

32. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995;147:9–19.
33. Marie P, Clunet J. Frequence des metastases viscerales chez les souris cancéreuses apres ablation chirurgicale de leur tumeur. *Bull Assoc Franc l'Etude Cancer* 1910;3:19–23.
34. Bashford EF, Murray JA, Cramer W. The natural and induced resistance of mice to the growth of cancer. *Proc R Soc Lond* 1907;79:164–87.
35. Elleman CJ, Eidinger D. Suppressing factors in ascitic fluids and sera of mice bearing ascites tumors. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:925–31.
36. O'Reilly M, Rosenthal R, Sage EH i sur. The suppression of tumor metastases by a primary tumor. *Surg Forum* 1993;44:474–6.
37. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995;1:149–53.
38. Ozols RF. Drug resistance in cancer therapy. *Dodrecht: Kluwer*; 1989, str. 1–26.
39. Folkman J. Tumor angiogenesis. U: Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, ur. *The molecular basis of cancer*. Philadelphia: WB Saunders; 1995, str. 206–32.
40. Denekamp J. Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. *Br J Radiol* 1993;66:181–96.
41. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol* 1987;18:234–9.
42. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997;390:404–7.
43. Ellis LM. Tumor angiogenesis: Meniscus Educational Institute; 2002. publication no. 1532–3048. (Horizons in cancer therapeutics vol. 3 str. 4–22).
44. Adis RD. Bevacuzimab. Anti-VEGF Monoclonal Antibody, Avastin, Rhumab-VEGF. *Drugs R&D* 2002;3:28–30.
45. Sauer G, Deissler H, Kurzender C, Kreinberg R. New molecular targets of breast cancer therapy. *Strahlenther Onkol* 2002;3:123–33.
46. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
47. Eisen TG. Thalidomide in solid tumors: The London experience. *Oncology* 2000;14:17–21.
48. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1705–7.
49. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nature Medicine* 2001;7:987–9.

NEARTERITIČKA ISHEMIČKA OPTIČKA NEUROPATIJA

NONARTERITIC ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY

BRANIMIR CEROVSKI*

Deskriptori: Ishemička optička neuropatija

Sažetak. Autor daje aktualan pregled razumijevanja neareritičke ishemičke optičke neuropatije (NION) s detaljnim opisom najčešćeg oblika, tj. neareritičke prednje ishemičke optičke neuropatije (NAION). Iznose se relevantni klinički podaci s opisom dijagnostičkog i terapijskog algoritma. Precizno se navode i opisuju dijagnostičke kliničke metode koje su u uporabi, kao i opravdanost očekivanja od pojedinih metoda u kliničkom tijeku bolesti. Raspravlja se o kontroverzama medikamentnog i kirurškog pristupa liječenju ovoga entiteta. Autor posebno raspravlja o uporabi aspirina te o fenestraciji ovojnice vidnog živca.

Descriptors: Optic neuropathy, ischemic

Summary. An up-to-date review of the concepts on nonarteritic ischemic optic neuropathy (NION) is presented with special emphasis on its most common form, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Relevant clinical data are presented, along with the description of diagnostic and therapeutic algorithms. The methods used in clinical diagnosis and validity of expectations from particular methods during the clinical course of the disease are elaborated. Controversies of medical and surgical approach in the management of this entity are discussed, with special references to the use of aspirin and optic nerve sheath fenestration.

Liječ Vjesn 2003;125:265–270

Izraz *ishemička optička neuropatija* rabi se kao opći pojam koji pretpostavlja ishemiju kao uzrok optičke neuropatije. Izraz *anteriorna (prednja) ishemička optička neuropatija* (AION) upućuje na patologiju papile vidnog živca, odnosno na oteklinu diska i peripapilarna krvarenja. Nasuprot tomu, *posteriorna (retrobulbarna) ishemička optička neuropatija* (PION) upućuje da nema edema papile ili drugih vidljivih abnormalnosti, bar ne inicijalno. AION se smatra mnogo češćom pojavom nego PION.

U ranijoj literaturi rabili su se izrazi poput arteriosklerotski papilitis (Kurz, 1948),¹ ishemički edem papile (Kadlecova, 1951),² akutni optički neuritis u hipertoničara (Bonamour, 1954).³ Francois i suradnici od 1956. do 1968. rabe izraz pseudopapilitis vaskularis.^{4,5} Miller i Smith 1966. rabe izraz ishemička optička neuropatija,⁶ dok je Hayreh 1974. dao prednost izrazu anteriorna ishemička optička neuropatija.⁷ U hrvatskoj literaturi do 90-ih pretežito se rabio izraz vaskularni pseudopapilitis (Horvat).⁸

Mnoge različite sustavne bolesti udružene su s AION, a najzapaženiji je svakako divovski ili temporalni arteritis. U većine bolesnika može postojati povezanost s hipertenzijom i dijabetesom. Budući da je ključno razlikovati arteritički oblik AION od neareritičke forme, većina autora najčešći oblik naziva *nearterijska anteriorna ishemička optička neuropatija* (NAION) iako drugi nastavljaju rabiti izraze kao »idiopatski«, »primarni«, »obični« ili »arteriosklerotski« da opišu ovaj entitet. U stvari, klinička obilježja, tijek bolesti i liječenje bolesnika s arteritičkim i neareritičkim oblikom AION bitno se razlikuju.

