentom br. 2115–1926. U dokumentu koji je potpisao tadašnji rektor Zagrebačkog sveučilišta prof. dr. Drago Perović (1888–1968) zabilježeno je da je Savjet Sveučilišta na svojoj sjednici od 2. lipnja. 1926. jednoglasno prihvatio zaključak Savjeta Tehničkoga fakulteta da se Nikola Tesla promovira u čast doktora tehničkih znanosti *honoris causa*, jednoglasno na znanje.[1]



Slika 2. *Preslik diplome Sveučilišta u Zagrebu – gradus doctoris honoris causa u području tehničkih znanosti Nikoli Tesli (izvornik: Muzej Nikole Tesle u Beogradu), preuzeto iz Hanžek B, Franz-Štern, 2006*[1]

Figure 2. *Fotocopy of diploma of the University of Zagreb gradus doctoris honoris causa in area of techical science to Nikola Tesla (original: Museum of Nikola Tesla in Belgrade), copyright Hanžek B, Franz-Štern, 2006*[1]



Slika 3. *Prijevod latinskog teksta diplome o počasnom doktoratu s obrazloženjem kratice označene *, slika preuzeta iz Hanžek B, Franz-Štern, 2006*[1]

Figure 3. *Translation of Latin text of honor Ph. D. diploma with explanation of simbol *, picture taken from Hanžek B, Franz-Štern, 2006*[1]

Javnosti je bilo poznato samo to da je svečana promocija uručenja diplome počasnog doktora tehničkih znanosti bila održana u Zagrebu 29. lipnja 1926. godine. Tesla joj osobno nije nazočio, već mu je ova diploma naknadno uručena. Tako je u knjizi doktorâ Sveučilišta, koja se u Rektoratu vodi od prvog doktorata godine 1877., navedeno ime i podaci o počasnom doktoru Nikoli Tesli bez njegova potpisa.[1] Kao ilustraciju u ovom radu prikazujemo preslike same diplome *honoris causa* i dokumenata vezanih uz postupak dodjele počasnog naslova (slika 2). Priložen je i prijevod latinskog izvornog teksta na hrvatski jezik (slika 3). Slike su preuzete iz članka Nikola Tesla – počasni doktor Sveučilišta

u Zagrebu objavljenog u Sveučilišnom vjesniku i navedenog u literaturi pod rednim brojem 1.

Milan Čalogović (1878–1945), profesor Građevinskog odjela Tehničkog fakulteta sa Sveučilišta u Zagrebu obavijestio je pismom iz New Yorka 10. kolovoza 1926. Tehnički fakultet istog Sveučilišta da je 6. kolovoza 1926. godine uručio Nikoli Tesli diplomu i pisma rektora i dekana. Na kraju obavijesti prof. Čalogović moli da se pismo o predaji diplome proslijedi rektoru Sveučilišta u Zagrebu. Taj je dokument s izvornikom usuglašen 31. kolovoza 1926. godine. Istog dana dopisom broj 1256/1926 Tehnički fakultet obavijestio je Rektorat Sveučilišta u Zagrebu da dostavlja pismo profesora Milana Čalogovića kojim javlja da je Nikoli Tesli osobno uručio diplomu počasnog doktora tehničkih znanosti i privatni list poslan od rektora. Iz prijamnog pečata Rektorata utvrđeno je da je Rektorat navedeni dopis primio 21. IX. 1926. pod brojem 4019, i to s jednim prilogom.[1]

Životopis Nikole Tesle i njegov utjecaj na području fizike i elektrotehnike višestruko su istraživani, posebice u posljednje vrijeme kada se obilježavala 150. obljetnica njegova rođenja. Manje pozornosti se, međutim, posvetilo Teslinu utjecaju na područje medicine. Stoga ćemo služeći se primarnim i sekundarnim izvorima, kao i neobjavljenim podacima, u ovom radu prikazati ovaj segment njegova utjecaja i rada. Prvi put se objelodanjuju opisi pokusa u srednjoškolskoj nastavi koji su, vrlo kratko vrijeme poslije samog Tesle, načinjeni u Hrvatskoj. Oni su povezani s Teslinim važnim otkrićima koja su kasnije našla primjenu i u medicini.

Teslini doprinosi medicini

Malobrojni autori na području Hrvatske bavili su se segmentom Teslina rada koji ima svoju primjenu u medicini.[5,6,13] U recentnom članku Igora Salopeka i Gordane Žauhar *Teslini doprinosi medicini*[5] objavljena je i slika Teslina transformatora za stvaranje visokofrekvencijskih i visokonaponskih tzv. *Teslinih* struja, pa je taj članak bio jedno od polazišta ovomu pregledu. Primjena *Teslinih* struja našla je svoje mjesto u medicinskoj dijatermiji. Teslin transformator iz 1908. godine proizveden u tvrtki za proizvodnju učila Max Kohl iz Chemnitza danas se čuva u Zavodu za fiziku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Navodno je taj uređaj (učilo) nabavljen za nastavu fizike u Mornaričkoj akademiji u Rijeci, gdje je fiziku predavao Peter Salcher (1848–1928). Medicinskom je čitateljstvu Salcher poznat kao pionir u izvođenju i demonstracijama svojih pokusa nakon Röntgenovih otkrića (Stella Fatović-Ferenčić: Otkriće rendgenskih zraka kao model usvajanja znanstvenih spoznaja u Hrvatskoj. Medicina 1995; 31/32: 81–84). Poznato je da se Tesla dopisivao s liječnicima W. J. Duganom i S. H. Monellom nalazeći zajednički jezik s njima u vezi s područjem elektroterapije. Jednako tako dobro je poznato da se Teslin uređaj za liječenje visokofrekvencijskim strujama, s početka 20 st., čuva u Muzeju Nikole Tesle u Beogradu. Prikazana je i snimka lubanje koju je načinio Tesla 1896. godine, učinjena uz pomoć rendgenskog zračenja. Jednako je tako poznato da se Tesla dopisivao i s Röntgenom.[5] Istaknuto je i Teslino opažanje pojave elektrografije (obris slike predmeta položenog na fotoploču koja se nalazi u visokofrekventnom električnom polju). Danas se ta pojava naziva Kirilianovom fotografijom. Teslin patent ozonizatora proizvodila je njegova tvrtka *(Tesla Ozone Company),* a uređaji su se prodavali liječnicima. Tesla je konstruirao i vibrator koji je rabio za smanjenje osjećaja umora u nožnim mišićima.[5]

Kao dopunu spomenutom članku ističemo da je *Tesline* struje njegovim transformatorom proizvodio profesor Mile Cindrić (1869–1939) već 1902., godine na gimnaziji u Sušaku kao prvi u srednjoškolskoj nastavi u Hrvatskoj. Članak o tim pokusima izašao je u Nastavnom vjesniku pod nazivom: Nekoliko pokusa s Teslinim strujama.[8] Mile Cindrić bio je od 19. listopada 1895. do kraja šk. godine 1905/06. profesor fizike na Riječkoj gimnaziji, koja je 1896. godine preseljena na Sušak. Ovdje je bio čuvar fizikalne zbirke i kao takav je za kabinetsku zbirku naručivao Röntgenovu cijev, Teslin instrumentarij, aparat za električne valove.[7] Cindrić je na Rijeci prvi put vidio eksperimente s električnim valovima, koji je nabavljenom aparaturom izvodio profesor riječke Mornaričke akademije Peter Salcher.[7] Pri pokusima s Teslinim strujama, koji su se mogli izvoditi s malenim i jeftinim aparatima što ih je imala fizikalna zbirka sušačke gimnazije, uz transformator potrebno je posjedovati Ruhmkorffov induktor koji nabija leydensku bocu koja se oscilatorno ispražnjuje. Cindrić je istaknuo da su neki autori s njemačkoga govornog područja već 1894., 1897., 1898., 1899. i 1900. izvodili pokuse s Teslinim strujama malenim i jeftinim aparatima koji se isto tako mogu naći i u fizikalnim zbirkama hrvatskih srednjih škola.[8] Po svemu sudeći Cindrić je pokuse izvodio na svoj način drugačije od izvođenja ovih pokusa u objavljenoj literaturi. On se služio Ruhmkorffovim induktorom, leydenskim bocama i Teslinim transformatorom. Dakle, nakon što je induktor nabio leydenske boce, one su se oscilatorno ispraznile čime je dobivena visoka frekvencija, dok je visoki napon dobiven s pomoću velikog broja namotaja vodiča Teslina transformatora. Konačno, na krajevima navoja elektricitet se izbijao u zrak u obliku sjajnih traka, poput plamena. Cindrić opisuje i pokus u kojem je spojena mjedena kugla s jednim krajem zavojnice transformatora, dok je drugi kraj zavojnice spojen sa zemljom. Nasuprot kugli stajao je na izoliranom stativu šiljak spojen s elektroskopom. U drugom je pokusu umjesto kugle postavljena mjedena ploča. Opisan je i pokus sa sfernom kuglom u čijoj je blizini kovna pločica, a kugla je udešena kao što je prije navedeno. Cindrić opisuje i pokus u kojem se dva elektroskopa u isti tren nabiju suprotnim elektricitetima te napokon pokus u kojem je na jednom kraju zavojnice spojen okrugli Hertzov rezonator, a drugi kraj zavojnice spojen je sa zemljom. Sve je spojeno tako da se između velikih mjedenih kugli može napraviti razmak za iskru. Pri pogodnom razmaku dobiju se iskre dugačke i do 5 mm.[8] Ti pokusi ovako izvedeni imaju fizikalno didaktičku ulogu, a u medicinskom smislu mogu djelovati kao demonstracija neškodljivosti budući da se osoba koja izvodi pokuse nalazi u blizini svih navedenih uređaja.

Ladislav Stjepanek (1874–1951), prvi redoviti profesor teorijske fizike na Mudroslovnom fakultetu u Zagrebu, izvodio je 1905. godine u fizikalnoj predavaonici Kraljevske realne gimnazije u Zagrebu pokuse s izmjeničnim strujama brze izmjene i velike napetosti po Tesli. Stjepanek je istaknuo da se pokusi Teslinim strujama u školama rijetko spominju.[9] Prije pokusa objasnio je pojam električne indukcije, pojam transformacije struje iz baterije s pomoću induktora i pojam oscilatornog izbijanja leydenske boce. Brzu izmjenu dobio je Stjepanek tako što je induktorom transformirao baterijsku struju pa je potom nabijao leydensku bocu. Jedan pol zavojnice induktora spojio je na unutrašnjoj strani leydenske boce, a drugi pol spojio je s vanjštinom boce. Boca se izbijala preko iskrišta. Stjepanek je naglasio da kod izmjenične struje dolazi do pojave impedancije za razliku od običnog otpora koji dolazi kod stalnih struja. Veliki napon

dobio je tako što je izmjeničnu struju vodio od boce do Teslina transformatora. Ondje je u zavojnici dobio struju visoke izmjene (frekvencije) i velikog napona. Stjepanek je pokusom pokazao velike iskre koje je dobio izbijanjem struje u zemlju, ali preko površine staklene ploče koja je posuta prahom od magnezija. Prikazao je i pokus s Geisslerovim i Crookesovim cijevima koje su intenzivno svijetlile kada bi ih približio kovinskoj kugli spojenoj s jednim polom transformatora, dok je drugi pol spojen sa zemljom. Na kraju tog predavanja s pokusima Stjepanek je ispraćen povicima »Živio!« uz obećanje prisutnih pedesetak profesora fizike da će i oni izvoditi te pokuse u školama koje imaju te aparate, a predloženo je također da se ovi pokusi uvrste i u srednjoškolske udžbenike.[9]

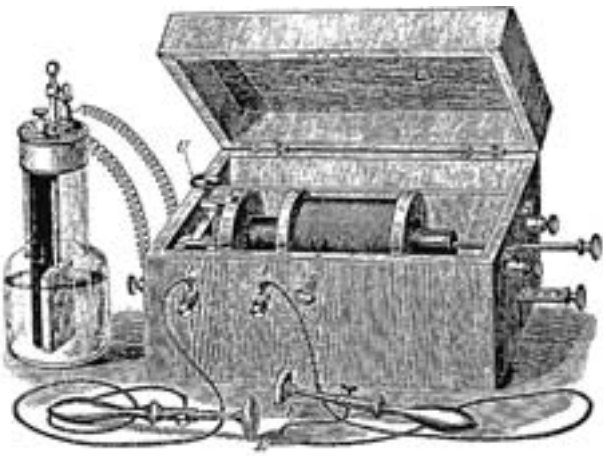
Prema Dušanu Pejnoviću,[10] fizičaru koji je (zauzimanjem prvoga sveučilišnog profesora Vinka Dvořáka) kao prvi stručnjak počeo raditi u Fizikalnom kabinetu Mudroslovnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Tesla je tumačio i fiziološke učinke visokofrekvencijskih struja dopuštajući dva učinka: koncentraciju struje na površini tijela *(skin effect)* i djelovanje tkiva kao sustav kondenzatora. U predavanju iz 1891. Tesla je iznio da struje visokih frekvencija griju izolirano ljudsko tijelo. On je na sebi izvodio pokus s frekvencijom 700 000 Hz (podatak koji je Pejnović prenio iz jedne publikacije S. Bokšana), propuštao struju te frekvencije kroz svoje tijelo i tumačio da je ljudsko tijelo kao niz kondenzatora. Pejnović ističe da su za fiziološke učinke visokofrekvencijskih struja bila odlučna prethodna Nernstova istraživanja iz 1897. godine.[10] Neosjetljivost na struje nije zato što bi visokofrekventna struja prolazila samo površinom, već iz stanične strukture organizma slijedi da fiziološki učinci nužno zavise od frekvencije. Ti učinci iščeznu čim promjene koncentracije na staničnim membranama, potaknute strujom, postanu neznatne. Promjene su to neznatnije što struja brže mijenja svoj smjer kod iste jakosti promjenljive struje.

