

## ПРАЋЕЊЕ И УТИЦАЈ ДИНАМИКЕ ПРОМЕНА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА У ЛИКВОРУ КОД АКУТНОГ ИНФАРКТА МОЗГА

Чолић С.<sup>1</sup>, Штернић Н.<sup>2</sup>, Мирић Д.<sup>3</sup>, Трајковић Г.<sup>4</sup>, Смилић Ј.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Клиника за неурологију и психијатрију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица.

<sup>2</sup>Институт за неурологију, Медицински факултет Београд

<sup>3</sup>Институт за биохемију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица.

<sup>4</sup>Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Београд

<sup>5</sup>Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## THE FOLLOW UP STUDY AND DYNAMICS OF THE CHANGES IN LIQUOR CONCENTRATION OF THE SEROTONIN AND EPINEPHRINE IN ACUTE CEREBRAL INFARCT

Чолић С.<sup>1</sup>, Штернић Н.<sup>2</sup>, Мирић Д.<sup>3</sup>, Трајковић Г.<sup>4</sup>, Смилић Ј.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Neurology and Psychiatry Clinic, Medical College Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Neurology Institute Medical College Beograd

<sup>3</sup>Biochemistry Institute, Medical College Priština

<sup>4</sup>Institute for Medical Statistics and Informatics, Medical College Beograd

<sup>5</sup>Internal Clinic, Medical College Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

It is obvious that outcome of the cerebral ischemia depends on many of the metabolic reactions that accompany circulatory disturbance, and forcing neurochemical changes on the cellular level. Cerebral ischemia accompany changes in the neurotransmitters from the group of the biogenic amines, that influence a great deal whole chain of reactions that lead cell to ultimate death. This processes ease up an enables distribution of the cascade reaction<sup>66</sup> in ischemia leisure. To this should be added the fact, that cerebral infarct is followed with selective disturbance on hematoencephal level for monoamines.<sup>64</sup> It is obvious that cerebral infarct involves changes in metabolism of the central neurotransmitters. This changes could have either short or long term consequences on the ischemic process outcome. Therefore our aim in this study was to investigate the influence of the biogenic amines, serotonin and epinephrine as possible markers in estimation of the neural damage, outcome of the ischemic cerebral stroke and clinical presentation throughout correlation in changes of their concentration in liquor. Investigation included 40 patients on hospital treatment on Neurology Clinic of the CHC Pristina. During the follow up study, we estimated changes in concentration levels of the serotonin and epinephrine in liquor throughout different time intervals, correlating to the neurology status, encountering neuroradiology methods CT and MR-of the brain, as a criteria in diagnosing acute ischemic cerebral stroke.