* **Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC Zagreb** (Branimir Cerovski, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Cerovski, Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. veljače 2003., prihvaćeno 26. lipnja 2003.

Neareritička prednja ishemička optička neuropatija (NAION)

NAION nije rijetka bolest. Godišnja incidencija je 2,3–10,2 na 100.000 osoba u dobi iznad 50 godina (Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group – IONDT, 1996; Hattenhauer i suradnici 1997).^{9,10} Klinička obilježja AION detaljno su opisana u izvješćima mnogih autora (Cerovski, 1986. i 1990; Johnson and Arnold, 1994),^{11–13} ali svakako najcjelovitije u spomenutom izvješću IONDT, 1996.⁹ U izvješćima se ne pokazuje značajna razlika zahvaćenosti prema spolu. NAION može zahvatiti bolesnike u dobi od 11 do 90 godina (Hayreh, 1994),¹⁴ međutim najčešće i tipično se javlja u dobi 55–70 godina, dok je prema izvješću IONDT vrh krivulje incidencije 66 godina.

U bolesnika s nekim stanjima AION se može razviti ranije. Na primjer, bolesnici koji imaju diabetes mellitus, migrenu i rjeđe hipertenziju, mogu dobiti AION u drugom i trećem desetljeću života, a neki istraživači sugeriraju da pušači mogu biti zahvaćeni ranije nego nepušači (IONDT, 1996; Cerovski, 1995. i 1997).^{9,15,16}

Prema rezultatima IONDT i drugih autora, u 95% bolesnici s NAION su bijelci, dok je opći dojam vrlo rijetkog zahvaćanja crnačke populacije (Johnson i Arnold, 1994; Hayreh, 1994). Mogući je razlog anatomija vidnog živca s manjim c/d omjerom (cup/disc) u bijelaca, što može dati predispoziciju za NAION (Beck et al, 1987).¹⁷

Prema rezultatima IONDT u 60% bolesnika nalazi se povezanost s okluzivnom cerebrovaskularnom bolesti, uključujući hipertenziju, diabetes mellitus i pušenje. Postotak incidencije NAION uz povezanost s hipertenzijom i dijabetesom u različitim se istraživanjima kreće od 10 do 45%. Drugi mogući čimbenici rizika uključuju povišeni fibrinogen, kolesterol i trigliceride (Talks i suradnici, 1995).¹⁸ NAION se može pojaviti u bolesnika s raznim koagulopatijama, uključujući one uzrokovane porastom serumskih koncentracije cirkulirajućih antifosfolipidnih protutijela, kao i onih uzrokovanih padom koncentracije proteina C, proteina S ili antitrombina III (Acheson i Sanders, 1994; Bertram i sur., 1995).^{19,20} Precizan utjecaj tih čimbenika na razvoj NAION nije jasan.

Druga stanja koja se dovode u vezu s nastankom NAION jesu karotidna bolest, embolizam, akutni gubitak krvi, anemija, hipotenzija, posebice noćna hipotenzija, zatim sindrom apneje u snu te povišeni očni tlak (Mojon i sur., 2002).²¹ Nije česta udruženost s reumatoidnim artritisom (Perić i Cerovski, 2001).²²

Mali c/d omjer i mala papila vidnog živca nalaze se relativno često u bolesnika s NAION te su stoga ovi nalazi možda najvažniji čimbenik rizika u razvoju NAION.

Hayreh i suradnici analizirali su 406 bolesnika s NAION s pozornošću na udružene bolesti. Oni opisuju tri velike kategorije bolesti udružene s NAION:

1. Bolesti poput hipertenzije i dijabetesa koje stvaraju vaskularne promjene u krvnim žilama papile vidnog živca. Te bolesti najvjerojatnije imaju uzročnu ulogu u patogenezi NAION.
2. Bolesti koje pokazuju značajnu udruženost, ali ne i izravnu s razvojem NAION. Naime, te su bolesti i NAION zajednička moguća manifestacija drugih bolesti. Na primjer, iako se cerebrovaskularna okluzivna bolest s malim krvnim žilama pojavljuje s povećanom incidencijom u bolesnika s NAION, nije u izravnoj uzročno-posljedičnoj vezi. Njihov zajednički najčešći čimbenik rizika su ateroskleroza, hipertenzija i diabetes mellitus.
3. Poremećaji koji se javljaju izolirano ili u manjim skupinama bolesnika s NAION, ali bez jasne patogenetske povezanosti.

