

"Frankov znak kao dermatološki marker ateroskleroze - usporedba pacijenata s preboljelim moždanim i srčanim udarom"

Bačić, Patricija

Master's thesis / Specijalistički diplomski stručni

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Dubrovnik / Sveučilište u Dubrovniku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:155:619164>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Dubrovnik](#)



SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE
DIPLOMSKI STUDIJ KLINIČKO SESTRINSTVO

Patricija Bačić

FRANKOV ZNAK KAO DERMATOLOŠKI MARKER
ATEROSKLEROZE – USPOREDBA PACIJENATA S
PREBOLJELIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM
I SRČANIM UDAROM

DIPLOMSKI RAD

Dubrovnik

2019.

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE
DIPLOMSKI STUDIJ KLINIČKO SESTRINSTVO

Patricija Bačić

**FRANK'S SIGN AS A DERMATOLOGICAL MARKER OF
ATHEROSCLEROSIS – COMPARISON OF PATIENT WITH
HISTORY OF CEREBRAL OR CARDIAC INFARCTIONS**

DIPLOMSKI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Denis Čerimagić

Studentica: Patricija Bačić

Dubrovnik

2019

POPIS OZNAKA I KRATICA

IMT	<i>intima-media thickness</i>
CVI	cerebrovaskularni inzult
KBS	koronarne bolesti srca
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST elevacije
UA	<i>unstable angina</i> (nestabilna angina)
STEMI	infarkt miokarda sa ST elevacijom
AIM	akutni infarkt miokarda
EKG	elektrokardiogram
LBBS	<i>left bundle branch blok</i> (blok lijeve grane snopa)
BIS	bolnički-informacijski sustav

Sažetak

Dijagonalni nabor ušne školjke spominje se još u renesansi. Prvi ga je opisao 1973. godine američki liječnik Sonders T. Frank. Radi se o dijagonalnoj brazdi na lobulusu ušne aurikule koja se proteže od tragusa do ruba aurikule pod kutem od 45 stupnjeva. Kliničke studije pokazale su da je Frankov znak prediktor koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnog infarkta i periferne vaskularne bolesti. Od prvog opisa, studije su izvijestile o povezanosti Frankova znaka s učestalošću i ozbiljnošću bolesti srca i krvnih žila i rizikom od nepovoljnih srčanih događaja neovisnih o opće poznatim čimbenicima rizika, poput hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije. Pretražujući literaturu vidljivo je da postoji više studija koje analiziraju povezanost Frankova znaka s različitim oboljenjima kao npr. dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, cerebrovaskularnim ili perifernim vaskularnim bolestima.

Ovo je prva studija koja uspoređuje pacijente s preboljelim srčanim i moždanim udarom prema prisutnosti Frankova znaka. Cilj istraživanja bio je ispitati pojavnost Frankova znaka kod pacijenata s preboljelim ishemijskim moždanim udarom i kod pacijenata s preboljelim srčanim udarom te utvrditi je li Frankov znak pouzdaniji prediktor ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta u odnosu na srčani infarkt. Ovo istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Dubrovnik. U istraživanje su bili uključeni pacijenti koji su preboljeli ishemijski moždani udar ili srčani udar te su odabrani metodom slučajnog odabira. Ukupan broj ispitanika je 60 od čega 31 muškog i 29 ženskog spola, od čega je 30 s preboljelim srčanim udarom i 30 s preboljelim ishemijskim moždanim udarom. Istraživala se prisutnost Frankova znaka.

Za istraživanje su korišteni podaci iz BIS-a (Bolničkog informacijskog sustava) Opće bolnice Dubrovnik. Dobiveni su podaci o pacijentima OB Dubrovnik. U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola, svih dobnih skupina.

Ključne riječi: Frankov znak, ateroskleroza, moždani udar, ishemijski moždani udar, infarkt miokarda

Abstract

The diagonal fold of an ear shell is mentioned as early as the Renaissance, and was first described in 1973 by the American physician Sonders T. Frank. It is a diagonal furrow on the lobule of the ear auricle that extends from the tragus to the edge of the auricle at an angle of 45 degrees. Clinical studies have shown that Frank's sign is a predictor of coronary heart disease, cerebrovascular stroke, peripheral vascular disease and also a predictor to known risk factors such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia. Looking through the literature, there are several studies that analyze the association of Frank's signs with various diseases, such as diabetes, cardiovascular disease, cerebrovascular or peripheral vascular disease

This is the first study to compare patients with a heart attack and a stroke with the presence of Frank's sign. The aim of the study was to investigate the incidence of Frank's sign in patients with the ischemic stroke and in patients with the heart attack and to determine whether Frank's sign is a more reliable predictor of the ischemic cerebrovascular stroke compared to the heart attack. This research was conducted at Dubrovnik General Hospital. The study included patients who suffered from the ischemic stroke or the heart attack and were randomly selected. The total number of subjects was 60, of which 31 were male and 29 were female, 30 of whom had a heart attack and 30 had an ischemic stroke. The presence of Frank's sign was investigated.

The data used in the study originated from the BIS (Hospital Information System) of Dubrovnik General Hospital. The data were obtained on patients of Dubrovnik General Hospital. Patients of both genders, of all ages, were included in the study

Keywords: Frank's sign, atherosclerosis, stroke, ischemic stroke, myocardial infarction

Sadržaj:

1	UVOD.....	7
1.1	Frankov znak.....	7
1.2	Ateroskleroza.....	8
1.3	Moždani udar (cerebrovaskularni inzult – CVI).....	9
1.3.1	Ishemijski moždani udar.....	9
1.4	Infarkt miokarda.....	11
2	HIPOTEZA.....	13
3	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	14
4	MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	15
4.1	Mjesto istraživanja i ispitanici.....	15
4.2	Metode.....	15
5	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	16
6	RASPRAVA.....	36
7	Zaključci.....	39
8	Prilozi.....	42
9	LITERATURA.....	44

1 UVOD

1.1 Frankov znak

Frankov znak prvi je put opisao 1973. godine američki liječnik Sonders T. Frank (1). Radi se o dijagonalnoj brazdi na lobulusu ušne aurikule koja se proteže od tragusa do ruba aurikule pod kutem od 45 stupnjeva (Slika 1.). Kliničke studije pokazale su da je Frankov znak prediktor koronarne bolesti srca (1-6), cerebrovaskularnog inzulta (7-10) i periferne vaskularne bolesti (11, 13).

Početak sedamdesetih godina prošlog stoljeća predložena je teorija da bi Frankov znak mogao biti posljedica lošije cirkulacije u području aurikule uslijed aterosklerotskih promjena na malim krvnim žilama (14, 15). Promjene na mikrocirkulaciji aurikule pri tome bi dovodile do gubitka ili degeneracije elastina i posljedične rupture elastinskih vlakana (3, 14, 15).

Istraživanja su pokazala povezanost Frankova znaka s bolešću koronarnih arterija, posebice u kombinaciji s već postojećim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (16, 17). Utvrđena je i povezanost Frankova znaka s povišenim vrijednostima IMT (*intima-media thickness*) zajedničke karotidne arterije što dovodi do suženja lumena vratnih krvnih žila i posljedičnog ishemijskog moždanog udara (10, 18).



Slika 1. Pacijentica s bilateralnim Frankovim znakom (slikano uz pristanak pacijentice)

1.2 Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest kod koje dolazi do lokalnih zadebljanja stijenke arterija koja se nazivaju ateromi ili plakovi (od franc. *plaque* – ploča, jer na stijenci žile aterosklerotične naslage izgledaju kao masne ploče) (Slika 2.). Aterom se sastoji od meke, kašaste jezgre građene od masnoća (lipida), poglavito kolesterola i raspadnutih stanica te upalnih stanica, koju prekriva „kapa“ sastavljena od izmijenjenih glatkih mišićnih stanica i veziva. Zbog takvog izgleda nakupine, bolest je dobila i svoje ime. Naime, riječ „ateroskleroza“ potječe od grčke riječi *athera*, što znači kaša, i riječi *skleros*, što znači otvrdnuo, jer je zbog veziva stijenka žile na tom mjestu u pravilu tvrđa i rigidnija, osobito ako se kalcij odlaže u aterom (19, 20).

Ateroskleroza je najčešći uzrok patoloških promjena na arterijama (21). Obilježava je sustavno, upalno i fibroproliferativno oštećenje arterija u kojem sudjeluju stanice stijenke krvne žile, osobito endotelne i glatke mišićne stanice, leukociti i trombociti (22).



