



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мирослав Г. Радомировић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА
СМРТНИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ИНФАРКТОМ МОЗГА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014. Године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVCU
MEDICINE FACULTY

Мирослав Г. Радомировић

**ANALYSY OF RISK FACTORS FOR
FATAL OUTCOME IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC STROKE**

Doctoral Dissertation

Крагујевац, 2014.

Ментор:

Проф.др Милутин Ненадовић, Медицински факултет Крагујевац

Чланови комисије:

1. Проф.др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија, председник;

2. Проф.др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан;

3. Проф. др Надежда Човичковић – Штернић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Неурологија, члан.

Датум одбране:

АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА СМРТНИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ИНФАРКТОМ МОЗГА

САЖЕТАК

Увод: Акутни инфаркт мозга или апоплексија исхемијског типа спада у жаришна васкуларна оштећења ЦНС-а, а настаје због оклузије (тромбом или емболусом) мождане артерије. Тако акутно настао престанак регионалног можданог протока крви драстично ремети функције мозга, јер надаље путем крви у мозак не доспевају ни глукоза, ни кисеоник (енергетски супстрати), као ни прекурсори неуротрансмитера итд.

Метод: Предложено истраживање је дакле, натуралистичка студија, а има квалитете клиничке и биолошке студије. Истраживање је спроведено на 150 болесника лечених на Неуропсихијатријском одељењу одсек неурологија Здравственог центра у Косовској Митровици током три године. У функцији реализације циља овог истраживања испитаници су подељени у две групе, 50 болесника су група са неповољним (смртним) исходом акутног можданог инфаркта а 100 болесника су група са повољним (преживели) исходом. Услов за укључивање у студију свих 150 болесника је био пријем на болничко лечење у пвих 24 сата од настанка инфаркта мозга. Инструменти коришћени у овом истраживању су Гесмерова скала неуролошког дефицита и за потребе истраживања посебно конструисан упитник. Подаци су обрађени стандардним статистичким методама.

Резултат: Гајсмерови скорови су мерени на другој динамичкој тачки значајно већи у односу на мерење при пријему на лечење ($p < 0,001$). Нађена је и статистички корелација концентрације кортизола у ликвору и серуму са Гејсмер скоровима за обе групе испитаника. Испитаници са малим и великим инфарктним подручјем се не разликују статистички значајно према учесталости смртног исхода. Концентрацијске вредности кортизола у ликвору биле су највише и у групи са повољним и у групи са неповољним исходом у оних који су у болницу примљени између 18 и 24 сата након настанка можданог инфаркта. Величина инфарктоног подручја не корелира са концентрацијским порастом кортизола у ликвору. При пријему болесника на лечење ($p = 0.80$). Утвђене су значајно више концентрацијске вредности кортизола у ликвору узетом при пријему на болничко лечење код пацијената са смртним исходом поређено са групом пацијената са повољним исходом.

Закључак: Пораст концентрације кортизола у ликвору код пацијената са инфарктом мозга је значајан фактор ризика за смртни исход. Није доказана статистички значајна зависност промена концентрацијских вредности кортизола у ликвору болесника са акутном исхемијом мозга од величине инфарктоног подручја.

Кључне речи: Кортизол у ликвору, инфаркт мозга, кортизол у ликвору и серуму, величина инфарктне лезије и исход.

Научна област: Медицинске науке

Ужа научна област: Неурологија

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Abstract

Acute ischemic stroke (apoplexia cerebri) falls under acute vascular defect of central nervous system and occurs due to occlusion, thrombosis or embolism of the cerebral artery. Such acute interaction of the regional cerebral blood flow disrupts the function of the brain severely, such disturbance in the blood supply cannot provide energy substrates (glucose, oxygen) or precursors of neurotransmission to the brain tissue.

Method: Suggested research is therefore a naturalistic study and has therefore clinical and biological qualities. The research was conducted on 150 patients who were been treated at the Neuropsychiatric ward, department neurology at the Health Centre Kosovska Mitrovica during a three year period. In order of realization of the research's aim patients were divided in two groups, 50 patients fall into under a group with undesired (fatal) outcome of the acute cerebral stroke, and hundred patients had a favorable (survived) outcome. Condition for including all 150 patients into the study was there admittance to hospitalization in the first 24 hours of initial stroke. Instrument used in this research are Gasmer Scale of neurological deficit and carefully constructed questionnaire. Data was analyzed with standard statistical methods.

Results: Gasmer scores were measured on the second dynamic point significantly higher in comparison to measurement taken upon hospital admittance ($p < 0,001$). Statistical correlation of cortisol concentration in liquor and serum with Gasmer scores was found in both groups. Patients with small and large stroke area did not statistically differ significantly according to frequency of fatal outcome. Cortisol concentrations in liquor were the highest in both groups in those patients who were admitted into hospital between 18 and 24 hours after initial stroke. The size of the stroke area does not correlate with increase of concentration of cortisol in liquor. Upon admission of patient to hospital treatment ($p = 0,80$). Much higher concentration of cortisol in liquor was found in those patients with fatal outcome as compared to the patients with favorable outcome.

Conclusion: Increase of cortisol in liquor in patients with stroke is significant risk factor for fatal outcome. There was no statistically significant correlation in regard to the change in the cortisol concentration values in liquor of patients with acute ischemia of the brain in relation to the stroke area.

Key words: cortisol in liquor, stroke of the brain, cortisol in liquor and serum, size of stroke lesion and outcome.

Science area: Medical science

Narrow science area: neurology

ИЗЈАВА ЗАХВАЛНОСТИ

Посебну захвалност дугујем свом ментору, великом и искреном пријатељу проф. др Милутину Ненадовићу на безрезервној подршци и идеји која је касније постала предмет дисертације. Захвалан сам му и на несебичној помоћи и дељењу свог знања и искуства, те поуци да започета дела и завршим без обзира на теškoће.

Дужно поштовање и захвалност дугујем проф. др Слободану Јанковићу, и то на безрезервној стручној и моралној подршци, времену и стрпљењу које ми је посветио током израде ове дисертације.

Захваљујем и свом драгом пријатељу проф. др Михаилу Пантовићу, који је дао смернице и пружио стручну помоћ.

Захваљујем се председнику комисије проф.др Гордани Тончев, и другим члановима комисије за додатне сугестије и усмерења.

Захваљујем колективу одељења Неуропсихијатрије, лабораторијско-биохемијске дијагностике Здравственог центра у Косовској Митровици, као и Институту за биохемију и физиологију Медицинског факултета Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици за додатна испитивања у свету хемијске логике истраживања биолошког материјала.

Захваљујем свима онима који су посредно или непосредно помогли да завршим овај рад.

И на крају неизмерну захвалност дугујем својој породици: сину Милошу, кћерки Јовани и супрузи Катици, од којих сам „украо“ многе сате недружења и заједничког породичног живота, а који су ми давали велику подршку у току мог истраживачког рада.

ПОСВЕТА

Најбољи лекар је сама природа. С једне стране, излечи три четвртине свих болести, а с друге, никада не говори ништа лоше о другим лекарима....

ГАЛЕН

*Овај рад посвећујем својој деци –
сину Милошу, кћерки Јовани
с неизмерном љубављу и поносом*

Садржај

1. У В О Д.....	3
1.1. Преглед литературе.....	6
1.2. Функционалне и анатомске карактеристике церебралне циркулације.....	8
1.3. Ликвор	10
1.4. Ишемијска болест мозга	13
1.4.1. Фактори ризика и њихов значај у ишемијској болести мозга	15
1.4.2. Етиологија и епидемиологија ишемијског možданог удара.....	22
1.4.3. Клиничка симптоматологија ишемијског možданог удара	23
1.4.4. Функционалне промене у зони инфарцерације и пенумбра.....	25
1.5. Патопфизиолошка догађања у акутној možданој ишемији	26
1.5.1. Биогени амини и ЦНС.....	28
1.5.2. Биогени амини током ишемије – промене неуротрансмитерских система.....	29
1.5.3. Јонска хомеостаза и њено нарушавање	31
1.5.4. Екситотоксичност и формирање слободних радикала у ишемији.....	31
1.5.5. Оксидациони стрес и пут ка смрти неурона	33
1.5.6. Гликокортикоидни хормони.....	35
1.5.7. Кортизол у плазми и ликвору болесника са ишемијом мозга	37
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА.....	40
2.1. Циљ истраживања.....	40
2.2. Хипотезе истраживања.....	40
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ РАДА	41
3.1. Протокол и концепција истраживаних група.....	41
3.2. Протокол биохемијских истраживања у ликвору.....	42
3.3. Статистички методи обраде добијених резултата у истраживању.....	43
4. РЕЗУЛТАТИ.....	44
4.1. Демографске карактеристике испитаника.....	44

4.2. Резултати клиничких испитивања	45
4.2.1. Резултати неуролошког прегледа – степен неуролошког оштећења.....	45
4.2.2. Резултати налаза имицинг прегледа – анатомска локализација инфарктне лезије	47
4.2.3. Резултати биохемијских налаза у серуму.....	52
4.3. Концентрација кортизола у ЦСФ-у и серуму болесника са неповољним исходом	54
4.4. Концентрација кортизола у ликвору и серуму болесника са повољним исходом.	56
4.4.1. Индекс искоришћења гликозе	68
4.4.2. Фактори ризика за настанак атеросклерозе	72
5. Д И С К У С И Ј А.....	76
6. З А К Љ У Ч Ц И.....	89
7. Л И Т Е Р А Т У Р А	91
8. П Р И Л О З И.....	108

1. УВОД

Инфаркт мозга или апоплексија исхемијског типа спада у жаришна васкуларна оштећења централног нервног система (ЦНС-а) а настаје због оклузије (тромбоза или емболија) мозданог крвног суда и прекида циркулације у његовом подручју иригације. Акутно настао овакав поремећај церебралне циркулације драстично ремети функције мозга јер путем крви у мозак не доспевају ни гликоза, ни кисеоник (енергетски супстрати), као ни прекурсори неуротрансмитера – аминокиселине итд (Ненадовић, 1993; Adams & Victor, 2003; Astrup, 1982).

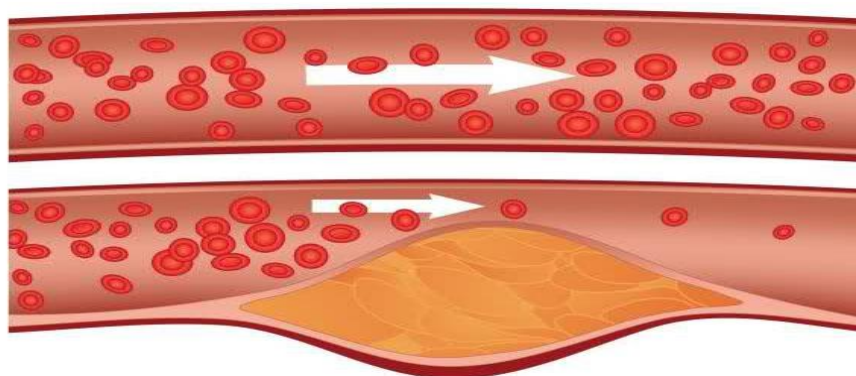
Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), на целој планети у овом тренутку око 450 милиона људи има менталне и неуролошке сметње. Тај број, нажалост, вртоглаво расте, готово по експоненцијалном типу. Тиме се битно мења квалитет живота огромног броја људи, па и њихове околине, а последице су бројне: од социјалне стигме, преко апсентизма, до огромних трошкова. На срећу, наше кадровске могућности су огромне у борби против овог великог проблема савременог света. Подсетимо се: 1700 медицинских факултета у целом свету, шест милиона лекара, око 80.000 психијатара само у Европи, преко 18.000 неуролога у Америци итд.

Почетак новог миленијума обележен је у области неуронаука бројним новим сазнањима у домену патологије, патофизиологије, клиничке слике и терапијског приступа болестима васкуларног система мозга (Јанковић et al., 2010; Бараћ, 1989; Боковић, 1986). Основе неуронауке поставио је великан неурологије Жан Мартен Шарко половином 19 века и од тада до данас дати су одговори на многе мистерије из света неурологије. Угледни неуролог Јакоби још 1911. бележи да му се чини да после Сунца у стварању света највише дугујемо мозгу. Овај орган тела који представља само 2% телесне тежине коначно је декадом мозга (последња деценија 20. века) заузео место које му по значају и припада.

Међу најзначајнијим невролошким обољењима око 3,6% припада цереброваскуларним инсултима (Kurtzke, 1983; Voni & Hendrikx, 1980). Иако неке студије извештавају о паду смртности, мождани инсулт је међу три најчешћа узрока морбидитета и морталитета, уз срчана и малигна обољења. Природа исхемијских можданих болести је веома сложена и дуготрајна (Жикић, 2001; Ćiti et al., 2007; Ђурић & Михаљев-Мартинов, 1998), а са продужењем људског живота и порастом броја становника старије животне доби повећаће се и укупан број нових случајева исхемијског можданог удара (Радојичић, 1996). Треба нагласити да само 2–20% од укупно оболелих може да настави своју професионалну делатност (Миленковић et al., 1987; Warlow, 1998; Šaper et al., 1991; Karlson, 1986).

Последњих деценија истраживања су била усмерена ка детекцији појединих фактора ризика значајних за развој исхемијске болести мозга, сагледавајући њихов и самосталан, и здружени ефекат. Узимајући у обзир изузетну сложеност патолошког супстрата који се налази у основи можданог удара, како са морфолошког, тако и са етиолошког аспекта, дошло се до једног заједничког, у основи једноставног закључка да је главни „кривац“ за развој исхемијске болести мозга поремећај циркулације (Живковић et al., 1992; Левић, 2001; Филиповић-Данић et al., 2013).

Исхемијски мождани удар (eng. *stroke*) може се дефинисати као стање редукције протока крви кроз мозак, које резултира морфолошким оштећењем и функционалним испадима (Мршуља, 1986; Ahagon et al., 1980; Ahn et al., 1991; Fisher, 1981; Жигић et al., 1994).



Слика 1. Атеросклеротски процес на васкуларном систему мозга (шематски приказ)

Други аутори (Савићевић, 1977; Живковић et al., 2000) сматрају да мождани удар означава нагло настали фокални, неконвулзивни неуролошки поремећај који траје дуже од 60 минута и осим васкуларних узрока (васкуларног оштећења) не може се открити други разлог описаних поремећаја (Weller et al., 1983a; Winqvist & Kerr, 1997).

Најзад, постоје и мишљења да смањење протока крви кроз мозак испод 40% од нормалних вредности, или потпуни прекид циркулације који доводи до комплетне исхемије, може се дефинисати као мождани удар (Siesjö, 1981; Šaller et al., 1980).

Писани документи о можданом пореклу неуролошких и психолошких функција потичу из давне прошлости, чак из 17. века пре н. е., а писани су египатским хијероглифима. Алкамеон из Кротона (5. век пре н. е.) сматра се првим неурологом захваљујући својим цереброцентричним схватањима (Оцић, 1998). Термин апоплексија је први употребио Хипократ (5. век пре н. е.), и то за обољење мозга које се манифестује поремећајима свести и чула и феноменима латерализације. До 17. века наше ере нема значајнијих писаних докумената и учења о цереброваскуларном инсулту. Разлику између „серозне“ и „сангвинантне“ апоплексије описује Моргањи у 18. веку. У 19. веку се јавља већи број истраживача који се баве патологијом и патофизиологијом крвних судова мозга. На пример, Аберкромбе 1828. године између осталог претпоставља да су сужења крвних судова мозга у основи узрок исхемије мозга и цереброваскуларног инсульта.

На нашим просторима постоји историјски запис о смрти деспота Стефана Лазаревића, који је сачинио његово лични биограф Константина Филозоф. Овај запис са детаљним описом почетка и тока болести снажно сугерише да је деспот доживео цереброваскуларни инсульт 18. јула 1427. док је био у лову, на Главници недалеко од Крагујевца. Изненадна болест се манифестовала губитком моторне контроле, тешкоћама у одржавању равнотеже (нагињање на страну да не падне са коња), поремећајем хода („обухвативши га са обе стране водаху га до стана“), као и афазијом („и тако није ништа одговарао“). Деспот је сутрадан преминуо.

У 20. веку су даљи развој научне методологије и коришћење бројних нових истраживачких метода, нпр., мерење можданог крвног протока, као и клиничких приступа церебрална ангиографија, те увођење најсавременијих дијагностичких клиничких метода

(сцинтиграфија мозга, ехокардиографија, СТ, NMR, SPECT, PET и др.) омогућили нова, аутентична сазнања везана за етиологију и патофизиологију церебралних обољења и њихову класификацију (Milojević et al., 2011; Baumgartner, 1999; Gilman, 1998; Hara, 1993).

1.1. Преглед литературе

Промене у централном нервном систему узроковане исхемијом мозга, а које су патогенетска основа за настанак исхемијског оштећења неурона и едема мозга, подразумевају активацију различитих медијаторских система и хомеостатских одговора. Исхемија мозга покреће каскаду реакција које изазивају поремећај структуре и функције биомолекула, биохемијског метаболичког миљеа и способности адаптивног одговора на исхемију, што заједнички узрокује исхемијско оштећење и смрт ћелије (Yamamoto et al., 2008; Stahnisch, 2007; Hutterer & Liss, 2006; Мршуља et al., 1976a; Tanaka et al., 2007).

Централни нервни систем је нарочито подложен стварању слободних радикала јер због изразитих енергетских потреба има интензиван аеробни процес оксидативне фосфорилације, поседује висок садржај незасићених масних киселина подложних процесу пероксидације, а одбрамбени механизми од слободних радикала су инсуфицијентни: активност супероксид-дизмутазе, каталазе и пероксидазе је ниска, као и садржај Цевитамина и витамина Е (Мршуља, 1992; Мршуља & Костић, 1994; Ненадовић, 1993; Yergey, 1988, Krotz et al., 2002).

Један од кључева за разумевање клиничког значаја пенумбре је да губитак целуларне функције не ствара увек и губитак структуралног интегритета, односно да неуролошка дисфункција за време исхемијског инсульта може бити узрокована не само неуроналном смрћу и иреверзибилном грешком у синаптичкој трансмисији. Тако живи, неоштећени неурони почињу процес биохемијског и функционалног опоравка, што зависи од њихове пластичности. У овом процесу значајну улогу имају неуротрансмитерски рецептори; фармаколошке манипулације, које мењају особине рецептора, могу значајно помоћи у опоравку неуроналних функција после исхемијског инсульта. (Hutterer & Liss,

2006; Ponomareva et al., 2000; Ненадовић, 1993; Мршуља et al., 1991; Donnan, 2007; Sylaja, 2006).

Један од могућих одбрамбених механизма који се покреће у акутном цереброваскуларном инсульту је и повећање секреције гликокортикоидних хормона јер акутни цереброваскуларни инсульт поред локалног исхемијског оштећења централног нервног система подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес (акутни инфаркт). Гликокортикоиди испољавају бројне ефекте на централни нервни систем (Селаковић, 2004). Ти ефекти обухватају регулацију многих основних процеса у ћелији, као што су сазревање и диференцијација, затим промена електрофизиолошке активности, неурогене трансмисије, метаболизам биогених амина и неуропептида. Своје ефекте гликокортикоиди испољавају било директним дејством на ћелије, или модулацијом, или модулацијом дејства неуротрансмитера, односно неуромодулатора. Преко 95% укупне гликокортикоидне функције припада/отпада на кортизол (Ненадовић, 1993; Ramah, 1971; Alberto et al., 2007). Кортизол, регулишући експресију ефеката медијатора/модулатора акутне реакције организма, уравнотежује њене заштитне и оштећујуће ефекте. (Tanaka et al., 2007; Stahnisch, 2007; Мршуља et al., 1984; Benn, 2007).

Гликокортикоиди инхибирају настајање, ослобађање или дејство многих медијатора који оштећују ендотел крвних судова и доводе до настанка едема. Такође, гликокортикоиди инхибирају стварање простагландина и леукотриена инхибицијом циклооксигеназног и липооксигеназног пута. Врло је вероватно да гликокортикоиди имају функцију и чистача слободних радикала, чиме побољшавају преживљавање ћелије (Heald et al., 2006; Ненадовић, 1993; Ramah, 1991; Smith, 2007; Brott & Bogousslavsky, 2000; Reith et al., 1997; Devuyst & Bogousslavsky, 2003).

Механизми деловања гликокортикоида у заустављању процеса липидне пероксидације још нису довољно познати, могуће је да делују инхибиторно на формирање диена, као интермедијарног догађаја у процесу липидне пероксидације. Вероватно гликокортикоиди редукују процесе липидне пероксидације стабилизујући ћелијске мембране, што делује протективно и на активност Na, K-АТФ-азе, смањујући оштећење

митохондријалних мембрана и одржавајући електрохемијски јонски градијент (Hist J Neurosci. 2008; Ненадовић, 1993; Sidlow, 2008; Мршуља, 1986; Kay & Hui, 2003).

1.2. Функционалне и анатомске карактеристике церебралне циркулације

Мозак се снабдева крвљу из две каротидне и две вертебралне артерије, које су на бази мозга спојене са циркулусом артериозусом Вилиси. Овај начин васкуларизације гради својим гранама два истоимена слива, или пак система васкуларизације предње и задње лобањске јаме. Arteria carotis interna (ACI) потиче из arteria carotis communis (ACC), полазећи од њеног рачвања на бочној страни горње тиреоидне хрскавице.

У предњој лобањској јами, по изласку из кавернозног синуса, даје најпре побочну грану а. офталмику, а затим четири завршне гране: arteria Cerebri anterior (ACA); arteria Cerebri media (ACM); arteria horoidea anterior и arteria communicans posterior. Преко задње комуникантне артерије анастомозира се систем каротидног са вертебробазиларним сливом (Ненадовић, 1993). Анастомоза леве и десне ACI остварује се преко предње комуникантне артерије (Felgenhauer, 1986; DelGraba, 1998; DelZoppo, 1997; Маринковић et al., 1989).

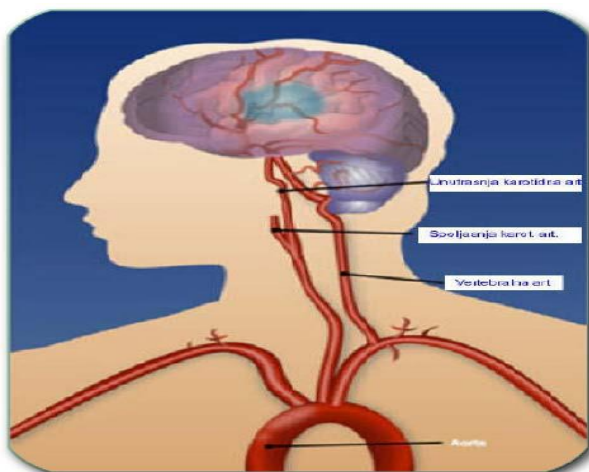
Систем анастомозирајућих артерија гради на бази мозга Вилисов артеријски шестоугао. Arteria vertebralis lateralis dextra (AV) полази из arteria subclavia и truncus brachiocephalicus (arteria anonima), док AV sinistra полази од arteria subclavia која излази директно из лука аорте. По уласку у задњу лобањску јаму обе AV сједињују се у arteria basilaris (AB) на кливусу у висини вентралне границе медуле облонгате и понса.

Гране AV граде артерија спиналис антериор, спајањем у задњој лобањској јами и од обе AV полази по једна артерија спиналис постериор и артерија церебеларис инфериор постериор. AB даје рами понтес, артерија лабиринти, а. церебеларис инфериор постериор, артерија церебеларис супериор и коначно се рачва на десну и леву arteria cerebri posterior

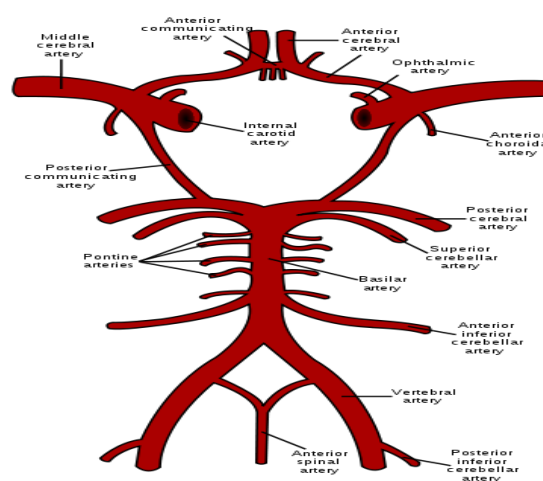
артерија церебри постериор (АСР). Хемодинамска специфичност церебралног крвотока је обезбеђена Вилисовим артеријским шестоуглом на бази мозга као најважнијом анастомозом између крвотока обе АСИ међусобно и са вертебробазиларним сливом.

Поред анастомоза у Вилисовом артеријском шестоуглу постоје и анастомозе између АСИ и arteria carotis externa (АСЕ), као и АСЕ и АСА обеју хемисфера. Такође постоје и анастомозе између АСА, АСМ и АСР, као и између њихових мањих грана у меким можданицама, као и капиларне анастомозе у самом ткиву мозга, мада правих завршних артерија у ткиву мозга нема.

Мозак се исхрањује помоћу два пара артерија које из грудног коша, кроз врат, долазе до мозга. То су две унутрашње каротидне артерије, које исхрањују предње делове мозга, и две артерије вертебралис које исхрањују задње делове мозга.



Слика 2. Артерије које исхрањују мозак (шематски приказ)



Слика 3. Вилисов артеријски полигон (шематски приказ)

Каротидне и вертебралне артерије преко својих анастомоза представљају јединствен анатомско-функционални систем преко кога се обезбеђују правилан распоред и адекватно снабдевање мозга крвљу (Ненадовић, 1993; Felgenhauer, 1986; Macfarlane et al., 1991; Richards et al., 1993; Joumans, 1973; Маринковић et al., 1989).

Крв из ова два слива се не меша у нормалним околностима јер постојеће комуникантне анастомозе не функционишу због изједначеног крвног притиска у подручју оба система. На овај начин се ствара зона хемодинамске равнотеже у комуникантним артеријама. Овом систему васкуларизације мозга припадају и лептоменингеалне артерије, које прекривају целу површину мозга. Гране лептоменингеалних артерија пенетрирају са површине у паренхим мозга.

Паренхимални крвни судови мозга су артериоле, венуле и капилари. Под капиларима се подразумевају васкуларни канали чији су зидови изграђени од ендотела, а пречник им је мањи од 20 μ . Морфолошке карактеристике можданих капилара се битно разликују од капилара системске циркулације. Између ендотелних ћелија капилара мозга нема интерцелуларних простора, типичних за капиларе системске циркулације.

Иако мозак обухвата само 2% тежине тела, проток крви кроз мозак износи 15% целокупног протока (Guyton, 1981). На тај начин мождано ткиво користи 25% кисеоника и 20% гликозе системског крвотока. С обзиром на то да су залихе кисеоника у мозгу доста мале, константност циркулације је од примарног значаја за обезбеђење адекватних количина кисеоника и гликозе, као и елиминацију угљен-диоксида и других продуката метаболизма из мозга, зато је контрола церебралног протока веома сложена и може се посматрати као метаболичка, хемијска и неурогена ауторегулација (Мршуља и Костић, 1994; Nogawa et al., 1998; Olney, 1971; Powers & Raichle, 1985; Helgason, 1988; Martin et al., 1994).

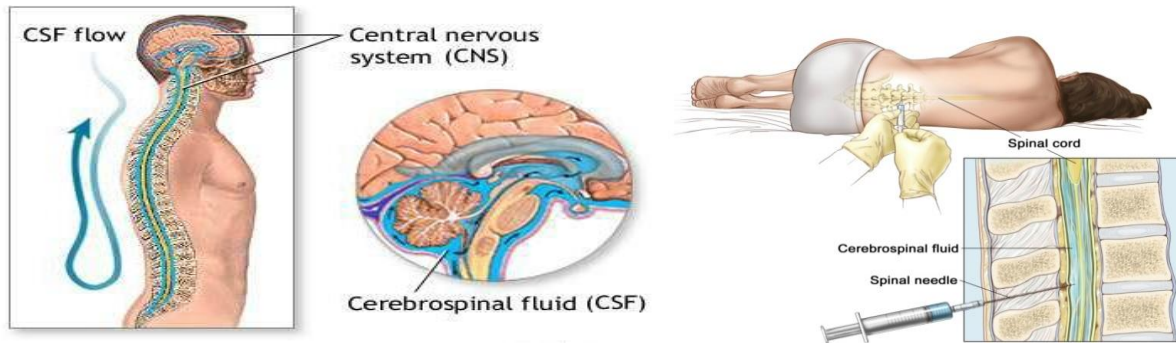
1.3. Ликвор

Цереброспинални ликвор је предмет вишедеценијског интересовања бројних истраживача. Овај изузетно интегрирајући материјал представља једини, за живота довољно доступни биолошки медијум који може до извесне границе да пружи информацију о збивањима у структурама централног нервног система (Ненадовић, 1993; Edvinsson et al. 1979 ; Gilman, 1998; Hallenbeck, 1996, Fridman, 1974).