Patogeneza

NAION je uzrokovan, kako se smatra, vaskularnom insuficijencijom koja vodi do ishemije glave vidnog živca. Ova hipoteza potkrijepljena je s više istraživanja, uključujući iznenadni gubitak vida, što je tipično za vaskularne bolesti, uobičajeno pojavljivanje u starijih osoba sa sistemskim vaskulopatijama (Hayreh i sur., 1994),¹⁴ nedostatkom kliničkih ili histopatoloških dokaza inflamacije te eksperimentalnom produkcijom kliničke slike nalik NAION u majmuna s okluzijom posteriornih cilijarnih arterija (McLeod i sur., 1980).²³

Kritična područja zahvaćanja i u arterijskom i nearerijskom obliku AION su prelaminarni, laminarni i bliski retrolaminarni dijelovi vidnog živca. Naime, iako je najpovršnji dio prelaminarnog dijela glave vidnog živca opskrbljen ograncima središnje mrežnične arterije, i prelaminarni i laminarni dio papile opskrbljeni su primarno ograncima posteriornih cilijarnih arterija. Doprinos peripapilarne žilnice papili je minimalan u usporedbi s izravnim doprinosom paraoptičkih ogranaka kratkih posteriornih cilijarnih arterija (Onda i sur., 1995).²⁴ Iza lamine kribroze, vidni živac opskrbljen je primarno putem pijalnog kompleksa koji prima doprinos od stražnjih cilijarnih arterija, ekstraneuralnih ogranaka središnje mrežnične arterije te malih ogranaka iz različitih orbitalnih arterija. Posebnosti vaskularne anatomije laminarnog i prelaminarnog dijela papile mogu objašnjavati vulnerabilnost prema infarkciji. I funkcionalna svojstva vaskulature papile (na primjer, sposobnost autoregulacije krvnih žila papile) može imati ulogu u njezinoj vulnerabilnosti (Hayreh i sur., 1994).¹⁴

Osim vaskularnih anatomskih razmatranja, strukturni i mehanički čimbenici vezani uz papilu mogu pokazati sklonost prema vaskularnoj bolesti. Većina istraživača našla je u bolesnika s NAION obično male papile s malom ekskavacijom. Burde je 1993. tipičnu papilu u NAION nazvao »disc at risk«.²⁵ Ona je obilježena malom fiziološkom ekskavacijom, elevacijom rubova papile debljim slojem živčanih vlakana, anomalijama ogranaka krvnih žila te pojavom stisnute ili male papile. Burde je proširio koncepciju »papile rizika« prema drugim vaskularnim i metaboličkim bolestima papile vidnog živca, kao što je dijabetička papilopatija i LHON.

Patološki uzorci u bolesnika s NAION su rijetki.

Levin i Louhab 1996. opisali su 70-godišnjaka s unilateralnim NAION kratko nakon tromboembolizacije s aortofemoralnim presatkom.²⁶ Umro je zbog renalnih komplikacija i pankreatitisa 20 dana potom. Histopatološki pregled zahvaćenog vidnog živca pokazao je dobro demarkirano područje aksonalnog gubitka, zajedno s umjerenom gliozom i skvrčavanjem. Gubitak aksona bio je u gornjem dijelu vidnog živca, dok su pijalna septa ostala intaktna. U pijalnim, stražnjim cilijarnim ili centralnim mrežničnim arterijama nije nađen embolus niti su nađene bilo koje perivaskularne inflamacijske stanice. Ovi istraživači također nalaze apoptozu mrežničnih ganglijskih stanica, kao oblik programirane stanične smrti. Oni zaključuju da ishemička ozljeda mrežničnih ganglijskih aksona inducira apoptozu te sugeriraju da farmakološka inhibicija apoptoze ganglijskih stanica može pomoći u liječenju NAION. Salazar i suradnici 2001. upozoravaju na mogućnost razvoja mehanizma apoptoze s mogućom udruženošću stanične nekroze u unutarnjem nuklearnom sloju mrežnice (Salazar i sur., 2001).²⁷

Cerovski i suradnici 1999. daju kraće razjašnjenje mehanizama neuronskog oštećenja i smrti mrežničnih ganglijskih stanica.²⁸

Iako se smatra da je NAION uzrokovan okluzijom opskrbe stražnjih cilijarnih arterija u laminarnom, prelaminarnom ili bliskom retrolaminarnom području papile vidnog živca, patološka istraživanja općenito ne dokazuju taj proces. Stoga se čini preporučljivo složiti s mišljenjem Becka i suradnika

(1987)¹⁷ te s Burdeom (1993)²⁵ da je patogeneza NAION multifaktorska i da veličina i oblik papile i ekskavacije može biti važnija nego mehanizmi ishemije. Dostupni dokazi upućuju na abnormalnosti u krvnom optoku koje mogu biti povezane s poremećajima u autoregulaciji, sniženju perfuzije ili s formiranjem tromba.

Klinička obilježja

Tipično prvi simptomi koje zapaža bolesnik jesu *zamađljen vid* ili gubitak dijela vidnog polja ili oboje, dok se u nekih razvije amauroza. U većine bolesnika nema prolaznog oštećenja vida prije razvitka iznenadnog gubitka vida, iako u nekih bolesnika prethode opskuracije vida. Prema IONDT u 5% bolesnika javile su se prethodne opskuracije.

Gubitak vida u NAION je u pravilu bezbolan, međutim neki autori izvješćuju o nekom obliku boli odnosno periokularne neugode u manjim postocima, dok se u IONDT ocjenjuje incidencija 10%. Neki smatraju da bol kod NAION nikada nije jaka i nikada nije udružena s očnim pokretima. Naš je stav da je *bol* odnosno okularna neugoda uobičajeno povezana s optičkim neuritisom, iako zbog takvih pritužbi bolesnika ne bi trebalo isključiti mogućnost da se radi o NAION.

