Pregled radova o ulozi dekompresijske kranijektomije u liječenju malignog edema mozga bolesnika s herpes simpleks virusnim encefalitisom

Šteter, Jan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:834640

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jan Šteter

Pregled radova o ulozi dekompresijske kranijektomije u liječenju malignog edema mozga bolesnika s herpes simpleks virusnim encefalitisom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „dr.Fran Mihaljević“ pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Kratice

CT – računalna tomografija (engl. computed tomography)

CSL – cerebrospinalni likvor

GCS – Glasgowska ljestvica kome (engl. Glasgow coma scale)

HSV – herpes simpleks virus

HSVE – herpes simpleks virusni encefalitis

ICP – intrakranijski tlak (engl. Intracranial pressure)

MR – magnetska rezonanca

NMDAR – N-metil-D-aspartat receptor

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction)

SŽS – središnji živčani sustav

Sadržaj

Sažetak iv

Summary v

1. Uvod 1

1.1. Što se zna o HSVE-u? 1

1.2. Što se ne zna o HSVE-u? 3

1.3. Što se zna o dekompresijskoj kranijektomiji? 4

1.4. Što se ne zna o dekompresijskoj kranijektomiji? 5

2. Metodologija 6

3. Rezultati 6

4. Rasprava 19

5. Zaključak 21

6. Zahvale 22

7. Literatura 23

8. Životopis 31

Sažetak

Herpes simpleks virus, s udjelom od 10-20%, najčešći je uzročnik virusnog encefalitisa. Iako je otkriće aciklovira značajno smanjilo smrtnost, 60-80% pacijenata ima trajne neuropsihijatrijske posljedice, uglavnom zbog razvoja nekroze i edema mozga. Uloga dekompresijske kranijektomije nedvojbeno je dokazana u liječenju malignog edema mozga nakon moždanog udara i traumatskih ozljeda mozga, a puni potencijal zahvata kod herpes simpleks virusnog encefalitisa tek treba istražiti. U ovom radu analizirani su svi do sada objavljeni prikazi slučajeva pacijenata oboljelih od herpes simpleks virusnog encefalitisa koji su zbog malignog edema mozga podvrgnuti dekompresijskoj kranijektomiji. Analiza prikazanih slučajeva doprinosi dosadašnjim saznanjima o pozitivnoj ulozi dekompresijske kranijektomije u smanjenju mortaliteta od malignog edema kao komplikacije encefalitisa i naglašava mogućnost boljeg ishoda kod pacijenata kod kojih je dekompresijska kranijektomija učinjena rano u vrijeme pogoršanja bolesti.

Ključne riječi: herpes simpleks virus, encefalitis, edem mozga, dekompresijska kranijektomija

Summary

Review of papers on the role of decompressive craniectomy in the treatment of malignant brain edema in patients with herpes simplex viral encephalitis

Herpes simplex virus, with a share of 10-20%, is the most common cause of viral encephalitis. Although the discovery of acyclovir significantly reduced mortality, 60-80% of patients have persistent neuropsychiatric deffects, mainly due to the development of necrosis and brain edema. The role of decompressive craniectomy is proven in the treatment of malignant brain edema following stroke and traumatic brain injury, but it's full potential in herpes simplex viral encephalitis is still to be investigated. This dissertation includes all previously published case reports that include patients with herpes simplex viral encephalitis who underwent decompressive craniectomy due to malignant brain edema. Case report analysis contributes to the present knowledge of the positive role of decompressive craniectomy in reducing mortality from malignant edema as a complication of encephalitis and emphasizes the possibility of better outcome in patients who underwent decompressive craniectomy early in the time of worsening of the disease.

Key wordsi: Herpes Simplex virus, encephalitis, brain edema, decompressive craniectomy

1. Uvod

1.1. Što se zna o HSVE-u?

Herpes simpleks virus (HSV) najčešći je uzročnik virusnog encefalitisa (1). Incidencija herpes simpleks virusnog encefalitisa (HSVE) je 1 na 250 000 do 500 000 stanovnika godišnje (2). Do otkrića aciklovira 1977. godine mortalitet kod HSVE-a bio je oko 70%. Iako je mortalitet danas značajno smanjen, na 20%, veći broj pacijenata, njih 60 do 80%, ima dugoročne neuropsihijatrijske posljedice (3).

Distribucija HSVE je bimodalna s vršnom incidencijom u odraslih starijih od 50 godina, ali pojavljuje se i u vrlo mladoj dobi, do treće godine, a oba spola su jednako zahvaćena (4,5).

Većina se pacijenata prezentira prodromalnim simptomima koji progrediraju unutar nekoliko dana (6,7). Najčešće manifestacije uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, glavobolju, poremećaj svijesti, epileptične napadaje i fokalne neurološke ispade (3). Sili i suradnici su, u istraživanju koje je uključilo 106 ispitanika, utvrdili da je najčešći prvi simptom pacijenata s HSVE-om glavobolja, a najčešći razlog hospitalizacije epileptični napadaj. Ostali razlozi hospitalizacije poredani po učestalosti su: poremećaj ponašanja, gubitak svijesti, te smušenost ili dezorijentiranost (8). Situacija je znatno složenija kod imunokompromitiranih pacijenata, koji se rijetko prezentiraju prodromalnim simptomima i fokalnim neurološkim deficitom, a češće je prisutno opsežno zahvaćanje moždanog tkiva izvan temporalnog režnja. Smrtnost u takvih pacijenata je značajno viša nego u skupini imunokompetentnih i iznosi 37% (9).

