

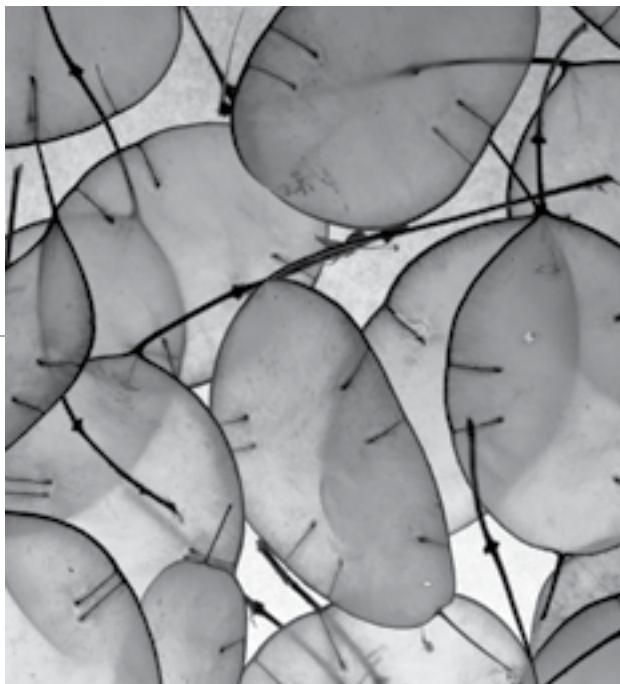


DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Jesen/zima 2020.  
27-28. broj

## Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti



Iktalna asistolija – „zagrljaj“  
epileptičnog napada i  
kardiogene sinkope

Optički neuritis: Pristup  
dijagnostici i lečenju

Sporadična cerebralna amilo-  
idna angiopatija: Šta bi svaki  
neurolog trebalo da zna

Lečenje bihevioralnih i psihijat-  
rijskih simptoma u demenciji

# SINAPSA

SADRŽAJ**4 Revijalni rad**

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PROKSIMALNIH MIŠIĆNIH SLABOSTI

**9 Izveštaj**

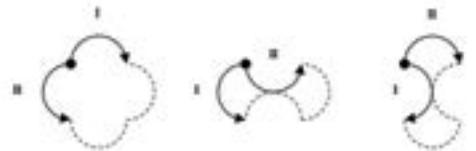
IZVEŠTAJ SA SIMPOZIJUMA PARKINSONOVA BOLEST: 2020.

**10 Prikaz slučaja**

IKTALNA ASISTOLIJA – „ZAGRLJAJ“ EPILEPTIČNOG NAPADA I KARDIOGENE SINKOPE

**14 Doktorska disertacija**

KOJE TAJNE KRIJE KINEMATIČKA ANALIZA RUKOPISA?

**22 Da li ste znali?**

STOPAMA BABINSKOG DOTAJNE KOJU KRIJE ŠAKA

**24 Doktorska disertacija**

SAVREMENI KONCEPT KOGNITIVNIH POREMEĆAJA U PARKINSONOVОJ BOLESTI: DEFINICIJE, MOTORNI KORELATI I DUALNA HIPOTEZA

**34 Oglas**120 GODINA  
KOMPANIJE  
„RICHTER GEDEON“**35 Kako se leči?**

DIŠENOVA MIŠIĆNA DISTROFIJA – TRAJUĆI TERAPIJSKI IZAZOV. O REGISTROVANIM KAUZALNIM TERAPIJAMA.

**42 Klinički asistent ukazuje**

OPTIČKI NEURITIS: PRISTUP DIJAGNOSTICI I LEČENJU

**49 Neurologija i umetnost**

EL GREKO I NEUROMIŠIĆNE BOLESTI?

**52 Gost iz inostranstva**

SPORADIČNA CEREBRALNA AMILOIDNA ANGIO-PATIJA: ŠTA BI SVAKI NEUROLOG TREBALO DA ZNA

**61 Neurološke komplikacije sistemskih bolesti**

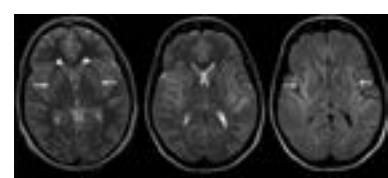
NEUROLISTERIOZA

**68 Istorija medicine**DR JOVAN DANIĆ,  
PRVI SRPSKI NEUROPSIHIJATAR**76 Repetitorijum**

LEČENJE BIHEVIORALNIH I PSIHIJATRIJSKIH SIMPTOMA U DEMENCIJI

**85 Sve što ste hteli da zname a niste smeli da pitate**

NOVONASTALI REFRAKTORNI STATUS EPILEPTIKUS – NORSE

**93 Najava**

ŠKOLA NEUROVIZUALIZACIONIH METODA

# IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

**SINAPSA****Urednik**

Glavni i odgovorni urednik broja

**Redakcijski odbor****Recenzenti****Recenzenti broja****Lektor za srpski i engleski jezik****Grafički dizajn****Tehnička podrška****Adresa Redakcije**Časopis Društva mladih neurologa Srbije  
Prvi broj je štampan 2012. godine.Olivera Tamaš  
Maja Stefanović BudimkićMaša Kovačević  
Tamara Švabić  
Ana Kosać  
Stojan PerićAna Podgorac  
Milutin Petrović  
Srđan Ljubisavljević  
Viktor PasovskiVladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav SokićMilija Mijajlović  
Nikola Kresojević  
Nikola VojvodićJelena Drulović  
Jasna Jančić  
Aleksandar Ristić  
Vedrana Milić Rašić

Aleksandra Mešter Trajković

Aniko Olah Lošonc

„Čikoš“ štamparija, Subotica

Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje)

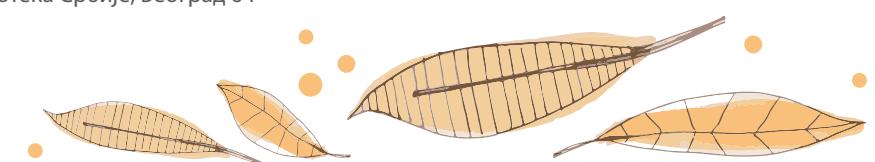
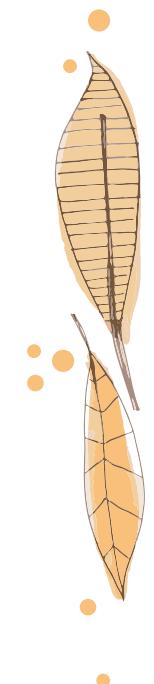
u tiražu od 500 primeraka.

Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost.

Sva prava su zaštićena.

Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese  
mediji@drustvoneurologasrbije.org, naslovljeno  
„Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za  
koju rubriku se šalje.Društvo neurologa Srbije  
Crontravsk a 17  
Poštanski pregradak 12  
11129 Beograd 102, Srbija  
[www.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org)

Napomena: Aktuelni broj Sinapse štampa se sa zakašnjnjem od godinu dana.

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд 64  
ISSN 2217-9879

## REVIJALNI RAD

### Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti

**Autori:** Vidosava Rakočević Stojanović<sup>1</sup>, Ivo Božović<sup>1</sup>

Klinika za neurologiju UKCS i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

#### Uvod

Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti obuhvata širok spektar proksimalnih miopatija, ali i druga neuromišićna oboljenja. Proksimalne miopatije možemo podeliti na nasledne i stecene. Među najčešćim naslednjim proksimalnim miopatijama ubrajaju se mišićne distrofije, kongenitalne, metaboličke i mitohondrijalne miopatije, proksimalna miotonična miopatija i mišićne kanalopatije. Stečene miopatije su posledica nenaslednih bolesti, i najčešće mogu biti inflamatorne, toksične, endokrinološke ili infektivne etiologije, kao i miopatije u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Važno je napomenuti da kod većine naslednih miopatija, pored postojanja proksimalnih mišićnih slabosti, dominiraju i hipotrofije mišića kao i sniženi i/ili ugašeni mišićni refleksi, dok kod stecenih miopatija dominiraju slabosti mišića uz dugo pošteđenu trofiku istih i uredne mišićne refleksse. Grupu drugih neuromišićnih bolesti koje se najčešće manifestuje proksimalnim mišićnim slabostima čine bolesti neuromišićne spojnica, bolesti motornog neurona, proksimalne polineuropatijske, pleskopatijske i radikulopatijske.

#### Nasledne miopatije

Pozitivna porodična anamneza uz podatak da se bolest karakteriše sporo progresivnim mišićnim slabostima koje traju više godina, najčešće ukazuje na neku od mišićnih distrofija. Proksimalne mišićne distrofije čine veliku i heterogenu grupu oboljenja, uključujući distrofinopatije (Bekerova i Dišenova mišićna distrofija), udno-pojasne mišićne distrofije (UPMD), facio-skapulo-humeralnu (FSH) mišićnu distrofiju i kongenitalne mišićne distrofije (KMD). Dišenova mišićna distrofija je X-vezano recesivno nasledno

oboljenje, koje karakteriše progresivna slabost proksimalne muskulature uz pseudohipertrofiju mišića zadnje lože potkoljenica, i javlja se kod dečaka između treće i pete godine života. Sa druge strane, Bekerova mišićna distrofija predstavlja blaži oblik X-vezane recessivne mišićne distrofije, koja se javlja kod dečaka od pete do petnaeste godine života. UPMD su heterogeni grupe miopatija, kod kojih su dominantno prisutne hipotrofija i slabost mišića ramenog i karličnog pojasa. Navedena grupa miopatija je predstavljena sa više podtipova, i sve češće i sa definisanim genotipovima. Nasleđuju se autozomno recesivno (90%) i autozomno dominantno (10%). Najčešće UDMD koje se karakterišu dominantnom pojmom proksimalnih mišićnih slabosti su kalpainopatija i sarkoglikanopatija. FSH distrofija je autozomno dominantno nasleđeno oboljenje koje primarno zahvata muskulaturu lica, vrata, skapularne i pektoralne regije, kao i mišiće nadlaktica. KMD su retka, uglavnom autozomno recesivna oboljenja, koja se od kongenitalnih miopatija razlikuju po težoj kliničkoj prezentaciji i lošoj prognozi. Najčešće KMD su merozin negativna KMD, Ulrihova KMD (*Ullrich congenital muscular dystrophy*), Fukujama KMD (*Fukuyama congenital muscular dystrophy*), kao i grupa „rigid spine“ mišićnih distrofija. [1]

Kongenitalne miopatije su grupa heterogenih bolesti koje se nasleđuju autozomno recesivno ili autozomno dominantno, i u kliničkoj prezentaciji uglavnom dominiraju hipotonija i proksimalna mišićna slabost. Najčešće kongenitalne miopatije su „nemalinska“, „central core“, miotubularna i centronukleusna miopatija, a zajednička karakteristika im je relativno stacionaran ili blago progresivan klinički tok bolesti. U osnovi metaboličkih miopatija su urođene greške mišićnog metabolizma, koje se najčešće javljaju u sklopu glikogenoza ili defekta u oksidaciji masnih kiselina. Najčešća glikogenoza je Mekardlova bolest (*McArdle disease*) (glikogenoza tip V), u čijoj osnovi je nedostatak miofosforilaze, enzima razgradnje glikogena u prvoj instanci. Glavna karakteristika ovog oboljenja je pojava intolerancije na napor, a koja je rezultat akumulacije glikogena u mišićima. Pompeova bolest (*Pompe disease*) predstavlja metaboličku

miopatiju u čijoj je patofiziološkoj osnovi nakupljanje glikogena u ćelijama, te je drugi naziv za ovu bolest – glikogenoza tip II. Pored pojave slabosti proksimalnih mišićnih grupa donjih (ali i gornjih) ekstremiteta, jedna od ključnih manifestacija ove bolesti je i slabost aksijalne muskulature. Navedeno oboljenje je rezultat smanjene aktivnosti ili deficit-a enzima kisele alfa-glukozidaze (kisele maltaze), te je i glavni terapijski modalitet doživotna supstitucionalna terapija rekombinovanom alfa-glukozidazom u dozi od 20mg/kg i.v. na dve nedelje. [2] Mitohondrijalne miopatije predstavljaju heterogenu grupu bolesti koje su uzrokovane disfunkcijom mitohondrijske oksidativne fosforilacije. Najčešća klinička manifestacija mitohondrijalne miopatije je progresivna eksterna oftalmoplegija (PEO). Kao što i sam naziv upućuje, PEO primarno karakteriše pojava progresivne bilateralne semiptoze, spoljna oftalmoplegija, intolerancija zamora, ali i proksimalne mišićne slabosti. [1]

Miotonična distrofija tip 2 (DM2) nastaje usled ekspanzije CCTG kvadripleta u genu koji kodira „zinc finger“ protein 9 (ZFP9) na hromozomu 3q21.3. DM2 se klinički najčešće manifestuje kao proksimalna miotonična miopatija (PROMM), nešto ređe kao proksimalna miotonična distrofija (PROMD), a najređe kao distalna miotonična distrofija (DMD2) koja je fenotipski nalik miotoničnoj distrofiji tip 1 (DM1). Pacijenti se najčešće požale na postojanje kočenja mišića šaka, proksimalnih slabosti na donjim ekstremitetima, bolova i grčeva u predelu mišića, dok se pregledom često uočava postojanje blaže hipertrofije listova. [1]

Mišićne kanalopatije su rezultat postojanja mutacija u genima za jonske kanale natrijuma, kalijuma, kalcijuma i hlora. Hipokalemija je periodična paraliza tip 1 (hipoKPP) predstavlja najčešći oblik kanalopatije. Bolest karakterišu epizode generalizovane mišićne slabosti, koje se javljaju kao posledica niskih vrednosti serumskog kalijuma. U terapiji „napada“ najčešće se primjenjuje supstitucionalna terapija preparat kalijum hlorida u dozi od dva do deset grama dnevno, dok nekada od koristi može biti i primena acetazolamida u dozi od 125 do 1500 miligrama dnevno. [1]

#### Stečene miopatije

Iako inflamatorne miopatije čine mali procenat svih pacijenata sa proksimalnim mišićnim slabostima, neophodno je njihovo rano prepoznavanje iz dva glavna razloga. Primarno, dokazano je da ova grupa oboljenja (ukoliko su dugo netretirana) može da rezultira značajnim morbiditetom i mortalitetom, ali i zbog činjenice da su dostupni efikasni terapijski modaliteti. [3,4] Grupu inflamatornih miopatija (IM) čine polimiozitis (PM), dermatomiozitis (DM) i miozitis sa inkluzionim telima (*inclusion-body myositis* – IBM). Za polimiozitis i dermatomiozitis je karakterističan subakutni razvoj simetričnih, proksimalnih mišićnih slabosti ruku i nogu. Premda se pacijenti sa DM klinički jasno razlikuju od onih sa PM prisustvom tipičnih kožnih promena, važno je napomenuti da postoje i razlike u patofiziološkom mehanizmu nastanka i histopatološkom nalazu kod ova dva oboljenja. [3,5] Ovi pacijenti se leče dugotrajnom imunosupresivnom i/ili imunomodulatornom terapijom, sa najčešće pozitivnim terapijskim odgovorom. Sa druge strane, kada pacijent ima kliničku prezentaciju polimiozita i distalnih mišićnih slabosti, a bez jasnog odgovora na primjenjenu terapiju, treba misliti i na IBM. Takođe je veoma važno da kod određenog broja pacijenata sa inflamatornom miopatijom mislimo i na postojanje paraneoplastičnog etiološkog ili komorbiditetnog supstrata. U tom smislu, skrining na subklinički prisutno maligno oboljenje i analiza prisustva antitela (najčešće anti-Jo1 antitela), je neophodna, pre svega kod pacijenata sa DM i PM kod kojih izostane ili je nepotpun odgovor na imunosupresivnu terapiju. [3] Uzimanje u obzir izloženosti toksinima i lekovima u diferencijalnoj dijagnozi svakog pacijenta sa proksimalnom miopatijom je od suštinskog značaja, jer pravovremena dijagnoza omogućava optimalan oporavak. Brojni lekovi, kao što su statini, kortikosteroidi, lekovi protiv malarije, antiretrovirusni lekovi, alkohol i određene psihoaktivne supstance i toksini mogu dovesti do pojavе proksimalne miopatije. [6] Poznato je da terapija statinima rezultira u pojavi mišićne slabosti (ali i druge simptomatologije) kod približno 10–25% lečenih pacijenata. Paleta klinič-

ke prezentacije miopatije izazvane primenom statina se proteže od blage mijalgije, potom myositis-like prezentacije, pa sve do pojave simptoma i znakova rabdomiolize, koja se obično javlja nakon nekoliko nedelja ili meseci od početka primene leka. Pokazano je takođe da rizik od pojave miopatije dominantno zavisi od primjene doze leka (velike doze > male doze), ali i vrste korišćene supstance (simvastatin > atorvastatin > lovastatin > pravastatin > fluvastatin). [3] Primarni način lečenja je obustava primene statina koja najčešće rezultira povlačenjem mišićnih simptoma. [7] Primena kortikosteroidne terapije je čest uzrok slabosti mišića, obično u vidu tzv. steroidne adinamije tokom prvi nekoliko dana od uvođenja steroidne terapije. Redukcija slabosti se najčešće javlja smanjenjem doze leka. [8] Miopatija izazvana primenom alkohola je obično rezultat dugotrajnog konzumiranja velike količine istog. [9]

Hormonski ekilibrijum ima značajnu ulogu u održavanju adekvatnog metabolizma tela, tako da određeni hormonski disbalans (deficit ili sufixit) može kao rezultat imati narušeni metabolizam mišića. Međutim, kod endokrinološki uzrokovanih bolesti mišića, klinička prezentacija se odlikuje dominantno zamorom, a znatno ređe objektivnom mišićnom slabošću. Izuzev hormonalnog, preostali laboratorijski i neurološki statusi pacijenta su najčešće uredni. Kod većine endokrinoloških miopatija dolazi do značajnog poboljšanja nakon izlečenja endokrinološkog oboljenja. [10] Abnormalnosti u statusu tireoidnih hormona mogu dovesti do širokog spektra mišićnih bolesti. Na primer, pacijenti sa hipotireozom imaju česte mišićne tegobe kao što su grčevi, bol i slabost mišića. Skoro jedna trećina pacijenata sa hipotireozom ima proksimalnu miopatiju, najčešće udno-pojasne fenotipske prezentacije, ali za razliku od mišićnih distrofija, ovde nema izraženije hipotrofije mišića. [11] Sa druge strane, neuromišićne komplikacije dijabetes melitus (DM) su uglavnom posledica postojanja neuropatije koja se između ostalog može manifestovati i kao asimetrična proksimalna slabost tj. dijabetesna amiotrofija. [12] Interesantna je i činjenica da deficit vitamina D može dovesti do prolaznih proksimalnih mišićnih slabosti, koje se najčešće u pot-

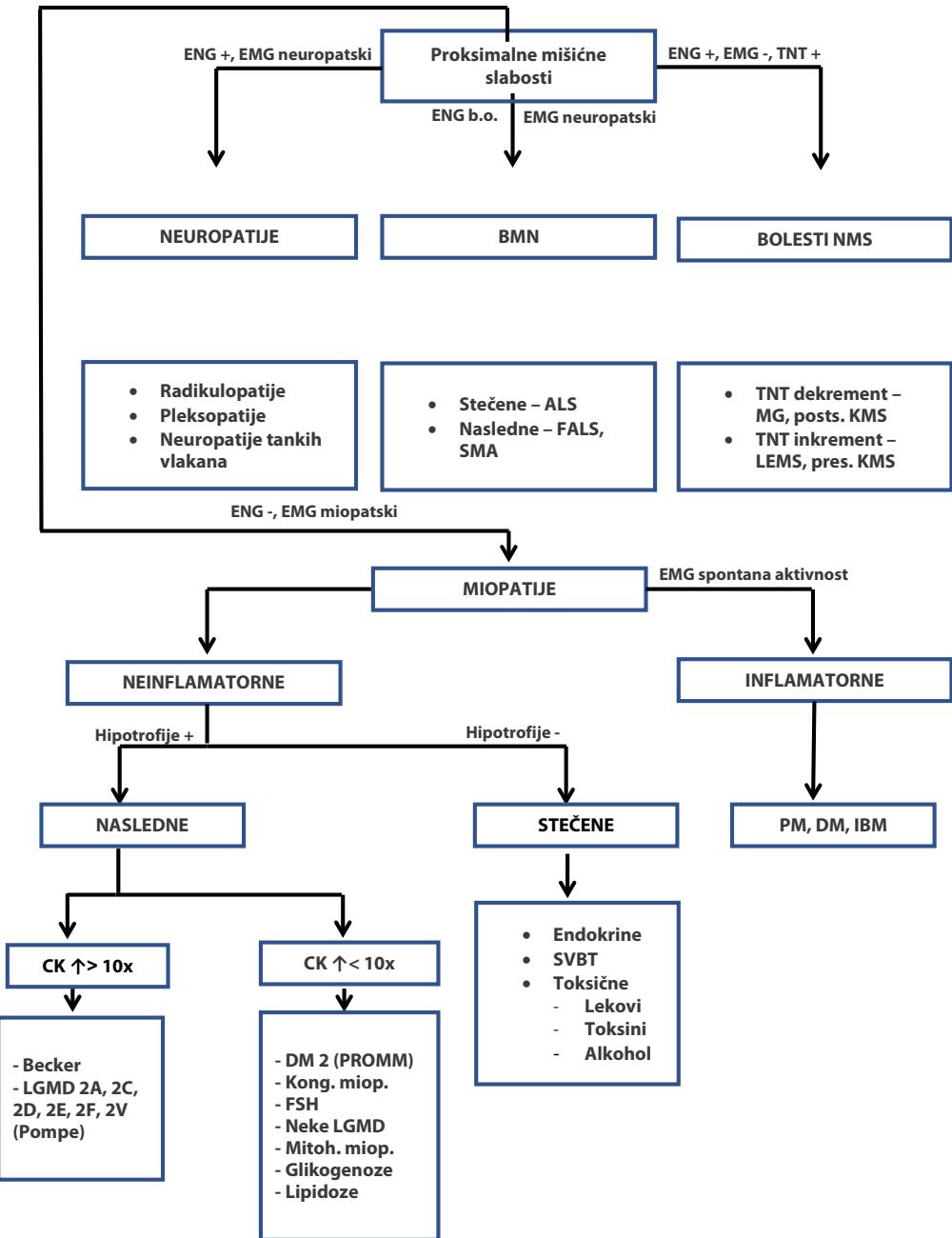
punosti koriguju nakon supstitucione terapije. [3] Pacijenti sa infektivnim miozitom se obično lakše prepoznaju, s obzirom da se, pored pojave proksimalnih mišićnih slabosti, tipično manifestuju i pojavom povišene telesne temperaturе, groznicom i bolovima u mišićima. [13] Međutim, treba imati na umu da bol u mišićima takođe može biti karakteristika određenih inflamatornih, toksičnih i endokrinoloških miopatija. Štaviše, do sada je u literaturi uočeno nekoliko pacijenata sa infektivnom, *polymyositis-like* proksimalnom miopatijom. [14] U ovom momentu je, imajući u vidu aktuelnu globalnu pandemiju izazvanu SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), veoma interesantna tema vezana za postojanje (post) COVID-19 miopatije/miozitisa. U dosadašnjim publikacijama utvrđeno je da sindrom infekcije Covid-19 uključuje postojanje mijalgije i povišene nivoje kreatin fosfokinaze kod najmanje trećine pacijenata. [15-17] Direktna afekcija mišića SARS-CoV-2 sa ili bez pojave parainfektivnih mišićnih komplikacija, kao i teška imunoščaka aktivacija/disfunkcija predstavljaju dve najčešće hipoteze pojave postCOVID-19 miozitisa/miopatije. [15,18]

Proksimalne mišićne slabosti mogu da budu i deo široke kliničke prezentacije sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT), međutim, iste se lako prepoznaju u sklopu karakterističnih prezentacija ovih oboljenja. Miopatije se mogu javiti kao manifestacija sarkoidoze *muscular sarcoidosis*, sistemске skleroze, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa itd. [19-21].

### Druga neuromišićna oboljenja Bolesti neuromišićne spojnica

Izuvez naslednih i stečenih miopatija, i druga neuromišićna oboljenja kao dominantan klinički znak mogu imati proksimalnu mišićnu slabost. Svaki poremećaj u stvaranju, vezikularnom transportu i skladištenju, ili oslobođanju acetilholina (ACh), u količini i aktivnosti acetilholin esteraze (AChE) ili poremećaj na nivou nikotinskog acetilholinskog receptora (nAChR) ili drugih proteina postsinaptičke membrane, može dovesti do oštećenja neuromišićne transmisije. Navedeno oštećenje za posledicu ima slabost i zamorljivost proksimalnih mišićnih

Slika 1 – Algoritam u dijagnostici proksimalnih mišićnih slabosti



EMG – elektromioneurografija; ENG – elektroneurografija; TNT – test neuromišićne transmisije; BMN – bolest motornog neurona; NMS – neuromišićna spojница; ALS – amiotrofična lateralna sklerozna; FALS – familjarna amiotrofična lateralna sklerozna; SMA – spinalna mišićna atrofija; MG – mijastenija gravis; posts. KMS – postsinaptički kongenitalni mijastenični sindrom; LEMS – Lambert-Eatonov mijastenični sindrom; pres. KMS – presinaptički kongenitalni mijastenični sindrom; CK – kreatin kinaza; Becker – Beckerova mišićna distrofija; LGMD – udno-pojasne mišićne distrofije; DM 2 – miotonična distrofija tip 2; PROMM – proksimalna miotonična miopatija; Kong. miop. – kongenitalna miopatija; FSH – facio-skapulo-humeralna mišićna distrofija; Mitoh. miop. – mitohondrijalna miopatija.

grupa. Najznačajnije i najčešće oboljenje iz ove grupe je Lambert-Etonov mijastenični sindrom (*Lambert-Eaton syndrome*), u čijoj osnovi je poremećaj NM transmisije uzrokovani antitelima prema naponsko-zavisnim kanalima za jone Ca na presinaptičkom nervnom završetku. U kliničkoj slici dominira slabost i zamorljivost pre svega proksimalne muskulature ekstremiteta, dok su mišićni refleksi sniženi ili ugašeni. Drugo oboljenje iz ove grupe je stečena autoimunska mijastenija gravis, organ-specifično autoimunsko oboljenje u kojem antitela na nAChR uzrokuju postsinaptički blok neuromišićne transmisije, što nadalje dovodi do patološke zamorljivosti i slabosti mišića. Značajno ređe, proksimalnim mišićnim slabostima, ptozom i oftalmoparezom se mogu prezentovati i kon genitalni mijastenični sindromi (KMS). To su nasledni poremećaji NM spojnici koji se, u zavisnosti od mesta defekta, mogu podeliti na presinaptičke, sinaptičke i postsinaptičke. Među presinaptičkim KMS koji se mogu prezentovati proksimalnim mišićnim slabostima je KMS sličan LEMS-u, a među postsinaptičkim je Dok-7 KMS, koja se karakteriše udno-pojasnim slabostima mišića od najranijeg detinjsta. [1,22]

### **Bolesti motornog neurona**

Bolesti motornog neurona su heterogena grupa oboljenja koja se prezentuju mišićnim slabostima koje nastaju usled oštećenja i nestajanja motornih neurona u motornoj kori mozga, u prednjim rogovima kičmene moždine i u neuronima motornih jedara kranijalnih nerava u moždanom stablu. Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativno oboljenje progresivnog toka koje se karakteriše degeneracijom i propadanjem ćelija centralnog (gornjeg) i perifernog (donjeg) motornog neurona. Može se podeliti na sporadičnu i familijarnu formu (FALS) bolesti, koja se najčešće nasleđuje autozomno dominantno, dok je najčešće prisutna mutacija u SOD1 genu na 21. hromozomu (kod 20% FALS pacijenata). U bolesti gornjeg motornog neurona, a koje se mogu manifestovati proksimalnim mišićnim slabostima, spadaju primarna lateralna skleroza (PLS) i hereditarna spastična parapareza (HSP). Spinalna mišićna atrofija (SMA), a naročito SMA tip 3 i 4,

progresivna mišićna atrofija (PMA) i bulbospinalna mišićna atrofija (*Morus Kennedy*) su tri najčešća oboljenja koja nastaju kao rezultat oštećenja donjeg motornog neurona, a koja u sklopu svoje kliničke prezentacije mogu imati i proksimalne mišićne slabosti. [22]

### **Polineuropatije**

Premda se većina polineuropatija karakteriše pojavom distalnih slabosti (ako slabosti uopšte i ima), određeni manji procenat se manifestuje i proksimalnim mišićnim slabostima. Na prvom mestu je akutna intermitentna porfirija koja nastaje usled mutacije u genu za enzim porfobilinogen deaminazu, a u sklopu koje se kod određenog broja pacijenata javlja polineuropatija sa brzom atrofijom i paralizama proksimalnih mišića, hipotonijom i arefleksijom. Takođe, u navedenu grupu spadaju imunski posredovane autoimunske polineuropatije kao što su Gijen-Bareov sindrom (*Guillain-Barré syndrome – GBS*) i hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija (CIDP), kao predstavnici stečenih neuropatija. Akutni poliradikuloneuritis (GBS) se, u kontekstu mišićnih slabosti, najčešće prezentuje jednakom zahvaćenošću proksimalne i distalne muskulature ekstremiteta akutnog početka (tokom prve 4 nedelje od pojave prvih simptoma). CIDP se takođe najčešće manifestuje simetričnim distalnim i proksimalnim mišićnim slabostima, ali tipično uz postepen početak (preko 8 nedelja). Sa druge strane, manji broj naslednih polineuropatija se može prezentovati i proksimalnim (uz distalne) mišićne slabosti. [22] Svakako, veliki broj stečenih i naslednih neuropatija je dominantno autonomno i ili senzitivno, te nisu primarni supstrat razmatranja u diferencijalnom spektru mišićnih slabosti.

### **Pleksopatije i radikulopatije**

Pod pleksopatijama najčešće podrazumevamo oštećenje brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa. Dva karakteristična sindroma oštećenja pleksusa brahijalisa su Erb-Dišenova paraliza (*Erb-Duchenne paralysis*) (ležija gornjeg dela brahijalnog pleksusa – C5 i C6) i Klampki-Dežerinova paraliza (*Klumpke-Déjerine paralysis*) (ležija donjeg dela brahijalnog pleksusa – C8 i Th1). Sa

druge strane, neuritis brahijalnog pleksusa (Per sonaž-Tarnerov sindrom (*Parsonage-Turner syndrome*)) je imunski-posredovano oboljenje koje se najčešće manifestuje akutnim početkom bola u predelu ramena ili nadlaktice, a potom i slabosću jednog ili više mišića ramenog pojasa. [22]

### **Zaključak**

Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti obuhvata širok spektar neuromišićnih oboljenja. Najčešći uzrok istih su nasledne i stečene miopatije, a potom i druga neuromišićna oboljenja. Glavna klinička razlika između navedene dve grupe miopatija jeste činjenica da kod većine naslednih miopatija, pored postovanja proksimalnih mišićnih slabosti, dominiraju i hipotrofije mišića kao i sniženi i ili ugašeni mišićni refleksi, dok kod stečenih dominiraju slabosti mišića uz dugo pošteđenu trofiku istih i uredne mišićne reflekse. Međutim, često definativnu dijagnozu nije moguće postaviti isključivo na osnovu kliničke prezentacije bolesti, te je neophodan adekvatan algoritam dijagnostičkog ispitivanja kojim će se nadalje omogućiti odabir odgovarajućeg terapijskog modaliteta, bolji tok i prognoza bolesti, uključivanje u klinička istraživanja, ali i gensko savetovanje u slučaju naslednih miopatija.

### **Literatura**

1. Rakočević-Stojanović Vidosava. Mišićne distrofije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011. Print.
2. Lará Kohler, et al. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928–942.
3. Suresh E and Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. Postgrad Med J 2013;89:470–477.
4. Marie I, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 2001;28:2230–7.
5. Dalakas MC and Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362:971–82.
6. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:832–8.
7. Thompson PD, et al. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289:1681.
8. Afifi AK, et al. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. Johns Hopkins Med J. 1968;123:158.
9. Lang CH, et al. Alcoholic myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation. Int J Biochem Cell Biol. 2001;33(5):457–73.
10. Horak HA and Pourmand R. Endocrine myopathies. Neurol Clin. 2000;18:203–13.
11. McKenna RO, et al. Hypothyroid myopathy. A clinical and pathological study. J Pathol. 1980;132:35.
12. Yildirim Donmez F, Feldman F. Muscle compromise in diabetes. Acta Radiol. 2008;49:673–9.
13. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic and viral myositis. Clin Microbiol Rev. 2008;21:473–94.
14. Fayad F, Liote F, Berenbaum F, et al. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and follow-up studies. J Rheumatol. 2006;33:98–103.
15. Manzano G, et al. Covid-19-Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy. N Engl J Med. 2020;NEJM2031085.
16. Guidon AC and Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020;94:959–969.
17. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol 2020;92:577–583.
18. Hui Zhang, Zeinab Charmchi and Roberta J. Seidman. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. Muscle Nerve. 2020;10:1002/mus.27003.
19. Kunihiro Ogane T, Takashi Kato, Ichiro Mizushima, et al. A case of sarcoidosis developing as sarcoid myopathy concomitant with systemic sclerosis and review of the literature. Mod Rheumatol. 2012;22(1):142–6.
20. Julie J Paik. Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(6):631–5.
21. Akabi Nessire, Abouazzak Fatima Zahra and Harzy Taoufi. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. J Bras Pneumol. 2014;40(2):175–182.
22. Kostić Vladimir et al. Neurologija za studente medicine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2016. Print.

### **IZVEŠTAJ**

Izveštaj sa Simpozijuma „Parkinsonova bolest“ 2020.



Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je nakon dugog čekanja da se stabilizuje epidemiološka situacija 11. juna 2021. godine uspešno održan Simpozijum „Parkinsonova bolest: 2020.“ u Svečanoj sali Srpske akademije nauka i umetnosti. U organizaciji skupa učestvovali su Srpska akademija nauka i umetnosti, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju UKCS i Društvo neurologa Srbije. Predavači ovog skupa bili su: akademik prof. dr Vladimir Kostić, prof. dr Tatjana Pekmezović, prof. dr Ivana Novaković, prof. dr Ivanka Marković, kl. asist. dr Aleksandra Tomić, doc. dr Igor Petrović, kl. asist. dr Tanja Stojković, kl. asist. dr Gorana Mandić Stojmenović, prof. dr Elka Stefanova, dr Iva Stanković Tutuš, prof. dr Nataša Dragašević Mišković, kl. asist. dr Vladana Marković, prof. dr Marina Svetel, kl. asist. dr Nikola Kresojević i kl. asist. dr Milica Ječmenica Lukić.

Predsednik Srpske akademije nauka i umetnosti, prof. dr Vladimir Kostić, otvorio je Simpozijum predavanjem o istoriji Parkinsonove bolesti. Nakon toga predavanja su bila posvećena epidemiologiji i etiologiji Parkinsonove bolesti i obuhvatila su genetsku osnovu i bazične patofiziološke mehanizme bolesti. U drugom delu prve polovine Simpozijuma slušaoci su imali priliku da čuju o čuvenoj Brakovoj hipotezi, odnosno progresiji bolesti, kao i o heterogenosti kliničkog ispoljavanja Parkinsonove

bolesti. Nakon toga predavanja su bila posvećena epidemiologiji i etiologiji Parkinsonove bolesti i obuhvatila su genetsku osnovu i bazične patofiziološke mehanizme bolesti. U drugom delu prve polovine Simpozijuma slušaoci su imali priliku da čuju o čuvenoj Brakovoj hipotezi, odnosno progresiji bolesti, kao i o heterogenosti kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti. Takođe je detaljno bilo reči o motornim i nemotornim simptomima kojima se manifestuje Parkinsonova bolest. U drugoj polovini predavanja bilo je reči o tome kako se dijagnostikuje i koje su sve terapijske mogućnosti u opciji kod lečenja Parkinsonove bolesti, a zatim i koje komplikacije mogu da prate njenu terapiju. Simpozijum je završen predavanjem o diferencijalnim dijagnozama, odnosno bolestima koje mogu da liče na Parkinsonovu bolest i koje bi trebalo isključiti ili prepoznati prilikom dijagnostikovanja Parkinsonove bolesti. Bogat edukativni program ovog Simpozijuma bio je ispunjen i raznim video snimcima koji su detaljno prikazali sve o čemu je bilo reči u sklopu ovih predavanja.