Inicijalna *vidna oštrina* varira od 1.0 do amauroze. Općeniti je stav da razina oštećenja ovisi o dobi te trajanju sistemskih bolesti (dijabetes, hipertenzija). U većine bolesnika javlja se oštećenje *kolornog vida* koje je obično u korelaciji s oštećenjem vidne oštrine, za razliku od optičkog neuritisa gdje je kolorni vid oštećen i kod relativno očuvane vidne oštrine.

Ispadi *vidnog polja* javljaju se uvijek, iako ih je katkada teže otkriti kod blagih afekcija. Većina ispada su donji, nerijetko altitudinalni ili kvadrantni ispadi, a također se mogu vidjeti centralni skotomi, lučni ispadi, općenito suženje ili kombinacije navedenoga.

Gotovo svako oko s NAION ima relativni aferentni pupilarni defekt – *RAPD* (IONDT, 1996). Naravno, iznimka su bolesnici s ranijom ili koincidentnom afekcijom drugoga vidnog živca. U pravilu, jače oštećenje vidne oštrine ili vidnog polja povezano je s izraženijim oblikom *pupilarnog defekta*.

Oftalmoskopski pregled pokazuje edem papile, koji može biti difuzan ili fokalni. Može se javiti kao masivan edem ili posve blago zamađljenje peripapilarnog sloja živčanih vlakana. Kada je fokalni, edem obično korespondira s ispadima vidnog polja. Bez obzira na to je li difuzan ili fokalni edem papile može biti blijed ili hiperemičan, no češće je blijed. Pretežito se također mogu zapaziti pojedinačna ili multipla krvarenja plamenasta oblika na papili ili blizu papile. Nadalje, mogu se vidjeti i cotton-wool eksudati, a retinalne arterije su često fokalno ili općenito sužene i atenuirane. Iako se tvrdi eksudati rijetko pojavljuju, mogu u makuli uzrokovati polovičnu ili potpunu zvjezdastu figuru.

Fluoresceinska angiografija u NAION demonstrira odgođeno punjenje papile; međutim nema konzistentnog odgađanja u punjenju susjedne peripapilarne žilnice (Arnold, 1994).²⁹ Nasuprot tomu, arterijski AION je obilježen bitnim odgađanjem u žilničnom punjenju (Siatkowski i sur., 1993).³⁰

Klinički tijek

Slabljenje vidne oštrine te vidnog polja može napredovati tijekom nekoliko dana ili tjedana nakon pojave prvih simptoma (Kline, 1988).³¹

Podaci o *oporavku vida* variraju od istraživanja do istraživanja. Francois je 1976, kao jedan od najpoznatijih ranih istraživača, smatrao da je NAION uzrokovana kompletnom infarkcijom i da nema izgleda za oporavak vidne funkcije.³² Drugi su istraživači kasnije našli mnogo povoljniji klinički tijek i oporavak (Arnold, 1994).²⁹ Možda najpovoljniji tijek oporav-

ka daju podaci IONDT (Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group, 1996).⁹ Najne očekivaniji i svakako vrlo ohrabrujući su nalazi visokog postotka spontanog oporavka vidne oštrine opservirani u neliječenoj randomiziranoj skupini. 42,7% u toj skupini oporavilo je svoj vid za tri ili više redova. Jedan razlog ovako visokog postotka oporavka u odnosu na ranija istraživanja moguće je varijabilno razdoblje praćenja u ranijim istraživanjima, a i mogući izostanak detekcije oporavka u nekih bolesnika.

NAION rijetko ponovno zahvaća isto oko.

Zahvaćanje obaju oka, simultano i nesimultano događa se u 10,5–73% bolesnika (Beri i sur., 1987),³³ a pretežito nesimultano. Tijekom razdoblja 1–3 godine u IONDT u 12% randomiziranih liječenih ili neliječenih bolesnika razvio se NAION na drugom oku (IONDT, 1996).⁹

Novi podaci IONDT 2002. pokazuju da je incidencija pojavljivanja na pratećem oku bila 14,7% u praćenju dužem od 5 godina. Porast incidencije povezan je bio s dijabetesom, ali ne i s dobi, spolom ili s pušenjem.³⁴

Bolesnici s bilateralnom, nesimultanom NAION obično se jave oftalmologu s edemom papile na jednom oku i atrofijom vidnog živca na drugom oku. Iako takva slika fundusa može pobuđivati sumnju na Foster-Kennedyjev sindrom, tijekom bolesti i klinička slika posve su drugačiji budući da bolesnik trpi *akutni* gubitak vidne funkcije u oku s edemom papile te također ima anamnezu *iznenadnog* gubitka vida na suprotnom oku. Ovi simptomi nisu sukladni sa zastojskom papilom i porastom intrakranijalnog tlaka, ali se slažu s ishemijom ili inflamacijom.