Slika 2. Ateroskleroza (slika preuzeta s internetske domene <http://www.homeo-herb.com/2013/04/ateroskleroza/>)

1.3 Moždani udar (cerebrovaskularni inzult – CVI)

Kod moždanog udara do oštećenja mozga dolazi uslijed okluzije arterije s posljedičnom ishemijom pripadajućega opskrbnog teritorija žile (ishemijski moždani udar) ili uslijed prsnuća krvne žile mozga (hemoragijski moždani udar). Oko 85 % moždanih udara čine ishemijski moždani udari, a ostalih 15 % uzrokovano je hemoragijom. Čak i s najboljim mogućim liječenjem, moždani udar uzrokuje smrt u oko trećine bolesnika, trećina bolesnika ostaje ovisna o tuđoj pomoći, a tek trećina ih se oporavi (23-25).

Posljedice moždanog udara uključuju oduzetost i nepokretnost, demenciju, depresiju, smetnje govora, nesigurnost u hodu i sklonost padovima s posljedičnim frakturama. Stoga je moždani udar čest uzrok smanjenja funkcionalne sposobnosti, onesposobljenosti i ovisnosti starijih ljudi o tuđoj pomoći, kao i povećane potrebe za bolničkim liječenjem (26-28).

Moždani udar zahtijeva hitnu medicinsku pomoć i može uzrokovati trajna neurološka oštećenja, komplikacije i smrt. Ovo je vodeći uzrok onesposobljenosti u odrasloj dobi u SAD-u, treći je uzrok po smrtnosti u zemljama zapadne Europe, prvi uzrok smrtnosti u Hrvatskoj i prvi uzrok invalidnosti, a drugi vodeći uzrok smrti širom svijeta (29).

Ishemijski moždani udar se pod određenim uvjetima može liječiti trombolitičkom terapijom, dok se hemoragijski moždani udar u određenim slučajevima može tretirati neurokirurški. Nakon moždanog udara obavezna je rehabilitacija, koju je idealno započeti već u jedinicama za liječenje moždanog udara i uključuje različite medicinske profesije kao što su terapija govora i jezika, fizikalna terapija i radna terapija. Prevencija ponovnog moždanog udara može uključivati propisivanje antitrombocitnih lijekova kao što su aspirin i klopidogrel, kontrolu i redukciju hipertenzije i uporabu statina. Određeni pacijenti mogu imati koristi od karotidne endarterektomije i uporabe antikoagulantnih lijekova (30).

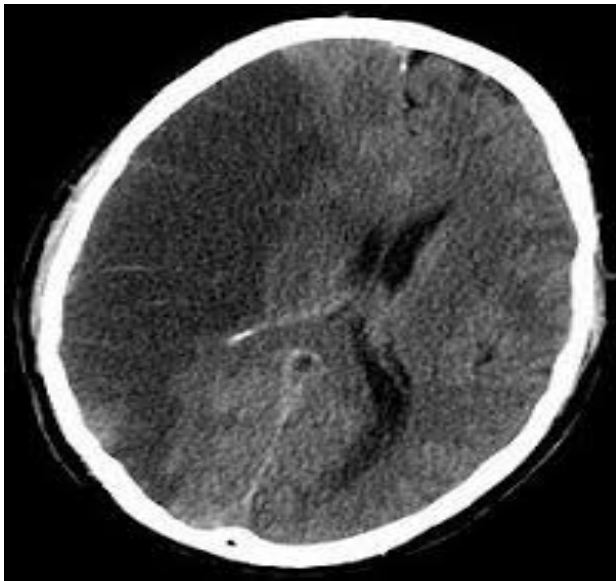
1.3.1 Ishemijski moždani udar

U ishemijskom moždanom udaru, dotok krvi u određeni dio mozga je umanjen ili prekinut, što dovodi do disfunkcije moždanog tkiva u zahvaćenom području (Slika 3.). Postoje četiri razloga zbog kojih se ovo može dogoditi:

- tromboza (opstrukcija krvne žile lokalno formiranim krvnim ugruškom)

- embolija (opstrukcija uzrokovana ugruškom koji je nastao negdje drugdje u tijelu) (30)
- sistemska hipoperfuzija (opće smanjenje krvnog protoka, npr. u šoku) (31)
- tromboza venskih sinusa (32).

Ishemijski moždani udar nastaje zbog gubitka opskrbe krvlju dijela mozga što pokreće ishemijsku kaskadu (33). Moždano tkivo prestaje funkcionirati ako je uskraćen dotok kisika dulje od 60 do 90 sekundi, a nakon otprilike tri sata dolazi do nepovratnih oštećenja koja dovode do smrti tkiva, tj. do moždanog udara (to je razlog zašto se tromboliza alteplazom daje unutar 4,5 sata od nastanka moždanog udara). Ateroskleroza može poremetiti dotok krvi suženjem lumena krvne žile što dovodi do smanjenja protoka krvi i posljedično do stvaranja krvnih ugrušaka u krvnoj žili ili otpuštanjem mnoštva malih embolusa raspadom aterosklerotskih plakova (34). Embolijski infarkti nastaju kada se embolusi formirani negdje drugdje u tijelu, obično u srcu, kao posljedica atrijske fibrilacije ili u karotidnim arterijama, otkinu, uđu u moždanu cirkulaciju te začepe krvnu žilu. Uslijed ishemije dolazi do prijelaza na anaerobni metabolizam u oštećenom dijelu mozga.



Slika 3. Prikaz kompjuterizirane tomografije pacijenta s ishemijskim moždanim udarom (slika preuzeta s interneta: https://hr.wikipedia.org/wiki/Mo%C5%BEdani_udar)

1.4 Infarkt miokarda

Infarkt miokarda je česta i opasna komplikacija ishemijske bolesti srca. Čini ga nekroza dijela miokarda nastala zbog kritične ishemije (Slika 4.). Velika važnost infarkta miokarda leži u činjenici njegove velike smrtnosti, invalidnosti te u sredstvima koja se troše za njegovo liječenje i profilaksu. Bolesnici s akutnim infarktom miokarda umiru najčešće u prvom satu bolesti (oko 50 % cjelokupnog mortaliteta od akutnog infarkta miokarda) i to najčešće zbog srčanih aritmija. Bolnička smrtnost iznosi 10 – 15 %, najčešće zbog zatajenja lijevog ventrikula (35).

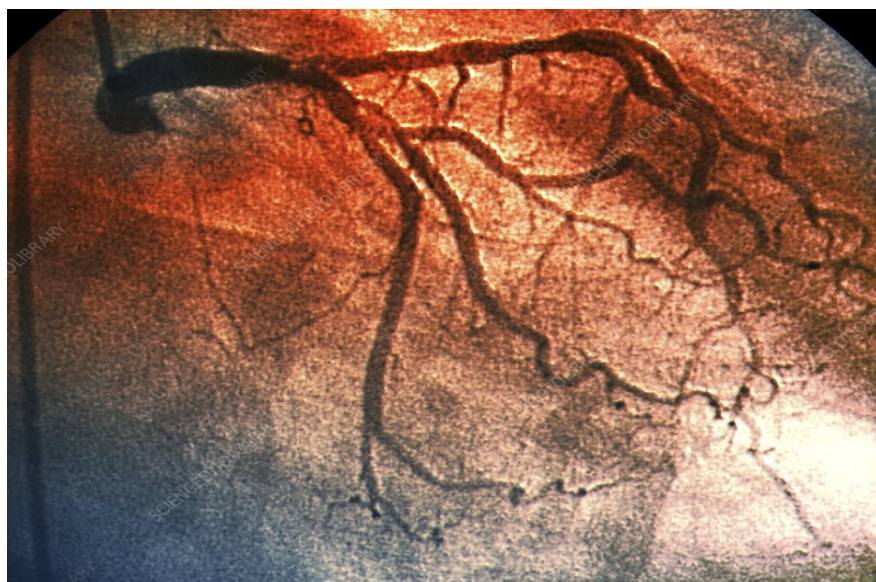
U najvećem broju infarkta miokarda nalazi se aterosklerotsko suženje krvne žile s dodatkom tromboze. U četvrtine bolesnika mlađih od 35 godina nema aterosklerotskih lezija i oni čine oko 5 % svih akutnih infarkta miokarda. (35)

Bolesti srca i krvnih žila vodeći su uzrok smrtnosti i pobola u svijetu, a tako i u Hrvatskoj, od kojih godišnje umire nešto manje od 25 000 osoba (36). Moderno liječenje akutnog infarkta miokarda, vodeće manifestacije koronarne bolesti srca (KBS), u 21. stoljeću dramatično je smanjilo smrtnost tijekom bolničkog liječenja te rezultira ranijim otpustom i bržim povratkom na posao. Uvođenje Hrvatske mreže primarne perkutane koronarne intervencije smanjilo je razlike u dostupnosti ovog načina reperfuzijskog liječenja diljem zemlje (36, 37). Akutni infarkt miokarda najozbiljniji je oblik KBS-a, a nastaje trajnim i/ili privremenim prekidom dotoka arterijske krvi u dio miokarda koji okludirana arterija prokrvljuje. U podlozi je najčešće ruptura aterosklerotskoga plaka, koja nastaje mjesecima i/ili godinama i obično se klinički očituje kao angina pectoris, sa susljednom superpozicijom tromba te pojavom bolova u prsištu koji su obično intenzivniji, traju dulje i ne popuštaju ili samo djelomično popuštaju nakon primjene lijekova (38)