Usled i dalje prisutne epidemije Sars-Cov-2 virusa broj ljudi koji su mogli da uživo prisustvuju i čuju sva predavanja bio je ograničen. Zbog toga je bilo omogućeno i online praćenje Simpozijuma, a sva predavanja su bila uživo i snimana. Simpozijum je bio akreditovan kod Zdravstvenog saveta Srbije, te su svi polaznici edukacije na kraju polagali finalni test kojim su omogućili sticanje obaveznih bodova za kontinuiranu medicinsku edukaciju.

Za uspešno organizovan skup u ograničenim uslovima posebne zasluge pripadaju Organizacionom odboru.

Andona Milovanović,  
Klinika za neurologiju UKCS

## PRIKAZ SLUČAJA

### *Iktalna asistolija – „zagrljaj“ epileptičnog napada i kardiogene sinkope*

**Autori:** Aleksa Pejović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

#### Uvod

Iktalni poremećaji srčanog ritma su pratioci epileptičnih napada. Daleko najčešće susreće se iktalna sinusna tahikardija (70–90%). Iktalna bradi-kardija može se smatrati retkim (5% pacijenata sa epilepsijom), a iktalna asistolija anegdotalnim događajem (oko 0,4% pacijenata), premda bi učestalost potonjeg mogla biti i potcenjena. [1]

Prvi opis iktalne asistolije, odnosno prestanka srčanog rada tokom epileptičnog napada, objavio je britanski lekar A. Rasel u „Lancetu“ 1906. godine, nešto više od desetak godina nakon otkrića elektrokardiografije, a dvadesetak godina pre učinjene prve elektroencefalografije. [2]

Definišući sindrom iktalne bradi-kardije Riva i saradnici ističu da na ovaj fenomen treba posumnjati kod pacijenta u čijoj anamnezi postoje podaci o neobičnim i recidivantnim sinkopalnim epizodama, kao i kod pacijenata koji istovremeno prijavljuju događaje epileptične i sinkopalne prirode. [3] Mala populacija pacijenata sa iktalnom asistolijom tako predstavlja presek skupova bolesnika sa kardiogenom sinkopom i epilepsijom koji zavređuju pažnju, kako zbog izazovne diferencijalne dijagnoze, tako i zbog potencijalnih fatalnih posledica po život i zdravlje koji se mogu prevenirati pravovremenim uočavanjem ovog fenomena.

#### Prikaz slučaja

Pacijentkinja ima paroksizmalne događaje od svoje 29. godine života. Ova desnoruka pacijentkinja neupadljive porodične anamneze nije imala poznate predisponirajuće faktore za razvoj epilepsije, niti bilo kakve podatke o pos-

tojanju srčanih problema. Zbog pojave depresivnosti u godinama nakon početka paroksizmalnih događaja, lečena je primenom antidepresiva (sertralin 100 mg/dan) od strane nadležnog psihijatra. Paroksizmalne događaje očevici i sama pacijentkinja opisivali su na sledeći način: „Ponekad oseti nelagodu u stomaku, koja se propagira put naviše, zacrveni se u licu, pogled joj se ukoči, potom pada militavo, budi se na mestu pada posle varijabilnog protoka vremena, ponekad u toku događaja izgubi kontrolu sfinktera (umokri se).“

Ovi događaji javljaju se različitom frekvencijom, do nekoliko puta mesečno, po pravilu iz budnosti, češće izjutra, sa tendencijom katamenijalnog grupisanja, uprkos antiepileptičnoj terapiji uvedenoj posle druge krize svesti. U dva navrata se u sklopu ovih padova teže povređivala (ekstenzivne opekatine koje su zahtevale operativnu sanaciju; prelom baze lobanje sa subduralnim hematomom). Do trenutka evaluacije na Klinici za neurologiju UKCS lečena je primenom valproične kiseline (1000 mg/dan), levetiracetama (3000 mg/dan) i lamotrigina (300 mg/dan). Interiktalni EEG ukazivao je na nelateralizovane posteriorne šiljke, dok MR endokraniju-

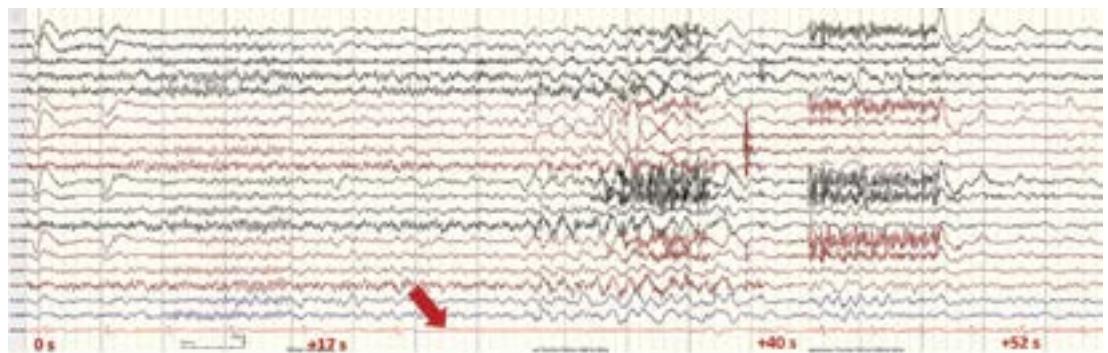
ma, sa izuzetkom traumatskih sekvela u predelu prednjeg temporalnog pola levo, nije ukazivao na postojanje drugih epileptogenih lezija.

Tokom dugotrajnog video EEG (vEEG) monitoringa, bez redukcije antiepileptične terapije, registravana su dva identična događaja potvrđene habitualnosti: pacijentkinja mlitava pada, potom se unutar 10 sekundi komunikacija ne uspostavlja, uočljivi su manji mioklonički trzaji (u trajanju od pola sekunde), posle čega je delimično zbrunjena, ima amneziju za događaj i oseća se malaksalo (Slika 1). EEG je tokom oba događaja demonstrirao iktalno pražnjenje u početku bilateralno nad posteriornim regionima (pre kliničkog ispoljavanja mlitavog pada), potom usporenje sa evolucijom u delta ritam bilateralno (za vreme pada i u sledećih 10 sekundi mlitavog ležanja), a zatim ubrzanje osnovne aktivnosti do početne unutar 20 sekundi (Slika 2). EKG (jedan kanal koji se sinhrono snima EEG-om), uporedno sa iktalnim EEG pražnjenjem, pokazao je usporenje srčanog ritma do bradi-kardije, a potom i asistolije koja se održava 15, odnosno 23 sekunde, nakon čega dolazi do spontanog uspostavljanja srčane radnje (Slika 2).

Slika 1 – Semiologija epileptičnog napada kojom dominira iktalna sinkopa



Slika 2 – Iktalni EEG sa EKG-om u kome se uočava pojava iktalne bradikardije i asistolije. Za vreme asistolije od 23 sekunde (koja nije prikazana na slici) EEG beleži usporenju i potom zaravnjenu aktivnost. Spora bilateralna EEG aktivnost u delta opseg, koja se evidentira pre ponovnog uspostavljanja srčanog ritma (*slow-fast-slow* obrazac), ekvivalent je moždane hipoperfuzije i nije specifičan nalaz (može se videti i kod vazovagalne sinkope i ortostatske hipotenzije).



Preuzeto iz: Surges R, et al. 2021 [4].

Registrirani događaji odgovarali su epileptično izazvanoj iktalnoj bradikardiji i asistoliji, odnosno iktalnoj sinkopi. Dugotrajni video monitoring je obustavljen kako bi pacijentkinja bila upućena u Centar za poremećaje srčanog ritma UKCS, gde joj je posle kardiološke revizije dostavljenih EKG zapisa implantiran stalni elektrostimulator srca (*pacemaker*). Savetovana je korekcija antiepileptične terapije u smislu uvođenja topiramata, ali pacijentkinja nije bila komplijantna sa predloženom terapijom. Nakon ugradnje elektrostimulatora srca semiologija napada se promenila. Pacijentkinja sada ima epileptične napade koje opaža sa smanjenom učestalošću, ali značajno drugačijeg ispoljavanja: napadom dominira „prekid filma“, tj. period odsutnosti koji traje nekoliko sekundi, ali bez pada i povređivanja.

## Diskusija

Prikazali smo pacijentkinju sa iktalnom sinkopom koja se povremeno javlja kao integralni deo semiologije epileptičnog napada, a posledica je tranzitornog poremećaja srčanog ritma po tipu asistolije. Ovaj u suštini epileptični fenomen u konkretnom slučaju nije doveo do mogućih diferencijalno-dijagnostičkih lutanja, jer je ispravna dijagnoza (da se radi o epilepsiji) postavljena već posle drugog napada. Podatak o mučnini koja se javlja na početku gotovo

svakog događaja i koja po opisu najpre odgovara epigastičnoj auri, usmerila je diferencijalnu dijagnozu u pravcu prirode događaja.

Iktalna bradikardija i asistolija vezuju se za epilepsiju leve hemisfere, pre svega temporalnog režnja. [5] Na osnovu registrovanih napada tokom dugotrajnog video EEG (vEEG) monitoringa moglo bi se zaključiti da naša pacijentkinja boluje od posteriorne epilepsije neutvrđene lateralizacije. Semiologija napada pacijenata sa iktalnom asistolijom najčešće podrazumeva fokalne napade sa pomućenjem svesti [5], što je bio slučaj i kod naše pacijentkinje. Klinički znaci sinkope se obično interponuju na iktalnu semiologiju, kao što EEG znaci ishemije/hipoksije prekidaju iktalnu aktivnost, što je takođe najčešći slučaj opisan u literaturi. [4] Trajanje asistolije od 15 do 23 sekunde uklapa se u raspon od 3 do 20 sekunde definisan na osnovu analize publikovanih slučaja iktalne asistolije Montea i saradnika. [5] Nijedna smrt nije opservirana u 174 analizirana slučaja, sugerujući da je iktalna asistolija samoograničavajući fenomen, ali nije nemoguće zamisliti scenario u kome prestanak srčanog rada u trajanju od više desetina sekundi dovodi do tragičnog ishoda. [5]

Premda na prvi pogled nije neočekivano dovođenje u vezu iktalne asistolije i iznenadne neočekivane smrti u epilepsiji (SUDEP), retrospektivna studija Rivlina i saradnika o incidenti i mehanizmima kardiorespiratornog aresta u jedinicama za video EEG (vEEG) monitoring (MORTE-MUS) nije utvrdila povezanost između ova dva fenomena. [6] Naprotiv, primećeno je da je asistolija kao terminalni događaj sledila nakon dužeg perioda centralne apneje, a nije se javljala u ranoj evoluciji epileptičnog napada, što je zapravo slučaj kod većine pacijenata sa iktalnom asistolijom. [6]

Sistematski pregled Tenjija i saradnika donosi koncept razlikovanja iktalne asistolije u zavisnosti od toga da li se iktalna asistolija javila od početka evolucije epilepsije (ženski pol, prisustvo kardioloških oboljenja i farmakosenzitivnosti), odnosno odloženo nakon više godina trajanja epilepsije (muški pol, farmakoresistencija). [7] U istom radu, iktalna asistolija dužeg trajanja (>30s) bila je statistički značajno udruženija sa sekundarnom generalizacijom (evolucijom u bilateralno toničko-kloničke napade) i ekstratemporalnom lokalizacijom napada. [7] Na osnovu anamnestičkih podataka o semiologiji prvih napada, može se zaključiti da pacijentkinja koju smo prikazali pripada grupi pacijenata sa pojavom iktalne asistolije u ranoj fazi evolucije bolesti, što bi trebalo da predstavlja bolji prognostički znak s obzirom na prepostavljenu asocijaciju sa farmakosenzitivnošću. Nažalost, kod pacijentkinje postoji pseudorezistencija uzrokovanu nedovoljnom komplijansom, što kompromituje realnu procenu opterećenja napadima. Produceno trajanje iktalne asistolije kod naše pacijentkinje u kontekstu činjenice da najverovatnije boluje od ekstratemporalne epilepsije sa „tendencijom ka temporalizaciji“ takođe je u saglasnosti sa rezultatima ovog sistematskog pregleda mađarskih autora.

Postavljanje dijagnoze, kao i kasnije lečenje iktalne asistolije, zahtevaju multidisciplinarni pristup neurologa (epileptologa) i kardiologa (aritmologa). Dugotrajni video EEG (vEEG) mo-

nitoring i ili implantacija *loop recorder-a* predstavljaju najkorisnije dijagnostičke procedure. Implantacija stalnog elektrostimulatora srca predstavlja nužan terapijski postupak, bez obzira da li je zadovoljavajuća kontrola epileptičnih napada postignuta primenom antiepileptične terapije, što je bio rezon kojim smo se vodili i u slučaju naše pacijentkinje. [8] Bez obzira na prethodno izneseni podatak o verovatnoj samoograničenosti ovog fenomena i odsustvu fatalnih ishoda tokom opserviranih epizoda asistolije (treba napomenuti i da studije o dugoročnom praćenju ovih pacijenata ipak nedostaju), sam podatak o prestanku teškog povređivanja pacijentkinje nakon implantacije srčanog elektrostimulatora absolutno opravdava sprovođenje ove intervencije.

## Zaključak

Iktalna asistolija predstavlja relativno redak ali značajan fenomen koji iziskuje multidisciplinarni pristup neurologa i kardiologa u cilju minimizacije rizika po život i zdravlje pacijenta koji ovaj entitet sa sobom nosi.

## Literatura

- van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijss RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):69–74.
- Russell AE. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits, with remarks on the mechanism of fits. *Lancet*. 1906;168(4325):152–4.
- Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia*. 1996;37(10):983–7.
- Surges R, Shmueli S, Dietze C, Ryvlin P, Thijss RD. Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord*. 2021 Feb;12(3):17–39.
- Monte CP, Monté CJ, Boon P, Arends J. Epileptic seizures associated with syncope: Ictal bradycardia and ictal asystole. *Epilepsy Behav*. 2019; 90:168–171.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966–77.
- Tenyi D, Gyimesi C, Kupo P, Horvath R, Bóni B, Bársi P, Kovács N, Simor T, Siegler Z, Környei L, Fogarasi A, Jánzky J. Ictal asystole: A systematic review. *Epilepsia*. 2017; 58(3):356–362.
- Hampel KG, Thijss RD, Elger CE, Surges R. Recurrence risk of ictal asystole in epilepsy. *Neurology*. 2017; 89(8):785–791.

## DOKTORSKA DISERTACIJA

*Koje tajne krije kinematička analiza rukopisa?\**

**Autor:** Nikola Ivančević

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

\*Izvod iz doktorske disertacije „Kinematička analiza rukopisa u neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima i neurorazvojnim poremećajima dečjeg i adolescentnog doba“.

Rukopis je složena veština koja može da bude narušena u mnogim neurološkim i psihijatrijskim oboljenjima. Kinematička analiza rukopisa i motorna pravila su objektivan metod u proceni rukopisa. Do sada je u literaturi vrlo malo pažnje posvećeno kinematičkoj analizi rukopisa u neurološkim i psihijatrijskim bolestima dečjeg i adolescentnog perioda.

Cilj ovog istraživanja bio je procena narušenja motorike putem kinematičke analize rukopisa i analize motornih pravila u deficitu pažnje sa hiperaaktivnošću (ADHD), multiplojsklerozi kod dece i adolescenata (PedMS) i depresiji major kod dece i adolescenata (PedMDD) u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe je analiziran uticaj farmakoterapije na kinematiku rukopisa i motorna pravila u navedenim entitetima. Procenjivan je i uticaj dominantne ruke na rukopis kod zdravih.

**Uvod**

Rukopis je složena veština sastavljena od kognitivnih i motornih procesa koji su hijerarhijski organizovani u procese „višeg nivoa“ kao što su sintaktički, semantički i ortografski procesi, i motorne procese koji spadaju u procese „nižeg nivoa“. [1] Dobro razvijen rukopis važan je za razvoj drugih veština poput čitanja i usvajanja jezika, koje su zajedno preduslov za kognitivni napredak deteta i dalja akademска postignuća. Narušenja funkcionalnosti u bilo kom od

navedenih procesa mogu potencijalno da vode poteškoćama u rukopisu. [1]

Proces pisanja polazi iz viših kortikalnih centara i ima sledeću strukturu: ideja → koncept → fraza → reč → grafema (arbitrarni vizuelni znaci od kojih su formirane reči, npr. slova cirilice ili latinice u srpskom jeziku) → alografi (sve moguće varijante pojedinačne grafeme, npr. malo, veliko, štampano, pisano slovo „a“ cirilice (A)) i konvergira do finalne jedinice (kvanta) rukopisa, a to je pojedinačni potez (eng. stroke; videti Sliku 1 dole). [2]

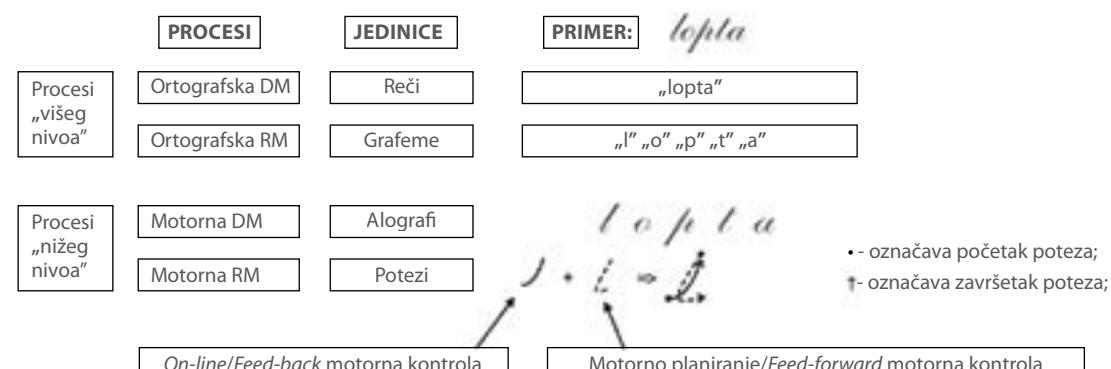
Ovladavanje rukopisom kao veštini veoma je složen, dugotrajan i zahtevan proces koji počinje već u drugoj-trećoj godini života, kada dete počinje da pravi prve grafičke pokrete u vidu žvrljanja, i nastavlja se do adolescencije, kada oko 14-15. godine života rukopis postaje u potpunosti razvijen tj. automatizovan. [3,4]

U studijama sa funkcionalnom magnetnom rezonancijom pokazana je visokoselektivna aktivacija izvesnih delova mozga i cerebeluma prilikom pisanja, te su ove regije nazvane „centrima za rukopis“, i kod desnorukih osoba su: levi dorzalni premotorni korteks (Eksnerova regija – Exner region), levi superiorni parijetalni korteks, desni deo cerebeluma (posteriorni deo desne hemisfere cerebeluma) i levi fuziformni korteks. [5]

Kinematička analiza rukopisa je objektivan i pouzdan metod za ispitivanje kognitivnih i motornih aspekata rukopisa. Ovaj metod pokazuje malu intra-individualnu varijabilnost, odnosno visoku test-retest stabilnost. Kinematička analiza rukopisa zasniva se na ekstrakciji kinematičkih parametara (videti Tabelu 1 dole) koji se dobijaju iz senzora kojima su opremljene digitalizovane grafičke table za pisanje i olovke koje se koriste u ovim istraživanjima. [6,7]

Neuropsihološka ispitivanja rukopisa iz 1970-ih i 1980-ih godina pokazala su da ispitanci prilikom pisanja slova ili prilikom podebljavanja ili precrtavanja jednostavnih oblika „poštuju“ iz-

Slika 1 – Šematska ilustracija različitih ključnih procesa i podjedinica koje su aktivirane tokom procesa produkcije prva dva poteza prvog slova reči „lopta“ pisane malim slovima pisane latinice srpskog jezika



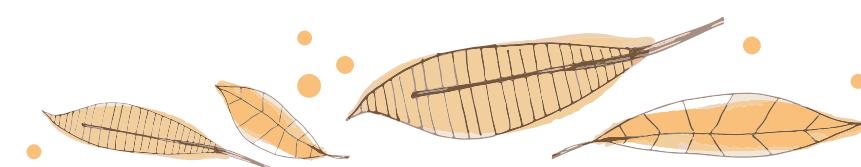
DM – dugoročna memorija; RM – radna memorija.  
Prilagođeno prema: Palmis S, et al. 2017 [1].

Tabela 1 – Kinematički parametri

Kinematički parametar	Engleski naziv	Skraćenica	Objašnjenje i merne jedinice
Pritisak	Pressure	P	Sila koju vrh olovke generiše na površinu podloge za pisanje (N/mm <sup>2</sup> )
Brzina*	Velocity	V	Vektor kao mera promene pozicije vrha olovke sa vremenom (mm/s)
Ubrzanje*	Acceleration	A	Vektor kao mera promene brzine sa vremenom (mm/s <sup>2</sup> )
Trzaj*	Jerk	J	Vektor kao mera promene ubrzanja sa vremenom (mm/s <sup>3</sup> )
Trajanje poteza	Stroke duration (time)	ST	Vremensko trajanje najmanje motorne jedinice rukopisa – poteza (s)
Brzina poteza	Stroke speed	SS	Trajektorija pojedinačnog poteza podeljena sa trajanjem poteza, skalarna mera (mm/s)
Dužina poteza	Stroke length	SL	Dužina pojedinačnog poteza (mm)
Broj promena u brzini	Number of changes in velocity	NCV	Srednji broj lokalnih ekstremi u vrednosti brzine
Broj promena u ubrzaju	Number of changes in acceleration	NCA	Srednji broj lokalnih ekstremi u vrednosti ubrzanja
Vreme u vazduhu	In-air time	/	Vreme koje vrh olovke provede iznad podloge za pisanje (s)
Vreme na podlozi	On-surface time	/	Vreme koje vrh olovke provede na podlozi za pisanje (s)
Vreme na podlozi/vreme u vazduhu	On-surface/in-air time ratio	/	Odnos vremena koje vrh olovke provede na podlozi prema vremenu provedenom u vazduhu

\* Za brzinu, ubrzanje i trzaj određuju se tri komponente svakog vektora: po x osi (horizontalna), po y osi (vertikalna) i po z osi (tangencijalna komponenta).

Prilagođeno prema: Drotár P, et al. 2014 [6]; Mergl R, et al. 1999 [7].



vesna pravila. Ova pravila ogledaju se u predvidivim strategijama u izboru i redosledu poteza kojima će, na primer, neko slovo biti napisano. [8] Postoje tri osnovna motorna pravila: 1) pravilo početne tačke, koje ukazuje na preferenciju ispitanika da pisanje započne uvek iz iste tačke; 2) pravilo progresije ukazuje na preferenciju da se neki segment slova/figure piše u određenom pravcu; 3) horizontalno pravilo ukazuje na tendenciju ispitanika da piše horizontalni segment nakon vertikalnog ili kosog/zakrivljenog segmenta (videti Sliku 2 dole). Ova pravila mogu da se kombinuju u složenije motorne principe. Odstupanja od motornih pravila mogu ukazati na narušenost kako kognitivnih tako i motornih aspekata rukopisa i mogu da se ispituju sa ciljem detekcije onih ispitanika sa potencijalnim poteškoćama u rukopisu, npr. disgrafijom ili drugim neurorazvojnim poremećajima. [9]

U dosadašnjoj literaturi procenjivan je uticaj različitih faktora na kinematiku rukopisa, poput pola, starosti, profesionalnog zanimanja, ergonomskih faktora kao što su oblik olovke, položaj ruke i tela, karakteristike podloge za pisanje itd. Generalno je pokazano da ove varijable nemaju značajan uticaj na rukopis, pogotovo kod onih osoba kod kojih je rukopis kao veština potpuno razvijen/automatizovan. [7] Oprečni i nedovoljno jasni rezultati dobijeni su u studijama koje su se bavile uticajem dominantne ruke na kinematiku rukopisa. [10] Takođe, uticaj dominantne ruke na motorna pravila do sada nije ispitivan u literaturi.

Kinematicka analiza rukopisa našla je svoje mesto u mnogim kliničkim ispitivanjima, uglavnom u populaciji odraslih, dok je u populaciji dece i adolescenata primenjivana u istraživanju pre-

svega neurorazvojnih poremećaja. [10,11] Kinematika rukopisa analizirana je u već pomenutim neurorazvojnim poremećajima poput disgrafije, deficita pažnje sa hiperaktivnošću, razvojnom poremećaju koordinacije, poremećajima iz spektra autizma. Takođe, kinematička analiza rukopisa primenjivana je da bi se utvrdio uticaj farmakoterapije ili okupacione terapije u neurorazvojnim poremećajima. [10,11] Kinematika rukopisa takođe je istraživana u psihijatrijskim poremećajima poput opsesivno-kompulsivnog poremećaja, depresije i shizofrenije. Istraživanja rukopisa aktuelna su i u neurološkim bolestima poput Alchajmerove bolesti, Parkinsonove bolesti i parkinsonizama i multiple skleroze kod odraslih. [10]

### Metode

Istraživanje je sprovedeno u više faza. U svim fazama istraživanja korišćena je ista grafička tabla: Wacom® Intuos4 XL – Japan (frekvencija uzorkovanja – 200 Hz, rezolucija – 0,25 mm). Takođe je korišćena ista softverska platforma za akviziciju signala u LabVIEW® (National Instruments, SAD) [12, 13]; za obradu signala rukopisa i ekstrakciju kinematičkih parametara korišćen je specijalizovan alat razvijen u softverskom okruženju Matlab® (Mathworks, SAD). [12, 13] Statistička obrada podataka rađena je u programu R-studio® (2014, v0.98.976, Boston, MA, SAD) i Excel® (Microsoft Office, 2013). Određivani su kinematički parametri navedeni u Tabeli 1. Aparatura za testiranje i softverski interfejs prikazani su na Slici 3 dole.

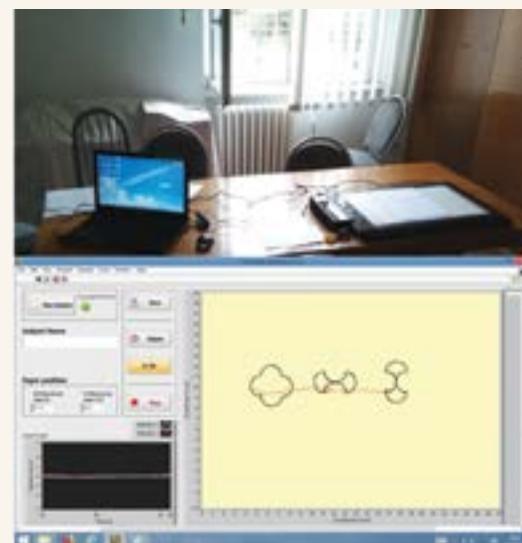
Tokom prve faze istraživanja poređen je rukopis dece sa ADHD (26 ispitanika prosečnog uzrasta 10 godina od kojih je deset bilo na terapiji metilfenidatom) sa rukopisom zdravih kontrola

Slika 2 – Primer primene motornih pravila prilikom pisanja velikog štampanog čiriličnog slova „б“ (Б) kod desnorukog ispitanika. Motorna pravila predviđaju redosled poteza prilikom pisanja navedenog slova.



Prilagođeno prema: Simner ML, 1981 [8]; Khalid PI, et al. 2010 [9].

Slika 3 – Gore: prikaz aparature i eksperimentalnih uslova testiranja u prostorijama Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu. Dole: prikaz softverskog interfejsa za akviziciju parametara rukopisa u programu LabView tokom izrade zadatka sa podebljavanjem tri figure.



uparenih po uzrastu (29 ispitanika). Ispitanici su radili bateriju od tri pisana zadatka u tri ponavljanja olovkom koja ne ostavlja trag na podlozi i određivani su kinematički parametri samo iz poteza na podlozi. Zadaci su podrazumevali: podebljavanje četiri polukruga, gde je svaki u odnosu na prethodni zarotiran za 90° u pravcu kazaljke na satu, precrtavanje trougla i prepisivanje četiri slova (velika štampana čirilična slova „с“ (С) i „ф“ (Ф) i mala štampana latinična slova „у“ i „н“). U zadatku sa podebljavanjem polukrugova određivana su motorna pravila. Tokom ostalih faza ispitivanja korišćena je olovka koja ostavlja trag na podlozi, kao i baterija od tri zadatka koja su rađena u jednom ponavljanju. Zadaci su podrazumevali: podebljavanje prethodno pomenutih polukrugova, podebljavanje tri figure, gde je svaka sastavljena od prethodno pomenutih polukrugova u drugačijem odnosu, kontinuirano pisanje malog pisanog latiničnog slova „л“ u velikom i malom pravougaoniku. Određivani su kinematički parametri (videti Tabelu 1) iz poteza na podlozi i poteza u vazduhu. Motorna pravila određivana su iz poteza prilikom podebljavanja polukru-

gova i figura, složeniji motorni principi definisani su iz poteza prilikom podebljavanja figura. Ispitanici su popunjavali upitnik za procenu dominantne ruke, kao i upitnike za procenu depresivnosti i anksioznosti. Primer zadataka dat je na Slici 4 ispod.

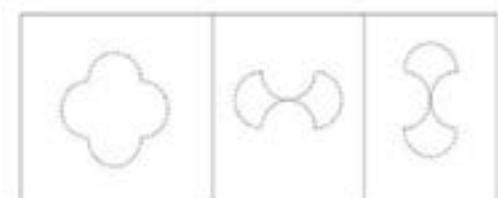
U drugoj fazi istraživanja određivan je uticaj dominantne ruke na kinematiku rukopisa i motorna pravila i principe. Poređeni su levoruki (11 ispitanika) i desnoruki ispitanici (23 ispitanika) prosečne starosti 24 godine.

Slika 4 – Prikaz baterije od tri pisana zadatka: levo – podebljavanje polukrugova, sredina – podebljavanje figura, desno – kontinuirano pisanje slova

Zadatak 1 – Podebljaj polukrugove, svaki u jednom potezu.



Zadatak 2 – Podebljaj figure na slici dole, vodeći računa da svaki polukrug podebljaš jednim potezom.



Zadatak 3 – Malo pisano latinično slovo „л“ napiši spojeno u nizu u jednoj od praznina dole. Sledi uputstvo na slici. Obrati pažnju da ne prelazi linije ispod i iznad.



U ovim prazninama se pišu slova. Ispuni do kraja jedan veći i jedan manji red.

U trećoj fazi ispitivanja poređeni su ispitanici sa PedMS (19 ispitanika sa relapsno-remitentnom formom bolesti prosečnog uzrasta 17 godina, od kojih je deset ispitanika dobijalo imunomodulatornu terapiju – IMT; srednja vrednost EDSS skora bila je 1,5. Ispitanici su poređeni sa zdravim kontrolama (19 ispitanika prosečnog uzrasta 16 godina).

U poslednjoj fazi istraživanja poređeni su ispitanici sa PedMDD (31 ispitanik prosečnog uzrasta oko 15 godina, od kojih je 14 bilo na terapiji antidepresivima) i zdrave kontrole (31 ispitanik).

#### Izvod iz rezultata

1) Ispitanici sa ADHD pišu automatizovanim potezima koji su fluentniji u uslovima bez vizuelne kontrole u poređenju sa zdravim kontrolama. Ova razlika se održava i sa ponavljanjem zadatka, ali pokazuje izvesnu dinamiku. Navedeni rezultati moguća su posledica narušenosti fine motorne kontrole, pažnje i sistema za nadzor greške u motoričkim zadacima u ADHD. [14] Terapija metilfenidatom modifikuje finu motoriku kod ispitanika sa ADHD, čineći da njihovi pokreti pisanja pokazuju bolji (uzrasno zreliji) kinematički profil u odnosu na ispitanike bez terapije, što je pokazano i ranije u literaturi. [14] Prethodno navedeno odnosi se na pisanje jednostavnih zadataka kao što je podebljavanje polukrugova (videti Tabelu 2 dole). U složenijim zadacima kao što su precrtanje trougla ili prepisivanje slova, razlike između ispitanika sa ADHD i zdravih kontrola postoje, ali nisu konzistentne sa ponavljanjem zadatka, što je po prvi put pokazano u ovom istraživanju. Gledajući motorna pravila kao kognitivne strategije u rešavanju motornih zadataka kao što je podebljavanje polukrugova, i ispitanici sa ADHD i zdrave kontrole „pridržavali“ su se ovih pravila. Takođe, upotreba poteza u skladu sa motornim pravilima povećavala se sa ponavljanjem zadataka (videti Sliku 5 dole), što je po prvi put pokazano u ovom istraživanju. Ovi rezultati mogu ići u prilog očuvanim kognitivnim procesima „višeg nivoa“ u ADHD zaduženim za egzekuciju rukopisa kao složene motorne radnje. [1, 9] Navedeni rezultati istraživanja pot-

vrđuju polaznu pretpostavku da je rukopis u ADHD izmenjen u odnosu na zdrave kontrole na terenu narušenja fine motorike, pažnje i sistema za nadzor greške u finoj motorici, kao i da terapija metilfenidatom ima uticaja na ove varijable. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila.

2) Dominantna ruka neznatno utiče na rukopis kod zdravih, mlađih ispitanika kod kojih je završen proces maturacije rukopisa kao veštine. Uticje delom na kinematiku rukopisa, ali ne i na motorna pravila. Pokazano je da levoruki ispitanici, kao i desnоруki ispitanici, koriste iste kognitivne strategije viđene kroz motorna pravila i principe, što znači da koriste predvidive, energetski isplative pokrete rukom i prstima prilikom podebljavanja polukrugova i figura. [8,9] Započinju podebljavanje svih figura iz gornjeg levog ugla i koriste isprekidani motorni princip, što je u skladu sa ranijim istraživanjima (videti Sliku 6 dole). [8,9] Kinematički gledano, pokreti pisanja levorukih su manje fluentni i precizni, sporiji prilikom podebljavanja, ali brži prilikom pisanja slova u odnosu na desnоруke ispitanike. Ove razlike posledica su „perifernih“ činilaca biomehaničke prirode koji se nameću levorukim ispitanicima koji pišu sa leva na desno i pri tome koriste manje efikasne mehaničke pokrete rukom i prstima. [2,10] Razlike nisu posledica „centralnih“ činilaca poput strane mozga gde su locirani centri za pisanje dominantnom rukom. [5,10] Navedeni rezultati istraživanja potvrđuju polaznu pretpostavku da dominantna ruka nema značajnijeg uticaja na karakteristike rukopisa kod mlađih i zdravih ispitanika nakon završenog procesa maturacije rukopisa kao veštine.