Bilateralno simultano zahvaćanje NAION vrlo je rijetko, posebice u usporedbi s učestalošću bilateralnoga simultanog arterijskog AION (Bone i sur., 1996).³⁵ Međutim, poseban tip NAION javlja se u juvenilnih dijabetičara simultano u oba oka u 30% bolesnika (Regillo i sur., 1995).³⁶

Dijabetička papilopatija je atipičan oblik NAION i prvi put su ju opisali Lubow i Makley, 1971.³⁷ Pretežito se javlja prolazni unilateralni ili bilateralni edem papile vidnog živca u mladih dijabetičara s minimalnim vidnim simptomima koji spontano nestaju unutar nekoliko tjedana. Katkada se javljaju prolazni ili trajni lučni ispadi vidnog polja, iako pretežito postoji samo povećanje slijepe pjege. Vidna oštrina obično se oporavlja s povlačenjem edema. Hayreh i Zahorouk su 1981. našli da oči s dijabetičkom papilopatijom obično pokazuju prominentne, dilatirane, teleangiektatične krvne žile na papili koje imitiraju neovaskularizaciju papile, iako se ista obilježja ne nalaze na fluoresceinskoj angiografiji (de Ungria i sur., 1995).^{38,39} Ovaj fenomen je srodan s fenomenom obilne perfuzije nakon tipične NAION (Friedland i sur., 1996).⁴⁰ S povlačenjem edema papile ove krvne žile obično nestaju, iako katkada mogu perzistirati. Dijabetička papilopatija može se razviti u očima s proliferativnom i preproliferativnom dijabetičkom retinopatijom, ali i u očima bez nalaza retinopatije.

Nadalje, treba istaknuti da se u bolesnika s juvenilnim dijabetesom također može razviti i tipična NAION s trajnim oštećenjem vidne oštrine i vidnog polja. U nekih se bolesnika može razviti i prava neovaskularizacija papile vidnog živca nakon povlačenja vidnih simptoma i edema papile (Ho i sur., 1995).⁴¹

Iako je dijabetička papilopatija inicijalno opisana u juvenilnih dijabetičara, stanje se može pojaviti u dijabetičara odrasle dobi (Regillo i sur., 1995).⁴²

Može se zaključiti da se klinička obilježja dijabetičke papilopatije djelomično razlikuju od tipičnog oblika NAION, međutim ovo je stanje vjerojatno varijanta NAION sa sličnom patogeneom.

Liječenje

Preporučuje se i medikamentno i kirurško liječenje. Ni jedno ne pokazuje signifikantnu korisnost.

U bolesnika s *tipičnim* značajkama za AION (npr. akutni nastup, unilateralni gubitak vida, ipsilateralni edem papile optičke, bolesnici starije životne dobi) nije potrebno izvoditi MRI. Glavni entitet koji se mora isključiti u AION je divovski arteritis (GCA). Treba se ispitati sedimentacija i ostala odgovarajuća evaluacija za GCA s AION u svih bolesnika iznad 50 godina života. Bolesnici s *atipičnim* značajkama (vidi tablicu 3) trebaju se evaluirati i zbog ostalih etioloških čimbenika za optičku neuropatiju (npr. inflamatornu, infiltrativnu, kompresivnu optičku neuropatiju). Ako se nakon 2–4 tjedna javi progresija, prema našem mišljenju treba promptno provesti daljnju evaluaciju uključujući neuroradiološko pretraživanje, odnosno isključiti druge moguće uzroke kontinuirane optičke neuropatije.

Nažalost, iako se pokušalo u prošlosti s kortikosteroidima (sustavno, retrobulbarno), antikoagulacijama, dipiridamolom, acetazolamidom, hemodilucijom, vazodilatatorima, vazopresorima, atropinom, norepinefrinom i difenilhidantoinom, ne postoji dokazana terapija za NAION. Ni hiperbarično liječenje kisikom nije se pokazalo metodom izbora u liječenju (Bojić, 1995).⁴³

Vjerujemo da će se buduće liječenje NAION pokazati boljim od prirodnog tijeka bolesti (IONDT). Mnštvo ranijih izvještaja o liječenju NAION ograničeno je retrospektivnom zamisli, nestandardnim metodama skupljanja podataka ili mjerenja, malem uzorcima i varijabilnošću (obično relativno kratkom) duljine praćenja.

Preporučuje se i medicinska kontrola hipertenzije, dijabetesa i drugih pretpostavljenih čimbenika rizika za vaskulopatije, kao i prestanak pušenja (Chung, 1994),⁴⁴ no ne postoje dobro kontrolirani podaci o učinkovitosti takvih mjera za smanjenje zahvaćenosti suprotnog oka. Nadalje, preagresivna kontrola arterijske hipertenzije mogla bi potencijalno biti opasnom u bolesnika u kojih je akutna i/ili noćna hipotenzija pozadinska etiologija za NAION (Hayreh, 1994).¹⁴ U bolesnika s malignom hipertenzijom prebrzo sniženje krvnog tlaka može biti rizik za precipitiranje NAION na suprotnom oku.