NSTEMI se javlja u bolesnika koji imaju akutnu bol u prsima s promjenama na 12-kanalnom EKG-u koje uključuju trajnu ili prolaznu depresiju ST-segmenta, inverziju T-vala, ravan T-val ili njegovu pseudonormalizaciju, a u nekim slučajevima EKG može biti normalan. Ostali simptomi mogu biti akutno zatajivanje srca, hemodinamska ili električna nestabilnost. NSTEMI se razlikuje od UA po dovoljno jakoj i dugoj ishemiji da prouzroči nekrozu miocita s otpuštanjem markera nekroze (cTnT, cTnI). Ovisno o veličini nekroze miocita, što je patološki korelat infarkta, i procjene rizika potrebna je koronarna angiografija i, ako je potrebno,

revaskularizacija (4). Bolesnici koji se prezentiraju s NSTEMI imaju intermedijarni rizik akutnih komplikacija u usporedbi s UA (niski rizik) i STEMI (visoki rizik), s 30-dnevnim mortalitetom od 5 %, a nakon 6 mjeseci, s većim mortalitetom od STEMI (38).

STEMI nazivamo AIM kod kojega postoji potpuna okluzija koronarne krvne žile, nekroza miocita i povišenja razina cTnT i cTnI, a na 12-kanalnom EKG-u postoji perzistentna ST-elevacija u najmanje 2 susjedna odvoda. Vrijednosti ST-elevacije na EKG-u mjerene od J-točke su: $\geq 0,25$ mV u muškaraca mlađih od 40 godina; $\geq 0,2$ mV u muškaraca starijih od 40 godina ili $\geq 0,15$ mV u žena u odvodima V2 i V3 i/ili $\geq 0,1$ mV o ostalim odvodima (u odsutnosti hipertrofije lijeve klijetke ili LBBB). Pri sumnji na inferiorni infarkt preporuča se učiniti zapis desnih odvoda (V3R i V4R), a klinički može biti prisutna bradikardija i/ili hipotenzija. Posteriori infarkt pokazat će ST-depresiju u odvodima V1-V3 s pozitivnim T-valovima što je ekvivalent ST-elevaciji. Posebne poteškoće u dijagnostici mogu činiti prisutan LBBB ili elektrostimulator srca jer mogu prikriti znakove AIM na EKG-u (39).



Slika 4. Prikaz koronarografije pacijenta s preboljelim srčanim udarom. Slika preuzeta s internetske domene: <https://www.sciencephoto.com/media/946256/view/left-coronary-artery-coronary-artery-scan>

2 HIPOTEZA

Frankov znak je pouzdaniji dermatološki čimbenik rizika za razvoj ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta u komparaciji s infarktom miokarda.

3 CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je ispitati pojavnost Frankova znaka kod pacijenata s preboljelim ishemijskim moždanim udarom i kod pacijenata s preboljelim srčanim udarom te utvrditi je li Frankov znak pouzdaniji prediktor ishemijskog cerebrovaskularnog inzulata u odnosu na srčani infarkt.

4 MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1 Mjesto istraživanja i ispitanici

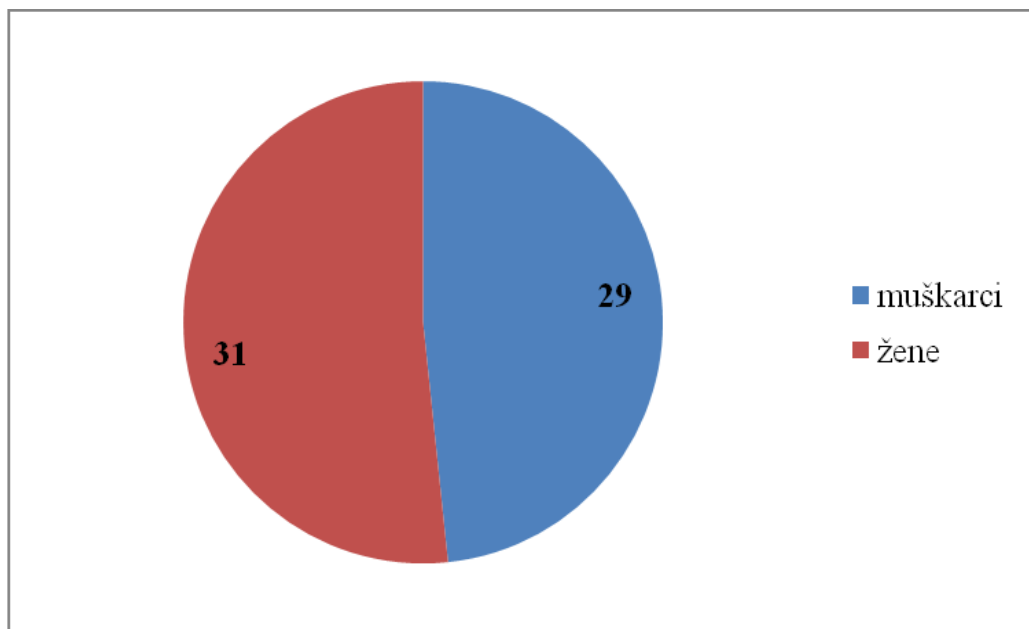
Ovo istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Dubrovnik. U istraživanje su bili uključeni pacijenti koji su preboljeli ishemijski moždani udar ili srčani udar te su odabrani metodom slučajnog odabira. Ukupan broj ispitanika je 60 od čega 31 muškog i 29 ženskog spola, od čega je 30 s preboljelim srčanim udarom i 30 s preboljelim ishemijskim moždanim udarom. Istraživala se prisutnost Frankova znaka.

4.2 Metode

Za istraživanje su korišteni podaci iz BIS-a (Bolničkog informacijskog sustava) Opće bolnice Dubrovnik. Dobiveni su podaci o pacijentima OB Dubrovnik. U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola, svih dobnih skupina. Analizirana je pojavnost Frankova znaka kod navedenih pacijenata po dobi i spolu te preboljelom ishemijskom moždanom ili srčanom udaru. Rezultati su analizirani metodama deskriptivne statistike, T-testa, hi-kvadrat testa te su prikazani u tablicama i grafički.

5 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U ovu studiju uključeno je 60 ispitanika, od kojih je bilo 29 (48,3 %) žena i 31 (51,7 %) muškaraca. Razlika u broju po spolu nije statistički značajna.



Grafički prikaz 1. Ispitanici po spolu

Najmlađa dob ispitanika bila je 49 godina, a najstarija dob 95 godina.

Ukupna srednja dob svih ispitanika bila je 73,33 godine. Žene su bile statistički značajno starije od muškaraca (Tablica 1.).

Spol	Srednja dob (god.)	SD	P*
Žene	79,55	10,52	
Muškarci	68,09	8,60	< 0,01

Tablica 1. Srednja dob po spolu svih ispitanika

T-test

Broj svih ispitanika po dobnim skupinama i spolu prikazan je u Tablici 2. Najveći broj ispitanika bio je u dobnoj skupini od 60 do 80 godina, i to više od 50 % ispitanika (31 od 60).

Frankov znak imalo je 47 (78,3 %) ispitanika, dok je bez Frankova znaka bilo 13 (21,7 %) ispitanika. Ispitanici s Frankovim znakom po dobnim skupinama i spolu prikazani su u Tablici 3.

Najveći broj ispitanika s Frankovim znakom također je bio u skupini 60 – 80 godina; 22 od 47 (47 %).

Dob	Spol		Ukupno
	Muškarci	Žene	
40 – 49	1	0	1
50 – 59	5	2	7
60 – 69	11	3	14
70 – 79	11	6	17
80 – 89	2	16	18
90 – 99	1	2	3
Svi	31	29	60

Tablica 2. Svi ispitanici po dobnim skupinama i spolu

Dob	Spol		Ukupno
	Muškarci	Žene	
40 – 49	1	0	1
50 – 59	5	1	6
60 – 69	8	2	10
70 – 79	8	4	12
80 – 89	1	15	16
90 – 99	0	2	2
Svi	23	24	47

Tablica 3. Ispitanici s Frankovim znakom po dobnim skupinama i spolu

Bez Frankova znaka bilo je 13 ispitanika, i to 8 muškaraca i 5 žena. Raspodjela po dobnim skupinama i spolu prikazana je u Tablici 4.

