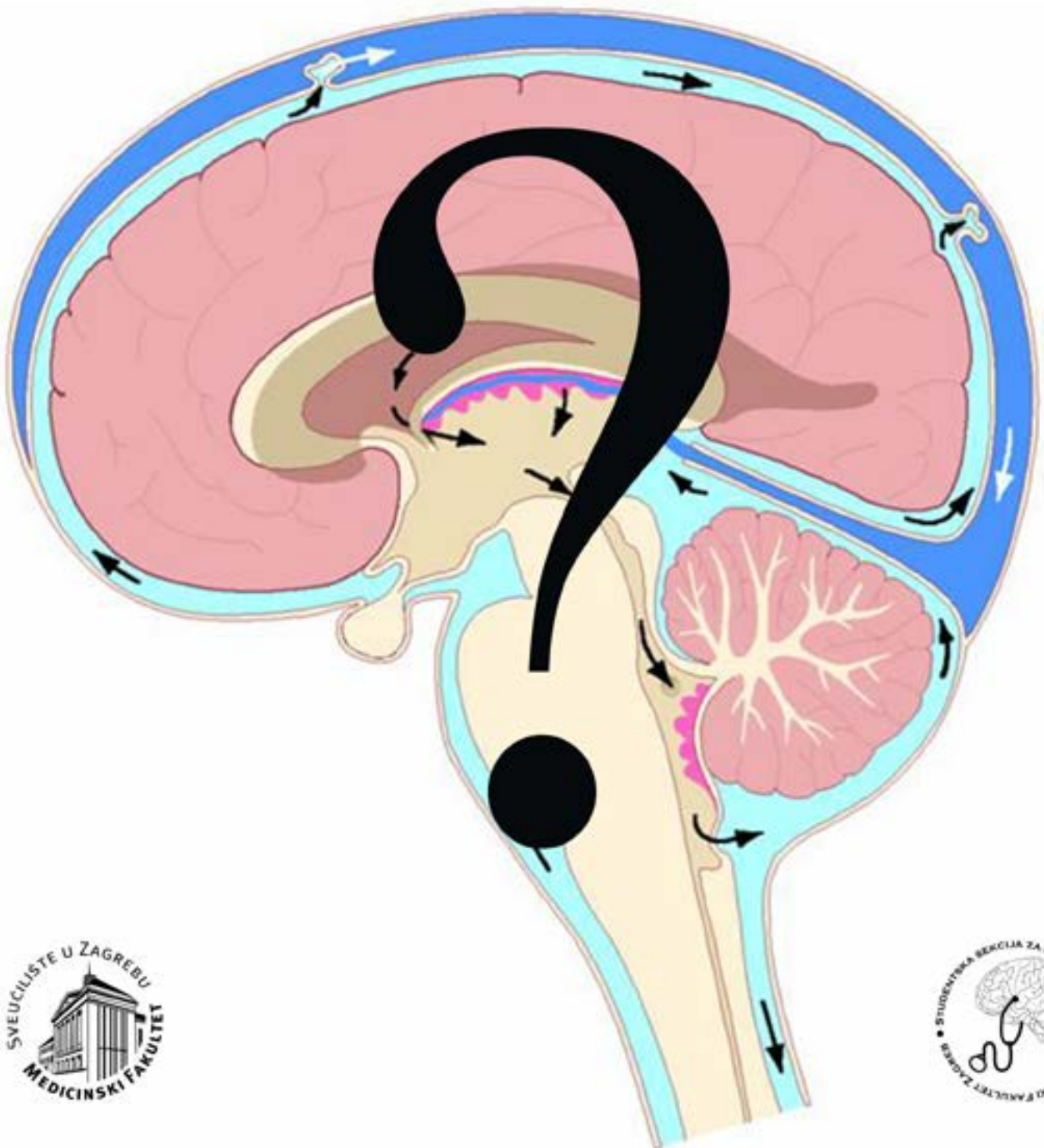


g r u s

SAPERE AUDE

br. 1, listopad 2014.
Volumen II

studentska sekcija za neuroznanost
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu



Uredništvo časopisa

Urednici:

Tomislav Čaleta

Medicinski fakultet u Zagrebu

Vinka Kovačević

Medicinski fakultet u Zagrebu

Dora Mandić

Medicinski fakultet u Zagrebu

Ines Martinec

Medicinski fakultet u Zagrebu

Marko Petrić

Medicinski fakultet u Zagrebu

Filip Đerke

Medicinski fakultet u Zagrebu

Nikola Prpić

Medicinski fakultet u Zagrebu

Karlo Toljan

Medicinski fakultet u Zagrebu

Marko Zorić

Medicinski fakultet u Zagrebu

Lektor:

Katarina Žigić

Filozofski fakultet u Zagrebu

Uvod u 5. broj

Dragi girusovci i svi novi čitatelji,

Prošlo je kalendarskih godinu dana od prvoga broja časopisa i pred vama sada stoji peto izdanje Gyryusa! Glavna tema je još uvijek zagonetni cerebrosposinalni likvor, bistra tekućina koja oplakuje središnji živćani sustav.

Počela je nova akademska godina te prije svega želim svima mnogo uspjeha, jer zasigurno svakoga čeka ozbiljan rad i obveze. Međutim, kada uhvatite malo slobodnoga vremena, svakako proćitajte najnoviji Gyryus. Tema broja je, iako kompleksna, vrlo pristupaćno napisana. Doznajte nove vijesti iz neuroznanosti, ponovite neuroanatomiju, ali i upoznajte peti okus – umami!

Cerebrosposinalni likvor je vrlo malo zastupljen kao tema u udžbenicima, daleko premalo s obzirom na njegovu važnost. Dobra ilustracija važnosti ove problematike jest podatak da je upravo povećani intrakranijski tlak vodeći uzrok smrti mladih osoba do 40 godina u razvijenim zemljama svijeta! Klasićna hipoteza o cirkulaciji i prirodi likvora stara je stotinjak godina te je dugo ostala nepreispitivana. No, ovo područje neuroznanosti je u zadnje vrijeme vrlo uzburkano, a znaćajan zamah dolazi upravo od hrvatskih istraživaća. Još u drugoj polovici prošloga stoljeća, na Medicinskom fakultetu u Zagreb, profesor Marin Bulat započeo je proućavanje problematike likvora i pokrenuo hrvatski tim koji danas doživljava međunarodnu afirmaciju svojeg dugogodišnjeg intenzivnog eksperimentalnog rada. Njegov sljedbenik, profesor Marijan Klarica, nastavlja stazom svoga mentora i u ovom broju časopisa predstavljamo njihova postignuća i zaključke. Ovim putem se posebno zahvaljujem u ime Gyryusa profesoru Klarici, na susretljivosti i stručnim savjetima, kao i razgovoru koji možete proćitati u ovome izdanju. Jedinostvena je prilika da upravo u Hrvatskoj postoji tako progresivan segment neuroznanosti, a koji možemo upoznati iz prve ruke.

U ovoj uvodnoj rijeći bi se također osvrnuo i na neke promjene koje su nastale u Gyryusu. Naši dragi urednici i osnivaći časopisa: Dora Mandić, Vinka Kovaćević, Ines Martinec, Tomislav Čaleta i Marko Petrić, uspješno su završili studij medicine te zaslućuju veliku čestitku. Njihova vizija časopisa i hrabra odluka da pokrenu nešto na studentskoj razini je itekako urodila plodom i time su već sada ostavili znaćajan trag u još nezapoćetoj medicinskoj karijeri. Ma što ih tek sve čeka u budućnosti! Novom urednićkom sastavu su ostavili ćvrste temelje i mnogo otvorenih vrata za daljnji napredak. Dakako, treba nastaviti njihovim putem i slijediti njihove originalne zamisli, ali i realizirati neke, prije možda nestvarne, snove! Dragi doktori, hvala vam za vaše djelovanje, nesebićno zalaganje i rad te pametno i mudro vodstvo! Sretno u budućnosti! Pozvani ste da i dalje budete dio Gyryusa i doprinite u njegovu rastu. Naš dragi i vjerni savjetnik i stručni mentor dr. Goran Sedmak i dalje ostaje s nama, ali svakako zaslućuje pohvalu i priznanje za svoj dosadašnji doprinos.

Svi zainteresirani su pozvani da budu dio Gyryusa. Javiti se možete na našu novu adresu casopis.gyryus@outlook.com!

Sapere aude!

U ime novog uredništva,
Karlo Toljan

SADRŽAJ

Vijesti i zanimljivosti	8-11
Recenzije knjiga	12-13
Iz svijeta neuroznanosti	14-16
Umami, peti okus	17-18
Klasični koncept cirkulacije cerebrospinalnog likvora	19-21
Novi pogled na cerebrospinalnu hidrodinamiku i razvoj hidrocefalusa	22-25
Prikaz novih modela istraživanja fiziologije cerebrospinalnog likvora u RH	26-29
Pregledna neuroanatomija: Moždano deblo	30-36

Vijesti i zanimljivosti

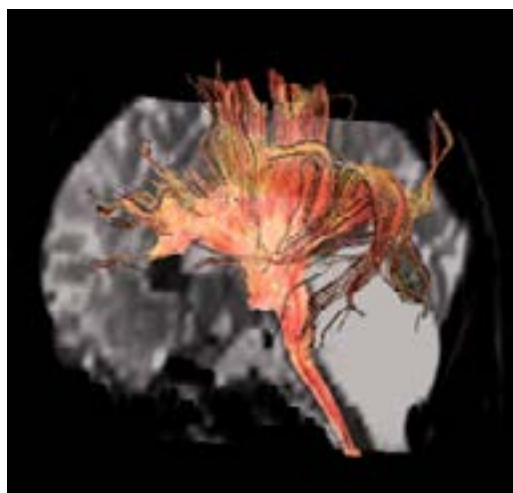
Mali mozak dio je središnjeg živčanog sustava odgovoran za finu motoriku, stav, ravnotežu, usvajanje motoričkih vještina i djelomice za govor. Smješten je na bazi lubanje te sadrži polovicu od ukupnog broja neurona u središnjem živčanom sustavu, unatoč tome sadrži samo 10 % mase. Nerijetko susrećemo poremećaj funkcije maloga mozga uzrokovan bolestima ili ozljedama, ali njegova ageneza je vrlo rijedak slučaj. U Kini je pronađena dvadesetčetverogodišnja žena koja predstavlja deveti ikada poznati slučaj cerebelarne ageneze u svijetu.

Njezino stanje otkriveno je nakon što je potražila medicinsku pomoć zbog mučnine i vrtoglavice. CT i MRI pokazali su kako joj mali mozak nedostaje (Slika 1 i 2), što je objašnjavalo njezine simptome. To je također objasnilo činjenicu da nije mogla govoriti sve do svoje šeste, a hodati sve do svoje sedme godine. Nikada se nije mogla igrati i skakati poput druge djece zbog nedostatka ravnoteže.

Ipak, neočekivano, žena je mogla hodati bez pomoći čitav život. Testiranje je pokazalo kako nije imala problema u razumijevanju riječi, ali imala je poteškoća s izgovorom. Njezini su simptomi bili su u sk-



Slika 1. MRI mozga, vidljiva je cerebelarna ageneza



Slika 2. MR angiografija pokazuje kako nedostaju cerebelarne arterije

ladu s kliničkom slikom djelomičnog oštećenja malog mozga, ali ne i potpunog izostanka što je iznenadilo liječnike.

U prostoru gdje je inače smješten mali mozak, kod nje je bila cerebrospinalna tekućina, koja je bila normalnog kemijskog sastava, iako je tlak bio blago povišen. Liječena je dehidracijskim tretmanom pomoću kojeg se uklonio višak tekućine što je dovelo do poboljšanja nekih simptoma. Na slijedećem pregledu, četiri godine kasnije, nije došlo do pogoršanja, žena je bila sasvim dobro.

U njezinoj obiteljskoj anamnezi nema neuroloških defekata te je ona također dobila kćer koja je neurološki u redu. Trudnoća je prošla bez ikakvih komplikacija.

Strukture i tkiva koja okružuju područje gdje bi trebao biti mali mozak čine se normalno razvijenima, bez znakova defekata. Jedino je most djelomično razvijen, no to ne čudi budući da je dio njegove funkcije prijenos poruka iz frontalnog korteksa prema malom mozgu (Slika 3).

Tekst i slike preuzeti s: <http://www.iflscience.com/brain/24-year-old-woman-born-without-cerebellum-her-brain>

Vijesti i zanimljivosti

Budući da je ovakvo stanje vrlo rijetko, nije sasvim poznato kako do njega dolazi. Danas je poznato tri-desetak mutacija povezanih s dezorganiziranim cerebelarnim tkivom, no i dalje je teško za shvatiti kako i zašto može doći do potpunog nedostatka. Ova žena predstavlja jedinstven slučaj za proučavanje cerebelarne ageneze u odraslog čovjeka. Ne zna se kako će se njezino stanje razvijati s godinama, no sama činjenica da je uspjela doživjeti odraslu dob govori mnogo u prilog moždanoj plastičnosti.

Ines Kovačić

Izvor: <http://www.iflscience.com/brain/24-year-old-woman-born-without-cerebellum-her-brain>



Slika 3. Prikaz manjka pontocerebelarnih vlakana

Vijesti i zanimljivosti

Astrociti putem TGF β induciraju stvaranje inhibicijskih sinapsi

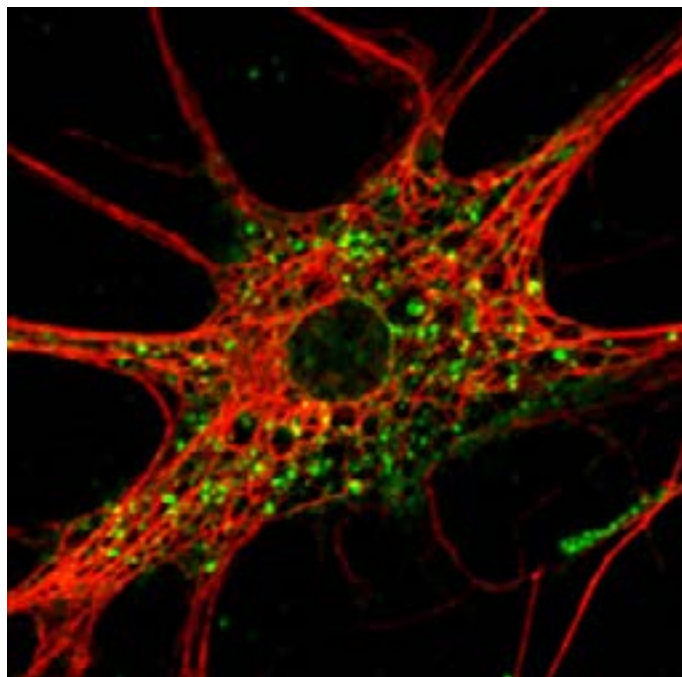
Sinapse omogućuju komunikaciju između neurona, a za pravilno funkcioniranje mozga ključna je ravnoteža ekscitacijskih i inhibicijskih signala. Za održavanje te ravnoteže važna ulogu imaju astrociti. Otprije je poznata uloga astrocita u nastanku ekscitacijskih sinapsi, a u nedavnim istraživanjima otkrila se njihova uloga i u stvaranju inhibicijskih sinapsi, ali točan mehanizam nije bio poznat. Prema nedavno objavljenom radu u časopisu *Glia*, astrociti induciraju formiranje inhibicijskih sinapsi pomoću ekspresije TGF β (engl. Transforming growth factor β). Osim toga, indukcija inhibicijskih sinapsi putem TGF β ovisi o aktivaciji kinaze, ovisne o kalciju i kalmodulinu (CaMK II), važne u procesima učenja i pamćenja.

Prema gore navedenom, astrociti bi mogli imati važnu ulogu u nastanku neuroloških poremećaja povezanih s disfunkcijom inhibicijskih sinapsi.

Istraživanje molekularnih mehanizama koji su uključeni u stvaranje sinapsi važno je zbog razumijevanja sinaptičke plastičnosti i kognitivnih funkcija i zato što otvara mogućnosti razvoja novih lijekova.