Zahvaćenost temporalnih režnjeva najbolje se vidi na magnetskoj rezonanci (MR-u), najčešće unutar dva dana od početka bolesti. Računalna tomografija (CT)

slabije je rezolucije i ima manju osjetljivost u dijagnozi HSVE, stoga je MR bolji odabir. Analiza cerebrospinalnog likvora (CSL-a) u većini slučajeva pokazuje mononuklearnu pleocitozu, blagu proteinorahiju i normoglikorahiju (8). Detekcija HSV-a lančanom reakcijom polimeraze (PCR) u CSL-u svojom je specifičnošću i osjetljivošću olakšala potvrdu dijagnoze (10). Mana ovog dijagnostičkog postupka je što u ranom stadiju bolesti može davati lažno negativne rezultate, stoga se preporuča ponoviti postupak nakon 3 do 7 dana (11,12). Na elektroencefalogramu mogu se vidjeti lateralizirana epileptiformna izbijanja frekvencije 2-3 Hz iz temporalnih režnjeva, karakteristična za fokalni encefalitis, dok se encefalopatija manifestira difuznim usporenjem moždane aktivnosti (13). Biopsija mozga, nekada nužna za postavljanje dijagnoze, danas se izvodi u rijetkim slučajevima kada radiološke pretrage i pretrage CSL-a ne mogu potvrditi dijagnozu (10).

Liječenje HSVE aciklovirom standardizirana je farmakološka terapija koja smanjuje i mortalitet i morbiditet. Doza od 10 mg/kg tri puta dnevno daje se tijekom dva do tri tjedna. Preporuča ga se uvesti u terapiju čim se posumnja na encefalitis, ne čekajući laboratorijsku potvrdu dijagnoze, s obzirom na to da odgođeno uvođenje aciklovira može dovesti do nekontrolirane replikacije virusa i oštećenja stanica s posljedičnim malignim edemom mozga (10). Usprkos ranom uvođenju aciklovira ponekad može doći do progresivnog edema mozga i porasta intrakranijskog tlaka (14,15), koji za posljedicu može imati hernijaciju mozga. Nefrotoksičnost je najčešća nuspojava aciklovira s incidencijom od 12% do 48%, stoga je potrebno prilagoditi dozu kod pacijenata sa zatajenjem bubrega. Ostale nuspojave uključuju povišenje jetrenih enzima i trombocitopeniju (13). Rezistencija na aciklovir, iako zabilježena u mukokutanom HSV-u pacijenata s AIDS-om, do sada nije zabilježena kod pacijenata s HSVE-om (13). Dok je farmakološka terapija standardizirana u liječenju HSVE-a,

uloga kombinacije farmakološkog i kirurškog liječenja dekompresijskom kranijektomijom nije do kraja istražena (2).

Prognoza i ishod bolesti ovise o nekoliko čimbenika. Opseg zahvaćenog moždanog tkiva na MR-u (8), starija dob, prisutnost vrućice pri prijemu, dezorijentacija, hiponatrijemija i rane promjene na CT-u mozga spadaju u negativne prognostičke čimbenike (7), dok u pozitivne spadaju, uvođenje aciklovira u terapiju unutar 4 dana od početka bolesti, dob mlađa od 30 godina i Glasgowska ljestvica kome (GCS) iznad 6 (13). Iako značajno smanjen, mortalitet danas iznosi još uvijek visokih 20%. Pacijenti koji prežive nakon preboljelog HSVE mogu imati značajan dugoročni morbiditet. Abnormalnosti u ponašanju, anterogradna amnezija i kognitivna oštećenja mogući su kronični simptomi postencefalitičnog sindroma (16). Kod trećine preživjelih u kojih je PCR-om dokazan HSVE, pronađena su protutijela na N-metil-D-aspartat receptore (NMDAR) i anti-NMDA encefalitis (17). Dugoročno praćenje pacijenata može pokazati rezidualne neurološke deficite kao što su disnomija i otežano vizualno i verbalno učenje. Desetogodišnja retrospektivna studija u Švedskoj je pokazala da je 87% pacijenata bilo ponovno hospitalizirano zbog epilepsije, neuropsihijatrijskih sekvela i tromboembolije (18).

1.2. Što se ne zna o HSVE-u?

Mehanizmi kojima virus ulazi u središnji živčani sustav (SŽS) kod ljudi još uvijek nisu razjašnjeni. Pretpostavlja se da mehanizam ulaska uključuje retrogradni transport olfaktornim ili trigeminalnim živcem (19) ili hematogenu diseminaciju. Tropizam virusa za orbitofrontalni i meziotemporalni režanj u većini slučajeva isključuje hematogenu diseminaciju kao mogući mehanizam (20). Za razliku od drugih kranijalnih živaca sa senzornom funkcijom, vlakna olfaktornog živca ne putuju kroz talamus nego idu direktno u frontalni i meziotemporalni režanj. Iako postoje

radovi koji podržavaju širenje virusa olfaktornim živcem, dokazi za definitivnu potvrdu nedostaju (19,21). Trigeminalni živac inervira meninge te bi se virus mogao širiti ovim putem (22). Međutim, zbog lokalizacije senzornih jezgara trigeminalnog živca u moždanom deblu, očekivala bi se puno češća pojava encefalitisa (23).

Drugu dvojbu predstavlja pitanje nastaje li encefalitis kao posljedica primoinfekcije ili reaktivacijom latentnog virusa. Predloženi patogeni mehanizmi uključuju reaktivaciju latentnog virusa u trigeminalnom gangliju s posljedičnim širenjem infekcije u temporalni i frontalni režanj, primarnu infekciju SŽS-a, te reaktivaciju latentne infekcije unutar samog moždanog parenhima (22,24,25). Potrebna su nova istraživanja da bi se olakšalo razumijevanje, kako patogenog mehanizma, tako i mehanizma prijenosa.

1.3. Što se zna o dekompresijskoj kranijektomiji?

Dekompresijska kranijektomija je neurokirurška operacija u kojoj se ukljanja dio kosti lubanje kako bi se omogućila vanjska hernijacija moždanog tkiva i posljedično smanjenje ICP-a. Primjenjuje se kao životno spašavajuća operacija u pacijenata s prijetećom transtentorijskog hernijacijom. Operaciju mogu slijediti značajne komplikacije kao što su meningitis, apsces mozga, epileptični napadaji, a kao posljedica kranioplastike i epiduralni ili subduralni hematom, poremećaji cijeljenja rane, apsces, higrom ili CSL fistula.