Dob	Spol		Ukupno
	Muškarci	Žene	
40 – 49	0	0	0
50 – 59	0	1	1
60 – 69	3	1	4
70 – 79	3	2	5
80 – 89	1	1	2
90 – 99	1	0	1
svi	8	5	13

Tablica 4. Ispitanici bez Frankova znaka po dobnim skupinama i spolu

Broj ispitanika prema Frankovu znaku i spolu prikazan je u Tablici 5.

	Spol		Ukupno (%)	
	Muškarci (%)	Žene (%)		
Frankov znak -	5 (17,3)	8 (25,8)	13 (21,7)	
Frankov znak +	24 (82,7)	23 (74,2)	47 (78,3)	P* = 0,535
Svi	29 (100)	31 (100)	60 (100)	

Tablica 5. Broj ispitanika prema Frankovu znaku i spolu

Fisher exact test

Nije bilo statistički značajne razlike po broju ispitanika između skupina muškaraca i žena s Frankovim znakom i bez njega, ali analizirajući prisutnost Frankova znaka u muškaraca, u skupini ispitanika s Frankovim znakom bilo je značajno više prema skupini muškaraca bez znaka $p = 0,011$. Žena s Frankovim znakom bilo je više nego bez znaka, ali razlika nije bila statistički značajna.

Srednja dob (god)				
Spol				
	Muškarci	Žene	Svi	
Frankov znak -	72.63	69.60	71.46	P*= 0.014
Frankov znak +	66.08	81.62	74.02	

Tablica 6. Srednja dob prema Frankovu znaku i spolu

P* ANOVA

Ukupna srednja dob ispitanika s Frankovim znakom bila je 74,02 godine, a bez Frankova znaka 71,46 godina.

Najveća srednja dob ispitanika s Frankovim znakom bila je u žena i iznosila je 81,2 godine, a najmanja u muškaraca s Frankovim znakom 66,08 godina. Razlika u srednjoj dobi između muškog i ženskog spola je statistički značajna.

U ispitanika sa srčanim udarom 9 osoba nije imalo Frankov znak, dok je 21 osoba imala Frankov znak.

Srčani udar			
Spol			
	Muškarci (%)	Žene (%)	Ukupno (%)
Frankov znak -	5 (22,7)	4 (50)	9 (30)
Frankov znak +	17 (77,3)	4 (50)	21 (70)
Svi	22 (100)	8 (100)	30 (100)

P* = 0,195

Tablica 7. Broj ispitanika sa srčanim udarom prema Frankovu znaku i spolu

Fisher exact test

Muškaraca sa srčanim udarom bilo je 22 (73 %), a žena samo 8 (27 %).

U ispitanika s moždanim udarom žena je bilo 95,4 %, što predstavlja statistički značajnu razliku ispitanika s moždanim udarom i Frankovim znakom, u usporedbi s oboljelim bez Frankova znaka ($p < 0,01$), dok kod muškarca nije bilo statistički značajne razlike, kao ni između spolova. (Tablica 8.).

Moždani udar			
	Spol		
	Muškarci	Žene	Ukupno (%)
Frankov znak -	3 (33,3)	1 (4,6)	4 (13)
Frankov znak +	6 (66,7)	20 (95,4)	26 (87)
Svi	9 (100)	21 (100)	30 (100)

Tablica 8. Broj ispitanika s moždanim udarom prema Frankovu znaku i spolu

Fisher exact test

Od ukupnog broja ispitanika s Frankovim znakom 21 (44,7 %) je imao srčani udar, a 26 (55,3 %) ih je imalo moždani udar.

Od 13 ispitanika bez Frankova znaka 4 žene su imale srčani, a jedna moždani udar, dok kod muškaraca 5 ih je imalo srčani udar, a 3 moždani udar.

U Tablici 9. vidljivo je da je u ispitanika sa srčanim udarom Frankov znak prisutan najčešće u muškaraca na oba uha 11 (64,6 %), dok je u žena podjednako prisutan na desnom, lijevom ili oba uha.

Srčani udar			
	Spol		
	Muškarci	Žene	Ukupno (%)
Desno uho	3 (17,7)	2 (40)	5 (22,7)
Lijevo uho	3 (17,7)	1 (20)	4 (18,2)
Oba uha	11 (64,6)	2 (40)	13 (59,1)
Svi	17	5	22

P* = 0,532

Tablica 9. Broj ispitanika sa srčanim udarom prema Frankovu znaku i spolu

Hi-kvadrat test

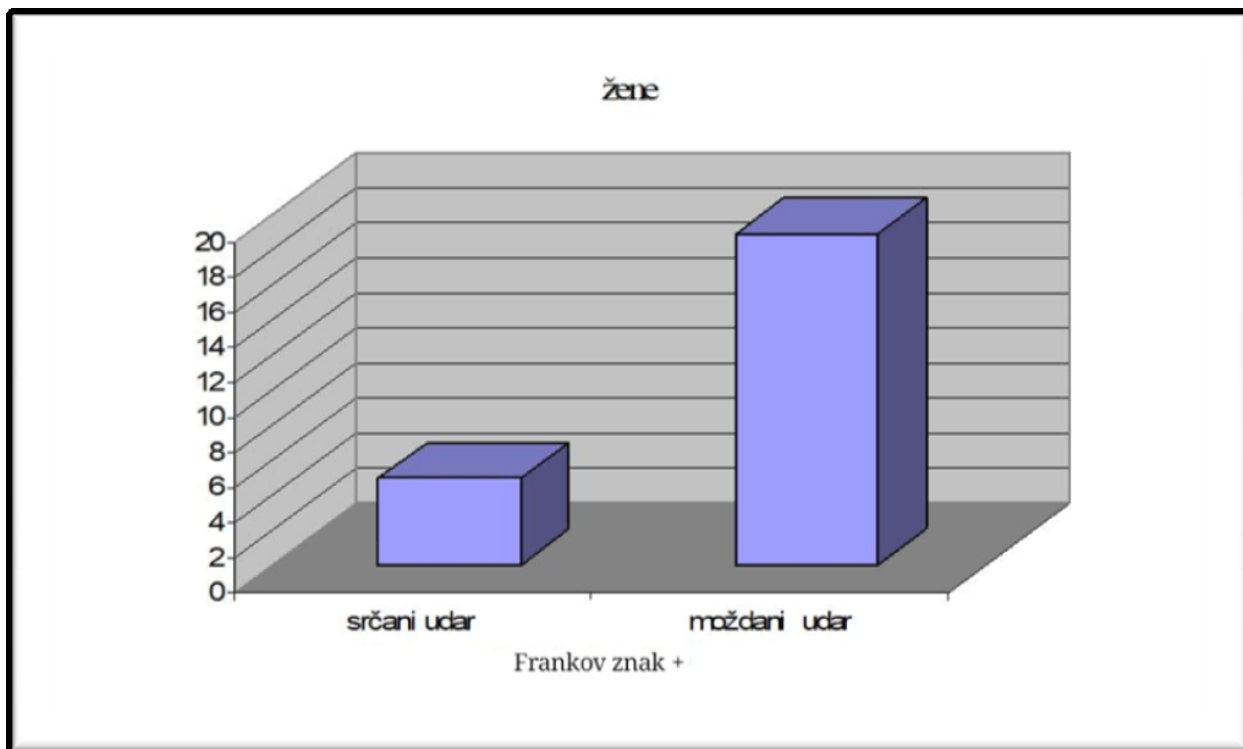
Moždani udar			
Spol			
	Muškarci (%)	Žene (%)	Ukupno (%)
Desno uho	1 (17)	1 (5,3)	2 (8)
Lijevo uho	3 (50)	1 (5,3)	4 (16)
Oba uha	2 (33)	17 (89,4)	19 (76)
Svi	6 (100)	19 (100)	25 (100)