**Key words:** Serotonin, Norepinephrine, Brain stroke

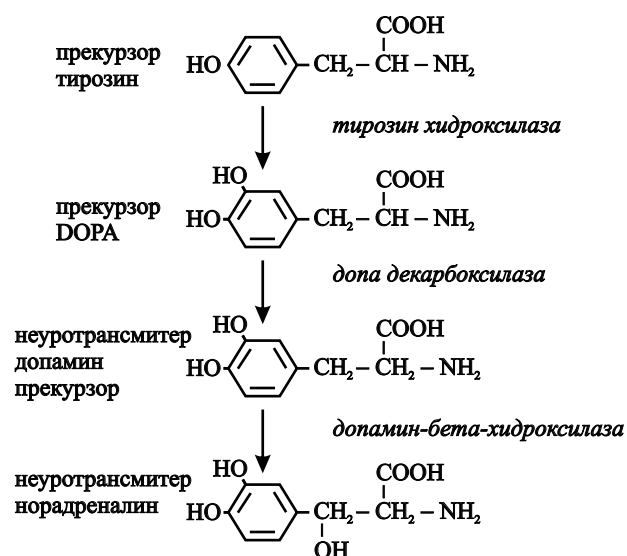
### САЖЕТАК

Јасно је да ток и исход исхемије мозга зависи од метаболичких реакција које прате поремећај циркулације, односно неурохемијских промена на целуларном и субцелуларном нивоу. У исхемији мозга долази до промена неуротрансмитера из групе биогених амина, који имају великог удела у комплексу реакција које ћелију воде у смрт. Ови процеси олакшавају и омогућавају ширење исхемичне каскадне реакције. (1). Овоме треба додати и чињеницу да у инфаркту мозга долази и до селективног поремећаја хематоенцефалне баријере за моноамине.(2). Очигледно је да је инфаркт мозга праћен променама метаболизма централних неуротрансмитера. Ове промене могу имати краткотрајни или дуготрајни ефекат на исход исхемичког процеса. Стога смо у овом раду за циљ поставили испитивање утицаја биогених амина, серотонина и норадреналина, као могућих показатеља у процени неуроналне оштете, исхода исхемијског možданог удара, те утицаја на развој клиничке слике кроз корелацију промена њихових концентрација у ликвору. Истраживање је обухватило 40 пацијената са акутним инфарктом мозга, лечених хоспитално на Клиници за неурологију КБЦ-Приштина. Током истраживања праћене су промене концентрацијских вредности серотонина и норадреналина у ликвору у различитим временским интервалима, уз корелацију са неуролошким налазом, и уз примењене неурофизиолошке методе ЦТ и МР-мозга, као критеријум за дијагностиковање акутног исхемијског možданог удара.

**Кључне речи:** Серотонин, Норадреналин, Мождани удар.

## УВОД

По дефиницији Светске Здравствене Организације мождани удар представља акутну неуролошку дисфункцију васкуларног порекла са изненадним почетком и брзим развојем неуролошких симптома (унутар неколико саги) који одговарају захваћеним арима мозга (3). Мождани удар погађа углавном особе старијег животног доба, са инциденцом која расте и специфичном стопом морталитета која се након 55. година живота удвостручава на сваких 10 година старења. Међутим, иако је мождани удар, углавном болест старије популације, око трећине оболелих од можданог удара је млађе од 65 година. Катехоламини (допамин и норадреналин) су биогени амини који садрже 3, 4-хидрокси фенил или катехол језгро, називају се катехоламинима и представљају деривате 3,4-дихидрокси-фенилаланина. Три најраспрострањенија су допамин (ДА), норадреналин (НА) и адреналин. Катехоламини потичу од аминокиселине тирозина, која се под каталигичким дејством тирозин хидроксилазе оксидује у Л-дихидроксифенилаланин (ДОПА). Декарбоксилаза ароматичних аминокиселина преводи ДОПА у ДА, који се под дејством ДА-бета хидроксилазе оксидише у НА, а затим метилише под утицајем фенилтеаноламин-*n*-метилтранс-феразе у адреналин. Извор метил групе је С-аденозин метионин. (4)



Слика 1. - Биосинтеза катехоламина. Механизам негативне инхибиције финалним производом.

Тирозин хидроксилаза је кључни регулациони ензим биосинтезе катехоламина (слика 4). Овај ензим, као и ДА-бета-хидроксилаза, захтева кисеоник, што значи да је синтеза катехоламина инхибирана у аноксији, хипоксији и исхемији. (4). Поред пражњења енергетских резерви и немогућности ресинтезе АТП, затим поремећаја хомеостазе за Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> и неконтролисано ослобађање биогених амина (катехоламина и серотонина) доприноси тежини и прогресији исхемичког оштећења. (4). Неуротрансмитери бивају ослобођени

током исхемијског процеса у ванћелијски простор мозга или након тога. (5)