Učinkovitost dekompresijske kranijektomije u liječenju povišenog ICP-a nakon moždanog udara nedvojbeno je dokazana u tri randomizirana kontrolirana istraživanja, u Francuskoj DECIMAL (26), Njemačkoj DESTINY (27) i Nizozemskoj HAMLET studiji (28). Udružena analiza spomenutih istraživanja utvrdila je da hemikranijektomija učinjena unutar 48 sati od početka moždanog udara u području

srednje cerebralne arterije kod pacijenata između 18 i 60 godina starosti smanjuje mortalitet i osigurava bolji funkcionalni ishod (29).

Učinkovitost dekompresijske kranijektomije u liječenju povišenog ICP-a nakon traumatskih ozljeda osporavana je u Australskoj DECRA studiji objavljenoj 2011. godine, u kojoj se navodi kako operacija uzrokuje lošiji funkcionalni ishod i veće troškove (30). Studija je kritizirana zbog toga što se operacija izvodila nakon kraćeg vremena i kod nižih vrijednosti ICP-a nego što je uobičajeno u kliničkoj praksi. Stoga je 2016. godine objavljena RESCUEicp studija koja je kao kriterije za operaciju postavila: ICP > 25 mmHg, duže od 1 do 12 sati usprkos konzervativnoj terapiji. Studija je nakon šestomjesečnog praćenja pacijenata pokazala 22% manju smrtnost kod pacijenata s malignom intrakranijskom hipertenzijom koji su podvrgnuti operaciji u odnosu na pacijente liječene isključivo konzervativnim metodama. Međutim istodobno je uočen i veći postotak pacijenata koji ostaju u vegetativnom stanju ili imaju teške neuropsihijatrijske posljedice, stoga je naglašena važnost informiranja obitelji o mogućem ishodu prije pristanka na operaciju. U grupi pacijenata liječenih kirurški, umjerene neuropsihijatrijske posljedice imalo je 22.2%, a dobar ishod 9.8%, slično kao i u grupi pacijenata liječenih isključivo konzervativno gdje je umjerene neuropsihijatrijske posljedice imalo 20.1%, a dobar ishod 9.4% (31).

1.4. Što se ne zna o dekompresijskoj kranijektomiji?

Od kraja 1980-ih godina progresivno raste broj radova koji uključuju dekompresijsku kranijektomiju i u drugim neurološkim stanjima kao što su intrakranijske infekcije, glavobolja, subarahnoidalno krvarenje i upalne demijelinizacijske bolesti. Za razliku od moždanog udara i traumatskih ozljeda, učinkovitost rane dekompresijske kranijektomije HSVE, kao i vrijeme i vrijednosti ICP-a pri kojima ju je optimalno izvesti, nisu dovoljno istražene.

Kako bismo pobliže odredili učinkovitost dekompresijske kranijektomije u liječenju teškog HSVE odlučili smo pretražiti i prikazati ključne rezultate do sada objavljenih radova o HSVE i dekompresijskoj kranijektomiji u liječenju istog.

2. Metodologija

Pretraživanje literature provedeno je u MEDLINE bazi podataka, korištenjem sljedećih MESH pojmova: encephalitis, craniectomy, decompressive.

Ključne riječi: encephalitis, herpes simplex virus, brain edema, decompressive craniectomy.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati pacijente kod kojih je zbog malignog edema mozga uzrokovanog HSVE-om učinjena dekompresijska kranijektomija te usporediti njihovu dob i spol, način dokazivanja HSV-a, simptome koje su imali kod prijema i pogoršanja, konzervativnu terapiju intrakranijske hipertenzije, analizu CSL-a, GCS kod prijema i pogoršanja, dan prijema, uvođenja aciklovira i pogoršanja, vrijeme proteklo od pogoršanja do kranijektomije, koji dan je dekompresijska kranijektomija učinjena i je li uz nju učinjena i lobektomija te ishod liječenja. Uključeni su slučajevi odraslih pacijenata i djece (mlađih od 18 godina) s potvrđenim HSVE-om kod kojih je izvedena dekompresijska kranijektomija, objavljeni na engleskom i francuskom jeziku između 1976. i 2018. godine.

3. Rezultati

Pretraživanjem prema gore obrazloženoj metodologiji pronašao sam 24 rada od kojih su 22 prikazi slučajeva, jedan diplomski rad i jedan pregled do tada objavljenih radova, u kojima je prikazano 28 pacijenata. Tri rada su isključena zbog

nemogućnosti pronalaska cijelog rada s potrebnim podacima, a dva zbog nepotpunih podataka.

Konačan broj analiziranih radova je 18. Prikazano je 23 pacijenata, 11 (47.8%) ženskog i 12 (52.2%) muškog spola. Najmlađa je pacijentica stara 8 mjeseci, a najstariji je pacijent star 60 godina. Osmero (34.7%) pacijenata su djeca, a 15 (65.3%) odrasli. Medijan dobi je 25. Dvadeset dvoje pacijenata bilo je prethodno zdravo, jedna pacijentica je bolovala je od neliječenog hepatitisa C.

Najraniji dan prijema je prvi dan bolesti, a najkasniji jedanaesti dan od početka bolesti, medijan je četvrti dan. Za četvero pacijenata podaci nisu dostupni.

Najčešći simptom kod prijema, prisutan kod 19 (82.6%) pacijenata, bila je vrućica. Glavobolja je bila prisutna kod 18 (78.3%) pacijenata. Meningitički znakovi bili su prisutni kod 11 (47.8%) pacijenata, a njih šestero (26.1%) se prezentiralo epileptičnim napadajem ili epileptičnim statusom.

Najviši GCS kod prijema izmjeren je kod troje pacijenata i iznosi 15, a najniži je izmjeren kod jednog pacijenta i iznosi 9. Medijan je 14. Za četvero pacijenata podaci nisu dostupni.