P* = 0,015

Tablica 10. Broj ispitanika s moždanim udarom prema Frankovu znaku i spolu

Hi-kvadrat test

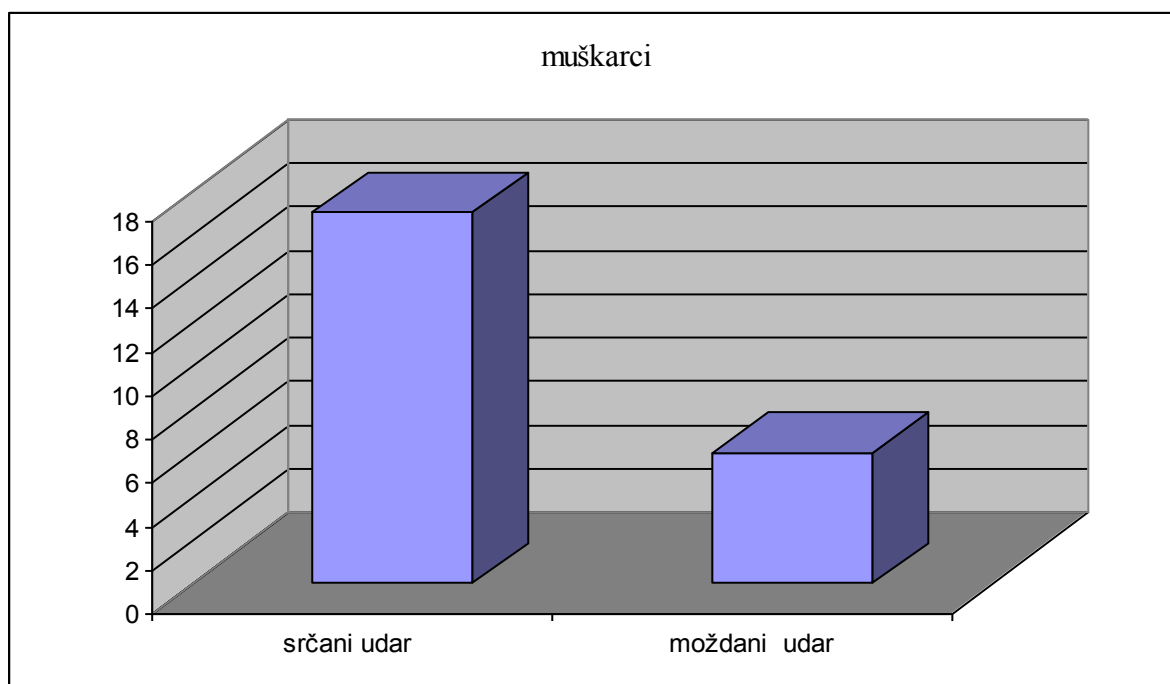
U Tablici 10. prikazana je raspodjela ispitanika s Frankovim znakom i moždanim udarom po spolu i Frankovim znakom zahvaćenom uhu. Od 47 ispitanika s Frankovim znakom bile su 24 žene (51 %) i 23 muškarca (49 %). Uspoređujući međusobno skupine vidljivo je da je čak 89 % žena s moždanim udarom Frankov znak imalo obostrano, što nije bio slučaj s muškarcima koji su obostrano znak imali u 33 % slučajeva.



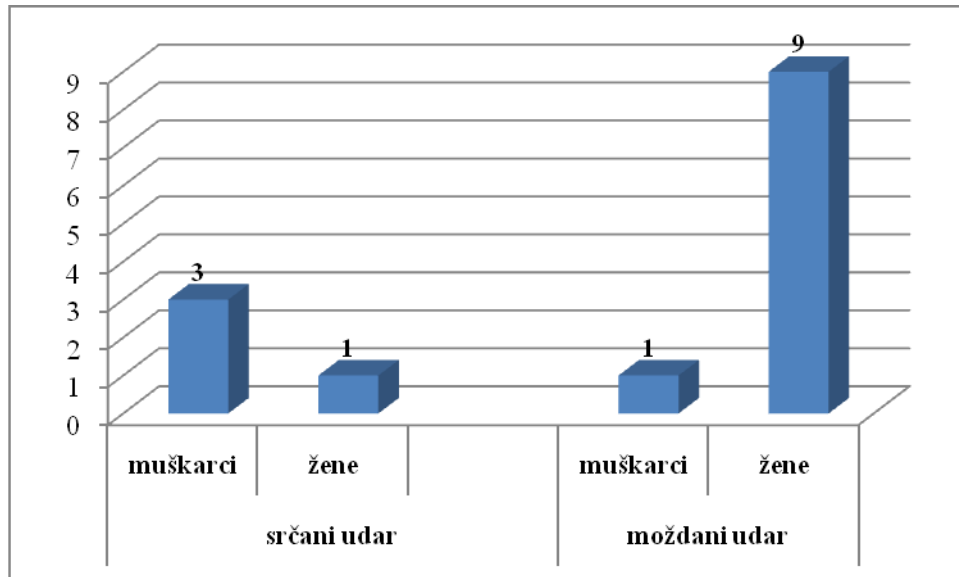
Grafički prikaz 2. Broj žena sa srčanim i moždanim udarom i Frankovim znakom

U Grafičkom prikazu 2. vidljiva je statistička značajnost kod žena s moždanim udarom u odnosu na one sa srčanim udarom.

U Grafičkom prikazu 3. vidljivo je da se rezultati u muških ispitanika razlikuju od rezultata u žena. U muškaraca je čak 17 osoba s pozitivnim Frankovim znakom imalo srčani udar, a s moždanim udarom u ovoj studiji bilo je samo 6 ispitanika, pa je razlika u broju muškaraca s Frankovim znakom koji su imali srčani i moždani udar statistički značajna.



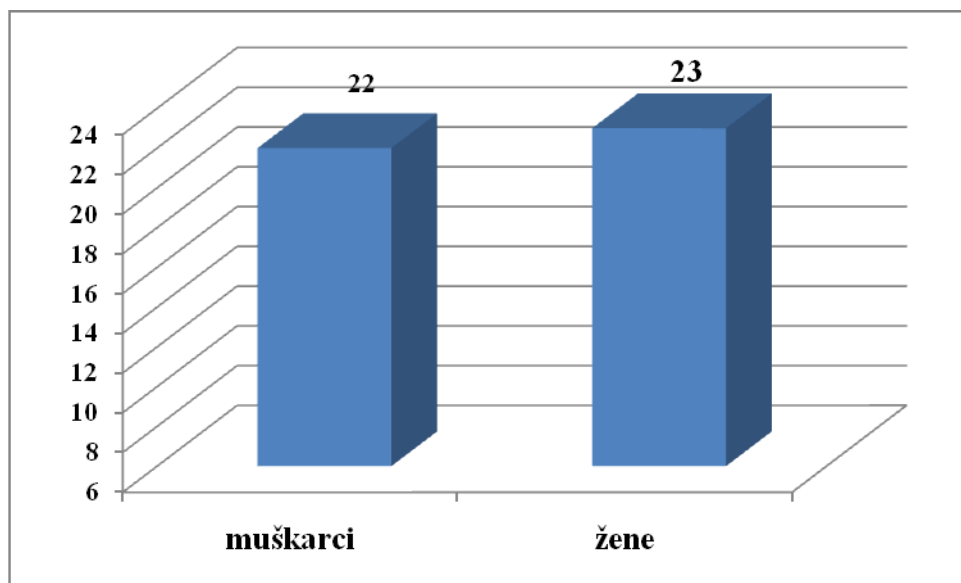
Grafički prikaz 3. Broj muškaraca sa srčanim i moždanim udarom i Frankovim znakom



Grafički prikaz 4. Prikaz broja oboljelih od srčanog i moždanog udara po spolu s fibrilacijom atrijske

Ukupan broj muškaraca s fibrilacijom atrijske bio je 4, od toga su 3 imala srčani udar, a 1 moždani udar, dok je žena s fibrilacijom atrijske bilo ukupno 10, od toga je jedna imala srčani udar, a 9 ih je imalo moždani udar.

Hipertenziju je imalo 45 (75 %) ispitanika, od toga su bila 22 muškarca i 23 žene.



Grafički prikaz 5. Prikaz broja oboljelih od hipertenzije po spolu

U ovoj studiji 37 (82,2 %) osoba s hipertenzijom imalo je Frankov znak, a u 8 (18 %) Frankov znak je bio negativan.

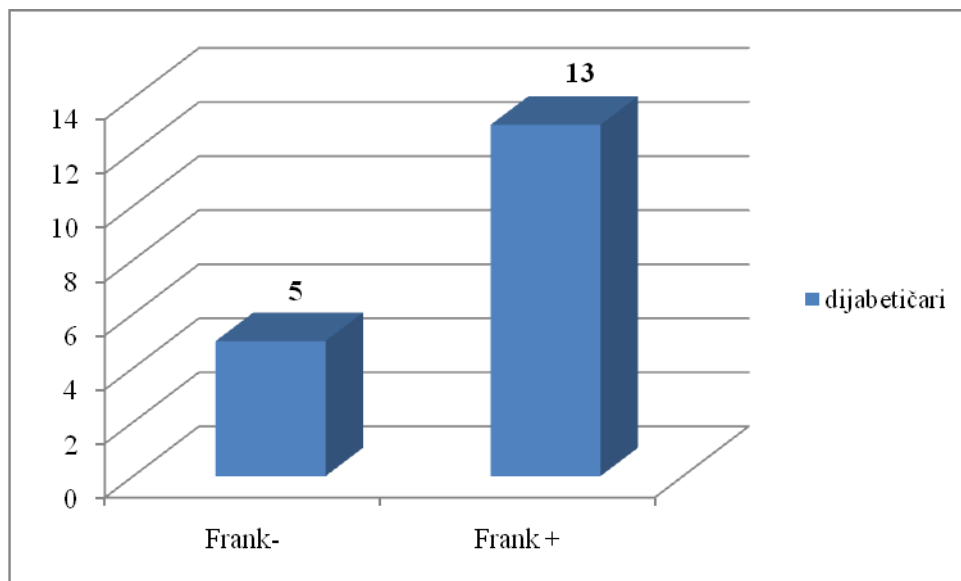
Uspoređujući broj oboljelih od srčanog i moždanog udara prema dijagnozi hipertenzije vidljivo je da u svih oboljelih od moždanog udara broj ispitanika s hipertenzijom je 6 puta veći od broja ispitanika bez hipertenzije.