Постојање цереброспинале течности било је познато још античким лекарима, међутим тек је 1764. године Котуњо описао ликвор и субарахноидни простор. Одрасла, здрава особа просечно има 150 ml ликвора углавном у субарахноидном простору лобање и кичменог стуба. Ликвор испуњава и простор можданих комора, тако да се у латералним коморама мозга налази 30–40 ml ликвора, у 3. и 4. можданој комори око 30 ml, у субарахноидном простору лобање око 60 ml и у субарахноидном стубу још 10–15 ml ликвора. За 24h, код одрасле особе се створи 450–600 ml ликвора, што значи да се, због ограниченог простора у коме се ликвор налази, ова течност измењује 3–4 пута за 24h.

Класично је схватање да се цереброспинални ликвор (*likvor cerebrospinalis*) ствара механизмима филтрације плазме и сеценирања у хориоидном плексусу (*pleksus horioideus*) можданих комора и да се тако створи 90% укупне количине ликвора, док се преосталих 10% ствара секрецијом из можданог интерстицијума који је у пределу можданих комора одвојен једино лабаво повезаним моноћелијским епендимом (Ненадовић, 1993; Lorenzo, 1977; Ladecola, 1999; Rosenblum, 1975).

Ликвор се налази у сталном кретању: из бочних комора преко Монроових отвора улази у 4. мождану комору, одатле преко Силвијевог акведукта у 4. мождану комору, а из ње, кроз два бочна Лушкина отвора и средишњег Мажандијевог отвора улази у субарахноидни простор лобање и одатле у субарахноидни простор кичменог стуба. Пошто се непрестано ствара, ликвор се због тога што се налази у анатомски ограниченом простору мора на неки начин дренирати ван тог простора (Ненадовић, 1993; Ковачевић, 1983; Pulsinelli, 1985; Revic et al., 1985). Процес дренирања обавља се проласком ликвора у велике венске синусе лобање кроз арахноидне гранулације које се пројектују из субарахноидног простора у лумен венског синуса, обезбеђујући тако ликвору клиренс – функцију супстанци које у њега доспевају из можданог ткива и околних структура, као и оних које доспевају у ликвор из крвотока.



Слика 4. Ликвор цереброспиналис – простор, циркулација и његова лумбална евакуација

Мозак сисара је изузетно „избирљив“ према супстанцама којима ће „дозволити“ улазак у своја ткива.

Будући да може функционисати само у хемијски стабилној, дакле добро дефинисаној средини, мозак избацује већину хидросолубилних супстанци назад у крвоток, па чак и неке медикаменте који би могли бити корисни у терапији.

Као „чувари врата“ која воде у мождане ћелије појављују се три структуре:

- 1) мрежа можданих капилара,
- 2) арахноидна мембрана која прекрива површину мозга и
- 3) дифузно, јако васкуларизовано ткиво названо хориоидни плексус .

Око 99% ликвора чини вода коју хориоидни плексус сеценира у вентрикуле стварајући градијенте за јоне с обе стране мембране. Када је реч јонима као што су Na^+ , K^+ , Ca^{2+} итд., њихово искоришћавање од стране можданих ћелија уопште не долази у питање (Bruno Et al, 2012; Atkinson, 1977; Ebel & Gunther, 1980; Makarov, 1984). Најбоље је проучен K^+ -јон. Нормална равнотежна концентрација овог јона у ликвору је 2,9 mmol/l у поређењу са 5,0 mmol/l у плазми. Ова концентрација K^+ у ликвору одржава се на приближно равнотежној вредности упркос великим варијацијама у плазми, и то дуже време. У ликвору се код исхемије мозга могу наћи вишеструко повишене концентрације лактата, пирувата, еикозаноида, као и цикличних нуклеотида, нарочито у раним фазама

можданог исхемијског удара, што с обзиром на изразиту вазореактивност ових супстанци може имати и терапијске импликације.

1.4. Исхемијска болест мозга

Најчешћи облик васкуларних обољења мозга је исхемијска болест мозга, односно атеротромботични инфаркт мозга, који укључује инфаркт услед атеротромбозе великих можданих артерија, лакунарни инфаркт, инфаркт услед кардиогених емболија и транзиторни исхемијски атак (ТИА) (Павловић et al., 2008; Лукић, 1989; Ostfeld, 1980).

Писани документи о можданом пореклу неуролошких и психолошких функција потичу из давне прошлости, чак из XVII века п.н.е., а у виду египатских хијероглифа. Алкамеон из кротона (V век п.н.е.) по својим цереброцентричним схватањима сматра се првим неурологом (Оцић, 1998). Термин апоплексија је први употребио хипократ (V век п.н.е.) за обољење мозга које се манифестује поремећајима свести и чула и феноменима латерализације. До XVII века н.е. нема значајнијих писаних докумената и учења о цереброваскуларном инсульту. Разлику између „серозне“ и „сангнитивне“ апоплексије описује Моригани у XVIII веку. У XIX веку се јавља већи број истраживача којима је предмет истраживања патологија и патофизиологија крвних судова мозга у основи узрок исхемије мозга и цереброваскуларног инzulта.

На нашим просторима постоји историјски запис о смрти Деспота Стефана Лазаревића који је сачињен од стране његовог личног биографа, Константина Филосова. Овај запис са детаљним описом почетка и тока болести снажно сугерише да је Деспот доживео цереброваскуларни инzulт 18. јула 1427. док је био у лову, на Главници недалеко од Крагујевца. Изненадна болест се манифестовала губитком моторне контроле, тешкоћама у одржавању равнотеже (нагибања на страну да не падне са коња), поремећај хода (обухвативши га са обе стране водаху га до стана) као и афазијом (и тако није ништа одговарао) тако да је већ наредног дана Деспот преминуо.

У XX веку даљи развој научне методологије коришћењем бројних нових истраживачких метода као нпр. мерење можданог крвног протока и клиничких приступа

нпр. церебрална ангиографија као и увођење најсавремених дијагностичких клиничких метода (сцинтиграфије мозга, ехокардиографија, СТ, NMR, СПЕКТ, ПЕТ и друге) омогућили су нова, аутентична сазнања везана за етиологију и патофизиологију церебралних обољења и њихову класификацију.

Акутна цереброваскуларна болест има различите називе у свакодневном говору: „шлог“, „инсулт“, апоплексија и др. Термин *исхемијски мождани удар* био би најадекватнији.

У најширем смислу мождани удар (engl. Stroke; грч. апроплексиен) дефинише се као поремећај у коме је део мозга пролазно или трајно оштећен исхемијом или крварењем и код којих је један суд или више крвних судова мозга примарно оштећен патолошким процесом, односно као нагла појава фокалних или глобалних неуролошких симптома (Човичковић-Штернић et al., 2009; Pulsinelli, 1985; Peters et al., 1976).

Артерије исхрањују мозак. Болести крвних судова најчешће доводе до прекида исхране (када се догоди инфаркт мозга) или до крварења (какво је ово из анеуризме). Обе појаве се у народу зову „шлог“. Инфаркти су чешћи од крварења.

По дефиницији Светске здравствене организације, мождани удар представља акутну неуролошку дисфункцију васкуларног порекла са изненадним почетком и брзим развојем неуролошких симптома (унутар неколико сати) који одговарају захваћеним ареама мозга. Мождани удар је клиничко стање у којем се услед поремећаја мождане циркулације муњевито развијају пре свега фокални моторни поремећаји који могу прогредирати у зависности од захваћености територије компромитоване циркулацијом до глобалних поремећаја, што се догађа код болесника у дубокој коми, или субарахноидној хеморагији (Живковић et al., 2000; Ненадовић et al, 2011b; Spatz & Mršulja, 1990; Siesjö & Wieloch, 1985).

Исхемијска болест мозга представља око 80% свих васкуларних болести мозга, с тим што на инфаркт услед кардиогених емболија отпада око 20%, а на ТИА око 15% од свих облика васкуларних обољења мозга.

Свеукупно сагледавање и упознавање бројних и врло сложених механизма који учествују и поспешују развој патолошких промена на крвним судовима мозга има за циљ да сачува квалитет крвних судова мозга и спречи појаву и развој možданог инфаркта, болести која доводи до најтежег психомоторног посрнућа човека, кога врло често, нажалост, одбацује и његова најужа породица и околина.

1.4.1. Фактори ризика и њихов значај у исхемијској болести мозга

У процесу развоја исхемијског možданог удара учествује велики број фактора, а њихова улога може бити како самостална, тако и удружена, са често нејасним одговором, колики је појединачни удео, а колики је кумулативни ефекат више здружених фактора (Павловић et al., 2008; Warlow, 1998; Sacco et al., 1995; Недељковић, 1994). Према класификацији Миленковића (Миленковић et al., 1987), сви познати фактори ризика су подељени у три групе:

- а) **екстравазални** (промене ван крвног суда), у које спадају нпр. дегенеративне промене вратног дела кичме (спондилоза, спондилоартроза, остеохондроза), компресија туморозних маса итд.;
- б) **мурални** (промене у самом крвном суду), као што су: вазоспазам, конгениталне аномалије, хипоплазије, дилатације, елонгације и др.;
- в) **интравазални** (поремећај у саставу крви и крвних елемената, значајни за развој исхемије), као што су: поремећај вискозитета крви, анемије, полицитемије, леукозе, поремећај коагубилности крви, липидног профила, толеранције гликозе, метаболички дизбаланси, поремећај гасова у крви итд.

Према дужини трајања неуролошких симптома (динамичка класификација) разликујемо следеће типове исхемијског možданог удара:

- 1) **транзиторни исхемијски атак (ТИА),**
- 2) **реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит (РИНД),**
- 3) **завршени, или комплетирани možдани удар и**
- 4) **мождани удар у развоју.**

Један од најзначајнијих фактора ризика је атеросклероза, у чијој основи се налази низ чинилаца и стања који јој погодују и поспешују је нарочито код старије популације (Carlan & Gorelick, 1986). Нема јединствене и опште прихваћене класификације фактора ризика цереброваскуларних болести. Бројност и разноврсност клиничких фактора ризика и појединачно и синергијско дејство можда су најважнији разлози за то.

Фактори ризика за цереброваскуларне болести према Дикену и сарадницима (1984) (Sacco et al., 1995; Pulsinelli, 1985; Ostfeld, 1980):

1) Доказани

- 1.1. Поуздан ефекат лечења
- 1.2. Хипертензија
- 1.3. Срчана обољења
- 1.4. Фибрилација преткомора
- 1.5. Инфективни ендокардитис
- 1.6. Митрална стеноза
- 1.7. Скори велики инфаркт миокарда
- 1.8. Пушење цигарета
- 1.9. Транзиторни исхемијски атак
- 1.10. Асимптоматска стеноза каротида

2) Потенцијално лечиви или променљиви фактори ризика

- 2.1. Шећерна болест
- 2.2. Хиперхомоцистеинемија
- 2.3. Хипертрофија леве коморе срца

3) Лечење није могуће

- 3.1. Узрост
- 3.2. Пол
- 3.3. Хередитет
- 3.4. Географска локација
- 3.5. Раса

4) Недовољно документовани фактори ризика

- 4.1. Повишене вредности холестерола и других липида у крви
- 4.2. Срчане болести (нпр. кардиомиопатије, пролапс митралне валвуле, стеноза аорте)
- 4.3. Употреба неких лекова (орални контрацептиви)
- 4.4. Конзумирање алкохола
- 4.5. Злоупотреба психоактивних супстанци
- 4.6. Недовољна физичка активност
- 4.7. Гојазност
- 4.8. Хиперинсулинемија
- 4.9. Стрес
- 4.10. Мигрена и њени еквиваленти
- 4.11. Хиперкоагулабилност крви
- 4.12. Асимптоматски („неми“) инфаркти мозга
- 4.13. Социоекономски фактори

Левић (1989) све факторе ризика сврстава у 3 групе.

1) Природни фактори ризика

- Животно доба
- Пол
- Хередитет
- Географско-климатски фактори

2) Друге болести

Хипертензија

Срчане болести

Дијабетес мелитус

3) Рђаве навике

Пушење

Алкохолизам

Дијететска хиперлипидемија

Гојазност

Физичка и ментална неактивност

1) Фактори ризика на које се не може утицати

Пол – епидемиолошке студије су показале да мушкарци оболевају чешће него жене у свим старосним групама, али је већа смртност жена.

Старост – АИМУ значајно расте са годинама старости; ризик од новог АИМУ удвостручава се у свакој следећој деценији живота после 55. године.

Раса и етничка припадност – у многим студијама припадници црне расе показали су готово два пута већу учесталост АИМУ у односу на припаднике беле расе, што се делом може објаснити и већом инциденцом неких других фактора ризика у црној популацији.

Херeditет – позитивна породична анамнеза повезана је са повишеним ризиком од АИМУ, што може бити посредовано различитим механизмима, интеракцијом генетских фактора, фактора средине и стила живота.

2) Фактори ризика на које се може утицати

Добро документовани фактори ризика

Хипертензија. Особе које имају хипертензију имају три пута већи ризик од АИМУ; инциденција АИМУ расте са повећањем и систолне и дијастолне артеријске тензије (ТА), а терапија хипертензије редукује ризик од настанка АИМУ за 36–42%.

Хипертензија је чешћа код жена, али су компликације и морталитет виши код мушкараца. Предменопаузалне жене имају битно нижу преваленцу од жена у менопаузи. Једно од објашњења је да естрогени повећавају ниво HDL холестерола који је код пременопаузалних жена већи за око 25% него код мушкараца. После 55. године код жена престаје заштитно дејство естрогена, па артеријска хипертензија, хиперхолестеролемија и атериосклероза могу бити интензивније а клиничко испољавање теже, са веома озбиљним секундарним последицама као што је АИМУ.

Пушење цигарета (никотинизам). Истраживања (Bowman et al., 2007; Ђорђевић, 1991; Halperin et al., 2008; Harrison, 1997; Kunitomo, 2007; Мујовић, 2000). указују да је пушење цигарета повезано са 50% већим ризиком од АИМУ и код жена, и код мушкараца у свим старосним групама; прекид пушења враћа ризик на уобичајени за популацију за две до пет година.

При пушењу једног грама дувана ослобађа се 60–80 cm³ угљен-моноксида. Главна струја дима садржи 1–5% угљен-моноксида. Угљен-моноксид доводи до артеријске хипертензије стварањем карбоксиемоглобина, карбоксимиоглобина и ткивне хипоксије, што има за последицу ексцитацију кардиоваскуларног система и појачану еритропоезу са повећањем вискозности крви, а самим тим и повећану опасност од појаве секундарних последица стања као што је АИМУ.

Дислипидемија. Абнормалности серумских липида (триглицериди, холестерол, HDL и LDL) као такве нису показале директну повезаност са АИМУ, као што је показано за коронарну болест. Ипак, корекција овог поремећаја лековима знатно редукује ризик од АИМУ. Улога засићених масти у патогенези ЦВБ најбоље илуструје реченица Анкента Кауса: „Три највећа непријатеља човечанства су пушење, храна богата засићеним масним киселинама и оружје.“ Храна богата засићеним масним киселинама доводи до артеријске хипертензије повећањем нивоа холестерола и триглицерида, тј. подстицањем атеросклерозе и подстицањем производње вазоконстрикторних простагландина.

Diabetes mellitus и поремећаји гликорегулације. Инциденција АИМУ расте са повећањем гликемије, тако да је два пута већа код дијабетичара у односу на болеснике са

граничним вредностима гликемије; нажалост, студије нису показале да добра контрола гликемије редукује ризик од АИМУ.

Дијабетес мелитус тип 2 најчешћи је облик шећерне болести, са заступљеношћу око 90%, углавном у развијеним земљама.

Постоји опште сагласје да је појава дијабетес мелитуса један од веома важних фактора ризика за цереброваскуларна обољења (Павловић et al., 2008; Мујовић, 2000; Нагулић, 1991). Он је често удружен са клиничким стањима као што су артеријска хипертензија, повишене вредности холестерола, гојазност и срчана слабост. Било да се ова стања јављају као последица дуготрајне шећерне болести (хроничне компликације дијабетеса), или независно од ње, као самостални клинички ентитети, они су веома снажни фактори ризика за појаву свих облика цереброваскуларних обољења (Нешовић Бојанић et al., 2002; Нешовић Бојанић, 2002; Костић, 2007; Мујовић, 2000; Нагулић, 1991; Wolf et al., 1991; Woo et al., 1988).

Фибрилација преткомора. Сматра се да је 20% АИМУ узроковано емболизацијом кардиогеног порекла; фибрилација преткомора је веома значајан фактор ризика јер је одговорна за настанак готово 50% АИМУ.

Други кардиолошки поремећаји (дилатативна кардиомиопатија, пролапс митралне валвуле, ендокардитис, вештачке валвуле, интракардијални конгенитални дефекти) – значајни су фактор ризика за АИМУ; акутни инфаркт миокарда је такође удружен са појавом АИМУ (Toledo et al., 2012).

Потенцијални фактори ризика који су мање документовани

- **Гојазност** – дефинисана као индекс телесне масе већи од 30 kg/m^2 , предиспонира појаву АИМУ, али је она често повезана са старијим животним добом, хипертензијом, дијабетесом и дислипидемијом;
- **Физичка неактивност** – протективни ефекти физичке активности показани су код болесника са АИМУ, али они делом могу бити и последица протективних ефеката физичке активности на друге факторе ризика.

- **Начин исхране** – повезаност специфичне исхране и ризика од АИМУ није сасвим јасна; има података да правилна исхрана са бар пет оброка који садрже воће и поврће може редуковати ризик од настанка АИМУ; неправилна и нерационална исхрана подразумева неправилности у количини, распореду, учесталости оброка, уношење хране са повећаном количином натријума, засићених масти, холестерола, рафинисаних угљених хидрата, високо рафинисаних намирница које су дефицитарне у олигоелементима, микроелементима, витаминима, незасићеним масним киселинама, аминокиселинама, целулозним влакнима, адаптогенима али и воде са смањеним садржајем олиго и микроелемената (Костић & Сокић 1998; Павловић, 1996; Harrison, 1997; Hawkins, 1985; Kavarić & Rakić, 1987).
- **Злоупотреба алкохола** – ефекти конзумирања алкохола као фактора ризика за АИМУ су контроверзни и вероватно зависни од дозе; алкохоличари су у повећаном ризику од појаве АИМУ у свим старосним групама.
- **Хиперхомоцистеинемија** – најчешћи узрок хиперхомоцистеинемије је смањено уношење витамина B_{12} и фолне киселине и такви болесници су у повећаном ризику од АИМУ.
- **Супституциона терапија хормонима** – повезана је са повећаним ризиком од АИМУ, али су неопходна даља истраживања.
- **Употреба оралних контрацептива** – такође је повезана са повећаним ризиком од АИМУ, па се њихова употреба не саветује ако већ постоје други фактори ризика.
- **Постоје подаци и о другим могућим факторима ризика као што су поремећаји дисања у току сна (*sleep apnea* и др.) и конзумирање дрога (амфетамин, кокаин и хероин).**

Интересантна је анализа популационих студија Светске здравствене организације од 1970. до 2008. године (World Health Organization, 1989) која је показала снижење инциденце АИМУ у развијеним земљама од 42%, а више од 100% повећање инциденце у средње развијеним и неразвијеним (сиромашним земљама).

Занимљива је констатација да и поред знатно већег броја болесника са АИМУ у средње развијеним и неразвијеним земљама (источна Европа, северна Азија, централна Африка у јужни Пацифик) у њима је проблем АИМУ запостављен.

1.4.2. Етиологија и епидемиологија исхемијског možданог удара

Почетак новог миленијума обележен је у свету, а и код нас, значајним демографским променама које указују на све већи број старих људи у укупној популацији са приближавањем ка негативној стопи природног прираштаја (Жикић, 2001; Weller et al., 1983b).

Васкуларна обољења мозга су велики узрок морбидитета и морталитета у свим земљама, независно од њиховог техничко-културног и социоекономског развоја (Павловић et al, 2008). Иако је у развијеним земљама последње 2–3 деценије регистрован пад учесталости ових обољења, пре свега услед успешних националних програма у идентификацији и лечењу артеријске хипертензије, ова обољења остају и даље трећи водећи узрочник инвалидности и смртности становништва, нарочито у старијем животним добу (изнад 65 година) (Caplan, 2008; Kurtzke, 1991; Тончев, 2007; Жигић et al., 1994).

Тачни подаци о броју новонасталих исхемијских možданих удара су релативни, с обзиром на то да се углавном односе на хоспиталне болеснике код којих су се развили клинички знаци исхемијске болести. Подаци из литературе бележе инциденцију možданог удара од 150–200 случајева на 100.000 особа годишње.

Око 1/3 болесника умире у току месец дана од настанка инсулта, 57% доживи шест месеци, а пет година око 30% оболелих (Миленковић et al., 1987; Kurtzke, 1991).

Преваленција акутних цереброваскуларних болести је између 400 и 600, док је стопа морталитета веома висока и износи 75 до 122 на 100.000 становника, што је скоро половина годишње инциденције. У нашој земљи постоји до сада мали број епидемиолошких студија о исхемијском možданом удару али истраживања ипак показују да је ситуација слична као у свету.

Интересантан је регистар учесталости možданог удара на подручју Косова и Метохије, у оквиру којег су се пратили кретање и број оболелих од možданог удара у периоду 1998–2003. када се бележи пораст инциденције од 45 на 85, нарочито 1999. и 2000. године. Леталитет је такође имао тенденцију погоршања а све у контексту тадашњих

актуелних догађања након НАТО агресије на нашу земљу и прогона српског становништва са њихових огњишта на Косову и Метохији. Ови подаци се свакако односе на болеснике који су због комплетног развоја исхемијског možданог удара били хоспитализовани и подвргнути комплетној дијагностици и терапијском поступку, док други са пролазним možданим, васкуларним атацима нису узети у обзир, тако да се претпоставља да је укупан број нових болесника са различитим степеном клиничких манифестација у овим годинама знатно већи.

1.4.3. Клиничка симптоматологија исхемијског možданог удара

АИМУ је болест коју карактеришу нагли почетак и брз развој фокалних неуролошких симптома. Много ређе се симптоматологија развија споро, прогредијентно или степенасто.

Већина болесника је на почетку болести свесна мада инфаркти у подручју артерије базиларис могу дати поремећај стања свести на самом почетку болести. Велики хемисферни инфаркти или инфаркти у пределу малог мозга могу дати измењено стање свести које се прогресивно развија код у почетку свесног болесника, а које је последица развоја масивног možданог едема који доводи до притиска на možдано стабло (Човичковић-Штернић et al, 2009; Филиповић-Данић et al, 2013; Brien, 1979; Brooks et al., 1973).

1. Лева (доминантна хемисфера) – хемисферни или кортикални инфаркти

Афазија

Деснострани хемипареза (плегија)

Деснострани губитак сензибилитета

Деснострани просторни неглект

Деснострани хомонимна хемианопсија

Поремећај коњугованог погледа удесно (девијација главе и булбуса улево, болесник гледа у жариште)

2. Десна (недоминантна хемисфера) – хемисферни или кортикални инфаркти

Левострана хемипареза (плегија)

Левострани губитак сензибилитета

Левострани просторни неглект

Левострана хомонимна хемианопсија

Поремећај конјугованог погледа улево (девијација главе и булбуса удесно, болесник гледа у жариште)

3. Супкортикални инфаркти хемисфера или možданог стабла

Чиста моторна или чиста сензитивна хемипареза (плегија)

Дизартрија, укључујући синдром дизартрије са неспретном руком

Атаксична хемипареза

Нема нормалности когнитивних функција, говора и вида

4. Инфаркти možданог стабла

Моторни или сензорни губитак усва четири екстремитета

Алтерни синдром

Поремећај конјугованог погледа

Нистагмус

Атаксија

Дизартрија

Дисфагија

5. Инфаркти малог мозга

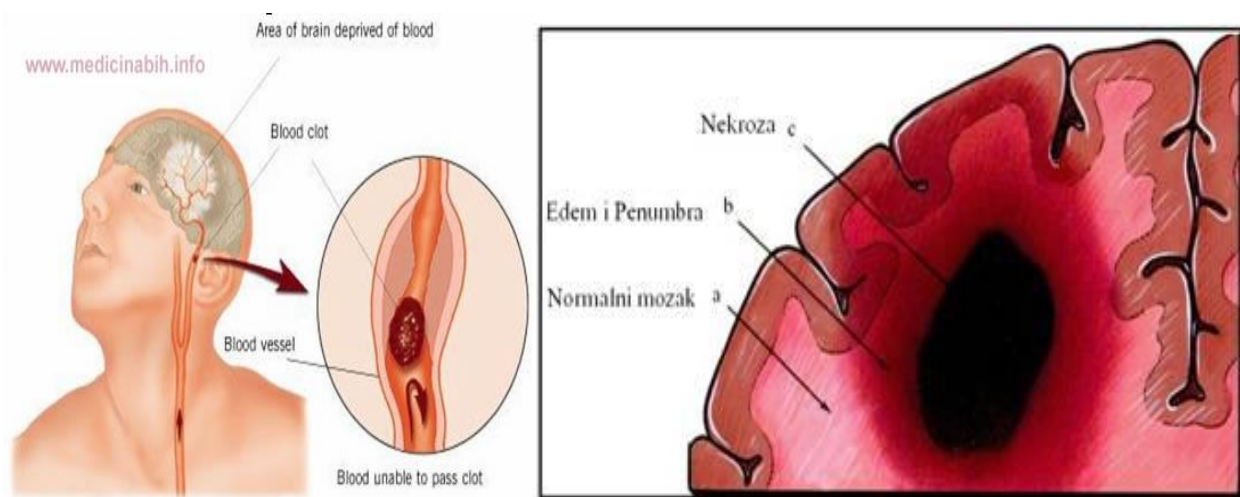
Ипсилатерална атаксија екстремитета

Атаксија хода и стајања

1.4.4. Функционалне промене у зони инфарцерације и пенумбра

Периферни део исхемијске територије у којем је смањење протока мање изражено, у коме још постоји изванредан резидуални проток крви и у ком су неурони функционално „неми“, али структурно још интактни, назива се **пенумбра** (Ненадовић, 1993; Globus et al., 1987; Nakim, 1998; Cooper et al., 1989; Zervas et al., 1984).

У зони пенумбре је проток крви испод 20ml/100g/min, и то је управо проток на којем престаје електрична комуникација између неурона.



Слика 5. *Исхемијски инфаркт мозга због оклузије нутритивне артерије*

Уколико је реч о краткотрајној исхемији, промене су реверзибилне, нису праћене преисхемијском хипергликемијом и постисхемијском хипотензијом (Ненадовић, 1994; Jellinger & Riederer; Jones et al., 1981). У зони пенумбре функција плазма мембране и јонских канала је очувана, нема едема, те је терапија фокусирана управо на ову зону са циљем да дође до реституције функције неурона и поновног успостављања крвног протока (Titlić et al, 2008; Izumi et al., 1991; Jacewicz et al., 1986). Међутим, у пенумбри стање може да се прогресивно погоршава и да се однос централног исхемијског жаришта и пенумбре мења у корист инфарктног ткива.

Механизми ћелијске смрти (некрозе) у исхемији су врло сложени и предмет су интензивних истраживања: повећање интрацелуларне концентрације калцијума, ацидоза, неконтролисано стварање слободних радикала, повећана производња липидних медијатора (деривати арахидонске киселине) (Ненадовић, 2010; Коњхоџић, 1974; Ковачевић, 1983; Krogt van Deer & Belfroid, 1980).

Комплетна некроза свих ткивних елемената се у центру исхемије, зони са најмањим крвним протоком, јавља након приближно једног сата, али се зона некрозе радијално шири и има максималну запремину након 6 до 8 сати код примата у експерименталним истраживањима.