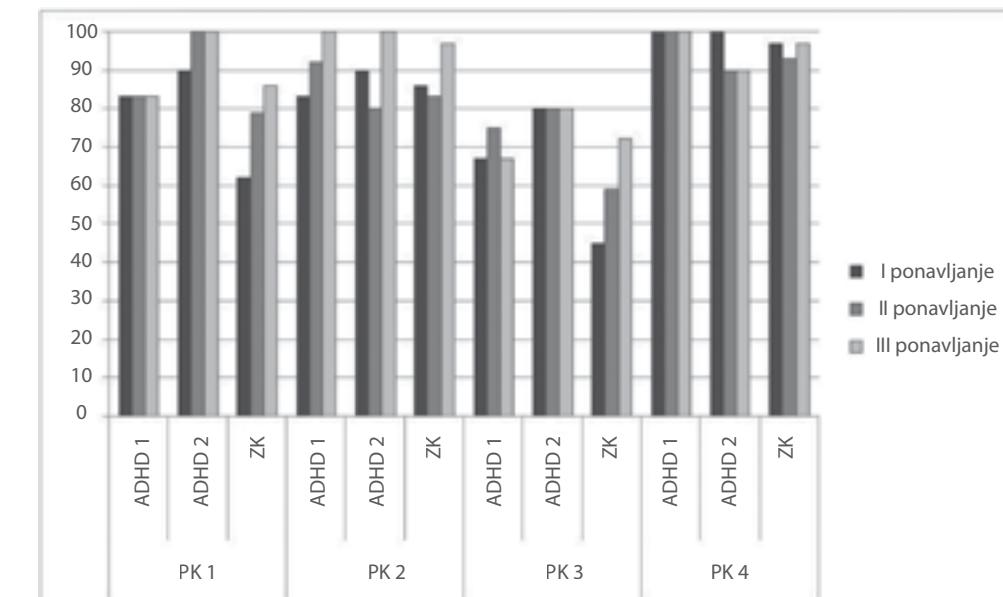
3) Ovo je prvo istraživanje ovog tipa u PedMS. Ispitanici sa PedMS u odnosu na zdrave kontrole pišu potezima koji su kraći, dužeg trajanja, sporiji, manje automatizovani, pri tome provodeći više vremena olovkom u vazuzu. Kinematički gledano, rukopis je u PedMS narušen kao posledica narušenosti motorike usled subkliničkog neurološkog oštećenja, ali i mogućeg početnog kognitivnog narušenja. [1,7,15]

Tabela 2 – Odnosi vrednosti kinematičkih parametara između ispitivanih grupa kroz ponavljanje zadatka sa podebljavanjem polukrugova

		Zdrave kontrole					V			A			J		
		P	SS	ST	NCA	NCV	x	y	z	X	y	z	x	y	z
A)	ADHD (svi)	I	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	▼▼
		II	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
		III	/	/	/	▼▼	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
	ADHD 1	I	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
		II	/	/	/	▼	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		III	/	/	/	▼▼	▼	/	/	/	/	/	/	/	/
	ADHD 2	I	/	▼	▲	/	/	/	▼	/	/	▼	/	/	▼▼
		II	/	▼	▲	/	/	/	▼	/	/	▼	/	/	▼▼
		III	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	▼
		ADHD 2					V			A			J		
B)	ADHD 1	Kinematički parametri		P	SS	ST	NCA	NCV	V			A			
		Ponavljanje zadatka		/	/	▼	▼	▼	/	/	▲▲	/	/	/	/
		I		/	/	▼	▼	▼	/	/	▲	/	/	/	/
		II		/	/	▼	▼	▼	/	/	▲	/	/	/	/
	III		/	/	▼	▼	/	/	/	▲	/	/	/	/	/

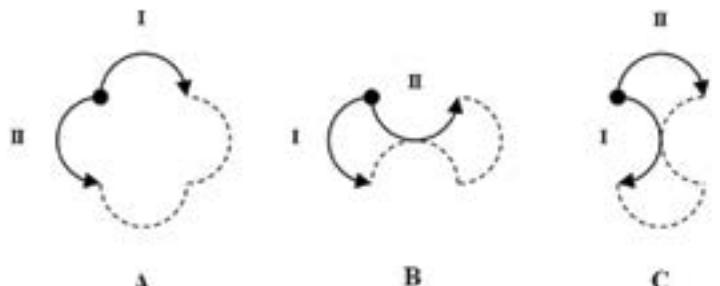
A) ADHD (svi ispitanici), ADHD 1 i ADHD 2 u poređenju sa zdravim kontrolama; B) ADHD 1 u poređenju sa ADHD 2; ADHD – deficit pažnje sa hiperaktivnošću (svi – svи ispitanici sa ADHD, 1 – ispitanici sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji, 2 – ispitanici sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji); zasenčena polja indikuju postojanje statistički značajne razlike između poređenih grupa ( $p<0,05$ ); / – ne postoji statistički značajna razlika između poređenih grupa ( $p>0,05$ ); ▲ (▼) – indikuje da je vrednost datog kinematičkog parametra statistički veća (ili manja;  $p<0,05$ ) u poređenju sa A) zdravim kontrolama i B) ADHD 2; ▲▲(▼▼) – indikuje da je vrednost datog kinematičkog parametra statistički značajno veća (ili manja;  $p<0,01$ ); I, II i III – rimski brojevi koji predstavljaju broj ponavljanja zadatka; skraćenice kinematičkih parametara date su u Tabeli 1.

Slika 5 – Grafički prikaz procenta ispitanika u ispitivanim grupama koji su koristili očekivani potez za podebljavanje polukrugova i trenda kroz ponavljanje zadataka.

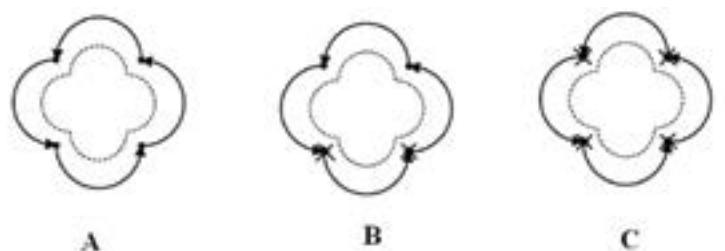


ADHD – deficit pažnje sa hiperaktivnošću, 1 – ispitanici sa ADHD koji su dobijali metilfenidat u terapiji, 2 – ispitanici sa ADHD koji nisu dobijali metilfenidat u terapiji; ZK – zdrave kontrole; PK – polukrug.

Slika 6 – Gore: prikaz početne tačke i preferiranih početnih polukrugova prilikom podebljavanja figura. Podebljavanje sve tri figure počinjalo je iz gornjeg levog ugla. Dole: prikaz motornih principa na primeru podebljavanja jedne od figura.



I – najčešće upotrebljavan početni polukrug prilikom podebljavanja figura; II – drugi po učestalosti upotrebljavan početni polukrug prilikom podebljavanja figura.



A – fluentni princip; B – semifluentni princip; C – isprekidani princip. Tačka predstavlja početak podebljavanja polukruga, strelica pravac progresije podebljavanja, a krstić prekid (pauzu) u podebljavanju.

Ustanovljeno je da imunomodulatorna terapija može da ima izvestan povoljan uticaj na kinematiku rukopisa, koji se ogleda u dužim, bržim potezima pisanja većeg pritiska na podlogu kod ispitanika sa PedMS sa IMT u odnosu na ispitanike sa PedMS bez IMT, što je po prvi put pokazano u ovom istraživanju. Ove razlike moguća su posledica očuvanje fine motorike kod ispitanika sa PedMS koji su dobijali IMT u poređenju sa PedMS ispitanicima koji nisu. [1,7,15] Sa druge strane, primećeno je da dužina trajanja bolesti ima negativan uticaj na karakteristike rukopisa u smislu pada u automatizaciji rukopisa, koji može predstavljati korelat kognitivne deterioracije (kao posledica neurodegenerativnog procesa koji je u patofiziološkoj osnovi multiple skleroze sa početkom u detinjstvu i adolescenciji). [16] Kako je pokazano u rezultatima, EDSS skor bio je nizak u grupi ispitanika sa PedMS, uz izostanak zahvaćenosti ruke kojom se piše. Ovo ukazuje na minimalnu neu-

rološki deficit u ispitivanoj grupi. Takođe, ni dužina trajanja bolesti ni izostanak imunomodulatorne terapije nisu statistički značajno uticali na vrednosti EDSS skora, ali su se sve prethodno navedene varijable ipak značajno negativno odrazile na kinematiku rukopisa u PedMS u poređenju sa zdravim kontrolama i kod ispitanika sa PedMS bez IMT u poređenju sa ispitanicima sa PedMS na IMT. Ovi rezultati potvrđuju polazne pretpostavke da je kinematička analiza rukopisa objektivan i senzitivan metod za detekciju subkliničkog narušenja fine motorike i narušenja rukopisa u multiploj sklerozi dečjeg i adolescentnog doba, kao i da postoji uticaj imunomodulatorne terapije na motoriku i rukopis. Pokazano je da kliničke karakteristike poput dužine trajanja bolesti takođe imaju uticaj na kinematiku rukopisa, dok prisustvo niskog EDSS skora ne isključuje postojanje narušenja fine motorike ili prisustvo početne kognitivne deterioracije. Nije pokazano odstu-

panje od motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMS niti u grupi zdravih kontrola.

4) Ovo je prvo istraživanje ovog tipa u PedMDD. Ispitanici sa PedMDD u složenijim pisanim zadacima poput podebljavanja figura ili kontinuiranog pisanja slova u uslovima velikog pravougaonika pokazuju jasne znake narušenosti kinematike rukopisa u vidu poteza pisanja, koji su sporiji, manje dužine, ali dužeg vremenskog trajanja i manje automatizovanosti u poređenju sa zdravim kontrolama. Navedene razlike u kinematici ukazuju na potencijalnu narušenost procesa „nižeg i višeg nivoa“, koji su zaduženi za izvršenje rukopisa kao složene veštine. [1] Ove poteškoće mogu se objasniti psihomotornom usporenošću koja se viđa kod ispitanika sa depresijom i do sada su bile dokumentovane u studijama sa analizom rukopisa kod odraslih ispitanika [17], a po prvi put u ovoj studiji kod ispitanika sa PedMDD. Takođe je pokazan izvestan povoljan uticaj farmakoterapije antidepresivima na znake psihomotorne usporenosti kod dece sa depresijom u vidu fluentnijih poteza veće brzine i bolje automatizovanosti kod onih ispitanika koji su bili na terapiji antidepresivima. Ispitivanje je pokazalo da sa porastom složenosti pisanih zadatka razlike u kinematici rukopisa između ispitivanih grupa postaju evidentnije. To se može objasniti time da psihomotorna usporenost u depresiji pokazuje svoj negativni uticaj na finu motoriku i rukopis sa povećanjem kognitivnih napora koji se nameću pred ispitanike sa depresijom prilikom izrade pisanih zadataka. [17] Ovi rezultati potvrđuju polazne pretpostavke da je kinematička analiza rukopisa objektivan i senzitivan metod za detekciju subkliničkog narušenja fine motorike i narušenja rukopisa u depresiji major kod dece i adolescenata, kao i da postoji izvestan povoljan uticaj terapije antidepresivima na motoriku i rukopis. Nije pokazano odstupanje od motornih pravila u grupi ispitanika sa PedMDD, niti u grupi zdravih kontrola.

### Zaključak

Doprinos ovog istraživanja je početak validacije kinematičke analize rukopisa u multidiscipli-

narnom pristupu kao dopunskom kliničkom metodu koji se može koristiti u praćenju bolesti i proceni uticaja farmakoterapije kod dece i adolescenata. Ovom metodom moguće je detektovati subkliničke neurološke i kognitivne poteškoće u ADHD, PedMS i PedMDD, kao i uticaj farmakoterapije na iste. Ruka kojom se piše nije od velikog uticaja na kinematiku rukopisa i motorna pravila.

### Zahvalnica

Prvenstveno se zahvaljujem svojim mentorkama prof. dr Jasni Jančić i prof. dr Milici Janković. Zahvaljujem se na saradnji, pomoći i podršci tokom izrade disertacije: prof. dr Mirjani Popović, Veri Miler-Jerković, Mariji Novićić, Vladimиру Kojiću, dr Blažu Nikoliću i dr Dejanu Stevanoviću.

### Literatura

- Palmis S, Danna J, Velay JL, Longcamp M. Motor control of handwriting in the developing brain: A review. *Cogn Neuropsychol*. 2017 May-Jun;34(3-4):187–204. doi: 10.1080/02643294.2017.1367654. Epub 2017 Sep 11.
- van Galen GP. Handwriting: Issues for a psychomotor theory. *Hum Mov Sci*. 1991; 10(2-3):165–191. doi: 10.1016/0167-9457(91)90003-g.
- Feder KP, Majnemer A. Handwriting development, competency, and intervention. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Apr;49(4):312–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00312.x.
- James KH, Engelhardt L. The effects of handwriting experience on functional brain development in pre-literate children. *Trends Neurosci Educ*. 2012 Dec;1(1):32–42. doi: 10.1016/j.tine.2012.08.001.
- Klöppel S, Mangin JP, Vongerichten A, Frackowiak RS, Siebner HR. Nurture versus nature: long-term impact of forced right-handedness on structure of pericentral cortex and basal ganglia. *J Neurosci*. 2010 Mar 3;30(9):3271–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4394-09.2010.
- Drotar P, Mekyska J, Rektorová I, Masarová L, Smékal Z, Faundez-Zanuy M. Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014 Dec;117(3):405–11. doi: 10.1016/j.cmpb.2014.08.007. Epub 2014 Sep 17.
- Mergl R, Tigges P, Schröter A, Möller HJ, Hegerl U. Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives. *J Neurosci Methods*. 1999 Aug 15;90(2):157–69. doi: 10.1016/s0165-0270(99)00080-1.
- Sinmer ML. The grammar of action and children's printing. *Dev Psychol*. 1981;17(6):866–871. doi: 10.1037/0012-1649.17.6.866.
- Khalid PI, Yunus J, Adnan R, Harun M, Sudirman R, Mahmood NH. The use of graphic rules in grade one to help identify children at risk of handwriting difficulties. *Res Dev Disabil*. 2010 Nov-Dec;31(6):1685–93. doi: 10.1016/j.ridd.2010.04.005.
- Ivančević N, Novićić M, Miler-Jerković V, Janković M, Stevanović D, Nikolić B, Popović MB, Jančić J. Does handedness matter? Writing and tracing kinematic analysis in healthy adults. *Psihologija*. 2019;52(4):413–435. doi.org/10.2298/PSI181229014L.
- Ivančević N, Jerković VM, Stevanović D, Jančić J, Popović MB. Writing kinematics and graphic rules in children with ADHD. *SARH*. 2019;2010:462–468. doi.org/10.2298/SARH190918017L.
- Jerković VM, Kojić V, Popović MB. Linear discriminant analysis: Classification of on-surface and in-air handwriting. 2015, in proceedings of 23rd Telecommunications Forum Telfor (TELFOR) '15. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). doi:10.1109/telfor.2015.7377506.
- Miler Jerković V, Kojić V, Dragasevic Miskovic N, Djukic T, Kostic VS, Popovic MB. Analysis of on-surface and in-air movement in handwriting of subjects with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Biomed Tech (Berl)*. 2019 Apr 24;64(2):187–194. doi: 10.1515/bmt-2017-0148.
- Kaiser ML, Schoemaker MM, Albarèt JM, Geuze RH. What is the evidence of impaired motor skills and motor control among children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Systematic review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2015 Jan;36C:338–357. doi: 10.1016/j.ridd.2014.09.023. Epub 2014 Nov 6.
- Bisio A, Pedullà L, Bonzano L, Tacchino A, Brichetto G, Bove M. The kinematics of handwriting movements as expression of cognitive and sensorimotor impairments in people with multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017 Dec 18;7(1):17730. doi: 10.1038/s41598-017-18066-7.
- Chitnis T. Paediatric MS is the same disease as adult MS: no. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1255–6. doi: 10.1177/1352458313488842.
- Bennabi P, Vandel P, Papaxanthis C, Pozzo T, Haffen E. Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiological, and therapeutic implications. *Biomed Res Int*. 2013;2013:158746. doi: 10.1155/2013/158746. Epub 2013 Oct 30.

## DA LI STE ZNALI?

*Stopama Babinskog do tajne koju krije šaka*  
Priredio: Ivan Mihailović

Žozef Žil Fransoa Babinski (*Joseph Jules Francois Babinski*) ostao je upamćen kao jedan od najvećih neurologa svih vremena. Radeći kao neurolog u Parizu u drugoj polovini 19. veka, kada je oreol šampiona neurologije nosio Šarko (*Charcot*), Babinski je marljivim radom, izuzetnom posvećenošću i izvanrednim kliničkim opažanjem postepeno gradio svoj status jednog od najpoznatijih i najcenjenijih neurologa. Već do svoje 27. godine Babinski je objavio 12 značajnih radova, uključujući rad koji se ticao opisa mišićnog vretena. Sa 28 godina postaje doktor nauka.<sup>[1]</sup> Međutim, podvig koji je ostvario 1896. godine obeležio je celokupnu njegovu karijeru i uvrstio ga u red besmrtnih velikana medicine. Tog 22. februara 1896. godine, Babinski je u zgradi Biološkog društva u Parizu prvi put obelodanio svoje opažanje o plantarnom refleksu i njegovom značaju u razlikovanju funkcionalnih od organskih neuroloških poremećaja. U svom radu „*Kutani plantarni refleks u pojedinih oštećenjima centralnog nervnog sistema*“ (franc. *La réflexe cutané plantaire dans certaines affections du système nerveux central*) detaljno je opisao pojavu ekstenzije prvog i lepezastog širenja preostalih prstiju stopala pri draženju kože tabana kod osoba sa oštećenjem kortikospinalnog puta.<sup>[2]</sup> Na taj način nastao je jedan od nezaobilaznih elemenata neurološkog pregleda koji je već više od 120 godina u svakodnevnoj upotrebi. Sledeći primer Babinskog, mnogi neurolozi pokušali su da doprine su neurološkoj propedevtici tako što bi otkrili ekvivalent znaka Babinskog na gornjim ekstremitetima, ali nijedan od rezultata nije postigao takav uspeh i nije uspeo da zauzme takvo mesto u neurološkom pregledu kao znak Babinskog. Navećemo neke od primera.

Sedam godina nakon što je medicinska javnost prvi put upoznata sa znakom Babinskog, ruski neurolog Vladimir Mihajlovič fon Behterev (*Vla-*

*dimir Mikhailovich von Bekhterev*) opisao je kar-pometakarpalni refleks, koji podrazumeva draženje dorzuma karpalne regije dok je ruka u supinaciji, uz izazivanje fleksije prstiju i abdukcije šake ukoliko postoji lezija piramidnog trakta.<sup>[3]</sup> Pet godina kasnije, nemački neurolog Jakobson (*Jacobsohn*) opisao je sličan refleks na gornjim ekstremitetima kod pacijenata sa piramidnom lezijom, te se u medicinskoj literaturi često govorio o Behterev-Jakobsonovom refleksu.<sup>[4]</sup>

Suk (*Souques*), još jedan pripadnik francuske škole neurologije sa kraja devetnaestog i početka dvadesetog veka, koji je zajedno sa Babinskim osnovao Društvo neurologa Francuske, opisao je 1907. godine ekstenziju i abdukciju prstiju šake na paretičnoj ruci pri oštećenju centralnog motornog neurona.<sup>[5]</sup> Milton Alter će 1973. godine opisati znak *digiti quinti*, ekstenziju V prsta pri odizanju i ekstenziju cele ruke u pronaciji kod blage hemipareze.<sup>[6]</sup> Danas se znak petog prsta smatra inkompletним Sukovim znakom, a pojedina istraživanja su ga okarakterisala kao jedan od najsenzitivnijih znakova oštećenja centralnog motornog neurona na gornjim ekstremitetima.

Godine 1910., čuveni norveški istraživač Amundsen započeo je svoje istraživanje Zemljinog Južnog pola. Istovremeno, Hans Kuršman (*Hans Curschmann*) uveliko se bavio istraživanjem podjednako mističnog centralnog nervnog sistema čoveka. Te godine opisao je refleks koji je u znak izuzetnog poštovanja i zahvalnosti nazvao po svom učitelju, Alfredu Hofmanu (*Alfred Hoffmann*), sa kojim je načinio detaljan opis tog refleksa.<sup>[7]</sup> Hofmanov znak, koji je i danas u širokoj upotrebi, mada mu sam autor isprva nije pridavao isti značaj kao i refleksu Babinskog, podrazumeva da ispitivač fiksira srednju falangu III prsta između svog II i III prsta, a potom palcem izazove naglu i kratkotrajnu fleksiju distalne falange ispitivanog prsta. Ukoliko se javi fleksija ostalih prstiju Hofmanov znak je pozitivan, što ukazuje na leziju kortikospinalnog puta.

Početak dvadesetog veka bio je doba velikog poleta u nauci i medicini, stoga ne čudi što je već sledeće, 1911. godine, opisan novi znak lezi-

je centralnog motornog neurona na ruci. Ovog puta Alfred Gordon je pokušao da istupi na svetsku neurološku pozornicu. On je opisao da pritiskom na radikalnu stranu piziformne kosti kod osobe sa lezijom piramidnog trakta dolazi do pojave ekstenzionog odgovora svih prstiju.<sup>[8]</sup> Prethodno je Gordon opisao i sličan refleks na donjim ekstremitetima, gde nakon pritiska prstiju ispitivača na mišiće zadnje strane potkolenice dolazi do ekstenzionog odgovora stopala. Oba refleksa predstavljala su svojevrsnu paralelu sa znakom Babinskog, ali nisu postali široko rasprostranjeni u neurološkoj praksi.

Ernest Tremner (*Ernest Trömner*) dao je veliki doprinos u razvoju neurologije kao nauke. Baviо se prevashodno mišićnim refleksima ali i nizom drugih aspekata patologije nervnog sistema (poremećajima govora, poremećajima spavanja, organskom psihozom, shizofrenijom itd.). Osim toga, osmislio je jedan od (i u današnje vreme) najkorisćenijih modela neurološkog čekića. Godine 1912. opisao je *fingerbeugephänomen* – fenomen fleksije prstiju.<sup>[9]</sup> Ispitanik drži ruke u supinaciji, sa prstima šake u blagoj fleksiji. Ispitivač primeni brzu i kratkotrajnu draž na volarnu stranu prvog ili drugog prsta ispitnika, nakon čega se posmatra da li dolazi do fleksionog odgovora svih prstiju. Ukoliko je on prisutan, Tremnerov znak je pozitivan. Tremnerovo ime tako je ostalo čvrsta asocijacija za dva pojma, neurološki čekić i patološki refleks prstiju, iako su njegova dostignuća značajno veća.

Koliko je potraga za pandanom znaka Babinskog fascinirala neurologe govori podatak da je i krajem dvadesetog veka, skoro sto godina nakon otkrića, ona i dalje okupirala pažnju dela stručne javnosti. Vladimir Hačinski (*Vladimir Hachinski*), kanadski neurolog ukrainskog porekla, ostvario je izuzetan uspeh u proučavanju i lečenju moždanog udara i vaskularne demencije, a učestvovao je u osnivanju prve specijalizovane jedinice za moždani udar u Torontu. Hačinski je 1993. godine, prilikom ispitivanja Alterovog „znaka petog prsta“, uočio da se na paretičnoj ruci javlja i ekstenzija I prsta. Hačinski je opisao znak ekstenzije palca šake (eng. *upgo-*

*ing thumb sign*) kao znak oštećenja centralnog motornog neurona na gornjim ekstremitetima, i u više navrata isticao njegovu kliničku vrednost.<sup>[10, 11]</sup> Test je modifikovan tako da se od pacijenta zahteva da ruke postavljene u položaj semipronacije najpre drži položene na koljenima, a potom ih naglo odiže do nivoa ramena, zatvorenih očiju. Ukoliko se tom prilikom javi i ekstenzija I prsta, test je pozitivan. Nažalost, nije uspostavljen konsenzus u široj neurološkoj zajednici o upotreboj vrednosti znaka Hačinskog i on još uvek nije postao deo standardnog neurološkog pregleda.

Uprkos izvanrednom tehnološkom napretku i razvoju brojnih dijagnostičkih procedura koje su omogućile i dalje omogućavaju prodoran napredak neurologije, klinički neurološki pregled ostao je nepokolebljivi temelj dijagnostike i osnovni element rada svakog neurologa, sa posebnostima koje često predstavljaju i svojevrstan potpis i obeležje pojedinačnog lekara. Upravo stoga ne smemo zanemariti poduhvate velikih lekara koji su tragali, a neki od njih i dalje tragaju za novim načinima pristupa pacijentu i odgonetanju tajne koju kriju naizgled slučajni i zanemarljivi detalji pri neurološkom pregledu. Čak i ukoliko neki od opisanih znakova nisu primenjivi u svakodnevnoj praksi i nemaju željenu senzitivnost i specifičnost, oni predstavljaju istorijske korake u većtom traganju za rešenjem zagonetke koja se pred nas postavlja sa svakim novim pacijentom.

## Literatura

1. Philippou J, Poirier J. Joseph Babinski: a biography. New York: Oxford University Press; 2009.
2. Babinski J. Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections du système nerveux central. C R Seances Soc Biol. 1896;207–208.
3. Bekhterev VM. Über den Carpometacarpalreflex. Neurologisches Zentralblatt 1903;22:195–6.
4. Maranhão-Filho P, Branco Correa R. "Babinski's hand sign: many have tried..." Arquivos de neuro-psiquiatria 76(2018):716–719.
5. Souques AA. Sur le "phénomène des interosseux" de la main ou "phénomène des doigt" dans l'hémiplegie organique. Bull Mem Soc Med Hop Paris 24(1906):677.
6. Alter M. The digit quinti sign of mild hemiparesis. Neurology 23(1973):503–505.
7. Hoffmann P. Über eine Methode, den Erfolg einer Nervennaht zu beurteilen. Medizinische Klinik, March 28, 1915b, 11 (13):359–360.
8. Gordon A. Le phénomène des doigt. Rev Neurol (Paris)20(1912):421–4.
9. Trömmer E (1912). Fingerbeugephänomen. Neurol Centralbl, 31:603.
10. Hachinski V. The upgoing thumb sign. Arch Neurol. 1992 Apr;49(4):346.
11. Hachinski V, Alsabae R, Reza Azarpazhooh M. Upgoing thumb sign: a sensitive indicator of brain involvement? Neurology 89.4(2017):370–375.

## DOKTORSKA DISERTACIJA

*Savremeni koncept kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: Definicije, motorni korelati i dualna hipoteza*

**Autor:** Tanja Stojković

Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

\*Izvod iz doktorske disertacije „Prospektivna studija kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti: Klinički, neuropsihološki i morfološki prediktori“.

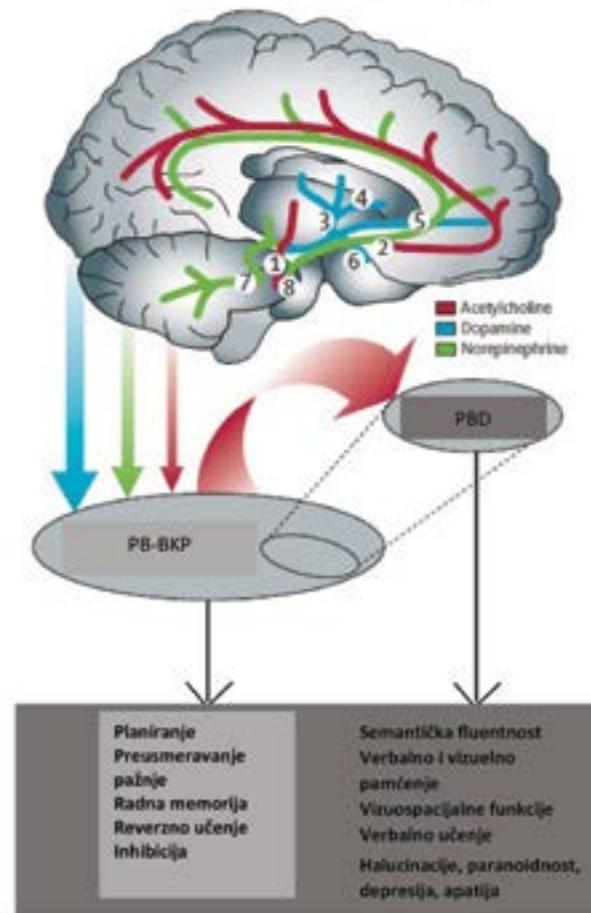
### Uvod

Kognitivni poremećaji, jedan od najznačajnijih nemotornih simptoma Parkinsonove bolesti (PB), ostali su neprepoznati u prvom opisu ovog kliničkog entiteta. [1] U svom radu *An essay on the shaking palsy* Parkinson je okarakterisao motorne znakove bolesti koja će kasnije nositi njegovo ime, dotičući se kratko mentalnih sposobnosti: „the senses and intellects being uninjured“ i „the powers of his mind, unimpaired“. Šezdesetih i sedamdesetih godina dvadesetog veka, sa otkrićem levodope, poboljšanjem terapijskih strategija i produženjem životnog veka pacijenata, počinje i ozbiljniji interes za poremećaje kognicije u PB. Istraživanja kognicije u bolestima sa afekcijom bazalnih ganglija, kao što su Huntingtonova bolest i parkinsonizam plus sindromi, a pre svega progresivna supranuklearna paraliza, dovela su do rađanja koncepta „subkortikalne demencije“, koja se razlikovala od drugih demencija pre svega prema prisustvu egzekutivne disfunkcije kao dominantnog neuropsihološkog ispada, uz ređe zahvatanje domena pamćenja i tzv. kortikalnih fenomena kao što su apraksija, agnozija, jezički poremećaji i slično. [2] Povezivanjem PB sa konceptom subkortikalne demencije [3] otpočinje era u kojoj je egzekutivna disfunkcija smatrana dominantnim kognitivnim ispadom u PB, dok je zahvatanje drugih neuropsiholoških domena shvatano kao posledica dizgekutivnosti. Međutim, počev od devedesetih godina prošlog veka pa nadalje, veliki broj studija potvrdio je da je neuropsihološki profil kod ošte-

ćenja kognicije u PB značajno širi. Naime, pruženi su dokazi da kod obolelih možemo registrirati i produženje reakcionog vremena [4], kao i ispade na planu pažnje i radne memorije [5], vizuelno-prostornih i jezičkih funkcija [6], ali i pamćenja [7,8], i to na način koji se ne može smatrati posledicom frontalne disfunkcije. [9] U pokušaju da sistematizuje znanja o heterogenosti neuropsiholoških ispada u PB, Janvinova je prva primenila koncept blagog kognitivnog poremećaja (BKP) na ovu bolest. [10] Ovaj koncept je dve hiljaditih popularizovan od strane Pitersena u oblasti demencija i označava stanje u kojem pacijent prijavljuje problem sa pamćenjem, koji se i objektivno beleži pri kognitivnoj proceni, ali ne postoje ispadi na planu samostalnog funkcionisanja, niti su ispunjeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze demencije [11]. Prema savremenom konceptu, kognitivno funkcionisanje u PB može da varira od normalnog, preko subjektivnog i blagog kognitivnog poremećaja do demencije (PBD). [12] Poremećaji kognicije obuhvataju širok spektar simptoma, uključujući egzekutivnu disfunkciju, poremećaj vizuelno-prostornih funkcija, pamćenja, pažnje i radne memorije, jezičkih funkcija, a mogu se javiti i vizuelne halucinacije i paranoidne ideje, najčešće udružene sa PBD. [13] Subjektivni kognitivni poremećaj je poslednjih nekoliko godina dospeo u žigu interesovanja i označava stanje u kome pacijent prijavljuje probleme na kognitivnom planu ili su isti primećeni od strane negovatelja ili zdravstvenog osoblja, međutim, sve kognitivne mere ostaju u granicama normale i ne postoje ispadi na planu samostalnog funkcionisanja. [14] Sa druge strane, PB-BKP obuhvata heterogenu grupu poremećaja okarakterisanih kognitivnim padom u jednom ili više različitim domenama, koji je potvrđen neuropsihološkim testiranjem i ne ometa svakodnevne životne aktivnosti. [15] PBD predstavlja najteži kognitivni ispad u PB i definisana je kao stanje u kojem postoji kognitivni pad koji je dovoljno ozbiljan da narušava samostalno funkcionisanje pacijenta, ne uzimajući u obzir onesposobljenost zbog drugih motornih ili nemotornih simptoma, i koja se razvija najmanje 12 meseci nakon pojave parkinsonizma. [12]

Iako savremeno shvatanje poremećaja kognicije u PB podrazumeva klasifikovanje i gradiranje ovih stanja od PB-BKP do PBD, i dalje ostaje nejasno zašto se kod nekih pacijenata kognitivni problemi javljaju vrlo brzo nakon postavljanja dijagnoze, dok drugi ostaju pošteđeni godinama, i da li zaista postoji kontinuum u kojem je demencija neizostavni pratilac završnog stadijuma PB ili je ona sasvim odvojeni entitet. U pokušaju da objasni heterogenost kognitivnih ispada u PB, Kehaja i saradnici su 2013. godine predložili dualnu hipotezu po kojoj su PB-BKP i PBD dva nezavisna ali preklapajuća kognitivna sindroma [16] (Slika 1). Tako razlikujemo:

Slika 1 – Dualna hipoteza kognitivnih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti



Ach – acetilholin, NBM – nucleus basalis Meynert, PB – Parkinsonova bolest, PB-BKP – PB sa blagim kognitivnim poremećajem, PBD – demencija u PB, PPJ – pedinkulopontino jedro, SN – substantia nigra  
Preuzeto iz: Kehagia AA et al. 2010 [16].

### Neuropsihološki ispadi i dualna hipoteza kognitivnih poremećaja u PB

Dizgekutivnost u PB-BKP je uglavnom posredovana fronto-strijatnom dopaminergičkom disfunkcijom (plavo). Noradrenergička transmisija (zeleno) verovatno leži u osnovi poremećaja preusmeravanja pažnje, kao deo dizgekutivnog sindroma, mada su dalja istraživanja potrebna radi konačne potvrde ove tvrdnje. Izvesni frontalni deficiti mogu biti posredovani Ach transmisijom (crveno). PBD karakteriše difuzna kortikalna disfunkcija. Karakteristični amnestički i vizuo-spatialni ispadi posredovani su Ach. Deficitarna holinergička transmisija verovatno igra najvažniju ulogu u kognitivnoj deterioraciji ka stadijumu PBD (crvena strelica). Na slici su označeni oni putevi koji su najverovatnije implicirani u razvoj kognitivnih poremećaja u PB: holinergički putevi od PPJ do talamus (1) i od NBM do neokorteksa (2); dopaminergički putevi od SN (*pars compacta*) do striatum (3); od ventralne tegmentalne aree do *nucleus accumbens-a* (mezolimbni put) (4); od ventralne tegmentalne aree do frontalnog kortexa (mezokortikalni put) (5) i od hipotalamusa do hipofize (tuberoinfundibularni put) (6); noradrenergički putevi od lateralne tegmentalne aree do amigdala i hipokampusa (7) i od *locus coeruleus-a* do hipotalamusa, talamus, amigdala, kortexa i cerebeluma (8). Serotonergički putevi su takođe verovatno implicirani u razvoj poremećaja kognicije u PB (nije prikazano).

## Metodologija

U studiju je uključeno 133 konsekutivnih pacijenata kod kojih je postavljena klinička dijagnoza PB prema važećim dijagnostičkim kriterijumima. [17] Istraživanje je jednim delom imalo karakteristike studije preseka, dok je drugim delom predstavljalo prospективnu kohortnu studiju. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim karakteristikama bolesnika korišćen je unapred dizajniran semistrukturisani upitnik. Svi ispitanici su prošli i detaljno kliničko, neuropsihološko i radiološko ispitivanje (magnetna rezonanca, MR). Stadijum PB određivan je pomoću Hen i Jar skale (HY). [18] Procena motorne onesposobljenosti vršena je Unifikovanim skalom za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta (MDS-UPDRS), a preračunati su i motorni skorovi za detaljniju procenu bradikinezе, rigiditeta, aksijalnih simptoma, tremora i posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda. [19,20] Prisustvo freezing-a pri hodу procenjivano je posebno dizajniranim (FOG) skalom. Dijagnoze PB-BKP i PBD postavljane su na osnovu važećih kriterijuma. [12,15] Prisustvo psihijatrijskih simptoma u okviru PB procenjivano je Hamiltonovim skalamama za procenu depresivnosti [2] i anksioznosti [22] (HDRS i HARS, redom), kao i skalom apatije (SA). [23]

Pacijenti koji na nultoj poseti nisu bili dementni uključeni su u prospективno praćenje. U zavisnosti od promene kognitivnog statusa tokom vremena definisan je kognitivni ishod i identifikovane su tri grupe od interesa: pacijenti koji tokom studije ostaju kognitivno očuvani (PBks), pacijenti koji tokom studije prelaze iz stadijuma normalne kognicije u stadijum PB-BKP i pacijenti koji tokom studije razvijaju demenciju. Krajnji ishod prospективne studije bio je konverzija u demenciju i u tom slučaju je praćenje prekidano.