ДА и НА се масивно ослобађају у екстрацелуларни простор већ након 2 минута исхемије упоредо са наглим порастом ванћелијских концентрација K<sup>+</sup>, док се ослобађање 5-ХТ одиграва нешто касније, што указује на то да су серотонинергички механизми мање осетљиви према дејству исхемије. (6). Сумарно, пролазно повећање екстрацелуларне концентрације биогених амина је последица: 1-повећаног ослобађања моноамина из неурона и околног оштећеног ткива; 2-поремећеног преузимања од стране неурона и глија ћелија; 3-смањене разградње амина; 4-смањења уклањања амина из екстрацелуларног простора; 5-пролазних селективних поремећаја крвно-мождане баријере за аminer и следственог повећања преласка ових молекула из системске циркулације у ткиво мозга (4). Ликвор или цереброспинална течност - флуид (ЦСФ) јесте безбојна и безмирисна течност која испуњава мождане коморе и субарахноидни простор у лобањској дупљи и спиналном каналу. (7). Ликвор углавном настаје активном секрецијом и филтрацијом на нивоу хориоидног плексуса латералних комора. (8). Разлика састава цереброспиналне течности и ултрафилтрата плазме јасно указује да је секреција ликвора активни процес. У ликвору, у односу на серум, постоји мања концентрација K, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, глукозе, аминокиселина, моноамина, глутамина, имуноглобулина и др., у односу на веће концентрације Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и Mg<sup>2+</sup>. С обзиром на важну улогу ликвора у одржавању хомеостазе, концентрације материја унутар њега су веома прецизно регулисане, при чему овако стабилан састав остаје и поред постојања значајних флукуација плазмних конституената (калијум у ликвору задржава концентрацију од 2-4 ммол и када су вредности калијума у плазми од 1 до 2 ммол). (9).

Један од најефикаснијих механизма, који од промена у крви штити ову хемијски уско дефинисану средину, је постојање крвно-мождане баријере. (10, 11, 12). Она представља функционални појам којим се означава селективна пропустљивост можданих капилара, чији структурални супстрат чине: континуирани ендотел, скоро непропустљиве тесне везе ('tight junction'), мали број пиноцитних везикула, завршне ножице астроцита и ензимски систем који у ендотелним ћелијама разграђује поједине супстанце. (13). У ЦСФ-у код исхемије мозга се могу наћи вишеструко повишене концентрације лактата и пирувата. (10,12,14.). Као последица немогућности преузимања у условима повећаног стварања неуротрансмитера долази до повећања њихових концентрација у ликвору, при чему се посебно потенцира измена садржаја серотонина. (12,15). Од посебног значаја за поремећај циркулације су и компоненте кининско-каликреинског система, које се такође налазе у повећаним концентрацијама у раним фазама исхемије. (12).

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се утврди промена концентрације моноамина; динамика њихове промене у ликвору у односу на време узимања узорка у првих 24

часа и 10-тог дана од настанка акутног инфаркта мозга; корелација тежине клиничке слике са променом концентрације катехоламина у ликвору после акутног инфаркта мозга; корелација и обим одступања концентрацијских вредности биогених амина у ликвору са исходом акутног инфаркта мозга.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Да би смо постигли циљ истраживања спровели смо методолошку експлорацију у истраживачкој групи болесника користећи два истраживачка метода:

1. Методе клиничког и лабораторијског прегледа.
2. Методе статистичке обраде добијених резултата и података.

Истраживање је спроведено на хоспитално леченим пацијентима на неуролошком одељењу Клинике за неурологију КБЦ-Приштина. Наша истраживана група састоји се од 40 болесника старосне доби између 51 и 85 година, оба пола.

Биохемијска испитивања вршена су на Институту за физиологију и Институту за биохемију Медицинског факултета у Приштини.

Болесници укључени у ово истраживање су примљени на болничко лечење после акутног насталог инфаркта мозга најраније након 3 часа од настанка инфаркта мозга, а најкасније након 24 часа од акутног инфаркта мозга. Болесници примљени на болничко лечење после 24 часа од настанка акутног инфаркта мозга нису укључивани у ово истраживање. У нултој динамичкој фази попуњавања протокола, истраживана група је подељена у 4 подгрупе, а подела је извршена у односу на време узимања ликвора (за лабораторијске претраге), протекло од настанка možданог удара током првих 24 часа. (0-6; 6-12; 12-18; 18-24). 10-тог дана хоспитализације поновљене су претраге. У ове две временске дистанце свим болесницима је узет ликвор лумбалном пункцијом, и крв за биохемијске претраге, урађен клинички неуролошки преглед, а налаз уношен по Геисмаровој скали. Свим пацијентима су спроведене неурорадиолошке визуелизационе методе (ЦТ-мозга доминантно, или МР-мозга), неурофизиолошке методе (ЕЕГ), као и кардиолошки и офталмолошки преглед. Све групе су биле хомогене што се тиче медикаментног третмана (антидемагозни, антиагрегациони уз одговарајућу симптоматску примарно кардиолошку терапију).