Najniža izmjerena vrijednost stanica u mm^3 CSL-a iznosi 0, a najveća 1360. Medijan je 343, a prosječna vrijednost 420. Za šestero pacijenata podaci nisu dostupni.

Najniža izmjerena vrijednost proteina u CSL-u iznosi 0.2 g/L, a najviša 2 g/L. Medijan vrijednost proteina u CSL-u je 0.76 g/L, a prosječna vrijednost 0.83 g/L. Za petero pacijenata podaci nisu dostupni.

Najzastupljeniji način dokazivanja virusa bio je PCR u CSL-u, učinjen kod 15 (65.2%) pacijenata. Kod po dvoje pacijenata (po 8,6%) virus je dokazan porastom

IgG-a u CSL-u, mikroskopijom bioptata mozga i imunocitokemijom bioptata mozga. Kod jedne pacijentice dokazan je imunohistokemijom bioptata mozga (4.3%) a kod jednog pacijenta (4.3%) kulturom virusa iz uzorka biopsije.

Najranije uvođenje aciklovira u terapiju je drugog dana bolesti, a najkasnije dvanaesti dan. Medijan uvođenja aciklovira je sedmi dan. Podaci o terapiji aciklovirom nedostupni su za osam pacijenata.

Konzervativnu terapiju za snižavanje ICP-a primilo je 15 (65.2%) pacijenata. Devetero pacijenata primilo je osmoterapiju, terapiju hiperventilacijom te diuretik i/ili barbiturate (39.1%). Troje pacijenata liječeno je isključivo deksametazonom (13.0%), dvije pacijentice manitolom i furosemidom (8.6%), a jedna isključivo manitolom (4.3%).

Osmero pacijenata bilo je bez konzervativne terapije za snižavanje ICP-a, ili terapija nije opisana (34.8%).

Najranije je do pogoršanja došlo drugi dan, a najkasnije dvadeseti dan bolesti. Medijan je deseti dan bolesti.

Pogoršanje stanja svijesti i pad GCS-a bili su prisutni kod svih pacijenata u vrijeme pogoršanja bolesti. Od ostalih simptoma najčešća je anizokorija, prisutna kod 14 (60,87%) pacijenata, a hemipareza kod 6 pacijenata (26,07%).

Najniža vrijednost GCS kod pogoršanja zabilježena je kod troje pacijenata i iznosi 5, a najviša vrijednost zabilježena je kod jednog pacijenta i iznosi 14. Medijan GCS-a u vrijeme pogoršanja iznosi 7. Podaci su nedostupni za devet pacijenata.

Kod 11 (47.8%) pacijenata dekompresijska kranijektomija učinjena je na dan pogoršanja bolesti. Kod jednog pacijenta je učinjena devetnaesti dan bolesti, što je

najduže vrijeme proteklo od pogoršanja do operacije. Medijan vremena proteklog od pogoršanja do dekompresijske kranijektomije je 0 dana. Za četvero pacijenata podaci nisu dostupni.

Kod 15 (65.2%) pacijenata učinjena je samo dekompresijska kranijektomija, dok je kod 8 (34.8%) pacijenata uz kranijektomiju učinjena i temporalna lobektomija.

Ishod pacijenata značajno se razlikuje. Najveći broj, njih 12 (52.2%), imalo je odličan ishod koji uključuje potpuni oporavak i povratak životnim aktivnostima koje su obavljali prije razvoja bolesti. Petero (21.7%) pacijenata imalo je dobar ishod uz manje neurološke ispade koji uključuju blagu parezu lica, mucanje i kvadrantopiju. Dvoje (8.6%) pacijenata imalo je umjerene neuropsihijatrijske deficite, pacijentica je razvila anskioznost i opsesivno kompulzivni poremećaj, a pacijent umjerenu motoričku afaziju i blagu desnostranu hemiparezu. Tri (13.0%) pacijentice imale su loš ishod, pokretne su, ali teško psihički promijenjene, imale su oštećenje pamćenja i u svakodnevnom funkcioniranju su postale ovisne o drugim osobama.

Najlošiji ishod bio je kod pacijenta hospitaliziranog zbog generaliziranog toničko-kloničkog napadaja, nije imao glavobolju, nije povraćao, a tjelesna temperatura bila je 37.4°C. Nalaz MR-a bio je uredan, a PCR CSL-a bio je negativan na HSV, stoga je kod njega sumnja na HSVE postavljena kasno, a aciklovir uveden tek deveti dan od početka simptoma. Prema zadnjim dostupnim podacima, dvije godine nakon pojave HSVE-a pacijent bio je u komatozanom i decerebriranom stanju, a na MR-u su viđeni atrofija mozga, dilatacija ventrikula i multiple cistične promjene.

Rezultati su prikazani u tablici 1 i tablici 2.

Tablica 1

Ref	Dob (godine)	Spol M – muški Ž – ženski	Dan prijema	Znaci i simptomi kod prijema	GCS kod prijema	CSL stanice /mm3	CSL proteini g/L	Način dokazivanja virusa
(32)	21	M	7	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, slabost, pospanost, povraćanje, neodgovarajuće ponašanje, obostrani papiliedem, obostrana pareza n.VI, lijevostrana hemipareza	14	185	0.99	Kultura virusa iz uzorka biopsije
(33)	32	M	4	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, mučninca, povraćanje, nesvjestice	15	750	0.83	Imunocitokemija bioptata mozga
(33)	14	M	10	Glavobolja, vrućica, letargija, generalizirani napadaji, pospanost, bilateralni papiliedem, zanošenje lijeve ruke	14	600	0.98	Imunocitokemija bioptata mozga
(34)	25	M	Podaci nedostupni	Glavobolja, vrućica, mijalgija	Podaci nedostupni	600	1.4	Porast IgG u CSL-u
(35)	0,7	Ž	10	Vrućica, somnolencija, kašalj, sekundarni generalizirani napadaj	Podaci nedostupni	277	0.26	PCR u CSL-u