Luka Turkalj

Izvor: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/07/140711092142.htm>



Slika 1. Astrocit (preuzeto s <http://www.birc.ca/news/congratulations-2014-imaging-network-ontario-immuno-symposium-award-winners>)

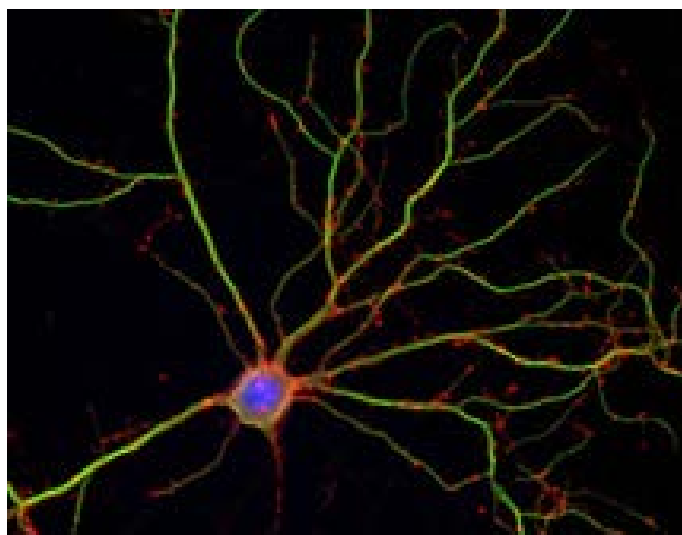
Vijesti i zanimljivosti

Gubitak dendritičkih spina neurona u prefrontalnom korteksu povezan je sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem

Shizofrenija i bipolarni poremećaj (BP), iako klinički različiti poremećaji, dijele mnogobrojne sličnosti. Prema nedavnom istraživanju, isti mehanizam mogao bi biti u podlozi oba poremećaja. Naime, znanstvenici su usporedili postmortalne uzorke moždanog tkiva osoba oboljelih od shizofrenije, BP-a te kontrolne skupine. U osoba oboljelih od shizofrenije uočen je smanjen broj spina po dendritu (72,8) kao i u osoba oboljelih od BP-a (68,9) u odnosu na kontrolnu skupinu (92,8). Osim smanjenog broja spina, oboljele osobe imale su i skraćene dendrite. Zaključeno je da gubitak dendritičkih spina prefrontalnih kortikalnih neurona ima važnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije i BP-a. Nastavak istraživanja poremećaja dendritičkih spina mogao bi pomoći u razvoju novih biomarkera i lijekova.

Luka Turkalj

Izvor: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141002092428.htm>



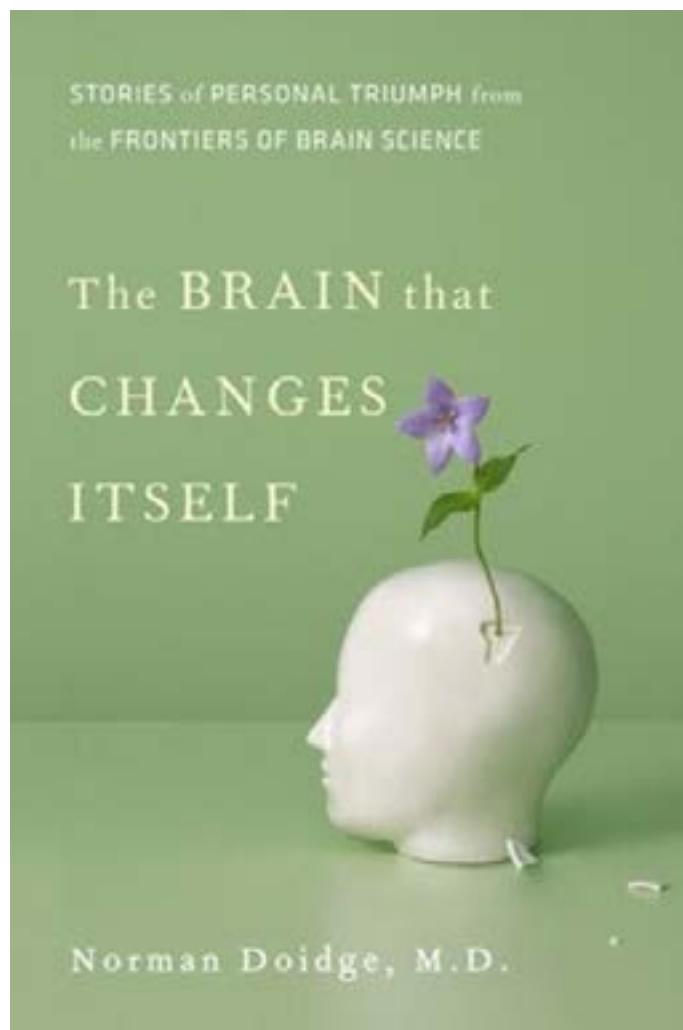
Slika 1 Neuronski dendriti i spine (preuzeto s <http://labs.biology.ucsd.edu/halpain/project2.html>)

Recenzije knjiga

The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain research

Nove spoznaje o neuroplastičnosti govore protiv teorije o nepromjenjivom ljudskom mozgu. Norman Doidge je psihijatar i psihoanalitičar koji je putovao SAD-om kako bi intervjuirao znanstvenike koji proučavaju neuroplastičnost te ljude kojima su ta istraživanja promjenila život jer se do prije nekoliko godina smatralo da su njihova mentalna i moždana oštećenja neliječjiva. U knjizi se nalaze primjeri o ženi rođenoj s pola mozga koji radi kao cijeli, slijepim ljudima koji nauče gledati, pacijenti koji nakon preboljelog moždanog udara nauče ponovno govoriti i slično. Koristeći njihove priče o tajnama ljudskog tijela i mozga, doktor Doidge je napisao dirljivu i inspirirajuću knjigu koja će promijeniti Vaš stav o ljudskoj prirodi i potencijalu.

Marko Petrić



<http://d.gr-assets.com/books/1399459271/570172.jpg>

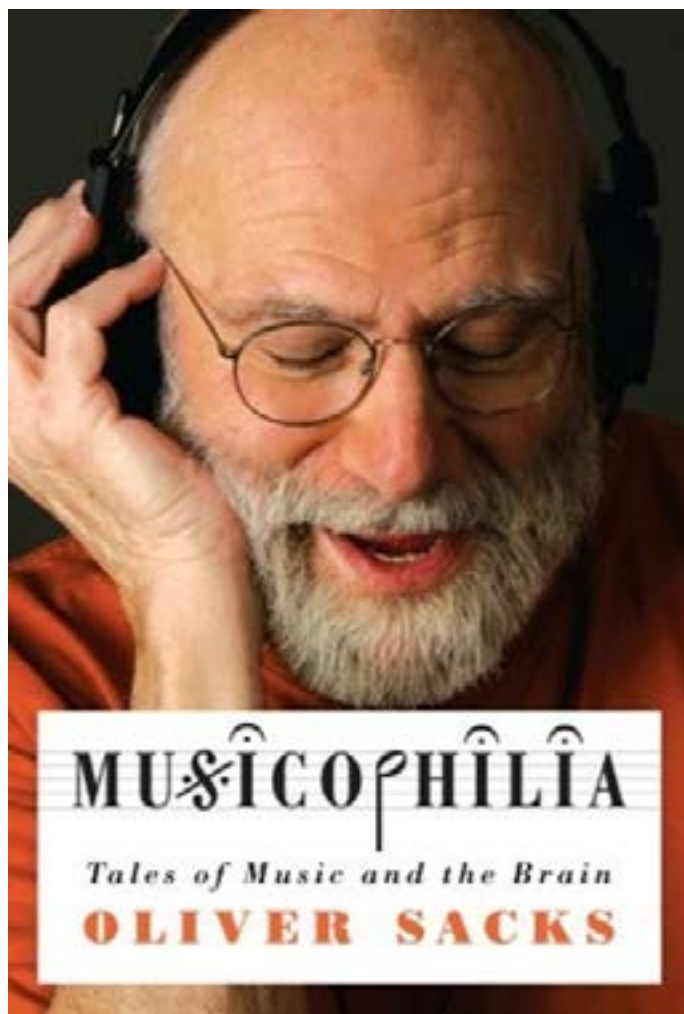
Norman Doidge, Viking adult, 427 stranica

Recenzije knjiga

Musicophilia: Tales of Music and the Brain

U svojoj novoj knjizi Oliver Sacks istražuje moć kojom glazba djeluje na ljude te na koji način možemo kontrolirati njezin utjecaj. Autor nam također objašnjava kako glazba pruža način da dostignemo emocionalna stanja koja inače ne bismo mogli. U djelu se prikazuje povoljan utjecaj glazbe u rehabilitaciji, a primjeri su: pomlađivanje neuroloških putova koji su nekoristeni, prizivanje sjećanja na zaboravljene događaje, pomažanje ljudima s neurološkim deficitom da se sjetе vremena kad je njihov svijet bio bogatiji.

Marko Petrić



<http://d.gr-assets.com/books/1320494159/1297985.jpg>

Oliver Sacks, Knopf Canada, 400 stranica

Iz svijeta neuroznanosti

Marijan Klarica – biografija i intervju

Autor: Karlo Toljan



Slika1. Prof.dr.sc. Marijan Klarica. Preuzeto. S <http://umrezavanjeuneroznanosti.files.wordpress.com/2012/07/klarica.jpg> dana 24.9.2014

Kada je riječ o cerebrosposinalnom likvoru, nema nam boljeg sugovornika od profesora Marijana Klarice. Profesor Klarica jedan je od vodećih svjetskih stručnjaka u tom području. Rođen je 1960. godine u Benkovcu, a već u ranom djetinjstvu, obitelj se seli u Sinj te ondje završava osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. Potom upisuje studij medicine u Zagrebu, gdje je i diplomirao 1984. godine. Tijekom studija, nakon položenog ispita iz farmakologije uključuje se u rad na Zavodu za farmakologiju. Prvo kao demonstrator, a kasnije dobiva poziv od svog budućeg mentora, profesora Marina Bulata. Nedugo zatim slijedi obrana magistarskog rada 1988. godine, a zatim i obrana disertacije 1992. godine. Uz sudjelovanje u držanju nastave farmakologije na studijima medicine u Zagrebu, Osijeku, Splitu a kasnije i Mostaru, profesor Klarica predano je i kontinuirano istraživao cerebrosposinalni likvor. Uz patofiziologiju cerebrosposinalnog likvora, područja znanstvenih istraživanja su mu i patofiziologija hidrocefalusa i intrakranijalnog tlaka,

mehanizmi djelovanja lijekova za sniženje intrakranijalnog tlaka te farmakologija NMDA receptora. Sredinom devedesetih bio je na postdoktorskom usavršavanju u Parizu na Synthelabo Recherche. Hrvatski tim predvođen profesorom Bulatom, a kojeg još čine i dr.sc. Darko Orešković s Instituta Ruđer Bošković i profesor Klarica, uzdrmao je svijet neuroznanosti svojim eksperimentalnim dokazima i novim konceptima fiziologije i patofiziologije cerebrosposinalnog likvora. Profesor Klarica objavio je preko 40 znanstvenih radova i sudjelovao je na više od 25 znanstvenih skupova. Bio je i član organizacijskog odbora na 10-ak domaćih znanstvenih simpozija. Od 2007. godine je redoviti profesor farmakologije, a na Katedri za farmakologiju već 30 godina aktivno radi sa studentima. Voditelj je nekoliko poslijediplomskih kolegija, a kao urednik i autor odabranih poglavlja prisutan je u udžbenicima i priručnicima iz farmakologije i temelja neuroznanosti. Uz vrhunski znanstveni i nastavnički rad, od 2009. godine obnaša dužnost i prodekana za upravljanje Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Dobitnik je Državne nagrade za znanost 2010. godine.

Rođeni ste u Benkovcu. Čega se sjećate iz djetinjstva?

U Benkovcu sam proveo samo prvu godinu života jer se obitelj kasnije preselila u Sinj. Volio sam mnogo čitati i crtati. Jedno je vrijeme vladao toliki zanos slikarstvom da sam se čak i pripremao za prijamni na Akademiju.

Koji su Vam bili glavni interesi u srednjoj školi?

Imao sam doista široke interese. Najviše sam volio fiziku i kemiju te sam pohađao natjecanja na kojima sam ostvarivao pristojan uspjeh. Aktivno sam se bavio košarkom u "KK Alkar".

Kako ste se odlučili za studij medicine?

Naginjao sam prema prirodoslovnim predmetima i došao do izbora medicina ili fizika. Prvi prijemni je bio za studij medicine i kada sam nakon dva dana saznao da sam prošao prag, vratio sam se kući. Naime,



Gyrus 5, 2014, 14-16

Iz svijeta neuroznanosti

prijemni iz fizike je bio tek za osam dana, a nisam htio pristupiti i onda se boriti s dilemom oko konačnog odabira studija. Zanimali su me mehanizmi funkcioniranja života i medicina mi je predstavljala pravi izbor.

Kada je prevagnula odluka za bavljenje znanosti?

Kao student sam radio fokusirano i polagao ispite u roku. Sa konačnim prosjekom 4,5 na četvrtoj godini profesor Bulat me pozvao za demonstratora na Katedri za farmakologiju. To je bilo prvi put da sam osjetio da mi netko nudi priliku za aktivnu suradnju na fakultetu jer sam se do tada samo trudio redovito polagati ispite i što prije završiti studij. Kasnije mi je bio i mentor na diplomskom radu. Svidjelo mi se kako je profesor načeo problematiku cerebrosposinalnog likvora. Bilo mi je intrigantno kako profesor priča protiv dotadašnje teorije o cirkulaciji likvora, tj. protiv 'cijelog svijeta'. Prvi sam put direktno vidio kako dolazi do otkrivanja novih stvari u znanosti. Kada sam završio studij 1984. godine, nije bilo toliko raspoloživih radnih mjesta i uspio sam pronaći staž u Sinju. Paralelno se na Fakultetu otvorio natječaj za suradnika u nastavi na koji sam se javio. U to vrijeme sam se i oženio. Ubrzo me profesor obavijestio da sam pobijedio na natječaju te sam bio u nedoumici. Na kraju sam prihvatio mjesto na Fakultetu i doselio u Zagreb. Početak je bio težak. U početku sam radio u laboratoriju na Institutu Ruđer Bošković kojeg je moj mentor prije vodio. Pomalo sam pokuse premještao na Medicinski fakultet i počeo raditi u laboratoriju na Zavodu za farmakologiju. U tom sam razdoblju dosta naučio u smislu praktičnog eksperimentalnog rada. Nakon magisterija 1988.g., odslužio sam vojni rok te se vratio i započeo s radom na doktoratu. Kad je počeo rat otišao sam u Sanitetski stožer gdje sam aktivno pomagao. U ljeto 1992. obranio sam doktorat i već godinu dana nakon toga sudjelovao sam u organizaciji Prvog hrvatskog farmakološkog kongresa (suvoditelj simpozija: „Farmakologija u domovinskom ratu“). Nakon poslijediplomskog rada u Parizu gdje sam se bavio farmakologijom NMDA receptora, vratio sam

se u Zagreb i radu na problematici likvora. Osjetio sam da time više pridonosim znanosti. Dakle period od 1995.g. do 2000.g. bio je period vrlo intenzivnog rada i još danas objavljujem radove na temelju toga, što dokazuje koliko je naš tim bio ispred vremena.

S kojim ste se problemima susreli prilikom iznošenja svojih rezultata?

Vodeći ljudi u znanstvenoj zajednici koja se bavi patofiziologijom likvora teško su prihvaćali naše spoznaje. Znali su oni za našu grupu i rezultate, ali nismo dobili veća priznanja tek do negdje 2007. godine. Iako smo objavili značajan broj radova do tog perioda, tek sada brojni pozivi za predavanja diljem svijeta pokazuju da se cijeni naš rad i rezultati. U mnogim novim udžbenicima vezanim za problematiku neurologije, neuroanestezije, neuroradiologije i neuroznanosti citiraju se naši rezultati i prikazuju slike iz naših radova.

S obzirom na Vaše iskustvo, mislite li da znanost nekada prelazi u dogmu?

Ono što piše u većini knjiga za likvor praktički i spada u dogmu te je potreban vrlo veliki napor da bi se dogmu odbacilo.

Kako ste uspjeli u svojoj 'borbi'?