1.5. Патофизиолошка догађања у акутној мозданој исхемији

Најчешћи облик васкуларних обољења мозга је исхемијска болест мозга, односно атеротромботични инфаркт мозга, који укључује инфаркт услед атеротромбозе великих мозданих артерија, лакунарни инфаркт, инфаркт услед кардиогених емболија и транзиторни исхемијски атак (ТИА). Исхемијска болест мозга представља око 80% свих васкуларних болести мозга, с тим што на инфаркт услед кардиогених емболија отпада око 20% а на ТИА око 15% од свих облика васкуларних обољења мозга (Titlić et al., 2008; Човичковић-Штернић et al., 2009; Kurtzke, 1991).

Изузетне енергетске потребе мозга основа су његове посебне осетљивости на исхемијске промене. Наиме, иако чини само 2% укупне телесне масе, у мозак одлази 15% крви минутног волумена срца и око 20% укупног утрошка кисеоника у телу (Ненадовић, 1993; Маринковић et al., 1989; Мршуља et al., 1989).

Патогенетску основу исхемијског инфаркта мозга чини оклузија крвног суда која изазива нагло смањење протока крви у оним областима мозга које та артерија васкуларизује.

Моздана исхемија је стање у коме енергетски метаболизам мозданог ткива постаје лимитиран неадекватним снабдевањем крвљу, парцијални притисак кисеоника у

ткиву се приближава или је раван нули, а екстракција кисеоника се приближава стопостотној (Ненадовић, 1994; Мршуља et al., 1989c; Мујовић et al., 1988; Obrenovich & Richards, 1995).

За разумевање исхемије мозга потребно је истаћи и појам горњег и доњег проточног прага možданог крвотока: горњи је 15–20 ml/100g/min, а доњи 6–10ml/100g/min. Просечна вредност протока крви кроз мозак износи код људи 50ml/100g ткива у минути са брзом компонентом кортекса од 70–80ml и спором компонентом беле масе од 20–30ml /100g ткива у минути, при чему је нормално искоришћавање кисеоника 165 mmol/100g/min, а гликозе 30 mmol/100g/min. Притом се инфаркција мозга може спречити ако се перфузија одржава изнад критично ниског нивоа. Ово је условило развој концепта „исхемичних проточних прагова“ код фокалне исхемије, а под тим називом се подразумевају они критични ниски нивои крвног протока при којима се ремете функција ћелија које захтевају енергију, синаптичка трансмисија и Na-K транспорт, с тим да јони K и Ca масовно мењају концентрацију на истим праговним вредностима у смислу да K у екстрацелуларној течности почиње да расте много пре него што Ca опада, што указује на различиту осетљивост механизма јонске хомеостазе на исхемичну ноксу (Филиповић-Данић. et al., 2013; Nagatsu, 1973; Obrenovich & Richards, 1995; Onodera et al., 1986).

У средишњој зони исхемије након неколико минута настају и иреверзибилна оштећења možданог ткива, и ту нема наде за лечење. Међутим, околна зона у којој је крвоток између доњег и горњег проточног прага, односно редукован до степена да се губе физиолошке функције ткива, али не настају иреверзибилна оштећења, представља и подручје на које треба усмерити и лечење (Ненадовић et al., 2010; Коопер et al., 1978; Мршуља et al., 1990). Ова зона се зове исхемична пенамбра. Овај степен исхемије може перзистирати, а како исход зависи више од трајања него од степена исхемије, то пружа временски простор за терапијске интервенције.

Иницијално збивање у исхемији možданог ткива је смањење оксидативне фосфорилације, смањење продукције енергетских фосфата неопходних, пре свега, за одржавање трансмембранског јонског потенцијала.

Као последица тога настаје деполаризација неуралних мембрана, активирају се волт-сензитивни канали за јоне калцијума, што омогућава ослобађање неуротрансмитера и екситаторних аминокиселина, повећава се улаз јона калцијума у ћелију и следствено томе се активирају бројни ензимски системи и настају читаве каскаде хемијских реакција, што коначно изазива продукцију простагландина, леукотриена и слободних радикала, а крајњи исход је иреверзибилно оштећење функције и структуре ћелијских мембрана и саме ћелије (Ненадовић et al., 2010; Koltai et al., 1986; Ladecola, 1999; Langer, 1988; Lust et al., 1990).

Резултати новијих истраживања указују да у акутној фази инфаркта мозга тромбоемболијске природе постоје знаци активирања коагулационих, а у субакутној и хроничној фази и фибринолитичких процеса. Према томе, у акутној фази постоји стање хиперкоагулације, а тиме и измене реологије крви у смислу повишења њене вискозности.

1.5.1. Биогени амини и ЦНС

У биогене аminer (моноамине) убрајају се катехоламини (допамин, норадреналин, адреналин) и индоламини (серотонин, хистамин). Сви ови моноамини показују карактеристике неуротрансмитера (Ненадовић et al., 2011a; Voismare et al., 1979; Цвејић et al., 1981; Koltai et al., 1986). Основна улога неуротрансмитера је да у реакцији са рецепторима доведу до промена молекуларних својстава мембране и тиме омогуће преношење сигнала (информације) са једне нервне ћелије на другу.

Сходно данашњим знањима, три су главна фактора за које се претпоставља да учествују у исхемијском неуралном оштећењу:

- а. пражњење енергетских резерви уз немогућу ресинтезу аденозин три фосфата (АТР),
- б. поремећај хомеостазе за натријум, калијум и калцијум узрокован дисфункцијом АТР-азе,

- в. прекомерно ослобађање неуротрансмитера типа биогених амина, ексцитаторних аминокиселина и других.

Моноамини синтетисани у централним или периферним неуронима су добро познате биолошки активне супстанце које регулишу физиолошке процесе у мозгу и посредују у њима. Дуго се веровало да је прекомерно ослобађање моноамина у исхемији мозга узроковано губитком енергије, недовољним снабдевањем гликозом или аноксијом. Међутим, показано је да оштећења моноаминергичких система по исхемији или трауми мозга не зависе од постојања или непостојања кисеоника и АТФ.

Молекуларна збивања која настају у исхемији не представљају засебне ентитете који се мењају независно једни од других, већ скуп блиско повезаних оркестрираних реакција које изазивају једна другу и у виду каскаде метаболичких реакција у једном тренутку исцрпљују одбрамбене резерве ћелије, оштећују је и усмрћују. Највероватније, промене неуротрансмитера из групе моноамина, покренуте исхемијом (повећано и неконтролисано ослобађање, поремећено преузимање, смањена разградња и уклањање из синаптичке пукотине, поремећај функционисања рецептора) директно или индиректно доводе иницијације и ширења исхемичне каскадне реакције или је олакшавају (Ненадовић et al., 1993).

1.5.2. Биогени амини током исхемије – промене неуротрансмитерских система

Поремећај циркулације у мозгу не изазива само поремећај величине ослобађања неуротрансмитера већ и промену у својствима релевантних рецептора. Дакле, моноамини учествују и у дегенеративним, и у регенеративним процесима, процесима који одређују ћелијску смрт или преживљавање.

Садржај биогених амина смањује се након дужетрајних исхемија, али и у периоду рециркулације по краткотрајној исхемији, када је енергетски метаболизам нормализован.

Ово указује да се каскада промена изазвана исхемијом не прекида упркос успостављеној рецикулацији и нормализацији енергетских резерви (Ненадовић et al., 2011a; Мршуља et al., 1989b; X94). Промене концентрације моноамина и њихових метаболита, или њихов међуоднос, индикатор су функционалног статуса неуротрансмитерских система, као и могући индекс величине неуролошког оштећења.

Поставка да су неуролошки испади по исхемији мозга узроковани поремећајем функционисања неуротрансмитера разумљива је ако се има на уму да нормална функција мозга зависи од константне концентрације и међусобног односа неуротрансмитера у екстрацелуларној течности. Код исхемије, моноамини „цуре“ из оштећених неурона унутар инфарктног подручја, при чему, с обзиром на то да су јасни вазоактивни агенси, могу довести до бројних компликација (вазоконстрикције, смањење протока, постисхемијске хипоперфузије, едеми). Треба додати и чињеницу да у исхемији долази и до селективног поремећаја хематоенцефалне баријере за моноамине (Ненадовић et al., 1993; Onodera et al., 1986; Pczynski et al., 1995; Pellegrini–Giampietro et al., 1990). Очигледно је да је исхемија мозга праћена променама метаболизма централних неуротрансмитера (Радомировић et al., 2013; Pulsinelli, 1985; Roth, 1979). Сумирано, пролазно повећање екстрацелуларне концентрације биогених амина последица је:

1. повећаног ослобађања моноамина из неурона и околног оштећења ткива,
2. поремећеног преузимања од стране неурона глија ћелија,
3. смањене разградње амина,
4. смањења уклањања амина из екстрацелуларног простора и
5. пролазних селективних поремећаја хематоенцефалне баријере за аmine и следствено повећања проласка ових молекула из системске циркулације у ткиво мозга.

1.5.3. Јонска хомеостаза и њено нарушавање

Падом нивоа АТФ-а у исхемијским ћелијама мозга компромитују се функције енергетски зависних јонских пумпи, укључујући Na/K-АТФ-азу, са уласком Na и изласком K из ћелија. Последица оваквих промена је деполаризација неуронских мембрана, са отварањем тзв. волтажних“калцијумских канала, те уласка овог јона у неуроне. Што представља окидач сложене каскаде процеса разградње арахидонске киселине те оштећења неуронске мембране и краха интрацелуларног неуронског метаболизма и дефинитивно води неурон у смрт (Ненадовић, 1993; Sette et al., 1989; Siesjö, 1984).

По прекиду циркулације или при протоку крви који је испод доњег прага за исхемију, већ у прва два минута повећава се истицање K из ћелије. Ова промена не зависи од активности Na и K АТФ-азе (која је очувана), као и од промене других релевантних електролита и последица је повећане пропустљивости за јон K. „Јонска пумпа“ (Na, K и АТФ-аза) отказује, уколико се исхемија продужава, повећава се истицање K и његов садржај драстично расте у екстрацелуларном простору, где испољава инхибиторни ефекат на Na, K и АТФ-азу (лоцирани у мембрани неурона), а стимулативни ефекат на аденилат-циклазу. Јонска хомеостаза се даље нарушава опадањем екстрацелуларне концентрације Na, K и њиховим уласком у ћелије (Ненадовић, 1993; Symon, 1985).

1.5.4. Екситотоксичност и формирање слободних радикала у исхемији

Концепт екситотоксичности је свој најсвеобухватнији успех остварио управо у објашњавању патофизиологије акутних неуролошких болести, каква је нпр. исхемија. Један од најзанимљивијих механизма је свакако тзв. екситотоксично оштећење неурона, које наглашава значај екситаторног неуротрансмитера глутамата и његових рецепторских механизма, између осталог и због тога што овај механизам „обећава“ и

нове терапијске стратегије у лечењу исхемије мозга (Алексић et al., 1999; Širai et al., 1997; Voldby et al., 1982).

Међутим тек са јасним доказима Куртиса о директном ексцитаторном дејству глутамата на неуроне ЦНС-а почело се размишљати о овој аминокиселини као о неуротрансмитеру.

Глутамат је неесенцијална аминокиселина чији су нивои у ЦНС-у највећи у поређењу с другим слободним аминокиселинама.

Данас се зна да глутамат и аспартат представљају главне брзе ексцитаторне неуротрансмитере ЦНС-а сисара.

Најкраће речено, свако стање праћено деполаризацијом мембрана неурона или њиховим ексцесивним пражњењем има за последицу повећано синаптичко ослобађање и повишене екстрацелуларне нивое глутамата. Тек 1971. године Онли је показао да системско давање глутамата изазива и токсична оштећења ЦНС-а (Алексић et al., 1999; Voldby et al., 1982; Weil-Malherbe, 1971; Weinberger et al., 1985). Најранији неуропатолошки налаз у току токсичног деловања глутамата је дилатација дендрита.

То је слично иницијалним променама код епилептичког статуса и у складу је са познатом локализацијом глутаматних рецептора првенствено на дендритима.

Молекуларна основа ексцитотоксичности није у потпуности расветљена, али је главна улога намењена неконтролисано повећању унутарћелијских нивоа калцијума који покреће низ цитотоксичних метаболичких каскада преко активности разних ензима, и то протеин-киназе, протеазе, фосфолипазе и циклооксигеназе, чији је крајни циљ ћелијска дезинтеграција (Ненадовић, 1994; Станимировић, 1988; Тасић, 1973).

Важност ексцитотоксичних механизма у исхемији мозга није у контраиндикацији са другим патофизиолошким хипотезама, као што је она о значају повећаног стварања слободних радикала (Мршуља, 1986; ВАСК, 1998; Ђуричић, 1981; Welch et al., 1977).

Претпоставља се да повећано стварање потенцијално високо штетних кисеоничких слободних радикала у исхемијском ткиву мозга представља важан корак у секвенцама молекуларних промена које повезују редукцију možданог крвног протока (исхемију) са смрћу неурона. У новијим студијама (Петровић, 2000) показано је да кисеонички слободни радикали и сами изазивају ослобађање ЕАК-а. С друге стране, активација глутаматних рецептора праћена је ослобађањем арахидонске киселине, чија је метаболичка каскада један од главних извора кисеоничких слободних радикала у току исхемије мозга.

Екситотоксичне аминокиселине (ЕАК) могу теоретски да узрокују стварање слободних радикала и обратно тако да се на тај начин ствара „уклети“ круг у коме се ЕАК и слободни радикали међусобно поспешују у реализовању исхемијске смрти неурона (Алексић et al., 1999; Hossman, 1993; Ishikawa et al., 1979; Weinberger & Nives-Rosa, 1988).

Стварање кисеоничких слободних радикала (КСР) нарочито је изражено у ланцу оксидативне фосфорилације, а други значајан извор КСР јесте процес деградације АТП, који је кључни метаболички догађај који покреће механизме који доводе до неуролошке дисфункције.

Уколико се способности глутамата и других ЕАК да изазову оштећења неурона схвате као ланац међусобно повезаних патофизиолошких догађаја, логично је претпоставити да су могуће интервенције на разним тачкама овог „смртоносног ланца“, чиме би се успешно превенирала или барем смањила неуронска лезија.

1.5.5. Оксидациони стрес и пут ка смрти неурона

У физиолошким условима постоји равнотежа између процеса продукције реактивних оксидативних материја и капацитета антиоксидативне заштите. Ако се из било којих разлога поремети ова равнотежа, настаје стање које се означава као оксидативни

стрес. Он може настати услед повећане продукције реактивних оксидативних материја, затим услед инсуфицијенције антиоксидативног система, или истовременог постојања обе појаве. У условима постојања оксидативног стреса оштећују се најважнији функционални и структурни елементи у биолошким системима и акумулирају се оштећени микромолекули као што су липидни пероксиди, оксидативни протеини и оштећена дезоксирибонуклеинска киселина. Од највећег значаја су процеси липидне пероксидације (Ненадовић, 1993; Hallenbeck, 1996; Ito et al., 1975; Miledi, 1973). Након извесног времена ове реакције исцрпљују адаптивне резерве ћелија, оштећују их и усмрћују. Сваки од учесника метаболичке каскаде је карика у ланцу повезаних збивања, која доводе коначно до оштећења и смрти ћелије, тако да се сумња да је само један фактор одговоран за настанак ирреверзибилног оштећења ћелије (Ненадовић et al., 2010; Jellinger & Riederer; Melamed, 1980; Vulto et al., 1988; Wahl et al., 1988).

ЦНС је нарочито осетљив на оксидативни стрес из следећих разлога:

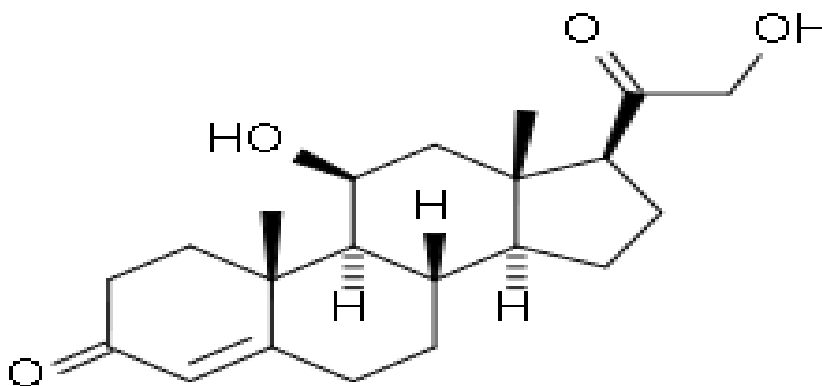
1. Постоје веома велики енергетски захтеви и због тога је аеробни процес оксидативне фосфорилације, у коме се примарно стварају услови за генерисање слободних радикала, интензивнији него у другим ткивима, па је са реперкусијом генерисање слободних радикала појачано (Ненадовић, 1993; Kunitomo, 2007; Wang et al., 1994; Welsh et al., 1975). Треба истаћи да је мијелин ЦНС-а веома богат полузасићеним масним киселинама, које се под дејством слободних радикала лако хидроксилују.

2. Мозак садржи релативно мало протективних ензима (супероксид-дизмутаза, каталаза, пероксидаза), који отклањају слободне радикале, а и ови ензими су претежно лоцирани у глији, а не у неуронима.

3. Катехоламини (посебно допамин) подложни су процесима аутооксидације, при чему се такође последично стварају слободни радикали. Из свега изнетог се види да је непосредни узрочник стварања слободних радикала поремећај у хомеостази калцијума, тј. интрацелуларно нагомилавање јона.

1.5.6. Гликокортикоидни хормони

Кортикостероиди су хормони коре надбубрежне жлезде, који имају бројне физиолошке функције. Имају и бројне фармаколошке функције, а данас су развијени синтетски деривати природних кортикостероида којима су неке фармаколошке особине појачане, а друге потиснуте (Ненадовић, 1993; Adock & Ito, 2000).



Слика 6. Хемијска структура кортикостерона

Кортикостероиди се синтетишу из холестерола у адреналном кортексу. Већина реакција за генерисање стероида је каталисана ензимима цитохром П450 фамилије. Они су лоцирани у митохондријама и потребан им је адренодоксин као кофактор (изузев 21-хидроксилазе и 17 α -хидроксилазе) (Bruno et al., 2012; Adock & Ito, 2000; Rosmond & Vjornitop, 2000).

Алдостерон и кортикостерон деле први део њиховог биосинтетичког пута. Завршни део је посредован алдостерон-синтеазом (за алдостерон) или 11 β -хидроксилазом (за кортикостерон). Ти ензими су готово идентични (они деле функције 11 β -хидроксилације и 18-хидроксилације) али је алдостерон-синтеаза такође способна да изведе

18-оксидацију. Штавише, алдостерон.синтетаза се налази у зони гломерулози на спољашњој ивици адурналног кортекса; 11 β -хидроксилаза се налази у зони фасцикулати и зони ретикуларис.

Кортикостероиди се деле се на четири групе:

- слаби кортикостероиди: метилпреднизолон, хидрокортизон, преднизолон;
- умерено јаки кортикостероиди: клобетазон, флуметазон, флуокортин, флуперолон, флуорометолон, флупредниден, дезонид, триамцинолон, алклометазон, дексаметазон и хлортолон;
- јаки кортикостероиди: бетаметазон, флухлоролон, дезоксиметазон, флуоцинолон ацетонид, флуокортолон, беклометазон, флутиказон, предникарбат, дифлупреднат и др. и
- врло јаки кортикостероиди: клобетазол и халцинонид.

Метаболичка криза код исхемије мозга, као основни патофизиолошки догађај, покреће низ секундарних збивања посредованих различитим медијаторима, који когу фаворизовати неуротоксичне (ексцитотоксичност, оксидативни стрес, секундарна инфламација и едем), као и неуропротективне процесе (антиоксидативна заштита, антиинфламаторни и неуротрофички ефекти), од чијег односа зависи крајњи исход овог обољења.

Гликокортикоидни хормони пролазе из крви у цереброспиналну течност, али значај њиховог присуства у церебриспиналној течности у патофизиологији мозга још увек није довољно разјашњен. Мада је познато да гликокортикоидни хормони пролазе из крви у цереброспиналну течност, мање је познато у којој мери они пролазе у цереброспиналну течност и који све фактори регулишу њихову количину и метаболички обрт код различитих поремећаја централног нервног система (Селаковић et al., 2002; Kogure et al., 1975; Rosmond & Vjornitor, 2000).

Исхемија мозга, као снажан стресогени фактор, покреће низ одбрамбених механизма организма, чији је циљ очување нарушене хомеостазе и поред локалног оштећења ЦНС-а, подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес (Bruno et al., 2012; Aines et al., 1996).

Познато је да у оквиру реакције организма на стрес долази до снажне и готово тренутне активације регулаторне осовине хипоталамус–хипофиза–адренална кора и повећаног ослобађања гликокортикоидних хормона у крви (Селаковић, 2004; Adock & Ito, 2000; De Kloet et al., 1998; Edvinsson et al. 1979). Повећана потреба организма за гликокортикоидним хормонима нарочито је изражена у акутном периоду стреса. Инфаркт мозга, као најтежи облик исхемије мозга, има за последицу најизраженију општу реакцију, тј. покушај организма да компензује нарушену хомеостазу.

Показано је да гликокортикоидни хормони учествују у регулацији сазревања и диференцијације ћелија ЦНС-а, електрофизиолошке активности, неурогене трансмисије, метаболизма биогених амина и неуропептида, као и да доводе до промена у синтези или деградацији многих ћелијских промена.

1.5.7. Кортизол у плазми и ликвору болесника са исхемијом мозга

Кортизол остварује преко 95% укупне функције гликокортикоидних хормона. Такође, око 94% кортизола у крви транспортује се у везаном облику: највећи део је везан за специфични глобулин транскортин, а у мањој мери је везан за албумин. Концентрација кортизола у крви је већа него КСТ, што указује на присуство крвно-мождане баријере за гликокортикоидне хормоне. Даље, дневно-ноћни ритам кортизола у КСТ прати промене у крви, с тим што те промене у КСТ мање варирају и настају нешто касније, након промена у крви (Bruno et al., 2012; Adock & Ito, 2000; De Kloet et al., 1998).

Многа истраживања последњих неколико година усмерена су на разјашњавање улоге гликокортикоидних хормона у патолошким стањима ЦНС-а и дају контрадикторне податке.

Показано је да кортизол побољшава васкуларни тонус, интегритет ендотела, смањује васкуларни пермеабилитет и потенцира вазоконстрикторни ефекат катехоламина. Такође учествује у стабилизацији метаболичке инсуфицијенције, смањује миграцију леукоцита на место инфламације и смањује инфламацијом покренуто оштећење и дисфункцију. Нова истраживања указују да адренална дисфункција може погоршати

неуролошко оштећење и опоравак код акутне исхемије мозга. Механизам настанка ове дисфункције још није разјашњен и све већи број студија последњих неколико година упућује на недостатак података везаних за динамику промене концентрације кортизола у акутном и хроничном периоду обољења ЦНС-а, као и података везаних за промене након терапијске примене ових хормона (Селаковић et al., 2002; Adock & Ito, 2000; De Kloet et al., 1998; Nara, 1993).

Резултати бројних студија (Радојичић, 1996; Adock & Ito, 2000; De Kloet et al., 1998; Nara, 1993) показују да гликокортикоиди смањују едем мозга, док други подаци указују на изостанак неуропротективног дејства или пак погоршања неуролошког статуса (Guyton, 1981; Lust, 1975; Marshall, 1989).

Новија истраживања указују да објашњење овако опречних налаза може бити поремећај на нивоу регулације и одговора медијатора на које кортизол делује у неуронима и глијалним ћелијама у патолошким стањима (регулација генске експресије мембранских и цитоплазматских ензима и рецептора, неуропептида, неуротрофичких фактора, цитокина, адхезивних молекула итд.), као и повећана селективна осетљивост појединих структура мозга у условима јаког и пролонгираног стреса (Селаковић, 2004; Moskowitz & Wurtman, 1976; Мршуља et al., 1980).

Најновији подаци указују и на то да је селективном активацијом нетранскрипцијских дејстава гликокортикоида могуће побољшати церебрални проток крви и смањити величину инфарктне лезије а кортизол регулише дејства медијатора који се ослобађају у оквиру акутне реакције организма на стрес и тиме утиче на карактер одговора организма.

Фундаментална претпоставка за очување нормалне активности и спречавање иреверзибилног функционалног и структурног оштећења неурона је одржавање интегритета целуларних и супцелуларних мембрана (Селаковић, 2004). Један од одбрамбених механизма који се покреће током акутне исхемије мозга је и повећање секреције гликокортикоидних хормона који инхибирају настајање, ослобађање или дејство многих медијатора који доводе до оштећења ендотела крвних судова и настанка едема, инхибирају стварање простагландина, леукотриена, као и лаважу протеина кроз ендотел

крвних судова смањењем микроваскуларне пермеабилности (Ненадовић, 1993; Bruno et al., 2012; Astrup et al., 1977; Feurestein, 1997). Могуће је да имају и улогу чистача слободних радикала, утичући тиме на преживљавање ћелија и смањење исхемијског едема мозга.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ РАДА

2.1. Циљ истраживања

Главни циљ овог истраживања је:

- а)** утврђивање повезаности нивоа кортизола у цереброспиналној течности и исхода лечења инфаркта мозга у апоплектичној јединици. Поред главног, ова студија има и додатне циљеве:
- б)** утврђивање других фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга лечених у апоплектичној јединици;
- в)** утврђивање сензитивности и специфичности више „праговних“ концентрација кортизола у ликвору у прогнози смртог исхода;
- г)** корелација обима зоне инфаркта и концентрације кортизола у ликвору;
- д)** корелација индекса липидне пероксидације и концентрације кортизола у ликвору;
- ђ)** корелација индекса искоришћавања гликозе и индекса липидне пероксидације са концентрацијом кортизола у ликвору.

2.2. Хипотезе истраживања

- а)** Пораст концентрације кортизола у ликвору код пацијената са инфарктом мозга је значајан фактор ризика од смрти.
- б)** Фактори ризика било појединачно или синергистички у великом проценту доводе до појаве инфаркта мозга, а самим тим и секундарно повећавају ризик од смрти.
- в)** Пораст кортизола у ликвору изнад „праговних“ концентрација код пацијената са инфарктом мозга значајан је фактор ризика од смртог исхода.
- г)** Обим инфарктне зоне корелира са концентрацијом кортизола у ликвору.
- д)** Вредност индекса липидне пероксидације корелира са порастом концентрације кортизола у ликвору, нарочито у првим сатима након акутно насталог инфаркта мозга.
- ђ)** Индекс искоришћавања гликозе и индекс липидне пероксидације су у негативној корелацији са концентрацијом кортизола у ликвору болесника у првим сатима након акутно насталог инфаркта мозга.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ РАДА

Дизајн студије и популација

Истраживање ће бити реализовано по типу опсервационе студије случај-контрола („*case control study*“ у англосаксонској литератури). Сprovedено је на болнички леченим пацијентима са инфарктом мозга на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици у периоду 2008–2011 године.

3.1. Протокол и концепција истраживаних група

Групу случајева (група А) чини 50 пацијената који су умрли због инфаркта мозга у првих 30 дана од настанка инфаркта. Регистроване су све варијабле потенцијално значајне за смртни исход (време јављања на хоспитални третман, коришћена терапија, дужина лечења, анатомска локализација инфарктне лезије на основу имиџинг прегледа, васкуларна локализација инфарктне лезије, величина инфарктог подручја, све болести и фактори ризика значајни за ову проблематику, секундарне компликације у току лечења: пнеумонија, инфекције уринарног тракта и др.).

Контролну групу (група Б) чини 100 пацијената који су преживели првих 30 дана од настанка инфаркта и који су отпуштени на даље кућно лечење а имају сличне одређене карактеристике као пацијенти истраживачке групе (истог су пола, приближне старости, као и тежине инфаркта и степена неуролошког дефицита).

Хематолошка и биохемијска испитивања (серума и ликвора) вршена су у лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица и на Институту за биохемију и физиологију Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици.

Узорци ликвора за лабораторијске прегледе узимани су у првих 6 сати, затим у периодима од 6 до 12, од 12 до 18, од 18 до 24 сата и 21. дана од настанка инфаркта мозга.

Болесницима обе истраживане групе урађен је клинички преглед при пријему на лечење у болницу и током лечења једном седмично. Резултати су уношени у тест-листе за сваког болесника посебно.