	srčani udar	moždani udar	
Hipertenzija +	19	26	
Hipertenzija -	11	4	p* = 0,071
Svi	30	30	

Tablica 11. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema hipertenziji

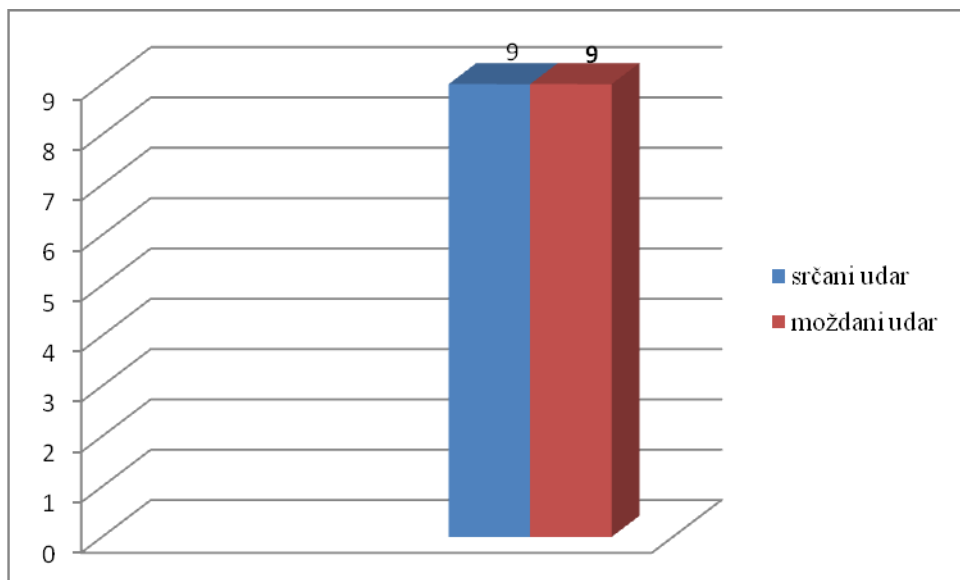
**Fisher exact test*

Dijabetičara u ovoj studiji bilo je 18 i podjednako je bilo muškaraca i žena. Frankov znak imalo je 13 dijabetičara, a bez znaka bilo ih je 5.



Grafički prikaz 6. Prikaz broja dijabetičara prema Frankovu znaku

Broj dijabetičara sa srčanim udarom bio je 9, jednako broju osoba s moždanim udarom.



Grafički prikaz 7. Prikaz broja dijabetičara prema Frankovu znaku

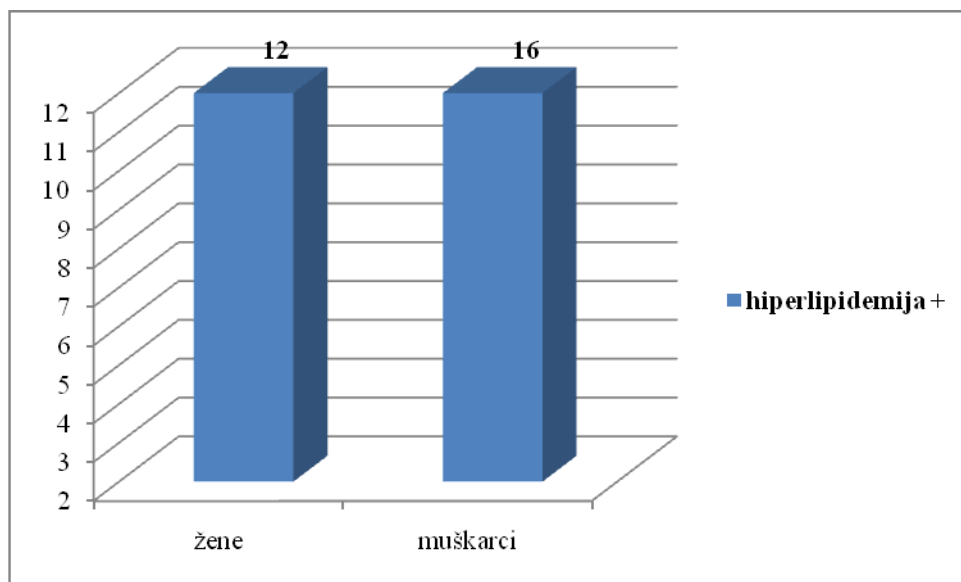
Srednja dob svih dijabetičara bila je 71,17 godina, srednja dob muškaraca 66,83 godina, a žena 75,5 godina.

Spol	Srednja dob (god.)	P*
Žene	75,55	< 0,01
Muškarci	65,83	

Tablica 12. Srednja dob dijabetičara po spolu

T-test

Osoba s hiperlipidemijom bilo je 28. Žena je bilo 12, a muškaraca 16.



Grafički prikaz 8. Broj oboljelih od hiperlipidemije po spolu

Od 28 ispitanika s hiperlipidemijom 24 (86 %) ih je imalo Frankov znak, a 4 nije imalo Frankov znak.

Srednja dob ispitanika s hiperlipidemijom bila je 72,07 godina. Srednja dob muškaraca bila je 68,50 godina, a žena 76,93 godina.

Spol	Srednja dob (god.)	P*
Žene	76,93	< 0,01
Muškarci	68,50	

Tablica 13. Srednja dob ispitanika s hiperlipidemijom po spolu

T-test

	Srčani udar udar	moždani	
Hiperlipidemija +	15	13	p* = 0,79
Hiperlipidemija -	15	17	
Svi	30	30	

Tablica 14. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema hiperlipidemiji

Fisher exact test

U Tablici 14. analiziran je broj oboljelih od srčanog i moždanog udara u odnosu na prisutnost hiperlipidemije. Nema statistički značajne razlike u pojavnosti srčanog i moždanog udara između ispitanika s hiperlipidemijom ili bez nje.

	srčani udar	moždani udar	
Fibrilacija atrijska +	4	13	
Fibrilacija atrijska -	26	17	p* = 0,02
Svi	30	30	

Tablica 15. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema fibrilaciji atrijske

Fisher exact test

Ukupan broj ispitanika s fibrilacijom atrijskom bio je 17, i to 6 muškaraca i 11 žena. Srednja dob svih ispitanika bila je 81,70 godina, muškaraca 72 godine i žena 84,27 godina.

Tranzitorna ishemijska ataka zabilježena je u najstarije ispitanice (95 godina) s prisutnim Frankovim znakom.

6 RASPRAVA

Pretražujući literaturu vidljivo je da postoji više studija koje analiziraju povezanost Frankova znaka s različitim oboljenjima, kao npr. dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, cerebrovaskularnim ili perifernim vaskularnim bolestima. Ovo je prva studija koja uspoređuje pacijente s preboljelim srčanim i moždanim udarom prema prisutnosti Frankova znaka.

Kliničari su uvijek tražili potencijalni znak koji bi im ukazao na predklinički stadij određene bolesti, osobito kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, s obzirom na to da se radi o teškim i potencijalno smrtonosnim bolestima.

Iako se spominje još u renesansi (40), dijagonalni nabor ušne školjke, poznat i kao Frankov znak, prvi je put Sanders Frank povezao s bolestima krvnih žila i srca 1973. god. opisujući ga kod 20 bolesnika s anginom pectoris (1). Od prvog opisa, studije su izvijestile o povezanosti Frankova znaka s učestalošću i ozbiljnošću bolesti srca i krvnih žila i rizikom od nepovoljnih srčanih događaja neovisnih o opće poznatim čimbenicima rizika, poput hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije i pušenja, pri čemu je bilateralni kompletni Frankov znak najteži. (41-43).

Kopenhagenska, 35-godišnja prospektivna studija izvijestila je o povezanosti Frankova znaka, ksantelazmi i ćelavosti s ishemijskom bolešću srca i infarktom miokarda (44).

Pasternac i Sami u svojoj su studiji procijenili vrijednost Frankova znaka u predviđanju prisutnosti bolesti koronarnih arterija ispitivanjem ušiju 340 pacijenata koji su podvrgnuti koronarnoj arteriografiji zbog varijabilnih srčanih tegoba. Izvijestili su da je Frankov znak prisutan u 75,6 % onih bolesnika koji su imali koronarnu arterijsku bolest, osjetljivost znaka 59,5 %, specifičnost 81,9 %, a pozitivna prediktivna vrijednost bila je 91,1 %. (45) Etiologija ove povezanosti je nejasna; neke studije sugeriraju paralelni proces povezan sa starenjem i mikrovaskularnim bolestima uslijed slabljenja elastičnih vlakana kako ušnih kapaka tako i u koronarnim arterijama.