(36)	42	M	7	Vrućica, meningitički znakovi, sindrom nalik influenci, dezorijentacija, agitacija	Podaci nedostupni	220	0.68	PCR u CSL-u
(36)	25	Ž	Podaci nedostupni	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, dezorijentacija, agitacija	14	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	PCR u CSL-u
(37)	48	Ž	11	Glavobolja, meningitički znakovi, sinkopa, pospanost, desnostrana hemianopsija, pozitivan desni znak Babinskog	12	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Elektronska mikroskopija bioptata mozga
(37)	37	M	3	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, bizarno ponašanje, poremećaj memorije, okusne halucinacije	14	343	0.64	Porast IgG u CSL-u
(38)	9	Ž	3	Glavobolja, vrućica, povraćanje, generalizirani epileptični status u trajanju od jednog sata	Podaci nedostupni	770	0.6	PCR u CSL-u
(39)	15	Ž	Podaci nedostupni	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, povraćanje, fokalne motoričke konvulzije, pozitivan desni znak Babinskog	11	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	PCR u CSL-u
(40)	37	M	7	Glavobolja, meningitički znakovi, pospanost, dizartrija, desnostrana slabost, dezorijentacija, poremećaj memorije	11	Podaci nedostupni	0.25	PCR u CSL-u

(41)	13	M	2	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, disfagija, proljev, povraćanje, lijevostrani parcijalni napadaj s generalizacijom	11	460	0.54	PCR u CSL-u
(41)	16	Ž	7	Glavobolja, vrućica, povraćanje, lijevostrana hemipareza diplopija, pogoršanje stanja svijesti	14	1360	0.2	PCR u CSL-u
(42)	60	M	Podaci nedostupni	Glavobolja, vrućica, meningitički znakovi, kompleksni parcijalni napadaj, dezorijentacija	14	130	1.25	Mikroskopija moždanog bioptata
(43)	51	M	1	Generalizirani toničko-klonički napadaj u trajanju od 30 minuta, Fokalni napadaj u desnoj ruci	15	16	0.27	PCR u CSL-u
(44)	38	Ž	10	Glavobolja, vrućica, dezorijentacija	14	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	PCR u CSL-u
(45)	45	Ž	2	Glavobolja, vrućica, miješana afazija Hep C	13	383	0,99	PCR u CSL-u
(46)	7	M	2	Glavobolja, meningitički znakovi, afazija, desnostrana slabost, devijacija usta u lijevo, smušenost, desnostrana paraliza n.VII, obostrani papiliedem, desnostrana ptoza, snižen tonus mišića, pozitivan Babinski	9	0	0.89	PCR u CSL-u

				obostrano				
(47)	13	M	2	Vrućica, povraćanje, letargija, bol u abdomenu	11	78	0.64	PCR u CSL-u
(2)	22	Ž	8	Glavobolja, vrućica, proljev, mučnina, povraćanje, somnolencija	14	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Imunohistokemija bioptata mozga
(48)	20	Ž	3	Vrućica, glavobolja, inapetencija, mučnina, fotofobija, nesanica	15	133 (4. dan) 633 (6. dan)	1.6 (6. dan)	PCR u CSL-u
(48)	35	Ž	3	Vrućica, bol u mišićima i zglobovima	13	828 (6. dan) 1173 (7. dan)	2 (6. dan) 3.9 (7. dan)	PCR u CSL-u

Tablica 2

Ref	Dan uvođenja aciklovira	Ostala terapija	Dan pogoršanja	Znaci i simptomi kod pogoršanja	GCS u vrijeme pogoršanja	Vrijeme od pogoršanja do DK / dani	Dan dekompresijske kranijektomije	Dodatna kirurgija	Ishod
(32)	Podaci nedostupni	Bez terapije	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Nema	6 m: bez deficita
(33)	4	Deksametazon	10	Anizokorija, djelomična paraliza n.III, toničko-klonički napadaji	14	1	15	„Piece meal“ temporalna lobektomija	1 g: povratak na posao, bez komplikacija
(33)	10	Bez terapije	20	Glavobolja, pogoršanje svijesti, pogoršanje papiliedema	Podaci nedostupni	0	20	Nema	2 m: povratak u školu
(34)	Podaci nedostupni	Osmoterapija, barbiturati, hiperventilacija	Podaci nedostupni	Pogoršanje svijesti (komatozan)	Podaci nedostupni	2	Podaci nedostupni	Nema	Povratak na posao
(35)	Podaci nedostupni	Bez terapije	Podaci nedostupni	Epilepični status, lijevostrana brachiofacijalna hemipareza	Podaci nedostupni	0	15	Temporalna lobektomija	21 m: normalan razvoj, blaga pareza lica

(36)	Podaci nedostupni	Osmoterapija hiperventilacija	Podaci nedostupni	Anizokorija	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Nema	1.5 g: povratak na posao, manji NP deficit
(36)	Podaci nedostupni	Bez terapije	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Nema	2 g: bez deficita, povratak na fakultet
(37)	12	Bez terapije	13	Anizokorija, desnostrana hemipareza	7	0	13	Temporalna lobektomija	12 m: dobro, ponekad blago muca
(37)	3	Bez terapije	11	Anizokorija	9	0	11	Temporalna lobektomija	12 mj: bez deficita
(38)	3	Deksametazon	8	Anizokorija, pospanost, konfuzija, lijevostrana hemiplegija	6	2	10	Temporalna lobektomija	4 m: povratak u školu, gornja lijeva kvadrantopija
(39)	Podaci nedostupni	Bez terapije	Podaci nedostupni	Anizokorija, desnostrana pareza	7	0	Podaci nedostupni	Nema	Bez deficita pri otpustu
(40)	7	Deksametazon	10	Anizokorija, gubitak svijesti	5	0	10	Temporalna lobektomija	1 g: povratak na posao, bez deficita
(41)	2	Sedacija hiperventilacija manitol barbiturati	12	Anizokorija, povraćanje, generalizirani napadaj	8	2	14	Nema	18 m: povratak u školu, bez deficita
(41)	7	Kortikosteroidi manitol hiperventilacija	12	Anizokorija, bradikardija, generalizirani toničko-	6	0	12	Nema	12 m: bez deficita