Свим испитаницима (групе А и Б) урађена је компјутеризована томографија (СТ) или нуклеарна магнетна резонанца (NMR) ендокранијума између 24 и 72 сата после пријема на болничко лечење.

3.2. Протокол биохемијских истраживања у ликвору

Ликвор је добијан лумбалном пункцијом свих болесника групе А и групе Б на болничком лечењу у укупној количини од 5 ml. Четири милилитра ликвора дељено је у две порције од по 2 ml, од којих је 2 ml прегледано у лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица, цитолошки и тзв. општи преглед на албумине и гликозу. Два милилитра ликвора прегледана су у лабораторији Института за биохемију и Института за физиологију Медицинског факултета, и то: квантитативни преглед гликозе и албумина и липидне пероксидације – урађен је индекс липидне пероксидације, којим се мери активност ензима каталазе и супероксид-дисмутазе у ликвору, апликацијом конкретног ензимског теста (Björntorp, 1989).

Један милилитар ликвора замрзаван је на -40 до -70°C и чуван док се не прикупе сви узорци ликвора од испитаника истраживаних група А и Б. У свим овим узорцима ликвора је у лабораторији Института за биохемију и физиологију Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици урађен ниво – концентрација кортизола по методу хемилуминисенције. Концентрација кортизола је одређена биохемијски и у серуму свих испитаника у првој и другој динамичкој тачки истраживања.

Индекс искоришћавања гликозе одређиваће се по Мршуља индексу:

$$\frac{\text{Гликемија} - \text{Гликорахија}}{\text{Гликемија}} * 100$$

3.3. Статистички методи обраде добијених резултата у истраживању

Добијени подаци су груписани и табелирани за сваки демографски, клинички и биохемијски параметар.

Извршена је и кростабулациона анализа између појединих диференцијалних карактеристика и варијабли у испитиваним групама болесника.

Прорачунати су распоред релативних фреквенција и аритметичка средња вредност и стандардна грешка.

За тестирање статистичке значајности у величини фреквенције и нивоа испитиваних обележја и проверу хипотезе истраживања коришћене су следеће статистичке процедуре: Парсонов χ^2 -тест и Фишеров тест стварне вероватноће за категоријске варијабле, Студентов *t*-тест за статистичку значајност разлика код малих узорака, када су варијабле континуалне.

Помоћу бинарне логистичке регресије утврђен је значај појединих фактора ризика, када они заједнички делују. У процесу тестирања хипотезе за ниво статистичке значајности (α) узеће се 0,05. За приказ су коришћени и графички статистички методи.

Ради одређивања „праговних“ вредности концентрације кортизола у серуму за предвиђање смртог исхода, урађена је крива оператор–пријемник (РОК крива – *Receiver Operator Curve*) за концентрацију кортизола у ликвору болесника са акутним инфарктом мозга.

4. РЕЗУЛТАТИ

Опис узорка испитаника

Истраживањем је обухваћено 150 пацијената (50 пацијената са неповољним исходом, умрли због инфаркта мозга у првих 30 дана од настанка инфаркта) и 100 пацијената са повољним исходом, преживели првих 30 дана од настанка инфаркта и који су отпуштени на даље кућно лечење), лечених у периоду од четири године на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици (од јануара 2008. до децембра 2011. год.), мушког пола, животне доби од 51 до 85 година.

Критеријум за укључивање болесника био је акутно настали инфаркт мозга, код пацијената који су хоспитализовани током прва 24 часа од настанка инсульта. Болесници примљени на лечење након 24 часа од настанка инсульта нису укључивани у ово истраживање.

4.1. Демографске карактеристике испитаника

У ово истраживање укључене су особе мушког пола, животне доби од 51 до 85 година.

Табела 1. Дескриптивна статистика старости испитаника

Аритметичка средина	Медијана	СД	Мин вредност	Макс вредност
66,83	67,00	8,16	51,00	85,00

Аритметичка средина старости испитаника износила је 66,83 (СД 8,16) година

4.2. Резултати клиничких испитивања

Протокол клиничког испитивања укључивао је неуролошки преглед и процену неуролошког дефицита применом Гејсмарове скале, примењену у више временских дистанци, при пријему и једном седмично током хоспитализације; анатомску локализацију инфаркта мозга на основу неуроимицинг прегледа; праћење комплетних хематолошких и биохемијских параметара у серуму и ликвору. У ликвору је вршен цитолошки и тзв. општи преглед на албумине и гликозу, и одређиван ниво концентрација кортизола по методу хемилуминисенције. Концентрација кортизола одређена је биохемијски и у серуму свих испитаника на пријему и 21. дана хоспитализације.

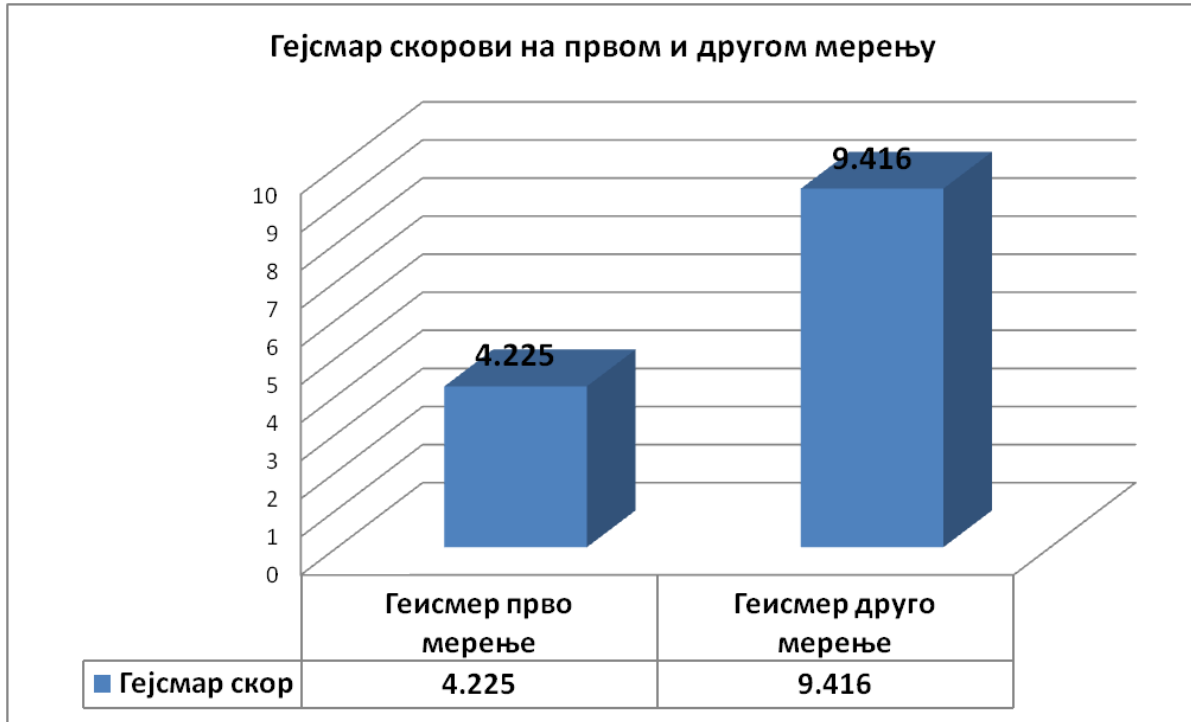
4.2.1. Резултати неуролошког прегледа – степен неуролошког оштећења

Корелисан је степен неуролошког оштећења према Гејсмаровој скали, одређиван одмах након пријема пацијената и једном седмично током хоспитализације за обе групе испитаника, као и корелација неуролошког дефицита изражена Гејсмаровим скором у односу на ниво концентрације кортизола у ликвору и серуму у обе временске дистанце (на пријему и 21. дана хоспитализације).

Табела 2. Гејсмарови скорови на првом и другом мерењу у групи преживелих пацијената

Период мерења	Н	Аритметичка средина	Медијана	Тр Меан	СД	Мин вредност	Макс вредност
Гејсмарово 1. мерење	100	4,225	3	4	6,545	4	8
Гејсмарово 2. мерење	100	9,416	8	9,507	6,630	8	14

Графикон 1. Гејсмарови скорови на првом и другом мерењу код преживелих



Гејсмарови скорови су на другом мерењу статистички значајно већи у односу на прво мерење (Вилкоксонев тест еквивалентних парова, $p < 0.001$). На другом мерењу дошло је до значајног побољшања неуролошког дефицита израженог Гејсмаровим скором који се сходно томе повећао (табела 2; графикон 1).

Табела 3. Корелација Гејсмарових скорова са концентрацијом кортизола у ликвору и серуму код пацијената са неповољним исходом ($n = 50$)

Варијабла	р	П
Кортизол прво	0.095	0.354

Нађена је статистички значајна повезаност концентрације кортизола у серуму и ликвору са Гејсмаровим скоровима на првом мерењу код пацијената са неповољним исходом (табела 3).

Табела 4. Корелација Гејсмарових скорова са концентрацијом кортизола у ликвору и серуму на првом и другом мерењу код пацијената са повољним исходом (n =100)

Варијабла	р	п
Кортизол прво	0.02	0.975
Кортизол друго	0.255	0.965

Нађена је статистички значајна повезаност концентрације кортизола у серуму и ликвору са Гејсмаровим скоровима на првом и другом мерењу код пацијената са повољним исходом (табела 4.).

4.2.2. Резултати налаза имиџинг прегледа – анатомска локализација инфарктне лезије

Табела 5. Распоред испитаника према анатомској локализацији инфарктне лезије

Локализација	Број	%
Фронтално	15	10
Темпорално	15	10
Фронтотемпорално	37	24,6
Фронтопаријетално	8	5,6
Темпопаријетално	49	32,6
Фронтотемпоропаријет.	18	12
Окципитално	4	2,6
Трунци церебри	4	2,6
Укупно	150	100

Најчешћа анатомска локализација инфарктне лезије код пацијената била је темпоропаријетално, чија је учесталост износила 49 (32,6%). Учесталост инфарктне лезије

фронтотемпоралне регије износила је 37 или 24,6%. Најмање учесталости нађене су у окципиталној регији: 4 или 2,6% и регији можданог стабла: 4 или 2,6% (Табела 5 и графикон 2).

Графикон 2. *Расподела испитаника према локализацији анатомске лезије*



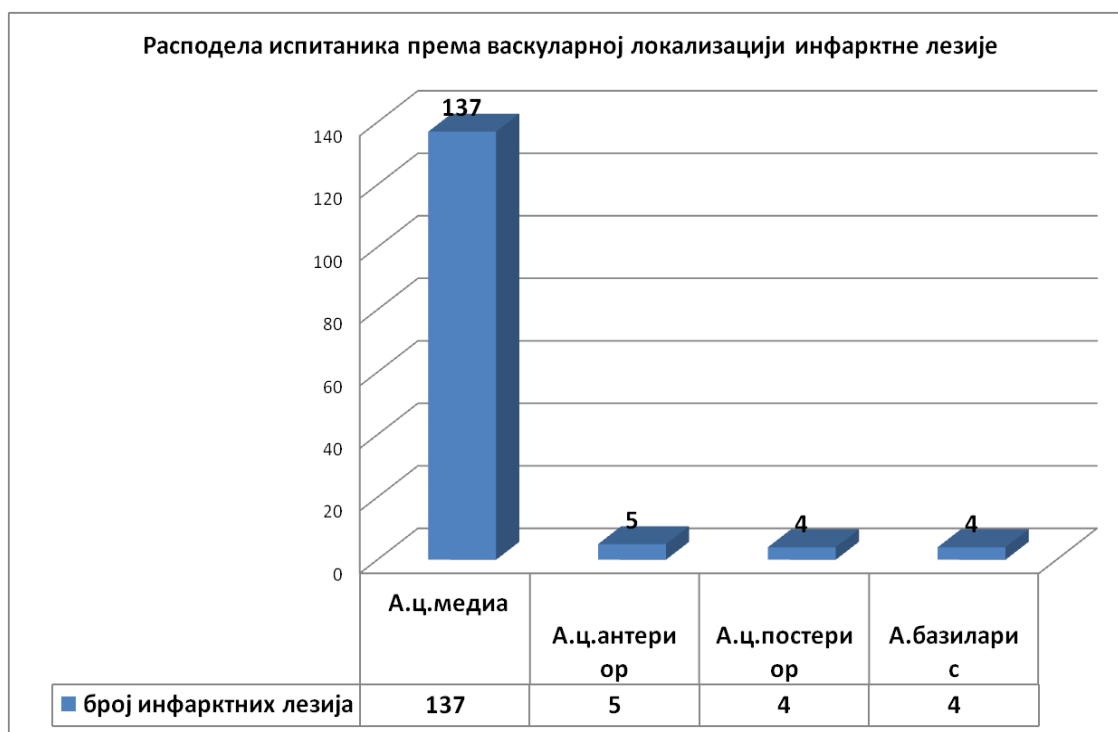
С аспекта анатомске локализације потврђене неуроимџинг методима, највећи број инфарктних лезија био је локализован у темпоропаријеталној регији, што одговара иригационом подручју АСМ, чији је слив доминантно најчешће захваћен инфарктом – оклузијом (графикон 2, табела 5).

Табела 6. *Расподела испитаника према васкуларној локализацији инфарктне лезије*

Васкуларна локализација	Број	%
А. ц. медија	137	91,3
А. ц. антериор	5	3,3
А. ц. постериор	4	2,6
А. базиларис	4	2,6
Укупно	150	100

Готово све локализације инфарктних лезија припадају сливу АСМ. Захваћеност овог слива нађена је код 137 пацијената (91,3%) (табела 6, графикон 3).

Графикон 3. *Расподела испитаника према васкуларној локализацији инфарктне лезије*



Графикон 3.1. *Расподела испитаника према васкуларној локализацији инфарктне лезије*

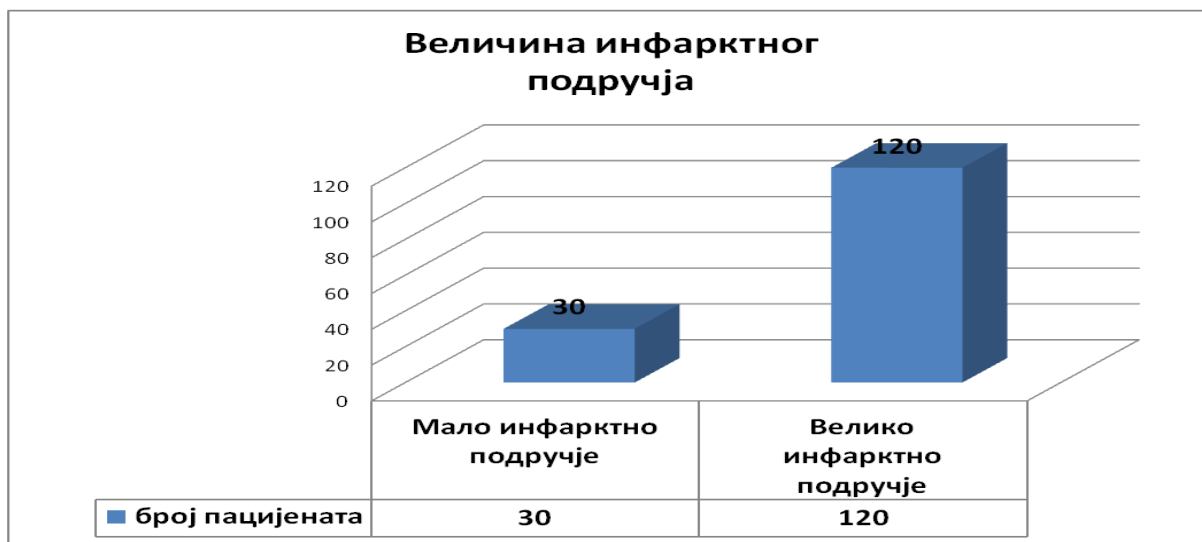


Табела 7. *Распоред испитаника према величини инфарктног подручја*

Величина инфарктног подручја	Број	%
Мало инфарктно подручје	30	20
Велико инфарктно подручје	120	80
Укупно	150	100

Мањи број пацијената: 30 (20 %) имао је мало инфарктно подручје (мање од 1cm, мањи инфаркт мозга), док је највећи број пацијената, њих 120 (80 %) имало веће инфарктно подручје, веће од 1cm (табела 7, графикон 4).

Графикон 4. *Распоред испитаника према величини инфарктог подручја*



Графикон 4.1. *Распоред испитаника према величини инфарктог подручја*



Табела 8. Испитаници према величини инфарктног подручја и исходу

Величина инфарктног подручја	ПРЕЖИВЕЛИ		УМРЛИ		СВЕГА	
	Број	%	Број	%	Број	%
Мало инфарктно подручје	25	83,3	5	16,7	30	100
Велико инфарктно подручје	75	62,5	45	37,5	120	100
Укупно	100	66,7	50	33,3	150	100

Испитаници са малим и великим инфарктним подручјем се не разликују статистички значајно према учесталости смртног исхода ($p = 1.00$), односно већа инфарктна подручја нису имала већи број смртних исхода. Као критеријум за мање инфарктно подручје узета је величина инфаркта до 1cm (табела 8).

4.2.3. Резултати биохемијских налаза у серуму

Табела 9. Дескриптивне статистике биохемијских варијабли гликозе у ликвору и серуму код болесника са неповољним исходом

Врста узорка	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
Гликоза- ликвор	50	3.350	0.65 5	2.400	4.500	2.2–4.4
Гликоза-серум	50	7.755	2.90 5	4.500	17.500	4.2–6.4
ИИГМ	50	40.66	9.25	32.50	70.50	75–100%

Дескриптивна статистика вредност гликозе у серуму и ликвору, као и вредности индекса искоришћавања гликозе – Мршуља индекс (ИИГМ) индекс, у односу на референтне вредност приказане су на табели 10 за групу од 10–50 болесника који нису преживели инфаркт мозга.

Табела 10. Дескриптивне статистике биохемијских варијабли гликозе у ликвору и серуму код болесника са повољним исходом

Врста узорка	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
Гликоза-ликвор	100	3.250	0.552	2.00	3.800	2.2-4.4
Гликоза-серум	100	7.550	2.605	5.00	13.500	4.2-6.4
ИИГМ	100	50.55	8.75	32.50	70.50	75 % -100%

Дескриптивна статистика вредност гликозе у серуму и ликвору, као и вредности ИИГМ индекса, у односу на референтне вредности у групи од 100 испитаника са повољним исходом акутног инфаркта мозга приказане су у претходној табели.

Концентрацијске вредности гликозе у серуму биле су веће у групи болесника са смртним исходом у поређењу са концентрацијским вредностима гликозе у серуму групе испитаника са повољним исходом акутног инфаркта мозга.

Табела 11. Дескриптивне статистике биохемијских варијабли у серуму болесника са неповољним исходом

Биохемијски параметри	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
Холестерол	50	5.510	1.364	4.500	8.500	3.9-6.7
TGL	50	1.985	0.8284	1.200	4.200	0.7-1.7
HDL	50	1.6535	0.2945	1.000	2.200	0.78-1.8
LDL	50	4.320	0.350	0.550	4.000	3.9-4.9

Дескриптивне статистике концентрацијских вредности, холестерола и триглицерида су значајно веће у групи од 50 болесника са акутним инфарктом мозга са (смртним) исходом у односу на референтне вредности у серума (табела 11).

Табела 12. Дескриптивне статистике биохемијских варијабли у серуму болесника са повољним исходом

Биохемијски параметри	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
Холестерол	100	5.210	1.254	3.500	7.500	3.9-6.7
TGL	100	1.750	0.6255	1.000	3.500	0.7-1.7
HDL	100	1.4525	0.2855	1.000	2.000	0.78-1.8
LDL	100	4.250	0.250	0.550	3.500	3.9-4.9

Дескриптивне статистике концентрацијских вредности, холестерола и триглицерида су значајно веће у односу на референтне вредности у серуму групе од 100 болесника са повољним исходом (преживелих) акутног инфаркта мозга (табела 12).

Концентрацијске минималне и максималне вредности холестерола, триглицерида HDL И LDL значајно су веће у серуму групе од 50 болесника са неповољним (смртним) исходом акутног инфаркта мозга у поређењу са концентрацијским серумским вредностима испитиване групе од 100 болесника са повољним исходом (преживелим) акутног инфаркта мозга.

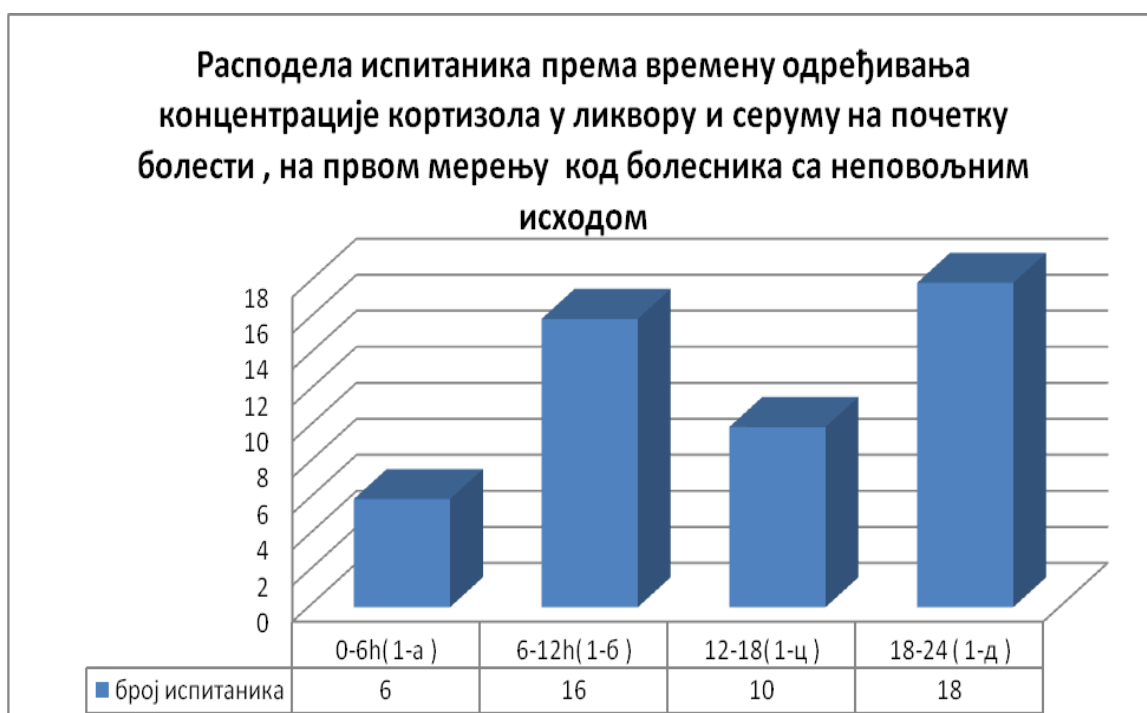
4.3. Концентрација кортизола у ЦСФ-у и серуму болесника са неповољним исходом

Табела 13. Расподела испитаника према времену одређивања кортизола у ликвору и серуму на почетку болести на првом мерењу са неповољним исходом.

Време за прво мерење	Број	%
0–6h (1-а)	6	12,00
6–12h (1-б)	16	32,00
12–18 (1-ц)	10	20,00
18–24 (1-д)	18	36,00
Укупно	50	100

Најмање (6–12%) пацијената је на болничко лечење примљено у времену до 6 часова након акутног инфаркта мозга у гурпи са неповољним (смртним) исходом

Графикон 5. *Расподела испитаника према времену одређивања концентрације кортизола у ликвору и серуму на почетку болести, на првом мерењу код болесника са неповољним исходом*



Највише болесника из групе са неповољним (смртним) исходом примљено је на болничко лечење између 6 и 12 часа (6–32%) и између 18 и 24 часа (18–36%).

Графикон 5. 1. *Расподела испитаника према времену одређивања концентрације кортизола у ликвору и серуму на почетку болести, на првом мерењу код болесника са неповољним исходом*



4.4. Концентрација кортизола у ликвору и серуму болесника са повољним исходом

Табела 14. *Расподела испитаника према времену одређивања кортизола у ликвору и серуму на почетку болести на првом мерењу са повољним исходом*

Време за прво мерење		Број	%
0-6h	(1-а)	8	8,00
6-12h	(1-б)	32	32,00
12-18	(1-ц)	22	22,00
18-24	(1-д)	38	38,00
Укупно		100	100

На првом мерењу концентрације кортизола у ликвору и серуму највећи број испитаника са неповољним и повољним исходом био је у групи 1-д, где је узимање за анализу вршено у периоду 18–24h након настанка можданог удара: 18 испитаника (36%) са неповољним исходом и 38 испитаника (38%) са повољним исходом.

Готово у истом броју је било и испитаника из групе 1-б у којој су мерења кортизола у ликвору и серуму вршена у периоду од 6–12h након можданог удара: 16 пацијената (32%) са неповољним и 32 пацијента (32%) са повољним исходом (табеле 14 и 15; графикони 6 и 6. 1).

Графикон 6. *Расподела испитаника према времену одређивања концентрације кортизола у ликвору и серуму на почетку болести, на првом мерењу код болесника са повољним исходом*



Графикон 6. 1. *Расподела испитаника према времену одређивања концентрације кортизола у ликвору и серуму на почетку болести, на првом мерењу код болесника са повољним исходом*



Табела 15. *Кортизол у ликвору код болесника са неповољним исходом на првом и другом мерењу*

Период мерења	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
КЗ 1. мерење	50	58,35	7,05	26.50	86,50	2,5±1,1
КЗ 2. мерење	50	57,80	6,95	23.50	82,50	2,5±1,1

Концентрацијске вредности кортизола у ликвору групе од 50 болесника са неповољним (смртним) исходом и при пријему на лечење у другој динамичкој тачки мерења (21 дан након акутног инфаркта мозга) око 25 пута су веће од референтних, а статистичким тестирањем је потврђена висока статистичка значајност разлика за $p < 0,001$.

Графикон 7. Кортизол у ликвору код болесника са неповољним исходом на првом и другом мерењу

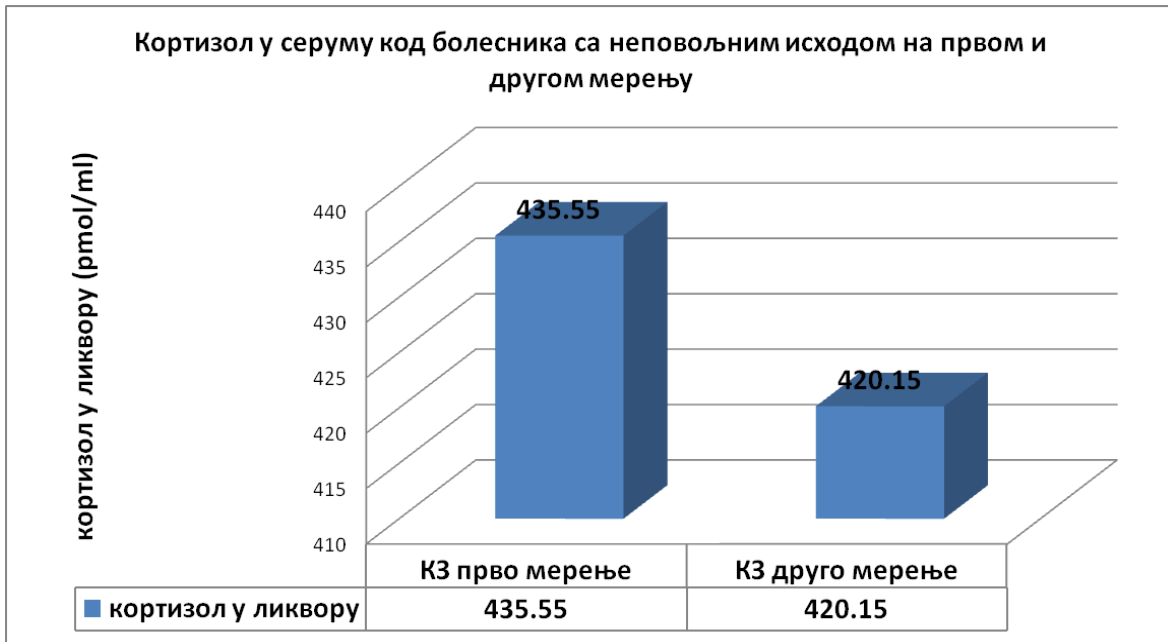


Табела 16. Кортизол у серуму код болесника са неповољним исходом на првом и другом мерењу

Период мерења	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
КЗ 1. мерење	50	435,55	95,45	485,50	825,50	331,7±92,8
КЗ 2. мерење	50	420,15	91,35	435,50	795,50	331,7±92,8

Такође вредности кортизола у серуму на другом мерењу су статистички значајно промењене у односу на вредности у серуму на првом мерењу ($p < 0.001$) у току 24h након можданог удара (табела 16; графикон 8).