Ovo je prva studija koja je prikazala Frankov znak kao dermatološki marker ateroskleroze uspoređujući pacijente s preboljelim moždanim i srčanim udarom.

Analizirano je po 30 bolesnika i uspoređivana je prisutnost Frankova znaka u te dvije skupine bolesnika. Promatrajući pojavnost znaka u ovoj studiji statistički značajno češće se javlja bilateralno.

Broj ispitanika s Frankovim znakom bio je znatno veći od oboljelih bez Frankova znaka. Žene su statistički značajno starije, što bi moglo ukazivati na to da mlađi muškarci s Frankovim znakom mogu imati potencijalno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti u odnosu na osobe bez ovog znaka.

Nazal i suradnici su također zaključili da Frankov znak može predvidjeti ishemijski cerebrovaskularni poremećaj i da osobe s kardiovaskularnim rizikom češće imaju Frankov znak. Oni su analizirali 57 istraživanja u kojima se pokazalo da se ta povezanost može upotrijebiti za ranu dijagnozu koronarnih i krvožilnih bolesti u predkliničkom stadiju i da su pronađene u različitim populacijama širom svijeta (46).

Post mortem studije također su pokazale jaku povezanost između Frankova znaka i kardiovaskularnih uzroka smrti kod oba spola. U tim studijama navode se različiti kardiovaskularni uzroci smrti kao npr. ishemijska i hipertenzivna bolest srca, kalcificirana valvularna stenoza, rupturirana aneurizma torakalne i abdominalne aorte, promjene na karotidama kod moždanog udara, kao i promjene na perifernom krvožilnom sustavu.

Suprotno tome, tijekom posljednjih 35 godina objavljen je i niz studija koje nisu uspjele dokazati povezanost Frankova znaka s kardiovaskularnim bolestima (47-50).

U ovoj studiji 95,4 % žena s moždanim udarom imalo je Frankov znak, što predstavlja statistički značajnu razliku prema ženama bez Frankova znaka, dok kod muškaraca nije bilo statistički značajne razlike, kao ni između spolova.

Uspoređujući muškarce sa srčanim udarom i prisutnosti Frankova znaka, 77,3 % ih je imalo Frankov znak, što predstavlja statistički značajnu razliku prema muškarcima bez Frankova znaka, dok kod žena nije bilo statistički značajne razlike, kao ni između spolova.

Glavić i suradnici u svom radu na 60 ispitanika analizirali su ispitanike s Frankovim znakom mjereći im debljine intimalne stijenke na zajedničkoj karotidnoj arteriji te su dokazali statistički značajnu povezanost Frankova znaka i povećanja debljine intimalne stijenke na

zajedničkoj karotidnoj arteriji i zaključili da je Frankov znak čimbenik rizika za cerebrovaskularne bolesti (9). Frankov znak je lako uočljiv, a kako se u više studija, kao i u ovoj, povezuje s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, potrebno bi bilo zabilježiti ga tijekom fizikalnog pregleda i prema rezultatima ove studije obratiti pažnju kod žena s bilateralnim znakom kao pokazateljem rizika za oboljevanje od moždanog udara, a kod muškaraca od srčanog udara. Svakako su potrebna daljnja i opsežnija istraživanja o vezi Frankova znaka i cerebrovaskularnih odnosno kardiovaskularnih oboljenja.

7 ZAKLJUČCI

- U ovoj studiji 95,4 % žena s moždanim udarom imalo je Frankov znak, što predstavlja statistički značajnu razliku u odnosu na žene bez Frankova znaka.
- Uspoređujući muškarce sa srčanim udarom i prisutnosti Frankova znaka, 77,3 % ih je imalo Frankov znak, što predstavlja statistički značajnu razliku u odnosu na muškarce bez Frankova znaka.
- 86,66 % ukupno ispitanih s moždanim udarom imalo je pozitivan Frankov znak, dok je 70 % od ukupno ispitanih s preboljelim srčanim udarom imalo pozitivan Frankov znak, $P > 0,05$ što bi značilo da postavljena hipoteza da je Frankov znak pouzdaniji dermatološki čimbenik rizika za razvoj ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta u komparaciji s infarktom miokarda nije potvrđena bez obzira na spol, ali istraživanje nam je pokazalo da je pouzdaniji kod žena.
- Nije bilo statistički značajne razlike po broju ispitanika između skupina muškaraca i žena s Frankovim znakom i bez njega, ali analizirajući prisutnost Frankova znaka u muškaraca, u skupini ispitanika s Frankovim znakom bilo je značajno više prema skupini muškaraca bez znaka, $p = 0,011$. Žena s Frankovim znakom bilo je više nego bez znaka, ali razlika nije bila statistički značajna.
- U raspodjeli ispitanika s Frankovim znakom i moždanim udarom po spolu i Frankovim znakom zahvaćenom uhu od 47 ispitanika s Frankovim znakom bile su 24 žene (51 %) i 23 muškarca (49%). Uspoređujući međusobno skupine vidljivo je da je čak 89 % žena s moždanim udarom Frankov znak imalo obostrano, što nije bio slučaj s muškarcima koji su obostrano znak imali u 33 % slučajeva.
- Od ukupnog broja ispitanika s Frankovim znakom 21 (44,7 %) je imao srčani udar, a 26 (55,3 %) ih je imalo moždani udar što bi značilo da je $p > 0,05$ i da nema statistički značajne razlike.
- Kod muškaraca koji su preboljeli srčani udar Frankov znak se najčešće javlja bilateralno u 64,6 %, dok je u žena s preboljelim srčanim udarom podjednako prisutan na desnom, lijevom ili bilateralno.
- Od 47 ispitanika s Frankovim znakom u obje skupine bile su 24 žene (51 %) i 23 muškarca (49 %). Uspoređujući međusobno skupine vidljivo je da je čak 89 % žena s

moždanim udarom Frankov znak imalo obostrano, što nije bio slučaj s muškarcima koji su obostrano znak imali u 33 % slučajeva.

- U muškaraca je čak 17 osoba s pozitivnim Frankovim znakom i s pozitivnom osobnom anamnezom ranijeg srčanog udara, a s moždanim udarom u ovoj studiji bilo je samo 6 ispitanika, pa je razlika u broju muškaraca s Frankovim znakom koji su imali srčani i moždani udar statistički značajna.
- Hipertenziju je imalo 45 (75 %) ispitanika, od toga su bila 22 muškarca i 23 žene. 82,2 % osoba s hipertenzijom imalo je Frankov znak, a u 8 (18 %) Frankov znak je bio negativan. Uspoređujući broj oboljelih od srčanog i moždanog udara prema dijagnozi hipertenzije vidljivo je da u svih oboljelih od moždanog udara broj ispitanika s hipertenzijom je 6 puta veći od broja ispitanika bez hipertenzije.
- Dijabetičara u ovoj studiji je bilo 18 i podjednako je bilo muškaraca i žena. Frankov znak imalo je 13 dijabetičara, a bez znaka bilo ih je 5. Broj dijabetičara sa srčanim udarom bio je 9, jednako broju osoba s moždanim udarom.
- Analizirajući broj oboljelih od srčanog i moždanog udara u odnosu na prisutnost hiperlipidemije utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u pojavnosti srčanog i moždanog udara između ispitanika s hiperlipidemijom ili bez nje.
- Tranzitorna ishemijska ataka zabilježena je u najstarije ispitanice (95 godina) s prisutnim Frankovim znakom.
- Analizirano je po 30 bolesnika i uspoređivana je prisutnost Frankova znaka u te dvije skupine bolesnika. Promatrajući pojavnost znaka u ovoj studiji, statistički značajno češće se javlja bilateralno.
- Broj ispitanika s Frankovim znakom bio je znatno veći od oboljelih bez Frankova znaka. Žene su statistički značajno starije, što bi moglo ukazivati na to da mlađi muškarci s Frankovim znakom mogu imati potencijalno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti u odnosu na osobe bez ovog znaka.
- Frankov znak je lako uočljiv, a kako se u više studija, kao i u ovoj, povezuje s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, potrebno bi ga bilo zabilježiti tijekom fizikalnog pregleda i prema rezultatima ove studije obratiti pažnju kod žena s bilateralnim znakom kao pokazateljem rizika za obolijevanje od moždanog udara, a kod muškaraca od srčanog udara. Svakako su potrebna daljnja i

opsežnija istraživanja o vezi Frankova znaka i cerebrovaskularnih odnosno kardiovaskularnih oboljenja.