Prije svega, napravili smo mnogo pokusa u proteklih 30 godina, a imamo rezultata za barem još deset godina unaprijed. Mi smo još uvijek u mnogim pogledima ispred svoga vremena. Pokusi i rezultati nam daju snagu da ustrajemo. Vodeći znanstveni centri su dugo zanemarivali naš doprinos. Za razliku od drugih grupa mi smo istraživali problematiku likvora sa više pristupa. Koristili smo različite životinjske modele i razvili mnoge naše originalne modele kako bismo ispitali sudbinu molekula različite veličine unutar likvorskog sustava nakon aplikacije na različita mjesta. Također smo istraživali patofiziologiju hidrocefalusa i tlaka unutar likvorskog sustava. Kada smo sakupili i obradili sve podatke jasno smo uočili kako se klasičnim konceptom o cirkulaciji likvora ne mogu



Gyrus 5, 2014, 14-16

Iz svijeta neuroznanosti

objasniti opaženi fenomeni i to smo zatim objavili. Kliničari su i sami naišli na 'zid' u nekim slučajevima kao što su povećani intrakranijski tlak i hidrocefalus, a epidemiološka važnost takvih teških kliničkih problema je izrazita (intrakranijska hipertenzija i neurotrauma su prvi uzroci smrti po učestalosti u populaciji do 40.g. u razvijenim zemljama). Zbog potrebe za novim pristupom liječenju ovakvih stanja naša istraživanja dolaze u fokus.

Što mislite o trenutnom stanju u eksperimentalnoj znanosti i postoje li možda prevelika ograničenja i prepreke?

Naš primjer pokazuje koliko je važan eksperimentalan rad na većim modelima jer mnogi pogrešni rezultati su dobiveni u istraživanjima provedenima na malim životinjskim modelima. Našim saznanjima, direktno iz eksperimentalnog rada, dolazimo do vrlo bitnih zaključaka u klinici. Zasižno je financiranje znanosti u našim uvjetima velika prepreka za brži put do dolaska do novih spoznaja u ovoj problematici. Osim za kliniku, istraživanje problematike cerebrospinalnog likvora, važno je i za dubinsko ronjenje, ali i za putovanje u svemir.

Koje su kvalitete bitne za znanstvenika u Hrvatskoj?

Znanstvenik koji radi na fakultetu radi na tri područja istovremeno: znanost, struka i nastava. Obveznih 300 nastavnih sati često na kraju bude i preko 600 kada se uračunaju i poslijediplomska i izborna nastava te održavanje nastave na drugim sveučilištima. Što se tiče struke, konkretno u mom slučaju - farmakologije, sudjelovao sam u formiranju institucija za regulaciju lijekova, pisao stručna mišljenja o lijekovima, sudjelovao u etičkim povjerenstvima koja odlučuju o ispitivanju lijekova, te sudjelovao u organizaciji mnogih stručnih skupova i simpozija. Ostaje znanstveni dio za koji ni 24 sata dnevno nije dovoljno. Meni osobno najdraži dio je izvedba pokusa. Inače su istraživanja u biomedicini koja se provode na životinjskim modelima najteža i najkompleksnija. U takvim se eksperimentima dolazi do ključnih zaključaka i značajnog

napretka. Znanstvenik naravno treba biti pošten i nesebičan te raditi timski. Zastarjela je ideja znanstvenika kao otuđenog genijalca sa debelim naočalama koji nešto radi sam. Dobar znanstvenik mora imati dobre organizacijske sposobnosti i kvalitetne socijalne vještine kako bi uspio provesti pokus. Naš HIIM je primjer gdje se sreću bazična i klinička znanost. Rezultat toga je izvrsnost i daleko najveća produktivnost u znanstvenom smislu.

Uz ovako ispunjen raspored, imate li vremena za neke druge aktivnosti?

Nažalost ne! Nekada sam igrao košarku, sada više ne. Nekada sam crtao, sada više ne. Osim same znanosti, dosta vremena treba potrošiti i na menadžerske poslove oko projekta. Stalno se moraš boriti da dobiješ vrijeme za bavljenje znanosti. Ja na posao dolazim u 7 ujutro, a odlazim u 7 navečer.

Za kraj, što biste savjetovali sadašnjim studentima medicine?

Znanost je možda malo podcijenjena u odnosu na kliniku jer ne garantira brzi uspjeh. U znanosti možeš ostati bez velikih dostignuća, dok u klinici već prvim pacijentom kojeg izliječiš dobiješ osjećaj satisfakcije. Psihološki je teže odabrati put znanosti. Ne bi bilo loše nakon studija nekoliko godina biti na pretklinici i usavršiti se u znanstvenom smislu, gdje se stekne drugačiji i kvalitetniji, tj. prodorniji pogled na određeni problem u medicini, a onda kasnije ući u kliničku praksu. Ovakav put dosta koriste u inozemstvu i vidio sam da su mnogi vodeći kliničari išli baš takvim putem. Naglasio bih i fizičku aktivnost i održavanje dobre tjelesne snage kao bitan dio života jednog znanstvenika, jer treba imati kondiciju za sve mentalne i fizičke napore u toku dugog radnog dana.

LITERATURA

1. <https://tkojetko.irb.hr/znanstvenikDetalji.php?sifznan=4645&podaci=biografija>

Gyrus 5, 2014, 17-18

Umami, peti okus

Marta Kovačević

Prehrambeno-biotehnološki fakultet u Zagrebu

Vjerojatno si nikada niste postavili pitanje koliko čovjek okusa može raspoznati jer nam je odgovor svima dobro znan. Slatko, slano, kiselo i gorko četiri su vrste okusa koje naši okusni pupoljci prepoznaju. No, je li to zaista tako? Odgovor na ovo pitanje stečen je radom i iskustvom poznatog francuskog kuhara Augusta Escoffiera i japanskog znanstvenika Kikunae Ikeda.

Kad su u 19. stoljeću znanstvenici promatrali stanice jezika pod mikroskopom zaključili su da postoje četiri različite vrste „ključanica“ u koje se mogu smjestiti četiri konformacijski različita tipa molekula, a upravo to potvrđuje teoriju o postojanju slatkog, slanog, kiselog i gorkog okusa. No onda se pojavio poznati francuski kuhar Auguste Escoffier. Otvorio je najskuplji, najglamurozniji te najrevolucionarniji restoran u Parizu. U svom radu stvarao je jela koja se okusom nisu mogla svrstati niti u jednu od četiri osnovne kategorije okusa. Tom posebnom okusu doprinio je teleći temeljac poznat pod nazivom „veal stock“. Francuska elita izdvajala je velike svote novca kako bi kušala i uživala u njegovim specijalitetima.

U međuvremenu, na suprotnoj strani svijeta kemičar po imenu Kikunae Ikeda uživao je u dashiu. Klasičnoj japanskoj juhi od algi koja se također koristi kao temeljac u njihovoj tradicionalnoj kuhinji. Upravo se zbog toga taj famozan okus provlačio kroz većinu japanskih specijaliteta. Ikeda nikako nije uspio točno definirati okus tih jela. Kao kemičar po struci, posvetio se istraživanju tajnog sastojka. Također ga je pokušavao pronaći i u ostalim svjetskim kuhinjama. Konačno, nakon godina rada u laboratoriju, tijekom kojeg je pokušao izolirati tajni sastojak, otkrio je poveznicu između telećeg temeljca i dashia. Bila je to glutaminska kiselina, prekursor aminokiseline L-glutamata. Svoje otkriće objavio je u renomiranom japanskom časopisu Journal of the Chemical Society of Tokyo. Glutaminska kiselina sama je po sebi bez okusa, ali nakon što se priroda proteina promijenila kuhanjem, fermentacijom ili blagim izlaganjem sun-



Slika 1. (preuzeto s: <http://blogs.kqed.org/bayareabites/files/2008/06/umamai1.jpg>)

cu, mijenja konformaciju u L-glutamat kojeg okusni pupoljci mogu registrirati. Upravo je aminokiselina L-glutamat zaslužna za senzacionalni okus poznat pod nazivom umami što na japanskom znači ukusan. No nakon ovog sjajnog otkrića uslijedili su problemi. Glutamat je nestabilna molekula koja ima tendenciju razgradnje u kemijske spojeve koji su nosioci neugodnog okusa. Stoga se Ikeda dosjetio L-glutamat vezati sa kuhinjskom soli, na taj način je stabilizirao molekulu, a nije narušio izvrstan okus. Tako je nastao danas često korišten aditiv u prehrambenoj industriji MSG ili mononatrijev glutamat.

Daljnim znanstvenim istraživanjima utvrđena je postojanost receptora za umami. Receptor se sastoji od dvije podskupine i to TAS1R1 i TAS1R3. Iako postoji više teorija o receptorima za osjet umamija, kao što je na primjer postojanost receptora za glutaminat koji se nalaze u usnoj šupljini. Međutim, dokazi upućuju da se ipak većinom umami osjeti pomoću TAS1R1/TAS1R3 heteromera. Dokazi su potkrepljeni činjenicom da upravo navedeni heteromer jedini pokazuje osjetljivost na L-glutaminat u prisutnost 5'-ribonukleotida. Nadalje, inaktivacijom gena koji kodira receptor TAS1R3 kod miševa je utvrđen gubitak osjeta slatkog i umamija.

Umami je danas jedan od najčešće korištenih poboljšivača i modulatora okusa u hrani te se koristi širom svijeta. Najbolje se osjeti u mesu, ribi, ribljim proizvodima, povrću, shiitake gljivama i algama. Također, je prisutan u nizu industrijski prerađene hrane, a to ćete primijetiti čitajući deklaraciju na ambalaži niza prehrambenih proizvoda. Umami je svuda oko nas, a zbog toga ga često nazivaju i trećim začinom jer je mononatrijev glutamat najkorišteniji začin nakon soli i papra. Sada kada ste naučili da postoji i peti okus vjerojatno ćete postati svjesniji zašto je određena hrana toliko primamljiva našim okusnim pupoljcima.

Literatura:

1. Lehrer, J (2007) Proust Was a Neuroscientist, Boston, SAD, Houghton Mifflin Company.
http://books.google.hr/books?id=TPd2SaE-3HW4C&pg=PA57&lpg=PA57&dq=auguste+escoffier+l+glutamate&source=bl&ots=RvB-JwK5VyR&sig=QH21Wc_Zj-49GwVqn0yCzt-SUyms&hl=en&sa=X&ei=TrQzVPGB08jgaMbIgUg&ved=0CDMQ6AEwBA#v=onepage&q=auguste%20escoffier%20%20glutamate&f=false
2. http://www.foodinsight.org/The_Fifth_Taste_Discovering_Umami
3. <http://www.theguardian.com/lifeandstyle/wordofmouth/2013/apr/09/umami-fifth-taste>
4. Hrvatsko društvo prehrambenih tehnologa, biotehnologa i nutricionista (2013) Sto (i pokoja više) crtica iz znanosti o prehrani, 187-188



Gyrus 5, 2014, 19-21

Klasični koncept cirkulacije cerebrospinalnog likvora

Franjka Antoliš

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Jedna od njegovih funkcija je osiguravanje mikrokoliša potrebnog za pravilno funkcioniranje mozga. Održavanjem homeostaze likvor osigurava pravilno funkcioniranje neuralnih mreža.

Prema klasičnoj teoriji cerebrospinalni likvor nastaje pretežito unutar koroidnog spleta koji se nalazi pričvršćen uz stjenke moždanih ventrikula. Putuje kroz lateralne komore i preko interventrikularnih otvora do treće, zatim kroz cerebralni akvedukt do četvrte iz koje kroz lateralne i medijani otvor odlazi u subarahnoidalni prostor, a potom se preko arahnoidnih resica apsorbira u vene dure. Većina, otprilike 100 mL, cerebrospinalnog likvora nastaje u koroidnom spletu (Milhorat 1987) koji je smješten u sve četiri komore, a ostatak, otprilike 50 mL, u drugim prostorima CNS-a. Prema Pollay i Curly, u te prostore se ubrajaju endimenske stanice koje oblažu ventrikule mozga, no arahnoidna membrana, unatoč tome što može secernirati peptide i proteine, ne stvara likvor (Johanson 1998). Nastanak se može podijeliti u dvije faze: najprije dolazi do pasivne filtracije tekućine iz koroidnih kapilara, (Pollay i sur. 1983) nakon čega slijedi aktivna sekrecija preko koroidnog epitela. Prvi korak odvija se ovisno o razlici tlakova između plazme i intersticijske tekućine koroidnog spleta, pa tako u slučajevima povećanog tlaka cerebrospinalne tekućine, npr. u hidrocefalusu, dolazi do smanjenog stvaranja iste. Drugi korak odvija se uz pomoć proteinskih transportera smještenih u epitelu koroidnog spleta. Zbog energetski povoljnih gradijenata za Na⁺ (bazalno ulazi u stanicu) i K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ (apikalno izlaze iz stanice) stvara se neto tok tekućine i iona iz plazme, kroz stanicu, u likvor. Na stvaranje likvora, između ostalog, utječu faktori rasta (Hayamizu i sur. 2001) i neuropeptidi (Rosenberg i sur. 1986) regulirajući izmjenu tekućine kroz endim. Međusobnim interakcijama ANP-a, AVP-a i FGF2 i njihovih membranskih receptora, smještenih na apikalnoj membrani stanice, dolazi do smanjenja stvaranja likvora

putem neuroendokrinih učinaka na koroidni splet (Steardo i Nathanson 1987, Faraci i sur. 1990, Scavone i sur. 1995, Carcenac 1999, Johanson i sur. 1999, Nguyen 2003, Preston i sur. 2003, Smith i sur. 2004, Weaver i sur. 2004, Redzic i sur. 2005). Budući da su razine ANP-a, AVP-a i FGF2 uglavnom pod središnjom kontrolom takva regulacija većinom je neovisna o sastavu plazme ili perifernim čimbenicima.

Prolaskom kroz ventrikule, likvor izlazi kroz središnji otvor i lateralne otvore četvrte komore i tako dolazi u subarahnoidno područje odnosno vanjski likvorski prostor (Khale i Frotscher 2009).

Prema staroj teoriji, glavnu ulogu u reapsorpciji likvora imale su arahnoidne resice koje se izbočuju u venske sinuse dure (pogotovo gornji sagitalni sinus). Pretpostavljalo se da svaka od resica djeluje kao jednostrani zalistak koji se otvara pri pozitivnoj razlici tlaka između likvora i venske krvi u sinus (Bradbury 1979). Iako je potrebno dodatno proučiti ulogu resica u čovjeka, smatra se da bi za našu vrstu one mogle biti bitnije nego za npr. glodavce budući da stvaraju i veće nakupine, odnosno Paccinijeve granulacije (Bradbury 1979). Današnje se smatra da arahnoidne resice imaju ulogu dodatnog mehanizma reapsorpcije i to u slučajevima porasta tlaka likvora, a tu hipotezu podržava zamijećen tok tekućine kroz resice kao i stvaranje vezikula ispunjenih vodom unutar epitelnih stanica pri povišenom tlaku. Osim pretpostavljene apsorpcije u venski sustav, ona se odvija i uz izlazišta spinalnih živaca gdje može otići u okolni venski splet ili ovojnici samog živca (Khale i Frotscher 2009).

Za razliku od ostalih organa koji svoje metaboličke potrebe namiruju putem krvi, mozak to, zbog prisutnosti krvno-moždane barijere, čini i preko likvora. Zato likvor sadrži vitamine, peptide, nukleozide

i faktore rasta (Johanson 1999, Johanson i sur. 2004, Emerich i sur. 2005, Redzic i sur. 2005, Spector i Johanson 2006, Johanson 2008). U starosti mnogi od tih nutrijenata ne dopijevaju do neurona u dovoljnoj količini (Preston 2001). Zbog fibroze intersticija u koroidnom spletu i oksidativnih oštećenja epitela (Johanson 2004) dolazi do otežanog transporta vitamina B i C. Pravilno funkcioniranje mozga zahtijeva i neprekidnu sekreciju peptida te proteina iz epitela koroidnog spleta koji su zaduženi za održavanje međusobnih veza glije i neurona. Između intersticijske tekućine (smještene unutar koroidnog spleta) i likvora prisutna je stalna interakcija odnosno obostrana izmjena otopljenih tvari i tekućine. Intersticijsku tekućinu čini sekret astroglia-endotelnog kompleksa, koji obavija krvne žile, i voda stvorena metabolizmom moždanog tkiva (Bradbury 1979) te manjim dijelom likvor koji ispunjava subarahnoidalni prostor, a ulazi u korteks preko perivaskularnih prostora (Rennels i sur. 1985, Rennels i sur. 1990, Proescholdt i sur. 2000). Metabolički otpad mozga odstranjuje se putem intersticijske tekućine koja odlazi u krvne kapilare ili pak u ventrikularni sustav (Abbott 2004), a iz ventrikularnog sustava može se vraćati aktivnom reapsorpcijom kroz epitel koroidnog spleta (Smith i sur. 2004, Crossgrove i sur. 2005, Johanson 2008) natrag u intersticijsku tekućinu i zatim u krvne kapilare ili odlazi već navedenom apsorpcijom u venski sustav.