Графикон 8. Кортизол у серуму код болесника са неповољним исходом на првом и другом мерењу



Графикон 8. 1. Кортизол у серуму код болесника са неповољним исходом на првом и другом мерењу



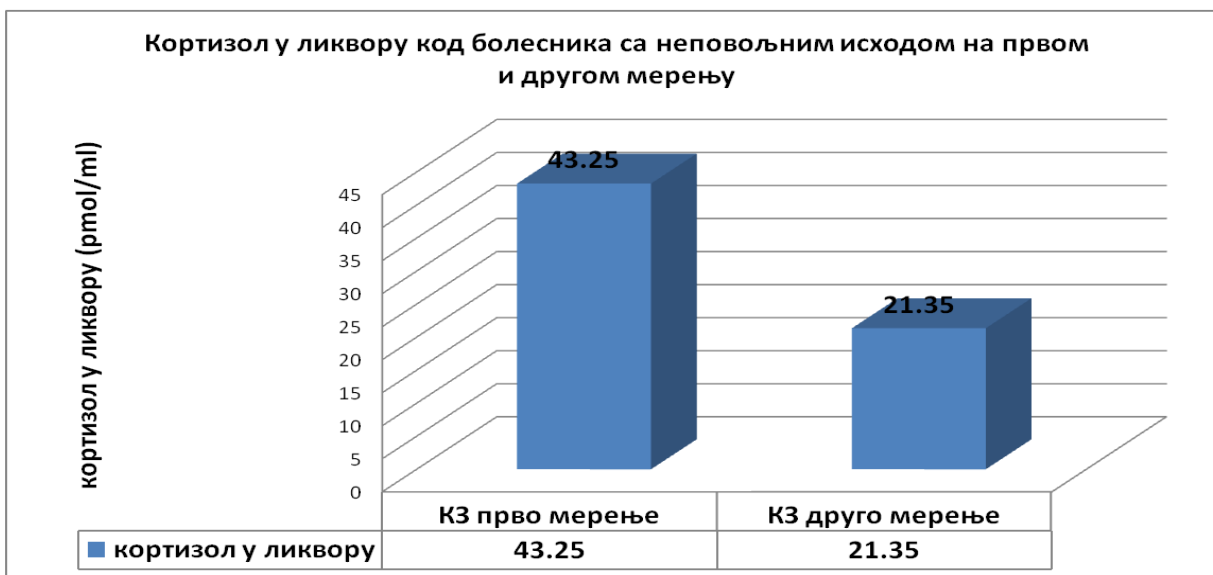
Табела 17. Кортизол у ликвору код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу

Период мерења	Н	Аритметичка средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
КЗ 1. мерење	100	43,25	6,35	18,50	53,50	2,5±1,1
КЗ 2. мерење	100	21,35	3,25	7,50	22,50	2,5±1,1

Концентрацијска вредност кортизола у ликвору групе од 100 болесника са акутним инфарктом мозга са повољним исходом лечења (преживели) статистички је високе значајности разлика у поређењу са референтним вредностима (мерења) и при пријему у другој динамичкој тачки (после 21 дан).

Коцентрацијска вредност кортизола у ликвору ових болесника је двоструко нижа у другом мерењу поређено са првим мерењем – при пријему. Потврђена ја висока статистичка значајност разлике (p! 0,001).

Графикон 9. Кортизол у ликвору код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу



Графикон 9. 1. Кортизол у ликвору код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу

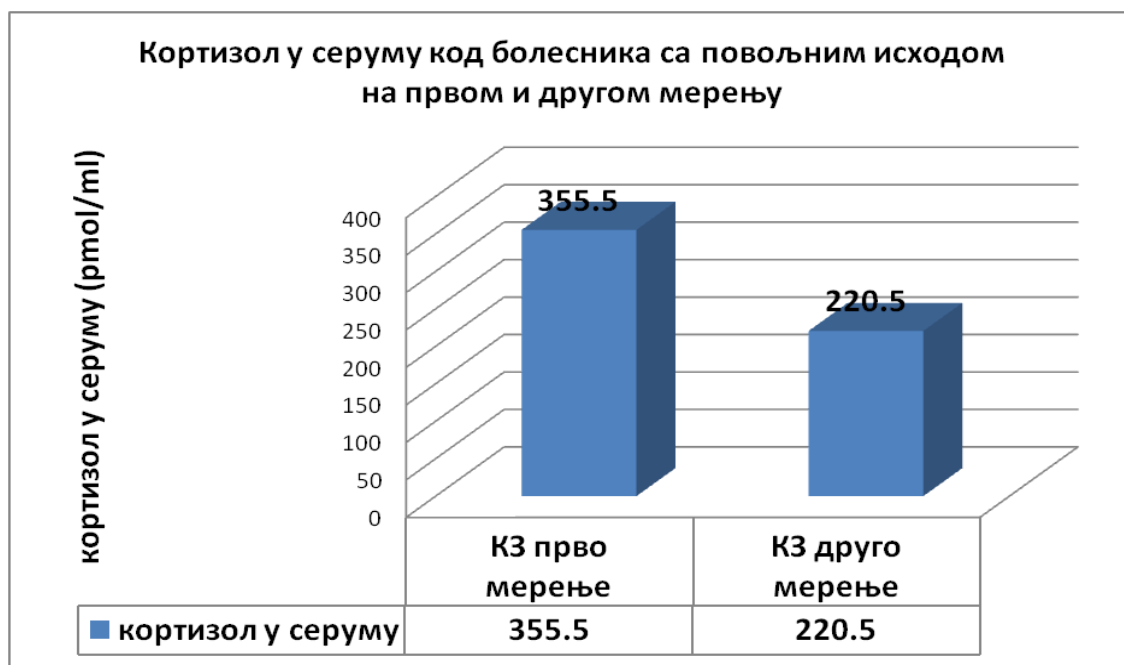


Табела 18. Кортизол у серуму код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу

Период мерења	Н	Аритметичка Средина	СД	Мин вредност	Макс вредност	Референтне вредности
КЗ 1. мерење	100	355,50	75,55	355,50	680,50	331,7±92,8
КЗ 2. мерење	100	220,50	42,50	220,50	430,50	331,7±92,8

Такође, вредности кортизола у серуму на другом мерењу код болесника са повољним исходом су статистички значајно мање у односу на вредности у серуму на првом мерењу ($F = 50,35$, $DF = 1/30$, $p < 0.001$) у току 24h након можданог удара (табела 18; графикон 10).

Графикон 10. Кортизол у серуму код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу



Графикон 10. 1. Кортизол у серуму код болесника са повољним исходом на првом и другом мерењу

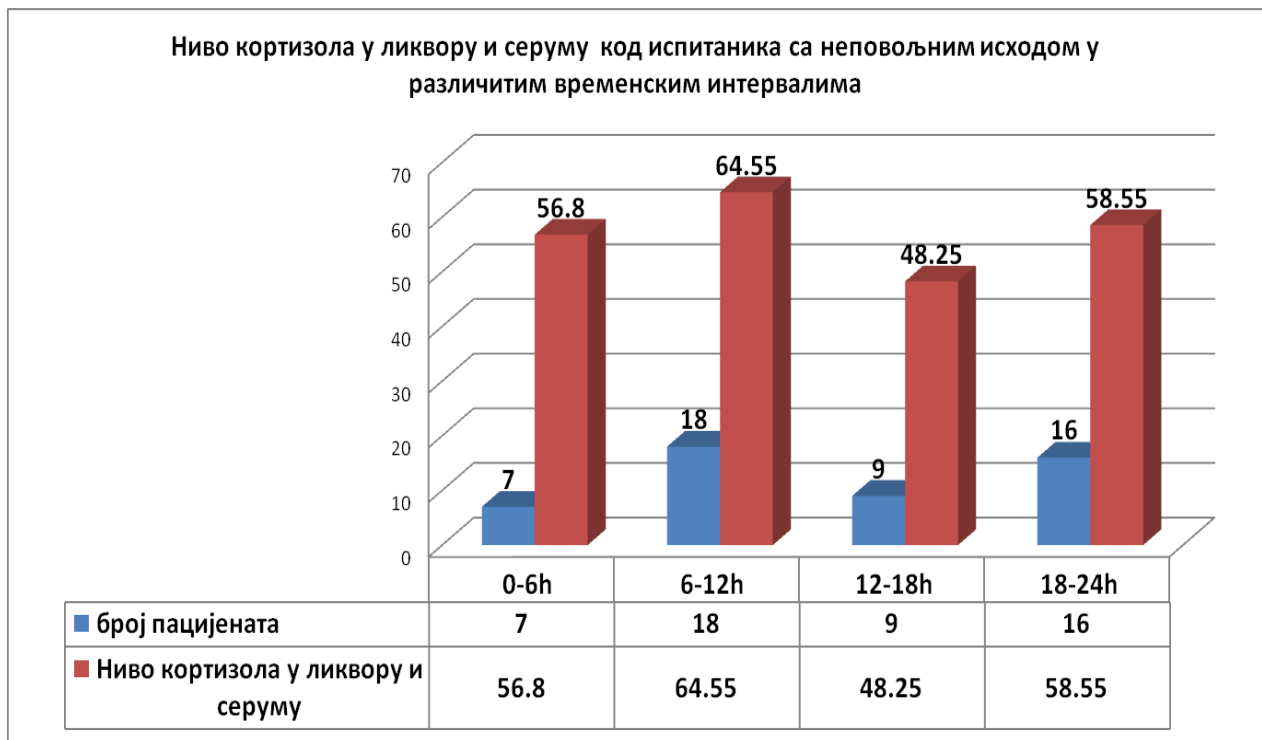


Табела 20. Распоред испитаника са неповољним исходом према времену одређивања и концентрацији кортизола у ликвору и серуму (pmol/ml) на првом мерењу

Време за прво мерење	Број пацијената	Аритметичка средина	СД
0–6h	7	56,80	0,54
6–2h	18	64,55	6,75
12–18h	9	48,25	1,42
18–24h	16	58,55	2,32
Укупно	50	58,35	6,95

Испитаници са различитим временом одређивања кортизола на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији кортизола ($F = 28,05$, $DF = 3,55$, $p < 0.001$). Концентрација у времену 6–12h статистички је значајно већа у односу на концентрације у свим другим временима. Концентрација у времену 18–24h статистички је значајно већа у односу на концентрације у времену 1–18h (табела 20, графикон 10).

Графикон 11. Ниво кортизола у ликвору и серуму код испитаника са неповољним исходом у различитим временским интервалима

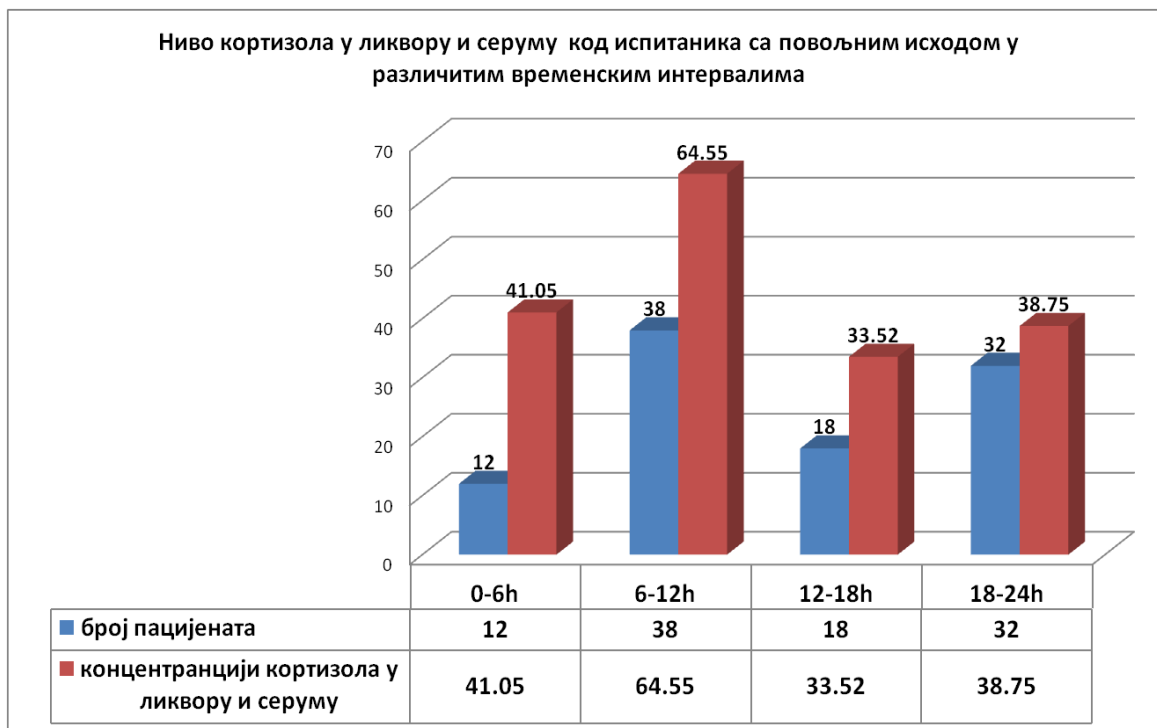


Табела 21. Распоред испитаника са повољним исходом према времену одређивања и концентрацији кортизола у ликвору и серуму (pmol/ml) на првом мерењу

Време за прво мерење	Број пацијената	Аритметичка средина	СД
0–6h	12	41,05	2,25
6–12h	38	64,55	6,75
12–18h	18	33,52	0,83
18–24h	32	38,75	0,98
Укупно	100	48,60	5,54

Испитаници са различитим временом одређивања кортизола на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији кортизола ($F = 34.30$, $DF = 3,36$, $p < 0.001$). Концентрација у времену 6–12h статистички је значајно већа у односу на концентрације у свим другим временима. Концентрација у времену 18–24h статистички је значајно већа у односу на концентрације у времену 12–18h (табела 20, графикон 11).

Графикон 12. Ниво кортизола у ликвору и серуму код испитаника са повољним исходом у различитим временским интервалима



Табела 21. Вредности кортизола у ликвору на првом мерењу код испитаника са малим и великим инфарктним подручјем

Величина инфарктог подручја	Н	Аритметичка средина	СД
Мало инфарктог подручје	30	56,24	6,65
Велико инфарктог подручје	120	56,86	6,85

Између испитаника са малим инфарктним подручјем из обе испитиване групе (групе од 50 испитаника са неповољним исходом – смртним и 100 испитаника са повољним исходом – преживелих) било је 30, а 120 њих је било са великим инфарктним подручјем.

Између испитаника са малим и великим инфарктним подручјем не постоји статистички значајна разлика према вредностима кортизола у ликвору на првом мерењу ($t = 0.25$, $DF = 38$, $p = 0.80$). Није нађена зависност концентрацијске вредности кортизола у ликвору на првом мерењу са величином инфарктог подручја (табела 22).

Табела 22. Вредности кортизола у ликвору на првом мерењу код испитаника са повољним и неповољним исходом

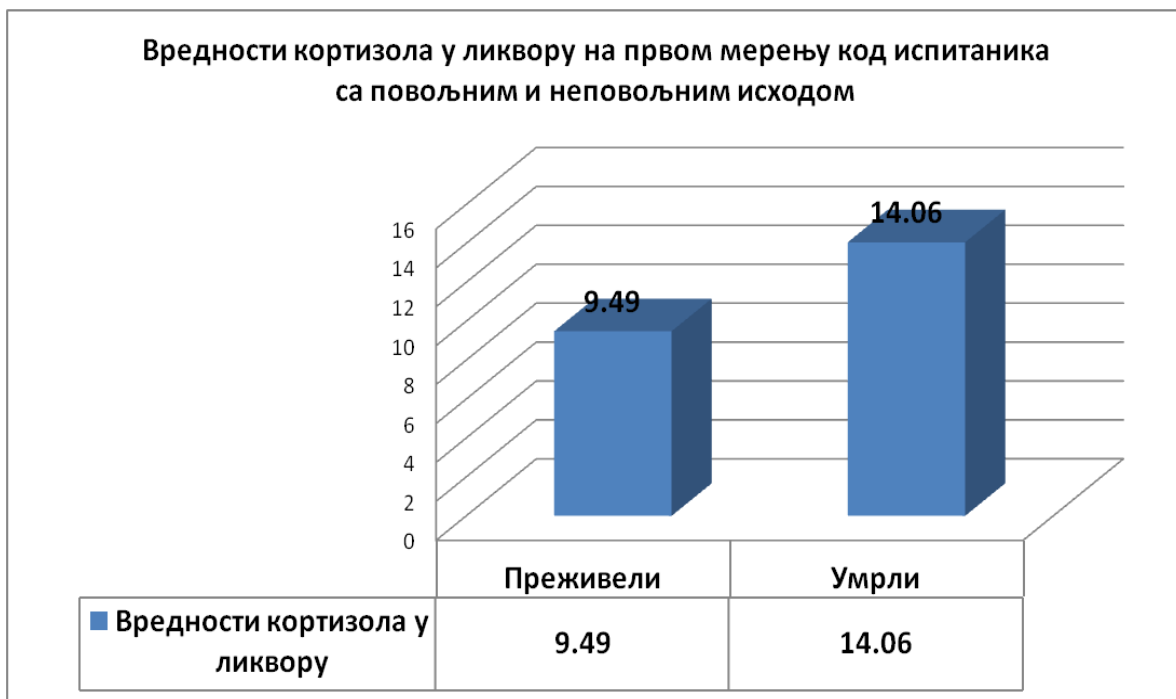
Исход	Н	Аритметичка средина	СД
Преживели	100	9,49	1,81
Умрли	50	14,06	2,16

$$T\text{-Value} = -2.19 \quad P\text{-Value} = 0.034 \quad DF = 38$$

Вредности кортизола у ликвору на првом мерењу су статистички значајно веће код испитаника са неповољним исходом ($t = 2.19$, $DF = 38$, $p = 0.034$), ($p < 0.001$)

Кортизол је на првом мерењу показивао значајно повишене вредности код пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте са повољним исходом (табела 22; графикон 13).

Графикон 13. Вредности кортизола у ликвору на првом мерењу код испитаника са повољним и неповољним исходом



4.4.1. Индекс искоришћења гликозе

Процесом оксидативне фосфорилације у мозгу у нормалним условима бива искоришћено 75% гликозе која крвљу доспева у мозак, а може се изразити кроз индекс искоришћавања гликозе или Мршуља индекс (ИИГМ).

Табела 23. Дескриптивне статистике индекса искоришћења гликозе (%)

Аритметичка средина	Медијана	СД	Мин вредност	Макс вредност
51,66	5,55	8,75	32,50	70,50

Минимална вредност искоришћења гликозе износила је 32,50%, максимална вредност искоришћења ИИГМ 70,50%. (табела 23).

$$\frac{\text{Гликемија} - \text{Гликорахиди}}{\text{Гликемија}} * 100$$

Табела 24. Расподела испитаника према вредности индекса искоришћења гликозе (ИИГМ)

Индекс искоришћења гликозе (%)	Број	%
<40	15	10
40–60	115	77
>60	20	13
Укупно	150	100

Највећи број пацијената (115 или 77%) показивао је ИИГМ у вредности од 40–60% искоришћења, што је испод теоријске вредности од 75%. Петнаест пацијената (или 10%) имало је вредност ИИГМ мање од 40% искоришћења, а само 20 (13%) пацијената вредности веће од 60% искоришћења (табела 24, графикон 14).

Графикон 14. Подела испитаника према вредности искоришћења гликозе (ИИГМ)



Табела 25. Расподела испитаника према вредности гликемије

Гликемија (mmol/l)	Број	%
<4.2	0	0
4,2–6,4	35	23,3
>6,4	115	76,7
Укупно	150	100

Графикон 15. Расподела испитаника према вредности гликемије



Највећи број пацијената (115 или 76,7%) имао је повишене вредности гликозе у серуму, 35 пацијената (23,3%) имало је нормалне вредности гликозе у серуму (табела 25).

Табела 26. Распоред испитаника према вредности гликорахије

Гликорахија (mmol/l)	Број	%
<2,6	15	10
2,6 –4,1	110	73
>4,1	25	17
Укупно	150	100

Графикон 16. Распоред испитаника према вредности гликорахије



Највећи број пацијената је имао нормалне вредности гликозе у ликвору (110 пацијената, односно 73%); 17% пацијената је имало повишене вредности, а најмање је било пацијената са нижим вредностима гликозе у ликвору (15 пацијената – 10%) (табела 26).

4.4.2. Фактори ризика за настанак атеросклерозе

Од фактора ризика за настанак атеросклерозе праћене су вредности холестерола, HDL и LDL, као и вредности триглицерида у серуму. Такође је праћена дескриптивна вредност индекса атеросклерозе, као и учесталост преморбидних болести које су биле значајан фактор у настанку инфаркта мозга.

Табела 27. Учесталост преморбидних дијагноза

Дијагноза	Број	%
ХТА	145	96,66
ДМ1	42	28,00
Аритмија	65	43,33

Највећа учесталост преморбидних дијагноза била је код пацијената са ХТА 145 (96,66%) , а најмања са ДМ1 42 (28,00%) (табела 27).

Табела 28 Расподела испитаника према вредностима индекса атеросклерозе (ЛДЛ/ХДЛ)

Индекс атеросклерозе	Број	%
Нормалне вредности	132	88,00
Повишене вредности	18	12,00
Укупно	150	100

Највећи број пацијената – 88,00% имао је нормалне вредности индекса атеросклерозе, а само код 18 (12,00%) пацијената регистроване су повишене вредности индекса атеросклерозе.

Табела 29. Дескриптивне статистике индекса атеросклерозе

Аритметичка средина	Медијана	СД	Мин вредност	Макс вредност
2.96	2.86	0.53	2.05	4.675

Максимална вредност индекса атеросклерозе износила је 4.675, а минимална вредност индекса атеросклерозе била је 2.05 (табела 29).

Табела 30. Расподела испитаника према вредностима холестерола

Холестерол (ммол/л)	Број	%
<3.9	5	3.00
3.9-6.7	50	33.00
>6.7	95	64.00
Укупно	150	100

Графикон 17. Расподела испитаника према вредностима холестерола

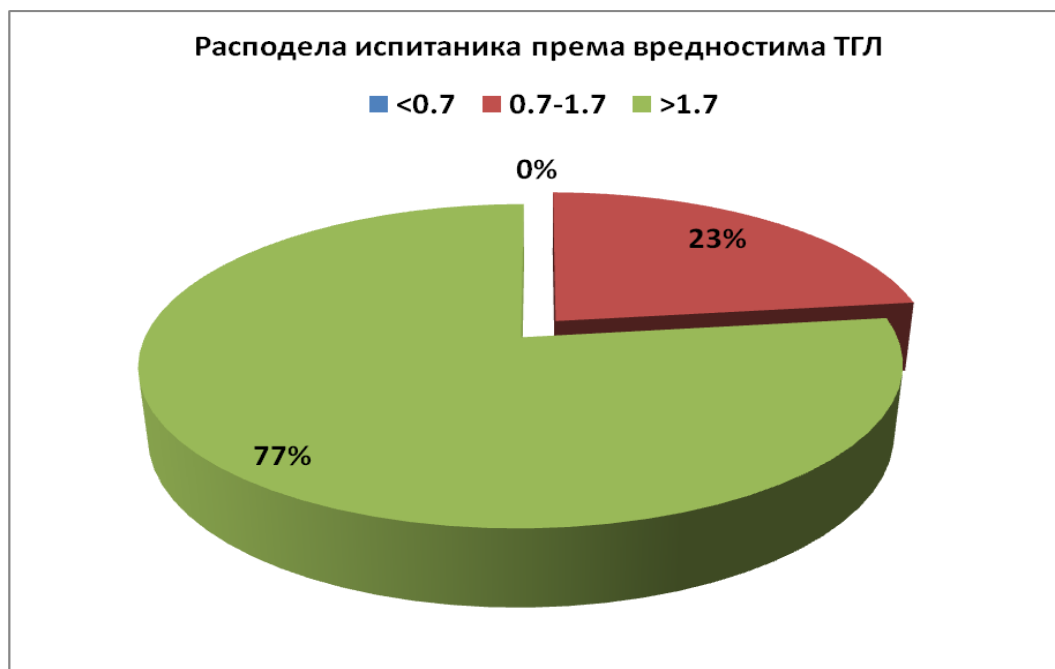


Највећи број болесника (95 или 64,00%) имао је повишене вредности холестерола у серуму, 50 или 33,00% пацијената имало је вредности у опсегу нормалних вредности, а само 5 пацијената (3,0%) вредности мање од референтних (табела 30).

Табела 31. Расподела испитаника према вредностима ТГЛ

ТГЛ (mmol/l)	Број	%
<0.7	0	0
0.7–1.7	35	23,00
>1.7	115	77,00
Укупно	150	100

Графикон 18. Расподела испитаника према вредностима TGL



Највећи број испитаника је имао повишене вредности триглицерида (115 испитаника, односно 77,00%) , 35 или 23,00% пацијената имало је вредности у опсегу нормалних вредности, док ниже вредности триглицерида у серуму нису регистроване (0%) (табела 31).

Табела 32. Расподела испитаника према вредностима HDL (испитаници мушког пола)

LDL (mmol/l)	Број	%
<0.78	0	0
0.78–1.55	95	63,00
>1.55	55	37,00
Укупно	150	100

Највећи број испитаника (95 или 63,00%) имао је нормалне вредности HDL у серуму, 55 испитаника (37,00%) имало је повишене вредности HDL, док ниже вредности HDL нису регистроване (0%) (табела 32).

Табела 33. Расподела испитаника према вредностима LDL (испитаници мушког пола)

LDL (mmol/l)	Број	%
<3.9	0	0
3.9-4.9	115	77,00
>4.9	35	23,00
Укупно	150	100

Највећи број испитаника (115 или 77,00%) имао је нормалне вредности LDL у серуму, 35 испитаника (23,00%) имало је повишене вредности LDL, док ниже вредности LDL нису регистроване (табела 33).

5. ДИСКУСИЈА

У овој студији је утврђивана повезаност нивоа кортизола у цереброспиналној течности и исхода лечења инфаркта мозга у апоплектичној јединици. Поред главног, ова студија има и додатне циљеве:

- утврђивање других фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга лечених у апоплектичној јединици;
- утврђивање сензитивности и специфичности више „праговних“ концентрација кортизола у ликвору у прогнози смртог исхода;
- корелација обима зоне инфаркта и концентрације кортизола у ликвору;
- корелација индекса липидне пероксидације и концентрације кортизола у ликвору.

Измена активности ових параметара посматрана је као индикатор неуроналне функције и показатељ степена исхемијског оштећења израженог у виду неуролошког „скора“ који је коришћен као клинички показатељ неуроналне оштете.

Егзактан дијагностички метод за инфаркт мозга је СТ ендокранијума након првог дана од акутног инсульта, односно настанка клиничких знакова мождане исхемије (Mann et al., 1989; Radojčić, 1986; Костић, 2007; Лукић, 1989).

Неуролошки моторни дефицит, тј. пирамидна лезија, или пак фокални неуролошки знаци су увек присутни у клиничкој слици можданог инфаркта (Мршуља, 1986; Ropper & Shafran, 1984; Hartman et al., 1991; Костић, 2007; Kostović, 1979; Uemura et al., 1991).

Обим неуролошког дефицита, најчешће хемиплегија или хемипареза због контрахемисфералне исхемијске лезије, зависи од величине подручја мождане инфаркције али и величине и развијености пратећег периинфарктног едема мозга (Hossmann, 1985; Костић & Мршуља, 1989; Olsen et al., 1985; Ђуричић et al., 1984; Beathman & Straub, 1997; Brien, 1979; Busto et al., 1989), а исто тако значајно зависи и од анатомопографске позиције инфарктне лезије (Olsen et al., 1985; Volu et al., 1979 ;

Костић, 2007; Тасић, 1973). Клиничким прегледом при пријему болесника укључених у истраживање и применом Гејсмерове скале неуролошког дефицита утврдили смо хемипарезу или хемиплегију.