U sveučilišnim predavanjima iz eksperimentalne fizike na tadašnjem Filozofskom fakultetu (magnetizam i elektricitet) koja su objavljena 1936. godine dočaravao je Stanko Hondl (1873–1971) između ostaloga magnetizam i elektricitet pokusima povezanim s Teslom. U tim predavanjima Hondl govori o Ruhmkorffovu induktoru i pokazuje odlike vrsnog eksperimentalca. To se vidi iz rečenice da se isprekidana struja u prvoj uzvojnici *ad oculos* može pokazati oscilografom. Kao eksperimentalac Hondl tumači da dobivena krivulja nije vjerna slika titranja struje jer je zrcalo veliko pa je petlja oscilografa troma. Uzme li se petlja s manjim zrcalom, dobit će se vjernija slika, ali će slika biti neoštra. Stoga se ovakva krivulja fotografira. Predavao je i o Teslinim strujama visoke napetosti i visoke frekvencije, koristeći se Teslinim transformatorom. Teslinim strujama se Hondl poslužio kod Teslina eksperimenta impedancije. Pokusom se pokazuje da struja lakše ide kroz žarulju nego kroz luk bakrene žice, iako je u žarulji veći Ohmov otpor, ali je zato impedancija luka velika. Kod Teslina transformatora izvedeni su pokusi gdje je na izlasku iz transformatora velik napon od 100 000 V uhvaćen rukom bez posljedica, dok je drugi pokus pokazao da se taj kraj dotakne lakom cijevi, pa ona svijetli. Predavao je također i o primjeni Teslinih struja (d´arsonvalizacija) naglasivši da se taj način liječenja tada (1936) nije mnogo cijenio. Hondl je također izveo Tesline eksperimente, kod kojih se dobiju vruće iskre koje mogu upaliti drvo, papir itd. Bitno je da pri tom bude velik broj iskri, tj. da su iskre što češće, a nije bitno da bude veliki napon. Stoga mu je za pokus služilo Wienovo iskrište.[11]

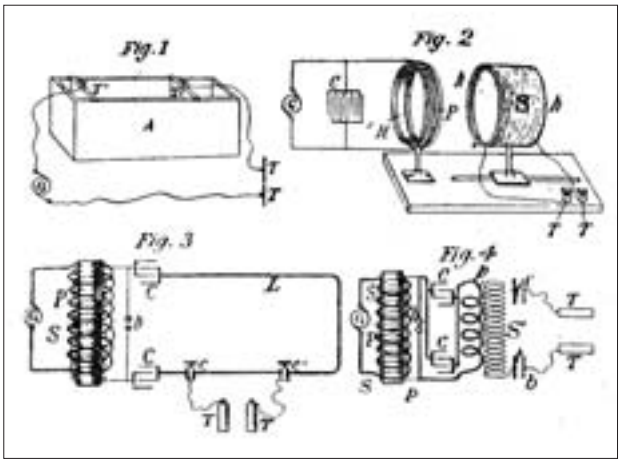
O Teslinim doprinosima medicini pisao je i Mario Filipi koji u svojoj knjizi navodi da je moguće postići i elektroanesteziju.[6] Prema navodima ovog autora Tesla je u garderobi jednog kazališta u New Yorku instalirao uređaj s visokofrekventnim strujama koji je uklanjao tremu glumaca uoči nastupa, a predlagao je čak i stimuliranje strujom djece u školama. Pri razvoju aparata za primjenu visokofrekventnih struja naišao je na efekt podrhtavanja neke ravne ploče postavljene preko aparata koji proizvode visokofrekventnu struju. Taj je njegov izum dobrovoljno ispitao glasoviti pisac Mark Twain koji je nakon nekoliko minuta provedenih na podrhtavajućoj platformi žurno sišao s platforme, jer je aparat navodno utjecao na poticanje pražnjenja crijeva.

Teslin doprinos elektroterapiji

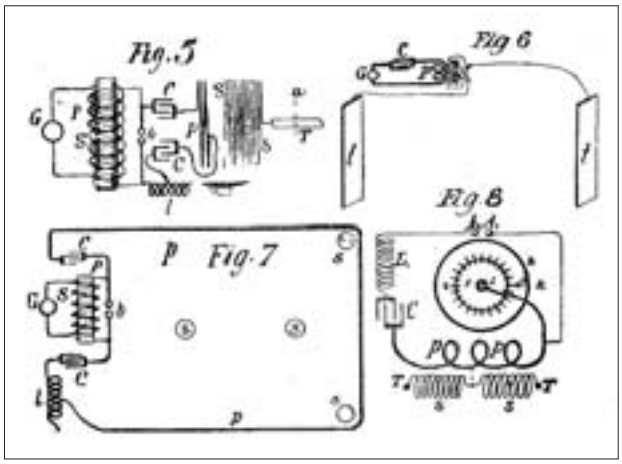
Elektroterapija izmjeničnim strujama počela je sredinom 19. st., primjenom elektromehaničkoga Ruhmkorffova induktora (1851. god. – slika 4). Kako se induktor osnivao na Faradayevoj elektromagnetskoj indukciji, slijed impulsa je nazvan *faradejskim strujama*, a terapijski postupak *faradi-*



Slika 4. *Ruhmkorffov induktor za medicinsku primjenu (80-ih godina 19. stoljeća)*
Figure 4. *Ruhmkorrf inductor for medical usage (eighteen-eighties)*



Slika 5. *Teslini izvorni nacrti oscilatora s iskrištem za elektrofiziološke pokuse; T-T su elektrode za kontakt s bolesnikom*[12]
Figure 5. *Tesla's original drawings of oscillator with sparkles for Elektrotherapy experiments. T–T are electrodes for contact with patient*[12]



Slika 6. *Teslini izvorni nacrti oscilatora s iskrištem za elektrofiziološke pokuse; t-t su kondenzatorske ploče za stvaranje električnoga polja*[12]
Figure 6. *Tesla's original drawings of oscillator with sparkles for Elektrotherapy experiments. t-t are capacitor plates for making electrical field*[12]

zacijom. Faradejske struje podražuju živce, pa je to bio oblik *elektrostimulacije.*

Opsežan prikaz svojih pokusa s VF strujama dao je sam Nikola Tesla u brojnim javnim predavanjima, a osobito opsežno i pregledno u predavanju za *Američko elektroterapeutsko udruženje* (Buffalo, 13.–15. rujna 1898.), pod naslovom *Visokofrekvencijski oscilatori za elektroterapijske i druge primjene*.[12]

U njemu se Tesla jasno ograničava na istraživanje pojava na živim tkivima, a primjenu za liječenje prepušta liječnicima. U tom predavanju jasno određuje: »Dok liječniku preostaje istraživanje djelovanja na organizme i istraživanje prikladnih postupaka liječenja, elektrotehničaru se nameće istraživanje različitih načina primjene tih struja na tijelo pacijenta.« U objavljenom radu o tom predavanju[12] nalaze se Teslini izvorni nacrti oscilatora s iskrištem za elektrofiziološke pokuse (slika 5. i slika 6). Nadalje podrobno opisuje uređaje, pokuse i njihov rad.[12] Slike 4, 5. i 6. preuzete su iz članka Z. Jakobovića »Tesline VF struje u elektroterapiji« objavljenog u Annual 2006 of the Croatian Academy of Engineering, i navedenog pod red. br. 13 u literaturi.

Zaključak i rasprava

Polazišta ovom članku bili su malobrojni radovi posvećeni Tesli i medicini objavljeni na našem području od onih najranijih iz pera Cindrića, Stjepaneka i Pejnovića objavljenih u prvim dekadama 20. stoljeća[8–10] do novijih objavljenih uglavnom u povodu Tesline obljetnice.[5,6,13]

Postojeće podatke prijašnjih autora dopunili smo u ovom radu onim segmentima njegovih istraživanja koji su imali odjek u medicini i terapiji. Bilo je to vrijeme kada je odjek pozitivizma i znanosti itekako bio važan za razvoj medicine i pojedinih terapijskih metoda. Fizika je u tom smislu počevši od senzacionalnog otkrića rendgenskih zraka, potaknula daljnju isprepletenost tih dvaju područja i dala poticaj daljnjim istraživanjima. U atmosferi napretka i suvremenih znanstvenih odjeka koji su se širili svijetom, područje naše domovine bilo je, bez sumnje, dio Europe u koji su se spremno aplicirala recentna znanstvena postignuća (Fatović-Ferenčić S. Liječnički vjesnik u ozračju rendgenoloških početaka u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 1996; 118:84–85). Izašlo je na vidjelo da su Teslina istraživanja izazvala velik interes u ovadašnjoj akademskoj zajednici, da su se njegovi pokusi ponavljali i štoviše uvodili u nastavu te da su izazvali zanimanje liječnika. Pomak ovoga rada ogleda se u činjenici, s jedne strane, da je Tesla cjelokupnije prezentiran znanstvenoj javnosti, a s druge strane da, iako je bio povezan s medicinom, Tesla liječnicima prepušta istraživanje djelovanja učinaka njegovih izuma, pa su sve kasnije terapije na osnovi njegovih izuma provedene bez njegova osobnog angažmana.[#]

Napomena: *Rezultati ovog rada dio su istraživanja na projektu 101-1012555-2553 financiranom od Ministarstva znanosti, tehnologije i športa RH.*

LITERATURA

1. *Hanžek B, Franz-Štern R.* Nikola Tesla – počasni doktor Sveučilišta u Zagrebu. Sveuč Vjesn 2006;52:74–80.
2. *Paar V.* Nikola Tesla u fizici. Zbornik radova posvećenih 60. obljetnici smrti Nikole Tesle. Zagreb: 2004; str. 35–48.
3. *Anonimno.* Tribute to Nikola Tesla. Nikola Tesla Museum. Beograd: 1961.
4. *Jakobović Z.* Mjerna jedinica *tesla*. Radio HRS 2006;6:22–4.
5. *Salopek I, Žauhar G.* Teslini doprinosi medicini. Acta Med-hist Adriat 2006;4(2):189–98.
6. *Filipi M.* Nikola Tesla ispod paučine. Samobor: Vlastita naklada; 2006.
7. *Pejnović D.* U spomen Mili Cindriću. Nast Vjesn 1940–1941;49:225–7.
8. *Cindrić M.* Nekoliko pokusa s Teslinim strujama. Nast Vjesn 1902;11: 23–32.
9. *Anonimno.* Iz III. društvenog sastanka 8. studenog 1905. Nast Vjesnik 1905–1906;14:320–2.
10. *Pejnović D.* Iz života i rada Nikole Tesle. Nast Vjesnik 1927;25:347.
11. Eksperimentalna fizika (po predavanju prof. dr. Stanka Hondla skripta izradio student Franjo Ožegović). Zagreb 1936; 127–9.
12. *Tesla N.* High frequency oscillator for electro-therapeutic and other purposes (read at the eighth annual meeting of the American Electro-Therapeutic Association, Buffalo, N.Y. Sept 13 to 15 , 1898) – Reprinted in: Nikola Tesla-Lectures Patents Articles. Nikola Tesla Museum, Beograd 1956.
13. *Jakobović Z.* Tesla's high frequency currents in electrotherapy. Ann Croat Acad Eng. Zagreb: Croatian Academy of Engineering; 2007, str. 289–302.