Budući da mozak nema limfnih kapilara, osim zadaće odstranjivanja kataboličkih produkata, likvor ima ulogu i u odstranjivanju makromolekula. Za pravilno obavljanje te funkcije potrebna je njegova stalna obnova. Brzina stvaranja računa se kao omjer volumena likvora nastalog unutar 24 sata i volumena prostora koji on ispunjava. Ta brojka smanjuje se u starosti, ali i u Alzheimerovoj bolesti, zbog dva razloga: smanjuje se sposobnost sekrecije koroidnog spleta, (Preston 2001, Johanson i sur. 2004) odnosno stvaranje likvora, a povećava se ventrikularni prostor (Silverberg i sur. 2001). Zbog usporenog toka, likvoru se smanjuje čistoća i sposobnost „ispiranja“ komora što rezultira nepovoljnim kemijskim okruženjem moždanog tkiva, to jest nakupljanjem potencijalno toksičnih peptida i metabolita u likvoru (Pratico i sur. 2004).

Počevši od fetalnog razdoblja, kroz odraslu dob pa sve do u starost koroidni splet i likvor aktivno su uključeni u izgradnju, održavanje i popravljavanje mozga (Johanson 2005). Održavanjem homeostaze, likvor osigurava pravilno funkcioniranje neuralnih mreža. Pri bolestima ili starenju njegovo sporo stvaranje i neadekvatna cirkulacije rezultira neprikladnim mikrookolišem i ugrožavanjem motornih i kognitivnih funkcija.

LITERATURA:

1. Abbott NJ (2004) Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 45:545-552
2. Bradbury M (1979) *The Concept of a Blood-Brain Barrier*. Chichester, Wiley and Sons Ltd
3. Carenac C, Herbut S, Maseguin C, Mani-Ponset L, Maurel D, Briggs R, Guell A, Gabrion JB (1999) Hindlimb-suspension and spaceflight both alter cGMP levels in rat choroid plexus. *J Gravit Physiol* 6:17-24
4. Crossgrove JS, Li GJ, Zheng W (2005) The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp Biol Med (Maywood)* 230:771-776
5. Emerich DF, Skinner SJ, Borlongan CV, Vasconcelos AV, Thanos CG (2005) The choroid plexus in the rise, fall and repair of the brain. *Bioessays* 27:262-274
6. Faraci FM, Mayhan WG, Heistad DD (1990), Effect of vasopressin on production of cerebrospinal fluid: possible role of vasopressin (VI)-receptors. *Am J Physiol* 258:R94-98
7. Hayamizu TF, Chan PT, Johanson CE (2001) FGF-2 immunoreactivity in adult rat ependyma and choroid plexus: responses to global forebrain ischemia and intraventricular FGF-2. *Neurol Res* 23:353-358
8. Johanson C (1999) The choroid plexus. U: Adelman G, *Encyclopedia for Neuroscience Volume I* (pp: 384-387), Boston, Birkhauser
9. Johanson C (2008) Choroid plexus-CSF circulatory dynamics: Impact on brain growth, metabolism and repair. U: Conn P, *Neuroscience in Medicine*, Totowa, New Jersey, The Humana Press
10. Johanson C, Duncan J, Baird A, Stopa E, McMillan P (2005) Choroid plexus: A key player in neuroprotection and neuroregeneration. *International Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration* 1:77-85
11. Johanson C, McMillan P, Tavares R, Spangenberg A, Duncan J, Silverberg G, Stopa E (2004) Homeostatic capabilities of the choroid plexus epithelium in Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 1:3
12. Johanson C, Silverberg G, Donahue J, Duncan J, Stopa E (2004) Choroid plexus and CSF in Alzheimer's Disease: Altered expression and transport of proteins and peptides. U: Zheng W, Chodobski A, *The Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier* (pp: 307-339), Boca Raton, CRC Press LLC
13. Johanson CE (1998) Arachnoid membrane, sub-arachnoid CSF and pia-glia. U: Pardrige W, *An intro-*

- duction to the Blood-Brain Barrier: Methodology and Biology (pp:259-269), Cambridge, UK, Cambridge University Press
14. Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD (2008) Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Research*, doi:10.1186/1743-8454-5-10
15. Johanson CE, Preston JE, Chodobski A, Stopa EG, Szmydynger-Chodobska J, McMillan PN (1999) AVP VI receptor-mediated decrease in Cl⁻ efflux and increase in dark cell number in choroid plexus epithelium. *Am J Physiol* 276:C82-90
16. Khale W, Frotscher M (2009), *Krvožilni i likvorski sustav, U: Vinter I (hrvatsko izdanje), Priručni anatomski atlas, Živčani sustav i osjetila, deseto izdanje (pp: 282), Zagreb, RH, Medicinska naklada*
17. Milhorat TH (1987) Physiology of the cerebrospinal fluid. *Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas (pp:39-73), New York, Neuroscience Society of New York*
18. Nguyen T, Reid S, Flaherty S, Ong H, McMillan P, Johanson C (2003) Expression of natriuretic peptides and their receptors in the rat choroid plexus. *Second International Choroid Plexus Workshop, London, UK, King's College*
19. Pollay M, Stevens FA, Roberts PA (1983) Alteration in choroid-plexus blood flow and cerebrospinal-fluid formation by increased ventricular pressure. *U: Wood JH, Neurobiology of Cerebrospinal Fluid Volume 2 (pp: 687-695), New York, Raven Press*
20. Pratico D, Yao Y, Rokach J, Mayo M, Silverberg GD, McGuire D (2004) Reduction of brain lipid peroxidation by CSF drainage in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 6:385-389
21. Preston JE (2001) Ageing choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Microsc Res Tech* 52:31-37
21. Preston JE, McMillan PN, Stopa EG, Nashold JR, Duncan JA, Johanson CE (2003) Atrial natriuretic peptide induction of dark epithelial cells in choroid plexus: consistency with the model of CSF downregulation in hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 13(Suppl I):S40-42
22. Proescholdt MG, Hutto B, Brady LS, Herkenham M (2000) Studies of cerebrospinal fluid flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injections of the tracer [¹⁴C] inulin in rat. *Neuroscience* 95:577-592
23. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J (2005) The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: from development to aging. *Curr Top Dev Biol* 71:1-52
24. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA (1990) Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol* 52:431-439
25. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA (1985) Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res* 326:47-63
26. Rosenberg GA, Kyner WT, Fenstermacher JD, Patlak CS (1986) Effect of vasopressin on ependymal and capillary permeability to tritiated water in cat. *Am J Physiol* 251:F485-489
27. Scavone C, Scanlon C, McKee M, Nathanson JA (1995) Atrial natriuretic peptide modulates sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase through a mechanism involving cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase. *J Pharmacol Exp Ther* 272:1036-1043
29. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Bronte-stewart H, Rubenstein E, Poissin K, Saul TA (2001) The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 57:1763-1766
30. Smith DE, Johanson CE, Keep RF (2004) Peptide and peptide analog transport systems at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 56:1765-1791
31. Spector R, Johanson C (2006) Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy. *Pharm Res* 23:2515-2524
32. Steardo L, Nathanson JA (1987) Brain barrier tissues: end organs for atriopeptins. *Science* 235:470-473
33. Weaver C, McMillan P, Duncan JA, Stopa E, Johanson C (2004) Hydrocephalus disorders: Their biophysical and neuroendocrine impact on the choroid plexus epithelium. *U: Hertz L, Non-Neuronal Cells of the Nervous System: Function and Dysfunction Volume 31 (pp: 269-293), Amsterdam, Elsevier Press*



Gyrus 5, 2014, 22-25

Novi pogled na hidrodinamiku cerebrospinalnog likvora i razvoj hidrocefalusa

Vinka Kovačević i Ines Martinec
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Prema opće prihvaćenoj klasičnoj hipotezi hidrodinamike cerebrospinalnog likvora veći dio volumena likvora nastaje aktivnom sekrecijom iz koroidnog spleta moždanih komora (60 – 90%), dok se manji dio stvara preko ependima (10 – 40%) (McComb 1983, 1992). Likvor jednosmjerno putuje kroz moždane komore prema subarahnoidnom prostoru gdje se pasivno apsorbira preko arahnoidnih granulacija u venske sinuse dure na konveksitetu mozga i/ili preko perineuralnih ovojnica kranijalnih i spinalnih živaca u limfni sustav. Temelje ovog shvaćanja cerebrospinalne cirkulacije postavio je Walter Dandy 1919. godine svojim eksperimentom umjetno izazvavši hidrocefalus na psima. Eksperiment je pokazao da se u slučaju odstranjenja koroidnog plexusa i obliteracije interventrikularnog otvora lateralna komora smanjuje, a ako je koroidni plexus ostavljen, komora se povećava. Prema Dandyju (1919) takav je nalaz "nepobitni dokaz da koroidni plexus proizvodi cerebrospinalni likvor. Istodobno to potvrđuje da ependimalne stanice na stijenama ventikula ne sudjeluju u proizvodnji likvora." (str.)

Mnoga istraživanja dovode u pitanje prvotnu ideju koja govori da je stvaranje likvora proces neovisan o tlaku likvora. Naime pokazano je kako se sekrecija reducira kako tlak likvora raste, što je u suprotnosti s klasičnom hipotezom sekrecije likvora uglavnom od plexusa choroideusa. U novijim istraživanjima uočena je ravnoteža „sekrecije“ i „apsorpcije“ likvora s fiziološkim intrakranijalnim tlakom unutar izolirane moždane komore, što daje naslutiti apsorpciju likvora unutar samih komora, a ne samo već naučenu apsorpciju putem drenaže u venske sinuse (Orešković i sur. 1991, Orešković i Klarica 2011). Smatra se da je plexus choroideus mjesto značajne apsorpcije likvora. No novija literatura navodi da se velika količina likvora apsorbira iz subarahnoidnog prostora u limfatički

sustav. Osim toga, još 1924. godine Hassin je opisao ekstrakoroidalno porijeklo likvora koji, osim u komorama, nastaje i u subarahnoidalnom prostoru. Ovi rezultati potvrđeni su eksperimentom iz 1994. godine kada su Sato i suradnici preispitali ulogu koroidnog plexusa teškog 2 do 3 g kao glavnog i jedinog proizvođača likvora od 500 ml na dan. U eksperimentima gdje je odstranjen koroidni plexus nisu primjećene promjene volumena i sastava novostvorenoga likvora. Novija istraživanja ukazuju da se promjene gibanja likvora odvijaju u okolnom tkivu mozga ovisno o osmolarnosti tekućina (Bulat i sur. 2008). Kako voda tvori 99% likvora, očigledno je prikaz glavnine protoka i dinamike likvora moguć samo uz praćenje sudbine vode. Kada je voda iskorištena kao marker cerebrospinalne cirkulacije, došlo je do brze lokalne apsorpcije vode u moždane kapilare, što je protivno klasičnoj hipotezi o jednosmjernoj cirkulaciji likvora (Bulat i Klarica 2010, Bulat i sur. 2008). Prema spomenutim rezultatima, intersticijska tekućina i likvor čine jedinstvenu cjelinu koja ovisi o hidrostatskom tlaku i filtraciji vode preko arterijskog kapilarnog zida, te osmotskom tlaku koji regulira reapsorpciju vode iz intersticijskog prostora u venski kraj kapilara i postkapilarne venule. Dakle, prema novoj hipotezi dominantno mjesto izmjene tekućina su cerebralne kapilare, a plexus choroideus je manje važno mjesto stvaranja likvora (Bulat i sur. 2008, Bulat i Klarica 2010, Orešković i Klarica 2011). Sličan zaključak dobio je nakon primjene vode kao markera likvorske cirkulacije na čovjeku 1952. godine (Bering 1952). Kretanje intersticijske i cerebrospinalne tekućine je dvosmjerno, a dominantni smjer ovisi o osmolarnosti likvora u odnosu na krv i intersticijsku tekućinu. Niža osmolarnost krvi uzrokuje veći priljev tekućine u intersticijski prostor moždanog tkiva čime raste tlak likvora i nastaje edem mozga. U kliničkoj praksi kao

sredstvo za odvođenje tekućine iz moždanoga tkiva koristi se manitol (hiperosmolarna tekućina) kako bi se snizio intrakranijski tlak (Hossmann 1995). To upućuje na ovisnost ukupnog kretanja tekućina o osmotskom gradijentu pojedinih odjeljaka tekućine u središnjem živčanom sustavu. Eksperimentalni rezultati na mačkama pokazuju da povećanjem osmolarnosti likvora u moždanim komorama raste i volumen likvora (Orešković i sur. 2002).

Regulacijski učinak hidrostatskog tlaka na volumen CSF također je ispitivan na mačkama kojima je postavljena kanila u velikoj cisterni mozga, te je mjerena bijeg likvora u različitim uvjetima tlaka i pozicije mjesta prikupljanja likvora. Pri fiziološkim vrijednostima hidrostatskog tlaka (8-10 cm H₂O) kroz 2 sata nije zabilježen izlazak likvora, dok pri negativnim vrijednostima (-10cm H₂O) zabilježeno je stabilano curenje likvora u periodu od 6 sati, što ide u prilog hidrostatskom tlaku kao rizičnom čimbeniku (Orešković i sur. 1995, 2002). Poznato je da se tlak u moždanim komorama, cervikalnom i epiduralnom prostoru te spinalnom i subarahnoidnom prostoru mijenja istodobno tijekom promjena položaja tijela i tijekom infuzija u likvorski sustav. Mnoga istraživanja ukazuju na negativni učinak povišenog hidrostatskog tlaka na stvaranje likvora.

Uobičajeno se mjeri tlak pojedinaca u horizontalnom položaju, iznosi 15 cm H₂O i jednak je u kraniju i subarahnoidalnom prostoru spinalnog kanala, što znači da nema hidrostatskog gradijenta. U novijim istraživanjima, Klarica i suradnici pokazali su da je negativan tlak likvora unutar kranija u uspravnom položaju tijela u zdravih pojedinaca s urednom kraniospinalnom komunikacijom fiziološko stanje. Ti rezultati ukazuju kako je tlak likvora hidrostatski tlak i ponaša se u skladu sa zakonom o mehanici fluida.. U vertikalnom položaju zdravih mačaka izmjeren je perzistentni negativni tlak likvora. Također, ovisno o promjeni položaja tijela, su izmjereni različiti gradijenti tlaka u kraniju životinja (Klarica i sur. 2014). Budući da tekućina ne može teći sa nižeg hidrostatskog tlaka prema višem tlaku, uočeno je da registrirani hidrostatski gradijenti u svim položajima tijela ne omogućavaju cirkulaciju likvora. Ti rezultati dodatno pokazuju kako klasični koncept fiziologije likvora (sekrecija, jednosmjerna cirkulacija i apsorpcija) treba napustiti.

Može se zaključiti da kontrola volumena tekućine u kraniospinalnom prostoru ovisi o hidrostatskom i osmotskom tlaku središnjeg živčanog sustava na kapilarnoj razini. Različiti patofiziološki procesi poput traume, tumora, upalnih i ishemijskih procesa uz-

rokuju promjene osmolarnosti i hidrostatskog tlaka pojedinih odjeljaka tekućine središnjeg živčanog sustava (Orešković i Klarica 2011) i time utječu na volumen i tlak likvora.