8 PRILOZI

Slika 1. Pacijentica s bilateralnim Frankovim znakom	6
Slika 2. Ateroskleroza.....	7
Slika 3. Prikaz kompjuterizirane tomografije pacijenta s ishemijskim moždanim udarom.....	9
Slika 4. Prikaz koronarografije pacijenta s preboljelim srčanim udarom.....	11
Grafički prikaz 1. Ispitanici po spolu.....	15
Tablica 1. Srednja dob po spolu svih ispitanika.....	16
Tablica 2. Svi ispitanici po dobnim skupinama i spolu.....	17
Tablica 3. Ispitanici s Frankovim znakom po dobnim skupinama i spolu	18
Tablica 4. Ispitanici bez Frankova znaka po dobnim skupinama i spolu.....	19
Tablica 5. Broj ispitanika prema Frankovu znaku i spolu.....	20
Tablica 6. Srednja dob prema Frankovu znaku i spolu.....	21
Tablica 7. Broj ispitanika sa srčanim udarom prema Frankovu znaku i spolu.....	22
Tablica 8. Broj ispitanika s moždanim udarom prema Frankovu znaku i spolu.....	23
Tablica 9. Broj ispitanika sa srčanim udarom prema Frankovu znaku i spolu.....	24
Tablica 10. Broj ispitanika s moždanim udarom prema Frankovu znaku i spolu.....	25
Grafički prikaz 2. Broj žena sa srčanim i moždanim udarom i Frankovim znakom.....	26
Grafički prikaz 3. Broj muškaraca sa srčanim i moždanim udarom i Frankovim znakom.....	27
Grafički prikaz 4. Prikaz broja oboljelih od srčanog i moždanog udara po spolu u ispitanika bez Frankova znaka	28
Grafički prikaz 5. Prikaz broja oboljelih od hipertenzije po spolu	29

Tablica 11. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema hipertenziji.....	29
Grafički prikaz 6. Prikaz broja dijabetičara prema Frankovu znaku.....	30
Grafički prikaz 7. Prikaz broja dijabetičara prema Frankovu znaku.....	31
Tablica 12. Srednja dob dijabetičara po spolu.....	31
Grafički prikaz 8. Broj oboljelih od hiperlipidemije po spolu.....	32
Tablica 13. Srednja dob ispitanika s hiperlipidemijom po spolu.....	33
Tablica 14. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema hiperlipidemiji.....	33
Tablica 15. Prikaz broja oboljelih od srčanog udara i moždanog udara prema fibrilaciji atrijske.....	34

9 LITERATURA

1. Frank ST. Aural sign of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1973;289:327-8.
2. Frank ST. Ear crease sign of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1977;297:282.
3. Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A et al. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1980;28: 184-7.
4. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012;109(9):1283-7.
5. Ohry A. Physical diagnosis: diagonal earlobe crease and atheromatous coronary. [in Hebrew]. *Harefuah* 2011;150(3):264-5, 303, 302.
6. Hou X, Jiang Y, Wang N et al. The combined effect of ear lobe crease and conventional risk factor in the diagnosis of angiographically diagnosed coronary artery disease and the short-term prognosis in patients who underwent coronary stents. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(26):e815.
7. Levine RL, Daly RF. Diagonal earlobe creases and ischemic stroke: preliminary report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993;3(2):106-11.
8. Celik S, Erdogan T, Gedikli O et al. Diagonal ear lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;192(2):428-31
9. Glavic J, Cerimagic D, Lovrencic-Huzjan A et al. Frank's sign as a risk factor for cerebrovascular disease. *Atherosclerosis* 2008;196(1):477-8.
10. Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T et al. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J* 2009;73(10):1945-9.
11. Friedlander AH. Association between clinically identified diagonal ear lobe crease and panoramic radiographs evidencing calcified carotid artery atheromas: preliminary observations. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:227.
12. Ramos PM, Gumieiro JH, Miot HA. Association between ear creases and peripheral arterial disease. *Clinics* 2010;65(12):1325-7.

13. Korkmaz L, Ağaç MT, Erkan H et al. Association between diagonal earlobe crease and cardio-ankle vascular index in asymptomatic hypertensive patients. *Med Princ Pract* 2013;22:530-4.
14. Korkmaz L, Ağaç MT, Acar Z et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease. *Angiology* 2014;65(4):303-7.
15. Takahiko T, Izumi I, Yasuo K, Gen T. Histological study on the earlobe crease. [in Japanese]. *Skin Res.* 1982;24(3):352-60.
16. Lee KG. Frank's sign - A dermatological link to coronary artery disease? *Med J Malaysia.* 2017;72(3):195-6.
17. Hou X, Jiang Y, Wang N et al. The Combined Effect of Ear Lobe Crease and Conventional Risk Factor in the Diagnosis of Angiographically Diagnosed Coronary Artery Disease and the Short-Term Prognosis in Patients Who Underwent Coronary Stents. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e815
18. Santos LR, Martins P, Melo T, Vilas AP. Frank's sign in ischemic stroke. *QJM* 2018;111(10):749-50.
19. Reiner Ź, Tedeschi-Reiner E.: Patofiziologija ateroskleroze. I. Oblici i stupnjevi razvoja aterosklerotičkih promjena. *Liječ Vjesn* 1990; 112:118-23.
20. Reiner Ź, Tedeschi-Reiner E: Patofiziologija ateroskleroze II. Etiopatogenetski mehanizmi i faktori rizika. *Liječ vjesn* 1990; 112:175-82.
21. Tonković I. Vaskularna kirurgija. U: Šoša T, Sutlić Ź, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007;27:665-764.
22. Šmalcelj A, Štambuk K, urednici. Kardiovaskularni sustav. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ź, Vucelić B. Interna medicina. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008;6:423-640.
23. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003;362: 1211-24.
24. Hankey G, Jamrozik K, Broadhurst R et al. Five year survival after first ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;9: 2080-6.
25. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4.

26. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V et al. Recommendations for Stroke Management. *Acta Clin Croat* 2001;40:127-54.
27. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2002. godinu. Zagreb, 2003.
28. Tomek-Roksandić S. Stroke in older age groups. *Acta Clin Croat* 1999;38(1):26-7.
29. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 2009;92:7-32.
30. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008;371(9624):1612-23.
31. Shuaib A, Hachinski VC. Mechanisms and management of stroke in the elderly. *CMAJ* 1991;145(5):433-43.
32. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352(17):1791-8.
33. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis". *Pathophysiology* 2010;17(3):197-218.
34. Richard S. Snell (2006.). *Clinical neuroanatomy*, 6. izdanje, str. str. 478.-485., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ISBN 978-963-226-293-2
35. Čustović F, Goldner V, Čikeš I. *Klinička kardiologija*, 1995;23:529-40.
36. Ivanuša M. Novosti u epidemiologiji srčanožilnih bolesti i zbrinjavanju arterijske hipertenzije. *Medicus*. 2014;23(1):53-62. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/180921>
37. Ivanuša M, Miličić D, Nikolić-Heitzler V, Bergovec M, Babić Z, Tršinski D. Liječenje akutnog infarkta miokarda u Hrvatskoj - sadašnje stanje i kako ga unaprijediti. *Medix*. 2005;11(58):115-8. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/11883>
38. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. *N Engl J Med*. 1992 30;326(5):310- 8. *N Engl J Med* 1992;326(5):310-8.
39. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
40. Galassi FM, Borghi C, Ballestriero R, Habicht ME, Henneberg M, Rühli FJ. Palaeopathology of the earlobe crease (Frank's sign): New insights from Renaissance art. *Int J Cardiol*. 2017;236:82-4.

41. Marang-van de Mheen, PJ, van Maarle MC, and Stouthard ME. Getting insurance after genetic screening on familial hypercholesterolaemia: the need to educate both insurers and the public to increase adherence to national guidelines in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:145–54.
42. Kee F, Nicaud V, Tiret L, Evans A, O'Reilly D. et al. Short stature and heart disease: nature or nurture? The EARS Group. *Int J Epidemiol* 1997;26:748-56.
43. Trieu N, Eslick GD. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:687–95.
44. Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A, Avidor A, Pinkhas A. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1980;28:184–7.
45. Shmilovich H., Cheng VY, Rajani R et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012;109:1283–7.
46. Nazzal S, Hijazi B, Khalila L, Blum A. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign): A Predictor of Cerebral Vascular Events. *Am J Med* 2017;130(11):1324.
47. Mehta J, Hamby RI. Diagonal ear-lobe crease as a coronary risk factor. *N Engl J Med* 1974;291:260.
48. Gral T, Thornburg M. Ear lobe crease in a cohort of elderly veterans. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:134.
49. Brady PM, Zive MA, Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE. A new wrinkle to the ear-lobe crease. *Arch Intern Med* 1987;147:65.
50. Kenny DJ, Gilligan D. Ear lobe crease and coronary artery disease in patients undergoing coronary arteriography. *Cardiology* 1989;76:293.