Iako su Guyer i sur. (Guyer, 1985)⁴⁵ izvijestili o značajno višoj učestalosti cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti u 200 bolesnika s idiopatskim AION, Hayreh i sur. nisu pronašli povećani rizik za kasnije cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti (Hayreh, 1994).¹⁴ Neki autori nisu našli povećani rizik od uobičajenih cerebrovaskularnih bolesti magnetnom rezonancijom (MR) glave u 9 bolesnika s NAION, dok su Arnold i sur. izvijestili o povećanom broju ozljeda bijele tvari središnjega živčanog sustava MR pretragom mozga u bolesnika s NAION (Arnold, 1995).⁴⁶ Fry i sur. nisu pronašli značajnu razliku u stenozu karotida u 15 bolesnika s AION nasuprot kontrolnoj skupini (Fry, 1993).⁴⁷ Nekoliko je autora izvijestilo da nema značajne povezanosti između AION i ekstrakranijske okluzivne bolesti karotida. AION se rijetko pripisuje emboličkoj bolesti. Mi ne provodimo dodatnu neinvanzivnu evaluaciju karotida ili kardijalnog sustava u bolesnika s NAION osim ondje gdje postoje drugi znakovi bolesti karotida, kao što je očni ishemični sindrom ili embolija retine, ili iz povijesti bolesti proizlazi podatak o prolaznom ili perzistentnom fokalnom neurološkom deficitu (Horton, 1995).⁴⁸ MR pretrage glave nisu indicirane u bolesnika s tipičnom unilateralnom NAION (Arnold, 1995).⁴⁶ Međutim, ondje gdje je potrebno dodatno diferencirati u odnosu na tipični optički neuritis, MRI pretraga vidnih živaca može pomoći (Rizzo, 2002).⁴⁹

Noviji izvještaji upućuju i na to da uporaba sildenafil citrata (Viagra) može biti udružena s NAION (Pomeranz i sur., 2002).⁵⁰

Također se zapaža porast incidencije NAION nakon operacije katarakte te da anamneza NAION na kontralateralnom oku povisuje rizik (McCulley, 2001).⁵¹

NAION i liječenje aspirinom

Aspirin se često daje bolesnicima nakon razvoja NAION, no ne izgleda kako to ima bilo kakvog korisnog djelovanja u liječenju na eventualne posljedice za vid (Botelho, 1996).⁵² Neki su autori, međutim, predložili da bi liječenje aspirinom moglo smanjiti rizik od razvoja NAION na suprotnom oku (Beck, 1997).⁵³ Sanderson i sur. proveli su 1995. retrospektivnu ocjenu u 101 bolesnika s AION za više od 3 godine.⁵⁴ Zahvaćenost suprotnog oka pojavila se u 33 bolesnika, od kojih 23 nisu uzela aspirin (u usporedbi s 47 bolesnika s aspirinom od 68 u kojih nije nastupila zahvaćenost suprotnog oka). Ti autori procjenjuju da je trostruko smanjenje zahvaćenosti drugog oka ($p=0.0005$) u bolesnika koji su uzimali aspirin dovoljno za zaključak kako liječenje aspirinom značajno smanjuje relativni rizik za NAION suprotnog oka. Beck je izvijestio o rezultatima ispitivanja (270 od 350 neurooftalmologa se odazvalo). Među oftalmolozima ($N=188$) 60% obično ili uvijek propisuje aspirin (obično 325 mg na dan); 6% propisuje ga oko polovici vremena; i 34% povremeno ili nikad ne propisuje aspirin. Među neurolozima ($N=82$) postotak je bio 71%, 10% i 19% (Beck, 1997).⁵³

U svjetlu moguće povezanosti između NAION i cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (npr. hipertenzija, dijabetes) te uočenog smanjenja u morbiditetu i mortalitetu bolesnika s cerebrovaskularnim i kardiološkim (npr. infarkt miokarda) bolestima (Roth, 1994)⁵⁵ liječenih aspirinom, naša uobičajena praksa je (dok se ne provede prospektivni pokus) da liječimo bolesnike s NAION (u kojih nema kontraindikacija) niskom dnevnom dozom aspirina (100 mg).

Postoji li neko drugo liječenje za NAION?

Nedavno je objavljeno pilotsko kliničko istraživanje o djelotvornosti levodope na NAION sa zanimljivim rezultatima. Johnson i sur. izvijestili su 1996. o prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji o 20 osoba s NAION, sa srednjim trajanjem od 30 mjeseci. Ispitanici su randomizirani na nisku dozu levodope i karbidope ili placebo tijekom tri tjedna.⁵⁶

Dvanaestog tjedna skupini s levodopom određena je viša, konvencionalna doza levodope i karbidope tijekom dodatna tri tjedna. U dvanaestom tjednu, u skupini s levodopom došlo je do značajne ($p=0,16$) srednje razlike u poboljšanju vidne oštine od 5,9 slova od onih iz placebo skupine, a u dvadesetčetvrtom tjednu učinak liječenja je ostao ($p=0,36$). Zatim je bio srednji dobitak od 7,5 slova u skupini s levodopom u usporedbi s placebo skupinom, a 3 su ispitanika osjetila podvostručeno vidnog kuta, što znači dobitak od najmanje 15 slova. Nisu nađena značajna poboljšanja kolornog vida ili vidnog polja. Johnson i suradnici 2000. g. ustraju na korisnosti levodope ako se liječenje započne što ranije od nastanka oštećenja vida.⁵⁷ Nedvojbeno su potrebna veća populacijska istraživanja i intervali s duljim praćenjem kako bi se potvrdili ti početni obećavajući rezultati, a i prerano je reći se bilo kakvom sigurnošću da je levodopa djelotvorna u liječenju NAION.