[#] Autori zahvaljuju anonimnim recenzentima na velikom trudu i požrtvovnosti, kao i na korisnim sugestijama

Pisma uredniku
Letters to the Editor

SPECIFIČNA MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE AMEBOM *ENTAMOEBA HISTOLYTICA*

SPECIFIC MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF *ENTAMOEBA HISTOLYTICA* INFECTION

Poštovani gospodine uredniče,

Entamoeba histolytica (*E. histolytica*), uzročnik amebijaze, po procjeni Svjetske zdravstvene organizacije svake godine uzrokuje oko 50 milijuna novih slučajeva infekcije i odgovoran je za 100.000 smrtnih slučajeva svake godine u svijetu. Taj protoozon jedan je od vodećih uzroka smrti od parazitarnih bolesti odmah iza malarije i shistosomijaze.[1] Već je od prvih opisa parazita 1855. godine bilo poznato da velika većina infekcija tom amebom prolazi bez simptoma. Godine 1925. Emil Brumpt je ponudio objašnjenje pretpostavivši postojanje dviju vrsta *Entamoeba* – jedne patogene koju je nazvao *Entamoeba histolytica* i druge apatogene koja nikada ne uzrokuje bolest – *Entamoeba dispar*. Zahvaljujući novim biokemijskim, imunološkim i genetskim spoznajama, Brumptova hipoteza je potvrđena i 1993. godine objavljena je i formalna podjela unutar roda *Entamoeba*.[2] *Entamoeba histolytica* primarno je parazit ljudi. Ovi su ujedno za sada i jedini poznati rezervoar parazita. Mikroorganizam ima dva morfološka oblika: trofozoitni i cistični. Trofozoit (vegetativni oblik) velik je 20–40 μm, ima jednu sferičnu, vezikularnu jezgru, centralno smještenu jezgricu i pravilno poredan kromatin uz jezgrinu membranu. Citoplazma je hijalina, često vakuolizirana, katkad sadržava fagocitirane bakterije i eritrocite. Cista je veličine 10–16 μm, zrela sadržava četiri jezgre također s centralno smještenom jezgricom i pravilno raspoređenim kromatinom.[3] Otporna je na nepovoljne uvjete i može preživjeti mjesecima u vanjskoj sredini. Do infekcije dolazi unosom infektivnog oblika ciste putem kontaminirane hrane, vode ili oralno-analnim spolnim odnošajem. Kliničke značajke infekcije su brojne: asimptomatska kolonizacija, intestinalna infekcija i ekstraintestinalna amebijaza.[4]

Detekcija infekcije amebom *E. histolytica* jedna je od važnih zadaća mikrobiološkog laboratorija. Sve donedavno dijagnostika intestinalne amebijaze oslanjala se na svjetlosnomikroskopski nalaz vegetativnog oblika – trofozoita i cista u nativnom i/ili obojenom preparatu stolice. Međutim zbog niske osjetljivosti i specifičnosti mikroskopije često je dolazilo do izdavanja lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza. Naime, u probavnom sustavu čovjeka mogu biti prisutne i druge, komenzalne amebe (*E. dispar*, *E. hartmanni*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschli*, *Entamoeba moshkovski*) i leukociti koje neiskusnog mikroskopičara mogu zbuniti i navesti na izdavanje lažno pozitivnog nalaza.[3] Morfološko pak razlikovanje *E. histolytica/E. dispar* nemoguće je jer su te dvije amebe morfološki potpuno jednake.[1,5,6] Iako se nekad smatralo da se u citoplazmi trofozoita mogu naći eritrociti, takav nalaz nije patognomoničan za histolitiku. Dijagnostika amebijaze na osnovi pregleda jednog uzorka stolice pokazala se nisko osjetljivom. Zbog toga, prije nego se izda negativan nalaz treba pregledati najmanje tri uzorka stolice. Posljednjih nekoliko godina nove mikrobiološke pretrage učinile su laboratorijsku dijagnostiku amebijaze osjetljivijom i specifičnijom. Samostalno ili u kombinaciji s mikroskopijom, enzimski imunotest (EIA), lančana reakcija polimerazom (PCR), serološke pretrage, kultivacija i izoenzimska analiza (posljednje dvije uglavnom su ograničene na istraživačke laboratorije) pomogle su u rješavanju donedavno nerješivih problema.[3]

Jedna od novijih metoda jest i detekcija antigena protozoa *E. histolytica* enzimskim imunotestom (EIA) iz uzorka stolice. Tijekom životnog ciklusa od entamebe se oslobađaju brojni antigeni. Neki su od njih strukturni, neki funkcionalni, neki specifični su za rod *Entamoeba*, a neki za vrstu.[7] Danas na tržištu postoje dvije skupine testova – *sensu lato* – razlikuju kompleks *E. histolytica/E. dispar* od ostalih protozoa možda prisutnih u probavnom traktu i *sensu stricto* testovi – specifično razlikuju amebu *E. histolytica* od *E. dispar* i ostalih mikroorganizama. Dosadašnja istraživanja i radovi na detekciji antigena metodom EIA iz stolice pokazali su visoku osjetljivost i specifičnost testova.[9–11] Velika prednost detekcije antigena enzimskim imunotestom što ga može izvoditi laboratorijsko osoblje s malo iskustva u dijagnostici infekcije histolitikom. Uspoređujući EIA *sensu lato* i *sensu stricto* sa zlatnim standardom u dijagnostici amebijaze kultivacijom i imunoenzimskom analizom, za EIA *sensu lato* specifičnost iznosi 80%, a osjetljivost 99%, dok za EIA *sensu stricto* osjetljivost iznosi oko 95%, a specifičnost 93%.[9–12]

Kao pomoć u razlikovanju vrste *E. histolytica/E. dispar* moguća je i primjena lančane reakcije polimerazom (PCR). Međutim izvođenje PCR-a zahtijeva skuplju opremu, iskusno osoblje, a i sama pretraga višestruko je skuplja od EIA detekcije antigena u stolici.

Na kraju bismo prenijeli zaključke sa sastanka Svjetske zdravstvene organizacije, Panameričke zdravstvene organizacije i organizacije UNESCO održene 28–29. siječnja 1997. u Meksiku a vezane uz dijagnostiku intestinalne amebijaze:

1. Biokemijski, imunološki i genski podaci upozorili su na postojanje dviju vrsta entameba (*E. histolytica* i *E. dispar*), prije smatranih patogenom i apatogenom vrstom *E. histolytica*. Jedino *E. histolytica* uzrokuje bolest.

2. Kada je dijagnostika bazirana na svjetlosnomikroskopskoj pretrazi stolice, a nađe se cista sumnjiva na histolitiku, zbog nemogućnosti razlikovanja dviju vrsta nalaz se izdaje kao *E. histolytica/E. dispar.*

3. *E. histolytica* trebala bi se dijagnosticirati specifičnim metodama i specifično potvrđena infekcija trebala bi se liječiti.
4. Ako se dijagnosticira kolonizacija amebom *E. dispar,* medikamentno liječenje nije potrebno. U slučaju gastrointestinalnih simptoma trebaju se tražiti drugi uzročnici i uzroci.
5. Ako se dijagnosticira *E. histolytica/E. dispar* u simptomatskog pacijenta, ne treba pretpostavljati da se radi o histolitici, već treba tražiti i druge moguće uzročnike.
6. Ove preporuke vrijede za sve osobe, uključujući muškarce koji imaju spolne odnose s muškarcima, putnike povratnike iz zemalja u kojima je amebijaza endemska bolest, trudnice i osobe inficirane HIV-om.[1]

Usprkos tomu što amebijaza u Hrvatskoj nije velik problem i iako je broj oboljelih u Hrvatskoj nekoliko desetaka slučajeva na godinu, važna je pravodobna i točna mikrobiološka dijagnostika. S tim ciljem, pravilnim odabirom mikrobioloških testova, uzimajući u obzir broj uzoraka i cijenu, EIA detekcija antigena *sensu stricto* iz stolice odlična je metoda za pravodobnu, jednostavnu i specifičnu dijagnostiku intestinalne amebijaze.

Dr. Mario Sviben, dr. Dubravka Horvat-Krejči
Odjel za parazitologiju, Služba za mikrobiologiju,
Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Zagreb

LITERATURA

1. *World Health Organisation.* Amoebiasis. WHO Weekly Epidemiologic Record 1997;72:97–100.
2. *Levine ND, Corliss JO, Cox FEG.* A newly revised classification of the protozoa. J Protozool 1980;27:37–58.
3. *Garcia LS.* Diagnostic medical parasitology. 4. izd. ASM Press; 2001
4. *Petri WA, Singu V.* Diagnosis and management of amebiasis. Clin Infect Dis 1999;29:1117–25.
5. *Clark CG.* Entamoeba dispar, an organism reborn. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991;92:361–4.
6. *Diamond LS, Clark CG.* A redescription of Entamoeba histolytica separating it from Entamoeba dispar. J Eukaryot Microbiol 1993;40:340–4.
7. *McLaughin J, Aley S.* The biochemistry and functional morphology of the Entamoeba. J Protozool 1985;32:221–40.
8. *Dodson JM, Clark CG, Lockhart LA, Leo BM, Schroder JW, Mann BJ.* Comparison of adherence, cytotoxicity and Gal/GalNac lectin structure in Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar. Parasitol Int 1997;46: 225–35.
9. *Haque R, Neville LM, Hahn P, Petri WA.* Rapid diagnosis of Entamoeba infection by using Entamoeba and Entamoeba histolytica stool antigen detection kits. J Clin Microbiol 1995;33:2558–61.
10. *Haque R, Faruque ASG, Hahn D, Lyerly DM, Petri WA.* Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar infection in children in Bangladesh. J Infect Dis 1997;175:734–6.
11. *Jelinek T, Peyerl G, Lösher T, Nothdurft HD.* Evaluation of an antigen capture enzyme immunoassay for detection of Entamoeba histolytica in stool samples. E J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:752–5.
12. *Gonzalez-Ruiz A, Haque R, Aguirre A i sur.* Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive Entamoeba histolytica. J Clin Pathol 1994;47:236–9.

ŠTO NAM DONOSE NOVE OTOPINE ZA PERITONEJSKU DIJALIZU?

NEW FLUIDS FOR PERITONEAL DIALYSIS

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Glavna osmotski aktivna tvar u većini otopina za peritonejsku dijalizu (PD) jest glukoza, dok se laktat rabi kao pufer (za stvaranje niskog pH). Sastav otopine za PD omogućava sterilizaciju toplinom bez karamelizacije glukoze. Iako se prilikom proizvodnje otopina za PD njihov sastav nastoji prilagoditi fiziološkom sastavu tjelesnih tekućina, primjena glukoze u PD otopinama (osobito većih koncentracija s ciljem postizanja značajnije ultrafiltracije) ima štetne učinke na građu i funkciju potrbušnice. Nizak pH otopine za PD može uzrokovati pojavu boli u trbuhu tijekom utoka. Otopine mogu poticati neoangiogenezu i uzrokovati oštećenje mezotelnih stanica.[1] U standardnom procesu proizvodnje otopina za PD, posebno u otopinama s visokom koncentracijom glukoze može doći do stvaranja razgradnih produkata glukoze (RPG).[2] Oni lokalno djeluju toksično na peritonejsku membranu, a nakon apsorpcije u cirkulaciju mogu imati i sistemske biološke učinke.[2] RPG povećavaju lokalnu i sistemsku proizvodnju krajnjih produkata glikozilacije reakcijom aldehidnog oblika glukoze u prisutnost amina ili proteina, a njihovo nakupljanje povezuje se s oštećenjem potrbušnice i krvnih žila.[3] Primjenom novijih generacija PD otopina teži se postizanju fiziološkog intraperitonealnog pH, te smanjenju stvaranja RPG. Novije otopine za PD ne rabe glukozu kao osmotsko sredstvo, biokompatibilne su i nemaju negativni lokalni i sistemski učinak. Alternativne PD otopine koje u sastavu imaju aminokiseline razvijene su s ciljem poboljšanja nutricijskog statusa u pothranjenih bolesnika.

Danas su u R. Hrvatskoj dostupne dvije vrste otopina za PD u kojima se kao osmotsko sredstvo ne rabi glukoza. Prva otopina zove se *Extraneal* (Baxter), a osmotsko sredstvo u otopini je polimer glukoze (7,5% icodekstrin) koji se apsorbira nakon određenog stupnja intraperitonealne hidrolize (krajnji produkt je maltoza). Trenutačno se kao pufer u ovoj otopini rabi laktat, a otopina sadržava bitno manje RPG od uobičajenih PD otopina. Ultrafiltracijska sposobnost ove otopine odgovara kapacitetu PD otopine koja sadržava 2,27% glukoze. Uporabom *Extraneala* moguća je dulja kontinuirana ultrafiltracija zbog smanjene povratne difuzije iz intraperitonealne šupljine u cirkulaciju. Kako veća količina maltoze u cirkulaciji može imati štetan učinak, *Extraneal* se rabi za jednu dnevnu izmjenu, a treba naglasiti i mogućnost razvoja preosjetljivosti.[4] Druga otopina za PD koja je dostupna u nas jest *Nutrineal* (Baxter) u kojoj je osmotsko sredstvo 1,1% aminokiselina, pufer je laktat (40 mmol/l), a kapacitet ultrafiltracije odgovara PD otopini 1,36% glukoze (tablica 1). *Nutrineal* ne sadržava ni RPG i povoljno djeluje

Tablica 1. *Nedostatci i prednosti trenutačno dostupnih otopina za PD s jednostrukim sistemom vrećica*

Table 1. *Shortcomings and advantages of currently available PD solutions, single bag*

	Nedostatci Shortcomings	Prednosti Advantages
Dianeal (Baxter): otopina koja sadržava glukozu i laktat kao pufer /solution containing glucose and lactose as buffer	– mala biokompatibilnost /small biocompatibility – lokalna i sistemska izloženost glukozi /local and systemic glucose exposure – nizak pH/low pH – RPG	– jednostavnost /simplicity – niska cijena /low cost
Extraneal (Baxter): otopina koja sadržava icodextrin i laktat kao pufer /solution containing icodextrin and lactate as buffer	– nizak pH/low pH – jednokratna dnevna uporaba /single daily use – sadržava laktat /contains lactate – moguće reakcije preosjetljivosti /possible hypersensitivity reactions	– održana ultrafiltracija /maintained ultrafiltration – održanje ostatne bubrežne funkcije /preserved residual renal function – zamjena za hipertoničnu otopinu glukoze /substitute for hypertonic glucose solution – smanjena hipoglikemija /reduced hypoglycemia – kratkoročno poboljšanje sistemske hemodinamike /short-term improvement of systemic hemodynamics – poželjni učinci na metabolički profil i strukturu tijela favourable effects on metabolic profile and structure of the body
Nutrineal (Baxter): otopina koja sadržava aminokiseline /solution containing amino acids	– nizak pH/low pH – jednokratna dnevna uporaba /single daily use	– nema RPG/no RPG – očuvanje strukture i funkcije peritonejske membrane /preserved structure and function of peritoneal membrane – poboljšanje prehrambenog statusa /improved nutritional state