Узорци ликвора (скупљани стерилним епруветама и замрзавани на  $-30^{\circ}\text{C}$ ) добијени су лумбалном пункцијом (извођена у лежећем положају болесника), која је рађена при пријему болесника (у првих 24 h од настанка акутног инфаркта) и поновљена 10-тог дана хоспитализације. Крв за биохемијске претраге такође је узимана у истим поновљеним временским дистанцама. Након венепункције крв је центрифугована на 3000 обрт/мин, а серум издвајан у нове епрувете.

Визуелизација možдане инфарктне лезије вршена је допунским дијагностичким неурорадиолошким методама ЦТ (37 пацијената), МР (3 пацијента), а примењиване су 48 или више часова након настанка инфарктне лезије.

Истраживање је изведено по типу студије поновљених пресека и типу натуралистичке студије у којој је праћен природан ток болести, а у две временске тачке праћени су циљани биохемијски и клинички параметри. Примарно добијени подаци анализирани су дескриптивним статистичким методама, методама за испитивање повезаности и методама за тестирање хипотеза. Дескриптивне статистичке методе су укључивале израчунавање релативних бројева, мера централне тенденције и мера варијабилитета. Повезаност варијабилности је анализирана применом Пирсоновог коефицијента линеарне корелације. Методе за тестирање хипотеза су укључивале примену непараметарских и параметарских статистичких тестова: хи-квадрат тест, Фишеров тест тачне вероватноће, т-тест и анализа варијансе. У процесу тестирања хипотеза за ниво статистичке значајности (алфа) узето је 0.05

## РЕЗУЛТАТИ РАДА

Испитивањем је обухваћено 40 пацијената (17 жена и 23 мушкараца), жовотне доби од 51-85 година, који су лечени у периоду од две године на Клиници за неурологију. Критеријум за укључивање болесника био је акутно настали инфаркт мозга, код пацијената који су хоспитализовани током првих 24 часа од настанка инzulта. Болесници примљени на лечење након 24 часа од настанка инzulта нису укључивани у ово истраживање.

Табела 1. - Расподела испитаника према полу.

Пол	Број	%
Мушкарци	23	58
Жене	17	42
Укупно	40	100.00

У табели 1. приказана је структура пацијената према полу. Учесталост пацијената мушког пола износила је 23 (58%), а учесталост пацијената женског пола 17 (42%).

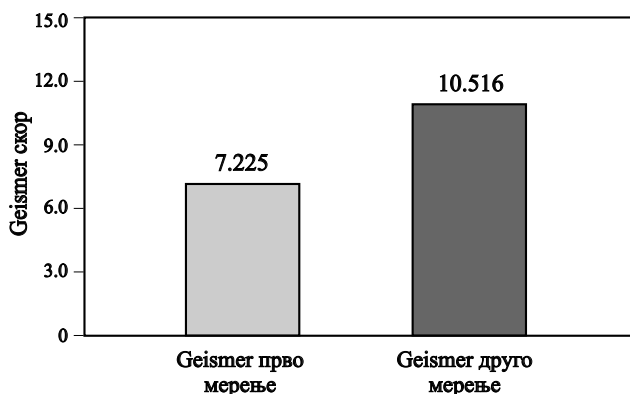
Табела 2. - Расподела испитаника према исходу.

Исход	Број	%
Преживели	31	77.50
Умрли	9	22.50
Укупно	40	100.00

У периоду од 10 дана након исхемијског инzulта, учесталост преживљавања износила је 77.5%, док је учесталост смртног исхода била 22.5% (табела 2).

Геисмар скорови су на другом мерењу статистички значајно већи у односу на прво мерење (Wilcoxon тест еквивалентних парова,  $p < 0.001$ ). На другом мерењу дошло је до значајног побољшања неуролошког

дефицита израженог Геисмаровим скором који се сходно томе повећао (графикон 1).



Графикон 1. - Geismer скорови на првом и другом мерењу.