				klonički napadaj					
(42)	Podaci nedostupni	Hiperventilacija hipotermija manitol sedacija	Podaci nedostupni	Jaka glavobolja, mučnina, povraćanje, lijevostrana hemipareza, pogoršanje stanja svijesti, anizokorija	Podaci nedostupni	0	Podaci nedostupni	Nema	20 d: bez deficita
(43)	9	Steroidi antiedematozna terapija	4	Pogoršanje stanja svijesti, mijoklonički epileptični status, zatajenje disanja, hipotenzija, midrijaza	Podaci nedostupni	19	23	Nema	2 g: komatozan, decerebriran
(44)	10	Sedacija hiperventilacija manitol barbiturati	13	Anizokorija, pogoršanje stanja svijesti	8	0	13	Nema	6 m: povratak na posao, bez deficita
(45)	Podaci nedostupni	Manitol	11	Povraćanje, lijevostrana paraliza n.III, desnostrana hemipareza,	9	Podaci nedostupni	Podaci nedostupni	Nema	Umjerena motorička afazija, desnostrana hemipareza, MRC 3/5

				teška afazija					
(46)	2	Nije specificirano	2	Anizokorija, pogoršanje osjeta	7	3	5	Nema	1 g: povratak u školu, blaga desnostrana hemipareza
(47)	4	Manitol deksametazo hipertonična otopina NaCl-a	5	Lijevostrani klonički napadaj, lijevostrana hemipareza, hipotenzija, bradikardija, anizokorija, odsutnost refleksa u nogama	5	3	8	Temporalna lobektomija	Povratak na fakultet, anksiozan, OKP
(2)	8	Manitol deksametazon hiperosmolarna otopina NaCl-a hipotermija	9	Anizokorija, pogoršanje svijesti	Podaci nedostupni	5	13	Temporalna lobektomija	Oštećenje pamćenja, u svakodnevnom funkcioniranju ovisna o pomoći druge osobe
(48)	5	Manitol furosemid	9	Pogoršanje svijesti do razine sopora	8	0	9	Nema	3 g: oštećenje dugoročnog pamćenja, invalidska mirovina, pokretna i aktivna, ali ne i samostalna

(48)	7	Manitol furosemid	10	Soporozna uz prisutnu anziokoriju	5	0	10	Nema	3 g: pokretna, ali teško psihički promijenjena

4. Rasprava

Analizom prikazanih slučajeva uočen je dobar ishod kod 17 (73.9%) pacijenata, kod petero pacijenata (21.7%) ishod je loš sa značajnim neuropsihijatrijskim deficitom, jedan pacijent (4.4%) je u komatoznom i decerebriranom stanju, a letalnih ishoda nije bilo. Postotak pacijenata s dobrim ishodom gotovo je jednak postotku opisanom u literaturi, koji iznosi 73%, ali znatno manje pacijenata ima zaostale neuropsihijatrijske deficite, 47.8%, u usporedbi sa 69% koliko je opisano u literaturi (8). Medijan pogoršanja je deseti dan, iako je medijan uvođenja aciklovira sedmi dan bolesti. To je u skladu sa stavom da u bolesnika s HSVE-om kasno pogoršanje nakon perioda normalne razine svijesti može ukazivati na povećanje moždane lezije i može se dogoditi bez obzira na pravodobno započinjanje antivirusne terapije (38), a podudara se i s izvještajima da ICP u virusnom encefalitisu postiže maksimalnu vrijednost 12. dan bolesti (14). Konzervativno liječenje prikazanih pacijenata nije uspjelo sniziti ICP, stoga je dekompresijska kranijektomija bila jedina mogućnost za sniženje ICP-a i prevenciju hrenijacije mozga. Vrijednosti ICP-a praćene su kod šestero (26.1%) pacijenata, a kod njih 17 (73.9%) odluka o dekompresiji donesena je na temelju pogoršanja kliničke slike i slikovnih pretraga s vidljivim pomakom u središnjoj liniji, nekrozom ili edemom. Trenutno ne postoje jasne smjernice za vrijednosti ICP-a pri kojima je potrebno prijeći s konzervativnog na kirurško liječenje. Di Rienzo i suradnici smatraju da je dekompresijsku kranijektomiju potrebno učiniti unutar jednog sata kada su vrijednosti ICP-a više od 25 mgHg duže od 30 minuta, a prisutna je anziokorija i vidljivo je pogoršanje na neuroradiološkom nalazu (42).

U skupini pacijenata koji imaju dobar ishod medijan vremena proteklog od pogoršanja do dekompresije je 0 dana, a u skupini koji imaju loš ishod medijan je 3

dana. S obzirom na to da su podaci dostupni za 19 pacijenata, za procjenu istinitog potencijala dekompresijske kranijektomije u liječenju bolesnika s HSVE-om i malignom intrakranijskom hipertenzijom potrebne su veće i po mogućnosti prospektivne multicentrične studije.

Komplikacije dekompresijske kranijektomije opisane u pacijenata s traumatskom ozljedom mozga i moždanim udarom, kao što su subduralna efuzija, hidrocefalus i kontralateralni intrakranijski hematom, nisu opisane niti u jednom od prikazanih slučajeva.

Ograničenja ove analize su mali uzorak i retrospektivna obrada do sada objavljenih prikaza slučajeva. Radovi su objavljivani u različito vrijeme, od kojih je jedan objavljen prije otkrića aciklovira. Mnogi bitni podaci kao što su analiza CSL-a, vrijeme pogoršanja, GSC u vrijeme pogoršanja i vrijeme kad je dekmopresijska kranijektomija učinjena nisu dostupni u svim radovima, stoga nije moguće u potpunosti usporediti sve prikazane pacijente.