Fenestracija ovojnice vidnog živca u NAION

Početni izvještaji o poboljšanju vida nakon fenestracije ovojnice vidnog živca (ONSF) kod NAION bili su ohrabrujući (Kelman, 1991).⁵⁸ Sljedeći izvještaji bili su mješovitih rezultata (Flaharty, 1993).⁵⁹ Kasnije se započelo s dobro zamišljenim, slijepim, prospektivnim, randomiziranim IONDT istraživanjem u 25 kliničkih centara uz potporu američkog Nacionalnog oćnog instituta (IONDT, 1995).⁶⁰ Inkluzivni kriteriji sadržavali su kliničke sindrome sukladne s NAION (npr. akutni, unilate-

ralni gubitak vida, relativni aferentni pupilarni defekt, edem vidnog živca itd.; dob viša od 50 godina; vizualni simptomi za manje od 14 dana nakon početka i vidna oštrina 0,2 ili još lošije). Bolesnici su randomizirani u skupinu ONSF (119 bolesnika) i kontrolnu (125 bolesnika). Kirurški zahvat su izveli iskusni kirurzi koji su sudjelovali u istraživanju. Temeljni rezultat mjerenja bio je 3 ili više redova poboljšanja vidne oštine nakon 6 mjeseci, a srednja devijacija vidnog polja na Humphrey Field Analyzeru (program 24-2) bila je druga mjera za rezultate. Angažman je zaustavljen u rujnu 1994. na preporuku Odbora za studijske podatke i sigurnost nadzora. Nakon 6 mjeseci, 32,6% iz ONSF (kirurške) skupine imali su poboljšanje 3 ili više redova vidne oštine u usporedbi s 42,7% u kontrolnoj skupini; no, 23,9% u ONSF skupini imalo je gubitak 3 ili više redova vidne oštine u usporedbi sa samo 12,4% u kontrolnoj skupini. Također su podaci o vidnim poljima potvrdili izostanak koristi od kirurškog zahvata. Podaci nakon 3 mjeseca i oni od 12 mjeseci potvrdili su nalaze podataka od 6 mjeseci. Nadalje, nije bilo indikacije za korisnost ONSF u podgrupi bolesnika s progresivnim gubitkom vida. Autori su zaključili kako »ONSF nije djelotvoran i mogao bi štetiti u NAION« (IONDT, 1995), no bili su oprezni u izjavi da ne bi »mogli preporučiti s obzirom na sigurnost i djelotvornost, taj kirurški zahvat i za ostala stanja« (IONDT, 1995).⁶⁰

Sada većina autora smatra da fenestraciju ovojnice vidnog živca ne bi trebalo provoditi za NAION (Beck, 1995; Smith, 1995).^{61,62}