## Rezultati

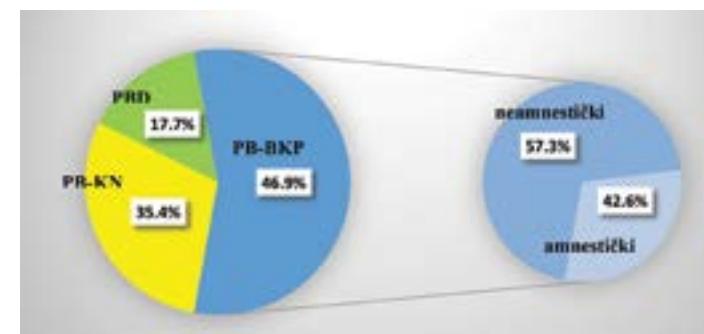
Od ukupno 133 regrutovana pacijenta, u studiju je uključeno 130 pacijenata (2 pacijenta nisu mogla da rade MR zbog prisustva stranog tela, jedan pacijent nije mogao da uradi neuropsihološko testiranje zbog jezičke barijere). Konačni

uzorak sastojao se od 82 pacijenta muškog i 48 ženskog pola, srednjih godina starosti  $65,05 \pm 8,25$  i srednjeg trajanja bolesti od  $8,87 \pm 5,7$  godina. Uključeni su pacijenti u svim stadijumima PB, najveći broj u drugom (43,80%) i trećem (34,60%). Na nultoj poseti 23 pacijenta ispunjavala su kriterijume za postavljanje dijagnoze PBD, 61 pacijent klasifikovan je kao PB-BKP, dok je 46 pacijenata bilo kognitivno neoštećeno (Grafikon 1).

Primećeno je da su PB-BKP pacijenti stariji od onih koji nemaju kognitivno oštećenje, međutim, edukacioni status bio je sličan kod ove dve grupe pacijenata. Sa druge strane, PBD pacijenti bili su stariji i sa nižim obrazovanjem u odnosu na PB-KN pacijente. PB-BKP i PBD pacijenti nisu se razlikovali prema demografskim varijablama (Tabela 1). Poređenjem naših grupa pacijenata stratifikovanih prema kognitivnom statusu primetili smo da PB-BKP pacijenti imaju veće motorne skorove na MDS-UPDRS skali u poređenju sa pacijentima bez kognitivnog deficit-a (Tabela 1). Motorna onesposobljenost pre svega se odnosila na stepen bradikinezе, izraženost aksijalnih i simptoma vezanih za hod, posturalnu nestabilnost i freezing. PBD pacijenti su grupa pacijenata koja pokazuje najveći stepen motorne onesposobljenosti u odnosu na druge dve grupe (Tabela 1).

U prospективnu studiju uključeno je 107 pacijenata, tj. svi pacijenti koji nisu ispunjavali kriterijume za PBD na nultoj poseti. Tokom prospективne studije sproveden je period praćenja u trajanju od četiri godine, tokom kojeg su pacijenti imali tri kliničke posete, u prvoj, drugoj i četvrtoj godini, kada su ponovljena klinička merenja sa nulte posete. Kao krajnji ishod studije definisan je prelazak u stadijum PBD i u slučaju ovog događaja praćenje je prekidano. Takođe, praćenje je prekidano u slučaju smrti pacijenta, ako je pacijent povukao pristanak, ili nije bio dostupan za dalje praćenje. Posle četiri godine praćenja kognitivni ishod bio je poznat kod ukupno 90 pacijenata (84,11% učesnika longitudinalne studije). Dinamika promene kognitivnog statusa tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja prikazana je na Dijagramu 1.

Grafikon 1 – Učestalost i tip kognitivnih poremećaja u studiji preseka u našoj kohorti pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti



PB-BKP – Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem; PBD – Parkinsonova bolest sa demencijom.

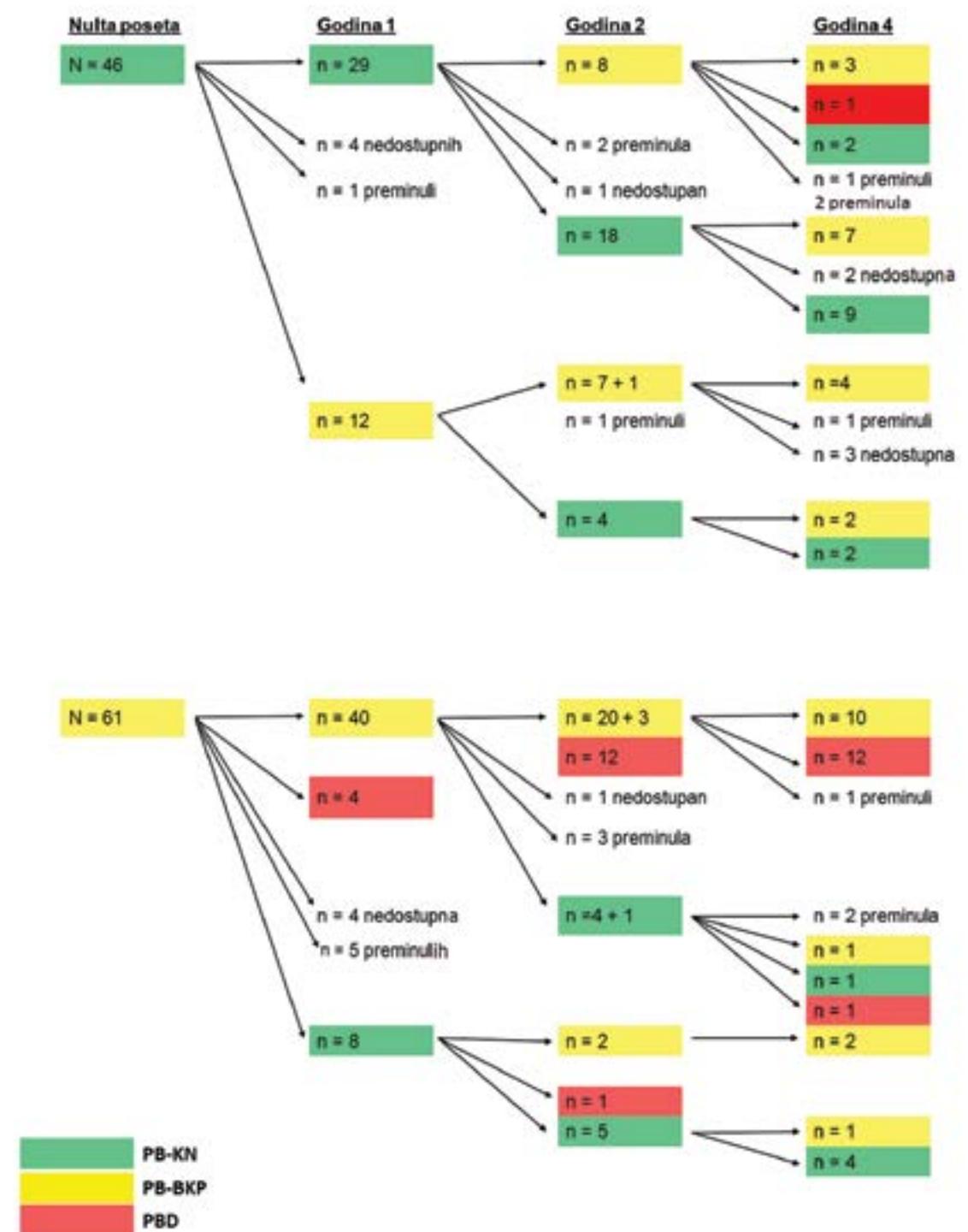
Tabela 1 – Demografske i kliničke karakteristike obolelih od Parkinsonove bolesti i klasifikovanih prema kognitivnom statusu

	PB-KN	PB-BKP	PBD	PB-KN vs PB-BKP*	PB-KN vs PBD*	PB-BKP vs PBD*
Godine starosti	61,50 (8,12)	65,62 (7,91)	70,61 (5,86)	0,010 <0,001	0,106	
Muško/žensko	30/16	39/22	13/10	0,108	0,068	0,129
Godine edukacije	12,43 (2,37)	11,46 (2,75)	9,91 (4,08)	0,053	0,010	0,178
Početak bolesti	54,28 (8,71)	56,48 (8,53)	58,48 (8,96)	0,204	0,041	0,413
Trajanje bolesti	7,22 (5,42)	8,96 (5,37)	11,96 (5,98)	0,094	0,002	0,818
LEED	729,13 (408,31)	788,52 (311,54)	768,30 (254,55)	0,394	0,590	0,109
RIG	8,70 (3,55)	9,33 (2,67)	10,91 (2,13)	0,479	0,012	0,280
AXIAL	4,87 (2,35)	6,38 (2,73)	11,83 (2,38)	0,003 <0,001	0,011	
BRAD	19,07 (7,22)	23,16 (5,34)	30,35 (5,31)	0,001 <0,001	0,970	
TREMOR	2,02 (3,04)	3,49 (4,79)	3,74 (5,94)	0,131	0,178	0,352
PIGD	4,65 (2,79)	5,74 (2,75)	9,96 (2,72)	0,022	0,001	0,832
MDS-UPDRS III	36,57 (13,61)	44,52 (11,96)	61,00 (10,05)	0,002 <0,001	0,260	
MDS-UPDRS	51,93 (18,13)	63,36 (16,50)	93,09 (19,83)	0,001	0,001	0,116
Hen i Jar (HY)	2,07 (0,95)	2,46 (0,83)	3,70 (1,14)	<0,001 <0,001	<0,001	
HDRS	5,57 (3,31)	6,10 (4,20)	7,91 (4,70)	0,454	0,036	0,286
HARS	5,96 (4,82)	6,64 (4,74)	8,04 (4,73)	0,462	0,138	0,702
SA	10,80 (9,13)	12,93 (7,74)	21,70 (6,93)	0,227 <0,001	0,702	
FOG	3,93 (4,25)	5,51 (4,32)	11,61 (4,60)	0,049 <0,001	0,701	
MMSE	28,39 (1,42)	26,98 (1,58)	14,04 (6,37)	<0,001 <0,001	<0,001	
ACE-R	79,83 (8,09)	80,07 (7,12)	39,00 (19,71)	0,898 <0,001	<0,001	

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti i SD ili učestalost. \* p vrednost za svako poređenje.

PB – Parkinsonova bolest; PB-BKP – Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem; PBD – Parkinsonova bolest sa demencijom; PB-KN – Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja; LEED – levodopa ekivalentna doza; RIG – skor za procenu rigiditeta; AXIAL – aksijalni skor; BRAD – skor za procenu bradikinezije; TREMOR – skor za procenu tremora; PIGD – skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda; MDS-UPDRS III – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, motorni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor score*); MDS-UPDRS – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, total score*); HY – Hoehn and Yahr Scale; HDRS – Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; SA – skala apatije; FOG – upitnik za procenu freezing-a u PB; MMSE – Mini Mental State Exam; ACE-R – Adenbrukovo kognitivno ispitivanje – revidirana verzija (*Addenbrooke's Cognitive Examination Revised*).

Dijagram 1 – Evolucija kognitivnih poremećaja tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja



Petnaest pacijenata (16,66%) ostalo je kognitivno očuvano tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, 19 (21,11%) se konvertovalo iz stadijuma očuvane kognicije u stadijum PB-BKP, dok se 31 pacijent (34,44%) konvertovao u demenciju.

PBDk su na uključenju u studiju bili značajno stariji i sa manjim edukacionim statusom u odnosu na pacijente koji su tokom perioda praćenja imali očuvane kognitivne funkcije. Zabeležene su i granično statistički značajne razlike u godinama starosti između PB-BKPk i PDBk

(Tabela 2). PBDk su na nultoj poseti imali duže trajanje PB u odnosu na PBks pacijente. Nađeno je da je progresija ka stadijumu demencije povezana sa većim motornim oštećenjem na nultoj poseti, pre svega na merama aksijalnih motornih simptoma, bradikinezije i *freezing-a*. Takođe, motorni i ukupni MDS-UPDRS skor, kao i skor na HY skali, bili su veći kod PBDk u poređenju sa PBks i PB-BKPk (Tabela 2).

Tokom studije u svim grupama pacijenata postojala je progresija motornih simptoma.

Tabela 2 – Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti i klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

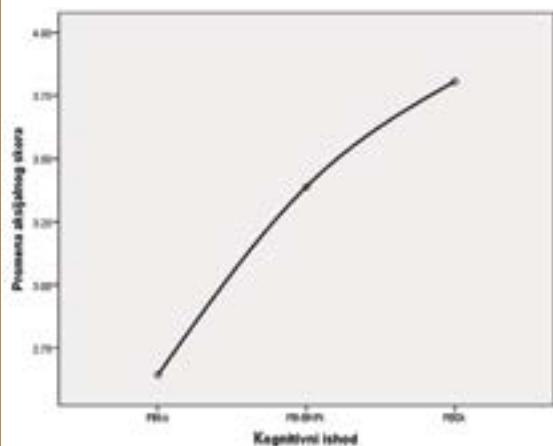
	PBks	PB-BKPk	PBDk	PBks vs PB-BKPk*	PBks vs PBDk*	PB-BKPk vs PBDk*
Godine starosti	60,13 (9,85)	63,63 (6,97)	68,39 (8,04)	0,222	0,002	0,051
Muško/žensko	11/4	15/4	19/12	0,702	0,421	0,194
Godine edukacije	13,40 (2,09)	12,47 (2,31)	11,71 (3,21)	0,333	0,055	0,344
Početak bolesti	53,93 (9,20)	55,16 (9,39)	58,10 (9,27)	0,704	1,159	0,282
Trajanje bolesti	6,20 (6,70)	7,74 (5,00)	10,23 (5,22)	0,425	0,024	0,128
LEED	642,33 (423,57)	838,42 (367,70)	805,65 (250,02)	0,092	0,123	0,736
RIG	8,00 (4,07)	9,00 (3,16)	9,84 (2,67)	0,366	0,071	0,369
AXIAL	4,93 (2,73)	4,79 (1,75)	6,90 (2,61)	0,838	0,012	0,004
BRAD	17,07 (8,86)	20,26 (5,50)	24,32 (4,93)	0,140	<0,001	0,028
TREMOR	1,33 (2,32)	3,11 (3,88)	4,35 (5,85)	0,280	0,056	0,366
PIGD	4,47 (2,74)	4,58 (2,54)	6,10 (2,65)	0,903	0,054	0,053
MDS-UPDRS III	33,27 (16,58)	38,79 (10,77)	47,81 (11,17)	0,206	<0,001	0,016
MDS-UPDRS	48,73 (20,44)	53,53 (13,17)	69,13 (15,99)	0,400	<0,001	0,002
Hen i Jar (HY)	1,93 (0,79)	2,16 (0,50)	2,68 (0,59)	0,302	<0,001	0,006
HDRS	5,27 (3,12)	5,21 (2,99)	7,26 (4,35)	0,965	0,096	0,065
HARS	5,60 (3,85)	5,26 (4,74)	7,71 (5,50)	0,845	0,181	0,095
SA	12,53 (9,53)	9,37 (8,45)	14,06 (8,00)	0,285	0,569	0,063
FOG	2,73 (3,93)	4,58 (4,28)	6,03 (4,24)	0,207	0,015	0,238
MMSE	28,73 (1,38)	28,47 (1,38)	26,45 (1,54)	0,610	<0,001	<0,001
ACE-R	81,07 (7,34)	78,63 (8,30)	78,42 (6,97)	0,349	0,264	0,923

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD ili učestalost. \* p vrednost za svaki poređenje.

PB – Parkinsonova bolest; PB-BKP – Parkinsonova bolest sa blagim kognitivnim poremećajem; PBD – Parkinsonova bolest sa demencijom; PB-KN – Parkinsonova bolest bez kognitivnog oštećenja; LEED – levodopa ekivalentna doza; RIG – skor za procenu rigiditeta; AXIAL – aksijalni skor; BRAD – skor za procenu bradikinezije; TREMOR – skor za procenu tremora; PIGD – skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda; MDS-UPDRS III – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, motorni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor score*); MDS-UPDRS - Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, total score*); HY – Hoehn and Yahr Scale; HDRS – Hamiltonova skala za procenu depresije; HARS – Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; SA – skala apatije; FOG – upitnik za procenu *freezing-a* u PB; MMSE – Mini Mental State Exam; ACE-R – Adenbrukovo kognitivno ispitivanje – revidirana verzija (Addenbrooke's Cognitive Examination Revised).

Primećeno je da se većina motornih skorova (bradikinezija, tremor, posturalna stabilnost i poremećaji hoda, *freezing*, MDS-UPDRS motorni skor, MDS-UPDRS ukupni skor) najmanje menjala kod dementnih pacijenata, što je ujedno bila i motorno najoštećenija grupa na nultoj poseti. Nađena je statistički značajna razlika u povećanju aksijalnog skora između PBks i PBDk grupe, kao i u povećanju skora za ocenu tremora između PBks i PB-BKPk grupe pacijenata, pri čemu se aksijalni skor povećavao više kod kognitivno oštećenih (Grafikon 2), a tremorski kod kognitivno neoštećenih pacijenata (Tabela 3).

Grafikon 2 – Promena aksijalnog skora od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu



PBks – kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani; PB-BKPk – BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP; PBDk – PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju.

Među motornim varijablama sa nulte posete, posebno onima na kojima je beležena razlika između pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani i koji razvijaju PB-BKP i PBD tokom perioda praćenja, identificirali smo kliničke prediktore kognitivnog pogoršanja, koristeći multinominalnu logističku regresiju uz korekciju za godine starosti, godine edukacije i trajanje PB. Rezultati ove analize prikazani su u Tabeli 4.

Među motornim merama, kao statistički značajni prediktori konverzije u demenciju izdvojili su

se skor za ocenu bradikinezije i *freezing*-a, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali i stadijum bolesti.

### Diskusija

U studiji preseka, uz korišćenje najstrožije pragovne vrednosti, blizu polovine naših pacijenata imali su blagi kognitivni poremećaj, dok je trećina bilo dementna. Kod kognitivno oštećenih pacijenata PB se karakterisala većom motornom onesposobljenosti. Od ukupno 107 pacijenata koji su započeli prospективnu studiju, kod njih 90 je mogao biti određen kognitivni ishod posle četiri godine praćenja i među njima samo petina pacijenata ostala je kognitivno očuvana. Posmatrajući karakteristike PB na samom početku studije (na nultoj poseti) primećeno je da su pacijenti koji su razvili demenciju bili stariji, duže bolovali od PB, uz veći stepen motorne onesposobljenosti. Progresija motornih simptoma nije bila ujednačena u grupama pacijenata definisanim prema kognitivnom ishodu. Naime, primećeno je da je motorna deterioracija izraženija kod pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani ili razvijaju PB-BKP, dok je konverzija u demenciju bila povezana sa izraženijom motornom onesposobljenosti na uključenju u studiju, uz predominantno kognitivno propadanje tokom perioda praćenja. Pogoršanje aksijalnih motornih simptoma tokom vremena u grupi pacijenata koji razvijaju demenciju i tremora u grupi pacijenata koji ostaju kognitivno očuvani bili su motorne mere koje su odvajale grupe definisane prema kognitivnom ishodu. Vezano za mere sa nulte posete, kao motorni prediktori konverzije u demenciju, nezavisno od godina starosti, edukacije i dužine trajanja PB, u našoj kohorti izdvojile su se mere za ocenu bradikinezije i *freezing*-a, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali i stadijum bolesti.

Do sada prijavljene učestalosti PB-BKP variraju u značajnoj meri (25–53%), uglavnom zbog metodoloških razlika među objavljenim epidemiološkim studijama. [24] Učestalost pojave PB-BKP takođe se razlikuje u vremenu pre i posle objave najnovijih dijagnostičkih kriterijuma. U našoj kohorti više od polovine ispitanika klasifi-

Tabela 3 – Promene motornih skorova od prve do poslednje studijske posete kod pacijenata klasifikovanih prema kognitivnom ishodu

	PBks promena skora	%	PB-BKPk promena skora	%	PBDk promena skora	%	PBks vs PB-BKPk*	PBDk vs PB-BKPk*	PBDk vs PBDk*
RIG	1,33 (3,03)	15,28	1,89 (2,15)	21,00	2,29 (2,29)	23,27	0,509	0,219	0,581
AXIAL	1,78 (2,42)	36,10	3,27 (2,13)	68,26	3,67 (2,84)b	53,18	0,109	0,026	0,602
BRAD	5,14 (5,08)	30,11	6,22 (3,78)	30,70	4,70 (3,84)	19,32	0,486	0,746	0,221
TREMOR	1,64 (2,95)	123,30	0,56 (2,65)	18,00	0,29 (2,70)	6,66	0,033	0,143	0,327
PIGD	2,85 (2,90)	63,75	3,33 (2,61)	72,70	2,03 (6,98)	33,27	0,802	0,631	0,411
FOG	1,46 (3,44)	53,47	2,21 (3,90)	48,25	1,80 (3,61)	29,85	0,559	0,769	0,707
MDS-UPDRS III	11,78 (8,99)	35,40	12,83 (6,14)	33,07	11,22 (6,74)	23,46	0,682	0,808	,0450
MDS-UPDRS	22,92 (13,90)	47,03	25,72 (9,27)	48,04	26,73 (14,51)	38,66	0,551	0,372	,0796
Hen i Jar (HY)	0,71 (0,72)	36,78	0,72 (0,46)	33,33	1,06 (0,62)	39,55	0,971	0,080	0,063

Vrednosti su predstavljene kao srednje vrednosti ± SD ili procenti. \* p vrednost za svako poređenje.

RIG – skor za procenu rigiditeta; AXIAL – aksijalni skor; BRAD – skor za procenu bradikinezije; TREMOR – skor za procenu tremora; PIGD – skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda; FOG – upitnik za procenu *freezing*-a u PB; MDS-UPDRS III – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, motorni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor score*); MDS-UPDRS – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, total score*); HY – Hoehn and Yahr Scale.

Tabela 4 – Multinominalna logistička regresija kontrolisana za godine starosti, godine edukacije i dužinu trajanja bolesti

PB	PBks	PB-BKPk		PBDk	
		OR (95% IP)	p vrednost		
AXIAL	Ref	0,917 (0,644-1,307)	0,633	1,362 (0,965-1,921)	0,079
BRAD	Ref	1,094 (0,956-1,253)	0,192	1,260 (1,076-1,475)	0,004
PIGD	Ref	0,985 (0,713-1,361)	0,928	1,286 (0,931-1,777)	0,127
UPDRS III	Ref	1,041 (0,970-1,117)	0,266	1,113 (1,029-1,203)	0,007
UPDRS	Ref	1,018 (0,963-1,076)	0,535	1,089 (1,025-1,156)	0,006
Hen i Jar (HY)	Ref	2,069 (0,488-8,766)	0,324	11,257 (2,132-59,445)	0,004
FOG	Ref	1,150 (0,917-1,442)	0,226	1,305 (1,027-1,657)	0,029

PB – Parkinsonova bolest; PBks – kognitivno stabilni PB pacijenti, pacijenti koji su tokom studije bili kognitivno očuvani, PB-BKPk – BKP konverteri, pacijenti koji su iz stanja normalne kognicije prešli u stadijum PB-BKP; PBDk – PBD konverteri, pacijenti koji su razvili demenciju; AXIAL – aksijalni skor; BRAD – skor za procenu bradikinezije; PIGD – skor za procenu posturalnosti i poremećaja hoda; UPDRS III – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, motorni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor score*); UPDRS – Unifikovana skala za procenu težine Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta, ukupni skor (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, total score*); HY – Hoehn and Yahr Scale; FOG – upitnik za procenu *freezing*-a u PB.

fikovani su u grupu sa kognitivnim oštećenjem (na nultoj poseti 46,9% pacijenata ispunilo je kriterijume za PB-BKP i 17,7% za PBD). Moguće objašnjenje za ovo je što se naša kohorta sastojala od pacijenata u svim stadijumima bolesti, sa srednjom dužinom bolovanja od  $8,9 \pm 5,7$  godina. Ipak, ovo nam je omogućilo da oformi-

mo kohortu pacijenata koji su tokom godina detaljno praćeni na Klinici za neurologiju i kod kojih je potvrđen i dobar odgovor na levodopu, i time smanjimo verovatnoću dijagnostičke greške kod postavljanja dijagnoze PB. Takođe, moguće je i da je činjenica da su pacijenti regrutovani u tercijarnom specijalizovanom cen-

tru dovela do grupisanja pacijenata sa težom kliničkom slikom. U prethodno objavljenom radu Stefanove i saradnika [25], gde je u istom centru, koristeći iste neuropsihološke mere i iste dijagnostičke kriterijume kao u ovoj studiji, ispitivana učestalost PB-BKP kod pacijenata u ranom stadijumu bolesti (HY 1 i 1,5), nađeno je da je PB-BKP prisutan kod 52%, 24% i 11% pacijenata, u zavisnosti od korišćene pragovne vrednosti od -1, -1,5 i -2 SD odstupanja od definisanih normi.

Uzimajući u obzir kognitivni ishod na kraju studije, posle završene četvrte godine praćenja samo 15 (16,66%) pacijenata je ostalo kognitivno očuvano, 19 (21,11%) se konvertovalo iz stadijuma očuvane kognicije u stadijum PB-BKP, dok se 31 pacijent (34,44%) konvertovao u demenciju. Jedna od studija sa najdužim periodom praćenja je Sidnejska studija [26] i ona je potvrdila da je rizik od demencije u PB gotovo univerzalan, s obzirom da je posle 20 godina bolovanja 80% PB pacijenata bilo dementno. Na nultoj poseti procenat dementnih pacijenata bio je 24%, a na petoj godini praćenja 31%. CampalGN studija [27] obezbedila je podatke o desetogodišnjem praćenju. Posle perioda praćenja od 3 tj. 5 godina [13, 27], 17% tj. 46% pacijenata konvertovalo se u PBD, dok je 57% cele kohorte bilo kognitivno oštećeno. Jedna od studija koja je, slično našoj, ispitivala potencijalnu prediktivnu vrednost velikog broja motornih ali i nemotornih varijabli, je studija Ananga i saradnika [28], sa periodom praćenja od 4,4 godine. U ovoj kohorti, koja je takođe bila slična našoj i prema godinama starosti i dužini trajanja bolesti kod učesnika studije, 34% pacijenata razvilo je demenciju do kraja studije. Anang i saradnici su 2016. godine [29] sproveli istraživanje na 134 pacijenta koji su praćeni u proseku 3,6 godina, kako bi potvrdili nalaze iz 2014. godine. U ovoj kohorti 35 pacijenata (26%) razvilo je demenciju tokom perioda praćenja. Među studijama koje su koristile važeće dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze PB-BKP, jedna od prvih prijavljenih je švedska kohorta [30], prema kojoj je 27% pacijenata razvilo PBD nakon petogodišnjeg

perioda praćenja. Među pacijentima koji su imali dijagnozu PB-BKP na nultoj poseti, 50% je progrediralo do stadijuma demencije u pomenutom vremenskom okviru. Pigot i saradnici [31] pratili su kohortu kognitivno neoštećenih PB pacijenata (n=141) tokom 2 do 6 godina, u proseku 4,4 godine. Koristeći Kaplan-Majero-vu analizu autori su utvrdili stopu progresije iz stanja očuvane kognicije u PB-BKP od 7,8% na prvoj godini praćenja, 18,5% na drugoj, 28% na trećoj, 36,1 % na četvrtoj i 43% na šestoj godini praćenja. Norveška ParkWest studija [32], koja je pratila kohortu novodijagnostikovanih PB pacijenata, takođe pokazuje da su pacijenti sa PB-BKP u većem riziku od progresije ka demenciji. U ovoj kohorti 37% pacijenata progrediralo je do stadijuma demencije posle tri godine praćenja, dok je u petogodišnjem periodu praćenja primećeno da više od 40% pacijenata razvija PB-BKP, kao i da je 40% pacijenata sa PB-BKP progrediralo do stadijuma PBD, sa godišnjom stopom konverzije od 12,1% [33]. Slični rezultati prijavljeni su u holandskoj studiji [34], koji u trogodišnjem i petogodišnjem periodu praćenja prijavljuju povećanje stope konverzije u PB-BKP, a upravo blagi kognitivni poremećaj identificuju kao najznačajniji faktor rizika za razvoj demencije.

Mere za ocenu bradikinezije i freezing-a, motorni i ukupni skor na MDS-UPDRS skali i stadijum bolesti izdvojili su se kao motorni prediktori kognitivne deterioracije u našoj grupi pacijenata, međutim, progresija motornih simptoma nije bila ujednačena u grupama pacijenata sa različitim kognitivnim ishodom. CampalGN studija [27] je jedna od prvih koja je sugerisala da postoji divergentni obrazac progresije PB-BKP. U toj kohorti godine starosti (preko 72 godine) (OR 4,81; 95% CI 1,14–20,23), smanjena kategorijalna fluentnost (OR 6,89; 95% CI 1,30–36,55), pogrešno precrtavanje pentagona (OR 2,78; 95% CI 1,001–7,73), netremorska forma bolesti (OR 3,93; 95% CI 0,79–19,57) i H1/H1 haplotip MAPT gena (OR 12,14; 95% CI 1,26–117,36) identifikovani su kao prediktori kognitivnog pogoršanja. Starije životno doba udruženo sa tzv. posteriornim, nedopaminergičkim, kogni-

tivnim deficitima imali su kombinovani OR od 88 za razvoj demencije pet godina od postavljanja dijagnoze PB. Ova studija, suprotno rezultatima Janvinove i saradnika [35], sugerise da neće svi pacijenti sa PB-BKP razviti demenciju, već pre svega oni koji imaju predominantno tzv. posteriore, kortikalne, kognitivne ispadne i akinetsko rigidnu formu bolesti sa dominantnim aksijalnim motornim simptomima. Anang i saradnici [28] kao značajne motorne prediktore PBD identifikovali su poremećaje hoda (OR 1,12; p=0,023), padove (OR 3,02; p=0,042) i freezing (OR 2,36; p=0,013). U studiji Pigot i saradnika [31], kao prediktori kognitivnog pogoršanja u PB, koje je u ovoj studiji definisano kao prelazak iz stanja normalne kognicije u stanje PB-BKP i ili PBD, definisani su muški pol, veći UPDRS motorni skor i manji skor na skali za procenu demencije.

Ispitivanje progresije motornih simptoma Parkinsonove bolesti u zavisnosti od kognitivne deterioracije izdvaja našu studiju od do sada objavljenih. Motorni skorovi su se tokom trajanja studije uvećavali kod svih naših pacijenata, međutim, ova promena nije bila ujednačena u grupama definisanim prema kognitivnom ishodu. Većina motornih skorova (bradikinezija, tremor, posturalna stabilnost i poremećaji hoda, freezing, MDS-UPDRS motorni skor, MDS-UPDRS ukupni skor) najmanje se menjala kod dementnih pacijenata, što je ujedno bila i motorno najoštećenija grupa na nultoj poseti. Nađena je statistički značajna razlika u povećanju aksijalnog skora između PBks i PBDk grupe, kao i u povećanju skora za ocenu tremora između PBks i PB-BKPk grupe pacijenata, pri čemu se aksijalni skor povećavao više kod kognitivno oštećenih, a tremorski skor kod kognitivno neoštećenih pacijenata. Progresija tj. promena motornih i nemotornih varijabli nije do sada specifično ispitivana u kognitivnim grupama obolelih od PB. Naše rezultate, ipak, možemo porebiti sa studijama koje su ispitivale progresiju i tok PB, uopšteno. Hoks i saradnici [36] opisuju šest stadijuma PB, povezujući ih sa neuropatoškim Brakovim stadijumima [37]. Oni navode da su prva dva stadijuma bolesti

praktično premotorna, dok u trećem dolazi do afekcije SN. U daljem toku, tj. u četvrtom stadijumu, mogu se javiti poremećaji kontrole impulsa i drugi pridruženi bihevioralni simptomi, dok poslednje stadijume bolesti karakteriše kortikalna patologija, kada je kod pacijenata izraženija kognitivna od motorne deterioracije. Autori ne daju specifične odrednice o tome u kojoj od ovih faza najčešće počinju da se javlja kognitivna oštećenja, mada su kliničke studije pokazale da ona mogu biti prisutna kako u premotornoj [12], tako i u ranoj motornoj fazi bolesti [25]. Rezultati obrade CampalGN kohorte takođe su nam dale dragocene podatke o progresiji PB. U pitanju je kohorta PB pacijenata iz Velike Britanije i specifična je po tome što je reputacija obavlјana na nivou primarne zdravstvene zaštite. U radu Evansa i saradnika [38] pokazano je da ukupni MDS-UPDRS motorni skor napreduje u proseku za 2,24 poena godišnje, ali da subskorovi ove skale, koji mere tzv. levodopa rezistentne motorne simptome, a posebno aksijalni skor, napreduju brže od ostalih, posebno u kasnijim fazama bolesti. U ovoj kohorti pacijenata godine starosti, posturalna nestabilnost i poremećaji hoda bili su prediktori napredovanja ka HY stadijumu 3, dok su godine starosti, H1/H1 MAPT haplotip i oštećena kategorijalna fluentnost bili prediktori pojave demencije. U petogodišnjoj analizi [13] takođe je pokazano da je godišnja promena, tj. smanjenje MMSE skora, bila veća kod pacijenata starosti preko 75 godina u poređenju sa mlađim pacijentima, zatim kod PIGD forme bolesti u poređenju sa tremor dominantnom formom, kod pacijenata sa UPDRS motornim skorom preko 25 u poređenju sa onima koji imaju manji skor, kao i kod pacijenata koji imaju oštećenja na planu kategorijalne fluentnosti i vizuelno-prostornih funkcija. Dakle, ovi rezultati govore u prilog tome da je kognitivno propadanje najizraženije u grupi starijih pacijenata sa većom, pre svega aksijalnom motornom onesposobljenosti i sa tzv. posteriornim kortikalnim neuropsihološkim ispadima.

## Zaključak

Sumirano, rezultati patoloških i kliničkih studija sugerisu da obrazac progresije Parkinsonove bolesti podrazumeva širenje patologije kroz strukture moždanog stabla i bazalne ganglije, kada postoji izraženija progresija motornih simptoma, a kasnije i kroz kortikalne regije, kada kliničkom slikom dominiraju nemotorni simptomi, uključujući i najteže kognitivne israde, uz izraženu aksijalnu motornu onesposobljenost, što je u skladu i sa našim rezultatima.

Naša studija ima izvesna ograničenja. Kao što je već napomenuto, regrutovanje pacijenata obavljeno je u tercijarnom specijalizovanom centru. Takođe, delimo problem sa drugim studijama koje se bave ispitivanjem kognicije u PB, a vezano za odabir neuropsiholoških testova, obzirom da je teško selektovati testove koji bi jasno odvajali kognitivne domene. Ipak, smatramo da ova studija nudi detaljnu kliničku eksploraciju kognitivnih poremećaja u PB i njihovu progresiju, kao i matrikuloznu analizu mogućih asocijacija.