Prednosti ove analize su što je prva usporedila različite varijable kod pacijenata kod kojih je učinjena dekompresijska kranijektomija zbog maligne intrakranijske hipertenzije uzrokovane HSVE-om: način dokazivanja HSV-a, simptome u vrijeme prijema i pogoršanja, konzervativnu terapiju intrakranijske hipertenzije, analizu CSL-a, GCS u vrijeme prijema i pogoršanja, dan prijema, uvođenja aciklovira i pogoršanja, vrijeme proteklo od pogoršanja do kranijektomije i dan izvođenja kranijektomije. Prije ove analize uspoređivani su samo dob, spol, dodatna kirurgija uz dekompresijsku kranijektomiju i ishod u radovima objavljenima do 2011., a to je ujedno i jedini pregledni rad vezan za HSVE i dekompresijsku kranijektomiju (49).

5. Zaključak

Pacijenti s HSVE-om i malignim edemom mozga ili pomakom u središnjoj liniji vidljivom na CT-u trebali bi odmah biti upućeni u jedinicu intenzivne skrbi i pomno praćeni. Visoki ICP koji ne reagira na konzervativnu terapiju, zajedno s kliničkim i neuroradiološkim pogoršanjem, predstavlja hitno stanje u kojem dekompresijsku kranijektomiju treba razmotriti rano, kako bi se omogućio najbolji mogući oporavak.

Nakon razmatranja analiziranih radova možemo zaključiti da je dekompresijska kranijektomija životno spašavajući postupak kod pacijenata s prijetećom hernijacijom zbog maligne intrakranijske hipertenzije uzrokovane HSVE-om, da je kod gotovo tri četvrtine pacijenata oporavak dobar i da bi bolji ishod mogao biti povezan s ranom kranijektomijom u vrijeme pogoršanja.

Zaključivanje je ograničeno jer vjerojatno većina pacijenata s lošim ishodom dekompresijske kranijektomije u HSVE-u nisu objavljeni.

6. Zahvale

Zahvaljujem prije svega mentorici doc.dr.sc. Mariji Santini na vremenu i trudu koje je uložila u ovaj rad i na znanju vezanom uz pisanje znanstvenih radova koje mi je prenijela. Zahvaljujem prijateljici Mariji Kusulji, dr.med. na pomoći koju mi je pružila za vrijeme pisanja diplomskog rada, a posebno joj zahvaljujem što me motivira i upotpunjuje moje kliničko znanje dok me uči razmišljanju, te sustavnom i detaljnom pristupu pacijentima. Zahvaljujem mami Svetlani Vukoje Rmuš na gramatičkim ispravcima i smislenim jezičnim konstrukcijama, prijateljici Niki Janković na prijevodu rada objavljenog na francuskom jeziku i administrativnoj referentici gđi. Pauli Halar na srdačnosti i pristupačnosti.

7. Literatura

1. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis : familiar infections and emerging pathogens. Lancet. 2002;359:507–13.

2. Safain MG, Roguski M, Kryzanski JT, Weller SJ. A review of the combined medical and surgical management in patients with herpes simplex encephalitis. Clin Neurol Neurosurg. Elsevier B.V.; 2015;128:10–6.

3. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis : Adolescents and adults. Antiviral Res. 2006;71:141–8.

4. Mailles A, Stahl J. Infectious Encephalitis in France in 2007 : A National Prospective Study. Clin Infect Dis. 2009;49:1838–47.

5. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis Hospitalization Rates and Inpatient Mortality in the United States , 2000-2010. PLoS One. 2014;9(9):1–14.

6. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijdicks EFM, Jr. AJA, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. J Neurol. Springer Berlin Heidelberg; 2016;263(2):277–89.

7. Delgado-alvarado JRM, Jose M, Jose S, Polo M, Berciano J. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. Neurol Sci. 2013;34(10):1879–81.

8. Sili U, Kaya A, Mert A, Ozaras R, Midilli K, Albayram S, i sur. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol jou. 2014;60(2):112–8.

9. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, Nath A. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. Neurology. 2012;79(21):2125–32.

10. Baringer JR. Herpes Simplex Infections of the Nervous System. Neurol Clin. 2008;26(3):657–74.

11. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;61(4):339–45.

12. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with Suspected Herpes Simplex Encephalitis: Rethinking an Initial Negative Polymerase Chain Reaction Result. Clin Infect Dis. 2002;34(8):1154–7.

13. Polhill S, Soni N. Encephalitis in the ICU setting. Trends Anaesth Crit Care. 2007;18(2):107–16.

14. Barnett GH, Ropper AH, Romeo J. Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. J Neurosurg. 1988;68(4):585–8.

15. Rebaud P, Berthier JC, Hartemann E, Floret D. Intracranial pressure in childhood central nervous system infections. Intensive Care Med. 1988;14(5):522–5.

16. Grydeland H, Walhovd KB, Westlye LT, Psychol C, Due-tønnessen P. Amnesia following herpes simplex encephalitis: diffusion-tensor imaging uncovers reduced integrity of normal-appearing white matter. Radiology. 2010;257(3):774–81.

17. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis. Neurol Clin Pract. 2014;4(3):206–15.

18. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sko B. Herpes Simplex Encephalitis in Sweden, 1990 – 2001: Incidence, Morbidity and Mortality. Clin Infect Dis. 2007;45(7):875–80.

19. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. J Neurovirol. 2005;11(2):129–37.

20. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Neurotherapeutics. Neurotherapeutics; 2016;13(3):493–508.

21. Dinn JJ. Transolfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis. Br Med J. 1980;281(22):1392.

22. Davis LE, Johnson RT. An Explanation for the Localization of Herpes Simplex Encephalitis ? Ann Neurol. 1979;5(1):2–5.

23. Tyler KL, Tedder DG, Yamamoto LJ, Klapper JA, Ashley R, Lichtenstein KA, i sur. Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid. Neurology. 1996;45(12):2246–50.