Циљ истраживања био је да се утврди промена концентрације кортизола; динамика његових промена у ликвору у односу на време узимања узорка у првих 24 сати и 21. дана од настанка акутног инфаркта мозга; зависност промене концентрације кортизола од величине инфарктног подручја; корелација тежине клиничке слике са променом концентрације кортизола у ликвору; корелација и обим одступања концентрацијских вредности кортизола у ликвору са исходом акутног инфаркта мозга; праћење ИИГМ и корелација са променама концентрације кортизола.

Као најједноставнији начин добијања ликвора у нашем истраживању користили смо лумбалну пункцију, имајући у виду да се промене у лумбалном ликвору врше спорије него у вентрикуларном и цистерналном, да рострокаудални пут ликвора износи 2–3 сата, да лумбални ликвор настаје мешањем вентрикуларне, цистерналне и субарахноидалне продукције, те да при нормалној проходности субарахноидалних простора састав лумбалног ликвора не утиче битно на садржај основних компонената.

Овако добијени узорци церебриспиналног флуида (ЦСФ) коришћени су као могућност да се добије битна информација о биохемијским процесима који се догађају у мозгу током акутно насталог инфаркта мозга. ЦСФ представља унутрашњу мождану микросредину с биохемијског аспекта.

Цереброспинална течност (ликвор), са својим конституентима, представља унутрашњу микросредину мозга и одражава збивања у нервним ћелијама. Стога су неурохемијске промене у ликвору одразпромена и/или поремећаја у централном нервном систему. Детектовање тих промена може имати дијагностички и прогностички значај, као и значај у праћењу патофизиолошких манифестација на ћелијском, односно биохемијском нивоу.

Данас фактори ризика за настанак инфаркта мозга премашују број 300 (Dyken et al., 1984; Greenhalgh et al., 1979; Миленковић et al., 1987; Dyken, 1996; Halperin et al., 2008; Kurtzke, 1991; Sudlow, 2008). Бројне студије о факторима ризика за исхемијску

болест мозга су значајно допринеле бољем разумевању ове болести, по фреквентности у укупном морбидитету и морталитету на трећем месту, али и студије о превенирању разболевања и успешном лечењу и исходу болести (Gorelick et al., 1987; Soininen & Heinonen, 1982; Slivka & Levy, 1990; Barnett, 1990; Јовичић & Иванишевић, 1992; Dombovy et al., 1986; Jones & Millikan, 1976; Dávalos et al., 1990). У нашем истраживању најзаступљенији фактори ризика у болесника испитиваних група су били иначе најчешћи ризико-фактори уопште, хипертензија, дијабетес и болести срца.

Потребно је истаћи да према епидемиолошким подацима мождани удар погађа углавном особе старијег животног доба, са инциденцијом која расте са животним добом и специфичном стопом морталитета која се удвостручава на свакох 10 година старења. Међутим, иако је мождани удар болест старије популације, око трећина оболелих од можданог удара млађа је од 65 година.

У односу на пол, 57% оболелих од можданог удара чине мушкарци, а 43% жене.

Највећи број анатомских локализација инфаркта мозга у нашем истраживању визуелизован неуроимидингом (СТ или NMR) био је у темпоропаријеталној регији, чија је учесталост износила 49 (32,6%). Наш налаз корелира са бројним налазима истраживања и студија везаних за исхемијску мождану лезију. Учесталост инфарктне лезије фронтотемпоралне регије износила је 37 (24,6%). Најмање учесталости нађене су у окципиталној регији: 4 (2,6%) и регији можданог стабла: 4 (2,6%) (табела 6 и графикон 2). Дакле, највећи број инфаркта мозга припада сливу АСМ, односно њеној васкуларизационој зони. Захваћеност овог слива нађена је код 137 пацијената (91,3%) (табела 7).

Оваква неуобичајена подела анатомске локализације инфаркта урађена је због лакше процене величине инфарктом захваћене регије мозга, где је као критеријум за мању инфарктну лезију узимана величина инфаркта мања од 1cm (табела 8), а све у циљу корелације зависности промене концентрацијских вредности кортизола у ликвору, од величине инфарктног подручја, као и значајност корелација смртног исхода у односу на величину можданог ткива захваћену инфарктном исхемијском лезијом.

Између испитаника са малим и великим инфарктним подручјем нисмо добили статистички значајну разлику према вредностима кортизола у ликвору на првом мерењу.

Није нађена зависност концентрацијске вредности кортизола у ликвору на првом мерењу са величином инфарктног подручја (табела 22). Ово се може објаснити тако што лумбални ликвор добијен пункцијом настаје мешањем вентрикуларне и цистерналне продукције ликвора, а садржај материја ликвора представља сумарну величину, насталу дренажањем ликвора из различитих делова мозга, те да су промене састава ликвора спорије и стабилније него флукуације у плазми.

Такође није нађена статистички значајна корелација између величине инфарктног подручја у односу на учесталост смртних исхода, односно већа инфарктна подручја нису корелирала са већим бројем смртних исхода (табела 9).

Овакав резултат истраживања је разумљив с обзиром на то да и мала инфарктна лезија у зависности од анатомске локализације (рецимо, мождано стабло) може бити узрок смртног исхода, а захваћеност већих делова и региона у великомозданом хемисферама може се завршити преживљавањем и делимичним побољшањем неуролошког оштећења.

У нашем истраживању при одређивању концентрације кортизола у ликвору на првом мерењу (прва 24 сата након настанка инфаркта мозга), болесници су подељени у 4 подгрупе, руковођени шесточасовним временским интервалима, а у зависности од времена протеклог од настанка инфаркта и узимања узорка ликвора у току прва 24 сата (графикони 5 и 6). На првом мерењу концентрације кортизола у ликвору највећи број испитаника био је у групи 1-д, где је узимање за анализу вршено у периоду 18–24h након настанка можданог удара, готово исти проценат у групи 1-б (6–12h), а најмање у групи 1-а, 12% (0–6h).

У нашем истраживању доказане су статистички значајне промене концентрацијских вредности кортизола у ликвору у зависности од времена узимања узорка, током прва 24 сата од настанка акутног инфаркта мозга, као и статистички значајне разлике измене концентрације кортизола на првом (прва 24 сата) и другом (након 21 дана) мерењу код болесника са повољним исходом, док се код болесника са

неповољним исходом нису нашле статистички значајне разлике измене концентрације кортизола на првом (прва 24 сата) и другом (након 21 дана) мерењу .

Мада је познато да гликокортикоидни хормони пролазе из крви у цереброспиналну течност, мање је познато у којој мери они пролазе у цереброспиналну течност и који све фактори регулишу њихову количину и метаболички обрт код различитих поремећаја централног нервног система.

Гликокортикоидни хормони имају значајну улогу у физиологији мозга, али значај њиховог присуства у цереброспиналној течности у патофизиологији мозга још није довољно разјашњен.

Исхемија мозга, као снажан стресогени фактор, покреће низ одбрамбених механизма организма чији је циљ очување нарушене хомеостазе и поред локалног оштећења ЦНС-а, подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес.

Познато је да у оквиру реакције организма на стрес долази до снажне и готово тренутне активације регулаторне осовине хипоталамус–хипофиза–адренална кора и повећаног ослобађања гликокортикоидних хормона у крви.

Повећана потреба организма за гликокортикоидним хормонима нарочито је изражена у акутном периоду стреса. Инфаркт мозга, као најтежи облик исхемије мозга, има за последицу најизраженију општу реакцију, тј. покушај организма да компензује нарушену хомеостазу.

Фундаментална претпоставка за очување нормалне активности и спречавање иреверзибилног функционалног и структуралног оштећења неурона је одржавање интегритета целуларних и супцелуларних мембрана. Један од могућих одбрамбених механизма који се покреће у акутном цереброваскуларном инсулту је и повећање секреције гликокортикоидних хормона јер акутни цереброваскуларни инсулт поред локалног исхемијског оштећења централног нервног система подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес. У оквиру реакције организма на стрес долази до снажне и готово тренутне активације регулаторне осовине хипоталамус–

хипофиза–кора надбубрега и повећаног ослобађања гликокортикоидних хормона у крв, што се нарочито испољава у акутном периоду стреса.

Гликокортикоиди испољавају бројне ефекте на централни нервни систем (Meyer, 1985; Мршуља et al., 1976b, 1986; Мршуља et al., 1987). Ти ефекти обухватају регулацију многих основних процеса у ћелији, као што су сазревање и диференцијација, затим промена електрофизиолошке активности, неурогене трансмисије, метаболизам биогених амина и неуропептида. Своје ефекте гликокортикоиди испољавају било директним дејством на ћелије, или модулацијом, или модулацијом дејства неуротрансмитера, односно неуромодулатора. Преко 95% укупне гликокортикоидне функције припада/отпада на кортизол.

Код различитих поремећаја мозга пораст концентрације кортизола у ликвору настаје услед повећања секреције хормона из коре надбубрега, као одговор организма на стрес. Садржај кортизола у ликвору је повећан код депресивних болесника (Axelrod & Reisine, 1984; Цвејић et al., 1980; Flamm & Schiffer, 1978). Активност осовине хипоталамус–хипофиза–надбубрег расте у раној фази акутног исхемијског инсульта; постоји и негативна корелација између активности ове осовине и удаљености лезије (инфаркта) од фронталног лобуса (Olesen, 1989; Karl–Jurgen & Fobbe, 1995; Karpenter & Sutin, 1983; Костић, 2007). Недовољно изражена, или прекомерно развијена, реакција организма на стрес губи одбрамбени карактер и може довести до погоршања основне болести. Кортизол, регулишући експресију ефеката медијатора/модулатора акутне реакције организма, уравнотежује њене заштитне и оштећујуће ефекте.

Гликокортикоиди инхибирају настајање, ослобађање или дејство многих медијатора који оштећују ендотел крвних судова и изазивају настанак едема. Такође, гликокортикоиди инхибирају стварање простагландина и леукотриена инхибицијом циклооксигеназног и липоксигеназног пута. Врло је вероватно да гликокортикоиди имају функцију и чистача слободних радикала, чиме побољшавају преживљавање ћелије (Munck et al., 1984; Adock & Ito, 2000; De Kloet et al., 1998; Heikkinen et al., 1976; Sobel & Henry, 1957). Мада механизми деловања гликокортикоида у заустављању процеса липидне пероксидације још нису довољно познати, могуће је да делују инхибиторно на формирање диена, као интермедијарног догађаја у процесу липидне пероксидације (Marzatico, 1990; Akiyama & Hakim, 1997; Anden & Anden-Grabowska,

1980; Astrup et al., 1977; Hartmann et al., 1997; Starke et al., 1977). Вероватно гликокортикоиди редукују процесе липидне пероксидације путем стабилизације ћелијских мембрана, што протективно делује и на активност Na, K-АТФ-азе, смањује оштећење митохондријалних мембрана и одржава електрохемијски јонски градијент (Munck et al., 1984; Akiyama & Nakim, 1997; Astrup et al., 1977; Ћеце, 1988; Geismar, 1976). Осим тога, показано је да гликокортикоиди индукују синтезу протеинских инхибитора фосфолипазе А2 и на тај начин смањују ослобађање арахидонске киселине и стварање простагландина и леукотриена, као и токсичних хидро- и ендопероксида који се ослобађају у каскади арахидонске киселине. У светлу ових разматрања може се дискутовати и о нашим резултатима везаним за садржај кортизола и индекс липидне пероксидације у ликвору.

Показано је да гликокортикоидни хормони учествују у регулацији сазревања и диференцијације ћелија ЦНС-а, електрофизиолошке активности, неурогене трансмисије, метаболизма биогених амина и неуропептида, као и да доводе до промена у синтези или деградацији многих ћелијских промена.

На табелама 13 и 14 и графиконима 3 и 4 приказане вредности кортизола болесника са акутним инфарктом мозга на почетку болести статистички се разликују према концентрацији кортизола, који је у групи 1-б (6–12h) статистички значајно већа у односу на концентрације у свим другим временима.

Вредности кортизола у ликвору на првом и другом мерењу код пацијената са неповољним исходом се статистички значајно не разликују, док се код пацијената са повољним исходом статистички значајно разликују, односно вредности кортизола у ликвору на другом мерењу (21. дана) статистички су значајно мање у односу на вредности у ликвору на првом мерењу у току првих 24h након можданог удара (табеле 17 и 18; графикони 7 и 8).

Овако добијени подаци у овом истраживању могу се објаснити продукцијом високих концентрација кортизола у ликвору као одговор стресогене реакције организма настале након инфаркта мозга у прва 24 сата и пада концентрације ликвора након успостављања делимичне реперфузије у зони оштећења мозга а самим тим побољшања неуролошког дефицита и клиничке слике након 21. дана од настанка инфаркта мозга.

Експериментални радови показују да су највеће вредности кортизола у прва 3 сата исхемије можданог паренхима.

Корелација Гејсмаровог скорa као показатеља степена неуролошког оштећења показала је значајну статистичку повезаност са изменом концентрације кортизола на првом и другом мерењу вредности у ликвору код болесника са повољним и неповољним исходом (табеле 3, 4 и 5; графикон 1). Такође постоји статистички значајна корелација између концентрацијских вредности кортизола у односу на учесталост смртних исхода. Наиме, између испитаника са повољним и неповољним исходом постоји статистички значајна разлика према вредностима кортизола у ликвору и серуму на првом и другом мерењу. Вредности кортизола од 55 pmol/ml у ликвору и 580 pmol/ml у серуму чине „праговне“ вредности за прогнозу смртог исхода (табела 22).

Добијене вредности кортизола у ликвору и серуму на првом мерењу су статистички значајно веће у групи 1-д (узимање узорка 18–24h након настанка исхемијског инфаркта), као и у групи 1-ц (табеле 14 и 15; графикони 5 и 6), односно испитаници са различитим временом одређивања кортизола на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији кортизола, што се подудара са резултатима добијеним и у другим истраживањима.

Такође је у нашем истраживању забележена статистички значајна разлика у концентрацијском градијенту кортизола на првом и другом мерењу (21 дан) код болесника са повољним исходом, где су вредности кортизола у ликвору и серуму 21. дана биле значајно ниже у односу на вредности концентрације измерене у ликвору и серуму узетом за анализе у прва 24 сата након можданог удара (табеле 17, 18 и 19; графикони 7 и 8), што се може поредити са резултатима других истраживања.

У нашем истраживању уочена је статистичка значајност између корелације испитаника са повољним (преживљавање) и неповољним (смртним исходом) у односу на промене концентрацијског градијента кортизола у ликвору и серуму. Корелацији Гејсмаровог скорa као показатеља степена неуралне оштете показала је значајну статистичку повезаност са изменом концентрације кортизола на првом и другом мерењу

вредности у ликвору код болесника са повољним и неповољним исходом (табеле 3, 4 и 5; графикон 1).

На табелама 14 и 15 и графиконима 5 и 6 приказана је статистички значајна разлика према концентрацији кортизола у односу на различито време узимања узорка ликвора и крви у прва 24 сата. Концентрација кортизола је статистички значајно нижа у подгрупи 1-ц (12–18h) у односу на све остале подгрупе, а нарочито у односу на подгрупу 1-д (18–24h). Вредности кортизола у ликвору и серуму на другом мерењу код пацијената са повољним исходом статистички су значајно мање у односу на концентрацијске вредности у ликвору и серуму при првом узимању узорка (до 24h од настанка инфаркта мозга), (табеле 16, 17 и 18; графикони 7и 8). Овако добијене вредности и измене концентрације кортизола у ликвору и серуму подударују се са вредностима у другим истраживањима, где је уочена тенденција пада вредности кортизола на мерењима, при чему вредности у прва 24 сата од настанка инфаркта мозга и 21. дана показују значајну статистичку разлику.

У нашем истраживању уочена је статистички значајна корелација између средњих вредности концентрацијског градијента кортизола и повезаности са побољшањем клиничке слике, изражене Гејсмаровим скором као еквивалентом степена клиничке неуролошке одштете у обе временске дистанце узимања узорка ликвора и крви за анализе (табеле 3, 4 и 5). Уочена је такође статистичка значајност повишене концентрације кортизола на првом мерењу са неповољним, смртним исходом болесника (графикони 7 и 8).

У нашем истраживању праћен је и индекс искоришћавања гликозе у мозгу (ИИГМ) као показатељ способности ћелије да искористи метаболички супстрат, односно као индиректни параметар енергетског статуса ћелије. Гликоза у мозак, као ултимативни извор енергије, долази из крви, и то преко хематоенцефалне баријере, која активно регулише транспорт полузасићеним носачким механизмом, штитећи нервну ћелију од њеног вишка и пружајући простор ауторегулацији.

Брза потрошња иначе оскудних залиха енергетских супстрата у условима његове депривације активира гликолитички пут, односно скреће у анаеробном правцу. На тај

начин поред физичко-хемијских промена средине (осмотског статуса, рН вредности), долази и до гомилања продуката анаеробног метаболизма (лактата и пирувата). За њих је показано да (зависно од концентрације гликозе у крви код некомплетног, односа преисхемијских залиха супстрата код комплетног инсульта) утичу на прогресију неуроналног оштећења, развитак едема и цитолузу.

Око три четвртине пацијената са акутним инфарктом мозга имало је ИИГМ у распону 40–0% искоришћења гликозе (табела 25 ; графикон 14), 10% пацијената имало је ИИГМ мањи од 40% искоришћења, а 13% пацијената вредности веће од 60% искоришћења, при чему су то били пацијенти са блажом клиничком сликом. Дескриптивна статистика ИИГМ (табела 24) показује минималне вредности ИИГМ од 32,50 % и максималне од 70,50%, при чему је и максимална вредност код пацијената са акутним инфарктом мозга у нашем истраживању, мања од ИИГМ у нормалним условима, која износи 75%.

Кроз процес оксидативне фосфорилизације у мозгу у нормалним условима бива искоришћено 75% гликозе која крвљу доспева у мозак. У сваком случају јасно је да инхибиција или сатурација гликозе зависи од функционалног капацитета ћелије да је користи у току оксидативног метаболизма. Највећи број пацијената имао је смањен индекс ИИГМ, а што корелира са радовима других истраживача. Објашњење највероватније постоји у чињеници (потврђеној експерименталним студијама, а такође и клинички) да се у првих 2–6 сати смањује метаболички обрт гликозе за 50% од нормале.

Значајне разлике ИИГМ постоје у односу на време протекло од почетка инсульта, наине веће смањење вредности види се у првих 12 сати.

Највећи број пацијената за узимање анализа у нашем истраживању био је у подгрупама где је узрок на првом мерењу узиман 18–24 сати након настанка акутног инфаркта мозга, што је објашњење нешто нижих ИИГМ у неким радовима (у просеку 25–30%) у односу на вредности ИИГМ у нашем истраживању, које су такође ниже од нормалних.

Вредности гликорахије су код 73% пацијената биле у опсегу нормалних вредности (табела 29), 17% пацијената је имало повишене, а 10% снижене вредности гликорахије.

Добијене вредности су у корелацији са вредностима у другим истраживањима. У нормалним условима садржај гликозе у ликвору је за 25 до 40% нижи него у крви.

Повећање садржаја гликозе у крви углавном се правилно рефлектује на вредности у ликвору процесом олакшане дифузије који је бидирекционалан, стереоспецифичан, независан од инсулина и енергије и полусасићен.

Ипак су промене концентрације у ликвору спорије и постојаније (хипергликемија се на хипергликозахију одражава након 2 сата, а вредности се нормализују за 4 сата). На овај начин се објашњава знатно мањи број хипергликозахије (17%) у односу на хипергликемију која је евидентирана код 76,7% (табела 27), док је 23,3% пацијената имало нормалне вредности.

На степен гликозахије такође је доказано да утиче и низ физиолошких фактора: функционални статус нервног система; смена будности и сна; доба дана (скок вредности у јутарњим сатима); чиме се у нашем истраживању, а и у другим истраживањима, могу објаснити ниже вредности гликозахије (код 10% пацијената у нашем истраживању), независно од гликемије, а смањене вредности гликозахије се могу видети и код бројних других патолошких стања. Остаје дилема да ли су иницијално повишене вредности гликозе у ликвору узрок или последица инсулта. Наиме, бројни аутори склони су да овако повишене вредности гликемије протумаче стрес-одговором, при чему место лезије и тип инсулта могу имати улогу у овако изазваној „стресној хипергликемији“ (веће вредности су нађене код инсулта мозданог стабла у односу на друге локализације).

У нашем раду праћене су вредности и параметри најчешћих фактора ризика који се у литератури описују као предиспонирајући чиниоци који одређену особу сврставају у групу високог ризика за развој исхемијског мозданог удара.

Ти предиспонирајући чиниоци, или фактори ризика, могу бити разматрани појединачно, али и у комбинацији, јер су неки од њих значајни само када су удружени с осталима.

У нашем истраживању су праћене дескриптивне статистичке вредности индекса атеросклерозе (табела 30), која је код старијих особа један од значајнијих узрочника

исхемијског možданог удара. Максимални индекс атеросклерозе износио је 4,67; минимални 2,05, а средња вредност 2,96 (референтне вредности до 3,5), уз праћење и вредности холестерола, HDL, LDL и триглицерида. Данас је несумњиво доказана повезаност повишених вредности липида у крви и атеросклерозе.

Дакле, повишене вредности серумских липопротеина ниске густине (LDL), односно снижене вредности серумских липопротеина високе густине (HDL) представљају доказане факторе ризика за симптоматску атеросклерозу. У тим условима најчешће је повишен и ниво триглицерида у крви. Међутим, изолован налаз хипертриглицеридемије не може се сматрати предикатором атеросклерозе.

Нешто више од половине пацијената са акутним инфарктом мозга у нашој испитиваној групи имало је повишене вредности холестерола (табела 31); нешто више од трећине пацијената је имало нормалне вредности у серуму, а само 5 пацијента ниже вредности од референтних.

Притом су повишене вредности HDL регистроване код нешто мање од половине испитаника. Ниже вредности HDL (које и имају значај у патогенези атеросклерозе) нису регистроване ни код једног пацијената са акутним инфарктом мозга (табела 33). Повишене вредности LDL у серуму регистроване су код четвртине пацијената, док је три четвртине пацијената имало нормалне вредности LDL (табела 34).

Вредности триглицерида (TGL) биле су повишене у серуму код више од половине пацијената (табела 32, графикон 18). Овако добијени резултати повишених вредности холестерола, HDL и LDL процентуално нису били значајни, а већа фреквентност повишених вредности триглицерида у истраживаној групи није се могла узети изоловано као предиктор атеросклерозе, што би ишло у прилог и неким другим радовима и истраживањима у којима је закључено да постоји слаб и несигуран однос између липида и апоплексије. Ово иде у прилог и добијеним резултатима нашег истраживања где је 88% пацијената имало нормалне вредности индекса атеросклерозе, а 12% повишене вредности (табела 29).

Као значајнији фактори ризика са статистички значајним уделом у етиологији акутног инфаркта мозга су артеријска хипертензија (ХТА), која је као преморбидна

дијагноза постојала код 96,6% пацијената са исхемијом мозга у нашем истраживању. Дијабетес маллитус је имало 28% пацијената, а нешто мање од половине пацијената имало је дијагностиковано обољење срца (поремећаје срчаног ритма – фибрилације, инфаркт срца, болести коронарних артерија) пре настанка акутног инфаркта мозга.

Подаци у нашем истраживању су у корелацији са подацима који се могу наћи у литератури и различитим истраживачким студијама, где се посебно истиче јака удрженост артеријске хипертензије и исхемијског možданог удара, са релативним ризиком од 3.0–5.0. Резултати британске студије су показали да мушкарци са систолним крвним притиском између 160 и 180 mm Hg имају 4 пута већи ризик од možданог удара у переђењу са мушкарцима чији је притисак нижи од 160 mm Hg.

Занимљиво је да је интрацеребрална хеморагија директније повезана са дијастолним него са систолним притиском, док је ситуација обрнута када је у питању инфаркт мозга.

После ХТА, као и у нашем истраживањима, болести срца (а нарочито поремећаји срчаног ритма) представљају најважније факторе ризика за настанак исхемијског инфаркта мозга.

Инциденција фибрилације преткомора (ФП) може се сматрати одговорном за настанак чак 7–30% свих врста možданог удара код особа старијих од 60 година. Фибрилација преткомора готово 5 пута повећава ризик од možданог удара.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1) Пораст концентрације кортизола у ликвору код пацијената са инфарктом мозга значајан је фактор ризика за смртни исход.

2) Фактори ризика делују синергијски појачавајући ефекте једни других (мултипли ризик) и у великом проценту доводе до појаве инфаркта мозга, а самим тим и секундарно повећавају ризик од смртог исхода.

3) Доминантни фактори ризика у групи пацијената са неповољним исходом су:

- повишен крвни притисак, и систолни, и дијастолни,
- поремећај метаболизма липида,
- изложеност стресу,
- прекомерна телесна маса,
- прекомерно конзумирање алкохола,
- пушење,
- поремећај срчаног ритма,
- интолеранција гликозе и
- шећерна болест.

4) Најзаступљенији фактор ризика су артеријска хипертензија, аритмије и поремећај метаболизма липопротеина.

5) Пораст концентрације кортизола у ликвору изнад „праговних” вредности (55 nmol/ml у ликвору и 580 nmol/ml у серуму) код пацијената са инфарктом мозга значајан је фактор ризика за смртни исход.

6) Није доказана статистички значајна зависност промена концентрацијских вредности кортизола у ликвору болесника са акутном исхемијом мозга од величине инфарктног подручја.

7) Постоји тренд значајности између вредности индекса липидне пероксидације и концентрацијских вредности кортизола у ликвору, нарочито у првим сатима након акутно насталог инфаркта мозга мада није потврђена статистички значајна повезаност између њих.

8) Индекс искоришћења гликозе је код највећег броја пацијената са акутним инфарктом мозга био статистички значајно нижи.

9) Индекс искоришћења гликозе и индекс липидне пероксидације су у негативној корелацији са концентрацијом кортизола у ликвору болесника у првим сатима након акутно насталог инфаркта мозга.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Adams R., Victor M. (2003): Principles of Neurologz. Mc Graw Hill Book Co., New York.
2. Adcock I.M., Ito K.(2000): Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Moaldi Arch Chest Dis* 55(3): 256–66.
3. Ahagon A., Ishikawa H. And Handa H. (1980): Histochemical change of brain dopamine in acute stage cerebral ischemia in gerbils, *Stroke*, 11, 622–626;
4. Ahn S.S., Blaha C.D., Alkire M.T., et al. (1991): Biphasic striatal dopamine release during transient ischemia and reperfusion in gerbils.*Stroke* 22:674.
5. Ains P.T., Liu P.K., Hsu C.Y. (1996): Immediate early gene expression to cerebral ischemia, friend of foe.*Stroke* 27:1682.
6. Akiyama K., Hakim A.M. (1997): Gene therapy in stroke. IN:Bogousslavsky (ed).*Acut stroke treatant*. London, Martin Dunitu, pp 163–170.
7. Алексић А., Савић Р., Савић М., Ненадовић М.М. (1999): Однос нивоа инхибиторних и екситаторних аминокиселина у ликвору болесника са MOPS-ом исхмеијске генезе. *Енграми* 21(2):21-7.
8. Anden N.E., Anden-Grabowska M.(1980): Influence of the H2-receptor blocking agents metiamide on the clonidine-induced shangs in the brain catecholamines turnover.*J.Neurol Transmission* 47:175.
9. Astrup J., Symon L., Branston N.M., Lassen N.A. (1977): Cortial evoked potencial and extracellular K and H at crtical levels of brain ischemia. *Stroke* 8:51
10. Astrup J. (1982): Energy–requiring cell function in the ischemic brain . *J. Neurosurg.* 56: 482–497.
11. Atkinson D.E. (1977): Cellular energy matabilism and its regulation.(Atkinson D.E. ed). Academic Press. New York , San Francinsko, London.
12. Axelrod J., Reisine T.D. (1984): Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984 May 4;224(4648):452-9.