Tablica 2. *Nedostatci i prednosti trenutačno dostupnih otopina za PD u višestrukim sistemom vrećica*

Table 2. *Shortcomings and advantages of currently available PD solutions, more than one bag*

	Nedostatci Shortcomings	Prednosti /Advantages
Gambrosol Trio i Balance (Fresenius, Gambro): otopine puferirane laktatom /lactate buffered solutions	– pH sličniji fiziološkom, ali nije neutralan /pH similar to physiological, but not neutral – lokalna i sistemska izloženost glukozi /local and systemic glucose exposure	– niže razine RPG /lower RPG – pH sličniji fiziološkom pH similar to physiological – veća biokompatibilnost /higher biocompatibility
Physioneal (Baxter): otopina s laktatno-bikarbonatnim puferom /solution with lactate-bicarbonate buffer	– lokalna i sistemska izloženost glukozi /local and systemic glucose exposure – mogućnost izloženosti peritoneuma laktatu /possible peritoneal exposure to lactate	– manje RPG/lower RPG – pH sličniji fiziološkom /pH similar to physiological – očuvana obrambena funkcija peritoneuma /preserved peritoneal defense function less pain on inflow – slabije izražena bol prilikom utoka /less pain on inflow
BicaVera (Fresenius): otopina s bikarbonatnim puferom /solution with bicarbonate buffer	– lokalna i sistemska izloženost glukozi /local and systemic glucose exposure	– niže razine RPG /lower RPG – pH sličniji fiziološkom /pH similar to physiological – veća biokompatibilnost /higher biocompatibility – očuvana obrambena funkcija peritoneuma /preserved peritoneal defense function – bolje ispravljanje acidoze /better correction of acidosis

na status uhranjenosti bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi (CAPD).[5] Uporaba ove otopine za PD ograničena je samo na jednu izmjenu na dan zbog potencijalne opasnosti od razvoja simptomatske uremije i acidoze u slučaju pojačane izloženosti (povećana razgradnja bjelančevina).[2,3]

Odjeljivanje pufera (laktat ili mješavina bikarbonat/laktat) od otopine elektrolita i glukoze omogućava pohranjivanje glukoze pri niskom pH, a smanjuje se i njezina razgradnja tijekom dulje pohrane. Zbog pohrane u posebnim vrećicama onemogućeno je taloženje do kojega bi došlo miješanjem bikarbonatnog pufera s magnezijem i kalcijem u istoj otopini.[6] Tvrtke Baxter i Fresenius proizvode sisteme dvostrukih vrećica čime se postiže intraperitonealni pH koji je približan fiziološkomu. U *Physioneal* otopinama (Baxter) rabi se laktatno/bikarbonatni pufer (pH 7–7,4). Budući da izaziva manju bol pri utoku otopine, mješavina bikarbonatno/laktatnog pufera (25 mmol/l bikarbonata s 15 mmol/l laktata) ima prednost pred čistim bikarbonatnim puferom.[1] U *Stay Safe Balance* sistemu (Fresenius), glukoza i elektroliti odvajaju se od laktatnog pufera te se na taj način nakon miješanja postiže neutralan pH. U *BicaVera* sustavu (Fresenius) rabi se čisti bikarbonatni pufer (34 mmol/l), čime se doduše ne postiže fiziološki pH, ali se izbjegavaju potencijalno štetni lokalni učinci koji se pripisuju laktatu. Gambro proizvodi *Gambrosol Trio* (sistem u tri vrećice puferiran laktatom) u kojem je odvojena komponenta hipertonične glukoze i omogućeno miješanje otopina različitih koncentracija, ovisno o konačnoj kombinaciji otopina u pojedinom odjeljku (tablica 2). Kao pufer rabi laktat, ali je pH viši nego u starijim vrstama otopina niske biokompatibilnosti (pH 6,5).

Sistemski učinci novih otopina za PD

Odstranjivanje vode, elektrolita i uremijskih toksina. Učinkovita bubrežna nadomjesna terapija mora omogućiti primjerenu kontrolu ukupne tjelesne vode i soli. Inače dolazi do razvoja hipertenzije i kroničnoga volumnog preopterećenja, s posljedičnom hipertrofijom lijeve klijetke i povećanim pobolijevanjem i smrtnosti od srčano-žilnih bolesti.[7] Kontinuirana ultrafiltracija i očuvanje preostale funkcije bubrega dva su ključna čimbenika u ostvarivanju kontrole nad prometom soli i vode u organizmu. Ostatna bubrežna funkcija omogućava slobodniji unos tekućine, a samim time poboljšava i kvalitetu života bolesnika. Nadalje, ostatna diureza je važna i u transplantaciji bubrega budući da se zadržava funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura.

Rezultati prospektivnih istraživanja pokazali su da je uporaba otopina s icodekstrinom povezana s poboljšanjem sta-

tusa tjelesnih tekućina.[8] Postignuta je bolja kontrola izvanstanične tekućine kao i ukupne tjelesne tekućine, u odnosu na bolesnike u kojih su primjenjivane otopine za PD s visokom koncentracijom glukoze. U dijela bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajuća regulacija vode u tijelu ni uz otopine koje sadržavaju visoki postotni udio glukoze, icodextrin može biti vrlo učinkovit i omogućiti daljnje preživljenje metode zbog poboljšanja ultrafiltracije u bolesnika koji bi inače bili prisiljeni započeti liječenje hemodijalizom zbog odstranjivanja tekućine. Icodekstrin se pokazao boljim i u održavanju preostale diureze. U jednom ranijem članku primjena icodextrina povezana je s bržim gubitkom preostale bubrežne funkcije, ali se poslije utvrdilo da je to bila posljedica dehidracije u maloj podskupini bolesnika.[9] Rezultati najnovijih istraživanja s otopinama za PD koje sadržavaju bikarbonatno-laktatni pufer, nakon 6 mjeseci primjene pokazali su veću neto-ultrafiltraciju od one koja je uobičajena kod primjene otopina za PD koje sadržavaju glukozu.[10] Razgradni produkt glukoze, 3,4-dideoksiglukozon-3-en u biološki relevantnim koncentracijama toksičan je za tubularne stanice bubrega[11] čime bi se mogao objasniti mehanizam gubitka preostale bubrežne funkcije.

Metabolički učinci. Glukoza je glavna osmotski aktivna tvar u standardnim otopinama za PD. Ona »povlači« tekućinu iz organizma u trbušnu šupljinu. Ipak, nemoguće je izbjeći i određeni stupanj apsorpcije glukoze iz otopine za PD u sistemsku cirkulaciju. Zbog toga bolesnici na PD, a posebno oni sa šećernom bolesti imaju lošu kontrolu glikemije[1] i skloni su porastu tjelesne težine. Nakon uvođenja novih otopina za PD (1,36% otopina glukoze i bikarbonatno-laktatni pufer odnosno otopine s icodextrinom i aminokiselinama) postignuta je bolja kontrola glikemije i smanjen je broj epizoda hiperglikemije i hiperinzulinemije.[12] Postoje jasni dokazi da dugotrajna izloženost peritonejske membrane hipertoničnoj koncentraciji glukoze i povećana apsorpcija glukoze dovode do smanjenja ultrafiltracijske sposobnosti peritonejske membrane, dok je hiperinzulinemija jedan od čimbenika srčano-žilnog rizika.[13] Uz to se povezuje sa sistemskim funkcionalnim promjenama na srčano-žilnom sustavu, što za posljedicu ima povećanje udarnog volumena uz značajan hipertenzivni odgovor.[13] Dugoročno, nakupljanje ugljikohidrata rezultira poremećajem metabolizma lipida i razvojem inzulinske rezistencije. Zamjenom hipertonične otopine glukoze icodextrinom ublažavaju se negativni učinci.[14]

Tjelesna težina i građa tijela. Primjena otopina za PD s višim koncentracijama glukoze povezana je s nakupljanjem masnog tkiva i povećanjem suhe tjelesne težine,[8] što je moguće izbjeći primjenom otopine s icodextrinom ili aminokiselinama. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega postepeno propadaju poprečnoprugasti mišići,[15] što je posebno izraženo u bolesnika koji su liječeni CAPD-om.[16] Osim toga, pokazalo se da je u bolesnika kod kojih je CAPD bio metoda prvog izbora došlo do bržeg smanjenja funkcionalne mase mišića u odnosu na bolesnike koji su u početku liječeni HD-om. Radi se o negativnom utjecaju hipertonične otopine glukoze, odnosno pojačanom nakupljanju masnog tkiva. Moguće je da se radi o promijenjenom mišićnom prijenosu signala posredovanih čimbenikom rasta sličnog inzulinu kao odgovoru na hiperinzulinemiju. Primjenom PD otopina koje sadržavaju aminokiseline postiže se bolje mišićno iskorištavanje aminokiselina, a isti učinak postiže se i povećanjem koncentracije serumskih albumina.[17]

Srčano-žilni sustav. Srčano-žilne bolesti vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega. Bolesnici na PD-u skloni su bolestima srčano-žilnog sustava. Tomu dodatno pridonose porast razine leptina u plazmi i relativno smanjenje razine adiponektina.[18] PD otopine s visokim sadržajem glukoze mogu izravno djelovati na otpuštanje adipokina iz masnih stanica, a primjenom alternativnih otopina koje ne sadržavaju glukozu mijenjaju se njihove razine *in vivo*.[19] Kalcifikacijske promjene na krvnim žilama smatraju se važnim čimbenikom rizika srčano-žilne smrtnosti u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem.[20] Istraživanja pokazuju da bolesnici na PD-u imaju manji rizik od nastanka kalcifikacija od bolesnika koji se liječe HD-om.[21] Razlike između ove dvije skupine bolesnika s obzirom na kalcifikate u krvnim žilama proporcionalne su razlikama u krutosti stijenke arterija. Istraživanja čimbenika važnih za razlike u stupnju kalcifikacije pokazala su da je osim vrste dijalize važna i održana sposobnost izlučivanja kalcija. Od velikog značenja za metabolizam kalcija je održavanje preostale funkcije bubrega i kontinuirano uklanjanje kalcija putem potrbušnice (ovisno o volumenu ultrafiltracije), a u tom smislu prednost pred konvencionalnim PD otopinama imaju otopine koje sadržavaju icodekstrin.[22] Jedan od bitnih čimbenika rizika od nastanka kalcifikacija u arterijama su i serumski fosfati. Jednokratna dnevna primjena otopine za PD s aminokiselinama zadovoljava oko 30% dnevnih potreba za bjelančevinama i može bitno smanjiti razinu serumskih fosfata.[23] Sistemski učinci apsorbiranih RPG negativno utječu na srčano-žilni sustav.[24]

Lokalni učinci na peritonejsku membranu

Većina izravnih toksičnih učinaka na potrbušnicu pripisuje se RPG, a ne pH, laktatima niti glukozi. Stvaraju se različiti toksični oblici RPG. Toksični učinci na mezotelne stanice posljedica su izravnog djelovanja RPG, ali i lokalnog stvaranja krajnjih produkata glikozilacije koji se nakupljaju u peritonealnoj membrani, potiču angiogenezu i degenerativne promjene.[24] Primjenom otopina s nižim sadržajem RPG postiže se bolje preživljenje i proliferacija mezotelnih stanica nego primjenom konvencionalnih PD otopina, što dokazuju povišene razine Ca-125 i fibronektina u dijalizatu. Pokazalo se da je primjena *Extraneala* povezana s boljim očuvanjem funkcije potrbušnice, u odnosu na hipertonične otopine glukoze.[8] Postoje podaci koji govore u prilog zaštitnom djelovanju *Nutrineala* na potrbušnicu.[25] Nizak sadržaj RPG u otopinama za PD ima povoljan učinak na smanjenje kronične upale peritoneuma, a povezuje se i s održavanjem bolje funkcije makrofaga.[24] U skupini bolesnika koji su liječeni automatiziranom peritonejskom dijalizom, stopa peritonitisa bila je manja u bolesnika koji su rabili *Physioneal* u odnosu na bolesnike koji su liječeni konvencionalnim otopinama za PD.[26]

Zaključak

Napredak u tehnikama liječenja s pomoću PD i uvođenje novih otopina za PD s neutralnim pH i manjim sadržajem RPG znače bitan napredak u smjeru biokompatibilnosti odnosno dugoročnom očuvanju ultrafiltracijske i funkcijske sposobnosti peritonejske membrane. Nove otopine koje ne sadržavaju glukozu, a imaju niski sadržaj RPG i neutralnog su pH, povoljno utječu na očuvanje funkcije stanica peritoneuma te sigurno i učinkovito ispravljaju acidozu s pomoću fiziološkog pufera. Optimalan terapijski pristup je kombinirana primjena različitih suvremenih, biokompatibilnih PD otopina, a osnovni cilj je smanjiti bol pri utoku, osigurati dobru suradnju s bolesnikom, pojednostavniti tehniku i po-

većati učinkovitost nadomještanja bubrežne funkcije. Time se u značajnoj mjeri poboljšava kvaliteta liječenja i kvaliteta života bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega.