24. Steiner I, Spivack JG, Boyle DRO. Latent Herpes Simplex Virus Type 1 Transcription in Human Trigeminal Ganglia. J Virol. 1988;62(9):3493–6.

25. Steiner I. Herpes simplex virus encephalitis: new infection or reactivation? Curr Opin Neurol. 2011;24(3):268–74.

26. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J, i sur. Sequential-Design, Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL Trial). Stroke. 2014;38(9):2506–17.

27. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, i sur. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY). Stroke. 2007;38(9):2518–25.

28. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, Gijn J Van, Worp HB Van Der. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. Lancet Neurol.

Elsevier Ltd; 2009;8(4):326–33.

29. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, i sur. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2006;6(3):215–22.

30. Cooper DJ, Rosenfeld J V., Murray L, Arabi YM, Davies AR, Urso PD, i sur. Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. N Engl J Med. 2011;364(16):1493–502.

31. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, i sur. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. N Engl J Med. 2016;375(12):1119–30.

32. Laha RK, Saunders FW, Huestis WS, Frcs C. Herpes simplex encephalitis: treatment with surgical decompression and cytosine arabinoside. Can Med Assoc J. 1976;115(3):236–7.

33. Counsell CE, Taylor R, Whittle IR. Focal necrotising herpes simplex encephalitis: a report of two cases with good clinical and neuropsychological outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(9):1115–7.

34. Schwab S, Jiinger E, Spranger M, Dorfler A, Albert F, Steiner HH, i sur. Craniectomy: An aggressive treatment approach in severe encephalitis. Neurology. 1997;48(2):421–417.

35. Ebel H, Kuchta J, Balogh A, Klug N. Operative treatment of tentorial herniation in herpes encephalitis. Child's Nerv Syst. 1999;15(2–3):84–6.

36. Taferner E, Pfausler B, Kofler A, Spiss H, Engelhardt K, Kampfl A, i sur. Craniectomy in severe, life-threatening encephalitis: a report on outcome and long-term prognosis of four cases. Intensive Care Med. 2001;27(8):1426–8.

37. Yan H. Herpes Simplex Encephalitis : The Role of Surgical Decompression. 2002;3019(1).

38. Kannu P, Pinnock R. Uncommon complication of herpes simplex encephalitis. J Paediatr Child Health. 2004;40(12):711–3.

39. Bayram N, Ciftdogan DY, Karapinar B. A case of herpes simplex encephalitis revealed by decompressive craniectomy. Eur J Pediatr. 2008;167(1):821–2.

40. Midi I, Tuncer N, Midi A, Mollahasanoglu A, Konya D, Sav A. Effects of decompressive surgery on prognosis and cognitive deficits in herpes simplex encephalitis. Behav Neurol. 2007;18(4):245–9.

41. Rabelino GAG, Fons C, Rey A, Roussos I. Craniectomy in Herpetic Encephalitis. Pediatr Neurol. 2008;39(3):201–3.

42. Rienzo A Di, Iacoangeli M, Rychlicki F, Veccia S. Decompressive craniectomy for medically refractory intracranial hypertension due to meningoencephalitis: report of three patients. Acta Neurochir (Wien). 2008;150(10):1057–65.

43. Ono Y, Manabe Y, Nishimura H, Kono S, Narai H, Omori N, i sur. Unusual progression of herpes simplex encephalitis with basal ganglia and extensive white matter involvement. Neurol Int. 2009;1(1).

44. Pili-Floury S, Valentin L, Blasco G, Godard J, Samain E. Hypertension intracranienne refractaire et tardive, traitee par craniectomie de decompression dans un cas d'encephalite herpetique. Ann Fr d'Anesthesie Reanimationanimation. 2009;28(1):706–15.

45. Rodríguez-sainz A, Escalza-cortina I, Guio-carrión L, Matute-nieves A, Gómez-beldarrain M, Carbayo-lozano G, i sur. Intracerebral hematoma complicating herpes simplex encephalitis. Clin Neurol Neurosurg. Elsevier B.V.; 2013;115(10):2041–5.

46. Singhi P, Saini AG, Sahu JK, Kumar N, Vyas S, Vasishta RK, i sur. Unusual Clinical Presentation and Role of Decompressive Craniectomy in Herpes Simplex Encephalitis. J Child Neurol. 2014;30(9):1204–7.

47. Ray S, Iyer A, Mallucci C, Solomon T, Kneen R. Neuroinfectious Diseases Decompressive Craniectomy and Partial Temporal Lobectomy for Herpes Simplex Virus Encephalitis with Refractory Intracranial Hypertension in an Adolescent. J Neuroinfectious Dis. 2015;6(2):2–6.

48. Kusulja M. Uloga dekompresijske kranijektomije u liječenju malignog edema mozga u bolesnika s herpes simpleks virusnim encefalitisom. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.

49. Pérez-bovet J, Garcia-Armengol R, Martín-Ferrer, Buxó-Pujolràs M, Lorite-Díaz N, Narváez-Martínez Y, i sur. Decompressive craniectomy for encephalitis with brain herniation: case report and review of the literature. Acta Neurochir (Wien). 2012;154(3):1717–24.

8. Životopis

Rođen sam 1992. godine u Zagrebu. Završio sam osnovnu školu Dragutina Kušlana i XV gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2011. godine. U osnovnoj i srednjoj školi bavio sam se lutkarstvom, žongliranjem, sviranjem girate i bubnjeva. Ljubitelj sam zimskih sportova, a prošle godine sam završio planinarsku i ove godine alpinističku školu u PDS Velebit. 2015. godine proveo sam mjesec dana u Španjolskoj i Portugalu autostopirajući i koristeći couchsurfing. Od 2015. do 2017. godine radio sam u Studiju Smijeha gdje sam stekao iskustvo rada na blagajni i komunikacije s ljudima, a od 2014. godine obnašam studentska dežurstva u Središnjoj medicinskoj knjižnici, gdje još uvijek radim.