Табела 3. - Корелација Geismer скорова са концентрацијама биогених амина у ликвору на првом мерењу (n=40).

Варијабла	r	p
СЕ прво мерење	0.304	0.057
НА прво мерење	0.101	0.535

Није нађена статистички значајна повезаност концентрације биогених амина у ликвору са Geismer скоровима на првом мерењу, мада је коефицијент корелације СЕ и Геисмар скору близу статистичке значајности (табела 3).

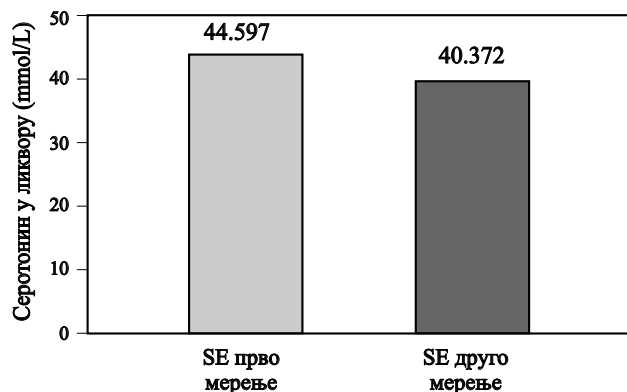
Табела 4. - Корелација Geismer скорова са концентрацијама биогених амина у ликвору на другом мерењу (n=31).

Варијабла	r	p
СЕ друго мерење	0.324	0.076
НА друго мерење	0.102	0.585

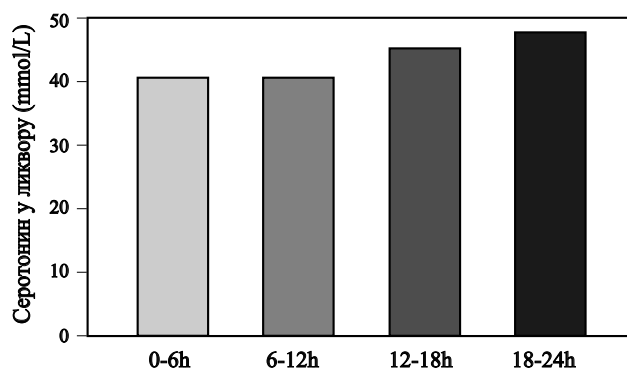
Није нађена статистички значајна повезаност концентрације биогених амина у ликвору са Геисмер скоровима на другом мерењу, мада је као и на првом мерењу, коефицијент корелације СЕ и Геисмер скору близу статистичке значајности (табела 4).

Вредности СЕ у ликвору на другом мерењу су статистички значајно мање у односу на прво мерење ( $F=60.33$ ,  $DF=1/30$ ,  $p<0.001$ ). Вредности СЕ у ликвору 10-тог дана су значајно мање у односу на вредности измерене у ликвору узетом за анализе у првих 24 h након можданог удара (графикон 2).

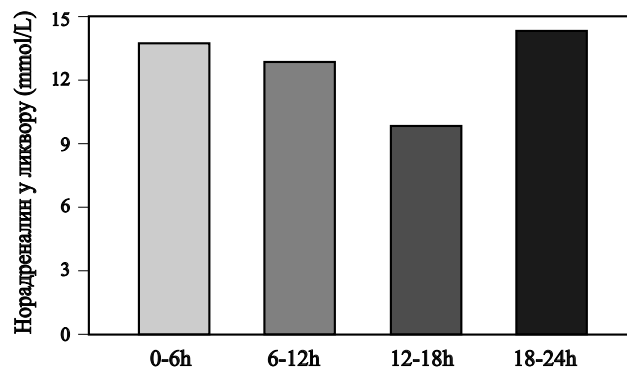
Испитаници са различитим временом одређивања биогених амина у ликвору на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији серотонина ( $F=33.29$ ,  $DF=3;36$ ,  $p<0.001$ ). Концентрација у временима од 12-18 h и 18-24 h је статистички значајно већа у односу на концентрације у временима од 0-6 h и 6-12 h (графикон 3).



Графикон 2. - Серотонин у ликвору на првом и другом мерењу.