## Literatura

- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 Sep;32(9):1264–1310.
- Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol*. 1984;41(8):874–9.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1986;43(10):987–90.
- Gautret-Gilbert J, Brown VJ. Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(6):865–81.
- Beato R, Levy R, Pillon B, Vidal C, du Montcel ST, Dweewer B, et al. Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2A):147–51.
- Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):632–637.
- Whittington CJ, Dodd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*. 2000;14(2):233–246.
- Stefanova ED, Kostic VS, Žirodžić L, Marković MG. Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Nov;15(6):1095–1103.
- Stefanova ED, Kostic VS, Žirodžić LJ, Oćić GG, Marković M. Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Oct;23(5):581–591.
- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(3):126–31.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133–1142.
- Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):217–231.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132:2958–2969.
- Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):445–450.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27:349–356.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11(2):79–92.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181–184.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 2001;57(suppl 3):S11–S26.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *The Parkinson Study Group. Neurology*. 1990;40:1529–1534.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Motor impairment in PD relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2001;55:539–544.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56–62.
- Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Medical Psychology*. 1959;32:50–55.
- Maria RS. Apathy, concept, syndrome, mechanisms and treatment. *Neural Clinical Neuro-psychiatry*. 1996;1:303–314.
- Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease the complex picture. *NPJ Parkinson Dis*. 2016;2:1–7.
- Stefanova E, Žirodžić L, Stojković T et al. Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40:199–209.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837–44.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258–1264.
- Anang J, B. et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83:1253–1260.
- Anang J, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF and Postuma R. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *Journal of Parkinson's Disease*. DOI 10.3233/JPD-160925.
- Domellof, M. E., Ekman, U., Forsgren, L., & Elgh, E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol. Scand.* 2015;132:79–88.
- Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85:1276–1282.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tyssnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013;70:580–586.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tyssnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88:1–8.
- Brodersen, M. et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2013;81:346–352.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21:1343–9.
- Hawker C, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2010;16:79–84.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121–134.
- Evans J, Mason S, Williams-Gray C, Foltynie T, Brayne C, Robbins T, Barker R. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1112–1118.

## OGLAS 120 RICHTER GEDEON

### 120 godina kompanije „Rihter Gedeon“

„Rihter Gedeon“ zapravo traje koliko i mađarska farmaceutska industrija.

Ove godine kompanija „Rihter Gedeon“ slavi 120 godina postojanja. Tim povodom odajemo počast nasleđu našeg osnivača, Gedeona Rihtera, i obeležavamo značajne događaje i rezultate postignute u poslednjih više od sto godina. Verujemo da, pored dugogodišnje tradicije, ugled i poštovanje dugujemo visokim performansama i stabilnom poslovanju, a pre svega izuzetnoj stručnosti zaposlenih i kvalitetnim proizvodima koje kompanija konstantno obezbeđuje već 120 godina.

Inovacija i istraživanje originalnih molekula ključni su elementi strategije kompanije još od njenog osnivanja 1901. godine. Vrlo smo ponosni na Centar za istraživanje i razvoj, koji je sa preko 1000 zaposlenih istraživača najvažniji



centar za farmaceutske inovacije u Centralnoj i Istočnoj Evropi.



Naše aktivnosti u velikoj meri usredsređene su na originalna istraživanja. Među brojnim rezultatima posebno mesto zaslužuje „Cavinton“, jedan od najuspešnijih proizvoda kompanije, koji je dostupan na tržištu od 1977. godine.

Rihterovo originalno istraživanje dovelo je do istorijskog lansiranja sopstvenog antipsihotika na američko tržište, gde godišnja prodaja već premašuje milijardu američkih dolara, što je jedinstven uspeh za jedan lek otkriven u istočno-evropskoj farmaceutskoj kompaniji. Zahvaljujući svom afinitetu za D3 dopaminske receptore i prokognitivnom efektu, kariprazin, registrovan pod zaštićenim imenom Reagila, je jedini antipsihotik koji se pokazao efikasnim ne samo u lečenju pozitivnih, već takođe i predominantno negativnih simptoma shizofrenije.<sup>1,2</sup>

Kombinacijom inovacija, stručnosti i vrhunske tehnologije, kompanija „Rihter Gedeon“ nameđava da prati svoju misiju, koja se nije menjala tokom njene istorije duže od jednog veka: naš primarni cilj je unapređenje kvaliteta ljudskog života.

## Literatura

- Németh Gy. Lancet 2017;389:1103-1113.
- Stefan Leucht and John M Davis. Lancet, 2017.

## KAKO SE LEĆI?

Dišenova mišićna distrofija – trajući terapijski izazov. O registrovanim kauzalnim terapijama.

## Autor: Ana Kosać

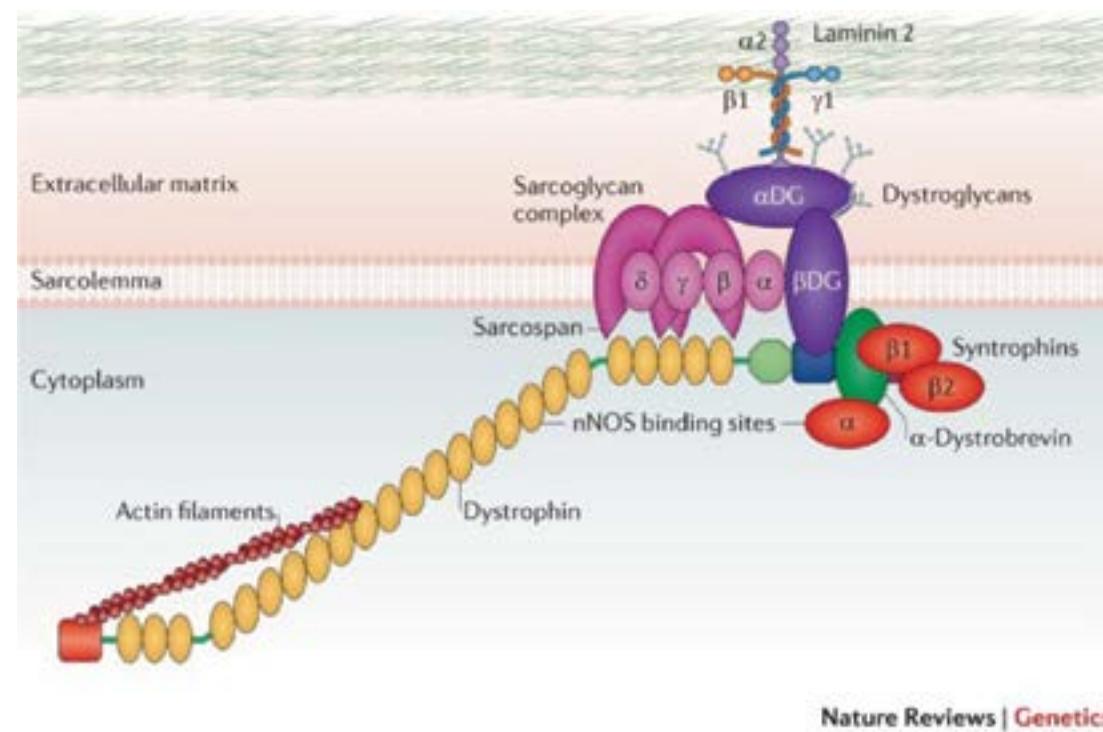
Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

Dišenova mišićna distrofija (DMD) je progresivno X vezano recessivno nasledno oboljenje uzrokovano mutacijom u DMD genu koja posledično vodi u potpuni nedostatak proteina distrofina u skeletnim i srčanom mišiću. DMD gen ima 79 egzona i 2.2 Mb, te se u okviru istog može очekivati veliki broj različitih mutacija. Najčešće mutacije su delekcije, koje se registruju kod oko 68% pacijenata, duplikacije kod 11%, dok preostalih oko 20% čine male mutacije. Delecije i duplikacije mogu nastati na bilo kom mestu u DMD genu, ali ipak postoje predilekciione zone, i to između egzona 45 i 55 za delekcije, a između 2. i 10. egzona za duplikacije. [1] Mutacije po tipu delecija i duplikacija dovode do pomeranja okvira čitanja, uzrokujući inkorporaciju neadekvatnih aminokiselina uz veliki broj stop kodona, dovodeći do prevremenе terminacije translacije i produkcije nefunkcionalnog proteina distrofina. Drugi najčešći način narušavanja sinteze distrofina jeste prevremeno formiranje stop kodona i prekid dalje sinteze proteina, uzrokovani tačkastim mutacijama u DMD genu.

Osnovna uloga distrofina je stabilizacija mišićnog vlakna tokom kontrakcije, koju ostvaruje povezivanjem aktina-citoskeleta u mišićnim vlaknima sa ekstracelularnim matriksom koji okružuje vlakna. (Slika 1).

Klinička slika DMD je najčešće tipična i podrazumeva nezaustavljiv sled događaja – mišićne slabosti koje uzrokuju gubitak sposobnosti samostalnog hoda, vodeći u potpunu imobilnost, dilatativnu kardiomiopatiju, respiratornu insu-

Slika 1 – Prikaz pozicije proteina distrofina i njegovih interakcija



Preuzeto iz: Fairclough RJ, et al. 2013 [2].

ficijenciju i letalan ishod između druge i treće decenije života. Izuzeci od pravila su opisani i predmet su interesovanja brojnih istraživanja sa pitanjem šta to modifikuje klinički tok bolesti; o ovome, na zadovoljstvo autora, može biti reči u nekom od narednih izdanja.

Najvažnije smernice u lečenju i praćenju pacijenata sa dijagnozom DMD sažete su u novim preporukama grupe autora i obuhvataju sve aspekte ovog oboljenja, prikazane kroz definisane faze bolesti. [3-5] Multidisciplinarni pristup u lečenju je krucijalan i podrazumeva pacijenta i njegovu porodicu u centru interesovanja lečara različitih specijalnosti. Neurolog postavlja dijagnozu, prati klinički tok bolesti, vrši koordinaciju i pravovremeno uključuje lekare drugih specijalnosti u proces lečenja i nege dečaka obolelih od DMD, pruža podršku, edukuje i vrši genetičko savetovanje porodice, kako uže, tako i šire, imajući u vidi način nasleđivanja DMD. Kako kauzalna terapija ne postoji za sve

pacijente obolele od DMD, simptomatsko lečenje predstavlja okosnicu terapije i brige o ovim pacijentima. Ono podrazumeva farmakološko i nefarmakološko lečenje i zbrinjavanje. Jedina simptomatska terapija registrovana za lečenje svih pacijenata obolelih od DMD je kortikosteroiđna (KS) terapija. U kliničkoj praksi i sprovedenim kliničkim studijama potvrđeno je pozitivan uticaj KS terapije na tok bolesti, kako pre tako i posle gubitka mogućnosti samostalnog hoda. Savetuju se prednizon u dnevnoj dozi od 0,75 mg/kg ili deflazakort u dnevnoj dozi od 0,9 mg/kg. Kauzalna terapija otvara mnoga pitanja i dalje predstavlja kamen spoticanja, uprkos udruženim naporima istraživača i pacijenta-ispitanika u brojnim kliničkim studijama.

Aktuelno registrovane terapije od strane Evropske agencije za lekove i Američke administracije za hranu i lekove moguće bi da se smatraju kauzalima, jer se njihovom primenom sintetiše određena količina proteina distrofina. Na ovom

mestu važno je istaći da odobrene kauzalne terapije nisu pogodne za primenu kod svih pacijenata, već su namenjene pacijentima sa specifičnim tipovima mutacija u DMD genu. Nadalje, ove terapije ne mogu izlečiti bolest, ali se smatra da je obezbeđeno dovoljno dokaza da iste mogu usporiti progresiju ovog letalnog oboljenja. Od strane Evropske agencije za lekove registrovan je ataluren – podoban za primenu per os, dok je Američka administracija za hranu i lekove registrovala eteplirsen, golodirsen, viltolarsen i kazimersen, lekove koji se primenjuju intravenskim putem.

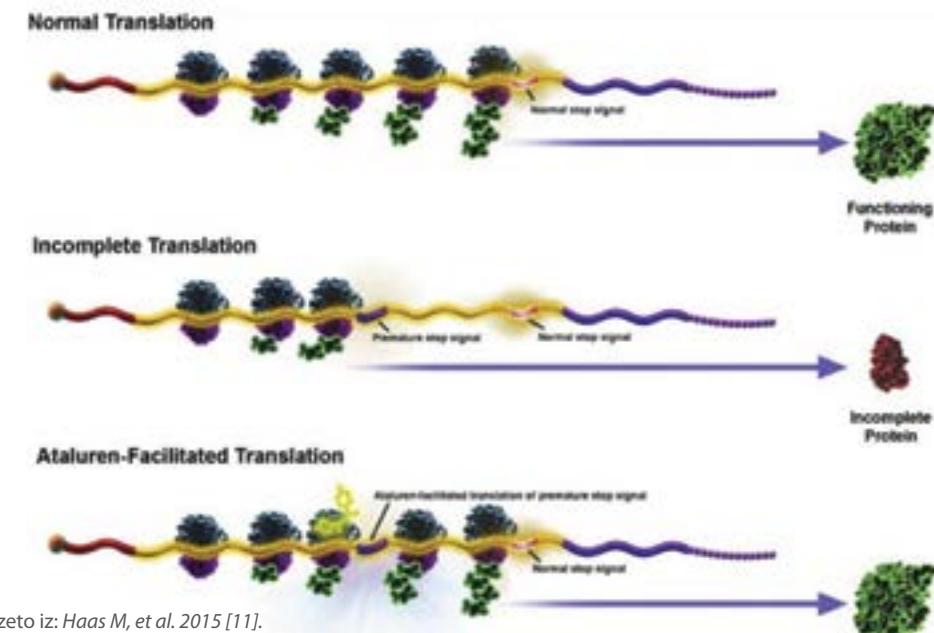
### Ataluren

Za ovu terapiju podobno je oko 10–15% pacijenata sa specifičnim tipom mutacije u DMD genu – takozvanom besmislenom mutacijom (eng. *nonsense mutation*). [6-8] Navedena mutacija je tačkasta mutacija koja uzrokuje formiranje prevremenog stop kodona u iRNK dovodeći do prevremene terminacije translacije, što finalno rezultira sintezom nefunkcionalnog proteina. [9] Dejstvo leka zasniva se na mehanizmu čitanja informacije kroz prevremeni stop kodon na ribozomima, što rezultira formiranjem funkcionalnog proteina distrofina, čije je prisustvo

verifikovano u populaciji pacijenata u II fazi kliničkog ispitivanja. (Slika 2). [10] Ataluren je prvi lek oralno biorasploživ sa ovakvim mehanizmom dejstva.

Na osnovu dostignutih ciljeva randomizovane, duplo slepe, placebom kontrolisane kliničke studije sprovedene u populaciji pacijenata sa dijagnozom DMD uzrokovanim *nonsense* mutacijama, uznasta 5 i više godina u trajanju od 48 nedelja, dokazana je efikasnost i bezbednost atalurena kao oralno dostupnog leka koji je primenjivan u tri dnevne doze u dva dozna režima. Studija je uključila pacijente iz 37 centara iz 11 zemalja. Primarni cilj, odnosno mera ishoda, bio je 6 minutni test hoda, a razlika u smanjenju postignuća od 30m u grupi pacijenata lečenih studijskim lekom i placebom, u trajanju od 48 nedelja, smatrana je signifikantnom. Ovo je prva klinička studija koja je identifikovala prihvatljivu meru ishoda – 6 minutni test hoda – u populaciji pacijenata obolelih od DMD izloženih studijskom leku. Sekundarne mere ishoda bile su specifični funkcionalni testovi vremenski određeni, funkcionalni testovi kućne aktivnosti, miometrijska procena snage, izveštaj pacijenta/roditelja/staratelja o

Slika 2 – Mehanizam dejstva atalurena (normalna, nepotpuna i atalurenom potpomognuta translacija)



Preuzeto iz: Haas M, et al. 2015 [11].

broju slučajnih padova, pedijatrijski upitnik o fizičkom i psihosocijalnom funkcionisanju, upitnik o zadovoljstvu primjenjenog tretmana, procena verbalne memorije i pažnje, merenje srčane frekvencije i serumskog nivoa kreatin kinaze. Jedna od mera ishoda bila je i biopsija mišića sa procenom ekspresije distrofina.

Randomizovana su 174 pacijenta, od kojih je 57 dobijalo placebo, 57 ataluren u ukupnoj dnevnoj dozi od 40 mg/kg i 60 pacijenata ataluren u dozi od 80 mg/kg na dan. Jedan pacijent je isključen u ranoj fazi studije zbog nekomplijanse, dok su ostali završili praćenje u ukupnom periodu od 48 nedelja. Veliki procenat (71%) pacijenata je bio na stabilnoj dozi kortikosteroide terapije, a u odnosu na primenu ove terapije pacijenti su ravnomerno raspoređeni u sva tri kraka studije. Lek je bio dobro tolerisan u obe testirane doze, nije zabeležen nijedan ozbiljan neželjeni događaj. Najčešće zabeležena neželjena dejstva bila su mučnina, povraćanje i glavobolja. U primarnoj analizi rezultata navедene multicentrične, randomizovane, duplo slepe, na registraciji orientisane kliničke studije faze IIb nije pokazana statistički značajna raz-

tom hoda između populacije lečenih pacijenata i onih koji su bili izloženi placebo. Naknadnom post hoc analizom u korigovanoj populaciji dostignuta je primarna mera ishoda, promena u srednjoj vrednosti 6 minutnog testa hoda pacijenta koji su primali ataluren u periodu od 48 nedelja bila je -12,86m, dok je kod pacijenata koji su dobijali placebo ova srednja vrednost iznosila -44,14m ( $p=0,056$ ); odnosno, pacijenti lečeni atalurenom potvrdili su hipotezom pret- postavljenih 30m manji pad postignuća u odnosu na placebo izloženu grupu. Dostizanje primarno postavljenog cilja favorizovalo je nižu dnevnu dozu leka 10, 10, 20 mg/kg, jer veća doza (80 mg/kg/dn) i koncentracija leka u krvi nije značila i bolji efekat na motorna postignuća lečenih pacijenata.

Eteplirse

Eteplirsen je prvi lek u terapiji DMD iz grupe novih terapija takozvanog preskakanja egzona (eng. *exon skipping*) koji je registrovala američka Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*). Ovaj vid terapije nije pogodan za sve pacijente obolele od DMD, već je rezervisan za one koji imaju specifičan tip mutacije koja remeti okvir čitanja, u konkretnom slu-

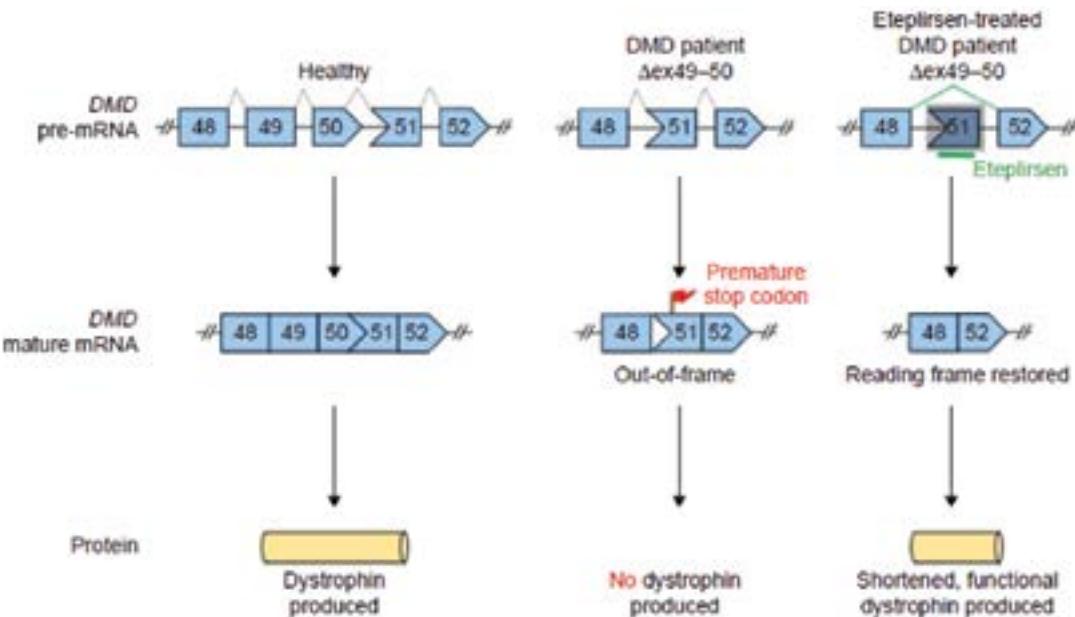
materijalu mišića biceps brachii pre i posle tretmana detektovan je 2,8% distrofin/spektrin odnos kod pacijenata lečenih atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dn; 1,8% kod pacijenata lečenih dozom 80 mg/kg/dn, u odnosu na 0,09% u placebo grupi ispitanika. [12]

Farmakokinetika leka definiše najveću koncentraciju u serumu 1,5–2h od doziranja, stabilnu koncentraciju u plazmi, bez akumulacije leka nakon ponovljenog doziranja, uz visok nivo vezivanja leka za proteine plazme. Jula 2014. godine ataluren je dobio pozitivno mišljenje od strane Evropske agencije za lekove i status uslovne marketinške autorizacije za lečenje pacijenata sa DMD u čijoj osnovi se nalaze nonsense mutacije, koji su pokretni i stariji od 5 godina. Naknadno je ova uzrasna granica proširena i važeća je za pacijente uzrasta dve godine i starije. Uslovna autorizacija značila je neophodnost kontinuiranog prikupljanja ostvarenih pozitivnih efekata primene leka. U daljem periodu usledili su i pozitivni rezultati primene atalurena III faze randomizovane, duplo slepe, placebo kontrolisane kliničke studije na većem broju pacijenata. [13]

Ostvareni pozitivni efekti atalurena prate se kroz opservacione studije internacionalnih baza, multicentričnih registara kao što je STRIDE (eng. *Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*). Rezultati ovakvog vida praćenja i dalje govore u prilog dobre podnošljivosti leka i efikasnosti koja se ogleda kroz usporenje progresije bolesti i odlaganje vremena gubitka hoda sa statističkom značajnošću u odnosu na pacijente kod kojih su primenjivane samo standardne mere lečenja. [14]

**Eteplirsen**  
Eteplirsen je prvi lek u terapiji DMD iz grupe novih terapija takozvanog preskakanja egzona (eng. *exon skipping*) koji je registrovala američka Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*). Ovaj vid terapije nije pogodan za sve pacijente obolele od DMD, već je rezervisan za one koji imaju specifičan tip mutacije koja remeti okvir čitanja, u konkretnom slu-

Slika 3 – Mehanizam dejstva eteplirsena – specifično prepoznavanje i vezivanje za egzon 51 u DMD genu



Preuzeto iz: Lim KR, et al. 2017 [16].

čaju pogodne za preskakanje egzona 51 u DMD genu, što čini oko 14% svih pacijenata. [15]

Efekat preskakanja egzona se postiže primenom sintetičkih analoga nukleinske kiseline zvanih „antisens” – besmislenih oligonukleotida (*antisense oligonucleotide* – AON). Uloga AON je u svrhu vezivanje za komplementarnu sekvencu pre-iRNK, u ovom slučaju egzon 51, vršeći uticaj na iskrajanje egzona na način da se određeni u ovom slučaju egzon 51 ne nađe u finalnom transkriptu, što koriguje translacioni okvir čitanja i omogućava sintezu skraćenog, ali funkcionalnog proteina distrofina (Slika 3).

Eteplirsen je trideset nukleotidni fosforodiamidat morfolino oligomer tip AON sa specifičnom sekvencom nukleotida.

Inicijalne kliničke studije bavile su se određivanjem adekvatne doze leka, zatim je usledila publikacija koja je kao primarnu meru ishoda imala reparaciju distrofina merenu brojem vlakana koja imunohistohemijski eksprimuju distrofin u uzorcima mišićne biopsije. U načinjenom biopsijskom materijalu analiziranom

nakon 24 i 48 nedelja upotrebe leka eteplirse-na zabeležen je veliki porast distrofin pozitivnih mišićnih vlakana od 30 do 50%. [17]

FDA je naložila strožu kontrolu merenja količine distrofina, kvantifikovanu primenom western blot testa. Nakon na ovaj način sagledanih rezultata dokazan je porast u produkciji distrofina od 0,16% na 0,44% tokom 48 nedelja lečenja i od 0,28% na 0,93% nakon 188 nedelja lečenja, te je lek eteplirsen u septembru 2016. godine dobio uslovno odobrenje od strane Američke administracije za hranu i lekove. U kliničkom aspektu ostaje utisak da eteplirsen nije značajno doprineo usporenu progresiju bolesti opserviranom koristeći 6 minutni test hoda lečenih pacijenata i rezultata poznatih iz studija prirodnog toka bolesti. Svakako puno kontroverzi jeste usko vezano za primenu AON kao što je eteplirsen. Mišljenja eksperata divergiraju od „veoma skupog placebo“ do toga da bi benefit po pacijenta mogao doneti duži period primene i saznanje da i lekom indukovana mala količina distrofina može vremenom postati klinički signifikantna. [18,19]

Eteplirsen se primenjuje u dozi od 30 mg/kg jednom nedeljno u intravenskoj infuziji tokom 35-60 minuta. Najčešća neželjena dejstva su povraćanje, ekskorijacija, artralgija, osip, bol na mestu uboda infuzionog sistema, infekcija gornjih respiratornih puteva. Osnovni nedostaci ovog vida lečenja jesu ograničeno čelijsko preuzimanje, visok klijens iz sistemske cirkulacije i kratko trajanje efekta terapije, zbog čega je neophodna primena visokih i ponovnih doza leka. [20]

Evropska agencija za lekove nije odobrila primenu eteplirsena u lečenju DMD i zahtevala je prikupljanje dodatnih dokaza o delotvornosti leka, te su kliničke studije u toku.

### Golodirsen i viltolarsen

Kao i eteplirsen, golodirsen je lek iz grupe AON, koji svoje dejstvo ostvaruje mehanizmom preskakanja egzona, u konkretnom slučaju egzona 53 u DMD genu, vršeći reparaciju okvira čitanja i omogućavajući posledičnu sintezu proteina distrofina. Za ovu terapiju podobno je oko 7,7% pacijenata obolelih od DMD. [21] Odobrenje za intravensku upotrebu u lečenju DMD golodirsen je od strane FDA dobio 2019. godine, nakon pozitivnih rezultata kliničke studije faze II sprovedene u populaciji od 25 pacijenata sa specifičnim tipom mutacija pogodnih za terapiju preskakanja egzona 53, uzrasta od 6 do 15 godina. Navedena studija dizajnirana je u dva dela: prvi deo – duplo slepa, placeboom kontrolisana studija evaluirala je primarno podnošljivost, ali i efikasnost leka u više doza na uzorku od 13 pacijenata (8 ispitanika je dobijalo golodirsen, a 4 placebo). U drugom delu otvorene studije za procenu efikasnosti i bezbednosti leka priključeno je još 12 pacijenata koji su dobijali lek. Golodirsen je u drugom delu studije primenjivan intravenski u dozi od 30 mg/kg jednom nedeljno i dobro je toleriran.

Dokumentovano je povećanje ekspresije proteina distrofina primenom western blot testa na biopsijskom materijalu mišića biceps brachii pre terapije i nakon 48 nedelja lečenja (srednja vrednost pre terapije 0,095%, srednja vrednost nakon 48 nedelja lečenja 1,109%, p<0,001). [22] Viltolarsen je terapija koja takođe pripada meha-

nizmu preskakanja egzona 53 u DMD genu. Viltolarsen je 21-merni, dok je golodirsen 25-merni oligonukleotid, te će za istu dozu oba leka količina AON u viltolarsenu biti 20% veća nego u golodirsenu. [23] Lek je inicijalno odobren za intravensku upotrebu u martu 2020. godine u Japanu, a naknadno i od strane američke Uprave za hranu i lekove, u indikaciji pacijenata obolelih od DMD sa specifičnim tipom mutacija pogodnim za preskakanje egzona 53. [24] U kliničkoj studiji među 16 ispitanika uzrasta od 4 do 9 godina vestern blot metodom detektovana je signifikantna lekom indukovana produkcija distrofina u obe dozno različite kohorte (40 i 80 mg/kg nedeljno u intravenskoj infuziji). Naime, 15 od 16 ispitanika lečenih viltolarsenom je postiglo nivo distrofina veći od 2% od normalnog, odnosno 14 od 16 pacijenata veći od 3% u biopsijskom nalazu nakon 25 nedelja tretmana studijskim lekom. [25]

### Kazimersen

Kazimersen, poslednji u nizu malih molekula iz grupe AON, mehanizmom preskakanja egzona 45 DMD gena kod pacijenata sa specifičnim tipom mutacije dovodi do produkcije proteina distrofina.

Kazimersen je od strane FDA odobren za upotrebu 2021. godine u indikaciji lečenja pacijenata obolelih od DMD sa specifičnim tipom mutacije pogodnim za terapiju preskakanja egzona 45, koji čine oko 8% svih DMD pacijenata. Odobrenje je dobijeno nakon pozitivnih rezultata kliničke studije koja je evaluirala bezbednost i efikasnost primene kazimersena kod pacijenata obolelih od DMD uzrasta od 7 do 20 godina, sa pogodnim mutacijama u DMD genu za terapiju preskakanja egzona 45. Randomizovana su 43 pacijenta u odnosu 2:1 koji su dobijali ili infuzioni rastvor leka jednom nedeljno u dozi 30 od mg/kg ili placebo. Nakon 48 nedelja lečenja dobijen je pozitivan efekat u biopsijskom materijalu lečenih pacijenata, uz registrovano značajno povećanje koncentracije distrofina. Lek je dobro toleriran, najčešća neželjena dejstva bila su infekcija gornjih respiratornih puteva, glavobolja, povisena telesna temperatura, bol u

zglobovima, kašalj i gušabolja. [26,27]

Golodirsen i kazimersen nisu registrovane terapije u lečenju DMD u zemljama Evropske unije, te su u toku kliničke studije sa ciljem obezbeđivanja dodatnih dokaza o delotvornosti lekova. Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu aktivan je studijski centar za ispitivanje efikasnosti navedenih terapija.

### Šta donosi budućnost u lečenju DMD

Kako u lečenju, tako i u istraživanju, dva su glavna pravca u modelovanju studijskih terapija – simptomatski i kauzalni. Polazna pitanja simptomatske terapije DMD su čime zameniti KS terapiju, ali i kako uz KS terapiju primeniti novi lek koji će dodatno zaštитiti mišić od inflamacije, fibroze i masne infiltracije.

Kauzalno lečenje ima niz stepenica u razvoju koje vode do obećavajuće - genske terapije, potencijalno primenjive kod svih dečaka obolelih od DMD. Na tom putu nalaze se specifične terapijske intervencije na genetičkom materijalu, kao što je na primer CRISPER gensko dodavanje-uređivanje. Ovaj vid terapije ima za cilj da ukloni mutaciju iz DMD gena i na isto mesto „ugradi“ zdrav segment DNK. Nedostaci iste su usko polje delovanja, odnosno ograničenost tipom mutacije u DMD genu. [28]

Genska terapija, kao ideal i nada u lečenju mnogih monogenskih oboljenja, u budućnosti ima jasno mesto i u terapijskom pogledu kod DMD. Na terenu se odvijaju kliničke studije, koje, koristeći različite vektore iz porodice adenovirusa, uspevaju da dopreme funkcionalni deo DMD gena. Sam gen, kao što je ranije bilo reči, je veoma velik i kao takav prevazilazi kapacitet za „pakovanje“ u partikulu virusa. Istraživači kreiraju funkcionalne delove DMD gena – nazivajući ih mikro/mini distrofinom. Ova terapija bi se aplikovala jednokratno, a najčešća pitanja koja otvara su svakako koliko dugo će lek biti aktiviran u organizmu i ukoliko bude potrebe koji bi sledeći vektor mogao poneti mini/mikro distrofin. O navedenom, sa zadovoljstvom, u nekom od sledećih čitalačkih susreta.

### Literatura

- Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016 Mar;53(3):145–51.
- Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE. Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches. *Nat Rev Genet*. 2013 Jun;14(6):373–8.
- Birk�ant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh DL, Case LE, Clemens PR, Hadjivannakis S, Pandya S, Street N, Tomezko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):251–267.
- Birk�ant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjivannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347–361.
- Birk�ant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Cripe L, Herron AR, Kennedy A, Kinnear K, Naprawa J, Noritz G, Powsky J, Street N, Trout CJ, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):445–455.
- Bladen CL, Salgado D, Monges S et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 36(4) (2015); 395–402.
- Bell L, Pegoraro E. Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 35(3) (2016); 122–127.
- Laing NG, Davis MR, Bayley K, Fletcher S, Wiltoft SD. Molecular diagnosis of duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. *Clin Biochem Rev*. 32(3) (2011); 129–134.
- Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther*. 19(5) (2011); 830–840.
- Finkel R, Flanagan K, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with non-sense mutation muscular dystrophy. *Plos One* 2013;8:e81302.
- Haas M, Vlcek Balabánov P, Salmons T, Bakchis S, Markey G, Weise M, Schlosser-Weber G, Brohmann H, Yerro CP, Mendizábal MR, Stoyanova-Benínska V, Hillege HL. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord*. 2015 Jan;25(1):5–13.
- Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanagan KM, Goemans N, Jones KJ, Mercuri E, Quinlivan R, Renfroe JB, Russman B, Ryan MH, Tulinius M, Tulinius MM, Veltz T, Moore SA, Lee Sweeney H, Abresch RT, Coleman KL, Eagle M, Florence J, Gappmaier E, Glanzman AM, Henricson E, Barth J, Elfring GL, Reha A, Spiegel RJ, O'Donnell MW, Peltz SW, McDonald CM; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477–87.
- McDonald CM, Torrelli RE et al. Ataluren in patients with non-sense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT-DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet* 390(10101) (2017); 1489–1498.
- Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, Gordon-Dressman H, Jiang T, Trifillis P, Zhu J, Kristensen A, Santos CL, Henricson EK, McDonald CM, Desguerre I; STRIDE; CINRG Duchenne Natural History Investigators. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020 Apr;9(5):341–360.
- Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395–402.
- Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Feb;28:11:533–545.
- Mendell JR, LR Rodino-Klapac Z, Sahenk Z, Kroush L, Bird LP, Lowes L, Alfano AM, Gomez S, Lewis, et al; Eteplirsen Study Group. (2013). Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 74:637–647.
- Aartsma-Rus, A.; Krieg, A.M. FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsens Saga. *Nucleic Acid Ther*. 2017, 27, 1–3.
- Mendell JR, Goeman N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of etep-lirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016;79(2):257–271.
- Moulton, H.M.; Moulton, J.D. Morpholinos and their peptide conjugates: Therapeutic promise and challenge for Duchenne muscular dystrophy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, 1798, 2296–2303.
- Aartsma-Rus, A.; Fokkema I, Verschuren J, et al. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2009;30(2):293–299.
- Frank, D.E.; Schnell, F.J.; Akana, C.; El-Husayni, S.H.; Desjardins, C.A.; Morgan, J.; Charleston, J.S.; Sardone, V.; Domingos, J.; Dickson, G.; et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020, 94, e2270–e2282.
- Roshni, R.R.; Yokota, T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today* 2019, 55, 627–639.
- Dhillon S. Viltolarsen: First Approval. *Drugs*. 2020 Jul;80(10):1027–1031.
- Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, Harper AD, Mah JK, Smith EC, McDonald CM, Zaidman CM, Morgenroth LP, Osaki H, Satou Y, Yamashita T, Hoffman EP; CINRG DHNS Investigators. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Aug;177(8):982–991.
- Shirey M. Casimersen: First Approval. *Drugs*. 2021 May;81(7):875–879.
- Wagner KB, Kuntz NL, Koenig E, East L, Upadhyay S, Han B, Shieh PB. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve*. 2021 Sep;64(3):285–292.
- Chemello F, Bassel-Duby R, Olson EN. Correction of muscular dystrophies by CRISPR gene editing. *J Clin Invest*. 2020 Jun 1;130(6):2766–2776.

## KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

### Optički neuritis: Pristup dijagnostici i lečenju

**Autori:** Nikola Veselinović<sup>1,2</sup>, Olivera Tamaš<sup>1,2</sup>  
**1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd**  
**2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd**

#### Uvod

Optički neuritis označava inflamatorni proces koji zahvata optički nerv, i najčešće je optička neuropatija dece i odraslih. Incidencija se procjenjuje na 1,04 do 3,29 slučajeva na 100 000 osoba, sa dvostruko većom učestalošću kod osoba ženskog pola. [1] Iako se mahom povezuje sa mul-

tiplom sklerozom (MS), uzroci optičkog neuritisa su mnogobrojni. Shodno tome, prognoza i terapija zavisiće od podležuće etiologije, stepena aktuelnog i rezidualnog oštećenja oštine vida, kao i uspeha prethodno sprovedenog lečenja. Uzroci inflamatorne optičke neuropatije mogu uključiti demijelinizacione i autoimunske mehanizme, granulomatozna oboljenja, paraneoplastične i infektivne bolesti. (Tabela 1) Pravovremena dijagnoza može da nas informiše o prognozi oštećenja vida i verovatnoći novih zdravstvenih rizika i tako usmeri dalje lečenje i ispitivanje. Evaluacija optičkog neuritisa, pored neurološke i neurooftalmološke procene, uključuje i neurovizuelizaciona ispitivanja, serološke i likvorološke studije, kao i specifične testove vizuelne funkcije (perimetrija, evocirani potencijali, optička koherentna tomografija).

Tabela 1 – Kliničke karakteristike optičkog neuritisa

Oboljenje	Oftalmoskopski nalaz	MR optičkih nerava	MR mozga i kičmene moždine	Cerebrospinalna tečnost i serologija	Udružene kliničke karakteristike
Multipla skleroza	Normalan ili postoji blag edem PNO	Unilateralni ON, retrobulbari, kratke segmentne lezije, postkontrastno prebojavanje	Ovadne periventrikularne, jukstakortikalne, subkortikalne i intramedularne lezije	Oligoklonalne IgG trake u likvoru (OKT) kod većine pacijenata	Simptomi i znaci multiple skleroze
NMO spektar bolesti	Normalan ili postoji edem PNO	Bilateralni ON, intrakranijalni segmenti, često zahvatanje hijazme i optičkog trakta, longitudinalno ekstenzivan, postkontrastno prebojavanje	LETM, pod IV moždane komore, bočni zidovi III komore, hipotalamus	Anti-avaporin 4 antitela; OKT nisu karakteristične, ali se mogu videti	Mijelitis, sindrom aree postrema, diencefalički sindrom, SIADH
Optički neuritis udružen sa anti-MOG antitelima	Često umeren ili izražen edem PNO	Često bilateralan i retrobulbaran, longitudinalno ekstenzivan, sa postkontrastnim prebojavanjem	Mijelitis, često zahvatanje torakolumbalne medule i konusa	Anti-MOG antitela	Mijelitis, ADEM
Rekurentna inflamatorna optička neuropatija	Normalan ili postoji blag edem PNO; retko uveitis	Retrobulbaran, postkontrastno prebojavanje	Normalan	Retko pozitivna ANA	Nema

Sistemski bolesti vezivnog tkiva (Šegrenova bolest, SLE)	Normalan ili edematozna PNO; suvo oko kod Šegrenovog sindroma	Retrobulbari segment, postkontrastno prebojavanje	Perivaskularne lezije	Anti ds-ANA, anti-SS-A, anti-SS-B, antikardiolipinska antitela; OKT pozitivne kod 20%	Artritis, malarni raš, nefropatija, tromboze, suvo oko, kserostomija
Paraneoplastični optički neuritis	Edem PNO, vitritis, retinalni vaskularni eksudati	Bilateralan, postkontrastno prebojavanje	Meiotemporalne lezije, atrofija cerebella, mijelitis	Anti-CRMP-5, anti-amfifizin, antiMa2/Ta anti-Yo	Malignitet
Granulomatozne bolesti (sarkoidoza, Vegerova granulomatoza)	Uveitis, vitritis, periflebitis, episkleritis, konjunktivitis, vaskulitis, inflamacija orbite	Često unilateralan, zahvatanje optičkog nerva i omotača optičkog nerva	Leptomeningealna zahvaćenost, hipofizno hipotalamične lezije, vaskulitis	Retko prisutne OKT	Hilarna adenopatija, plućna fibroza, nodozni eritem
Infektivni optički neuritis (neuroretinitis, tuberkulozni, lajmska bolest, sifilis)	Često edem PNO; neuroretinitis, uveitis	Retrobulbari segment, postkontrastno prebojavanje	Leptomenigitis, vaskulitis, periventrične i subkorzikalne lezije	Pozitivne serološke mikrobiološke analize ili identifikacija uzročnika	Mijalgije, artralgije, limfadenopatija, imunokomponentovanost

PNO – papila optičkog nerva; ON – optički neuritis; OKT – oligoklonalne IgG trake; NMO – neuromijelitis optika; LETM – longitudinalna ekstenzivna transverzalna mijelopatija; SIADH – sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; MOG – mijelin oligodendrocitni protein; ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis; SLE – sistemski eritemski lupus; CRMP – collapsin response mediator protein.

#### Klinička prezentacija i evaluacija

Klasična klinička prezentacija optičkog neuritisa je u vidu subakutnog monokularnog sniženja vidne oštine udruženog sa bolnim pokretima bulbusa. Od drugih simptoma izdvajaju se prisustvo fosfena, Uthofovog fenomena i Pulfruhovog efekta. (Tabela 2) U najsveobuhvatnijem do sada sprovedenom istraživanju o optičkom neuritisu, *Optic Neuritis Treatment Trial* studiji (ONTT), 92% pacijenata prijavilo je retroorbitalni bol koji se pogoršavao na pokrete očiju. [2] Napredovanje vizuelnog oštećenja razvija se tokom nekoliko sati ili dana, dok stepen pogoršanja vidne oštine varira i dostiže maksimum oko dve nedelje od početka bolesti. Izostanak bolnih pokreta očnih bulbusa i produžen klinički tok moraju nas upozoriti da tragamo za alternativnim dijagozama.

Kliničkim pregledom pacijenta sa optičkim neuritism nalazimo sniženje ili potpuni gubitak vidne oštine, defekte u vidnom polju, poremećaje kolornog vida i aferentni pupillarni defekt u zahvaćenom oku. Redukcija oštine vida je ti-

Tabela 2 – Definicije osnovnih pojmove

Vidna oština	Definicija
Snelenove tablice	Oština vida predstavlja najmanji ugao pod kojim dve tačke u prostoru vidimo kao odvojene, odnosno, to je prostorna rezolucija našeg vizuelnog sistema. Za merenje vidne oštine najčešće koristimo Snelenove tablice, a vrednosti se izražavaju u obliku razlomka, pri čemu deljenik predstavlja stvarnu udaljenost ispitankice od tablice, a delilac onu udaljenost sa koje osoba sa normalnim vidom može da identificuje oblike i slova sa tablice. Npr. vizus 6/60 znači da pacijent sa udaljenosti od 6m može da pročita slova koje osoba sa normalnom oštinkom vida čita sa 60m.
Uthofov fenomen	Pogoršanje oštine vida provočano malim povećanjem telesne temperature, obično posle vežbanja, vruće kupke ili visokih temperatura u spoljašnjoj sredini.
Pulfruhov efekat	Izmenjena stereoskopska percepcija objekta u pokretu usled asimetričnog sprovođenja kroz optičke nerve.
Fosfeni	Prolazni bljeskovi svetlosti koji su u vezi sa pokretima oka.

pično lakog do umerenog stepena kod pacijenata sa multiplom sklerozom i kod idiopatskog optičkog neuritisa, dok je kod pacijenata obolelih od bolesti iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD) ili pacijenata pozitivnih na anti-mijelin-oligodendrocytini protein (anti-MOG) IgG, stepen oštećenja vida po pravilu izražen. U ovim situacijama prosečno oštećenje vizusa u nadiru bolesti je takvog stepena da pacijenti mogu samo da broje prste ispitivača. [3] Fundoskopski nalaz u slučaju idiopatskog optičkog neuritisa kod većine je normalan, sa manje od 25% pacijenata koji imaju edem papile optičkog nerva (*papila nervi optici* – PNO). Normalan izgled PNO ukazuje nam da se zapaljeni proces odvija retrobulbarno. Značajne inflamatorne promene u optičkom disku, drugim strukturnim delovima oka ili hemoragija PNO, mogu nas uputiti na infektivnu, granulomatoznu, anti-MOG IgG ili vaskulitičnu etiologiju optičkog neuritisa. Bilateralni optički neuritis češći je kod dece i pacijenata koji su seropozitivni na anti-akvaporin-4 (Aqp-4) IgG ili anti-MOG IgG. [4]

#### **Testovi vizuelne funkcije**

Nalazi ONTT studije pokazali su varijabilne israde u širini vidnog polja pacijenata sa optičkim neuritism. Oni mogu biti difuzni i fokalni: centralni, cekocentralni, altitudinalni i čak hemianopsijski. Centralni skotomi su prevalentniji od perifernih. [5] Iako obrazac poremećaja širine vidnog polja nije specifičan ni za jedan podtip optičkog neuritisa, altitudinalni gubitak vidnog polja može biti učestaliji kod NMOSD pacijenta nego kod optičkog neuritisa povezanog sa MS. [6]

Vizuelni evocirani potencijali su veoma senzitivan test za evaluaciju brzine i obima transmisije duž optičkog nerva koji je koristan za detekciju blagih i subkliničkih formi optičkog neuritisa. Producenje p100 latencije bez pada u amplitudi talasa je karakteristično za demijelinizacione procese, dok pad u amplitudi obično označava i udruženu aksonalnu povredu nerva. Nažalost, ova metoda nije korisna u razmatranju etiologije optičkog neuritisa.

Optička koherentna tomografija (*optical coherence tomography* – OCT) je savremena bezkon-

taktna vizuelizaciona metoda koja se zasniva na interferometriji i daje dvo- i trodimenzionalne topografske podatke o izgledu mrežnjače, optičkog diska i širini slojeva retinalnih nervnih vlakana u mikrometarskoj rezoluciji. U akutnom optičkom neuritisu, debljina retinalnih nervnih vlakana se povećava zajedno sa otokom optičkog diska, dok u daljem toku dolazi do redukcije debljine ovog sloja kao posledice izraženog aksonalnog gubitka. U kohorti pacijenata koji su imali epizodu optičkog neuritisa, OCT je detektovao 20% smanjenja debljine retinalnih nervnih vlakana šest meseci nakon episode. [7] Gubitak retinalnih nervnih slojeva izraženiji je kod pacijenata čiji je optički neuritis povezan sa NMOSD; rezultati jedne od studija predlažu da bi gubitak od više od 15µm debljine retinalnog nervnog sloja trebalo da uputi kliničara na mogućnost NMOSD patologije. [8]

#### **Magnetna rezonanca (MR)**

Ciljani MR pregled optičkih nerava sa tankim presecima kroz orbite (2-3mm) je od dijagnostičkog značaja u evaluaciji optičkog neuritisa. Inflamacija optičkog nerva može se uočiti na T2, STIR (*short tau inversion recovery*) i DWI (*diffusion-weighted imaging*) sekvencama. Senzitivnost je povećana primenom sekvenci sa supresijom masnog tkiva (*fat suppression*) i primenom gadolinijuma, kada se detektuju relevantne lezije kod čak 95% pacijenata sa optičkim neuritism unutar tri nedelje od početka simptoma. [9]

Prethodno je pomenuto da je bilateralni simultani optički neuritis češći kod NMOSD ili kod anti-MOG IgG oboljenja. Takođe, lezije koje uključuju hijazmu optičkih nerava i optički trakt su visoko sugestivne za optički neuritis povezan sa NMOSD. [10] Longitudinalno ekstenzivne lezije retrobulbarnih segmenata optičkih nerava uočavaju se i kod anti-Aqp-4 i anti-MOG pozitivnih pacijenata, ali je zahvaćenost same hijazme retka kod anti-MOG IgG optičke neuropatije. [11] Postkontrastno prebojavanje perineurialnih struktura (optički perineuritis) često je kod anti-MOG bolesti, mada u obzir dolaze i granulomatozna oboljenja (tuberkuloza, sarkoidoza, Vegenerova granulomatoza, sifilis).

Prisustvo udruženih lezija moždanog parenhima i/ili kičmene moždine po pravilu nam daje korisne dijagnostičke putokaze. (Tabela 1) Prisustvo ovoidnih, T2 i FLAIR hiperintenznih lezija u karakterističnoj prostornoj distribuciji (periventrikularno, jukstakortikalno, infratentorialno) može definisati dijagnozu multiple skleroze, dok zahvaćenost periependimalnih struktura bogatih u ekspresiji Aqp-4 upućuje na NMOSD. Prisustvo mijelopatije u dugom segmentu (*longitudinally extensive transverse myelitis* – LETM) će nam ukazati na mogućnost NMOSD ili anti-MOG IgG bolesti; zahvatljivo torakolumbalne kičmene moždine i medularnog konusa se češće viđa kod anti-MOG oboljenja. [12] Istovremeno prisustvo meningealne zahvaćenosti i meningealnog zadebljanja mora nas usmeriti ka granulomatoznom oboljenju ili infekciji.

#### **Serologija i analiza cerebrospinalne tečnosti**

Citobiohemski nalaz likvora kod optičkog neuritisa povezanog sa MS najčešće pokazuje limfocitnu pleocitozu sa vrednostima do 50 ćelija/mm<sup>3</sup>, uz blagu hiperproteinoriju. Izražena pleocitoza, sa preko 100 ćelijskih elemenata u mm<sup>3</sup>, se češće javlja kod NMOSD ili anti-MOG IgG oboljenja. [13] Predominacija neutrofila i/ili eozinofila takođe je sugestivna za NMOSD.

Prisustvo oligoklonalnih traka u cerebrospinalnoj tečnosti, odnosno prisustvo intratekalne sinteze IgG, jedna je od ključnih karakteristika obolelih od MS. Iako se prisustvo oligoklonalnog odgovora retko može videti i kod NMOSD, pozitivan nalaz je u ovom slučaju prolazan i uglavnom vezan za akutna pogoršanja bolesti. [14] Sa druge strane, prisustvo serumskog anti-Aqp-4 IgG je karakteristika više od dve trećine obolelih od NMOSD. Producija ovih antitela odigrava se na periferiji, i testiranje likvora uglavnom nije opravданo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. [15]

Prisustvo antinuklearnih antitela u serumu se češće nalazi kod NMOSD i anti-MOG IgG optičkog neuritisa u poređenju sa obolelima od MS. [13] Isto važi i za pacijente sa rekurentnom inflamatornom optičkom neuropatijom (RON), dok je klinički značaj takvog nalaza upitan.

Prisustvo antinukleocitoplazmatskih antitela (ANCA) karakteristika je granulomatoze sa poli-angitisom. Za pacijente kod kojih se sumnja na mikrobiološke uzročnike optičkog neuritisa ili sarkoidozu, potrebno je uzorkovati adekvatne analize (npr. angiotenzin-konvertujući enzim, *treponema pallidum* hemaglutinacioni test, serološke analize za lajmsku bolest itd.).

#### **Terapija**

Podaci dobijeni iz ONTT studije, gde su pacijenti randomizovani da dobijaju metilprednizolon praćen dekrementom prednizona (1000mg i.v. tokom tri dana, a potom 11 dana prednizona), pokazali su da primena pulsnih doza kortikosteroida ubrzava oporavak vidne oštine, ali bez značajne razlike u funkcionalnom ishodu nakon šest meseci u poređenju sa placebo. [2] Neki od parametara vizuelne funkcije, poput kontrastne senzitivnosti i kolornog vida, ipak su bili bolji u grupi koja je lečena pulsnim dozama steroida. [2] Druge studije pokazale su sličan efekat visokih doza oralne steroidne terapije kada je korišćena doza ekvivalentna dozi od 1000mg metilprednizolona. [16] Primena standardnih doza oralnog prednizona (do 1mg/kg/dan) nije preporučljiva i bila je udružena sa povećanim rizikom od relapsa. Dugotrajna primena oralnog prednizona nakon pulsne kortikosteroidne terapije, uz primenu odgovarajuće imunosupresivne terapije, opravdana je u slučajevima NMOSD, anti-MOG IgG i sarkoidoze.

Primena terapijske plazmafereze ispitivana je u kohortnim opservacionim studijama kod pacijenata sa optičkim neuritism refraktornim na primenu visokih doza steroida i optičkog neuritisa u sklopu NMOSD. Parametri vizuelne funkcije poboljšali su se kod većine ispitivanih pacijenata, a stepen oporavka bio je u vezi sa muškim polom, nižim stepenom prethodne onesposobljenosti, bržim započinjanjem plazmafereze i kraćim trajanjem relapse. [17] Nepovoljan klinički tok i značajno rezidualno oštećenje vida kod nelečenog optičkog neuritisa u sklopu NMOSD su klinički osnov za razmatranje uvođenja plazmafereze u ranoj fazi lečenja. Nasuprot plazmaferezi, primena intravenskih imunoglobulina (IVIg u dozi 2g/kg) unutar čet-

ri nedelje od početka simptoma nije poboljšala parametre vizuelne funkcije kod pacijenata sa akutnim optičkim neuritismom. [18]

### Diferencijalna dijagnoza optičkog neuritisa

#### *Multipla skleroza*

Optički neuritis je prva klinička manifestacija kod 15–20% obolelih od multiple skleroze, dok je celoživotna prevalencija oko 70%. [19] Kod žena se javlja četiri puta češće. Proces je unilateralan i bolan kod skoro svih pacijenata, a otok PNO može se videti kod trećine. [20] Bilateralna zahvaćenost i teško oštećenje oštine vida (samo očuvana mogućnost brojanja prstiju ili lošije) nisu česti i upozoravaju na mogućnost alternativnih dijagnoza. Sa druge strane, pojedina istraživanja ističu da većina pacijenata sa MS optičkim neuritismom ipak ima umereno ili teško oštećenje oštine vida, ali je karakterističan dobar oporavak – za većinu (80%) on bude potpun. [19] U pedijatrijskoj MS to je slučaj kod gotovo svih pacijenata. Nepovoljnju prognozu u pogledu restitucije oštine vida nose muški pol i težina samog ataka. [19] Kao što je prethodno pomenuto, upotreba visokih doza steroida u ONTT studiji je ubrzala oporavak vida, ali nije uticala na dugoročni ishod. [2] Promene u T1 sekvenci sa primenom gadolinijuma uočavaju se kod čak 95% pacijenata sa MS optičkim neuritism u akutnoj fazi. [9] Lezije su kratke i lokalizovane u prednjem segmentu optičkog nerva, za razliku od NMOSD i anti MOG IgG optičkog neuritisa.

#### *Neuromijelitis optika spektar bolesti*

U serumu više od dve trećine obolelih od neuromijelitis optika spektra bolesti može se detektovati specifičan biomarker – anti akvaporin-4 IgG. U tom kliničkom scenariju, prisustvo samo jedne od tipičnih kliničkih karakteristika koje se pored optičkog neuritisa odnose i na akutni mijelitis, sindrom aree postremne, akutni diencefalički sindrom ili akutni cerebralni sindrom, dovoljno je za postavljanje dijagnoze NMOSD.

Optički neuritis kod NMOSD dovodi do teškog oštećenja oštine vida, prosečno  $\leq 3/60$ , a oporavak je kod većine samo delimičan. [21] Edem PNO nije čest, a kod jedne petine pacijenata je bilateralan. [22] Radiološke specifičnosti

NMOSD udruženog optičkog neuritisa uključuju bilateralnost procesa, longitudinalno ekstenzivne promene (više od 1/2 dužine optičkog nerva) i zahvaćenost optičke hijazme kod dve trećine obolelih. [10–12] Lezije su prevashodno lokalizovane u intrakranijalnom segmentu, nasuprot optičkom neuritisu kod MS ili anti-MOG IgG, gde su češće retroorbitalne promene. [10] U našoj studiji, u kojoj su razmatrani prediktivni faktori za razvoj teškog sniženja oštine vida kod osoba sa NMOSD, pokazano je da se težak deficit oštine vida razvija ranije ukoliko se na početku bolesti javlja optički neuritis (posle medijane vremena 10,0 godina) ili kombinovani optičkospinalni početak (medijana vremena 11,4 godina), nego posle započinjanja bolesti mijelitisom (medijana vremena 18,0 godina). [23]

Paradigma lečenja NMOSD udruženog optičkog neuritisa sve je više usmerena ka ranom uključenju terapijske izmene plazme (TIP), najviše zahvaljujući studijama u kojima je pokazan bolji vizuelni ishod nakon sprovođenja TIP, bilo kao jedine ili kao dodatne terapije nakon kortikosteroidnog pulsa, a u poređenju samo sa primenom metilprednizolona i.v. [17, 21, 22] O upotrebi TIP mora se misliti brzo u evoluciji bolesti, jer se mogućnost oporavka smanjuje sa protokom vremena: potpuni oporavak dostiže 50% pacijenata kojima je TIP uključen odmah i postepeno opada na 1–5% ako je sa TIP započeto nakon tri nedelje od početka relapse. [17]

#### *Anti-MOG demijelinizaciono oboljenje CNS*

Anti-MOG oboljenje je idiopatsko, demijelinizaciono i inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema. Najčešće kliničke prezentacije adultne forme su nalik na NMOSD, sa rekurentnim optičkim neuritisima i mijelitisima, dok u pedijatrijskoj populaciji može imati kliničku sliku koja fenotipski odgovara akutnom diseminovanom encefalomijelitu. [4]

Optički neuritis udružen sa anti-MOG IgG dovedi do teškog oštećenja vida. Oporavak nakon relapsa je delimičan (prosečna oština vida nakon ataka iznosi 0,6–0,7), a do značajnog pada vizusa najčešće dovode rekurentni ataci. [4] Edem PNO i bol na pokret oka javili su se kod 86% pacijenata

ta u studiji Čena i saradnika. [3] MR optičkih nerava pokazao je perineuralnu zahvaćenost kod polovine i longitudinalno ekstenzivne promene kod 80% pacijenata. [10] Standardno lečenje podrazumeva primenu pulsnih doza steroida, uz primenu TIP za terapijski rezistentne slučajeve. Kako je optički neuritis udružen sa anti-MOG IgG često rekurentan, uglavnom se kod ovih pacijenata uvodi dugotrajna imunosupresija primenom kortikostroida, azatioprina, mifefenolata mofetila ili rituksimaba. [3, 4]

#### *Rekurentna inflamatorna optička neuropatija*

Pod ovim terminom označavamo pacijente sa rekurentnim atacima optičkog neuritisa kod kojih diferencijalno dijagnostička ispitivanja pokazuju uredne nalaze, odnosno kod kojih ne ma udruženih neuroloških ili sistemskih manifestacija. Među njima se izdvajaju najmanje dve grupe obolelih. Prvu karakterišu epizode rekurentnih bolnih optičkih neuritisa između kojih nema progresije oštećenja vida (tzv. relapsna inflamatorna optička neuropatija – RION), dok se druga prezentuje kao progresivna, hronična, relapsna optička neuropatija (*chronic relapsing inflammatory optic neuritis* – CRION) koja vremenom dovodi do teških bilateralnih oštećenja vida. [24]

MR pregledi endokranijuma su uredni, dok MR pregled optičkih nerava često, ali ne uvek, pokazuje patološki signal u zahvaćenom optičkom nervu. Simptomi i znaci akutnih ataka dobro reaguju na primenu kortikosteroidne terapije, a dugotrajna imunosupresija uglavnom je nefrhodna kod hronične forme bolesti. [25]

#### *Paraneoplastički optički neuritis*

Paraneoplastičku optičku neuropatiju klinički karakterišu simultano ili brzo sekvensijalno zahvatljene oba optička nerva i težak, progresivan pad oštine vida ( $\leq 0,1$  kod 75% obolelih). [26] Kod polovine slučajeva paraneoplastičnog optičkog neuritisa registruje se edem PNO, sa ili bez retinalnih hemoragija i znakova vitreitisa. [26]

Kod praktično svih pacijenata se detektuje prisustvo antitela udruženih sa paraneoplastičkim sindromima: anti-CRMP-5/CV-2, anti-amfifizin,

anti-Ma2/Ta, anti-Yo. [26] Najčešći malignitet je sitnoćelijski karcinom pluća, a prijavljen je i kao komplikacija tireoidnog karcinoma, seminoma, limfoma i karcinoma cerviksa uterusa. U svim ovim slučajevima u kliničkoj slici mogu dominirati simptomi i znaci udruženih cerebralnih ili mijelopatskih manifestacija paraneoplastičke bolesti.

#### *Sistemski bolesti vezivnog tkiva i granulomatozne bolesti*

Izolovane epizode optičkog neuritisa nisu česte kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i primarnim ili sekundarnim Šegrenovim sindromom (*Sjögren's syndrome*); u publikovanim serijama čine skroman deo (oko 5%) neuroloških manifestacija bolesti. [27] Lečenje se uglavnom sprovodi primenom kortikosteroida, a oporavak je varijabilan. Rekurentne epizode mogu se javiti kod jedne trećine pacijenata. Mora se imati na umu da je Šegrenov sindrom često udružen sa NMOSD, i ukoliko pacijent sa SBVT ima optičku neuropatiju, važno je obaviti testiranje na Aqp-4 antitela. [23] Uprkos ovoj udruženosti, NMOSD i Šegrenov sindrom/SLE su nezavisne autoimune bolesti, koje se često preklapaju u ispoljavanju. Učestalost anti Aqp-4 seropozitivnosti uporediva je kod obolelih od NMOSD sa i bez SBVT, i neurološke manifestacije Aqp-4 seropozitivnih pacijenata koji imaju i SBVT ne razlikuju se značajno od onih koji imaju samo NMOSD. [27]

Neurooftalmološku bolest razvija oko trećine pacijenata sa neurosarkoidozom, a pored optičke neuropatije, kliničke manifestacije uključuju i konkomitantnu inflamaciju drugih intraokularnih struktura, tako da neretko možemo uočiti i prednji uveitis, panuveitis, vitritis, retinalni vaskulitis, ponekada i sindrom apektora orbita. [28] Serumski angiotenzin-konvertujući enzim povišen je kod oko 60% pacijenata, dok likvor pokazuje limfocitnu pleocitozu sa blagom hiperproteinorahijom. Oligoklonalne trake ima 15% pacijenata. [28] Slično pacijentima sa sarkoidozom, oboleli od granulomatoze sa poliangitisom (Vegenerova granulomatoza) retko mogu razviti optički neuritis koji je tipično sa teškim oštećenjem vida i dodatnim neuroof-

talmološkim karakteristikama u vidu orbitalnog celulitisa, ulcerativnog konjunktivitisa, vaskulitisa, uveitisu, skleritisa itd. [29]

### **Infektivne bolesti**

Kada optički neuritis postoji u kontekstu febrilne bolesti, meningitisa, paralize drugih kranijalnih nerava ili encefalitisa, neophodno je razmatranje različitih infektivnih uzročnika.

Optičkom neuritisu u lajmskoj bolesti obično prethode opšti simptomi u vidu artralgija, mijalgija, glavobolje i febrilnosti. Gubitak vida je najčešće bilateralan i sekvenčilan, bezbolan, uz edem optičkog diska, dok MR pregled može pokazati postkontrastno prebojavanje optičkog nerva i nespecifične lezije bele moždane mase. U likvoru postoji limfocitna pleocitoza sa intratekalnom sintezom specifičnih antitela na *Borrelia sp.* [30]

Sifilisni optički neuritis je primer kako infekcija treponemom palidum može da postoji bez drugih udruženih sistemskih ili neuroloških abnormalnosti. Papilitis i edem diska su česti, kao i elementi zahvatanja drugih orbitalnih struktura. MR pregled orbita može pokazati perineuritis, gde je postkontrastno pojačanje lokalizovano u omotaču optičkog nerva. Kod obolelih je prisutna intratekalna sinteza IgG, a u citobiohemijском nalazu likvora obično postoje limfocitna pleocitoza i hiperproteinorahija. [31]

Pod terminom „neuroretinitis“ označavaju se sva stanja u kojima postoji neurooftalmološki nalaz u smislu edema PNO udruženog sa zvezdolikim obrascem lipidnih eksudata u makuli i fovei. Do njega mogu dovesti infekcije različitim bakterijskim, spirohetalnim, virusnim i gljivičnim uzročnicima, mada mnogi slučajevi ostanu klasifikovani kao idiopatski. Gubitak vida je obično bezbolan, a makularni eksudati mogu postati uočljivi tek 2–6 nedelja nakon početka simptoma, i održavaju se mesecima. Restitucija oštrene vida je najčešće spontana. [32]

### **Zaključak**

Optički neuritis ima mnoge zajedničke karakteristike koje su nezavisne od njegove etiologije. Najčešće je u formi subakutnog bolnog gubitka oštrene vida udruženog sa aferentnim pu-

pilarnim defektom. Ipak, odluke o optimizaciji i individualizaciji terapije često je potrebno dobiti pre nego što se sprovedu sve raspoložive dijagnostičke metode, odnosno pre nego što postavimo tačnu dijagnozu. Iz tog razloga je važno da lekar poznaje sve detalje kliničke prezentacije, fundoskopskog nalaza, neurovizualizacionih snimanja i laboratorijske dijagnostike, koji će ga usmeriti ka ranom uvođenju adekvatne antiinflamatorne, antiinfektivne i/ili imunosupresivne terapije.

### **Literatura**

1. Lee JY, Han J, Yang M, Oh SY. Population-based Incidence of Pediatric and Adult Optic Neuritis and the Risk of Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 2020 Mar;127(3):417–425.
2. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(9):581–588.
3. Chen JJ, Flanagan EP, Jitrapakulwan J, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive optic neuritis: clinical characteristics, radiologic clues, and outcome. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:e8–15.
4. Jurczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140(12):3128–3138.
5. Nevalainen J, Kappo E, Paetzold J, et al. Visual field defects in acute optic neuritis—distribution of different types of defect pattern, assessed with threshold-related supraliminal perimeter, ensuring high spatial resolution. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:599–607.
6. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2010;10:45.
7. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain*. 2010;133:2592–602.
8. Ratchford JN, Quigley ME, Conger A, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*. 2009;73:302–308.
9. Kupersmith MJ, Alban T, Zeffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain*. 2002;125(pt 4):812–822.
10. Ramanathan P, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive aquaporin-4 antibodies and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(4):470–482.
11. Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody-positive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(4):446–448.
12. Sato DK, Callegaro D, Lobo-Pereira MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474–481.
13. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;13(1):280–289.
14. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*. 2011;300(1–2):82–90.
15. Majed M, Fryer JP, McKeon A, et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(3):e231.
16. Morrow SA, Fraser JA, Day C, et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioreactive oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):690–696.
17. Bonnan M, Vautier R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(4):346–351.
18. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology*. 2005;64(5):804–810.
19. Malik MT, Healy BC, Benson LA, et al. Factors associated with recovery from acute optic neuritis in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(24):2173–2179.
20. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991 Dec;109(12):1673–8.
21. Merle H, Olindo S, Jeannin S, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange add-on in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(7):858–862.
22. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016;79(2):206–216.
23. Drulovic J, Martinovic V, Basurović ID, Mesar S, Mader S, Weinschenker B, Pekmezovic T. Long-term outcome and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from Serbia. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:10.14.13.
24. Benoit A, Tilliket C, Collongues B, et al. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler*. 2014;20(7):848–853.
25. Kidd D, Burton B, Plant GJ, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain*. 2003;126(pt 2):276–284.
26. Xu Q, Du W, Zhou H, et al. Distinct clinical characteristics of paraneoplastic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(6):797–801.
27. Jarius S, Jacobi C, de Seze J, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler*. 2011;17(9):1067–1073.
28. Baumgart RP, Weiss KL, Golnik KC. Neuroophthalmic sarcoidosis. *Eye Brain*. 2012;4:13–25.29.
29. Kubasić B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): an updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):61–69.
30. Trajkov L, Lindquist L. Optic nerve involvement in Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):485–490.
31. Norrby T, Salický SE, Gurbaxani A, McCluskey PJ. Syphilis uveitis and optic neuritis in Sydney, Australia. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1215–1219.
32. Abdelhakim A, Rasool N. Neuroretinitis: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):514–519.

### **NEUROLOGIJA I UMETNOST**

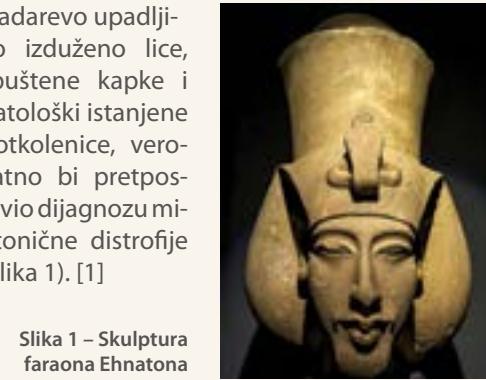
#### *El Greco i neuromišićne bolesti?*

**Autor:** Vukan Ivanović

*Klinika za neurologiju UKCS, Beograd*

U eri kada su neuromišićna oboljenja prešla sa fenotipskog na molekularno-genetički nivo istraživanja, neurolozima je omogućeno da preciznije razumeju njihovu patogenezu, kliničko ispoljavanje i dijagnostiku, i da stvore bolje terapijske obrasce. Međutim, to što nauka sa svojim preciznim merenjima i dokazima nije mogla da ponudi sve do najskorijeg vremena umetnici su svojim alatom – prefinjenom moći zapažanja – opisali vekovima ranije.

Tako su, na primer, egiptolozi prilikom otkrivanja drevnih piramida i faraonskih skulptura koje su plenile umetničkim bogatstvom i težnjom ka savršenstvu uočili da se skulptura jednog faraona, Ehnatona, muža „gospodarice Donjeg i Gornjeg Egipta“, Nefertiti, razlikuje od ostalih po svom upadljivo nesavršenom fizičkom izgledu. S obzirom na to da su faraoni doživljavani kao poglavari sveta i Božji namesnici na zemlji, te su Egipćani i težili tome da ih predstavljaju u svom božanskom sjaju, ovakve nesavršenosti su teško mogle biti posledica nedovoljno preciznog umetničkog rada, već pre stvarnog stanja stvari. Ukoliko bi moderni neurolog pogledao egipatske skulpture koje prikazuju faraona Ehnatona, videvi vladarevo upadljivo izduženo lice, spuštene kapke i patološki istanjene potkolenice, verovatno bi prepostavio dijagnozu mitotične distrofije (Slika 1). [1]



Slika 1 – Skulptura faraona Ehnatona

Različitost ljudskog tela, pa i telesni nedostaci, su inspirisali i brojne slikare, možda zahvaljujući prirodi i preciznosti likovne umetnosti, a samim tim i sposobnosti vernog predstavljanja i najsitnijih detalja. Svojim delima su često, verovatno toga nesvesni, bili pioniri u opisivanju mnogobrojnih medicinskih entiteta. Tako se jednom od najvećih španskih slikara, čuvenom predstavniku romantizma, Francisku Goji, često pripisuje prvi opis Šarko–Mari–Tutove bolesti (*Charcot–Marie–Tooth*). [2] Naime, na crtežu *Culpable miseria*, koji je nastao početkom 19. veka, Goja prikazuje prosjaka sa tankim potkolenicama, izdubljenim stopalima i čekićastim palčevima, otprilike 70 godina pre prvog stručnog opisa ove bolesti (Slika 2). [3]

Slika 2 – *Culpable Miseria*, Francisko Goja



Međutim, ako odemo dvesta godina unazad, iz perioda romantizma u period tranzicije renesanse u barok, prestižna titula prvog opisa najčešće nasledne neuropatije Franciska Goje može se ozbiljno dovesti u pitanje. Naime, Domenikos Teotokopoulos, ili prosti El Greco, grčko–španski slikar, vajar i arhitekta, i verovatno najčuveniji predstavnik manirizma, izdvajao se u pogledu broja dela na kojima se vide entiteti neuromišićne patologije. Na nekoliko svojih slika, mahom religiozne konotacije, prikazao je čitav spektar kliničkih manifestacija neuromišićnih bolesti. U prilog ovoj tvrdnji govori

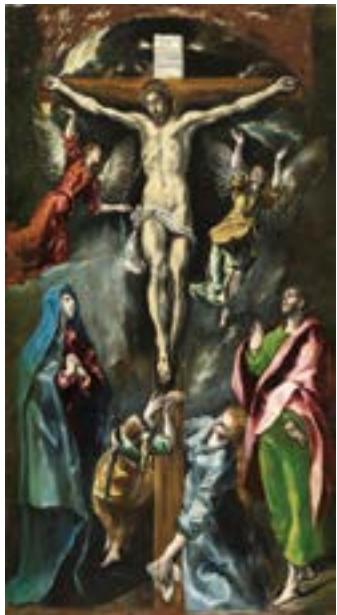
legenda da je El Greko veliki broj svojih dela napravio slikajući pacijente u Bolnici „Sveti Jakov“ u Toledu, gde je sve do 1840. godine i rasformiranja ove ustanove čuvano 13 portreta Isusa i apostola. [4]

U delu „Krštenje Isusa Hrista“ iz 1568. godine, iako ne tako ubedljivo kao u već pomenutom Gojinom delu, pažnju privlači jasna asimetrija figure svetog Jovana Krstitelja u odnosu na ostale prikazane likove, uz takozvane *inverted champagne bottle-like* potkolenice (potkolenice koje oblikom podsećaju na naopako okrenutu flašu od šampanjca) (Slika 3).