13. Back T. (1998): Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol*;18:621
14. Бараћ Б. (1989): Клиника цереброваскуларних болести. У: Неурологија (Бараћ Б. И сарадници). Школска књига, Загреб.
15. Barnett H.J. (1990): Aspirin in stroke prevention. An overview. *Stroke*. Dec;21(12 Suppl):IV40-3.
16. Baumgartner R.W. (1999); Transcranial color-coded duplex sonografy. *J. neurol* 245:637.
17. Beathman A , Straub F.: Cellular edem. In.: Welch K.M.A., Caplan L.R., Reis D.J., Siesjö B.K., Weir B.(eds). (1997): *Primer on cerebrovascular disease*. San Diego, Academic press, pp 153–156.
18. Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S., Tybjaerg-Hensen A. (2007); Polymorphisms in Apolipoprotein B and Risk of Eschemic Stroke. *J Clin Endokrinol Metab* 92: 3611–7.
19. Björntorp P. (1996): The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Apr;20(4):291-302.
20. Boismare F. at al. (1979): Effects of alpha or beta adrenolytic agents on the norepinephrine induced increase of vertebral blood flow in normocapnic dogs, *Acta neurol. Scand*.Vol 60 (suppl. 729) 146–147,
21. Бокоњић Р. (1986): Мождани удар (Бокоњић Р.). Светлост ОУР Завод за издавање уџбеника и наставна средства Сарајево
22. Bolu G.R. et al. (1979): Increase in cerebral cortex oxygen tension by dopaminergic stimulation. Pharmacological study. *Acta neurol. scand*. vol, 60 (suppl. 72, 154–155,
23. Boni L., Hendrikx A. (1980): Determination of high density lipoprotein cholesterol: comparison of two precipitation methods and their applicability to clinical samples. *Clin Chim Acta*. Mar 14;102(1):41-7.
24. Bowman T.S., Gaziano J.M., Buring J.E., Sesso H.D. (2007): A prospective study of cigarette smoking and rizik of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol*. Nov. 20; 50(21):2085–92.
25. Brien O.M.D. (1979): Ischemic cerebral edem, *Stroke*, 10, 643–628
26. Brooks B.R., Engel K., Sode J. (1973): Blood to cerebrospinal fluid bariere for cyclic adenosine monophosphate in man. *Arch. Neurol* 34:468–469.
27. Brott T, Bogousslavsky J. (2000): Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. Sep 7;343(10):710-22.

28. Bruno D., Nierenberg J.J., Ritchie J.C., Lutz M.W., Pomara N. (2012): Cerebrospinal fluid cortisol concentrations in healthy elderly are affected by both APOE and TOMM40 variants. *Psychoneuroendocrinology*. Mar;37(3):366-71.
29. Busto R., Dietrich W.D., Globus M.Z.-T., Ginsberg M.D. (1989): The importance of brain temperature in cerebral ischemic injury. *Stroke* 20:1113.
30. Caplan LR. (2008): *Stroke*. Rev Neurol Dis. Fall;5(4):199-202.
31. Caplan L.R., Gorelick P.B. (1986): Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 17:684.
32. Цвејић В. Ђуричић Б.М., Мршуља Б.Б. (1980): Oscillatory pattern of catecholamine metabolism following transient cerebral ischemia in gerbils. Circulatory and developmental aspects of brain metabolism. Ed. Spatz M., Мршуља Б.Б., Ракић Ј.М., Lust D.M., Plenum Press, New York, 97.
33. Цвејић В., Мичић В.Д. и Мршуља Б.Б. (1981): Catecholamine turnover in cerebral cortex and caudate during long term reflow following transient ischemia in gerbils In: *Cerebral Vascular Disease 3* edited by J.S. Meyar, *Experta Medica*, Amst, pp. 261–265.
34. Ђеце М.Т. (1988): *Likvorska dijagnostika imunoloških promena u živčanom sastavu*. U: *Neurokemija* (A. Stavljenić i sar.izd.). Školska knjiga 19, Zagreb.
35. Čiti A., Giorli E., Orlandi G. (2007); *Acute ischemic Stroke*. *The New England Journal of Medicine*.
36. Човичковић-Штернић Н., Павловић А., Пекмезовић Т., Зидверц-Трајковић Ј., Јовановић З., Мијаиловић М., Радојичић А., Томић Г., Новаковић И., Обреновић Р., Костић В.С. (2009): Plasma homocystine levels and cognitive status in patients with ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*. 01/2009; 283(1):248-248.
37. Dávalos A., Cendra E., Teruel J., Martinez M., Genís D. (1990): Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*. 1990 Dec;40(12):1865-9.
38. De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitz M.S., Joels M. (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. 19(3):269–301.
39. DelGraba T.J. (1998); The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing antiadhesion molecule therapy. *neurology* 51(suppl 3):62.
40. DelZoppo G.J. (1997): Reperfusion damage: the role of PMN leukocytes. In Welch K.M.A., Caplan L.R., Reis D.J., Siesjö B.K., Eeir B. (eds) *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego, Academic Press, 217–220.

41. Dombovy M.L., Sandok B.A., Basford J.R. (1986): Rehabilitation for stroke: a review. *Stroke*. May-Jun;17(3):363-9.
42. Dyken M.L., Wolf P.A., Barnett H.J.M., et al. (1984): Risk factors in stroke – a statement for phisicans by the subcommittee on risk faktors and stroke of the stroke council. *Stroke*.15:1105–11
43. Dyken M.L. (1996): Risk factors predisposing to stroke. In: Moored W (ed.) *Surgery for Cerebrovascular disease*. Philadelphia, WB Saunders Company, pp 33–42.
44. Ђорђевић В.(1991): Хипертензија: дијагноза и лечење, Просвета Ниш.
45. Ђурић С., Михаљев-Мартинов Ј. (1998): Клиничка неурофизиологија. Ниш, Просвета.
46. Ђуричић М.Б. (1981): Однос ензима енергетског метаболизма и постисхемичког едема мозга: Докторска дисертација, Медицински факултет ,Београд.
47. Ђуричић М.Б., Мићић Д.В., Мршуља Б.Б. (1984): Phasic recognition of edema caused by ischemia in gerbils. In: *Recent progress in the study and therapy of brain edema* (eds. Go K.G., Baethman A.). New York, Pergamon 683-90; 117-80; 1455-64.
48. Ebel H., Gunther T., (1980): Magnesium metabolism: a review. *J Clin Chem Clin Biochem* 17:257.
49. Edvinsson L. et al. (1979): Neurovascular Aminergic and peptidergic Functions in Brain and Possible Pathophysiological Role in Cerebral Vasospasm. In: Raven Press, New York, pp. 23–38.
50. Felgenhauer K. (1986): The blood-brain barrier redefined, *J. Neurol*, 233:4, 193–194,
51. Feurestein G. (1997) Inflammatory mediators in brain microvessels. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds) *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego, Academic Press, pp 220–223.
52. Филиповић-Данић С., Ненадовић М.М., Милошевић Н., Митровић М. (2013): Estimate of preventive importance of early scoring of neurological and cognitive status in cerebral insult. *Македонски медицински преглед* 83, suppl. 83(2013), 72.
53. Fisher M. (1981): Cellular basis of atherosclerosis: In: Norris J, Haschinski VC(eds). *Prevention of Stroke*, Berlin, Springer–Verlog, 1, pp 19–36.
54. Flamm E.S., Schiffer J. (1978): Alteration of cyclic AMP in cerebral ischemia. *Stroke* 9: 400–402.
55. Fridman A.P. (1974): *Osnovni likvorologii*. Medicina, Leningrad.

56. Geismar P. et al. (1976): Controlled trial of intravenous aminophylline in acute cerebral infarct, *Acta neurolo. scand.* 54,2 173–180.
57. Gilman S. (1998): Imaging the brain. *New Engl. J. Med* 388:812.
58. Globus M.Y.–T., Ginsberg M.D., Harik S.I., Busto R., Dietrich W.D. (1987): Role of dopamine in ischemic striatal injury: metabolic evidence. *Neurology* 37:1712
59. Gorelick P.B., Rodin M.B., Langenberg P., Hier D.B., Costigan J., Gomez I., Spontak S. (1987): Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. *Stroke.* Mar-Apr;18(2):359-64.
60. Greenhalgh R.M., Mills S.P., Taylor G.W. (1979): Risk factors in carotid artery stenosis and intracranial aneurysms. In: *progress in Stroke Research 1* (eds: Greenhalgh R.M., Rose F.C.). Pitman Medical Publishing Co, Ltd.
61. Guyton C.A. (1981): *Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd–Zagreb.*
62. Hakim A.M. (1998): Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology* 51 (supp3) : 44.
63. Hallenbeck J.M. (1996): Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol*; 71:281.
64. Halperin R.O., Michael Gaziano J., Sesso H.D. (2008): Smoking and the Risk of incident Hypertension in Middle-aged and Older Men; *Am J Hypertens.* Jan.3.
65. Hara H., Sukamoto T., Kogure K. (1993): Mechanism and pathogenesis of ischaemic induced neuronal damage. *Prog Neurobio.*; 40:645.
66. Harrison T.R. (1997): *Osnovni principi interne medicine, Placebo doo, Split.*
67. Hartmann A., Rommel T., Dettmers C., Tsuda Y., Lagreze H., Broich K. (1991): Hemodilution in cerebral infarcts. *Arzneimittelforschung*, 41, 3A, 348-51.
68. Hawkins R. (1985): Cerebral energy metabolism. U: cerebral energy metabolism and metabolic encephalopathy (D.W. Mc Candless ed). Plenum Press, New York and London:3–17.
69. Heikkinen E.R., Myllyia V.I., Hokkannen E., Vapatalo H. (1976): Cerebrospinal fluid concentrations of cyclic AMP in cerebrovascular disease. *Eur. neurol.*14: 129–137.
70. Helgason C.M. (1988): Blood glucose and stroke *19(8):1094–1053.*
71. Hossman K.A. (1993). Ischemia – mediated neuronal injury. *resuscitation*; 26:225.

72. Hossmann K.A. (1985): The pathophysiology of ischemic brain swelling. In: Brain edema (eds: Inaba Y. et al). Springer Verlag, Berlin – Tokyo. 367-84.
73. Ishikawa M. et al. (1979): Brain dopamine depletion in experimental ischemia, *Acta neurol. Scand.* Vol. 60 (suppl 72) 264–265 ,
74. Ito U., Spatz M., Walker J.T., Klatzo I. (1975): Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbil. I. Light microscopic observations. *Acta Neuropatholo* 32:209.
75. Izumi Y., Roussel S., Pinard E., Seylaz J. (1991): Reduction of infarct volume by magnesium after middle cerebral artery occlusion in rats. *J cereb Blood Flow Metab* 11:115.
76. Jacewicz M., Kiessling M., Pulsinelli W. (1986): Selective gene expression and focal cerebral ischemia. *J. Cereb Blood Flow Metab* 6:263.
77. Janković S., Pavčić Ivelja M., Kolić K., Buca A., Dolić K., Lovrić Kojundžić S., Caljkusić K., Bilić I., Capkun V. (2010): CT perfusion and noncontrast CT in acute ischemic stroke diagnosing--is there influence on early thrombolytic therapy outcome? *Coll Antropol.* Dec;34(4):1391-6.
78. Jellinger K, Riederer P. (1983): Central neurotransmitters in cerebral ischemia and stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr.* Mar;51(3):91-123.
79. Jones H.J., Millikan C.H. (1976): Temporal profile (clinical course) of acute carotid system cerebral infarction. *Stroke.* Jan-Feb;7(1):64-71.
80. Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M. et al. (1981): Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys . *J Neurosurg*; 54:773.
81. Joumans J.R. (1973): Cerebral blood flow in clinical problems. In: Youmans JR(ed) *Neurological Surgery* . Philadelphia, Saunders , pp 800–836.
82. Јовичић А., Иванишевић В. (1992): Значај можданог протока у цереброваскуларним болестима, Биолошки основи терапије цереброваскуларне болести. Медицински факултет, Београд. 5-29.
83. Karl–Jurgen W., Fobbe F. (1995), *Color Duplex Sonografy*. Berlin, Thieme, pp 45–67.
84. Karlson N.R. (1986): *Physiology of behavior*. Allyn and Bacon, Inc. Boston,
85. Karpenter M.B., Sutin J.: *Human neuroanatomy*. Williams–Wilkins, Baltimor, 1983.
86. Kavarić J., Rakić Lj. (1987): *Klinička biohemija i laboratorijska dijagnostika* (Kavarić J. and Rakić Lj. Eds). Medicinska knjiga, Beograd–Zagreb.

87. Kogure K., Scheinberg P, Matsumoto A. Busto R., Reinmuth O.M. (1975): Catecholamines in experimental brain ischemia. *Acta neurol.*, 32:21.
88. Koltai M., Tosaki A., Lepran I. and Szekeres L. 1986; Glucocorticoids in myocardial and cerebral infraction. *Inflammation Research* 17(3–4):278–83.
89. Коњхоџић Ф. (1974): Промене ензимске активности цереброспиналног ликвора код неких неурохирушких обољења. Докторска дисертација. Универзитетски медицински центар, Сарајево.
90. Kooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. (1989): *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York Oxford university Press.
91. Kooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. (1978): *The biochemical basis of neuropharmacology*. New York Oxford university Press.
92. Костић В. уредник (2007): *Неурологија*. Медицински факултет. Београд.
93. Костић В.С., Мршуља Б.Б. (1989): Едем мозга узрокован исхемијом, Патофизиологија, дијагноза и терапија цереброваскуларних поремећаја. Медицински факултет, Београд 57-65.
94. Костић В, Сокић Д. (1998): Савремене терапијске стратегије у лечењу исхемије мозга. У: Живковић М, Ђурић С (ур) *Нишке свеске*. Ниш, Просвета стр. 19–33.
95. Kostović I. (1979): *Razvitak i građa moždane kore*. Jugoslovenska medicinska naklada. Zagreb.
96. Ковачевић М. (1983): Акутни цереброваскуларни инзулт: биохемијска изучавања промјена у ликвору. Докторска дисертација. Медицински факултет; Универзитет у Београду.
97. Krogt van Deer J.A., Belfroid R.D.M. (1980): Characterization and localization of catecholamine – susceptible Na,K-ATAP-ase activity of rat stratum: studies using catecholamine receptor (ant) agonist and lesion techniques. *Biochem. Pharmacol.*, 29:857.
98. Kunitomo M. (2007): Oxidative stress and atherosclerosis; *Yakugaku Zasshi*. dec;127(12):1997–2014.
99. Kurtzke J.F., (1991): Neuroepidemiology. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD(eds) *Neurology in Clinical Practice*, Boston, Buterworth–heinemann, pp 545–560.

100. Kurtzke J.F. (1983): Epidemiology of cerebrovascular disease. In: Mc Dowell FH., Caplan LR. (eds) Cerebrovascular survey report for the National Institute of Neurological and Communicative disorders and Stroke, White plains, Burke Rehabilitation Center, pp 1–34.
101. Ladecola C. (1999): Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Walz W (ed) Cerebral Ischemia: Molecular and Cellular Pathophysiology. Totowa, Humana Press , pp 3–32.
102. Langer S.Z. (1988): Presynaptic receptors and modulation of neurotransmission: pharmacological and therapeutic relevance. Trends in Neurosciences , may 1980, 110.
103. Левић З. (1989): Фактори ризика цереброваскуларног инсульта. Потреба за националном епидемиолошком студијом и програм превенције. У: Патопфизиологија, дијагноза и терапија цереброваскуларних поремећаја. Београд: Медицински факултет, 181–86.
104. Левић З. (2001): Атеросклероза и цереброваскуларна болест – после декаде мозга. Медицински факултет. Београд.
105. Lorenzo A.V. (1977): Factors governing the composition of the cerebrospinal fluid. Exp. Eye. Res. Suppl. 1:205:228.
106. Лукић В. (1989): Радионуклеотиди у функционалном изучавању и дијагностици исхемичког оштећења мозга. У: Патопфизиологија, дијагноза и терапија цереброваскуларних поремећаја (Мршуља Б.Б. и Костић В.С. eds). Медицински факултет, Београд.
107. Lust D.W., Mršulja B.B., Passonneau A. (1975): Putative neurotransmitters and cyclic nucleotides in prolonged ischemia of the cerebral cortex. Brain Res., 98:394.
108. Lust W.D., La Manna J.C, Selman W.R. and Ratcheson R.A. (1990): Metabolic Correlates of focal ischemia. To be published in 'Neurochemical correlates in cerebral ischemia'. (Bazan N.G., Braquet P. And Ginsberg M.), Plenum Press, New York and London.
109. Macfarlane R., Tasdemiroglu E., Moskovitz M.A. et al. (1991): Chronic trigeminal gangliectomy or topical capsaicin application to pial vessels attenuates postocclusive cortical hyperemia but does not influence postischemic hyperperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 11:261.
110. Makarov A.J. (1984): Kliničeskaja likvorologija. Medicina, Leningrad.
111. Mann K., Opitz H., Petersen D., Schroth G., Heimann H. (1989): Intracranial CSF volumetry in alcoholics: studies with MRI and CT. Psychiatry Res. Sep;29(3):277-9.

112. Маринковић С., Милисављевић М., Костић В. (1989): Функционална и топографска неуроанатомија. Београд, Научна књига.
113. Marshall J.(1989): Neurology present and future. Neurologija:38(3):183–189.
114. Martin R.L., Lloyd H.G.E., Cowan A.I. (1994); The early events of oxygen and glucosae deprivation: setting the scene for neuronal death? TINS 17:251.
115. Marzatico F., Gaetani P., Buratti E., Messina A.L., Ferlenga P., Rodriguez y Baena R. (1990): Effects of high-dose methylprednisolone on Na(+)-K⁺ ATPase and lipid peroxidation after experimental subarachnoid hemorrhage. Acta Neurol Scand. Oct;82(4):263-70.
116. Melamed E., Moscovitz A.M., Wurtman R.J. (1980): Involvement of monoamines in pathogenesis of cerebral ischemia.Cerebral circulation and neurotransmitters. Ed. Bes A., Geraud G. Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford. Princeton. 173.
117. Meyer J.S. (1985): Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. Physiol Rev. 1985 Oct;65(4):946-1020.
118. Miledi R. (1973): Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminales. Proc. Royal Soc. Lond. Ser. Biol.183:421.
119. Миленковић П., Пантић М., Миленковић З. (1987): Цереброваскуларне болести. Горњи Милановац: Дечје новине.
120. Milojević D., Gajić V., Smailagić J., Djonović N., Tončev G., Gajić S.. (2011): Biometeorological phases influence on stroke morbidity. Med Glas (Zenica). Aug;8(2):229-36.
121. Moskowitz M.A., Wurtman R.J. (1976): Acute stroke and brain monoamines. U: cerebrovascular disease. Ed. Scheinberg P. Raven Press, New York,146– 153.
122. Мршуља Б.Б. (1986): Неуробиологија поремећаја церебралне циркулације. Медицинска књига.Београд–Загреб.
123. Мршуља Б.Б. (1992): Role of catecholamines in ischemic brain damage. Ing. Physiol. Pharmacol. Acta, 28:1–9.
124. Мршуља Б.Б., Туричић Б.М., Цвејић В., Мичић Д.В., Мршуља Б.Ј., Стојановић Т., Костић В.С., Ђорђевић М. (1987): Investigations of ishemic (citotoxic) brain edema. Biochemical and pharmacological approach. U: Traumatic Brain Edema (Cohodon F., Beathman A ., Go K.G., Miller J.D. eds). Fidia rearsch series Vol.8. Livian press , Padova.

125. Мршуља Б.Б.; Ђуричић Б., Мичић Д.В., Цвејић В., Мршуљ Б.Ј., Костић В., Стојановић Т., Малетић Саветић М. (1989а): Biochemistry of cerebral ischemia: Pathophysiological considerations. *Yugoslav Physiol. Pharmacol. Acta.* 25 Suppl 89–105
126. Мршуља Б.Б., Ђуричић Б.М., Цвејић В., Мршуља Б.Ј., Абе К., Спатз М. (1980): Biochemistry of experimental ischemic brain edem. *Adv. Neurol.* 28:217.
127. Мршуља Б.Б., Ђуричић Б.М., Костић В.С. и Панић М. (1984): Cyclic AMP in cerebrospinal fluid of patients with cerebral infarction. *Eur. Neurol.* 23:201–205
128. Мршуља, Б.Ј., Ђуричић, Б.М., Ненадовић М.М., Мршуља Б.Б. (1991); Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to study brain metabolism in patients with and without the loss of cognitive function. *Yug. Physiol Pharmacol Act* 27: 247–9.
129. Мршуља Б.Б., Костић В. (1994): Неурохемија у неуролошким болестима; стр. 206–216. Медицинска књига, Београд.
130. Мршуља Б.Б., Ковачевић М.И. Вујић Д (1989b): Биохемијски и клинички аспекти терапијског деловања Редергина у акутној исхемијској болести мозга. Лек, Љубљана.
131. Мршуља Б.Б., Ковачевић М., Вујић Д. (1990): Биохемијски и клинички аспекти терапијског деловања Редергина у акутној исхемијској болести мозга. Лек, Љубљана.
132. Мршуља Б.Б., Мршуља Ј.Б. Spatz M. and Klatzi I (1976a): Brain serotonin after experimental vascular occlusion, *Neurology* 26,785–787,
133. Мршуља Б.Б., Мршуља Б.Ј., Spatz M., Klatzo I. (1976b): Catecholamines in brain ischemia – effect of alpha-methyl-p-tyrosine and pargyline, *Brain Res.* (104): 373–8.
134. Мршуља Б.Б., Станимировић Д., Мршуља Б.Ј. (1989с): Молекуларни аспекти исхемичног оштећења мозга. У: Патопфизиологија, дијагноза и терапија цереброваскуларних поремећаја. (Мршуља Б.Б., Костић В.С. ур.): 45–47. Медицински факултет.
135. Мујовић В.М., Злоковић Б.З., и Флоријан В. (1988); Физиологија телесних течности: 116–122. Научна књига. Београд.
136. Мујовић В.М. (2000): Фактори ризика и хомеостаза, Наука, Београд
137. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. (1984): Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* Winter;5(1):25-44.

138. Nagatsu T., (1973): Biochemistry of catecholamines. University park Press ,Baltimore–London.Tokyo.
139. Нагулић С. (1991): Кардиологија, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд.
140. Недељковић И.С, Кањух В, Вукотић М. (1994): Кардиологија; Медицински факултет Београд.
141. Ненадовић М.М. (1993): Поремећаји когнитивних функција у алкохоличара и неалкохоличара са инфарктом мозга. Докторска дисертација, Медицински факултет универзитета у Београду. 134 стр.
142. Ненадовић М.М. (1994): Индекс искоришћавања гликозе у мозгу и обим алтерација когнитивних функција у алкохоличара. Енграми 16(1-2):93-9.
143. Ненадовић М.М., Вићентић С., Ненадовић Н., Јашовић-Гашић М. (2011a): Correlation of pre-morbid alcoholism and changes in the level of biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of acute brain infarction patients. *Psychiatria Danubina*. 23(2):165-70.
144. Ненадовић М.М., Вићентић С., Ненадовић Н., Јашовић-Гачић М. (2011b): Метаболити биогених амина у ликвору болесника са акутним инфарктом мозга у корелацији са алкохолизмом. Енграми 33(4):216-7.
145. Ненадовић М.М., Марковић-Јовановић М., Мичић Д.В., Мршуља Б. (1993): Метаболички обрт серотонина и допамина у алкохоличара са исхемијом мозга. У: Књига сажетака трећег конгреса неуролога Југославије. Београд. 549.
146. Ненадовић М.М., Мршуља Б. (2010): Биохемија ликвора у болесника са когнитивним поремећајима. У: Неуробиологија когнитивних поремећаја (ур. Ненадовић М.М.). Медицински факултет, Приштина. 95-9.
147. Нешовић Бојанић Г. (2002): Мождани исхемички инсулт у болесника са diabetes mellitusom. Магистарски рад. Крагујевац. Медицински факултет.
148. Нешовић Бојанић Г., Миловановић Д., Рајковић Т., Пантовић М. (2000): Цереброваскуларни инсулт и дијабетес, Магистарски рад. Крагујевац. Медицински симпозијум „На крају деценије мозга у подножју новог миленијума“. Зборник радова. Крагујевац. 21 сажетак.
149. Nogawa S, Forster C, Zhang F, et al.: Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase – 2 after cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* (1998); 95:10966.

150. Obrenovich T.P., Richards D.A. (1995); Extracellular neurotransmitter changes in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7:1
151. Оцић Г. (1998). Клиничка неуропсихологија. Завод за уџбенике и наставна средства. Београд.
152. Olesen S.P. (1989): An electrophysiological study of microvascular permeability and its modulation by chemical mediators. *Acta Physiol Scand Suppl.* 579:1-28.
153. Olney J.W. (1971): Brain lesion, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science.* 164:719–721.
154. Olsen T.S., Bruhn P., Oberg G. (1985): An ischemic penumbra as the cause of neurological deficit in human stroke. *J Cerebral Blood Flow Metabol.* 1:97-8.
155. Onodera H., Iijima K., Kogure K. (1986): Mononucleotide metabolism in the rat brain after transient ischemia. *J. Neurochem.* 46:1704.
156. Ostfeld AM. (1980): A review of stroke epidemiology, *Epidemiol.Reviews*, 2,136,
157. Павловић Љ. (1996): Препоручени дневни унос намирница, 333Б.
158. Павловић Д., Павловић А., Пекмезовић Т., Зидверц-Трајковић Ј., Јовановић З., Мијајиловић М., Томић Г.Г., Радојичић А., Чвичковић-Штернић Н. (2008): Risk factors for ischemic white matter lesions. *J Neurol Sci* 01/2009; 283(1):308-308.
159. Pczynski R., Hsu C.Y., Diringier M.N. (1995): Pathophysiology of ischemic injur. In: Fisher M (ed) *Stroke Therapy*. Boston, Butterworth–Heinemann, pp 29–62.
160. Pellegrini–Giampietro D.E., Cherici G., Alesini M., Carla V., Moroni F. (1990): Excitatori amino acid release and fri radical formation may cooperate in the genesis of ischemica-induced neuronal damage. *J. Neurosci.* 10:1035–1041.
161. Peters A., Palay S.L., Webster H. (1976): *The Fine Structure of the Nervous system: The Neurons and Supporting cells*. Saunders Co., Philadelphia,
162. Петровић Г. (2000): Risik factor for development of cerebrovascular stroke. *Медицински преглед*, март–април, 53(3–4),207–14.
163. Powers W., Raichle M.E. (1985): Measurement of focal oxigen consumption and cerebral blood with pozitron emission Tomografy in Patient with cerebrovascular disease. U: *Cerebral blood flow and metabolism measurment.* (Hartman A., Hoyer S. Eds.): 432–441. Springer Verlag , Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.

164. Pulsinelli A.W. (1985): Metabolic and Circulatory factors in Ischemic Brain Injury. U: cerebrovascular Survey report for the national institut of neurological and comunicative disorders and stroke. (Mc Dowel F. and Caplan I.L.eds) : 75–96.
165. Радојичић Б. (1996): Болести нервног система; Четврто издање. Београд: Елит–Медика.
166. Радомировић М., Ђукић Дејановић С., Ненадовић М. (2013): Dopamine and its metabolites in cerebrospinal fluid of alcoholics with brain infarction. Praxis Medica 42(2):7-11.
167. Reith J., Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. (1997): Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. Stroke 28:1585–9.
168. Revic M., Kushner M., Alavi A. And Greenberg J. (1985): Measurement of focal cerebral glucosae metabolism: Effect of pathology and functional stimulation. U: Cerebral blood flow and metabolism measurmen(Hartman A.,Hoyer S.eds.):410–418. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
169. Richards D.A., Obrenovitch T.P., Johanson–Mora A., et al. (1993): Effect of global ischemia, under simulated penumbral conditions, on brain monoamine neurochemistry and subsequent neurological and histological deficit. J Neurochem 61:1801.
170. Ropper A.H., Shafran B. (1984): Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. Arch Neurol. Jan;41(1):26-9.
171. Rosenblum I.W. (1975): Cerebral microcirculation, Stroke 10, 1–6, 1975
172. Rosmond R., Bjornitop P. (2000): The hypothalamic-pituitari-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, typ 2 diabetes and stroke. J Intern Med; 247(2);188–97.
173. Roth.R.H. (1979): Dopamine autoreceptors: pharmacology, function and camparasion with post-synaptic dopamine receptors. Commun. Psychopharmacolo., 3:429.
174. Sacco R., Craig H., Lipset M.P.H. (1995): Stroke risk factors: Identification and modification. In: Fisher M(ed). Stroke Therapy. London, Butterworth–Heineman, pp 1–28.
175. Савићевић М. (1977): Истраживање инциденце апоплексије на територији Боке Которске 1971–1975. Међународни научни скуп о церебралној апоплексији. Зборник радова. Београд. Галеника.
176. Селаковић В. (2004): Cortisol in plasma and cerebrospinal fluid of patients with brain ischemia. Med Pregl 57(7–8): 354–8.