Petar Kes, Nikolina Bašić Jukić,
Ivana Jurić, Željka Mustapić
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. *Jores A. PD.* A biological membrane and a non-biological fluid. U: Peritoneal dialysis today, ur. Ronco C, Dell Aquila R, Rodoghiero MP. Contrib Nephrol 2003;140:1–9.
2. *Bargman JM.* New technologies in peritoneal dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:576–80.
3. *Krediet RT, van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG.* Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 3):16–8.
4. *Cooker LA, Choo CG, Luneburg P i sur.* Effect of icodextrinperitoneal dialysis solution on cell proliferation in vitro. Adv Perit Dial 1999; 15:17–20.
5. *Frampton JE, Plosker GL.* Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. Drugs 2003;63:2079–105.
6. *Chen CJ, Moberly JB, Martis L.* New developments in peritoneal dialysis solutions. Adv Perit Dial 1998;14:116–9.
7. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
8. *Passlick-Deetjen J, Lage C, Jorres A.* Continuous flow peritoneal dialysis: solution formulation and biocompatibility. Semin Dial 2001;14: 384–7.
9. *Asghar RB, Diskin AM, Spanel P i sur.* Influence of convection on the diffusive transport and sieving of water and small solutes across the peritoneal membrane. J Am Soc Nephrol 2005;16:437–43.
10. *Tranaeus A.* A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution-clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. Perit Dial Int 2000;20:516–23.
11. *Justo P, Sanz AB, Egido J i sur.* 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. Diabetes 2005;54:2424–9.
12. *Vychytil A, Fodinger M, Pleiner J i sur.* Acute effect of amino acid peritoneal dialysis solution on vascular function. Am J Clin Nutr 2003; 78:1039–45.
13. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
14. *Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN i sur.* Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwel on parameters of glucose and lipid metabolism. Perit Dial Int 2001;21:275–81.
15. *Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B.* Biološka primjerenost – što to znači? Acta Med Croat 2004;58:1–4
16. *McIntyre CW, Sigrist M, Selby NM.* Functionally significant progressive skeletetal muscle wasting in CKD 4 and CKD 5 (PD and HD) patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:301A.
17. *Delarue J, Maingourd C, Objois M i sur.* Effects of an amino acid dialysate on leucine metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Kidney Int 1999;56:1934–43.
18. *Kim DJ, Oh DJ, Kim B i sur.* The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. Perit Dial Int 1999; 19(Suppl 2):S172–S175.
19. *Furuya R, Odamaki M, Kumagai H i sur.* Beneficial effects of icodextrin on plasma level af adipocytokines in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:494–8.
20. *Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V.* Disturbances of phosphate balance: Hypophosphatemia. Acta Clin Croat 2004;43:67–73.
21. *Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW.* Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2006;21:707–14.
22. *Sigrist M, Bungay P, McIntyre CW.* Determinants of progressive vascular calcification in CKD 4 and 5 patients. J Am Soc Nephrol 2006;17:507A.
23. *Tjiong HL, van den Berg JW, Wattimena JL i sur.* Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1486–93.
24. *McIntyre CW.* Update on peritoneal dialysis solutions. Kidney Int 2007;71:486–90.
25. *Martikainen TA, Teppo AM, Gronhagen-Riska C i sur.* Glucose-free dialysis solutions: inductors of inflammation or preserves of peritoneal membrane? Perit Dial Int 2005;25:453–60.
26. *Dratwa M, Wilkie M, Ryckelynck JP i sur.* Clinical experience with two physiologic bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions in automated peritoneal dialysis. Kidney Int Suppl 2003;88:S105–S113.

CIPROFLOKSACIN i EPILEPSIJA

CIPROFLOXACINE AND EPILEPSY

Poštovani gospodine uredniče,

Upotreba većine antibiotika procijenjena je sigurnom za središnji živčani sustav (SŽS) i njegove funkcije. Kemijske i farmakokinetske posebnosti tih preparata, međutim, mogu izazvati nuspojave u bolesnika s predisponiranim čimbenicima.[1] Upozoravamo na takvu mogućnost prikazom bolesnika kojeg smo nedavno promatrali.

Službenik, star 54 godine, boravio je zbog lijevostrane hemipareze, posljedica reverzibilnog ishemijskog neurološkog ispada u jednom neurološkom odjelu tijekom svibnja 2003. Bolesnik, hipertoničar, pokazivao je u magnetskoj rezonanciju (MR) mozga sitno infarktno područje u desnome parijetalnom režnju. Laboratorijske analize upućivale su na netoleranciju glukoze (glukoza u krvi opetovano između 5,9 i 6,7 mmol/l). Tijek bolesti bio je potpuno regresivan. Pri otpustu bolesniku je preporučen aspirin (100 mg) i atenolol (25 mg), jedanput na dan.

U siječnju 2007. godine bolesniku, inače sklonom upalama mokraćnih putova, bio je propisan ciprofloksacin (CPFX) (500 mg) tablete, 2 puta na dan. Kultura urina pokazivala je prisutnost mikrobne flore osjetljive na taj antibiotik. Ujutro trećega dana uzimanja antibiotika bolesnik je dobio parcijalni epileptički somatomotorni napadaj sa sekundarnom generalizacijom. Terapija CPFX-om u istim dozama bila je nastavljena još pet dana, tijekom kojih je bolesnik imao svakodnevne (3 do 4 puta) čisto parcijalne, ili rjeđe, sekundarno generalizirane epileptičke napadaje. Žalio se na glavobolju, mučninu i povraćanje. Obiteljski liječnik, tumačeći epilepsiju kao posljedicu cerebrovaskularne bolesti, propisao je Primidon (100 mg) 2 puta na dan, uz Apaurin (5 mg), jedanput na dan prije spavanja. Šestoga dana nakon izbijanja epilepsije traženo je mišljenje neurologa, koji je preporučio prekid terapije CPFX-om. Prestanak napadaja epilepsije uslijedio je 36 sati nakon prekida antimikrobnog lijeka. Do današnjeg dana bolesnik je bez epileptičkih napadaja, uzima Apaurin (5 mg), jedanput na dan prije spavanja.

U Hrvatskoj, uz Ciprofloxacin (Ciprinol »Krka« tablete à 500 mg; Ciprobay »Bayer Pharma« tablete à 500 mg; Cipro-

med »Pliva« tablete à 500 mg), fluorokinolon (FK) druge generacije, odobrena su još dva fluorokinolonska antibiotika – norfloksacin i pefloksacin.[2] Ti se antibiotici primjenjuju u raznim medicinskim uvjetima zbog svojega širokog spektra djelovanja i odsutnosti križane rezistencije s drugim nekinolonskim antimikrobnim lijekovima.[3]

Apsorpcija CPFX-a u čovjeka, pri oralnoj primjeni, zbiva se ponajprije kroz duodenum i jejunum. CPFX se odlikuje brzom distribucijom u tkiva i dobrom penetracijom u SŽS. Proteini plazme vežu 20–22% koncentracije CPFX-a, a antibiotik se eliminira iz organizma ponajprije putem bubrega (oko 44,7% koncentracije), bilo glomerularnom filtracijom, bilo dodatnom tubularnom sekrecijom. Prosječan život CPFX-a duži je u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom.[4,5]

Nuspojave CPFX-a događaju se u 5% do 10% slučajeva; slične su onima u ostalih FK; općenito su umjerene i reverzibilne prekidom terapije. One obuhvaćaju živčani, probavni (3,4%) i urinarni sustav, kožu (0,7%), zglobni aparat.[6] Opisani su poremećaj jetrenih funkcija[21] i ozbiljne reakcije preosjetljivosti – fatalni hipersenzitivni vaskulitis.[6]

Neurotoksične nuspojave (0,4–4,4%) ponajprije su blage – tremor, vrtoglavica, tinitus, glavobolja, poglavito migrena i nemir. Opisani su i smetnje vida, ataksija, periferna polineuropatija, poremećaji sna, konfuzija, psihoze akutnog organskog tipa, netolerancija alkohola, katatonija, depresivne i manične slike, »okulogirne krize«, mioklonus, koreja, diskinezije. Akutni ozbiljni živčani ispadi (hemipareza, oštećenje kranijalnih živaca), aseptičke meningealne reakcije spadaju među teške, vrlo rijetke, srećom brzo povratne nuspojave.[6,7] MacLeod opisuje osobito složenu neurotoksičku nuspojavu pri 800 mg CPFX-a na dan u bolesnice s anurijom. Bila je dekorticirana, s devijacijom pogleda udesno, pozitivnim znakom Babinskog lijevo; desnostranom hemianopsijom; bezvoljnim pokretima lica i jezika; automatizmima desne ruke, eholalijom i ehopraksijom. Prekidom antibiotika neurološki se nalaz normalizirao za nekoliko sati. Bolesnica je ostala amnestična za neke događaje tijekom uzimanja CPFX-a.[8]

Literatura bilježi niz prikaza epilepsija pri primjeni CPFX-a u humanoj medicini.[6,7,9–12] U Velikoj Britaniji na 11.477 bolesnika samo je dvoje imalo konvulzije vezane uz CPFX.[13] Drugo istraživanje provedeno u toj zemlji od 1991. do 1996. otkrilo je, međutim, 26 iatrogenih slučajeva epilepsija izazvanih CPFX-om.[14] Slavich i sur. registriraju samo dva slučaja epilepsije od 8861 bolesnika koji je primio taj antibiotik.[10] U 20 pedijatrijskih bolesnika koji su zbog sepse primali 20 mg/kg CPFX-a na dan (10 mg/kg propisan intravenski tijekom 12 sati), jedan je bolesnik s kontroliranom epilepsijom imao još jedan napadaj, dok je drugi bolesnik dobio epilepsiju. Maksimalna koncentracija CPFX-a u tim je bolesnicima bila veća od prosječne.[15] Orr i sur. prikazuju slučaj epilepsije izazvane ukapanjem otopine CPFX-a u uho.[16]

Epileptički napadaji u terapiji CPFX-om obično se javljaju prvoga do sedmoga dana nakon početka terapijskog postupka; sniženjem doza ili prekidom terapije spontano nestaju u roku od 24 sata do 48 sati.[7,13] Trajanje konvulzivnog sindroma izazvanog elektrošokom u bolesnice, slučaj poslijeporođajne depresije, bilo je znatno duže u drugoj primjeni elektrošoka danog trećeg dana uzimanja CPFX, 1 g na dan, zbog urinarne infekcije: 150 umjesto 35 sekundi, koliko je iznosilo vrijeme konvulzije pri prvoj primjeni.[17] Elektroencefalogram 12 zdravih dobrovoljaca kojima je dan CPFX (300 mg) intravenski ostao je uredan.[18]

Prisutnost predisponirajućih čimbenika u bolesnika podupire nastup epilepsije. Ti su čimbenici: uznapredovala dob, arterioskleroza, prijašnje ili skrivene živčane bolesti (tumori mozga, stanja hipoksije, cerebrovaskularna bolest, meningitis, moždani apsces, ozljede mozga), metabolički poremećaji (jetrena i bubrežna insuficijencija), alergija na lijek.[7,19,20] Uloga starenja nije jasno identificirana: opadanje eliminacije lijeka kroz bubrege, poremećaji metabolizma i distribucije lijeka, veća propusnost krvno-moždane barijere?

Epileptički napadaji mogu biti posljedica i predoziranja i istodobnog uzimanja interaktivnih lijekova, među kojima prednjače nesteroidni antireumatski lijekovi (NSAR), poglavito fenbufen.[6,21] Slijede teofilin,[22] trimoksazol, glukokortikoidi, kofein i drugi.[6] CPFX inhibira citokrom P450, koji posreduje u oksidativnom metabolizmu lijekova. To svojstvo može biti odgovorno za toksičnost istodobno uzetih drugih lijekova, sniženjem njihova renalnog klirensa.[23] Klinička zapažanja i eksperimentalna istraživanja pokazuju da je kombinacija CPFX-a i paracetamola, što se nuspojava tiče, sigurnija od one s diklofenakom. Prepoznavanje tih, danas vrlo dobro definiranih predisponirajućih uvjeta, smanjuje rizik od epilepsija.[24] Epilepsija se, međutim, može pojaviti i u pojedinca bez prethodne sklonosti konvulzivnome sindromu.

Epilepsija u terapiji CPFX-om posljedica je sposobnosti tog antibiotika da prelazi kroz krvno-moždanu barijeru i direktno djeluje na receptore u SŽS-u.[25] To se djelovanje izražava ili inhibicijom gamaaminobutirne kiseline (GABA) ili primarnom ekscitacijom N-metil-D-aspartat i adenozin (NMDA) receptora.[7] Direktno vezanje CPFX-a na GABA--receptore sprječava sponu prirodnog liganda GABA na njezin receptor, što rezultira sniženjem konvulzivnoga praga i stimulacijom neuronskih populacija u SŽS-u u disponiranih pojedinaca.[7] Među fluorokinolonskim antibioticima CPFX se nalazi na trećem mjestu ljestvice intenziteta inhibicije GABA-receptora; inhibicijski učinak ovisan je o dozi.[26]

Propisivanje CPFX-a u terapiji urinarnih infekcija nije rijetko. Boerema i sur. upravo u takvih bolesnika s tom terapijom bilježe veću incidenciju neurotoksičnih nuspojava.[27]

Zaključno, u prikazanog bolesnika odgovornost CPFX za epilepsiju je potpuno prihvatljiva. Kronološki, bolesnik nije imao epilepsiju do uvođenja CPFX-a u terapiju; epilepsija nestaje nakon prekida uzimanja lijeka. Semiološki, bolesnik, hipertoničar, slučaj je cerebrovaskularne bolesti, predisponirajući čimbenik za epilepsiju u terapiji tim antimikrobnim lijekom. Moguće interakcije između CPFX-a i acetilsalicilne kiseline te atenolola, lijekovi koje bolesnik godinama uzima, pomnim pregledom literature nismo mogli dokumentirati.

prof. dr. sc. Dubravka Šepić-Grahovac,
prof. emer. Juraj Sepčić
Poliklinika »Interneuron«
dr. Tanja Grahovac
Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet i KBC Rijeka
dr. sc. Olivio Perković
Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet i KBC Rijeka

LITERATURA

1. *Hantson Ph, Léonard F, Maloteuax J M, Mahieu P*. How epileptogenic are the recent antibiotics? Acta Clin Belg 1999;54:80–87.
2. *Vrhovac B, Reiner Ž.* Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-Ekon 2000;307–309.