Hidrocefalus

Hidrocefalus je patološko stanje koje je bilo ili jest pod povišenim tlakom u kojem postoji ukupno povećanje volumena cerebrospinalnog likvora. U ranom djetinjstvu hidrocefalus se prepoznaje zbog brzog rasta glave djeteta. Otvoreni šavovi kostiju glave omogućuju povećanje lubanje, tako da hidrocefalus u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi karakterizira povećanje glave, razmicanje šavova, širenje fontanele, napetost kože glave, pojačana izraženost vena glave. Ako se hidrocefalus razvija brže, akutno (nagli porast intrakranijskog tlaka) javljaju se razdražljivost i plač, povraćanje, poremećaj svijesti. U odraslih su kosti lubanje potpuno srasle, pa se glava ne može povećavati, te se nakupljanje likvora manifestira simptomima akutnog ili kroničnog povećanja tlaka u lubanji. Kod akutnog povećanja tlaka javljaju se nespecifični simptomi povišenog intrakranijskog tlaka: mučnina, povraćanje, glavobolje, poremećaji vida, poremećaji svijesti (od somnolentnosti do kome). To sve govori u prilog hipertenzivnog hidrocefalusa.

Prema klasičnoj hipotezi hidrodinamike cerebrospinalnog likvora do hidrocefalusa dolazi zbog poremećaja u sekreciji, cirkulaciji ili apsorpciji likvora. Dandy je 1919. na temelju eksperimentalnih studija na psima zaključio da je hidrocefalus gotovo uvijek uzrokovan opstrukcijom cirkulacije likvora od mjesta njegova nastanka u moždanim komorama do mjesta apsorpcije u sistemsku cirkulaciju, villi arachnoidales u subarahnoidalnom prostoru (Dandy, 1919). Hidrocefalus može biti prirodan, kada ga uzrokuju različite razvojne anomalije (npr. mijelomeningokela, Dandy-Walker malformacija) ili stečen (npr. infekcije, trauma, tumori, posthemoragijsko stanje) (Gavranić i sur. 2011). Ovisno o tome postoji li komunikacija između komornog i subarahnoidnog prostora Dandy je podijelio hidrocefalus u 2 tipa: nekomunicirajući i komunicirajući.

Uzrok nekomunicirajućeg ili opstruktivnog hidrocefalusa je opstrukcija na putu likvora. Otprilike od opstrukcije dolazi do proširenja komornog sustava zbog akumulacije likvora koji se i dalje aktivno stvara u koroidnom pleksusu, a dolazi i do povećanja tlaka likvora. Gradijent tlaka između komora i subarahnoidnog prostora vodeća je sila koja dovodi do

širenja komora.

U slučaju komunicirajućeg ili neopstruktivnog hidrocefalusa nema vidljive prepreke putu likvora od lateralnih ventrikula do villi arachnoidales koje strše u venske sinuse dure, a višak likvora je posljedica smanjene apsorpcije ili povećane produkcije. Apсорpcija likvora u krv, prema klasičnoj teoriji odvija se preko sloja mezotelijalnih stanica koje čine stijenk u arahnoidalnih resica i pasivnim procesom apsorpcije ovisnim o razlici tlakova koji vladaju između likvora i krvi (odnosno razlika između tlaka likvora u subarahnoidnom prostoru i venskog tlaka). Oštećenje i fibroza arahnoidalnih resica zbog infekcije, upale ili krvarenja dovodi do poremećaja u apsorpciji likvora. Nova predložena klasifikacija (Rekate 2008) temelji se gotovo isključivo na poziciji opstrukcije, što pretpostavlja da je etiologija svih slučajeva hidrocefalusa opstruktivne prirode, uz iznimku hipersekrecije likvora zbog papiloma koroidnog pleksusa. Predloženo je šest tipova: opstrukcija na razini foramina Monro, Sylvijevog akvedukta, izlaza iz IV komore, bazalnih cisterni, arahnoidalnih granulacija te hidrocefalusa zbog smjetnje u odljevu venske krvi.

Zanimljivo je da je koroidna pleksusektomija kao kao terapijski pristup primijenjen na ljude počivala na jednom eksperimentu izvedenom na psu bila dominantna metoda liječenja i prevencije hidrocefalusa, no nakon slabih kliničkih rezultata ostala je dio povijesti medicine. Postavlja se pitanje: kako dugogodišnja neuspješna klinička primjena nije preispitala postojeću teoriju? Naime, ako je uklonjen izvor stvaranja likvora, na koji način opstrukcija uzrokuje dilataciju moždanih komora i hidrocefalus (Orešković i Klarica 2011)?

Brojni dobiveni rezultati pokazuju da za dilataciju izoliranih komora i akutni hidrocefalus mehanička opstrukcija sama po sebi nije dovoljna i zapravo ne mogu biti objašnjeni klasičnom hipotezom hidrodinamike cerebrospinalne tekućine (Orešković i Klarica 2011). Vrlo čest nalaz stenoze Sylvijevog akvedukta u stanjima hidrocefalusa povezuje se s patogeneom istoga, iako je na mnogim eksperimentalnim modelima životinja dokazan kao sekundarni fenomen, odnosno kao posljedica hidrocefalusa i pomicanja moždanih masa. U prilog govori i najbolji klinički dokaz sekundarne stenoze Sylvijevog akvedukta iz 1966. godine kada je kod 12 od 27 bolesnika s komunicirajućim hidrocefalusom pronađena okluzija akvedukta tijekom testiranja ventrikuloatrijalnog šanta (Orešković i Klarica 2011). Novi eksperimentalni model potpune blokade akvedukta u mačaka pokazao je iste tlakove likvora unutar i izvan izoliranih moždanih komora

u ispitivanim (s opstrukcijom) i kontrolnim uvjetima (bez opstrukcije). Tijekom trosatne opstrukcije nije došlo do dilatacije komora (Klarica i sur 2009). U novom modelu okluzije Sylvijevog akvedukta i dalje se istražuju veličina izoliranih moždanih komora i promjene tlaka likvora u komorama i subarahnoidnom prostoru kako bi se razjasnila patofiziologija hidrocefalusa.

Danas, liječenje hidrocefalusa postavljanjem drenažnih puteva pomoću šantova između komora i tjelesnih šupljina ostaje najučinkovitije, unatoč mnogim komplikacijama i rezultatima koji su daleko od zadovoljavajućih. Neobjašnjiv je ovaj način liječenja u sklopu klasične hipoteze CSF cirkulacije, pogotovo u bolesnika kod kojih nije došlo do progresije širenja moždanih komora i rasta likvorskog tlaka u slučaju začepljenja šanta.

Kako i drugi kontroverzni eksperimentalni podaci govore, hidrocefalus se može razviti u potpuno prohodnom CSF sustavu, da je blokada CSF puteva često posljedica, a ne uzrok hidrocefalusa te da unatoč postojećoj okluziji pojedinog segmenta CSF puta ne dolazi do proširenja komora i nastanka hidrocefalusa, može se predložiti novi koncept razvoja i patogeneze hidrocefalusa. Uočeno je kako poremećaj osmolarnosti tkiva i likvora, kao i hidrostatskog tlaka može rezultirati nastankom hidrocefalusa bez značajne opstrukcije ili suženja unutar likvorskog sustava (Orešković i Klarica 2011).

Iako je definicija hidrocefalusa još uvijek predmet rasprave, činjenica je da je to patološko stanje pojačanog nakupljanja likvora unutar središnjeg živčanog sustava, odnosno vode kako je već spomenuto (99% CSF čini voda) (Bulat i sur. 2008). Tipično se očituje povećanjem glave, atrofijom mozga, konvulzijama uslijed različitih etiopatogenetskih procesa koji se često preklapaju. Problem hidrocefalusa je opsežan i kompleksan, stoga ne možemo očekivati jednostavno rješenje. Klasična hipoteza aktivne sekrecije, pasivne apsorpcije i jednosmjernog kretanja likvora nije uspješno riješila problem nastanka, kao ni učinkovitog liječenja hidrocefalusa. Nova hipoteza patofiziologije likvora (Bulat i Klarica 2010; Orešković i Klarica 2010) koja se temelji na potencijalnom nastanku hidrostatskog i osmotskog gradijenta u sklopu patoloških procesa i izmjeni tekućina između odjeljaka kao u drugim dijelovima tijela nudi razumnije objašnjenje postojećih eksperimentalnih i kliničkih rezultata, te zahtijeva veću pozornost u budućim istraživanjima, pogotovo u kliničkom djelovanju.

Literatura:

1. Bering Jr. EA (1955) Choroid plexus and arterial pulsation of cerebrospinal fluid. Demonstration of choroid plexuses as a cerebrospinal fluid pump. *Arch.Neurol.Psychiatry*73, 165-172
2. Bulat M, Lupte V, Orešković D, Klarica M (2008) Transvertical and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll. Antropol* 31(Suppl. 3) 43-50
3. Bulat M, Klarica M (2010) Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res. Rev.* 65, 99-112
4. Dandy WE (1919) Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 70(2): 129-142.
5. Gavrančić A, Šimić H, Vukas D, Stanković B, Bajek G, Kolić Z (2011) Neurokirurški postupci liječenja hidrocefalusa. *Medicina Fluminensis.* 47(2):180-184
6. Hossmann KA (1995) The pathophysiology of ischemic brain swelling. Inaba Y, Klatzo I, Spatz M (Urednici) *Brain Edema.* (pp 365-384) Berlin, Heildeberg, New York, Tokyo Springer-Verlag
7. Judaš M, Kostović I (1997) *Temelji neuroznanosti.* Prvo izdanje, Zagreb, Hrvatska, MD.
8. Klarica M, Orešković D, Božić B, Vukić M, Butković V, Bulat M (2009) New experimental model of acute aqueductal blockade in cats: effects on cerebrospinal fluid pressure and size of brain ventricles. *Neuroscience* 158, 1397-1405
9. Klarica M, Orešković D (2014) Enigma of cerebrospinal fluid dynamics. *Croat Med J.*55:287-98
10. Klarica M, Radoš M, Erceg G, Petošić A, Jurjević A, Orešković D (2014) The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure gradient and movement in cats with normal and impaired craniospinal communication. *PloS One* doi: 10.1371/journal.pone.0095229
11. McComb JG (1983) Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg.*59(3):369-83
12. McComb JG (1992) Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 13(2):595-9
13. Orešković D, Whitton PS, Lupret V (1991) Effect of intracranial pressure on cerebrospinal fluid formation in isolated brain ventricles. *Neuroscience* 41, 773-777
14. Orešković D, Sanković M, Froebe A, Klarica M (1995) Physiological characteristic of some monoamine metabolites in cat cerebrospinal fluid. *Croat Chem. Acta* 68, 511-520
15. Orešković D, Klarica M, Vukić M (2001) The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain cat ventricles: a fact or an illusion? (2002) *Neurosci. Lett.* 327, 103-106
16. Orešković D, Klarica M (2010) The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res. Rev.* 64, 241-262
17. Orešković D, Klarica M (2011) Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog Neurobiol* 94:238-258



Gyrus 5, 2014, 26-29

Prikaz novih modela istraživanja fiziologije cerebrospinalnog likvora u RH

Ana Beganović, Jerko Anđelić i prof. dr. sc. Marijan Klarica
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

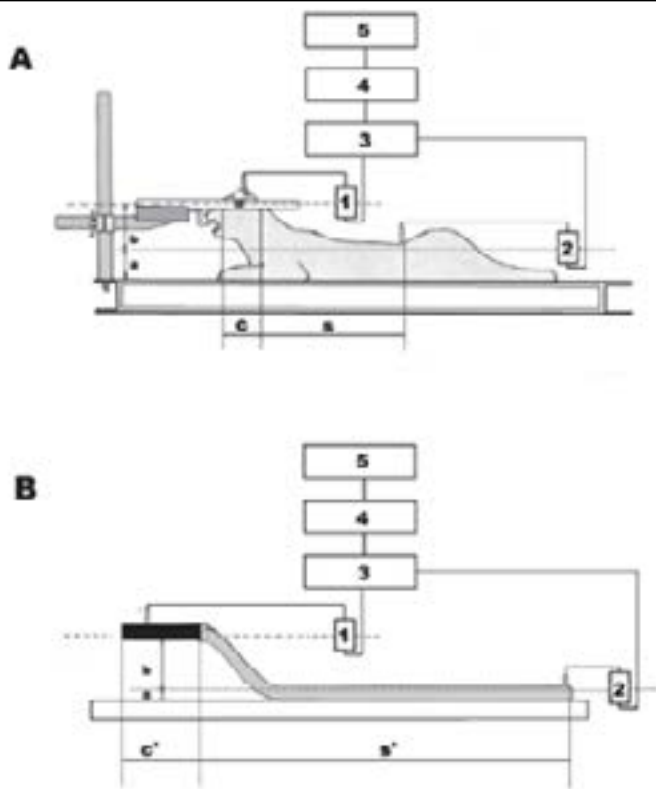
Zanimljivi rezultati novijih istraživanja ukazuju na pogreške klasične hipoteze patofiziologije cerebrospinalnog likvora. Profesor Marin Bulat zapazio je u svojim eksperimentima sudbine serotonina u likvorskom sustavu kako klasični koncept fiziologije likvora nije ispravan. Nova hipoteza hrvatskih istraživača govori kako se cerebrospinalni likvor ponaša kao izvanstanična tekućina i da može nastati i nestati na razini kapilara CNS-a. Klasična teorija je striktno definirala stanice pleksusa koroideusa kao one koje stvaraju likvor unutar moždanih komora iz kojih likvor jednosmjerno teče prema Paccinijevim granulacijama gdje se apsorbira. Rezultati eksperimenata s mjerenjem tlaka cerebrospinalnog likvora u eksperimentalnih životinja na modelu, kao i testiranje perfuzijskih metoda za izračunavanje stvaranja cerebrospinalnog likvora u suprotnosti su sa klasičnom hipotezom. Osim toga, rezultati pokusa, u kojima se pratila sudbina radioaktivne vode nakon aplikacije u različite djelove likvorskog sustava, snažno podupiru novi koncept fiziologije likvora.

Opće je prihvaćena hipoteza da se cerebrospinalni likvor secernira u moždanim komorama i jednosmjerno cirkulira kroz moždane komore prema subarahnoidnom prostoru. Veći dio (oko 70%) se stvara iz koroidnog spleta, a ostatak nastaje od endimskih stanica moždanih komora. Novo stvoreni likvor pulzatilno jednosmjerno teče iz moždanih komora u subarahnoidne prostore te se apsorbira kroz Paccinijeve granulacije (arahnoidne resice) u venske sinuse i/ili kroz ovojnice kranijalnih i spinalnih živaca u limfu. Profesor Marin Bulat je istraživao sudbinu serotonina u moždanom tkivu i otkrio kako se serotonin odmah u okolnom tkivu metabolizira (metabolit je 5-hidroksiindoloctena kiselina; eng. 5-hydroxyindoleacetic acid, skraćeno 5-HIAA). Taj metabolit iz likvora nestaje lokalno bez ikakvih promjena koncentracija u dru-

gim dijelovima likvorskog sustava. Tim opažanjem, kako se metabolit serotonina ne giba uzduž likvorskog sustava, profesor Bulat je začeo novu teoriju koja se godinama razvijala u sadašnji novi koncept prema kojem likvor nastaje i nestaje na razini mikrocirkulacije (kapilarna mreža) pod utjecajem hidrostatskih i osmotskih sila.

Provedeni su eksperimenti kako bi se spoznale biofizičke karakteristike likvorskog sustava i regulacija likvorskog tlaka (M. Klarica i sur. 2009.). Tako je razvijen novi in vitro model koji svojim anatomskim i fizikalnim karakteristikama oponaša životinjski likvorski sustav. Taj novi model (slika 1.B) čine dva dijela, kranijski i spinalni dio. Kranijski dio modela napravljen je od plastičnog, nerastezljivog materijala otvorenog na jednom kraju (otvor oponaša foramen magnum) na koji se nastavljao spinalni dio. Dura mater u lubanji je čvrsto priljubljena s periostom lubanje i ne mijenja svoj volumen, pa je to razlog zbog čega je kranijski dio modela napravljen od čvrstog, nerastezljivog materijala. Spinalna dura mater je epiduralnim prostorom (ispunjen venskim plexusima i masnim tkivom) odvojena od kralješaka i zbog toga je promjenjivog volumena. Spinalni dio modela stoga je napravljen od rastezljive gume čija je vrijednost Youngovog koeficijenta (koeficijent rastezljivosti jednak kvocijentu pritiska i elongacije materijala) bila istog reda veličine kao i Youngov koeficijent dure velikih eksperimentalnih životinja.