177. Селаковић В.М., Јовановић М.Д., Јовичић А. (2002): Changes of cortisol levels and index of lipid peroxidation in cerebrospinal fluid of patients in the acute phase of completed stroke. *Vojnosanit Pregl. Sep-Oct;59(5): 485-91*
178. Sette G., Baron J.C., Mazoyer B., Levasseur M., Pappata S. and Crosel C. (1989): Local brain haemodynamics and Oxygen metabolism in cerebrovascular disease. *Brain 112:931–951.*
179. Siesjö B.K (1984): Cerebral circulation and metabolism in ischemia : neurochemical Basis for Therapy. *British Journal of Anesthesia 57:47–62*
180. Siesjö B.K. (1981): Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J.Cereb,Blood Flow metab. 1:155–60.*
181. Siesjö B.K., Wieloch T. (1985): Cerebral metabolism in ischemia :Neurochemical Basis for Therapy. *British Journal of Anesthesia 57:47–62.*
182. Slivka A., Levy D. (1990): Natural history of progressive ischemic stroke in a population treated with heparin. *Stroke. Dec;21(12):1657-62.*
183. Soininen H., Heinonen O.P. (1982): Clinical and etiological aspects of senile dementia. *Eur Neurol, 21:401-10.*
184. Sobel C., Henry R.J., (1957): Determination of catecholamines (adrenalin and noradrenalin) in urine and tissue. *Tech Bull Regist Med Technol. Jan;27(1):18-23.*
185. Spatz M., Mršulja B.B. (1990): Monoamines and cerebral ischemia. U: *Cerebral Ischemia and Resuscitation*, (Schurr A. And Rigor B.M. eds), pp.179–189,CRC Press, Boca Raton, Florida.
186. Станимировић Д. (1988): Ефекат блокатора калцијумових канала на активност ензима оксидоредуктивних процеса у митохондријама и плазма мембранама после исхемије мозга. Докторска дисертација, Медицински факултет , Универзитета у Београду.
187. Starke K., Taube H.D., Borowsky E. (1977): Presynaptic receptors in catecholaminergic transmission. *Biochem. Pharmacol.,77:1.*
188. Sudlow C. (2008): Preventing further vascular events after a stroke or transient ischaemic attack: an update on medical management. *PM8 141–157.*
189. Sylaja P.N., Cote R., Buchan A.M., Hill M.D. (2006); Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 826–9.*

190. Symon L. (1985): Flow Thresholds in Brain Ischemia and the Effects of Drugs. *British journal of Anesthesia* 57: 34–43
191. Šaller C.A., Skip J., Shelden C.H. (1980): The pathophysiology of stroke: a review of molecular considerations. *Surg Neurol* ; 14 :433
192. Šaper A.G., Phillips A.N., Pook S.J., Walker M., Macfarlane P.W. (1991): Risk factors for stroke in middle age british men. *Br Med J.* 302:1111.
193. Širai T., Meyer J.S., Akyama H. (1997): Management of acute stroke with hiperosmolar agents. In. Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B(eds). *Primer on cerebrovascular disease.* San Diego, Academic Press, pp 737–740.
194. Тасић М.Н. (1973): Биолошка оптималност ликворног система у неуротрауми. Докторска дисертација. Медицински факултет, Универзитет Нови Сад.
195. Titlić M., Buca A., Janković S., Capkun V., Kolić K., Gasparić I. (2008): Sensitivity and specificity of clinical assessment in the diagnosis of acute brain diseases. *Acta Med Croatica.* Dec;62(5):501-4.
196. Toledo J.B., Toledo E., Weiner M.W., Jack C.R. Jr, Jagust W., Lee V.M., Shaw L.M., Trojanowski J.Q.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012): Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid- β deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer Dement* Nov; 8(6):438-9.
197. Тончев Г. уредник (2007): Новине у терапији неуролошких болести. Удружење неуролога Србије. Српско лекарско друштво – неуролошка секција.
198. Uemura Y., Kowall N.W., Moskowitz M.A. (1991): Focal ischemia in rats cues timedependent expression of c-fos protein immunoreactivity in widespread regions of ipsilateral cortex. *Brain res* 1; 552:99.
199. Voldby S. et al. (1982): CSF serotonin concentration and Cerebral Spasm in Patients with Ruptured intracranial Aneurysm, *Stroke* 12, 184–189;
200. Vulto A.G., Sharp T., Ungerstedt U., Versteeg D.H.G. (1988): Rapid postmortem increase in extracellular dopamine in the rat brain as assessed by brain microdialysis. *J Neurochem* 51:746.
201. Wahl M., Unterberg A., Bethman A., Schilling L. (1988): Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edem. *J Cereb blood Flow Metab* 8:621.

202. Wang X., Yue T.L., Barone F.C., et al. (1994): Concomitant cortical expression of TNF- α and IL-1 β mRNAs follows early response gene expression in transient focal ischemia. *Mol Chem Neuropathol* 23:103
203. Warlow C.P. (1998): Epidemiology of stroke . *Lancet* 352 (suppl 3):1.
204. Weil-Malherbe H. (1971): The chemical estimation of catecholamines and their metabolites in body fluids and tissue extracts, u *Methodas of Biochemical Analysis*, Vol.16, D.Glick, Edit., Intersciensi Publishers, New York, str 119.
205. Weinberger J., Nieves-Rosa J., Cohen G., (1985): nerve terminal damage in cerebral ischemia:protective effect of alpha-methyl-para-tyrosine. *Stroke* 16:864.
206. Weinberger J., Nives-Rosa J. (1988): Monoamine neurotransmitters in the evaluation of infarction in ischemic striatum: morphologic correalation. *J. Neural. Transmiss*,71:133–142.
207. Welch K.M.A., Chabi E., Buckingham J., et al. (1977); Catecholamine and 5–hydroxytryptamine levels in ischemic brain:influence of p–chlorophenylalanine: *Stroke* 8:341.
208. Weller R.O., Swach K., Lelan D.L. and Scholty C.L. (1983a) : Cerebral vascular disease.U: *Clinical Neuropathology*. Springer Verlag , Berlin, Heildelberg, New York , Tokyo.
209. Weller R.O., SwachK., Lelan D.L. and Scholty C.L. (1983b): Cerebral vascular disease. U: *Clinical Neuropathology*. Springer Verlag, Berlin, Heildelberg, New York Tokyo.
210. Welsh K.M.A., Meyer J.S. and Cher A.N. (1975): Evidence for disordered cyclic AMP metabolism in patiens with cerebral infarction. *Eur. Neurol.* 13:144–153.
211. Winquist R.J., Kerr S. (1997): Cerebral ischemia – reperfusion injur and adhesion. *Neurology* 49 (suppl 4) :23
212. Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B., (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor or stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983
213. Woo E., Robinson J.D.. Yu Y.L. (1988): Hyperglycaemia is a Stress Response in Acute Stroke. *Stroke* 19: 1359–1364.
214. Word Health Organization (1989): Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 20(10) : 1407–1431 .

215. Yamamoto S., Morinobu S., Fuchikami M., Kurata A., Kozuru T., Yamawaki S., (2008): Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug;33(9):2108-16. Epub 2007 Oct 24.
216. Zervas H.T. et al., (1984): Reduction of brain dopamine following experimental cerebral ischemia, *Nature*, London: 247, 283–,
217. Жигић Д., Константиновић Д., Акулов Д. (1994): Артеријска хипертензија и хипотензија, Београд.
218. Живковић М., Штернић Н., Костић В.С. (2000) : Ишемичка болест мозга ;56–57. Завод за уџбенике и наставна средства Београд.
219. Живковић М., Војиновић Д., Мршуља Б.Б. (1992): Биогени амини у исхемији мозга, Мршуља Б, Костић ВС: Биолошки основи терапије цереброваскуларних болести. ЦИБИФ. Београд. 91–6.
220. Жикић М. (2001): Атеросклероза и цереброваскуларна болест: populacione studije. U: Атеросклероза и цереброваскуларна болест: после декаде мозга / [I jugoslovenski kongres o атеросклерози], Београд, 1. јун 2001. године. - Београд : Болница за цереброваскуларне болести "Sveti Sava" : Jugoslovensko удружење за борбу против атеросклерозе, 2001. - (2001), str. 6-8.

8. ПРИЛОЗИ

Табела 35. Процена неуролошког статуса после акутног инфаркта мозга

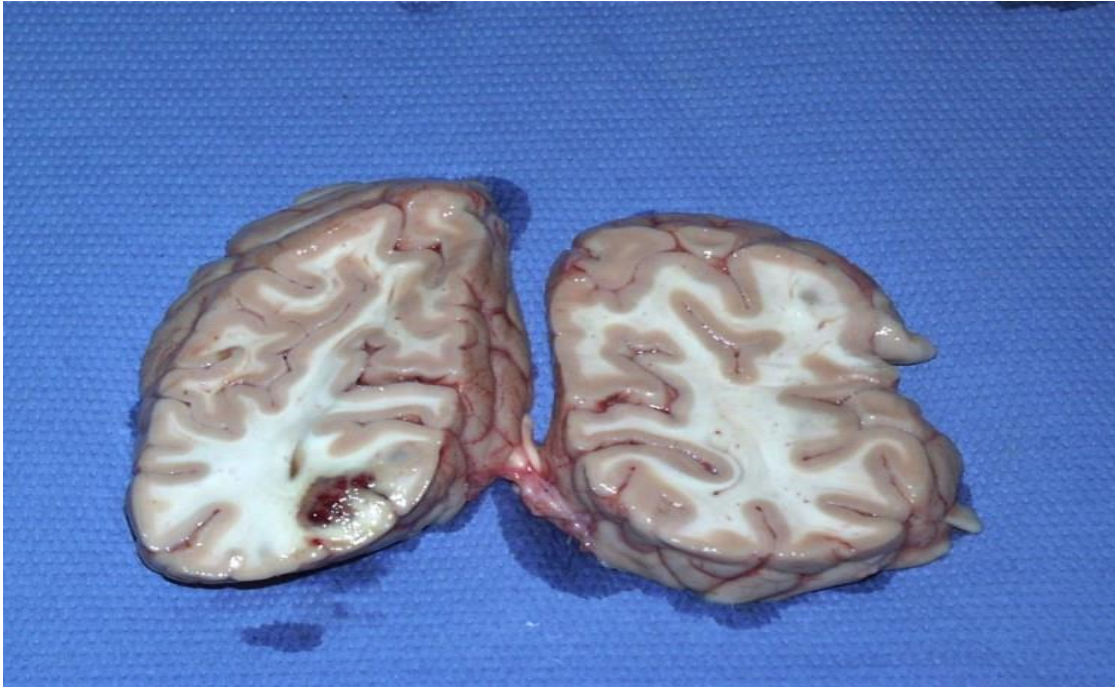
Параметри	Оцена
Стање свести :	
Кома/семикома/.....	1
Сомноленција	2
Свесно стање	5
Моторна способност/ само погођеног екстремитета/	
I.	
Дизање испружене руке из кревета:	
Без активног покрета	1
Могуће против гравитације, уколико нема отпора.....	2
Могуће против слабог отпора.....	3
Нормална снага.....	5
II.	
Савијање прста руке:	
Без активних покрета	1
Врх прста не достиже длан	2
Врх прста достиже длан, смањена снага.....	3
Нормална снага.....	4
III.	
Дизање испружене ноге из кревета:	
Без активног покрета	1
Могуће против гравитације, уколико нема отпора.....	2
Могуће против слабог отпора.....	3
Нормална снага.....	5

Geismar P. et al., 1976.

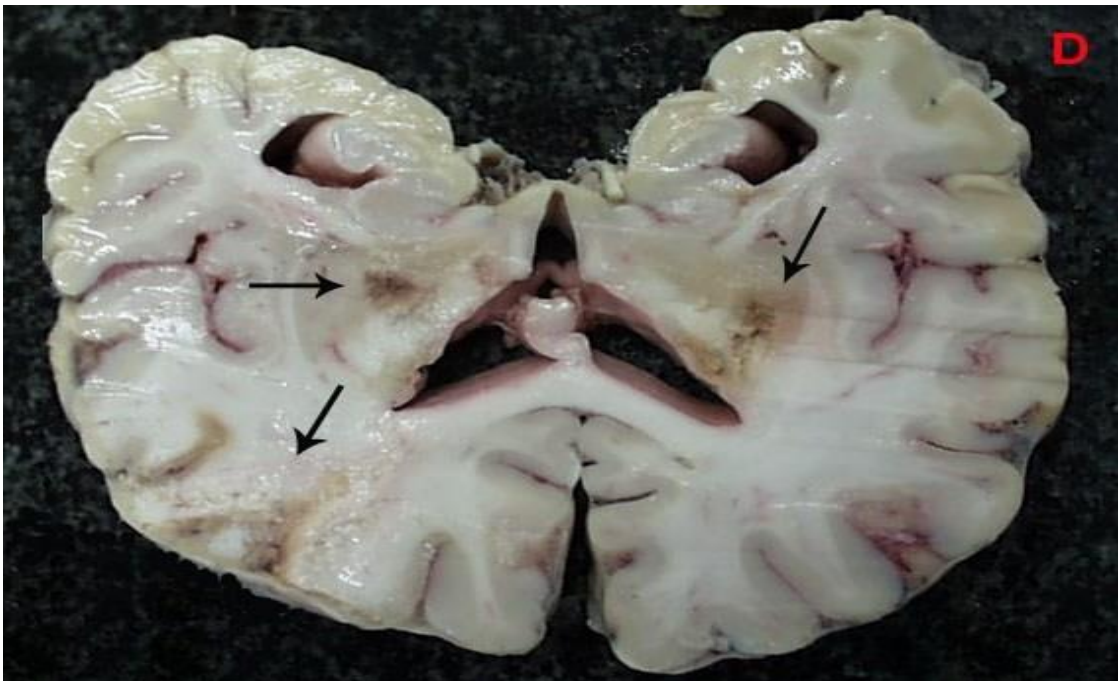
Максимални збир бодова који означава и максимални неуролошки „ скор“ је 17 и означава нормалан неуролошки налаз. Минимални неуролошки „скор“ по Гејсмеровој скали је 4 и означава стање свести степена коме без могућих покрета (табела 35).

Табела 36. Фактори ризика за настанак можданог удара

Доказани фактори ризика
<p>Поуздан ефекат лечења:</p> <ul style="list-style-type: none"> - артеријска хипертензија - срчана обољења (фибрилације преткомора, митрална стеноза, инфективни ендокардитис, скори инфаркт миокарда) - ТИА - болест српастих ћелија - асимптоматска стеноза каротидних артерија <p>Потенцијално лечиви:</p> <ul style="list-style-type: none"> - шећерна болест - хиперхомоцистенемија - хиперхолестеролемија - хиперлипидемија - хипертрофија леве коморе срца <p>Лечење није могуће:</p> <ul style="list-style-type: none"> - животно доба - пол - хередитет - раса/етницитет/
Недовољно документовани фактори ризика
<p>Потенцијално лечиви:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Неке срчане болести (кардиомиопатија, небактеријски ендокардитис, стеноза аорте, калцификација митралног прстена, незатворени форамен овале, поремећена покретљивост дела зида срца) -употреба оралних контрацептива -конзумирање алкохола -пушење - гојазност - фактори исхране -мигрена и мигренски еквиваленти - хиперкоагулабилност и запаљењска стања - стрес и физичка неактивност - социоекономски фактори <p>Није могу утицај:</p> <ul style="list-style-type: none"> - географска локација - климатски и сезонски услови



Слика 16. Инфаркт мозга (*infarktus cerebri*). На фронталном резу кроз мозак види се жариште кортикалне некрозе.



Слика 17. Инфаркт мозга. На фронталном резу кроз паријеталне режњеве виде се бројна жаришта размекшања – ликвефакцијске некрозе (ознаке стрелицама).

Списак скраћеница коришћених у тексту

ЦНС – Централни нервни систем

СЗО – Svetska zdravstvena organizacija

СТ – cat scan

NMR – nuclear magnetic resonance

СПЕКТ – single-photon emission computed tomography

РЕТ – positron emission tomography

АСК – arteria carotis communis

АСИ – arteria carotis interna

АСА – arteria cerebri anterior

АСМ – arteria cerebri media

АВ – arterija basilaris

АВ – arteria vertebralis

АСР – arteria cerebri posterior

АСИ – arteria cerebri interna

АКЕ – arteria karotis eksterne

ТИА – транзиторни исхемијски атак

АИМУ – акутни исхемијски мождани удар

HDL - high density lipids

LDL – low density lipids

ЦВБ – цереброваскуларна болест

АТР – adenosine triphosphate

ЕАК – ексцитотоксичне аминокиселине

КСР – кисеонички слободни радикали

КСТ – кортикоспинални тракт

РИНД – реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит

A. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Mr. сци. мед. Др Мирослав Г. Радомировић рођен је 1965. год. у Зубином Потоку. Основно образовање стекао је у свом месту, средњу медицинску школу завршио 1983.год. у Крагујевцу.

Дипломирао на Медицинском факултету, Универзитета у Приштини 1991. год.

Након обављеног приправничког стажа и положеног стручног испита засновао радни однос у Здравственом Центру у Косовској Митровици.

Специјалистичке студије из Неурологије започео 1995. год. на Медицинском факултета Универзитета у Београду-Институт за Неурологију а завршио 1999. год.

Постдипломенске студије уписао 2004/2005. год. на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици где 2007. год. брани магистарску тезу под називом **“Диференцијано дијагностички проблеми и поступци у дијагностици менингеалног синдрома”** и добија звање Маистра медицинских наука.

У току 2005. год. одлази на шестомесечно стручно усавршавање на Институту за Неурологију КЦС-Београд из области Неурофизиологије (Електроминеурографија) које успешно завршава и добија одговарајући сертификат.

Након завршетка специјалистичких студија ради на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог Центра у Косовској Митровици као специјалиста Неуролог и шеф службе Неурологије при овом одељењу. Члан је Српског Лекарског друштва, медицинског одбора друштва мултипле склерозе Србије, Удружења неуролога Србије и Лекарске Коморе Србије. Ожењен је и има двоје деце. Аутор је и коаутор, већег броја стручних радова објављених у стручним часописима и презентованих на стручним скуповима.

Б. БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Магистарска теза

1. Радомировић М. Диференцијално дијагностички проблеми и поступци у дијагностици менингеалног синдрома, магистарска теза, 2007; Медицински факултет Приштина, са привременим седиштем у Кос. Митровици.

Рад који је штампан у целини у часопису од међународног значаја-индексиран у Science citation index SCI (WOS). M23-3 бода

1. Ненадовић М, Катанић М, Точиловац М, Костић В, Перуничкић М, Симоновић П, **Радомировић М**, Вићентић С.. Most common diagnoses requiring physical restriction of psychiatric patients:Humaniti at the test.. Српски Архив за целокупно лекарство, 2011; 139 (.1): 64-78. M23-3 бода

Радови који су штампани у целини у домаћем часопису од националног значаја (категорија M52-1.5 бод)

1. **Радомировић М.** Приступ болеснику са цереброваскуларним инсултом непосредно пре и после нато бомбардовања..PRAXIS MEDICA, 2008 ; 36(1-2): 51-54. M52-1.5 бод
2. **Радомировић М.**, Букић-Дејановић С., Ненадовић М. Допамин и његови метаболити у ликвору алкохоличара са инфарктом мозга. PRAXIS MEDICA, 2013 ; 42 (2): 7-11. M52-1.5 бод

Радови штампани као сажеци у зборницима са конгреса са међународним учешћем. M34-0.5 бода

1. Ненадовић М, Милошевић Н, Милосављевић И, Кривокатић М, Краговић Ј, **Радомировић М**, Марјановић Ј.. Suicidal ideas and suicidal tendencies in patients with depression and mixed anxiety and depressive disorders.. ЗБОРНИК АПСТРАКТА, 2013.; (1): 28..Охрид, Република Македонија. Пети Македонски неуропсихијатријски конгрес . M34-0.5 бода

2. Милошевић Н, Ненадовић М, Кривокапић М, Милосављевић И, **Радомировић М**, Марјановић Ј, Краговић Ј, Премовић И. *Some characteristics hospitalized persons with a endogenous depressive episode. . ЗБОРНИК АПСТРАКТА*, 2013.; (1): 34..Охрид, Република Македонија. Пети Македонски неуропсихијатријски конгрес.М34-0.5 бода

Радови штампани као сажетци у домаћим зборницима (са домаћих састанака и конгреса). М64-0.2 бода

1. Кривокапић М, Ненадовић Н, **Радомировић М**, Милосављевић И, Краговић Ј, Грбић С, Марјановић Ј, Вашић М, Ненадовић М. *Хоспитално лечени из „Грачаничке енклаве“ са дијагнозом посттравматски стресни поремећаји након 17-о мартовских догађаја на Косову. Књига резимеа сабора Психолога Србије , 2008.; 56 (1) 125-126. М64-0.2 бода*
2. Ненадовић М., Кривокапић М, Милосављевић И, Грбић С, **Радомировић М**, Краговић Ј, Марјановић Ј, Ненадовић Н. *Дужина хоспиталног лечења болесника са клиничком феноменологијом дисоцијативних поремећаја и поремећаја прилагођавања. Књига резимеа сабора Психолога Србије , 2008.; 56 (1) 127-128. М64-0.2 бода*
3. Кривокапић М, **Радомировић М**, Ненадовић Н, Краговић Ј, Марјановић Ј, Премовић И, Ненадовић М. *Дистрибуција реакција на тежак стрес према полу и животниј доби. Књига резимеа сабора Психолога Србије , 2008.; 56 (1) 130-131. М64-0.2 бода*

ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Мирослав Г. Радомировић
Датум и место рођења: 25.03.1965.год. с. Бурлате-С.О. Зубин Поток
Садашње запослење: Неуролог у Здравственом Центру у Косовској Митровици
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга
Број страница: 111
Број слика: 17
Број библиографских података: 220
Установа и место где је рад израђен: Здравствени Центар у Косовској Митровици , КБЦ и Медицински Факултет Приштина са привременим седиштем у К. Митровици
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф др Милутин Ненадовић-Неуропсихијатар редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у К. Митровици.
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 10.10. 2010.год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: бр.01-9271/3-5 од 15.12.2010. год.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:
1.Проф др Слободан Јанковић -редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација, председник ,
2. Проф др Гордана Тончев - ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија, члан ,
3. Проф др Даница Грујичић - редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан .
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:
1.Проф др Слободан Јанковић - председник,
2. Проф др Гордана Тончев -, члан,
3. Проф др Даница Грујичић - члан.
Комисија за оцену докторске дисертације: бр.01-11083/3-23 дана 30.10.2013.год.
1. Проф др Гордана Тончев - председник,
2. Проф др Слободан Јанковић -члан,
3. Проф др Надежда Човичковић Штернић - редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Неурологија, члан.
Комисија за одбрану докторске дисертације:
1. Проф др Гордана Тончев - председник, 2. Проф др Слободан Јанковић -члан,
3. Проф др Надежда Човичковић Штернић - члан.
Датум одбране дисертације:

Изјава о ауторству

Потписани Мр сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга

- Резултат сопственог истраживачког рада,
- Да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена

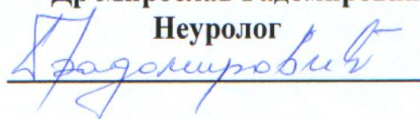
за добијање било које дипломе према студијским програмима других

високошколских установа,

- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

Мр.сци.мед.
Др Мирослав Радомировић
Неуролог



У Кргаујевцу, 24.04.2014.год.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Мр сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић

број уписа _____

Студијски програм Докторске Академске студије

Наслов рада Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга

Ментор Проф др Милутин Ненадовић-Неуропсихијатар редовни професор Медицинског Факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у К. Митровици.

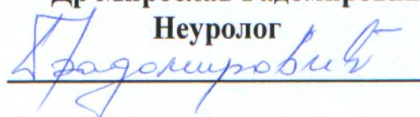
Потписани Мр сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

Мр.сци.мед.
Др Мирослав Радомировић
Неуролог


У Крагујевцу, 24.04.2014.год.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом :

Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

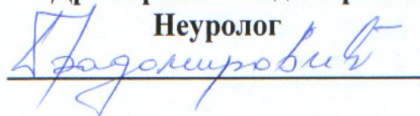
1. Ауторство

2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да закоружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат

Потпис аутора

Мр.сци.мед.
Др Мирослав Радомировић
Неуролог



У Крагујевцу, 24.04.2014.год.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: Научни рад

ТД

Тип записа: Ауторско дело

ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација

ВР

Аутор: Мр сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић

АУ

Ментор/коментор: Проф др Милутин Ненадовић-Неуропсихијатар редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у К. Митровици.

МН

Наслов рада: Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга.

НР

Језик публикације: Српски-ћирилица
ЈП

Језик извода: Српски-ћирилица
ЈИ
Земља публикавања: Србија
ЗП

Уже географско подручје: Европа-Балкан
УГП

Година:2014.
ГО

Издавач: Мр сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић
ИЗ

Место и адреса: Ул. Књаза Милоша 5/59 38220 К.Митровица, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.
МС

Физичи опис рада: Истраживање је реализовано по типу опсервационе студије случај-контрола („case/control study“ у англосаксонској литератури). Спроведено је на болнички леченим пацијентима са инфарктом мозга старости између 51-85 година на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици, у периоду 2008-2011 године

ФО

Научна област: Медицинске науке

Научна дисциплина:Неурологија
ДИ

Предметна одредница/ кључне речи Кортизол у ликвору, инфаркт мозга, кортизол у ликвору и серуму, величина инфарктне лезије и исход.

ПО

УДК

Чува се: На порталу дигиталног репозиторијума библиотеке Универзитета у Крагујевцу
ЧУ

Важна напомена: Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

МН

Извод:
ИД

Датум прихватања теме од стране ННВ: бр.01-9271/3-5 од 15.12.2010. год.

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

1. Проф др Гордана Тончев- ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија -**председник,**

2. Проф др Слободан Јанковић- редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација, **члан,**

3. Проф др Надежда Човичковић Штернић- редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Неурологија, **члан.**

КО

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type: Scientific work

DT

Type of record: A work of authorship

TR

Contents code: Doktoral Dissertation

CC

Author: Mr sci. med. dr Miroslav G. Radomirović

AU

Menthor/co-mentor Prof dr Milutin Nenadović- neuropsychiatrist, professor of Medicine
University of Pristina, temporality baseti in K.Mitrovica.

MN

Title: ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH
ISHCEMIC STROKE

TI

Language of text: Serbian-Cyrilic

LT

Language of abstract: Serbian-Cyrilic

Country of publication: Serbia

CP

Locality of publication:Europa-Balkan

LP

Publication year:2014.

PY

Publisher: Mr sci. med. dr Miroslav G. Radomirović

PU

Publication place: K.Milosa 5/59 38220 K.Mitrovica, Faculty of Medical Sciences in Kragujevac.

PP

Physical description The survey was conducted by the type of observational case-control study („case-control study“) in Anglo-Saxon literature. Conducted in hospitalized patients with cerebral infarction aged 51-85 years the Neuropsychiatric department of health in Kosovska Mitrovica, in the period 2008-2011.

PD

Scientific field: Medical Sciences

SF

Scientific discipline:Neurology

SD

Subject/key words: Cortisol in liquor, stroke of the brain, cortisol in liquor and serum, size of stroke lesion and outcome.

SKW

UDC My doctoral dissertation stored in digital repositiones at the University of Kragujevac may be used by all who respect the provisions contained in the selected type of license Ceative Communities (Creative Commons) that i decided.

Holding data:

Note:

N

Abstract:

AB

Accepted by the Scientific Board on: Nr.01-9271/3-5 from 15.12.2010.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

1. Prof dr Gordana Tončev-Associate professor Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, professor in neurology-president,
- 2.Prof dr Slobodan Janković- professor Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, the scientific field of toxicology,pharmacology end clinical pharmacology-member,
3. Prof dr Nadežda Čovičković Šternić- professor Faculty of Medicine University of Belgrade, professor in neurology- member.

DB