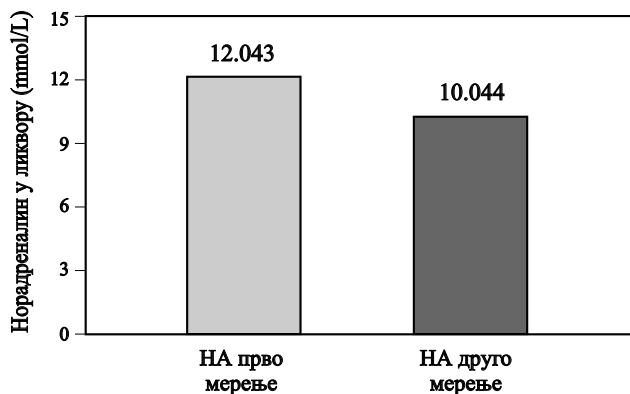
Графикон 3. - Ниво серотонина у ликвору у различитим временским интервалима



Графикон 4. - Ниво норадреналина у ликвору у различитим временским интервалима узимања ликвора на првом мерењу.

Испитаници са различитим временом одређивања биогених амина у ликвору на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији норадреналина ( $F=33.84$ ,  $DF=3;36$ ,  $P<0.001$ ). Концентрација у времену 12-18h је статистички значајно мања у односу на концентрације у временима 0-6h и 6-12h. Концентрација у времену 18-24 h је статистички значајно већа у односу на концентрације у временима 12-18 h и 0-12 h (графикон 4.).

Вредности НА у ликвору на другом мерењу су статистички значајно мање у односу на прво мерење ( $F=88.47$ ,  $DF=1/30$ ,  $p<0.001$ ). Вредности НА у ликвору 10-тог дана су значајно мање у односу на вредности измерене у ликвору узетом за анализе у првих 24 h након можданог удара (графикон 5.).



Графикон 5. - Норадреналин у ликвору на првом и другом мерењу.

Табела 5. - Вредности серотонина у ликвору на првом мерењу код испитаника са повољним и неповољним исходом.

Исход	Број	Х бар	СД	СЕ
Преживели	31	77.50	3.54	0.64
Умрли	9	22.50	3.99	1.3

Табела 6. - Вредности норадреналина у ликвору на првом мерењу код испитаника са повољним и неповољним исходом.

Исход	Број	Х бар	СД
Преживели	31	12.49	1.81
Умрли	9	14.06	2.16

T-Value = -2.19; P-Value = 0.034; DF = 38

Између испитаника са повољним и неповољним исходом не постоји статистички значајна разлика према вредности серотонина у ликвору на првом мерењу ( $t=1.93$ ,  $DF=38$ ,  $p=0.061$ ). (табела 5)

Вредности норадреналина у ликвору на првом мерењу су статистички значајно веће код испитаника са неповољним исходом ( $t=2.19$ ,  $DF=38$ ,  $p=0.034$ ). Односно НА је на првом мерењу показивао значајно повишене вредности код пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте са повољним исходом. (табела 6)

## ДИСКУСИЈА

У овој студији су одређиване промене концентрације биогених амина, НА и СЕ у ликвору болесника са акутним исхемичним cerebrovasкуларним инzulтом и то у првих 24 часа након настанка инzulта, а пре добијања терапије и 10-тог дана. Измена и активност ових

параметара посматрана је као индикатор неуроналне функције и показатељ степена исхемичног оштећења израженог у виду неуролошког Геисмар 'скора' који је коришћен као клинички показатељ неуроналне оштете.

У нашем истраживању смо као најједноставнији начин добијања ликвора користили лумбалну пункцију, имајући у виду да се промене у лумбалном ликвору врше спорије него у вентрикуларном и цистерналном, да росто-каудални пут ликвора износи 2-3 часа, да лумбални ликвор настаје мешањем вентрикуларне, цистерналне и субарахноидалне продукције, (16) те да при нормалној проходности субарахноидалних простора састав лумбалног ликвора не утиче битно на садржај основних компоненти. (12,17)