Taj mehanički model bio je ispunjen umjetnim likvorom i mjereni su tlakovi u sredini rigidnog dijela i u dnu rastezljivog dijela modela u različitim položajima (slika 1.B). Kada je model postavljen horizontalno, izmjereni tlak rigidnog kranijskog dijela (11,3 + 0,1 cm H₂O) nije se značajno razlikovao od izmjerenog tlaka rastezljivog spinalnog dijela (12,1 + 0,1 cm H₂O). Kada je model postavljen vertikalno, tlak u



Slika 1. A) prikaz životinjskog modela (c- kr-anijalni dio, s- spinalni dio središnjeg živčanog sustava) B) prikaz mehaničkog modela (c'- rigidni dio, s'- rastezljivi dio) (Klarica M, Radoš M, Draganić P, Erceg G, Orešković D, Maraković J, Bulat M (2006) Effect of Head Position on Cerebrospinal Fluid Pressure in Cats: Comparison with Artificial Model. *Croat. Med. J.* 47: 233-238)

kranijalnom (rigidnom) dijelu se smanjio ($-4,1 \pm 0,1$ cm H₂O), dok je tlak u spinalnom (rastezljivom) dijelu narastao ($31,0 \pm 0,1$ cm H₂O). Razlog tome je što je tlak u rigidnom dijelu negativan. Istina je da u vertikalnom položaju sila teže povlači likvor prema rastezljivom dijelu, ali zbog biofizičkih karakteristika volumen u rigidnom dijelu se ne mijenja. Prema zakonu o mehanici fluida, tlak tekućine u takvim sustavima je niži od atmosfere i iznosi kolika je i udaljenost od otvora do točke mjerenja tlaka (u ovom slučaju 4 cm). U rastezljivom dijelu tlak raste jer se pod utjecajem sile teže stvara hidrostatski tlak koji ovisi o "dubini", odnosno o duljini tog spinalnog dijela modela (udaljenost od otvora do dna spinalnog modela je bila 31 cm).

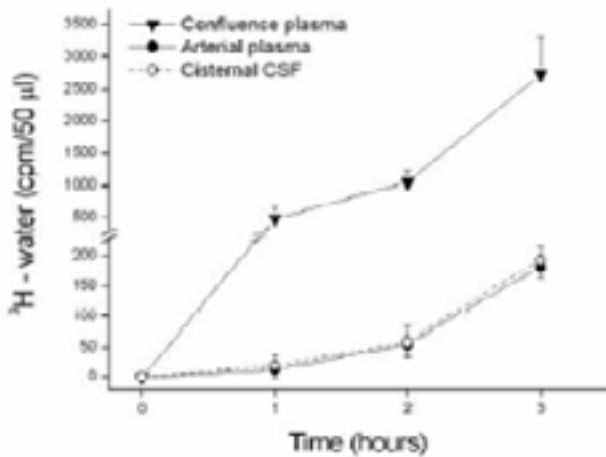
Rezultati sa modela uspoređeni su s onima dobivenim na mačkama. Na eksperimentalne životinje postavljene su uređaji za mjerenje tlaka u lijevu lateralnu moždanu komoru i u lumbalni subarahnoidni prostor (slika 1.A). Prvo su napravljena mjerenja u horizontalnoj poziciji. Tlak se u moždanoj komori ($11,9 \pm 1,1$ cm H₂O) nije značajno razlikovao od tlaka u

lumbalnom subarahnoidnom prostoru ($11,8 \pm 0,6$ cm H₂O). Potom su glavu mačke postavili 5 cm iznad horizontale što je dovelo do pada tlaka moždane komore ($7,7 \pm 0,6$ cm H₂O) te do porasta tlaka lumbalnog subarahnoidnog prostora ($13,8 \pm 0,7$ cm H₂O). Zatim su glavu mačke podigli za još 5 cm po vertikali. "Kranijalni" tlak ($4,1 \pm 0,1$ cm H₂O) i dalje je padao, a "kaudalni" tlak ($16,9 \pm 0,4$ cm H₂O) i dalje je rastao. Iz rezultata, dobivenih iz mehaničkog i životinjskog modela, zaključilo se kako za tlak likvora vrijede fizikalni zakoni hidrodinamike. Kako se cisterna magna nalazi u mehaničkom modelu, odmah malo iznad prijelaza rigidnog u rastezljivi dio (iznad velikog zatiljnog kanala), tlak u cisterni magni bi trebao iznositi oko 0 cm H₂O u vertikalnom položaju (to su pokazala mnoga ranije provedena istraživanja). Kako je tlak u moždanoj komori negativan (manji od tlaka u cisterni magni) po zakonima hidrodinamike likvor bi trebao teći od cisterne magne prema lateralnim moždanim komorama u uspravnom položaju, što je kontradiktorno klasičnoj teoriji koja kaže da se likvor stvara u moždanim komorama te teče prema cisterni magni.

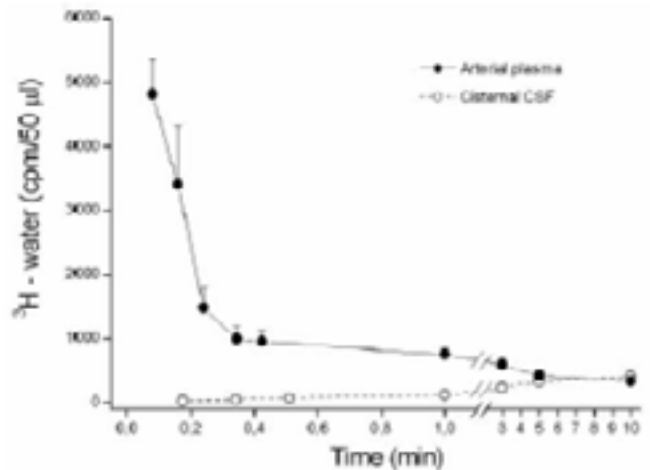
Za proučavanje gibanja likvora (M. Bulat i sur. 2007.) korištene su različite molekule kao što je teška voda (3H₂O – voda koja sadrži umjesto prirodnog vodika 1H radioaktivni tricij 3H) i radioaktivni inulin (3H-inulin). Postavljene su kanile za sakupljanje uzoraka na mačkama u lateralnu moždanu komoru, cisternu magnu, kortikalni subarahnoidalni prostor te u periventrikularnu arteriju i sinus konfluens. U prvoj seriji pokusa kroz kanilu je infundirana teška voda u lateralnu moždanu komoru. Radioaktivnost (koncentracija) vode se razlikovala u pojedinim uzorcima (Slika 2.). U uzorku venske krvi (Slika 2. "trokutići") koncentracija je bila peterostruko veća od koncentracije u likvoru cisterne magne i arterijske krvi. Koncentracije teške vode u cisterni magni i arterijske krvi (Slika 2. "kružići") su se na kraju izjednačile. To ukazuje kako se radioaktivna voda ne giba iz komora prema cisterni magni nego se lokalno apsorbira i završi u venskoj krvi.

Potom je infundiran indikator u arteriju i ponovo su se uzimali uzorci (Slika 3.). Koncentracija teške vode u arteriji je padala dok je u cisterni magni rasla sve do jedne vrijednosti na kojoj su se izjednačile. Time se ukazuje kako likvor brzo odražava promjene sastava intersticijske tekućine.

U novoj seriji pokusa infundiran je radioaktivni inulin (3H-inulin) kroz kanilu u lateralnu moždanu komoru. Koncentracija 3H-inulina u likvoru je jako sporo padala, jer je 3H-inulin velika molekula i slabo prolazi



Slika 2. Prikaz koncentracije $^3\text{H}_2\text{O}$ u plazmi sinusa konfluensa, arterijskoj plazmi i u cisterni magni. Vidi se kako su koncentracije jednake u arteriji i likvoru dok je u venskoj krvi koncentracija veća i do 5 puta. (Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M (2007) Transventricular and Transspinal Absorption of Cerebrospinal Fluid into Cerebral Microvessels. Coll. Antropol. 32: 43-50)



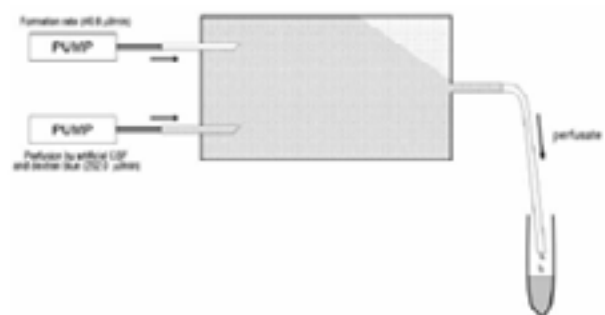
Slika 3. Prikaz koncentracije $^3\text{H}_2\text{O}$ u arterijskoj plazmi i likvoru cisterne magne. Nakon infudiranja indikatora u arteriju, koncentracija se smanjuje u arterijskoj plazmi dok u likvoru cisterne magne raste. (Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M (2007) Transventricular and Transspinal Absorption of Cerebrospinal Fluid into Cerebral Microvessels. Coll. Antropol. 32: 43-50)

kroz krvo-moždanu barijeru. Kada je ^3H -inulin infudiran u lateralnu moždanu komoru, koncentracija se nakon nekog vremena u svim dijelovima likvorskog sustava izjednačava. Isto tako kada je infudiran u cisternu magnu, također se koncentracija izjednačava u cijelom likvorskom sustavu. Međutim, kod aplikacije u cisternu magnu vidi se raspodjela testne tvari i u lateranu komoru što je suprotno zamišljenom jednosmjernom gibanju likvora iz komora prema cisterni magni. Dakle, kod aplikacije u komoru vidi se iluzija gibanja iz komora prema cisterni magni. No kod aplikacija testne molecule u bilo koji drugi dio likvorskog sustava vidi se raspodjela u sve likvorske prostore što ukazuje kako ne postoji jednosmjerno gibanje likvora.

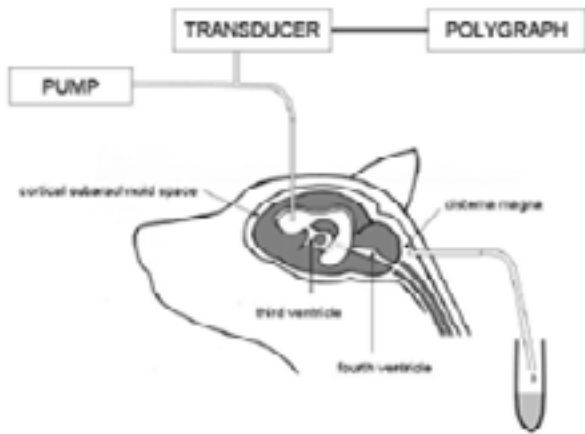
Jedinu opće prihvaćenu perfuzijsku metodu za mjerenje sekrecije likvora razvili su Heisey i suradnici 1962. godine. Ta metoda je neizravna metoda jer je bazirana na razrjeđenju indikatorske molekule i izračunava se po posebnoj formuli. Pretpostavlja se kako se razrjeđenje događa samo zbog ulaska novostvorenog likvora u sustav. No, u novije vrijeme provedeni su pokusi čiji rezultati dovode u pitanje tu metodu (D. Orešković i sur. 2007.). U jednoj seriji eksperimenta napravljen je mehanički model (Slika 4.) koji bi vjerno prikazivao životinjski model moždanih komora. Model se sastojao od hermetički zatvorene posude na koju su spojene dvije paralelno poredane pumpe. Gornja pumpa infudirala je umjetni likvor takvom brzinom da imitira sekreciju likvora ($40.6 \mu\text{L}/\text{min}$) po Heiseyjevoj jednadžbi dok je donja pumpa infundi-

rala umjetni likvor s indikatorom - bojom ($252.0 \mu\text{L}/\text{min}$) brzinom prema uputama Heiseya i sur. Nakon sat vremena infundiranja i uspostavljanja dinamičke ravnoteže, sakupljan je uzorak svakih 15 minuta sljedećih 120 minuta. Mjerenjem uzorka, rezlutat ($46.4 + 9.0 \mu\text{L}/\text{min}$) je ispao značajno veći od onog koji bi se očekivao na osnovu formule ove perfuzijske metode što ukazuje kako metoda vrlo neprecizno izračunava rezultat.

Posebna serija pokusa, u kojoj se koristi perfuzijska metoda, izvršena je na mačkama. Perfuzija komora je trajala 60 minuta, te je kroz kanilu u cisterni magni sakupljan uzorak svakih 20 minuta. Zatim je mačka žrtvovana prevelikom dozom anestezije. Isti uvjeti su



Slika 4. Prikaz mehaničkog modela za izračunavanje stvaranja likvora metodom perfuzije. (Orešković D, Maraković J, Vukić M, Radoš M, Klarica M (2007) Fluid Perfusion as a Method of Cerebrospinal Fluid Formation Rate – Critical Appraisal. Coll. Antropol. 32: 133-137)



Slika 5. Prikaz životinjskog modela za izračunavanje stvaranja likvora perfuzijskom metodom. (Orešković D, Maraković J, Vukić M, Radoš M, Klarica M (2007) Fluid Perfusion as a Method of Cerebrospinal Fluid Formation Rate – Critical Appraisal. Coll. Antropol 32: 133-137)

održavani još 30 minuta radi skupljanja uzorka. Potom je izračunata brzina prije žrtvovanja mačke (16,0 $\mu\text{L}/\text{min}$) i poslije žrtvovanja mačke (3 - 5 $\mu\text{L}/\text{min}$). Zanimljiv je rezultat brzine stvaranja likvora poslije žrtvovanja mačke jer se tada ne očekuje stvaranje likvora, a ipak je dobiven u eksperimentu. Očito je kako je ta brzina posljedica greške u metodi. Čak 80 minuta nakon žrtvovanja mačke i dalje se pojavljuje “lažno” stvaranje likvora.

Ovi eksperimenti pokazuju manjkavost klasične hipoteze fiziologije likvora, ali govore u korist nove teorije. Ta nova teorija po prvi put povezuje fiziologiju svih kraniospinalnih tekućina (intersticijska tekućina, izvanstanična tekućina, krv i cerebrijski likvor). Ona bi mogla biti temelj za bolje razumijevanje različitih pojava u daljnjim istraživanjima likvora i njegovih patoloških stanja i za nove pristupe terapiji patoloških stanja povezanih s likvorom.