LITERATURA

- Kurz O. Über papillitis arteriosclerotica. *Ophthalmologica* 1948;116:281–5.
- Kadlecova V. Oedema papillae ischaemicum. *Cesk Oftalmol* 1951;7:388–94.
- Bonamour G. Les atrophies optiques chez les hypertendus arteriels. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1954;1:120–2.
- Francois J, Verriest G, Baron A. Pseudo-papillitis vasculaire. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1956;69:36–57.
- Francois J. Vascular pseudopapillitis: Ischemic optic neuropathy. *Ann Ophthalmol* 1976;11:901–19.
- Miller GR, Smith JL. Ischaemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1966;62:103–15.
- Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy: I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 1974;58:955–63.
- Horvat S. Neurooftalmologija. U: Čupak K i sur. *Oftalmologija*. JUMENA: Zagreb 1985;454.
- Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial research Group. Characteristics of Patients with nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1366–74.
- Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO et al. Incidence of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:103–7.
- Cerovski B, Horvat S. Ishemičke forme oštećenja vidnog živca. *Acta Ophthalmol Iugosl* 1986;24:93–7.
- Cerovski B, Šarić B. Risk factors in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Acta Med Iugosl* 1990;44(5):533–40.
- Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol* 1994;14:38–44.
- Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA et al. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:766–80.
- Cerovski B, Car Z, Brzović Z, Šikić J. Classic migraine and visual field defects. *Acta Med Croat* 1995;49(3):127–31.
- Cerovski B, Šikić J, Vidović T, Ekert M, Huljev I, Tojagić M, Bojić L. Anterior ischemic optic neuropathy in diabetics: a case report. *Neurol Croat* 1997; 46(3–4):91–6.
- Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology* 1987; 94:1503–8.
- Talks SJ, Chong NH, Gibson JM et al. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eye* 1995;9:85–8.
- Acheson JF, Sanders MD. Coagulation abnormalities in ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1994;8:89–92.
- Bertram B, Remky A, Arend O et al. Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive disease. *German J Ophthalmol* 1995;4: 332–5.
- Mojon DS, Hedges TR 3rd, Ehrenberg B et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120(5):601–5.
- Perić S, Cerovski B, Perić P. Anterior ischaemic optic neuropathy in patient with rheumatoid arthritis – Case report. *Coll Antropol* 2001;25 (Suppl):67–70.
- McLeod D, Marshall J, Kohner EM. Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling. *Br J Ophthalmol* 1980;64: 247–61.
- Onda E, Cioffi GA, Bacon DR et al. Microvasculature of the Human Optic Nerve. *Am J Ophthalmol* 1995;120:92–102.
- Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:759–64.
- Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:488–91.
- Salazar JJ, Ramirez AI, de Hoz R et al. Apoptosis in ischemic optic neuropathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(12):819–24.
- Cerovski B, Juri J, Ekert M, Popović-Suić S. What is the scope of current achievements in optic neuroprotection? *Ophthalmol Croat* 1999;8(1–4): 3–7.
- Arnold AC, Hepler RS. Fluorescein angiography in acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994;117:222–30.
- Siatkowski RM, Gass JD, Glaser JS et al. Fluorescein angiography on the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:57–63.
- Kline LB. Progression of visual field defects in ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1988;106:199–203.
- Francois J. Vascular pseudopapillitis: Ischemic optic neuropathy. *Ann Ophthalmol* 1976;11:901–19.
- Beri M, Klugman MR, Kohler JA et al. Anterior ischemic optic neuropathy: VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology* 1987;94:1020–8.
- Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, Dickersin K. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(3):317–28.
- Boone I, Massry GG, Frankel RA et al. Visual outcome in bilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1996;103: 1223–8.
- Regilo CD, Brown GC, Savino PJ et al. Diabetic papillopathy: Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol* 1995;113:889–95.
- Lubow M, Makley TA Jr. Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1971;85:417–22.
- Hayreh SS, Zaharouk RM. Anterior ischemic optic neuropathy: VI. In juvenile diabetics. *Ophthalmologica* 1981;182:13–28.
- de Ungria JM, Del Priore LV, Hart W. Abnormal disc vessels after diabetic papillopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:245–6.
- Friedland S, Winterkorn JMS, Burde RM. Luxury perfusion following anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1996;16:163–71.
- Ho AC, Maguire AM, Yannuzzi LA et al. Rapidly progressive optic disk neovascularization after diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:673–5.
- Regilo CD, Brown GC, Savino PJ et al. Diabetic papillopathy: Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol* 1995;113:889–95.
- Bojić L, Cerovski B, Bučan K et al. Hyperbaric oxygen for treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Acta Med Croat* 1995;49 (3):133–6.
- Chung SM, Gay CA, McCrary JA 3rd. Nonarteritic ischemic optic neuropathy. The impact of tobacco use. *Ophthalmology* 1994;101:779–82.
- Guyer DR, Miller NR, Auer CL et al. The risk of cerebrovascular and cardiovascular disease in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1136–42.
- Arnold AC, Hepler RS, Hamilton Dr et al. Magnetic resonance imaging of the brain in nonarteritic ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1995;15:158–60.
- Fry CL, Carter JE, Kanter M et al. Anterior ischemic optic neuropathy is not associated with carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1993; 24:539–42.
- Horton JC. Embolic cilioretinal artery occlusion with atherosclerosis of the ipsilateral carotid artery. *Retina* 1995;15:441–4.
- Rizzo JF 3rd, Andreoli CM, Rabinov JD. Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002;109(9):1679–84.
- Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM, Egan RA. Sildenafil-associated Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2002; 109(3):584–7.
- McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ. Incidence of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated with Cataract Extraction. *Ophthalmology* 2001;108(7):1275–8.
- Botelho PJ, Johnson LN, Arnold AC. The effect of aspirin on the visual outcome of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:450–1.

53. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:212-7.
54. Sanderson M, Kupersmith M, Frohman L et al. Aspirin reduces anterior ischemic optic neuropathy in the second eye. ARVO abstracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:196.
55. Roth GJ, Calverly DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: Theory and practice. *Blood* 1994;83:885-98.
56. Johnson LN, Gould TJ, Krohel GB. Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months duration. *Am J Ophthalmol* 1996;121:77-83.
57. Johnson LN, Guy ME, Krohel GB, Madsen RW. Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2000;107(3):521-6.
58. Kelman SE, Elman MJ. Optic nerve sheath decompression for nonarteritic ischemic optic neuropathy improves multiple visual function measurements. *Arch Ophthalmol* 1991;109:667-71.
59. Flaharty PM, Sergott RC, Lieb W, Bosley TM, Savino PJ. Optic nerve sheath decompression may improve blood flow in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 1993;100:297-302.
60. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA* 1995;273: 625-32.
61. Beck RW. Optic nerve sheath fenestration for anterior ischemic optic neuropathy? The answer is in (editorial). *J Neuro-ophthalmol* 1995;15:61-2.
62. Smith DB. Ischemic optic neuropathy decompression trial (letter). *JAMA* 1995;274:612.

Vijesti

News

Svjetski kongres dječje kirurgije

4. Hrvatski kongres dječje kirurgije

12. sastanak Svjetske federacije asocijacija dječjih kirurga (WOFAPS)

Međunarodni tjedan pedijatrijske medicine

Zagreb od 22. do 27. lipnja 2004. godine

Predsjednik kongresa: prim. Ivan Fattorini, dr. med.

KOTIZACIJA (u Euro)	Rana kotizacija 1. travnja	Kasna kotizacija	Na kongresu
Sudionici	400	450	500
Osobe u pratnji, studenti, medicinske sestre	200	250	300

Congress Secretariat:

Predsjednik organizacijskog odbora
Dr. Zoran Barčot, faks: +3851/4600-169, tel. +3851/4600-170
Children's Hospital Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
www.zagreb2004.kdb.hr, e-mail: zagreb2004@kdb.hr