Slika 3 – Krštenje Isusa Hrista, El Greko



Slika 4 – Raspeće Isusovo, El Greko



Dalje, u delu „Raspeće Isusovo“ iz 1597. godine andeo na dnu krsta ima *pes cavus* deformitet stopala (Slika 4). Prema nekim autorima, u svom čuvenom delu „Poklonjenje mudraca“ iz 1614. godine, El Greko je prikazao facioskapulo-humeralnu mišićnu distrofiju. [5] Pored miopat-skog facijesa svih prikazanih mudraca, sumnju na FSH distrofiju bi nam moglo pobuditi i postojanje kaskadnih hipotrofija mišića nadlaktica i tapirskih usana kod jednog od njih, mada nas potpuna očuvanost peronealnih mišića kod svih prikazanih likova ipak udaljava od ove dijagnoze (Slika 5).

Slika 5 – Poklonjenje Mudraca, El Greko



Distrofične karakteristike mišića lica El Greko prikazuje i u svojim delima „Sveti Sebastijan“ (Slika 6) i „Jakov Zavedejev“ (Slika 7). Pored jasno izdubljenih temporalnih jama i asimetrične semiptoze, ruke apostola Jakova su naslikane sa jasnim znacima hipotrofije malih mišića šake, naročito tenara, ali i hipotenara, što nas fenotipski može uputiti ka postojanju miotonične distrofije tip 1. Ako pak karakteristike lica pripisuemo promenama sa godinama starosti, možemo posumnjati da je El Greko slikajući jednog od 12 Hristovih apostola možda predstavio nekog od pacijenata bolnice u Toledu koji je bolovao od

Slika 6 – Sveti Sebastijan, El Greko



Slika 7 – Jakov Zavedejev, El Greko



amiotrofične lateralne skleroze, sindroma karpalnog tunela ili cervicalne radikulopatije.

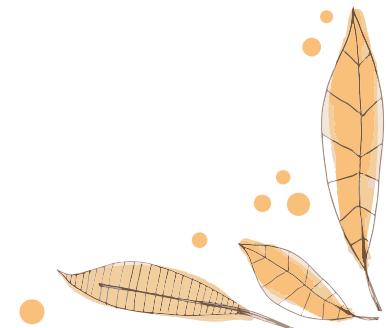
Protivno tvrdnji da je El Greko slikao pacijente sa mišićnom distrofijom govori činjenica da je imao dijagnozu astigmatizma, koja je umnogome uticala na to da njegovi potezi četkicom budu duži, a sami crteži razvučenijeg oblika, što kada se prenese na platno sveukupno daje takav vizuelni utisak koji se može uporediti sa kliničkom slikom nekih od ovih oboljenja. Međutim, 2002. godine Anstis je u eksperimentu svoje studente pretvarao u „veštačkog El Greka“ pomoću specijalnih sočiva koja su izduživala vidno polje. Njegovi studenti su, kada je od

njih traženo da nacrtaju kvadrat, crtali visoki, tanki „El Grekov“ pravougaonik. Studenti su dva dana bez prestanka nosili specijalna sočiva, pri čemu su svakodnevno crtali kvadrate koji su adaptacijom na sočiva poprimali sve pravilniji oblik, sve do konačnog savršenog kvadrata. [6] Tako je Anstis zaključio da moguća dijagnoza astigmatizma nije mogla bitnije da utiče na Gojino slikanje, a da su takozvane distorzije najverovatnije odraz umetnikovog ličnog izbora i stila, ili, makar za utrenirano oko neurologa, ipak prikaz velikog broja neuromišićnih bolesti.

Da li su mnogi umetnici zaista slikali prikaze neuroloških oboljenja ili ne, nemoguće je sa sigurnošću reći. Ono što su nam svakako ostavili u amanet do današnjih dana jeste sloboda da njihova umetnička dela gledamo sopstvenim očima i u njima pronalazimo sopstveni smisao, kao i još jedan dokaz u mnogobrojnom nizu da nauka i umetnost u simbiozi najlepše rastu i daju najkorisnije plodove za čovečanstvo.

### Literatura

- Cattaino G, Vicariob L. Myotonic Dystrophy in Ancient Egypt. *Eur Neurol*. 1999;41:59–63.
- Perez-Trullen JM, Gimenez-Muñoz A, Roche JC, Campello I, Garcia Gomara MJ, Sanchez Valiente S. Goya and a possible first visual representation of Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):766–7.
- Peric S. Neuromišićne bolesti u vizuelnim umetnostima – serija slučajeva. *Sinapsa*. 2015; 32–35.
- Rose, FC. *Neurology of the Arts: Painting, Music, Literature*. London: Imperial College Press; 2004.
- Heron, J. R. El Greco and Muscular Dystrophy? *Br Med J*. 1979;256:257–257.
- Anstis, St. Was El Greco Astigmatic? *Leonardo*. 2002;35(2):208–208.



## GOST IZ INOSTRANSTVA

*Sporadična cerebralna amiloidna angiopatija: Šta bi svaki neurolog trebalo da zna*

**Autori:** Branko Maložić<sup>1</sup>, Aleksandra M. Pavlović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Dnevna bolnica i TIA centar, Zagreb

<sup>2</sup> Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu

### Uvod

Cerebralna amiloidna angiopatija (CAA) je bolest malih i srednje velikih krvnih sudova mozga koju karakteriše akumulacija β-amiloida u zidovima krvnih sudova kortexa i leptomeningea. [1,2] Starenje je vodeći faktor rizika za nastanak sporadične forme CAA, koja je jedan od glavnih patoloških nalaza u Alchajmerovoj bolesti (AB). Nasledne forme CAA su retke i odlikuju se ranom pojavom intracerebralne hemoragije (ICH) i/ili demencije. [3] Sporadičnu CAA karakteriše nastanak simptomatske intracerebralne hemoragijske, kognitivnog pada i tranzitornih fokalnih neuroloških epizoda (TFNEs). [4] Pregled mozga magnetskom rezonanciom (MR) tipično ukazuje na lobarnu ICH i druge neurovizualizacione biomarkere ove bolesti. Za postavljanje dijagnoze većinom se koriste Modifikovani bostonški kriterijumi, koji su zasnovani na kliničkim i neurovizualizacionim podacima. [5] Definitivna dijagnoza, međutim, podrazumeva patohistološki pregled biptata ili obdukcijog materijala. Za sada ne postoji specifično lečenje koje sprečava nastanak kliničkih manifestacija, niti radioloških markera bolesti, niti zaustavlja njen napredovanje, a postojanje CAA ima ozbiljne kliničke implikacije prilikom davanja antitrombotskih i nekih drugih lekova.

### Epidemiologija sporadične CAA

Tačnu incidenciju i prevalenciju CAA je teško odrediti, jer se definitivna patološka dijagona za CAA obično dobija posle smrti pogodjene osobe. Međutim, procene se mogu vršiti na osnovu serije autopsije mozgova i učestalosti lobarnih ICH. Prevalenca CAA se nesumnjivo povećava sa starenjem; tako autopsijske analize nalaze CAA kod 5% osoba u sedmoj deceniji, ali u preko 50% onih starijih od 90 godina. [6] Procenjuje se da CAA čini do 15% svih ICH kod pacijenata starijih od 60 godina i do jedne polovine netraumatskih lobarnih ICH kod pacijenata starijih od 70 godina (oko 15–20 slučajeva na 100 000 osoba godišnje). [7] Metaanaliza podataka za pacijente sa AB ukazuje na prisustvo CAA u 80–90% slučajeva ove demencije. [8] CAA i posledična ICH se javljaju i kod odraslih sa Daunovim sindromom. [9] Skorašnja metaanaliza 170 studija koja je uključila preko 73 000 bolesnika, pokazala je da prevalencija CAA zavisi od dijagnostičkih kriterijuma koji se koriste, te da je patohistološka dijagnoza ukazivala na tri puta veću prevalenciju CAA u odnosu na savremene radiološke kriterijume. [10] Procenjena prevalencija CAA kod kognitivno normalnih starih je od 5% do 7%, kod bolesnika sa ICH od 19% do 24%, a kod bolesnika sa lobarnom ICH od 50 do 57%. [10]

Obično se navodi da predilekcija za pol nije identifikovana, mada rane obduksijske studije govore suprotno. Tako su u veoma citiranoj seriji od 400 obduksijskih nalaza iz 2011. godine pronađeni dokazi o CAA kod 18,3% muškaraca i 28% žena starosti 40–90 godina. [6] Iako se raspravlja o udruženosti CAA sa hipertenzijom, jasno je da se krvarenje kod CAA javlja uglavnom kod normotenzivnih pacijenata, a da vaskularni faktori rizika dodatno otežavaju kliničku sliku. [11–13]

Porodični oblici CAA su povezani sa moždanim krvarenjem u mlađem uzrastu, od treće ili četvrte decenije u islandskoj formi i šeste decenije u holandskom tipu. Ovi bolesnici takođe mogu patiti od migrene sa aurom, ishemijskih moždanih udara i rane pojave demencije sa ili bez manifestnog moždanog udara. [2]

### Patogeneza sporadične CAA

U većini slučajeva CAA je sporadična, iako i kod ovog oblika postoje izvesne genetske predispozicije. Tačna etiologija CAA nije u potpunosti razjašnjena, uprkos velikim istaživačkim naporima i mnoštvu publikacija. Bolest karakterišu depoziti kongofilnog materijala, β-amiloida, koji se nalaze u malim i krvnim sudovima srednje veličine kore mozga, kao i u leptomeningeama. [6] β-amiloid je produkt razgradnje proteina prekursora amiloida. Prekursor amiloida pretvara se u β-amiloid sa 39 do 45 aminokiselina, a u većini slučajeva razdvaja se u dve izoforme. Jedna je β-amiloid 40, koji se dominantno nalazi u senilnim plakovima koje povezujemo sa AD, a druga je β-amiloid 42, koji se dominantno nalazi kod bolesnika sa CAA, ali u zidovima moždanih arterija nalazimo i druge izoforme sa 39 do 45 aminokiselina. [2,4,6] Smanjena eliminacija i akumulacija rastvorljivih i nerastvorljivih β-amiloidnih peptida može da bude u osnovi etiopatogeneze CAA i da objasni vezu između CAA i AB. [14]

Depoziti amiloida čine krvne sudove fragilnim, te sklonim krvarenju. Struktурне posledice fragilnosti su lobarna makrokrvarenja, mikrokrvarenja ili kortikalna hemosideroza, a kliničke demencija, kognitivna disfunkcija, tranzitorni ishemijski atak ili fokalni neurološki deficit usled spontane cerebralne hemoragije. [4,6] Neuroradiološke karakteristike su kortikalna i subkortikalna krvarenja koja ne zahvataju bazalne ganglije, leukoencefalopatija i atrofija mozga. [4,6]

Rane teorije patogeneze CAA predlagale su da β-amiloid u zidovima krvnih sudova zapravo dospeva ili iz krvi ili iz glatkih mišićnih ćelija. [17] Međutim, transgene linije miševa koje razvijaju CAA prekomerno eksprimiraju humani β-amiloid samo u neuronima mozga, što sugerise cerebralno poreklo β-amiloida. [16,17] Nadalje, A-β se ne deponuje samo u zidovima arterija kod CAA, već i u zidovima kapilara koji nemaju glatke mišice. [16,17] Većina dokaza sada ukazuje na poremećenu perivaskularnu limfnu drenažu A-β kao glavni faktor u patogenezi CAA u AB. [18–20]

Enzimi koji razgrađuju β-amiloid prisutni su u moždanom parenhimu i u zidovima arterija, dok su mehanizmi koji posreduju apsorpciju β-amiloida u krv putem kapilarnog endotela ili preuzimanja β-amiloida od strane ćelija glatkih mišića takođe prisutni u zidovima cerebralnih krvnih sudova. [16,17] Neprilizin, angiotenzin-konvertujući enzim i insulin-razgrađujući enzim su među enzimima degradiranja β-amiloida kojima je izložen jer se rasprostire kroz ekstracellularne prostore sive mase u mozgu i duž perivaskularnih drenažnih puteva. [16–18]

Apsorpcija β-amiloida u krv, posredovana niskom gulinom receptora lipoproteina vezanog za protein-1 (LRP-1), koji se nalazi u kapilarnom endotelu, glavni je mehanizam za eliminaciju A-β u mozgu i šest puta je brži nego putem limfne drenaže. [18, 19] LRP-1 takođe posreduje ulazak β-amiloida u glatke mišićne ćelije, gde se razgrađuje. [18, 19] Neuspeh LRP-1 za eliminaciju β-amiloida raste i povezuje se sa godinama ili u uslovima hipoksije takođe može da poveća protok rastvorljivog β-amiloida u perivaskularnim drenažnim putevima, koji već trpe izmene vezane za procese starenja ili dejstvo klasičnih vaskularnih faktora rizika. [18,19]

Sporadične forme se generalno povezuju za starijim životnim dobom, a pokazano je da je postojanje epsilon 2 ili epsilon 4 alela APOE gena povezano sa većim rizikom za moždano krvarenje. [20] Sa druge strane, razvoj presenilnih formi CAA izazvan je mutacijama u genu za amiloidni prekursor protein (APP) na 19. hromozomu, Acys pepid, ATTR peptid i drugo. [3,17]

### Klinička slika sporadične CAA

Neretko, CAA je asimptomatska. [21] Među simptomatskim osobama, najčešće kliničke prezentacije su netraumatska lobarna hemoragija, demencija i tranzitorne fokalne neurološke epizode (TFNEs). Posebno je zanimljivo otkriće kako CAA može da uzrokuje subkortikalnu vaskularnu disfunkciju i posledično ishemijsko oštećenje moždanog parenhima. [1,4,8] Time je moguće objasniti ulogu CAA kao nezavisnog faktora rizika za kognitivno starenje.

**Lobarna hemoragija.** Lokalizacija i veličina hemoragije određuju kliničku sliku, koja može da varira od hemiplegije sa izmenom stanja svesti do blažih fokalnih deficitova, glavobolje ili epi napada (Slučaj 1, Slika 1). Manje hemoragije ostaju potpuno asimptomatske. Hemoragije su tipično kortikalne, a mogu zahvatiti i cerebelum.

*Slučaj 1 – 71-godišnji muškarac bez vaskularnih faktora rizika javlja se sa slikom naglo nastale motorne disfazije. CT mozga (Slika A) prikazuje atipični ICH kortikalno levo, uz perifokalni edem i manju količinu SAH. MSCTA krvnih sudova mozga je uredna. MR mozga, FLAIR (Slika B) i T2\* (Slika C) prikazuju akutni ICH dijametra 6,4 cm na konveksitetu frontalno levo, u području srednjeg i donjeg frontalnog girusa, koji je okružen blago izraženim perifokalnim edemom, dok se u sulkusima hematoma vidi SAH i dosta depozita hemosiderina.*

Slika 1 – A: CT mozga, atipični ICH kortikalno levo; B i C: MR mozga, FLAIR (B) i T2\* (C) prikazuju akutni ICH dijametra 6,4cm



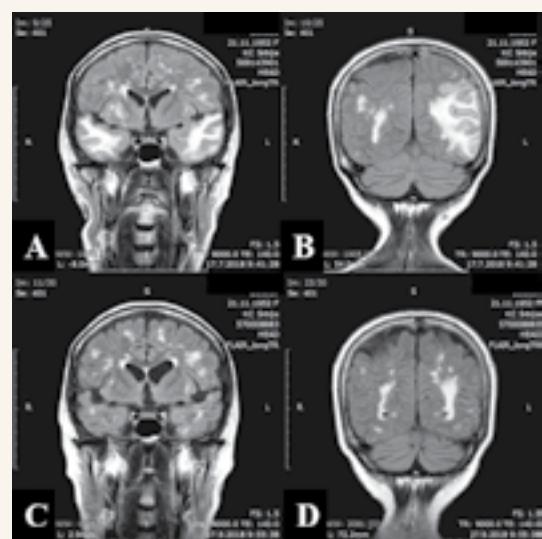
Kod bolesnika koji su doživeli ICH, prognoza uglavnom zavisi od lokalizacije i veličine krvarenja, pri čemu su veliki volumen hematom, prodor krvi u komore i uzrast bolesnika  $\geq 75$  godina loš pognostički znak. [2] Mortalitet se kreće od 10% do 30%, sa najboljim ishodom kod bolesnika koji su svesni i imaju hematom manji od 50 mL. Visok rizik za rekurentnost ICH postoji kod bolesnika sa CAA, od 10% do 21% na godinu dana, a rizik je veći kod starijih bolesnika i onih sa specifičnim MR markerima bolesti kao što su diseminovana kortikalna superficialna siderozna i prošireni perivaskularni prostori u centru semiovale. [7,22,23]

**Demencija u sklopu CAA** se manifestuje kao sporoprogresivna kognitivna deterioracija, osim u formama sa inflamatornom komponentom kada je napredovanje brže (Slučaj 2, Slika 2).

Neuropsihološki profil CAA podrazumeva usporjenost obrade informacija, izmene epizodičkog pamćenja, semantičke memorije, pažnje i egzektivnih funkcija, kao i izmene ponašanja i raspoloženja. [24] Sama pojava CAA je faktor rizika za nastanak i degenerativne demencije AB tipa, kao i vaskularne demencije. Specifične karakteristike kognitivnog pada usled CAA još nisu identifikovane, budući da klinički odgovaraju nalazima kod AB i vaskularne demencije, a da se radiološki i patološki neretko viđa preklapanje ova dva entiteta. Aditivni i moguće sinergistički efekat oba seta lezija, degenerativnih i vaskularnih, do izražaja naročito dolazi u entitetu CAA i ostaje i dalje izazov. [24]

*Slučaj 2 – 66-ogodišnja žena sa pojmom glavobolje od pre tri meseca i progresivnom zaboravnošću, bez značajnih bolesti uključujući vaskularne faktore rizika. Neurološki pregled ukazuje na blagu desnostranu hemiparezu. Neuropsihološko testiranje detektuje umereno težak dizgezektivni sindrom i oštećenje epizodičkog pamćenja.*

Slika 2 – MR mozga: A i B prikazuju promene bele mase na FLAIR sekvenci pre, a C i D posle primene kortikosteroidne terapije.



MR mozga otkriva ekstenzivne lezije bele mase sa kortikalnim mikrokrvarenjima. MRA krvnih sudova mozga uredna. Ispitivanjem isključena progresivna multifokalna leukoencefalopatija, sistemski

Tabela 1 – Diferencijalna dijagnoza tranzitornih neuroloških simptoma nakon moždanog udara

Karakteristika	Epileptički fenomeni – Todova paraliza	Tranzitorni ishemijski atak	Migrena	Amiloidni napadi	Funkcionalni poremećaji
Nastanak tegoba	Obično abruptan, udružen sa gubitkom svesti, najčešći deficit na početku epizode	Naglo	Postepen početak tokom 5-20 minuta	Nagli početak, simptomi se šire na susedne delove tela	Varijabilno
Simptomi i znaci	Novi simptomi prevazilaze prethodni moždani udar; ugriz jezika, konfuznost, inkontinencija	Novi deficiti, obično se razlikuju od prethodnih	Aura: pozitivni vizuelni i/ili senzitivni simptomi ili izmene govora, kod hemiplegične migrene motorni deficit sa $\geq 1$ simptomom aure	„Marš“ parestezije, slabost ili drugi pozitivni ili negativni simptomi, može podsećati na auru kod migrene	Varijabilni simptomi, pozitivni testovi na funkcionalni deficit (Huverov znak i dr.)
Klinički tok	Postepena rezolucija deficitata tokom minuta ili sati, povratak na prethodni nivo funkcionisanja u okviru 2 dana	Brza rezolucija, obično unutar sat vremena	Rezolucija migrenске aure za 1 sat, obično sledi glavobolja; kod hemiplegične migrene rezolucija u okviru 24 sata	Rekurentni fenomeni, traju minutima	Varijabilno
Neuroimidžing	Hronični infarkt ili hemoragija, nema dokaza za novi moždani udar mada DWI MR sekvenca može biti izmenjena ako je napad produžen	Hronični infarkt ili hemoragija, nema dokaza za novi moždani udar, retko se može dokazati postojanje arterijske reperfuzije, sveže okluzije ili značajne stene	Hronični infarkt ili hemoragija, nema dokaza za novi moždani udar, okluzija niti stenoza krvnih sudova	Hronični infarkt ili hemoragija, nema dokaza za novi moždani udar niti prisustvo kortikalnih mikrokrvarenja, subarahnoidalna hemoragija preko konveksiteta mozga ili superficialna siderozna	Hronični infarkt ili hemoragija, nema dokaza za novi moždani udar niti patologiju krvnih sudova

Prema: Topcuoglu MA, et al. 2017 [25].

i CNS vaskulitis, maligniteti, neurosarkoidoza i drugi mogući uzroci demijelinizacije, te je postavljeni dijagnoza inflamatorne forme CAA. Na prijemu parenteralne i potom produžene oralne kortikosteroidne terapije dolazi do poboljšanja kognitivnog statusa i neuroradiološke slike.

**Tranzitorne fokalne neurološke epizode (TFNEs) ili „amiloidni ataci“ (amyloid spells)** ostaju najmanje prepoznati fenomeni CAA [2] (Slučaj 3, Slika 3). Po pravilu se radi o naglo nastaloj fokalnoj neurološkoj disfunkciji u vidu parestezija i utrulosti, slabosti i izmene govora, a simptomi se šire na susedne delove tela tokom 2–10 minuta. Cela epizoda traje do 30 minuta. Tipično su zahvaćeni ruka i lice. Klinički, postoje i pozitivni fenomeni (kao u epileptičkom napadu), kao i negativni fenomeni (kao

u tranzitornom ishemijskom ataku). [25] Kod nekih pacijenata je takođe prisutna prolazna konfuznost ili epizoda pogrešnih vizuelnih interpretacija. Diferencijalna dijagnoza TFNEs je prikazana u Tabeli 1. [25] Ovi fenomeni su najčešće posledica malih kortikalnih krvarenja, ponajpre malih subarahnoidalnih hemoragijsa na konveksitetu mozga, mada je moguća i pojava manjih ishemija, a tipičan nalaz na MR snimcima je sveža kortikalna subarahnoidalna hemoragija ili kortikalna superficialna hemosiderozna. Sa druge strane, budući da je obrazac širenja simptoma sličan onom koji se viđa kod migrene, neki su predložili da ove epizode mogu predstavljati odraz kortikalnog širenja talasa depresije neuronske aktivnosti. [26] Ove epizode mogu da ostanu neprepoznate, da budu pripisane drugoj cerebralnoj etiologiji

Tabela 2 – Modifikovani bostonski kriterijumi za dijagnozu CAA

#### Definitivna CAA

Kompletan obduksijski nalaz:

- lobarna, kortikalna ili kortiko-subkortikalna ICH
- teška CAA sa vaskulopatijom
- odsustvo lezija koje ukazuju na drugu dijagnozu

#### Verovatna CAA sa podržavajućom patologijom

Klinički podaci i patohistološki analizirano tkivo (evakuisani hematom ili materijal dobijen kortikalnom biopsijom):

- neki stepen CAA u uzorku
- odsustvo lezija koje ukazuju na drugu dijagnozu

#### Verovatna CAA

Klinički podaci i MR ili CT:

- multiple hemoragije (ICH, cerebralna mikrokrvarenja) ograničene na lobarne, kortikalne ili kortiko-subkortikalne regije (cerebelarne hemoragije se uključuju), ili
- izolovana lobarna, kortikalna ili kortiko-subkortikalna hemoragija i superficialna sideroza (fokalna ili diseminovana\*)
- uzrast  $\geq 55$  godina
- odsustvo drugih uzroka hemoragije\*\*

#### Moguća CAA

Klinički podaci i MR ili CT:

- izolovana lobarna, kortikalna ili kortiko-subkortikalna hemoragija
- superficialna sideroza (fokalna ili diseminovana\*)
- uzrast  $\geq 55$  godina
- odsustvo drugih uzroka hemoragije\*\*

CAA – cerebralna amiloidna angiopatija; ICH – intracerebralna hemoragija; MR – magnetna rezonanca; CT – kompjuterizovana tomografija.

\*Fokalna sideroza zahvata  $\leq 3$  sulkusa, diseminovana  $\geq 4$  sulkusa.

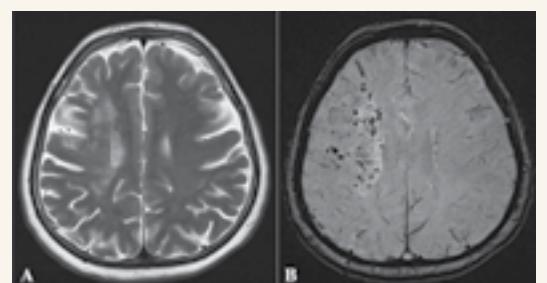
\*\* Drugi uzroci ICH: povreda glave, hemoragijska transformacija ishemijskog moždanog udara, arteriovenska malformacija, krvarenje u tumoru, terapija varfarinom sa INR  $> 3$  i vaskulitis.

Prema: Linn J, et al. 2010 [28].

ili dijagnostikovane kao tranzitorni ishemijski atak, zbog čega je ključan momenat u njihovoj evaluaciji upućivanje bolesnika na MR mozga [27–29], jer postavljanje pogrešne dijagnoze tranzitornog ishemijskog ataka po pravilu vodi uvođenju antitrombotskih lekova, što bi kod ovih bolesnika moglo da poveća rizik za intrakranijalno krvarenje.

*Slučaj 3 – 62-ogodišnja žena se požalila na trnjenje leve polovine usana, koje se potom proširilo na levu polovicu jezika i levu ruku. Cela epizoda je trajala do 30 minuta. Slične smetnje oktobra 2019. godine. Vaskularni faktori rizika negativni. Majka preminula od moždanog krvarenja u svojoj 57. godini. Neurološki nalaz uredan. Postavljena je sumnja na TNFEs.*

Slika 3 – MR mozga: Konfluentni hiperintenziteti bele mase frontalno i temporalno desno u T2w (A) i FLAIR sekvcencama, sa multiplim fokalnim promenama povišene susceptibilnosti na SWI sekvcenci (B), koji najpre odgovaraju depozitima amiloida.



**Inflamatorna forma CAA, CAA-RI.** Amiloidna angiopatija se može manifestovati kao reverzibilna leukoencefalopatija u inflamatornoj formi CAA (CAA-RI), sa brzom progresijom simptoma i tipičnim nalazom na MR snimcima mozga. [30] Ovaj fenomen karakteriše akutni razvoj kognitivnog deficit-a, pojавa epileptičkih napada, glavobolje i episoda nalik moždanom udaru. [30] Za identifikovanje ove podgrupe bolesnika krucijalnije je MR mozga, čiji tipičan nalaz obuhvata hiperintenzne promene kortikalno i subkortikalno na T2 sekvcenci (simetrične/asimetrične; mrljaste/konfluentne), mikrokrvarenja i znake edema i inflamacije. [31] Tipično je da posle primene kortikosteroida i/ili druge imunosupresivne terapije sledi dramatično poboljšanje kli-

ničkog i radiološkog nalaza (Slučaj 2). [32]

**Amiloidomi** su najpređi oblik bolesti mozga sa povećanim nakupljanjem  $\beta$ -amiloida. [4] Radi se o makroskopskim depozitima  $\beta$ -amiloida koji liče na tumor. U malobrojnim objavljenim slučajevima većina bolesnika je bila ženskog pola, najčešće između 40. i 60. godine života. [8] Tipične prezentacije su epileptički napadi, fokalni neurološki ispadni, glavobolje i kognitivna deterioracija. MR mozga prikazuje solitarnu masu koja se u T1 sekvcencama imbibira kontrastom, smešteno lobarno u beloj masi i okruženo edemom. [8,21] Veoma retko amiloidomi su opisani i u zadnjoj lobanjskoj jami, te kortikalno. FLAIR najbolje prikazuje perifokalni edem, a u na krv osetljivim sekvcencama mogu se primetiti krvarenja u području lezije, dok ih u drugim područjima mozga ne mora biti. Hirurško lečenje primenjuje se kod simptomatskih bolesnika.

#### Dijagnostički kriterijumi

Najčešće korišćeni u proceni bolesnika sa CAA su Modifikovani bostonski kriterijumi, koji predstavljaju kombinaciju kliničkih, patoloških i radioloških kriterijuma kojima se procenjuje verovatnoća da se radi o CAA (Tabela 2). [5,27,28] Promene u Modifikovanim bostonskim kriterijumima u odnosu na originalne odnose se na dijagnozu verovatne i moguće CAA. Na primer, modifikovani kriterijumi za verovatnu CAA verifikovani patološki pokazuju senzitivnost od 95% i specifičnost od 81% [27], što rezultuje značajnim smanjenjem učestalosti potrebe za biopsijom mozga.

#### Neuroimidžing CAA

**Kompjuterizovana tomografija (CT)** je korisna u brzom identifikovanju većeg akutnog krvarenja, koje je obično locirano kortiko-subkortikalno, lobarno, nepravilnih je granica i nešto udruženo sa subarahnoidalnim, subduralnim ili ređe intraventrikularnim krvarenjem. [33] Subarahnoidalna i subduralna hemoragija mogu biti ili primarne hemoragije usled prekida leptomeningealnih krvnih sudova ili nastaju širenjem iz kortiko-subkortikalnog krvarenja. [34] Intraventrikularno krvarenje je obično

sekundarno, odnosno nastaje širenjem krvi iz lobarnog hematoma. [34] CT takođe prikazuje slivene lezije bele mase i kortikalne i subkortikalne reduktivne promene. [33] ICH usled CAA u preko 80% slučajeva ima irregularnu ivicu, a u preko 60% bolesnika pokazuje ekstenziju u subarahnoidalni prostor. [34] Ovi hematomi su neretko multipli na CT snimcima. [34] Zanimljivo je da hemoragijske lezije nisu ravnometerno raspoređene, već se dominantno javljaju u temporalnim i okcipitalnim režnjevima i imaju tendenciju grupisanja, bilo da su simptomatske ili asimptomatske. [22]

**Magnetna rezonanca (MR)** je metoda izbora kod sumnje na CAA. Osim što detaljnije prikazuje lobarne hemoragije, ovaj pregled otkriva postojanje ključnih neuroimidžing markera CAA koji promiču na CT glave: lobarnih cerebralnih mikrokrvarenja, kortikalnog subarahnoidalnog krvarenja, kortikalne superficialne sideroze, hiperintenzeta bele mase, dilatiranih perivaskularnih prostora i mikroinfarkta. [4,34] Upotreba gradijent eho (GRE) MR sekvcence je neophodna zbog visoke osetljivosti za krvne proizvode koja ne postoji kod konvencionalnih T1 i T2 sekvcenci, a *susceptibility-weighted MR* (SWI) metod je i osetljiviji od GRE za detekciju mikrokrvarenja. [2,35]

Takođe, jačina magnetnog polja je faktor koji treba uzeti u obzir, jer u poređenju sa najčešće korišćenim aparatima sa snagom polja od 1,5 T, MR aparat snage 7 T je osetljiviji za otkrivanje CMB ali i kortikalnog mikroinfarkta. [36] Pored navedenog, u sklopu CAA, MR pregled može da prikaže ishemijsku periventrikularnu i duboku subkortikalnu leukoencefalopatiju i kortikalne i subkortikalne reduktivne promene. [37] MR markeri bolesti su ključni i u ranoj detekciji bolesnika kao i u istraživanju novih terapijskih pristupa ovim bolesnicima. [38,39]

Iako je upotreba **pozitronske emisione tomografije (PET)** sa markerima metabolizma amiloida neizbežna asocijacija, oko upotrebe ove metode kod bolesnika sa CAA još uvek postoje kontroverze. Nedavno objavljena studija sa Mejo klinike iz Ročestera, Minesota, SAD, nije

pokazala da amiloid-PET pregled mozga koreliše sa patohistološki potvrđenim regionalnim opterećenjem CAA u korteksu mozga, bar kada se koristi <sup>11C</sup>-Pittsburg jedinjenje B (PIB). [39] Ovo je posebno važno kod diferenciranja slučajeva AB i CAA. Skorašnja metaanaliza preciznosti amiloidnog-PET u dijagnostikovanju pacijenata sa CAA je ukazala da postoji umerena do dobra dijagnostička tačnost u razlikovanju pacijenata sa verovatnom CAA od zdravih ispitanika, sa senzitivnošću i specifičnošću od oko 80%. [39] U ovom trenutku su nam potrebne dodatne velike prospективne studije koje procenjuju korisnost PET u ranom otkrivanju CAA patologije.

**Terapijske opcije i terapijske implikacije CAA**  
Manifestacije i posledice CAA su u ovom trenutku u najvećoj meri nelečive, odnosno ne raspolažemo lekovima koji bi zaustavili ili preokrenuli patološke procese. [41] Zbrinjavanje krvarenja povezanih za CAA je identično standardnom zbrinjavanju ICH. Treba posvetiti posebnu pažnju ukidanju antikoagulantne terapije, sniženju intrakranijalnog pritiska, kao i prevenciji komplikacija. [37] Identifikacija i pravovremeno lečenje klasičnih vaskularnih faktora rizika i modifikacija stila života ka zdravim navikama se, osim što se čine logičnim, zasnivaju na istraživanjima na animalnim modelima, paraleli sa sporadičnom bolešću malih krvnih sudova mozga i studijama koje su se bavile odnosom antihipertenziva i CAA. [42–44] Specifičnog lečenja TFNEs nema, mada postoje mišljenja da se mogu primeniti antiepileptici koji deluju i na širenje talasa kortikalne depolarizacije u migreni, kao što su valproična kiselina, lamotrigin i topiramat. [41] Trenutno nema efikasnog lečenja kognitivnih simptoma CAA. [41] Lečenje CAA povezane sa inflamacijom je specifično i podrazumeva primenu imunosupresivne terapije. [41,45] Visoke doze intravenskih kortikosteroida se obično koriste u početnoj fazi bolesti, sa produženom terapijom oralnim kortikosteroidima, a slučajevi koji ne reaguju su kandidati za primenu ciklofosfamida. [41,45]

Preventivni pristup CAA obuhvata **tretiranje faktora rizika**, što podrazumeva lečenje krv-

nog pritiska, a posebno razmatranje zahteva upotreba statina i antitrombotskih lekova.