Literatura:

1. Klarica M, Orešković D (2014) Enigma of cerebrospinal fluid dynamics. *Croat Med J* 55: 287-298.
2. Jurjević I, Radoš M, Orešković J, Prijic R, Tvrdeić A, Klarica M (2009) Physical Characteristics in the New Model of the Cerebrospinal Fluid System. *Coll. Antropol.* 35: 51-56
3. Klarica M, Radoš M, Draganić P, Erceg G, Orešković D, Maraković J, Bulat M (2006) Effect of Head Position on Cerebrospinal Fluid Pressure in Cats: Comparison with Artificial Model. *Croat. Med. J.* 47: 233-238
4. Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M (2007) Transventricular and Transpinal Absorption of Cerebrospinal Fluid into Cerebral Microvessels. *Coll. Antropol.* 32: 43-50
5. Orešković D, Maraković J, Vukić M, Radoš M, Klarica M (2007) Fluid Perfusion as a Method of Cerebrospinal Fluid Formation Rate – Critical Appraisal. *Coll. Antropol* 32: 133-137



Gyrus 5, 2014, 30-36

Pregledna neuroanatomija: moždano deblo

Slaven Gojković

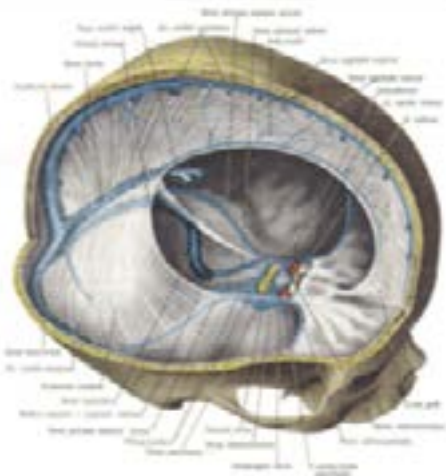
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Prilikom pripreme ovoga članka, nakon odluke "pisat ću o moždanome deblu", prva i najveća poteskoća bila je što me često iznenadilo što sve anatomske moždane strukture spadaju pod kategoriju "moždanoga debla" (*truncus encephalicus sive cerebri*). Naime, određena općenita anatomska percepcija moždanoga debla jest da je on "onaj dio koji se nastavlja "kranijalno" na kralješničnu moždinu – odnosno što se nastavlja "prema gore" – kao određeno zadebljanje koje postepeno gubi sličnost sa moždinom tako da se na njegovoj dorzalnoj ("stražnjjoj") površini pojavljuje velika razgranata izbočina nazvana "mali mozak" (*cerebellum*), a na prednjoj strani još jedno nejasno definirano "oteknuće" zvano "most" (*pons*). Ako u ovakvom apstraktnom procesu razmišljanja nastavimo još "kranijalnije" po uzdužnoj osi moždanoga debla, naša percepcija postaje još mutnija, tj. miješaju se činjenično znanje "da je tu *mesencephalon*" (srednji mozak) i u zamisli lateralnog pogleda na moždano deblo i veliki mozak nejasno ocrtano područje između korteksa velikoga mozga i korteksa malog mozga. Drugim riječima, s obzirom na kranijalno, prilično je teže jasno definirati gdje je gornja granica moždanoga debla. I zaista, mnogi udžbenici koje sam pregledao u pripremi za ovaj članak, a koji su standardno nastavno gradivo studentima u učenju anatomije i neuroznanosti, sami imaju određene nesuglasice oko te "gornje granice" moždanoga debla. Određena automatska percepcija kako se moždano deblo proteže do "međumozga" (*diencephalon*), odnosno da je njegov najkranijalniji segment *mesencephalon* ("srednji mozak"), što je odrednica koja je i najsmislenija, uzevši u obzir sve alternative. Od ovih alternativnih gledišta najzanimljivije je, kao informacija, izneseno u udžbeniku "Waldayerova anatomija čovjeka" (str. 412). Autori ovdje napominju kako se "prema jednomu drugom gledištu" moždanom deblu pribrajaju i svi ostali dijelovi koji su nastali od razvojnih osnova kranijalnog dijela kralježne moždine, tzv. bazalne i krilne (odnosno "alarne")

ploče, što bi značilo da moždanomu deblu pripada i cijeli *diencephalon*, kao i bazalni gangliji *telencephalona* (za koje je također navedeno da se klinički znaju nazivati i "gangliji moždanoga debla"). Ova "uzdužna os" moždanoga debla koju sam prethodno spomenuo, ima i svoje neuroanatomske ime jer je važna orijentacijska os za topografske odnose moždanoga debla i okolnih struktura ili same strukture unutar moždanoga debla. To je Meynertova os (nasuprot Forelovoj osi koja se proteže sagitalno kroz središte velikoga mozga, od njegova stražnjeg do njegova prednjega kraja, (dakle prateći dužu os elipse, ako promatramo veliki mozak postranično) a koja predstavlja jednako važnu orijentacijsku liniju za veliki mozak ili *cerebrum*). Meynertova os zapravo predstavlja kranijalni nastavak uzdužne osi same kralježne moždine, što je posebno vidljivo u životinja koje nemaju tako izraženu "lubanjsku kifozu" ("pregib baze lubanje", odnosno kut što ga čine gotovo okomita os kralješničkoga kanala (*canalis vertebralis*) i vodoravna os samog dna lubanje koji se nastavlja na kralješnicu (*basis cranii*, odnosno "baza lubanje"). Kod ovih životinja (npr. pas, mačka, pa čak i gorila) i sam korteks "velikoga mozga" tvori izdanak (*appendix*) na tijeku prednjega dijela kralježne moždine (prema vrhu njuške), odnosno na moždanomu deblu, te se zbog toga Meynertova i Forelova os gotovo preklapaju (između njih i dalje postoji mali kut, ovisno o izraženosti "pregiba baze lubanje").

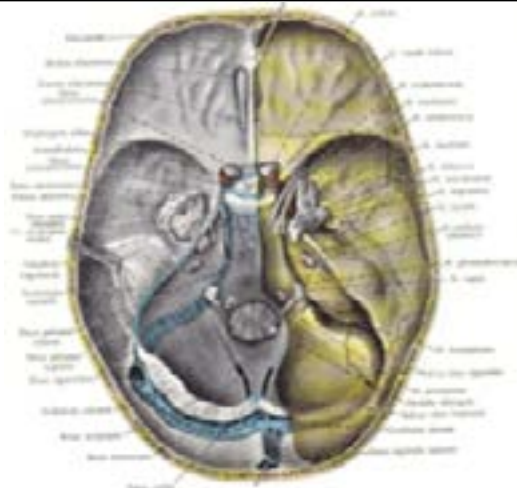
LUBANJA I "LUBANJSKA ŠUPLJINA"

Dio središnjega živčanoga sustava koji smo ovim člankom započeli proučavati i upoznavati, znatno se razlikuje od dijela koji smo već dosada poznali - kralježna moždine, koja je opisana u prethodnim člancima. Možda najupečatljivija razlika koja se čistim morfološkim opažanjem može uočiti je razlika u njihovom obliku. Za razliku od prilično tankoga stupa živčanoga tkiva (promjera oko 2 cm) kojega



Slika 1. Postranični prikaz lubanjske šupljine (cavitas cranialis) koju omeđuje svod lubanje (calvaria) te lubanjska osnovica (basis cranii). Desni dio svoda lubanje je uklonjen što omogućuje vidljivost dvosloja tvrde moždane ovojnice (dura mater) koji dijele lubanjsku šupljinu. Vertikalni dvosloj se naziva "moždani srp" (falx cerebri), a dijeli dvije hemisfere velikoga mozga, dok se pokrov stražnje lubanjske jame (fossa cranii posterior) čija dva krila završavaju na piramidama sljepoočne kosti (pyramides ossis temporalis) poput šatora pružaju od stražnjega kraja moždanoga srpa nazivaju tentorium cerebelli. U prostoru između dvosloja i njihova hvatišta na kost te u njihovim slobodnim rubovima mogu se vidjeti venski sinusi intrakranijalnoga prostora (sinus craniales). Tursko sedlo (sella turcica), koštana udubina u kojoj leži hipofiza (hypophysis, glandula pituitaria) čini prednje hvatište oba krila tentorija. (Preuzeto iz Sinelnikov, 1983.)

čini medulla spinalis, ovaj dio živčanoga sustava ima nepravilan oblik i mnogo veći volumen. Jasno je da su se i okolne anatomske strukture morale prilagoditi takvim promjenama. Postoji gledište prema kojemu su se dijelovi kralježaka evolucijski prilagodili ovim novim odnosima, tako da su se prema površini tijela (dakle, prema vanjskom svijetu) okrenuti lukovi kralježaka (arcus vertebrae) međusobno stopili u tanku i konveksnu koštanu kupolu koja oblikuje tzv. svod lubanje (calvaria), dok su se prema unutrašnjosti tijela usmjereni trupovi kralježaka (corpus vertebrae) ovom promjenom međusobno zgusnuli u deblju koštanu ploču koja čini tzv. bazu lubanje (basis cranii) (slika 1., 2.) I dok je relativno homogena tanka koštana kupola lubanjskoga svoda (calvaria) ostala zadržana prema vanjskome svijetu, baz lubanje (Basis cranii) se oblikovala kao koštana ploča sastavljena od dijelova vrlo nejednolike debljine i vertikalne razine sa brojnim otvorima i dubokim pukotinama (fissurae) koje su oblikovali prema unutrašnjosti tijela rastući moždani živci (nervi craniales). Ova "lubanjska osnovica" sadržava otvore kroz koje prolaze moždani živci i krvne žile, a koji su vidljivi na slici 2. Detaljniju građu i sadržaj ovih otvora ćemo promotriti kasnije, pri opisu intrakranijalnog ("unutar-lubanjskog") toka



Slika 2. Prikaz gornje površine lubanjske osnovice (basis cranii). Desni dio pokrova tvrde moždane ovojnice (dura mater) je otklonjen kako bi bila vidljiva koštana osnova tri lubanjske jame: fossa cranii anterior, fossa cranii media i fossa cranii posterior. Stražnja lubanjska jama je najdublja te se u njoj nalaze moždano deblo (truncus encephalicus) i mali mozak (cerebellum), kao i izlazišta moždanih živaca (nervi craniales), kojih ima dvanaest (dvanaest parova, I – XII). Na lijevoj površini mogu se vidjeti otvoreni sinusi tvrde moždane ovojnice (sinus durae matris) u hvatištu tentorija (tentorium cerebelli). Vidljiva su i mjesta izlazišta moždanih živaca iz lubanjske šupljine (cavitas cranialis) kroz specifične otvore (foramina) i pukotine (fissurae) na lubanjskoj osnovici. U velikomu zatiljnomu otvoru (foramen occipitale magnum) vidljiv je horizontalni presjek kroz prijelaz između kralješnične moždine i moždanoga debla. Od njegove prednje granice nastavlja se prema naprijed i gore kosa koštana pločica clivus na kojoj leži moždano deblo. Tursko sedlo (sella turcica), u koje leži hipofiza (hypophysis, glandula pituitaria) čini prednju granicu klivusa te samo središte srednje lubanjske jame (Preuzeto iz Sinelnikov, 1983.)

moždanih živaca i određenih veoma bitnih krvnih žila i njihovih spletova.

MOŽDANO DEBLO

Moždano deblo (truncus encephalicus sive truncus cerebri), najstariji je dio ljudskoga mozga (encephalon), dužine samo oko 10 cm. Ono sadržava najprimitivnije živčane strukture, koje su ujedno i nužne za održavanje života. Ove strukture se nalaze u obliku dubokih skupina neurona (tzv. "jezgara") unutar tkiva moždanoga debla koje oblikuju i tri njegova sastavna vertikalna dijela: prednji dio (basis), srednji (tegmen-tum) i stražnji ili krovni dio (tectum). Većina ovih jezgara je smještena u tegmentumu gdje čini tzv. "retikularnu formaciju" (formatio reticularis), trodimenzionalnu mrežu živčanoga tkiva koje dobro predstavlja zanimljivost i složenost ove, kao i svih "rostralnih", viših moždanih struktura: u njoj su klasična siva i bijela tvar "pomiješane", te čine pravo funkcionalno živčano središte sa svojim vitalnim zadaćama, na granici i spojištu gornjih i donjih, "uzlaznih" i "silaznih" puteva središnjega živčanoga sustava.

Unatoč ovoj važnosti koju ono ima, moždano deblo se može morfološki vrlo jasno podijeliti - ako promatramo njegovu prednju stranu ili središnji prikaz (slika 3., 4.): njegov donji dio čini produljena moždina (medulla oblongata), rostralni nastavak kralježne moždine, središnji dio tvori izbočeni "most" (pons), a najrostralniji dio srednji mozak. Ova prednja ili trbušna strana moždanoga debla leži na prednjemu produžetku velikoga zatiljnoga otvora (foramen occipitale magnum), kosoj glatkoj koštanoj ploči zvanom clivus koja se proteže rostralno u središnjoj liniji do stražnjega omeđenja "turskoga sedla" (sella turcica) (slika 1, 2.), koje se nalazi u središtu baze lubanje (basis cranii), također kao središte srednje lubanjske jame (fossa cranii media). Ovakav "ležeći" položaj prednje stijenke moždanoga debla na klivusu ima veliko kliničko značenje jer ovdje prolazi jedna od dvije glavne arterije koje opskrbljuju mozak - arteria basilaris (koja ustvari predstavlja spojište dvije arteriae vertebrales) (slika 5.) koje prolaze kroz bočne vertikalne otvore na vratnim kralješcima do foramen magnum, te se u razini donjeg ruba mosta spajaju u jedno za-



Slika 3. Mediosagitalni presjek (presjek kroz središnju vertikalanu ravninu) cijeloga mozga (encephalon). Vide se tri uzdužne zone moždanoga debla (truncus encephalicus): Prednja basis, središnja tegmentum i stražnja tectum.).

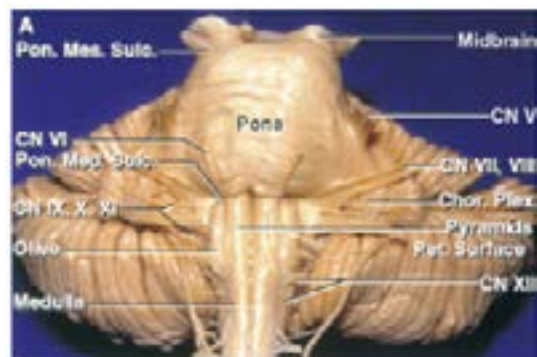
(Preuzeto iz Sinelnikov, 1983.)

jedničko glavno deblo. Klinička važnost ovakvog "stiješnjenog" odnosa bazilarne arterije proizlazi iz teške kirurške dostupnosti ovome području, koje sadržava i potpuno nepristupačne segmente.

Stražnju stranu moždanoga debla oblikuje fossa rhomboidea, "rombična udubina", koja čini dno četvrte moždane komore (ventriculus quartus) (slika 6.). Ovo područje pripada moždanome deblu (zato se anatomski opisuje s njegovom građom), i to njegovom medularnom i pontinom dijelu. Rombična udubina prilično je zanimljivo anatomsko područje moždanoga debla. Ovdje postaju vidljiva površinska izbočenja jezgara i dijelova moždanih živaca koje se nalaze

dublje u moždanomu deblu i nekih drugih njegovih jezgara. Sa tri uzdužna žlijeba (sulci), ova udubina je omeđena u dvije uzdužne regije: parne središnje (paramedijane), koje se zovu eminentia mediana, "središnja izbočina", i parne bočne, koje se zovu area vestibularis, "područja za ravnotežu". Dvije izdužene vertikalne izbočine, eminentiae maedianae, omeđuju središnji žlijeb, sulcus medianus (koji je rostralni nastavak stražnjega središnjega žlijeba kralježne moždine, sulcus medianus posterior), a svaka eminentia mediana je bočno odijeljena kosim nepravilnim žlijebom, "graničnim žlijebom" (sulcus limitans), od istostrane area vestibularis. Ovaj posljednji žlijeb na svojem kaudalnom i kranijalnom kraju dolazi u kontakt sa malom udubinom, rostralno sa fovea superior, a kaudalno sa fovea inferior, koje mogu poslužiti kao orijentacijske točke za opis ostalih tvorbi.

Eminentia mediana je ukupni naziv niza vertikalno smještenih izbočenja, koja se međusobno razlikuju. Najrostralniji je colliculus facialis u području mosta, ispod kojega se nalazi uzlazni luk nervus facialis i dublje, jezgra "živca odmicača oka" (nucleus nervi abducentis). Ova jezgra u gornjemu području rombične udubine postaje veoma široka i sulcus limitans pored nje tvori bočno omeđenje cijele udubine. Ispod nje se nalazi trokutasto izbočenje (trigonum nervi hypoglossi) ispod kojega je jezgra "podjezičnoga živca" (nucleus nervi hypoglossi). Kaudalno i bočno od ove jezgre nalazi se i drugi, tamniji trokut rombične udubine (trigonum nervi vagi) ispod kojega je stražnja jezgra desetog moždanoga živca, nucleus dorsalis nervi vagi. U samom dnu rombične udubine je maleno izduženo područje koje je zbog toga nazvano "najzadnje" (area postrema), a zajedno sa ostalim dijelovima izbočine, eminentia mediana joj daje izgled "pera za pisanje" (calamus scriptorius). Iznad trokutastog po-



Slika 4. Prednja površina moždanoga debla (truncus encephalicus) i maloga mozga (cerebellum), na preparatu pripremljenom posebnim metodama konzervacije plastikom. Jasno je vidljiva produljena moždina (medulla oblongata) sa središnjim izbočinama piramidama (pyramidae) te bočnim izbočinama nalik na masline (olivae). (Preuzeto iz Rhoton, 2000.)

dručja podjezičnoga živca od središnjega žlijeba se bočno širi po jedna skupina bijelih površinskih niti prema "lateralnom rukavcu" četvrte komore (recessus lateralis), koje se ukupno nazivaju striae medullaris, a njihov gornji rub čini horizontalno središte (najširi dio) ove komore.