У односу на пол 58% пацијената истраживане групе је мушког пола, а 42% женског пола (табела 1), што се подудара са подацима из литературе, где 43% оболелих од можданог удара чине жене. (18). У односу на исход болести у периоду од 10 дана након исхемијског инzulта, учесталост преживљавања износила је 77,5%, док је учесталост смртног исхода била 22,5% (табела 2). Добијени подаци иду у прилог података у светској литератури где се проценат смртног исхода креће од 16-23%. (19). У нашем истраживању доказане су статистички значајне промене концентрацијских вредности моноамина у ликвору у зависности од времена узимања узорка, током првих 24 часа од настанка акутног инфаркта мозга, као и статистички значајне разлике измене концентрације норадреналина и серотонина на првом (првих 24 часа) и другом (након 10 дана) мерењу.

Серотонин, индоламински неуротрансмитер у исхемији поприма одређена својства условљена недостатком кисеоника и енергетских материја. (20,21,22). Поред улоге СЕ у вазоконстрикцији артерија мозга, где његово експесивно ослобађање у исхемији може даље да смањује резидуални проток, он учествује и у агрегацији тромбоцита, терморегулацији, где и мале промене температуре ткива мозга могу критично да утичу на исход исхемије овог органа. (23). Ослобађање моноамина и нагомилавање његових метаболита јавља се у каснијим фазама исхемије.

Добијене вредности серотонина у ликвору на првом мерењу су статистички значајно веће у групи испитаника са узимањем узорка 18-24 h након настанка исхемијског можданог удара, као и у групи узимања узорка од 12-18 h (графикон 3.), односно испитаници са различитим временом одређивања биогених амина на почетку болести се статистички значајно разликују према концентрацији серотонина, што се подудара са добијеним резултатима и у другим истраживањима. (20). У нашем истраживању није уочена статистичка значајност између корелације испитаника са повољним (преживљавање) и неповољним (смртним исходом) у односу на промене концентрацијског градијента СЕ у ликвору (табела 5.). У корелацији Геисмар скора, као показатеља неуралне оштете са променом концентрацијског градијента СЕ у ликвору на првом и другом мерењу, коефицијенти корелације и на првом и на другом мерењу били су близу статистичке значајности (табеле 3 и 4).

Претпоставља се да би са повећањем броја испитаника у истаживаној групи, највероватније корелација концентрације СЕ и Геисмар скорa имала статистичку значајност, што би се могло поредити са неким резултатима добијеним у другим истраживањима, где је статистички потврђена повезаност вредности СЕ, 1 и 21 дана са побољшањем клиничке слике (20). Норадреналин снижава регионални крвни проток посредством адренергичких нерава, који се преко адвентиције завршавају у медији артерија и артериола промера 15-20 микрона. (20.23). Адренергички рецептори алфа типа се налазе у зиду пијалних артерија, бета 1 рецептори примарно у мозгу, а бета 2 су распрострањени у другим ткивима и органима. (20).

На графикону 4. приказана је статистички значајна разлика промене концентрације НА у односу на различито време узимања узорка ликвора у првих 24 h након можданог удара. Концентрација норадреналина је статистички значајно нижа у подгрупи пацијената за узорак узет 12-18 h након можданог удара у односу на све остале подгрупе, а нарочито у односу на подгрупу од 18-24 h. Вредности НА у ликвору на другом мерењу статистички су значајно мање у односу на концентрацијске вредности у ликвору при првом узимању узорка (до 24 h од настанка инфаркта мозга) (графикон 5.). Овако добијене вредности и измене концентрације НА у ликвору се подударају са вредностима у другим истраживањима, где је уочена тенденција пада вредности НА на мерењима, при чему вредности 10 и 21 дана показују значајну статистичку разлику. (20).

У нашем истраживању није уочена статистички значајна корелација између средњих вредности концентрацијског градијента НА и повезаности са побољшањем клиничке слике, изражене Геисмар скором као еквивалентом степена клиничке неуролошке опште у обе временске дистанце узимања узорка ликвора за анализе (табеле 5 и 6). Међутим уочена је статистичка значајност повишене концентрације НА на првом мерењу са неповољним - смртним исходом болесника (табела 6.). Могућа хипотеза о евентуалној корелацији повишених вредности концентрације НА у ликвору и неповољним исходом акутног исхемијског инфаркта, можда би се могла објаснити дејством на инспираторне центре који се налазе у венролатералном једру пс. трас. solitarii, дакле у оном делу који садржи одговарајућу адренергичку (Ц2) и норадренергичку (А2) групу неурона.