3. *Oates JA, Wood AJ.* Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:384–394.
4. *Nix DE, Schentag JJ.* The quinolones: an overview and comparative appraisal of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharmacol 1988;28:169–178.
5. *Lettieri JT, Rogge MC, Kaiser L i sur.* Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(5):993–996.
6. *Stahlmann R, Lede H.* Safety overview. Toxicity, adverse effects and drug interactions. U: Andriole VT, ur. The Quinolones. 3. izd. San Francisco: Academic Press; 2000, str. 397–453.
7. *Norrby SR.* Central nervous system toxicity. U: Hooper DC, Rubinstein E, ur. Quinolone antimicrobial agents. 3. izd. Washington: ASM Press; 2003, str. 461–465.
8. *MacLeod W.* Case report: severe neurologic reaction to ciprofloxacin. Can Fam Phys 2001;47:553–555.
9. *Schacht P, Arcieri G, Branolte J, i sur.* Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. Infection 1988;16(Suppl 1): 29–43.
10. *Slavich I, Gleffe RF, Haas EI.* Grand mal epileptic seizures during ciprofloxacin therapy. J Am Med Assoc 1989;261:558–559.
11. *O'Mahony MS, Fitzgerald MX.* Cystic fibrosis and seizures. Lancet 1991;338:259.
12. *Bader MB.* Role of ciprofloxacin in fatal seizures. Chest 1992;101: 883–884.
13. *Ball P, Tillotson G.* Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. Drug Saf 1995;13(6):343–358.
14. *Committee on Safety of Medicines.* Convulsions due to quinolone antimicrobial agents. Curr Probl 1991;32.
15. *Lipman J, Gous AG, Mathivha LR i sur.* Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? Intensive Care Med 2002;28(4):493–500.
16. *Orr CF, Rowe DB.* Eardrop attacks: seizures triggered by ciprofloxacin eardrops. Med J Aust 2003;178(7):343.
17. *Kisa C, Yildirim SG, Aydemir C i sur.* Prolonged electroconvulsive therapy seizure in a patient taking ciprofloxacin. J El Conv Ther 2005;21(1): 43–44.[49]
18. *Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G i sur.* Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic safety and effect on electroencephalogram. Chemotherapy 1987;33:448–451.
19. *Tattewin P, Messiaen T, Pras V i sur.* Confusion and general seizures following ciprofloxacin administration. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2712–2713.
20. *Bagon JA.* Neuropsychiatric complications following quinolone overdose in renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1337.
21. *Davies BI, Maesen PV.* Drug interactions with quinolones. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 5):S1983–S1990.
22. *Parent M, Le Bel M.* Meta-analysis of quinolone-theophylline interactions. Drug Intell Clin Pharm 1991;25:191–194.
23. *Pea F, Furlanut M.* Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. Clin Pharmacokinet 2001;40(11):833–868.
24. *Wallace KL.* Antibiotic-induced convulsions. Crit Care Clin 1997;13: 741–762.
25. *Gootz TD, Brighty E.* Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. U: Andriole VT, ur. The quinolones. San Francisco: Academic Press; 1998, str. 29–80.
26. *LeBel M.* Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. Pharmacotherapy 1988;8(1):3–33.
27. *Boerema J, Boll B, Muytjens H, Branolte J.* Efficacy and safety of ciprofloxacin (Bay O 9867) in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1985;16:211–216.

NEDOSTATAK VITAMINA D U OSOBA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

VITAMIN D INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE

Poštovani gospodine uredniče,

S pažnjom smo pročitali pismo kolegice Ivane Kraljević i suradnikâ o nedostatku vitamina D u postmenopauzalnih žena liječenih zbog osteoporoze.[1]

Kao što su autori napisali vitamin D ima ključnu ulogu u mineralnome metabolizmu i očuvanju zdravlja kostiju.[2] Međutim, danas znamo da vitamin D ima važnu ulogu i u mnogim drugim procesima, a ne samo u mineralnome metabolizmu. Stanične receptore za vitamin D, VDR (od engl. *vitamin D receptors*) ne nalazimo samo u stanicama organa uključenih u mineralni metabolizam, nego i u mnogim drugima, npr. u stanicama prostate, limfocitima itd. Ništa manje nije važna ni činjenica da se enzim 1 α-hidroksilaza ne nalazi samo u stanicama bubrežnih tubula nego i u mnogim drugim stanicama. Učinak vitamina D može se podijeliti u dvije velike grupe: učinak na mineralni metabolizam ili takozvani klasični učinak te na neklasični, ali ništa manje važan učinak: diferencijaciju stanica, antiproliferativni učinak, imunomodulatorno djelovanje, učinak na apoptozu stanica, angiogenezu itd.[2]

Procjenjuje se da u cijelome svijetu oko milijardu ljudi ima veći ili manji nedostatak vitamina D.[3] Učestalost nedostatka vitamina češća je u nekim skupinama, npr. starijim osobama, osobama koje se nedovoljno izlažu suncu itd. Posebno su ugrožene osobe s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB).[4] Uzroci nedostatka vitamina D u osoba s KBB su: nedovoljan unos hranom, nedovoljno izlaganje suncu, smanjena sinteza vitamina D u koži, gubitak bjelančevine koja prenosi vitamin D u bolesnika s nefrotskim sindromom.[5] La Clair i suradnici su u svom ispitivanju našli koncentraciju 25(OH)D veću od 75 nmol/L (to je i vrijednost koja se smatra najnižom zadovoljavajućom koncentracijom) u manje od 30% bolesnika u 3. stadiju KBB (glomerularna filtracija 30–59 ml/min) te u manje od 20% bolesnika u 4. stadiju KBB (glomerularna filtracija 15–29% ml/min).[6] Gonzales i suradnici su u svom ispitivanju dokazali da čak 86% bolesnika u 4. i 5. stadiju ima veći ili manji nedostatak vitamina D te čak 97% bolesnika na dijalizi.[7]

Prema novim smjernicama u svih bolesnika s KBB je nužno odrediti koncentraciju vitamina D, tj. 25(OH)D.[8] To je važno ne samo radi dokazivanja nedostatka vitamina D nego i zbog nužnog adekvatnog liječenja. Dugi niz godina aktivni metabolit vitamina D, kalcitrol, u zadnje vrijeme i analozi kao što je parikalcitol nezaobilazni su u liječenju bolesnika s KBB. Međutim novije smjernice preporučuju u početnim stadijima KBB (2. do 3. stadij) u bolesnika s dokazanim nedostatkom vitamina D terapiju vitaminom D u dozi od 800 do 1000 IU na dan ili 10 000 IU na tjedan.[8] Za razliku od primjene kalcitrola ili analoga cilj ovog liječenja je na-

doknaditi nedostatak vitamina D te na taj način povećati ne samo sintezu kalcitriola u bubregu nego i u drugim organima i omogućiti lokalno autokrino i parakrino djelovanje tako stvorenog kalcitriola.

Na kraju bez obzira na neke nejasnoće u načinu i postupku određivanja nedostatka vitamina D,[9] mislimo da je određivanje koncentracije 25(OH)D važno ne samo u dijagnostičkoj evaluaciji bolesnika s osteoporozom nego i u bolesnika s KBB. Najvjerojatnije će koncentraciju 25(OH)D biti potrebno odrediti i u mnogih bolesnika s drugim kroničnim bolestima gdje će u pravilnom liječenju među ostalim biti potrebno postići optimalnu koncentraciju 25(OH)D.

Prim. dr. sc. Draško Pavlović
Zavod za nefrologiju i dijalizu,
KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb

Dr. Lidija Orlić
Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka, Rijeka

LITERATURA

1. *Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I i sur.* Nedostatak vitamina D u postmenopauzalnih žena koje se liječe zbog osteoporoze. Liječ Vjesn 2007; 129:304.
2. *Dusso SA, Brown JA, Slatolopsky E.* Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005;289:8–28.
3. *Holick MF.* Medical progress: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.
4. *Cheng S, Coyne D.* Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:77–82.
5. *Holick MF.* Vitamin D deficiency in CKD: why should we care: Am J Kidney Dis 2005;45:1119–21.
6. *LaClair RE, Hellman RN, Karp SN i sur.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. Am J Kidney Dis 2005;45:1026–33.
7. *Gonzales E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2004;24:503–10.
8. *National Kidney Foundation:* K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42(supl 3):S1–S201.
9. *Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC.* Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103:631–4.

* * *

Vijesti
News

Prvi hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem

POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Hotel NEPTUN-ISTRA, Brijuni
9.—12. listopada 2008.

U organizaciji Sekcija za potpornu skrb, hematološku onkologiju, radioterapijsku onkologiju i internističku onkologiju Hrvatskog onkološkog društva HLZ i Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara od 9.–12. listopada 2008. u hotelu NEPTUN-ISTRA na Brijunima, održat će se *1. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem* na temu POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA.

Stručni program Simpozija obuhvatit će sljedeće teme:
Emeza uzrokovana citostaticima i zračenjem; Anemija u onkoloških bolesnika; Infekcije u onkoloških bolesnika; Kaheksija – anoreksija u onkoloških bolesnika; Bol u onkoloških bolesnika; Slobodne teme.

Pozivamo liječnike i medicinske sestre da prijave postere na navedene teme i ukratko usmeno prikažu rezultate postignute u kliničkom i istraživačkom radu.

Rok za primitak sažetaka: 15. lipnja 2008.

Kotizacija po osobi: do 31. 03. 2008. – 1.500 kn ili 200 €; 01. 04. 2008.–01. 09. 2008. – 1.850 kn ili 250 €; od 01. 09. 2008. – 2.220 kn ili 300 €.

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: Penta d.o.o., Ana Jurašić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: a.jurasic@penta-zagreb.hr, penta@penta-zagreb.hr,
www.penta-zagreb.hr

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. ANĐELKO WOLF
(22. 2. 1922. – 7. 11. 2007.)



U rane jesenje dane stigla nas je žalosna vijest da nas je zauvijek napustio doajen dermatologije i venerologije, naš dragi prijatelj, učitelj i plemeniti čovjek prof. dr. Anđelko Wolf.

Anđelko Wolf, prof. dr. sc., rođen je 1922. u Slavonskom Šamcu, specijalist epidemiolog, bakteriolog i dermatovenerolog, predstojnik Klinike za dermatovenerologiju KB Rijeka, umirovljenik. Član AMZH od 1983, a redoviti član od 1994. godine.