Area vestibularis je dobila naziv po tome što se ispod nje nalaze tzv. "vestibularne jezgre" (nuclei vestibulares). U najrostralnijemu dijelu ovoga područja nalazi se i tzv. locus coeruleus, područje prepoznatljivo po svojoj plavičastoj boji koja prosijava kroz dno četvrte komore, a koja potječe od pigmentiranih neurona ispod njega. Također u ovome se području nalazi i tzv. "akustička jezgra" koju čini jezgra i početni dio kohlearnoga živca, koji zajedno sa vestibularnim živcem tvori osmi moždani živac, nervus vestibulocochlearis. Rombni oblik toj rombičnoj udubini, daju njezina bočna omeđenja koja tvore gornji i donji kraci maloga mozga (pedunculi cerebellares superiores et inferiores, mn.) Gornji kraci, koji izlaze iz maloga mozga prema višim centrima oblikuju omeđenje gornjega dijela ove udubine, dok donji kraci čine donje omeđenje na svom putu rostralno prema malome mozgu. Treći ili središnji kraci maloga mozga, pedunculi cerebellares medii, koji se protežu horizontalno, nisu u kontaktu sa rombičnom udubinom jer ih od nje razdvajaju gornji i donji kraci, ali tvore bočne dijelove mosta prolazeći prema prednjoj površini debla u kut između prednjih površina maloga mozga i mosta (angulus pontocerebellaris) Zbog toga su ovi kraci i dobili naziv "drške mosta" (brachium pontis) (slika 4, 5.)

Svaki dio moždanoga debla ima specifične značajke



Slika 5. Donja površina cjelokupnoga mozga (encephalon) sa prikazom vidljivih arterija. Dvije vertebralne arterije (arteriae vertebrales) svojim spajanjem na prednjoj površini moždanoga debla čine bazilarnu arteriju (arteria basillaris), koja se daje glavne horizontalne grane za mali mozak. (Preuzeto iz Sinelnikov, 1983.)

prednje i stražnje površine po kojima je prepoznatljiv. Ove dijelove međusobno odjeljuju horizontalni žlijebovi na rostralnoj i kaudalnoj granici ispupčenja mosta, od kojih gornji (sulcus pontomesencephalicus) odjeljuje pons i mesencephalon, a donji (sulcus pontomedullaris) odjeljuje pons i produljenu moždinu (medulla oblongata) (slika 4).

Najkaudalniji dio, produljena moždina (medulla oblongata) ima vrlo prepoznatljiva obilježja na svakoj svojoj površini (slika 4.) Prednju površinu medule (slika 4.) čine četiri izbočine koje jasno omeđuju žlijebove između njih. To su središnje piramide (pyramis medullae oblongatae, jd.), koje omeđuju prednji središnji žlijeb (sulcus medianus anterior). Kaudalno od piramida nastavljaju se debeli snopovi bijelih vlakana koji odgovaraju prednjim (ventralnim) rogovima kralježne moždine (cornu anterior sive ventralis,) a predstavljaju debela silazna vlakna tzv. "kortikospinalnoga puta" (tractus corticospinalus) koji je glavni motorički put između moždane kore (cortex cerebri) i kralježne moždine. Više od 80% vlakana ovim putem prelazi na suprotnu stranu moždine kako bi kontroliralo pokrete suprotne (kontralateralne) strane tijela. To je uočljivo malo kaudalnije od piramida, kao prekid kontinuiteta prednjega žlijeba (sulcus medianus anterior), a naziva se "križanje piramida" (decussatio pyramidum). Prednji središnji žlijeb se nastavlja ispod ove razine kao prednja središnja pukitina kralježne moždine (fissura mediana anterior). Izbočine koje se nalaze pored piramida nazivaju se olive (oliva, jd.), koje skrivaju pod svojom površinom donju olivarnu jezgru (nucleus olivaris inferior). Između ove dvije izbočine, u dva žlijeba koji omeđuju prednju i stražnju površinu svake olive (sulcus preolivaris et sulcus postolivaris), prolaze korijenska vlakna (fila radicularia, eng. rootlets), četiri najdonja moždana živca (slika 4.). U preolivarnom žlijebu polazi XII moždani živac, podjezični živac (nervus hypoglossus), dok u postolivarnom žlijebu polaze preostala tri (IX., X. i XI.) moždana živca (nervus glossopharyngeus - jezično-ždrijelni živac, nervus vagus - živac lotalica i nervus accessorius - akcesorni, "dodatni" živac). Olive ujedno čine i bočnu površinu debla.

Stražnja površina moždanoga debla je također prepoznatljiva i po četiri kvržice, ali manje i prema funkciji osjetne nasuprot prednjima. Središnje dvije nazivaju se "gracilne kvržice" (tuberculum gracilis) a bočne dvije "čunjaste kvržice" (tuberculum cuneatum,) Gracilne kvržice su površinska izbočina gracilne jezgre (nucleus gracilis) u kojoj osjetni gracilni snop, (fasciculus gracilis) stražnjih rogov kralježne moždine (funiculus posterior sive dorsalis),

međusobno omeđuju stražnji središnji žlijeb (sulcus medianus posterior) koji se kaudalno nastavlja u istoimeni žlijeb na kralješničnoj moždini. Čunjaste kvržice skrivaju “čunjastu jezgru” (nucleus cuneatus) koja čini odredište istoimenoga osjetnoga snopa kralježne moždine (fasciculus cuneatus).

Rostralno se produljena moždina nastavlja u “most” (pons) koji je u bliskom odnosu sa malim mozgom (slika 4., 6.) Gornju i donju granicu mosta čine dvije pojedinačne udubine, gornji i donji “slijepi otvor” (foramen caecum superius et inferius). Ovi otvori se bočno nastavljaju u brazde koje odjeljuju ispupčenje mosta i moždano deblo, donju brazdu (sulcus pontomedullaris) iz koje polaze VI. moždani živci (nervus abducens, VI) te gornju brazdu (sulcus pontomesencephalicus) iz koje izlaze III. moždani živci, “pokretači oka” (nervus oculomotorius,). Bočno se ispupčeni “truh” mosta nastavlja u uske srednje krakove maloga mozga (pedunculi cerebellares medii ili brachium pontis, jd.) one krakove koji završavaju u kutu između prednje površine maloga mozga i ispupčenja mosta (angulus pontocerebellaris). Sam most je prilično homogeno područje na kojemu u gornjem bočnom dijelu izlaze i debeli korijeni petoga moždanoga živca (nervus trigeminus, V), a most na sredini sadrži i širok vertikalni žlijeb koji je posljedica uskog odnosa

sa bazilarnom arterijom (arteria basilaris) čija prednja površina leži na klivusu (clivus). Stražnju površinu mosta (slika 6.) čini fossa rhomboidea, iznad koje, na granici sa srednjim mozgom (mesencephalon) izlazi jedini moždani živac čije je izlazište smješteno na stražnjoj površini moždine – IV. moždani živac (nervus trochlearis – naziv prema “trochlea”, maloj koštanoj izbočini na koštanom omeđenju očne jabučice).

Iznad trohlearnoga živca (IV) nalaze se četiri kvržice složene kao gorinji i donji par koje čine tectum (tzv. “krovnu ploču”) srednjega mozga. Zbog svojega specifičnoga izgleda ova krovna ploča srednjega mozga naziva se “četveroblizanačna ploča” ili “dvooblizanačna ploča” (lamina quadrigemina sive lamina bigemina). Donje kvržice (colliculi inferiores) dio su slušnog refleksnog sustava, a gornje (colliculi superiores) su dio vidnog sustava u skladu sa vertikalnim smještajem očiju i oba uha na licu. Iznad ove pločice nalazi se još jedna kvržica, medicinski još uvijek prilično tajnovita epifiza ili pinealno tijelo (epiphysis sive corpus pineale), koja pripada međumozgu (diencephalon). Prednja površina srednjega mozga (slika 4.), između polazišta trećih moždanih živaca sadrži mjesto prolaska mnogih malih krvnih žila, tzv. “donja prošupljena tvar” (substantia perforata inferior). Pored nje se koso i rostralno pružaju dva debela kraka velikoga mozga (pedunculi cerebellares, mn.) Rostralno omeđenje prednje strane cijeloga srednjega mozga čini “moždani dio” vidnoga živca koji se naziva “vidni put” (tractus opticus - za razliku od samoga živca nazvanog nervus opticus) (slika 2.)

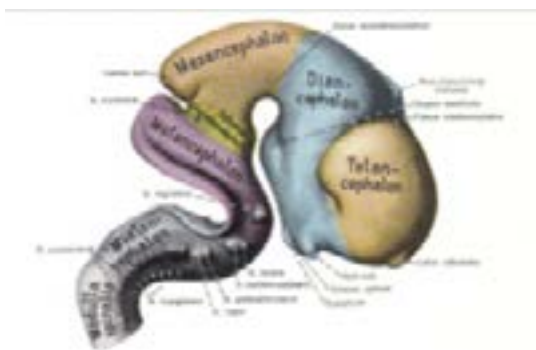


Slika 6. Uvećani prikaz stražnje površine moždanoga debla koji prikazuje specifičan izgled rombične udubine (fossa rhomboidea), koja čini dno četvrte moždane komore (ventriculus quartus). (Preuzeto iz Rhoton, 2000.)

RAZVOJ MOŽDANOGA DEBLA

Moždano deblo razvija se iz dva donja moždana mjehurića, rombičnoga (rhombencephalon) i mjehurića srednjega mozga. Cijeli živčani sustav razvija se iz neuralne cijevi, koja se prema svojim derivatima i svome položaju u tijelu može podijeliti na osnovu kralježne moždine koja leži u kralježnom kanalu (canalis vertebralis) te na svoj kranijalni dio (koji leži u osnovi glave fetusa), smješten unutar lubanjske šupljine (intrakranijalno). Ovom posljednjem, kranijalnom dijelu neuralne cijevi, se tijekom razvoja volumen povećava te se savija zbog nedostatnoga prostora za njegov sve veći volumen u ograničenomu intrakranijalnomu prostoru. Kao posljedica savijanja i nejednakog volumena njegovih pojedinih dijelova, njegov razvoj može pratiti u kasnije odgovarajuće dijelove mozga. Njegov najkaudalniji dio ima oblik vrećastoga proširenja i zbog toga se naziva “rombični mozak

(rhombencephalon – naziv opisuje njegov približan oblik). Iznad njega se definira tzv. "srednji mozak" (mesencephalon), uski dio koji se nalazi na pregibu i čini kratki prijelaz iz rombičnoga mozga u "prednji mozak" (prosencephalon), najrostralniji i najveći dio osnove mozga (encephalon). Prosencephalon se u daljnjem razvoju razdvaja na dva dijela, središnji "međumozak" (diencephalon), te njemu bočne i rostralnije osnove hemisfera velikoga mozga koje zajedno čine tzv. "krajnji mozak" (telencephalon, grč. telos = kraj). Osnove moždanih polutki kod primata posve prerastu središnji međumozak, pa zbog toga veliki mozak ima karakterističan vanjski izgled površine polutki, dok diencephalon ostaje skriven u unutrašnjosti koju omeđuju ove polutke. Rhombencephalon se također podijeli na kaudalni dio, nastavak osnove kralješnične moždine, koji se zbog svoje anatomske sličnosti sa kralješničnom moždinom naziva myelencephalon i na dio koji se naziva metencephalon i koji se rostralno nastavlja na myelencephalon. Mesencephalon se ne dijeli u dodatne dijelove, već ostaje uski spojni dio rombičnoga mozga i međumozga. Šupljine ovih "moždanih mjehurića" tijekom tih promjena također se razvijaju u osnovu unutarnjega likvorskoga sustava (sustav moždanih komora), koji u području rombičnoga mozga čini četvrta moždana komora (ventriculus quartus), zatim "moždani ili Sylvijev akvedukt" u području srednjega mozga (aque-



Slika 7. Posve diferencirana neuralna cijev ljudskoga embrija. Vide se njezini specifični dijelovi: myelencephalon i metencephalon koji pripadaju rombičnomu mozgu (rhombencephalon), srednji mozak (mesencephalon) te diencephalon i početni stadij razvoja moždanih polutki (telencephalon), koji zajedno čine prednji mozak (prosencephalon). (Preuzeto iz Sinelnikov, 1983.)

ductus mesencephali Sylvii – tako nazvan zbog svojega vrlo uskog, lučnoga toka), treću moždanu komoru (ventriculus tertius) u području međumozga te dvije bočne moždane komore (ventriculi laterales) koje daju volumen hemisferama velikoga mozga. Iz rombičnoga mozga nastaje produljena moždina (medulla oblongata) i most (pons), dok iz njemu rostralnijega

mjehurića nastaje srednji mozak. Promjene koje su prisutne u razvoju ovoga dijela neuralne cijevi nasuprot razvoju kralješnične moždine, objašnjavaju i njegov specifičan izgled.

Dok kralježna moždina zadržava prvotni "cjevasti" izgled neuralne cijevi, ova cijev se u području moždanoga debla "rastvori poput knjige", i to u stražnjoj središnjoj liniji, tako da stražnji dijelovi cijevi koji omeđuju ovu liniju postanu bočni dijelovi moždanoga debla. Rastvoreni canalis centralis kralježne moždine postaje na taj način ravna površina, koja oblikuje rombičnu udubinu (fossa rhomboidea). Ovo "rastvaranje" neuralne cijevi također je važno jer sivu tvar kralješnične moždine, koja je posve odvojena od površine, dovodi u površinski smještaj i to u karakterističnom "inverznom" smislu tako da oblikuje površinske jezgre moždanih živaca vidljive u rombičnoj udubini.

ZAKLJUČAK

Moždano deblo je veoma važan i složen dio središnjega živčanoga sustava čija se važnost ogleđa u mnogim područjima. U tijelu se nalazi u stražnjoj lubanjskoj jami ispod tentorija maloga mozga. Jasna predodžba o anatomskej kompleksnosti toga područja i njegovoj kliničkoj važnosti omogućuje i pravu predodžbu o važnosti njegova poznavanja. U ovoj predodžbi najznačajnija su tri dijela moždanoga debla, smještaj rombične udubine na njegovoj stražnjoj površini, njegov bliski odnos sa malim mozgom te početni tok svih moždanih živaca koji izlaze iz moždanoga debla u kutu između prednje površine maloga mozga i moždanoga debla.

Zahvaljujem se svim čitateljima koji su odvojili vrijeme i pozornost za čitanje i ovoga članka i nadam se kako ćemo u sljedećemu broju i nastaviti zajedno produbljivati naša znanja iz fascinantnog područja neuroanatomije čovjeka!

Popis literature:

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A (2007) Anatomija čovjeka, Drugo izdanje, Zagreb, Republika Hrvatska, Medicinska naklada.
2. Anderhuber F, Fanghanel J, Nitsch R, Pera F (2009) Waldeyerova anatomija čovjeka, Sedamnaesto njemačko izdanje, Prvo hrvatsko izdanje, Zagreb, Republika Hrvatska (p: 412), Golden marketing – Tehnička knjiga.
3. Judaš M, Kostović I (1997) Temelji neuroznanosti, Prvo izdanje, Zagreb, Hrvatska, MD.
4. Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M (2000) Principles of Neural Science, Četvrto izdanje, New York, Sjedinjene Američke Države, McGraw-Hill.
5. Netter F H, Craig J A, Perkins J, Hansen J T, Koepfen B M (2002) Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology – Selections from the Netter collection of Medical Illustrations, Posebno izdanje, New York, Sjedinjene Američke Države, Icon Custom Communications.
6. Sinelnikov R D (1983) Atlas anatomije čovjeka, Treći svezak: Znanost o živčanom sustavu, osjetnim organima i endokrinim žlijezdama, Peto izdanje, Moskva, Savez Socijalističkih Sovjetskih Republika, Medicina.
7. Kahle, W (2008) Uvod, Evolucija mozga. U: Ivan Vinter (Urednik hrvatskoga izdanja), Priručni anatomske atlas u tri sveska, Treći svezak: Živčani sustav i osjetila (Osmo izdanje), Zagreb, Republika Hrvatska, Medicinska naklada.
8. Fix, J D (2000) High-Yield Neuroanatomy, Drugo izdanje, Philadelphia, Sjedinjene Američke države, Lippincott Williams & Wilkins.
9. Rhoton, A L (2000) The Posterior Cranial Fossa Microsurgical Anatomy Neurosurgery 47: S7 – S27 ; S93 – S12
10. Sadler T W (2012) Chapter 18: Central Nervous system. U Sadler T W, Langman's Medical Embriology, (12th Edition, pp 287 – 320), Baltimore, United States of America, Lippincott Williams & Wilkins