## ЗАКЉУЧАК

Постоји тренд значајности између вредности концентрација СЕ у ликвору са тежином клиничке слике на првом и другом мерењу. Није потврђена статистички значајна повезаност концентрације ДА и НА са тежином клиничке слике. Статистички је значајна корелација повишених вредности НА у ликвору током првих 24 часа код пацијената са акутним можданим ударом са смртним исходом. Потврђена је статистички значајна зависност промене концентрација моноamina у ликвору у односу на време одређивања концентрације током првих 24 часа од исхемијског можданог удара.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mršulja B.B.: Role of catecholamines in ischemic brain damage. *Ing. Physiol.Pharmacol.Acta*, 1992; 28:1-9.
2. Jrlinger K. and Reiderer P: Zentrale Neurotransmitters bei ischemia und hirnfarkt. *Fortcher.Neurol. Psychiat*, 1993; 91-123.
3. World Health Organization : Special report From the World Health organization, Stroke 1898. Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 20(10): 1407-1431.
4. Mršulja B.B., Kostić V.S.: Neurohemija u neurološkim bolestima, Medicinska knjiga, Beograd, 1994; 206-216.
5. Iadecola C, ross ME. Molecular pathology of cerebral ischemia: delayed gene expression and strategies for neuroprotection. *Ann NY Acad Sci* 1997; 835:203.
6. Richards DA, Obrenovitch TP, Johnson-Mora A, et al. Effect of global ischemia, under simulated penumbral conditions, on brain monoamine neurochemistry and subsequent neurological and histological deficit. *JNeurochem* 1993;61:1801.
7. Lević Z.: Neurologija (Lević Z.). Dečje novine, Beograd, 1988;
8. Kostić V. urednik:Neurologija., Poglavlje 22, Cerebrovaskularne bolesti, Medicinski fakultet, Beograd, 2007; 241-72.
9. Lorenzo A.V.: Factors governing the composition of the cerebrospinal fluid. *Exp. Eye. Res.* 1977; Suppl. 1: 205:228
10. Mršulja B.B.: Neurobiologija poremećaja cerebralne cirkulacije. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb.1986; 19-25.
11. Rappaport S.I.: Blood-brain barrier in Physiology and medicine. Raven press, New York, 1977; 23-35.
12. Makarov A.J.: Kliničeskaja likvorologija. Medicina, Leningrad, 1984.
13. Marinković S., Milisavljević M., Kostić V.: Funkcionalna i topografska neuroanatomija, 1989; 78-91.
14. Sette G.,Baron J.C., Mazoyer B.,Lavasaur M., Pappata S. and Crosel C.: Local brain haemodynamics and Oxygen metabolism in cerebrovascular disease. *Barin*, 1989; 112: 931-951.
15. Kostović I.: Razvitak i građa moždane kore. Jugoslovenska medicinska naklada. Zagreb, 1979.
16. Fridman A.P.: Osnovi likvorologij. Medicina ,Leningrad, 1974.
17. Fishman R.A.: cerebrospinal fluid, (Fishman R.A. ed.) Churchill Livingstone, London, 1980;
18. Caplan LR, Gorelic PB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986; 17, 684.
19. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352 (suppl 3):1.
20. Kovačević M.: Akutni cerebrovaskularni inzulit: biohemijska izučavanja promjena u likvoru. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet; Univerzitet u Beogradu, 1983; 54-78.
21. Djuričić M.B. odnos enzima energetskog metabolizma i post-ishemičkog edema mozga; Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1981; 35-40.
22. Ahagon A., Ishikawa H. And Handa H. Histochemical change of brain dopamine in acute stage cerebral ischemia in gerbils, *Stroke*, 1980; 11, 622-626.
23. Gordana Tončev-urednik: Novine u terapiji neuroloških bolesti. Udruženje neurologa Srbije. Srpsko lekarsko društvo-neurološka sekcija, 2007;13-24.