Na Medicinskom fakultetu diplomirao je u Zagrebu, završio je specijalizaciju iz epidemiologije i bakteriologije, a 1958. iz dermatovenerologije u Zagrebu. Usavršavao se u Lyonu, Francuska. Godine 1965. usavršava se kao stipendist u dermatološkoj i alergološkoj klinici prof. Thiersa u Lyonu (Francuska). Neposredno nakon osnivanja Medicinskog fakulteta u Rijeci izabran je za asistenta za predmet dermatovenerologija gdje postiže znanstveno-nastavno zvanje redovitog profesora, a od 1981. godine je i znanstveni savjetnik. Godine 1966. izabran je za zamjenika, a 1977. godine je predstojnik Klinike za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci i na toj dužnosti ostaje do odlaska u mirovinu. Doktorsku disertaciju »Uloga svjetla u nastanku patoloških zbivanja u koži« obranio je 1972. na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Prof. dr. Anđelko Wolf odgojio je tridesetak generacija liječnika u dodiplomskom i desetak generacija postdiplomanata na Medicinskim fakultetima u Rijeci, Zagrebu i Trstu. Bio je mentor triju doktorskih disertacija, pet magistarskih radova te većeg broja diplomskih radova. Bio je prodekan Medicinskog fakulteta u Rijeci. Njegov znanstveni i stručni interes obuhvaća cjelokupnu dermatovenerologiju, osobito područje alergologije, mikologije, fotobiologije, profesionalnih bolesti kože, genodermatoze i prevenciju spolnih bolesti. Sudjelovao je na brojnim kongresima, simpozijima i sastancima u zemlji i inozemstvu (Napulj, Graz, Trst i Sofija). Istraživanjem utjecaja svjetla na patološka zbivanja u koži dao je velik doprinos dermatološkoj znanosti. Kao voditelj projekta zajedno s drugim autorima sudjelovao je u znanstvenoistraživačkom projektu »Profesionalne dermatoze u primorsko-istarskoj regiji«. Daljnji znanstvenoistraživački interes bile su mu genodermatoze o kojima objavljuje rad u suradnji s prof. Dušanom Jakcem u inozemnom časopisu »Hautartz« 1975. godine i u domaćem časopisu »Acta Dermatovenerologica Iugoslavica« 1983. godine. Svoj doprinos dao je i u prevenciji spolnih bolesti na osnovi istraživanja u lučkom gradu. Objavio je 70 znanstvenih i stručnih radova u domaćim i stranim časopisima, oko 300 kratkih popularnih članaka iz područja znanstvenog prosvjećivanja, poglavlja u udžbenicima te skripta. Tiskao je samostalno skripta »Mikologija« za poslijediplomske studije i nastavne tekstove u udžbenicima »Dermatologija i venerologija« (D. Jakac i sur.) iz 1981. godine i »Kožne i spolne bolesti« (A. Kansky i sur.) 1982. god. Uređivao je časopis »Bilten« (Rijeka), »Zbornik VII. kongresa dermatovenerologa Jugoslavije«, Opatija, »Spomenica« u povodu 25. obljetnice Medicinskog fakulteta u Rijeci i »Educatio medica« (Rijeka). Član je IX. odjela društva Pomorska medicina, na čiji je poziv održao referate na njihovim kongresima, Reunion de Lyon de la Société française de Dermatologie, International Society of Tropical Dermatology. Član je Hrvatskoga liječničkog zbora od 1947. godine, osnivač i predsjednik Dermatovenerološke sekcije ogranka Rijeka te predsjednik predsjedništva u Sekciji dermatovenerologa Zagreb. Bio je glavni tajnik predsjedništva Udruženja dermatovenerologa bivše Jugoslavije. Član je Hrvatskog društva za alergologiju i imunologiju, bio je član Odbora za dodjelu nagrade F. Kogoj. Nagrađen je brojnim priznanjima, diplomama i zahvalnicama. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci dodijelio mu je 2005. godine u povodu 50. obljetnice osnutka medalju i »Povelju« za prepoznatljiv osobni doprinos u stvaranju, razvoju te promicanju kvalitete i identiteta Fakulteta.

Teško mi je govoriti o prijateljima koji su otišli zauvijek. Otišao je naš prijatelj i učitelj, tiho, onako kako je i živio. Mi koji smo imali čast poznavati ga možemo mu samo reći hvala i slava!

»Na kraju, nećemo se sjećati riječi svojih neprijatelja,
nego tišine svojih prijatelja.« (Martin Luther King Jr)

»In the end, we will remember not the words of our enemies,
but the silence of our friends.« Martin Luther King Jr

Jasna Lipozenčić

Dr. FRANJO VRUS
(6. 1. 1906. – 6. 5. 2007.)



Dr. Franjo Vrus rođen je u Čabru, završio je nižu gimnaziju u Senju, klasičnu gimnaziju na Sušaku i diplomirao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1931. Životni je put započeo kao podoficir na odsluženju vojnog roka u Hotedršćici na tadašnjoj granici prema Italiji, gdje je 1932. upoznao svoju suprugu Ladislavu s kojom je imao troje djece.

Nakon staža u Zagrebu radio je kao liječnik u bolnici u Bijeljini, zatim kao pripravnik u Psihijatrijskoj bolnici u Vrapču, a kao sekundarni liječnik bio je i voditelj odjela te bolnice u Velikoj Gorici.

Kotarski je liječnik u Brinju bio od 1940. do 1942., a od 1941. surađuje s NOP-om, liječi bolesne i ranjene partizane i šalje im lijekove i sanitetski materijal. Stavljen je zbog toga s cijelom obitelji pod nadzor ustaša i talijanske vlasti pod prijetnjom slanja u Jasenovac. Od listopada 1942. do kraja rata radio je u Zdravstvenoj stanici u Donjem Miholjcu, a ondje je zbog suradnje s partizanima uhićen i otpremljen u Županijsko redarstvo u Osijeku, odakle ga je spasio podžupan Rihtarić, koji je nekad bio predstojnik u Velikoj Gorici. Priznato mu je sudjelovanje u NOP-u od 1941.

Od 1946. do 1955. dr. Vrus bio je kotarski liječnik te osnivač i ravnatelj kotarske zdravstvene službe i Doma zdravlja u Zlataru, gdje je kao jedini liječnik u kotaru bio i sanitarni inspektor, liječnik lječilišta Sutinske toplice i staračkog doma u Loboru. Kotar je u to doba obuhvaćao općine Zlatar Bistricu, Konjščinu, Budinščinu, Bedekovčinu i Golubovec! Tu je on radio male kirurške zahvate, bavio se porodništvom, vadio je čak i zube i morao kao jedini liječnik biti na raspolaganju dan i noć! Išao je po tom golemom terenu pješice, biciklom ili seljačkim kolima, tek je kasnije stiglo prvo terensko vozilo. Nije moguće s današnjega gledišta shvatiti kako je uspio obavljati sav taj posao na terenu na kojem sada radi 15-ak liječnika. Nije u Kotaru Zlatar bilo tada ni jedne zdravstvene ustanove i nisu bile sređene higijensko-zdravstvene prilike, a cijelo je područje bilo relativno zaostalo. God. 1946. cijelo je selo Markuš Breg bolovalo od tifusa, a bilo je po selima dizenterije i drugih crijevnih bolesti.

On je uz to pohađao, željan znanja i usavršavanja u Školi narodnog zdravlja postdiplomski tečaj kliničke i socijalne medicine 1946.–1949. i postavio temelje za izgradnju Doma zdravlja u Zlataru, koji je kasnije postao ogledni nastavni centar ŠNZ te će se mnogi liječnici sjetiti terenske prakse u njemu. Nakon izgradnje Doma zdravlja sa svim pripadajućim sadržajima, stomatološkom i protetskom ordinacijom uvedena je stomatološka i druga preventiva i pregledi zuba kod školske djece. Od 1951. do 1954. je mortalitet djece smanjen na polovicu, a u selima je sagrađeno 14 higijenskih bunara. Za deset godina njegova rada u Zlataru je zaposleno 6 liječnika, danas ih ima više nego dvostruko. No uza sve te svoje stručne aktivnosti uspio se baviti planinarenjem, lovom i biciklizmom, a to je radio i u mirovini. Od 1955. je dr. Vrus liječnik DZ Črnomerec (kasnije DZ Susedgrad) i honorarni liječnik DZ željezničara.

Jedan je od najstarijih članova Hrvatskoga liječničkog zbora, a bio je član Saveza udruženja boraca i Saveza rezervnih vojnih starješina te dugogodišnji predsjednik kotarskih, rajonskih i mjesnih organizacija Crvenog križa.

Kad je koncem 1972. s više od 40 godina radnog staža otišao u mirovinu nije prestao raditi i posvetio se radu u Crvenom križu. Bio je predsjednik mjesne organizacije Crvenog križa Gajnice 1975.–1990. i održao je više od 50 predavanja uz prikazivanje filmova na terenu i u školama.

Za sav taj svoj predani i teški rad dobio je niz priznanja i odlikovanja: Orden zasluga za narod sa srebrnim zrakama, Diplomu Glavnog odbora i Gradskog odbora Crvenog križa u povodu 100-godišnjice Crvenog križa, Zlatnu plaketu Crvenog križa i Zlatni cvijet za dugogodišnji samoprijegorni rad i izvanredni doprinos razvoju Crvenog križa grada Zagreba, Spomen-medalje u povodu 20-godišnjice i 25-godišnjice oslobođenja Zagreba te još niz priznanja i nagrada. Na ovogodišnjoj Godišnjoj skupštini HLZ-a dobio je »Posebnu zahvalnicu« za svoje dugogodišnje članstvo.

Sva ta odlikovanja i nagrade zapravo su sitnica prema onome što je skromni i samozatajni čovjek dr. Franjo Vrus kao pionir zdravstva i liječnik učinio za ovaj narod. Gotovo 60-godišnji rad ne može se adekvatno nagraditi nikakvim odlikovanjima ni nagradama.

Nikako se ne može nagraditi sav onaj trud, svi oni napori i neprospavane noći koje je, slijedeći Hipokratovu zakletvu, dr. Franjo Vrus žrtvovao za svoj narod i svoju domovinu! Mi ga možemo samo zadržati u trajnom sjećanju.

Neka mu je vječna hvala i slava!

Dragutin Kremzir

Prikazi knjiga
Book reviews

U POVODU KNJIGE TRZAJNA OZLJEDA – RIJEŠENA ENIGMA

U vlastitom izdanju doc. dr. sc. Josip Stojanović objavio je 2006. u Zagrebu knjigu TRZAJNA OZLJEDA – RJEŠENA ENIGMA. Osnovica autorova razmatranja je vratna kralježnica, njezina anatomija, patologija, trauma i sudskomedicinska problematika vještačenja ozljeda kralježnice, ali i šire. Knjiga je privukla našu pažnju s obzirom na to da jednim dijelom zadire u područje sudske medicine, posebno 23–25. poglavlje.

Budući da znamo da je dr. Stojanović radiolog nismo očekivali iole suptilnije viđenje ili analizu problema koji prate medicinska vještačenja. Usprkos tomu bili smo iznenađeni potpunim nerazumijevanjem i nepoznavanjem materije o kojoj autor raspravlja. Jednostavno rečeno, autor ne zna da ne zna. Zahtijevalo bi gotovo toliko prostora koliko se nalazi stranica u sporna tri poglavlja da bi se prikazale i objasnile sve pogreške Stojanovićevih razmatranja i zaključaka pa ćemo, tek primjera radi, navesti samo nekoliko Stojanovićevih eskapada. U stvari, Stojanović citira zakone, ali ih ne shvaća, on se koristi našim četirima knjigama ali bitne stvari ili izostavlja ili sadržajno preinačuje.

Pitanje materijalne štete

Zakon o obveznim odnosima (ZOO) i čl. 200. određuju dosuđivanje pravične novčane naknade za »pretrpjele fizičke boli, duševne boli zbog smanjenja životne aktivnosti, naruženosti, straha, povredu ugleda, prava ličnosti itd.«.

Evo nekih Stojanovićevih komentara:

– zakonska odredba čl. 200 ni s aspekta današnje medicinske struke i znanosti ni formom nije prihvatljiva jer su zakonske odredbe temeljene isključivo na subjektivnom kriteriju tužitelja, izravno podložnih manipulacijama (str. 573).
– zakon priznaje jednu fizičku bol i 9 raznih duševnih boli, pa bi kod trzajne ozljede vrata duševne boli bile 5 puta vrednije od fizičke boli (str. 574).
– glavni zakonski kriterij je bol a ozljeda se izgubila (str. 575),
– zakon nije ugradio medicinske spoznaje o boli (str. 575).

Stojanović u popisu literature navodi našu knjigu SUDSKA MEDICINA ZA PRAVNIKE (1996.) gdje uz čl. 200. ZOO stoji »Duševne boli zbog smanjenja životne aktivnosti u pravilu nastaju kao posljedica tjelesne ozljede oštećenika i posljedica koje oštećenik osjeća u svojoj duhovnoj sferi a koje se očituju duševnom boli«. Očito je da se ozljeda nije »izgubila« te da vještačenje i počinje utvrđivanjem ozljede. Inače, što se boli tiče Stojanović je i sam sa sobom u kontradikciji. Na str. 577. navodi: »danas imamo objektivna mjerila za ocjenu tjelesne ozljede i duševne boli. Eto razloga za definiranjem zakona.«

Međutim, na str. 578. nalazi se i ova konstatacija: »subjektivno doživljavanje duše a i duševna ozlijeđenost biomedicinski i znanstveno nisu poznati. Zato ih ni zakon ne može vjerodostojno i psihički mjerljivo testirati. Radi se o iracionalnoj predodžbi a ne stručno i znanstveno dokazanoj duševnoj boli.«

Ostale primjedbe govore same za sebe.

Stojanoviću nisu jasni ni odnosi zakonodavca i autora udžbenika sudske medicine: »Prema autorima sudske medicine uporišne točke svake ozljede su tjelesna i duševna bol, strah i pojačan napor u svakodnevnom životu. Na ovim se kriterijima 40 i više god. temelje vještačenja o tjelesnim ozljedama u civilnim parnicama. Ovo su uistinu čudni kriteriji koji su nespojivi sa suvremenom medicinskom znanošću. Na žalost, oni u nas još egzistiraju« (str. 542). I sad, kako objasniti Stojanoviću, koji naoko teži stručnoj i znanstvenoj raspravi, da autori sudske medicine ni teorijski nisu subjekti koji postavljaju »uporišne točke« odnosno kriterije (zakonske!) vještačenja materijalne štete?

Psihička trauma

Slične probleme ima Stojanović i sa psihičkom traumom, koju kao sudskomedicinski entitet ne priznaje. U knjizi SUDSKA MEDICINA ZA PRAVNIKE citira definiciju:

»Psihičkom ozljedom (trauma psychicum) naziva se oštećenje zdravlja koje je uzrokovano psihičkim stanjem. Uzrok su ovoj vrsti oštećenja zdravlja različite emocije (žalost, strah, radost) i uzbuđenja koja naglo nastaju i relativno kratko traju, ali su vrlo snažnog intenziteta. Posebna osobina psihičkih ozljeda je u tome što se *svaki* snažni psihički nadražaji očituju znakovima organskog oštećenja zdravlja«. U nastavku citata stoji »da će psihička ozljeda nastati tada kad već otprije postoji neko patološko stanje organizma, najčešće kronična bolest srca« (str.127). Isto se tako navodi da se pri tome mora utvrditi »postojanje snažnog emotivnog doživljaja, otprije postojećeg stanja organskog oštećenja zdravlja koje je sada pogoršano i jedinstvo vremena emocionalnog doživljaja i oštećenja zdravlja i smrti«.

U Stojanovićevu komentaru ima više pogrešaka, navodimo neke:

– u definiciji psihičke traume iz citirane knjige riječ OVAKVI zamjenjuje riječju SVAKI, što sadržajno bitno mijenja smisao (str. 427),
– prema Stojanoviću »stavljati u izravnu vezu psihičko oštećenje (trauma psychicum), oštećenje emocije (radost, žalost, strah, uzbuđenje) i organsko oštećenje, tim više tvrditi kako psihičko uzrokuje organsko, nema ni teoretske osnove, već dapače obratno kad je u pitanju trauma« (str. 427).
  U tekstu našeg udžbenika ni izrijekom ni posredno ne govori se o »psihičkom oštećenju emocija«, naprotiv, naglašava se da nadražaj nastaje psihičkim stanjem i da rezultira organskim oštećenjem zdravlja (str. 127).
– Stojanović psihičku traumu identificira s duševnom boli iz čl. 200. ZOO, pa navodi: »Ova se formulacija jedino može shvatiti kao mediko-pravni okvir za vrlo elegantnu naplatu nematerijalne štete, protežiranje psihičkih smetnji, duševnih boli, straha i sl. Koliko je to moralno drugo je pitanje. Eto, dokaz manifestacija organskog i psihičkog oštećenja zdravlja potpisuju sudski vještaci« (str. 427).

Stojanović pokazuje začuđujuće neznanje i o načinu vještačenja u kaznenom postupku. Tako navode iz naše knjige da se vještačenje težine tjelesnih ozljeda osniva na Kaznenom zakonu i Zakonu o kaznenom postupku Stojanović komentira: »Eto, i to je to ! I tako je počelo a i danas traje. Što reći na ovakvu formulaciju ? Mogla je vrijediti možda prije 40 , 50 g. ali danas nikako« (str. 539).

U popisu literature Stojanović navodi i četiri naše knjige, ali ne citira pravilno, npr.: naš navod »sudskomedicinska važnost mehaničkih ozljeda izvanredno je velika. Razloga za to ima više« ovako komentira »ali se ne navode« (str. 537). Međutim, razlozi se itekako odmah u nastavku navode na polovici stupca (Sudska medicina,1979., str. 29). Ili, još gore, Stojanović piše: »Sudskomedicinsku literaturu potrebno je paralelno osuvremenjivati novim znanjima i ta saznanja inkorporirati u medicinsku praksu« (str. 594) i u nastavku: »Naglašena diskrepanca između Quebečkih zaključaka i naše stvarnosti govori o nužnosti mijenjanja sudskomedicinske prakse« (str. 597). Međutim, u knjizi kojom se navodno koristio upravo se o Quebečkim zaključcima opširno raspravlja (Sudska medicina i deontologija, str. 306–11).

Između brojnih Stojanovićevih kritika nalazi se i ova: »Nije prihvatljiv stav da se vještaci striktno pridržavaju medicinske dokumentacije i ocjenjivanja težine samo one ozljede koja je opisana i utvrđena« (str. 547); ili »Krivični zakon star više od 50 g. ne poznaje neke vrste tjelesnih ozljeda i time uskraćuje pravo liječniku na odluku težine« (str. 541).

U Stojanovićevoj knjizi ima mnogo sličnih tvrdnji, ali ima i medicinskih netočnosti, npr. tvrdnja da »nema infarkta (srca) bez boli« (str. 576) i da pri mehanizmu contre-coup kontuzije čeonih režnjeva mozga »nastaju kad mozak udari u neravnine tabule interne kosti lubanje« (str. 476).

U uvodu Stojanović navodi i ovo: »Sve tajne djelovanja sila i mehanizme prometnih nezgoda susrest ćete ovdje kroz teoriju i praksu« (str. 5). Praksu predstavlja slučaj kada je na njegovo vozilo iz suprotnog smjera naletio auto brzinom 80 km/sat, a on je ostao neozlijeđen. Ovo nema veze s realnošću jer bi u takvom sudaru Stojanovićevo tijelo imalo retardaciju od preko 10 gravitacija, što snaga ruku ne može kompenzirati. Jedino što se u ovom tekstu pozitivno navodi je Stojanovićevo mišljenje o vlastitoj knjizi:»Nakon njezina čitanja steći će se više spoznaja nego u posljednjih 50 i više godina« (str. 600). Iako se izrijekom zalaže za kompetentnost vještaka (forenzičara), njegov ga uradak prikazuje drugačijim otkirva Stojanovićevo potpuno nepoznavanje biti stvari o kojoj raspravlja i nerazumijevanje zakonskih propisa.

Osvrt na knjigu TRZAJNA OZLJEDA RIJEŠENA ENIGMA nije namijenjen autoru, a još je manje povod za nekakvu raspravu s autorom. Što god autor eventualno još objavi o ovoj temi nemamo nikakvu namjeru komentirati. Za konstruktivnu razmjenu mišljenja nužno je da sudionici imaju barem minimum znanja o predmetu diskusije (»licencu« na što se na str. 538. poziva, a koju za sudsku medicinu Stojanović uistinu nema).

Osvrt ima ponajprije za cilj prikazati kako nekritičnost i samodopadnost nemaju granica. Onima koji imaju (sudskomedicinsko) znanje knjiga uistinu ne će biti od koristi, onima pak koji se tek žele baviti vještačenjem, najbolji je savjet da se njome ne koriste.

Prof. dr. sc. Josip Škavić,
prof. dr. sc. Davor Strinović,
doc. dr. sc. Milovan Kubat,
dr. sc. Josip Čadež,
dr. sc. Vedrana Petrovečki,
mr. sc. dr. Stjepan Gusić,
mr. sc. dr. Davor Mayer,
dr. sc. Dušan Zečević, prof. u mir.

Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Ninoslav Mimica, Vera Folnegović-Šmalc: NUSPOJAVE PSIHOFARMAKA, Medicinska naklada, ISBN 953-176-299-6, 98 stranica, 272 reference, 24 tablice u boji

Ovih dana pojavio se novi udžbenik Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, renomiranih stručnjaka. Tema je vrlo aktualna, a do sada nismo imali knjigu s tom temom na hrvatskome tržištu. Potreba za promoviranjem odgovarajućeg liječenja mentalnih poremećaja je prioritet, jer se pokazalo da većina psihofarmaka iz iste skupine ima sličnu učinkovitost, ali postoje razlike u profilu nuspojava. S obzirom na to da nuspojave utječu na suradljivost bolesnika, a time i na učinkovitost liječenja, važno ih je na vrijeme prepoznati kako bi bile izbjegnute, a njihov štetni učinak umanjen.

Autori su tematiku ove knjige prezentirali na znanstven i stručan način. Podaci prezentirani u ovoj knjizi temeljeni su na podacima iz literature te vlastitim opažanjima tijekom svakodnevne kliničke prakse i znanstvenih praćenja.

Predgovor prof. dr. sc. Vere Folnegović-Šmalc s navedenom referentnom literaturom uvodi čitatelja u tematiku i problematiku nuspojava psihofarmaka te daje uvid u dosadašnju izdavačku djelatnost Psihijatrijske bolnice Vrapče.

U udžbeniku nakon uvoda slijede definicije svih važnih pojmova spomenutih u knjizi, što olakšava praćenje daljnjeg teksta. Slijedi pregled zakonskih odredbi vezanih uz praćenje i prijavljivanje nuspojava, a navedene su i preporuke Nacionalnog centra za praćenje nuspojava lijekova i medicinskih proizvoda Republike Hrvatske. Također su opisane osnovne metode prikupljanja podataka o nuspojavama i glavni ciljevi praćenja nuspojava. Nadalje, prezentirane su faze pretkliničkih i kliničkih ispitivanja te su dani dijagnostički kriteriji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). Potom slijedi opis nuspojava psihofarmakâ prema pojedinim skupinama lijekova, što je i osnovna tema ove knjige. Opisane su nuspojave koje se javljaju tijekom terapije antipsihoticima, antidepresivima, stabilizatorima raspoloženja, benzodiazepinima i njihovim agonistima, lijekovima protiv demencije, lijekovima za liječenje poremećaja pokreta, kao i ostalim lijekovima koji se rabe tijekom liječenja mentalnih poremećaja.

Nuspojave koje se javljaju tijekom terapije psihofarmacima podijeljene su na poremećaje pokreta, što uključuje ekstrapiramidne nuspojave (parkinsonizam, distoniju, akatiziju i tardivnu diskineziju). Slijede potom nuspojave koje se odnose na promjene tjelesne težine i metaboličke promjene.

U knjizi su također detaljno opisane endokrinološke, seksualne, kardiovaskularne, gastrointestinalne, hematološke, dermatološke, okulističke, kao i ostale nuspojave koje se javljaju tijekom terapije psihofarmacima. Posebna vrijednost ove knjige je u tome što su profili nuspojava psihofarmaka prikazani i tablično, a to olakšava čitanje teksta. Prikazane su i strukturne formule lijekova, što dodatno pridonosi zanimljivosti i kvaliteti ove knjige. Također, prikazan je receptorski afinitet pojedinih skupina psihofarmaka, a u svrhu boljeg razumijevanja mehanizma nastanka pojedinih nuspojava.

Autori su imali u vidu da su starije osobe osjetljivije na nuspojave te je posebno poglavlje u knjizi napisano o nuspojavama psihofarmakâ u starijoj populaciji. Naglašeno je da bi liječenje starijih bolesnika trebalo započinjati nižim dozama, a doze bi trebalo povisivati polaganije nego kod mlađih dobnih skupina, do postizanja terapijskog odgovora.

Opisana su, također, stanja koja mogu utjecati na prihvaćanje preporučenog liječenja te su stoga važna u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Autori su učinili i korak dalje te su uz opis pojedinih nuspojava psihofarmakâ opisali i terapijske mogućnosti u liječenju nuspojava psihofarmakâ pa su tako navedene terapijske mogućnosti u liječenju parkinsonizma, akutne distonije, akatizije, tardivne diskinezije te malignoga neuroleptičkog sindroma.

U knjizi su tablično prikazane interakcije cikličkih antidepresiva s lijekovima iz drugih skupina, potom interakcije inhibitora ponovne pohrane serotonina s lijekovima iz drugih skupina, kao i interakcije lijekova s inhibitorima monoaminooksidaze. Od interakcija još su opisane interakcije lijekova s litijem, benzodiazepinima, psihostimulansima i stabilizatorima raspoloženja.

Ovaj je udžbenik praktičan, jer donosi primjere testova i skala za evaluaciju nuspojava u svakodnevnome kliničkom radu.

Zaključno, riječ je o udžbeniku koji sjedinjuje najvažnije nuspojave tijekom primjene psihofarmakâ te je stoga važan izvor znanja za studente i sve profesionalce uključene u liječenje i brigu za bolesnike s duševnim poremećajima.

Prim. dr. sc. Ljubomir Radovančević

* * *

Vijesti
News

European Society of Pathology
Academy of Medical Sciences of Croatia
Institute for Clinical Medical Research of Sestre milosrdnice University Hospital Zagreb
Veterinary Faculty Zagreb

19th Ljudevit Jurak International Symposiumon Comparative Pathology



SECOND ANNOUNCEMENT AND CALL FOR PAPERS

June 6–7, 2008
Multimedia center, Sestre milosrdnice University Hospital,
Vinogradska cesta 29, Zagreb, Croatia

(http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm)

The main symposium topics are Pediatric Pathology and Advances in Pathomorphology Techniques.

KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA

(poslijediplomski tečaj 1. kategorije)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Teme tečaja: reumatoidni artritis, seronegativne spondiloartropatije, osteoartritis, sustavni eritemski lupus, vaskulitis

Mjesto održavanja: Edukacijski centar Rebro od **15. do 17. svibnja 2008. godine**

Voditelji tečaja: prof. dr. sc. Đurđa Babić Naglić i doc. dr. sc. Branimir Anić

Tajnik tečaja: Mislav Cerovec

Informacije: 01/2388172, 2421597; e-mail: banic@mef.hr

HRVATSKO DRUŠTVO ZA DEBLJINU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

3. HRVATSKI KONGRES O DEBLJINI

u Opatiji od 4. do 6. travnja 2008.
u hotelu »4 opatijska cvijeta«

Kotizacija: – za specijaliste 400,00 kn
– za specijalizante 200,00 kn

Kontakt osoba za informacije: mr. sc. Jozo Jelčić
Tel. i fax: +385 1 242 18 67

Organizator kongresa: Top tours
telefon: +385 1 4847 604, telefax +385 1 4847 606,
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr, www.toptours-croatia.com

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2008. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2008. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 117. redovitoj izbornoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2009. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

organizira



24. seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 14.—18. travnja 2008.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. RAST I RAZVOJ
2. POREMEĆAJI HRANJENJA
3. NEFROLOGIJA

Organizatori: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Informacije: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj,
Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split
Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

Kotizacija: 700 kuna