**Krvni pritisak.** Nedavne studije podržavaju upotrebu antihipertenzivnih lekova za sprečavanje ponavljanih krvarenja u CAA. PROGRESS studija, koja je ispitivala efekat sniženja krvnog pritiska kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom na prevenciju novih vaskularnih događaja, uključivala je i podgrupu bolesnika sa ICH i verovatnom CAA prema bostonskim kriterijumima. [46] Podgrupa ovih bolesnika koja je dobijala aktivni tretman krvnog pritiska ACE inhibitorom perindoprilom uz diuretic indapamid imala je manje recidiva bilo kog moždanog krvarenja od kontrolne grupe za čak 77%, a hipertenzivnih krvarenja za 46%. [43] Opservaciona kohortna studija osoba koje su doživele ICH ukazala je da je neadekvatna kontrola krvnog pritiska povezana sa povećanim rizikom od lobarnih i nelobarnih recidiva krvarenja, što sugerise da je strožija kontrola krvnog pritiska kod ovih pacijenata od izuzetnog značaja. [44] Međutim, preporučene vrednosti krvnog pritiska za bolesnike sa CAA još nisu definisane i trenutno se ispituju u studijama.

**Uloga statina.** Nakon kliničkog ispitivanja u prevenciji sekundarnog moždanog udara, koje je pokazalo povećan rizik od ICH kod bolesnika na atorvastatinu [47], izražena je zabrinutost stručne javnosti o upotrebi statina kod pacijenata sa ICH anamnezom. [48] Dokazi su u ovom momentu kontradiktorni, jer dok neke studije ukazuju da je upotreba statina povezana sa povećanjem broja mikrokrvarenja, pogotovo lobarne lokalizacije [48–50], sa druge strane postoje autori koji ukazuju na to da je upotreba statina pre ICH povezana sa smanjenjem mortaliteta i invaliditeta u prvih 90 dana. [51] Metaanaliza iz 2012. godine ne samo da nije pokazala povećanje učestalosti ICH kod bolesnika na aktivnom tretmanu statinima u poređenju sa kontrolnom grupom, već je postojalo i smanjenje učestalosti svih uzroka moždanog udara i ukupnog mortaliteta kod onih na statinima. [52] Vering i Banerje zaključuju da se čini razumnim da se statini izbegavaju posle ICH povezane sa

CAA, osim ukoliko ne postoje jasne i ubedljive indikacije za korist od primene ovih lekova prema aktuelnim preporukama, a koje prevazilaze rizik moždanog krvarenja, te ukazuju na potrebu za dodatnim istraživanjem na ovu temu. [37,41]

**Antitrombotski lekovi.** Postojanje cerebralnih mikrokrvarenja je u nekim studijama povezivano sa korišćenjem aspirina, uključujući striktno lobarna mikrokrvarenja. [53–55] Sa druge strane, primena antiagregacionih lekova nudi jasnu korist u prevenciji kardio- i cerebrovaskularne bolesti, te ove lekove treba koristiti i kod bolesnika sa CAA u situacijama kada postoje jasne indikacije kao što je recimo sekundarna prevencija ili nakon koronarnih i drugih procedura. [41] Prema rezultatima RESTART (*REstart or STOp antithrombotics randomised trial*) studije, prospективne randomizovane studije sa preko 500 bolesnika koji su doživeli ICH u toku primene antiagregacionih lekova, ponovno uvođenje ove terapije nije dovelo do povećanja broja ponovljenih moždanih krvarenja. [56] Mnogo veći problem predstavljaju bolesnici sa CAA i indikacijama za primenu antikoagulantne terapije, a naročito oni sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, čija učestalost, kao i CAA, raste sa starijim životnim dobom. [57] Prema nekim studijama, postojanje lobarnih cerebralnih mikrokrvarenja je povezano sa ICH kod bolesnika na varfarinu. [58,59] Metaanaliza je pokazala četvorostruko povećanje rizika krvarenja kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom i atrijalnom fibrilacijom na varfarinu ukoliko na MR mozga postoje mikrokrvarenja, mada ova studija nije mogla da razlikuje rizik kod onih sa lobarnim mikrokrvarenjima u odnosu na druge lokacije. [60] U prvim studijama posvećenim ovom problemu, nakon godinu dana primene NOAK nije dolazilo do povećanja broja cerebralnih mikrokrvarenja kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, dok je primena varfarina bila nezavisan faktor rizika za razvoj novih mikrokrvarenja (HR 10,75; 95% CI 1,22–94,99; p=0,03). [61] Metaanaliza dugoročne primene oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa skorašnjim ishemijskim moždanim udarom i atrijalnom fibrilacijom pokazala je da je pos-

tojanje ≥5 mikrokrvarenja na MR mozga bilo povezano sa višim rizikom za ICH (OR 5,50; 95% CI 2,07–14,66, p=0,001). [62] U skorašnjem revijalnom radu, Kozberg i saradnici ističu da nema objavljene randomizovane studije koja se bavila upotreblom antikoagulanata kod bolesnika sa dijagnostikovanom CAA. [41] Alternativa za pacijente sa atrijalnom fibrilacijom koji su pod većim rizikom od krvarenja je zatvaranje apendiksa leve pretkomore, budući da kod ovih bolesnika preko 90% trombova nastaje upravo na ovom mestu. [41]

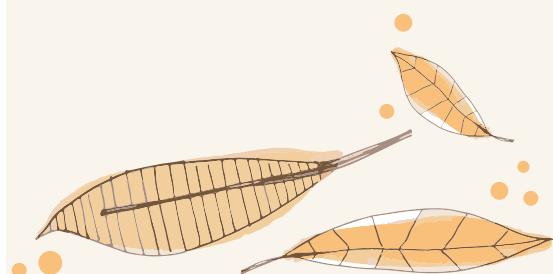
### Nove perspektive

Prepoznavanje MR markera CAA značajno je uticalo na dijagnostikovanje ove bolesti, ali se terapijske strategije uglavnom mogu svesti na strogu kontrolu krvnog pritiska i izbegavanje antikoagulantnih lekova. Postoji evidentna potreba za novijim terapijskim opcijama za slučajeve CAA, koje bi imale za cilj usporavanje ili zaustavljanje progresije bolesti. Aktuelni pristupi se uglavnom bave razvojem strategija za smanjenje nivoa amiloida u mozgu u različitim fazama razvoja bolesti. Takođe postoji potreba za razvojem biomarkera bolesti koji nisu zavisni od neuroimidžinga, s obzirom na njegovu dostupnost i moguće kontraindikacije.

### Literatura

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*. 2010;9:689–701.
- Kuhn J, Sharman T. Cerebral Amyloid Angiopathy. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310565.
- Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, Al-Shahi Salman R, Sudlow CLM. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):901–8. doi: 10.1136/jnnp-2012-303898.
- Puy L, Cordierrier S. Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;17(1):73–82. doi: 10.1684/pnv.2018.0776.
- Greenberg SM, Charidou M. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018; 49(2): 491–497. doi: 10.1161/STROKE-HA.117.016990.
- Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011; 7: 1–9.
- Pinho J, Araújo JM, Costa AS, Silva F, Francisco A, Quintas-Neves M, Soares-Fernandes J, Ferreira C, Oliveira TG. Intracerebral Hemorrhage Recurrence in Patients with and without Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11(1):15–21. doi: 10.1159/000513503.
- Sharma R, Dearaujo S, Infeld B, O'Sullivan R, Gerraty RP. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinicoradiological features and mimics. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018; 62 (4): 451–463. doi: 10.1111/1754-9485.12726.
- Carmena-Iragui M, Vidal L, Lleó A, Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Dev Neurobiol* 2019;79(7):716–737. doi: 10.1002/dneu.22709.
- Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHB, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021 May 31. doi: 10.1002/dlz.12366.
- Ferreiro JA, Anschanter LE, Vinters HV. Stroke related to cerebral amyloid angiopathy: the significance of systemic vascular disease. *J Neurol*. 1989; 236:267.
- Broderick J, Brott T, Tomasic T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminished importance of hypertension. *Stroke*. 1993; 24:49.
- Arima H, Tzouris C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010; 41:394.
- Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO: Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angi-

- opathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2008; 18: 253-266. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x.
15. Herzog MC, Van Nostrand WE, Jucker M: Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol.* 2006; 16:40-54. doi: 10.1111/j.1750-3639.2006.tb0560.x.
16. Love S, Miner S, Palmer J, Chalmers K, Kehoe P: Insights into the pathogenesis and pathophysiology of cerebral amyloid angiopathy. *Front Biosci.* 2009; 14: 4778-4792. doi: 10.2741/3567.
17. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J: Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 115-130. doi: 10.1007/s00401-009-0501-8.
18. Tian J, Shi J, Smallman R, Iwatsubo T, Mann D: Relationships in Alzheimer's disease between the extent of Ab deposition in cerebral blood vessel walls, as cerebral amyloid angiopathy, and the amount of cerebrovascular smooth muscle cells and collagen. *Neuropathol Appl Neuropatol.* 2006; 32: 332-40.
19. Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, Bedell GS, Holtzman DM, Deane R, Zlokovic BV: Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27: 909-918.
20. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, Yates PA, Boulos G, Na HK, Pasi M, Biffi A, Choi YL, Chong JR, Wahlstein LO, Clifford JR, Chen C, Gurrol ME, Goldstein JN, Da NL, Barkhof F, Seo SW, Rosand J, Greenberg SM, Viswanathan A: APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology.* 2019 Jul 23;93(4):e358-e371.
21. Jonathan R, Greenberg SM: Cerebral amyloid angiopathy. *The Neurologist.* 2000; 6(6):315-325.
22. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, Greenberg SM: Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 2005; 58(3):459-62. doi: 10.1002/ana.20596.
23. Boulouis G, Charidimou A, Pasi M, Roosgaapboomsip D, Xiong L, Auriel E, van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Ayres A, Vashkevich A, Schwab KM, Rosand J, Goldstein JN, Gurrol ME, Greenberg SM, Viswanathan A: Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers. *J Neurol Sci.* 2017; 380:64-67. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.015.
24. Planton M, Raposo N, Albucher J-F, Pariente J: Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment: The search for a specific neuropsychological pattern. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173(9):562-565. doi: 10.1016/j.neuro.2017.09.006.
25. Topcuoglu MA, Saka E, Silverman SB, Schwamm LH, Singhal AB: Recurrence of Deficits After StrokeClinical and Imaging Phenotype, Triggers, and Risk Factors. *JAMA Neurol.* 2017; 74(9):1048-1055. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1668.
26. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM: Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurological Episodes. *Neurology.* 2021; 97(5):231-238. doi: 10.1212/WNL.00000000000012234.
27. Caetano A, Ladeira F, Barbosa R, Calado S, Viana-Baptista M: Cerebral amyloid angiopathy - The modified Boston criteria in clinical practice. *J Neurol Sci.* 2018; 384:55-57. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.021.
28. Linn J, Halpin A, Demerjian P, Ruheand J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM: Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010; 74(17):1346-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
29. Shah F, Yazdani S, Yanson M, Nazir T: Cerebral amyloid angiopathy: an underdiagnosed cause of recurrent neurological symptoms. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(4):e235949. doi: 10.1136/bcr-2020-235949.
30. Chavališ BK: Cerebral amyloid angiopathy and related inflammatory disorders. *J Neurol Sci.* 2021; 424:17425. doi: 10.1016/j.jns.2021.117425.
31. Auriel E, Charidimou A, Gurrol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Boulouis G, Piazza F, DiFrancesco JC, Frosch MP, Pontes-Neto OV, Shoamanesh A, Reijmer Y, Vashkevich A, Ayres AM, Schwab KM, Viswanathan A, Greenberg SM: Validation of Clinicaloradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol.* 2016; 73(2):197-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078.
32. Weber SA, Patel RK, Lutsep HL: Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Exper Rev Neurother.* 2018; 18(6):503-513. doi: 10.1080/14737175.2018.1480938.
33. Miller JH, Wardlaw JM, Lammie GA: Intracerebral haemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: CT features with pathological correlation. *Clinical Radiology.* 1999; 54:422-9.
34. Samarasekera N, Rodrigues MA, Toh PS, Al-Shahi Salman R: Imaging features of intracerebral hemorrhage with cerebral amyloid angiopathy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(10):e0187386. doi: 10.1371/journal.pone.0187386.
35. Chen SJ, Tsai HH, Tsai LK, Tang SC, Lee BC, Liu HM, Yen RF, Jeng JS: Advances in cerebral amyloid angiopathy imaging. *The Adv Neurol Disord.* 2019; 12:1756286419844113.
36. Greenberg SM, Vernooy MW, Cordonnier C, et al: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurology.* 2009; 8:165-74.
37. Werring D, Banerjee G: Cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage. *ACNR.* 2016; 16(2):8-12.
38. Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Jan Biessels G, van Buchem M, Cordonnier C, Lee J-M, Montaner J, Schneider JA, Smith EE, Vernooy M, Werring DJ: Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2014; 13(4):419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1.
39. McCarter S, Lesnick TG, Lowe V, Mielke MM, MHS EC, Rabenstein AA, Przybelski SA, Botha H, Jones DT, Ramanan VK, Jack CR, Petersen RC, Knopoff D, Boeve BF, Murray ME, Dickson DW, Vemuri P, Kantarci K, Reichard RR, Graff-Radford J: Cerebral Amyloid Angiopathy Pathology and Its Association With Amyloid-beta PET Signal. *Neurology.* 2021 Sep 9:10.1212/WNL.00000000000012770. doi: 10.1212/WNL.00000000000012770.
40. Charidimou A, Farid K, Baron JC: Amyloid-PET in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A diagnostic accuracy meta-analysis. *Neurology.* 2017; 89:1490-98.
41. Kozberg MG, Perosa V, Gurrol ME, van Veluw SJ: A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* 2021; 16(4):356-369. doi: 10.1177/1747493020974464.
42. Inoue Y, Ando Y, Misumi Y, Ueda M: Current Management and Therapeutic Strategies for Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):3869. doi: 10.3390/ijms22083869.
43. Arima H, Izquierdo C, Anderson C, et al: Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: The PROGRESS trial. *Stroke.* 2010; 41:394-6.
44. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al: Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Sep; 314(9):904-12.
45. Wu JJ, Yao M, Ni J: Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. *Chin Med J (Engl).* 2021 Feb 23; 134(6):646-654. doi: 10.1097/CM9.0000000000001427.
46. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358:1033-41.
47. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355:549-59.
48. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, et al: Statin use following intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 2011; 68:573-9.
49. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S: Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke.* 2014; 45:1492-4.
50. Haussen DC, Henninger N, Kumar S, Selim M, Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012; 43:677-2681.
51. Biffi A, Devan WI, Anderson CD, et al: Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2011; 76:1581-88.
52. McKinney JS, Kotsis JW: Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012; 43:2149-56.
53. Vernooy MW, Haag MD, van der Lugt A, et al: Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol.* 2009; 66:714-20.
54. Biffi A, Halpin A, Towne A, et al: Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010; 75:693-8.
55. Wong KS, Mok V, Lam WW, et al: Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features. *Neurology.* 2000; 54: 2298-23.
56. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sanderson PAG, Sudlow CLM, Wardle JM, Whitley WN, Murray GD, Stephen J, Rodriguez A, Lewis S, Werring DJ, White PM, RESTART Collaboration: Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 Sep 3: doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2956. Online ahead of print.
57. Seiffge DJ, Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Hostettler IC, Houlden H, Shakeshaft C, Cohen H, Youssi TA, Al-Shahi Salman R, Lip G, Brown MM, Muir K, Jäger HR, Werring DJ: Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anti-coagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92(8):805-814. doi: 10.1136/jnnp-2020-325299.
58. Van Etten ES, Auriel E, Haley KE, et al: Incidence of symptomatic hemorrhage in patient with lobar microbleeds. *Stroke.* 2014; 45:2280-85.
59. Lee S-H, Ryu W-S, Roh J-K: Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2009; 72:171-6.
60. Charidimou A, Boulous G, Shams S, et al for the International META-MICROBLEEDS Initiative: Intracerebral haemorrhage risk in microbleed-positive ischaemic stroke patients with atrial fibrillation: Preliminary meta-analysis of cohorts and anti-coagulation decision schema. *J Neurol Sci.* 2017; 378:102-9.
61. Saito T, Kawamura Y, Saito N, Kano K, Takahashi K, Asanome A, Sawada J, Katayama T, Hasebe N: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(6):1373-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018.
62. Charidimou A, Karayannis C, Song T-J, et al: Brain microbleeds, anti-coagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology.* 2017; 89:2317-26.



## GRANIČNA OBLAST

### Neurolisterioza

**Autori:** Nataša Nikolić<sup>1</sup>, Vanja Radišić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za infektivne i tropске bolesti UKCS, Beograd

<sup>2</sup> Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

### Sažetak

*Listeria monocytogenes*, Gram pozitivna, asporogena, fakultativno intracelularna bakterija je značajan, ali često neprepoznat uzročnik infekcija centralnog nervnog sistema (CNS). Iako se infekcije *L. monocytogenes* vezuju za imuno-kompromitovane pacijente, infekcija CNS je najčešće forma listerioze kod inače zdravih. Neurolisterioza se manifestuje kroz nekoliko kliničkih sindroma, od kojih su meningitis i meningoencefalitis najučestaliji (70-97%), dok se romben-encefalitis i apscesi u moždanom parenhimu redje javljaju. Predisponirajući faktori za razvoj invazivne listerioze su starija životna dob, stanja primarne i sekundarne imunodeficiencije i hronične bolesti poput *diabetes mellitus-a* i ciroze jetre. Letalitet neurolisterioze je visok i dostiže 30%, a išod bolesti umnogome zavisi od ranog postavljanja sumnje na dijagnozu i promptnog započinjanja antibiotske terapije visokim dozama ampicilina. Svest o tome da je *L. monocytogenes* četvrti najčešći uzročnik meningitisa u opštoj populaciji i drugi najčešći kod pacijenata starijih od 60 godina trebalo bi da podstakne lekare da posumnjuju na ovaj uzročnik, te da brzo započnu sa adekvatnim antibiotičkim tretmanom, što bi dovelo do uspešnijeg lečenja u budućnosti.

### Uvod

Među bakterijama koje izazivaju infekciju centralnog nervnog sistema (CNS), *Listeria monocytogenes* je jedna od najsmrtonosnijih. [1] Ova Gram pozitivna, asporogena, fakultativno intracelularna bakterija prvi put je izolovana iz likvora vojnika koji je preminuo od posledi-

ca meningitisa 1918. godine, a prvi izveštaj o ovom slučaju objavili su 1921. Dumon i saradnici. [2] Međutim, tek sredinom 20. veka, sa promenama u ishrani i početkom primene imunosupresivne terapije, je listerioza prepoznata kao značajna humana infekcija. [3]

Danas se zna da je listerioza zootona, da se javlja kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini, te da je najčešći put prenosa zaražena hrana. [3] Prva epidemija listerioze povezana sa upotrebljom zaražene hrane potvrđena je u Kanadi 1980. i 1981. godine, kao posledica upotrebe kiselog kupusa. [3] Kasnije prepoznata zarišta su izbjigala zbog upotrebe inficiranog pasterizovanog i nepasterizovanog sira, pasterizovanog mleka, raznog voća i povrća, kao i više vrsta mesa. [4-12] Najskorija epidemija, sa oko 900 potvrđenih slučajeva i 200 preminulih, zabeležena je u Južnoj Africi 2017. i 2018. godine. [13] Listerioza pokazuje sezonsku varijaciju, sa češćim javljanjem tokom toplijih meseci, u proleće i leto, što se pripisuje upotrebi rizične hrane tokom ovog perioda godine. [14] *L. monocytogenes* ima izražen tropizam za centralni nervni sistem i placentu.

Procenjuje se da su čak 1 do 5% zaposlenih u mesoprerađivačkoj industriji asimptomatski nosioci *L. monocytogenes*. [16] Stvaran broj asimptomatskih nosilaca, kao i njihovu ulogu u putu zaražavanja, teško je proceniti, s obzirom da se *L. monocytogenes* teško izoluje iz uzoraka stolice. [16] Populacija u riziku od oboljevanja su naročito ekstremne starosne grupe: starija populacija sa jedne strane, sa prosečnom starošću inficiranih preko 60 godina, a sa druge strane deca, posebno novorođenčad. [17-19]

Manifestacije listerioze su brojne: kod 50% inficiranih javlja se septikemija, infekcija CNS u 20-25 %, dok se transmisija sa inficirane majke na dete dešava u 10-15% trudnoća. [20,21] Iako se listerioza smatra retkom bolešću (0,1 do 10 slučajeva na milion stanovnika), ima veoma visok letalitet od 16,6% [20,21], a letalitet neurolisterioze je još veći i dostiže do 30%, čak i kod pravovremeno postavljene dijagnoze i započe-

te terapije. [21] U opštoj populaciji, *L. monocytogenes* predstavlja jedan od četiri najčešća izazivača bakterijskog meningitisa, a u populaciji preko 60 godina nalazi se na drugom mestu. [22] Predisponirajući faktori za razvoj invazivne listerioze su starija životna dob, stanja primarne i sekundarne imunodeficijencije i hronične bolesti poput *diabetes mellitus*-a i ciroze jetre. [21,22] Istraživanja pokazuju da 75–86% pacijenata sa kliničkim manifestacijama listerioze ima jedan ili više komorbiditeta, dok oko 25% pacijenata nema pridružene bolesti. [23]

Najčešće manifestacije neurolisterioze su meningitis i meningoencefalitis (70–97%), dok se rombencefalitis i apsesi u moždanom parenhima redje javljaju. [23] Hronične, subakutne i rekurentne infekcije CNS takođe su opisane u literaturi. [23] Subakutne i hronične infekcije se manifestuju glavoboljom, kognitivnim promenama i simptomima i znacima povišenog intrakranijalnog pritiska. [24] Rekurentne infekcije se najčešće sreću kod imunokompromitovanih pacijenata ili u slučajevima neadekvatne prime-ne terapije. [23]

#### **Patogeneza infekcije**

Najčešći put infekcije je preko gastrointestinalnog trakta, ali su takođe zabeleženi retki slučajevi invazije preko kože i kornee. [25] Zbog svoje sposobnosti za fakultativno intracelularni život, *L. monocytogenes* izbegava lokalni imunski odgovor gastrointestinalnog trakta invazijom mukoze, bez narušavanja njenog integriteta. [25] Simptomi gastroenteritisa se mogu javiti u inicijalnoj fazi infekcije, ali oni nisu česti i ova faza bolesti uglavnom prolazi asimptomatski. [25,26] Simptomi poput mučnine, povraćanja i dijareje su češći u grupi imunokompetentnih pacijenata i javljaju se u oko 3% slučajeva. Ova razlika u javljanju gastrointestinalne simptomatologije se pripisuje jačem imunskom odgovoru imunokompetentnih. [25,26] Inkubacioni period za invazivnu formu bolesti nije potpuno jasno utvrđen, ali zabeleženo je da može da iznosi od 11 do 90 dana, u proseku oko 31 dan. [25] Nakon prodora kroz mukozu, bakterija portalnom cirkulacijom biva transportovana u jetru,

gde se odigrava hepatična faza bolesti. [25,26] Nakon sekvestracije u jetri i slezini, *L. monocytogenes* se razmnožava intracelularno u makrofagima i hepatocitima. Dejstvom polimorfonukleara dolazi do lize hepatocita, stvaranja zona nekroze i izlaska bakterija u cirkulaciju, što dovodi do perzistentne bakterijemije, koja omogućava dalji prodor *L. monocytogenes* u CNS. Ovo je najčešće prva simptomatska faza bolesti. [25–27] Simptomi variraju od blagih do fatalnih. Tokom faze bakterijemije, *L. monocytogenes* može biti diseminovana u mnoga tkiva i organe, što rezultuje kliničkim manifestnim znacima njihove zahvaćenosti. [26] Međutim, u adultnoj populaciji najčešće biva zahvaćen CNS. [27] Razlog za izražen tropizam *L. monocytogenes* za CNS nije u potpunosti razjašnjen. Mechanizam prodora u CNS može biti direktna bakterijska invazija endotelijalnih ćelija, ali i transport bakterija kroz hematoencefalnu barijeru unutar cirkulišućih leukocita. [25] Još jedan mehanizam prodora *L. monocytogenes* u CNS je retrogradna intraaksonalna migracija. Naime, *L. monocytogenes* može da prodre u mozak migrirajući duž kranijalnih nerava – V, VII, IX, X i XII, koji svi inervišu orofarinaks. [28] *L. monocytogenes*, kao i neke druge bakterije, ima sposobnosti ushodne regulacije athezionih molekula na površini ćelije, što ima proinflamatorna dejstva. [29]

#### **Meningitis i meningoencefalitis**

Listeriozni meningitis se najčešće javlja kod novorođenčadi, sa incidencijom od 9,2 na 100 000, dok je u adultnoj populaciji oboljevanje vezano za stariju životnu dob. [22] U grupi pacijenata preko 60 godina starosti, incidencija je 0,6 na 100 000, a kod odraslih između 30 i 59 godina 0,1 na 100 000. [2] Faktori domaćina kao što su starost, prisutni komorbiditeti i stanje imunosupresije predstavljaju značajne faktore rizika za oboljevanje i nepovoljan ishod bolesti [19,23]. U populaciji prethodno zdravih pacijenata, neurolisterioza predstavlja najčešću formu bolesti. [19] Povišena telesna temperatura se javlja kod gotovo svih pacijenata, a kod oko 20% pacijenata traje duže od nedelju dana. [17] Subakutna prezentacija javlja se kod oko 60% pacijenata, naj-

češće je duža od 24h, a može da traje i duže od nekoliko dana, pa diferencijalno dijagnostički može da imponuje kao tuberkulozni meningitis. [25] Glavobolja, kao nespecifični simptom, prisutna je kod ¾ pacijenata sa zahvaćenošću CNS. [30,17] Pozitivni meningealni znaci, koji su karakteristični za bakterijske meningitise druge etiologije, kod listerioznog meningitisa nisu deo obavezne kliničke slike. [30] Prema istraživanjima, pozitivni meningealni znaci se javljaju kod oko 60% prethodno zdravih pacijenata, dok su kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji prisutni u oko 20% slučajeva. [30] Na povišenu telesnu temperaturu se najčešće nadovezuje poremećaj svesti, koji može da varira od blage konfuznosti, preko letargije do kome. [19] Svest je u potpunosti očuvana kod samo 25% pacijenata. [19] Fokalni neurološki deficit, kao i kod meningitisa druge etiologije, javlja se retko i ukoliko je prisutan, najčešće nastaje kao posledica povišenog intrakranijalnog pritiska, te je zbog toga opravdano očekivati da prvi fokalni znak bude lezija *n. abducens*. [19] Oko 30% pacijenata će u toku bolesti razviti epileptični napad, i to najčešće generalizovani, dok se fokalni napadi javljaju u 10% slučajeva. [19] Pojava epileptičnih napada je povezana sa većom stopom mortaliteta i može da ukazuje na ekstenzivnu zahvaćenost CNS infektivnim procesom. [19] Ataksija, tremor i mioklonus mogu se javiti kod oko 15–20% bolesnika. [31–33]

Laboratorijske analize periferne krvi su nespecifične, a leukocitoza, sa neutrofilnom predominacijom, ali sa istovremeno povišenim i monocitima i limfocitima može biti prisutna. [19,30] U slučaju sumnje na meningitis, lumbalna punkcija i analiza likvora predstavljaju obavezan deo dijagnostičkog algoritma. U citobihemiskom nalazu likvora kod ¾ pacijenata sreće se pleocitoza, sa neutrofilnom predominacijom, dok je hiperproteinorahija prisutna u oko 50% slučajeva. [30] Glikorahija je najčešće uredna, a pojava hipoglikorahije je povezana sa lošjom prognozom. [19,30] Definitivna potvrda dijagnoze je izolacija mikroorganizma iz kulture likvora i krvi. Bakteriološka kultura likvora je pozitivna u oko 80% slučajeva, a hemokultura u oko 50–75%.

[23,25,28] Serološke analize nemaju značaja u dijagnostici invazivne listerioze. Metodom lančane reakcije polimerizacije (*polymerase chain reaction* – PCR) moguća je detekcija DNK *L. monocytogenes* u likvoru. *Real-time PCR* cerebrospinalne tečnosti za hly gen koji kodira listeriolizin O pokazao se korisnim u dijagnostici neurolisterioze, čak i u nekim slučajevima u kojima je kultura likvora ostala sterilna, ali ovi testovi još uvek nisu komercijalno dostupni. [34]

Neurovizualizacione metode kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR endokranijuma) ne pokazuju specifične radiološke karakteristike, međutim, mogu poslužiti kako bi se druga etiologija bolesti isključila. Na CT snimku glave nalaz je normalan ili se mogu uočiti znaci hidrocefalusa, bez fokalnih strukturnih promena moždanog parenhima. [19,35]

Antibiotsku terapiju izbora predstavlja ampicilin u dozi od 2g na 4h. [30] Uzvsi u obzir zahvaćenost meningea inflamatornim procesom, terapijska koncentracija leka u cerebrospinalnoj tečnosti brzo se postiže. U brojnim istraživanjima gentamicin je upotrebljavan kao adjuvantni terapeutik. [19,23,25]

Aktuelno, prema većini autora, savetuje se dodatak gentamicina ampicilinu u svim slučajevima neurolisterioze i endokarditisa, najviše do dve nedelje ili do pojave kliničkog poboljšanja. [25,36,37] Međutim, s obzirom na malu penetrantnost aminoglikozida kroz krvno-moždanu barijeru, intravenska administracija leka primećuje se retko, uglavnom u slučajevima u kojima se ne postiže kliničko poboljšanje na primenu ampicilina. Iako je potencijalni metod izbora, nema dovoljno podataka o intratekalnoj primeni gentamicina. Od ostalih beta laktamskih antibiotika meropenem je lek izbora, ali je zabeležen i neuspeli prilikom lečenja ovim antibiotikom. [25,36] Treba naglasiti da cefalosporini ne deluju na *L. monocytogenes*. U slučajevima gde postoji alergija na penicilin, lek izbora je trimetoprim-sulfametoksazol. [25,36,37] Antibotska terapija treba da traje tri nedelje

kod imunokompetentnih, a tri-četiri nedelje kod imunokompromitovanih pacijenata. [25,35, 36] Deksametazon, čija primena nalazi mesto u lečenju bakterijskih meningitisa druge etiologije, kod meningitisa izazvanog *L. monocytogenes* nema značaja i potrebno ga je obustaviti po utvrđivanju etiologije bolesti, ukoliko je inicijalno ordiniran u okviru empirijske terapije bakterijske neuroinfekcije. [36,37]

Ishod bolesti umnogome zavisi od pravovremenog započinjanja terapije, a postavljanje sumnje na listeriozni meningitis i započinjanje terapije pre nego što bolest uznapreduje poboljšava preživljavanje. [25] U preantibiotskoj eri, smrtnost od ove bolesti iznosila je 66%, a danas, uprkos primeni antibiotika, smrtnost ostaje visoka i kreće se između 20 do 30%. [19,23] Mortalitet je niži u grupi prethodno zdravih pacijenata i iznosi manje od 20%. [19,23,14] Kod oko 10% preživelih pacijenata zaostaje neurološki deficit, koji se posle rezolucije inflamatornog procesa može u potpunosti povući. [19]

### Rombencefalitis

Jedna od manifestacija neurolisterioze je encefalitis kod koga je zapaljeni proces lokalizovan u moždanom stablu – *rhombencephalitis*. Prvi put je u literaturi opisan od strane Eka i saradnika 1957. godine kroz seriju od 11 slučajeva fatalne infekcije CNS, i tada je nazvan *Encephalomyelitis listerica apostematosa*, dok je termin *rhombencephalitis* u literaturu uveden sedam godina kasnije, od strane Dafija i saradnika. [38,39] Rombencefalitis je redak i javlja se u 1 do 24% slučajeva infekcija CNS izazvanih *L. monocytogenes*. [40] Dok se kod drugih infekcija *L. monocytogenes* u adultnoj populaciji uočava predominacija muškaraca, rombencefalitis se javlja istom učestalošću kod oba pola. [40] Iako su meningitis i mengoencefalitis forme neurolisterioze koje se prevashodno javljaju kod imunokompromitovanih, rombencefalitis se češće sreće kod prethodno zdravih pacijenata. [40]

Klinička slika listerioznog rombencefalitisa uglavnom protiče kroz dve faze. Prvi stadijum

je prodromalni i za njega su karakteristični nespecifični simptomi kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje i povišena telesna temperatura. Dezorientacija, opšta slabost, malaksalost i nestabilnost se takođe mogu javiti. Ovaj stadijum prosečno traje oko četiri dana, ali su u literaturi opisani slučajevi od 0 do 16 dana. [40] Nakon prodromalnog stadijuma javlaju se fokalni simptomi i znaci karakteristični za afekciju moždanog stabla. Kod više od 2/3 pacijenata razvija se febrilnost sa telesnom temperaturom preko 38°C. [40] Meningealni znaci su odsutni u oko 50% slučajeva, a većina pacijenata je urednog mentalnog statusa. Simptomi zahvaćenosti moždanog stabla, naročito medule oblongate i ponsa, ubrzo dominiraju kliničkom slikom i javljaju se kod 2/3 pacijenata. Prvi simptom koji se javlja i prisutan je kod oko 78% slučajeva je jednostrana periferna paraliza n. *facialis-a*, a zatim se nadovezuje jednostrana descedentna paraliza drugih kranijalnih nerava i istostrana zahvaćenost kortikospinalnog i spinotalamičkog puta. [41] Simptomi poput disfagije, dizartrije, vertiga i hemiataksije se takođe mogu sresti. U pojedinačnim slučajevima mogu se sresti i simptomi zahvaćenosti mezencefalona. Najteža komplikacija rombencefalitisa je respiratorna insuficijencija, koja se javlja kao posledica zahvaćenosti produžene moždine ili nastaje sekundarno u okviru aspiracione pneumonije zbog disfagije. Ova komplikacija se sreće u oko 41% slučajeva. [40]

Definitivna potvrda dijagnoze listerioznog rombencefalitisa je izolacija ove Gram pozitivne bakterije u kulturi likvora. Međutim, citobiohemski pregled likvora je nespecifičan. Za razliku od meningitisa, gde se uočava granulocitna predominacija, kod rombencefalitisa dominiraju limfociti i monociti, što može navesti lekara da pogrešno posumnja da se radi o virusnoj infekciji. Pleocitoza nije obavezan nalaz i odsutna je u oko 21% slučajeva. Hiperproteinorahija, sa ukupnim proteinima iznad 1g/L, uočava se u oko 85% slučajeva, dok glikorahija najčešće ostaje u fiziološkom opsegu, a hipoglikorahija se sreće tek kod oko 1/5 pacijenata. [40] Magnetna rezonanca predstavlja metodu izbora

za vizualizaciju promena u moždanom stablu. Nakon 48h od nastanka simptoma koji ukazuju na zahvaćenost moždanog stabla, na NMR endokranijuma se mogu uočiti T2 hiperintenzne promene, sa blago hipointenznim promenama na T1 sekvenci, bez postkontrastnog pojačanja signala.

Antibiotička terapija izbora za rombencefalitis, kao i za druge infekcije izazvane *L. monocytogenes*, je ampicilin. [40] Nekoliko studija je ispitivalo sinergističko delovanje ampicilina i gentamicina, međutim, nije uočen porast efikasnosti terapije. U slučajevima kada postoji hipersenativnost na penicilinske antibiotike, lek izbora je trimetoprim-sulfametoksazol. [40] Stopa preživljavanja je oko 70% i pored pravovremeno postavljenе dijagnoze i adekvatne terapije, dok je nelečeni rombencefalitis fatalan. [40] Intratekalna primena antibiotika predstavlja moguću metodu izbora kod pacijenta koji imaju progresiju bolesti i pored adekvatnog antibiotskog tretmana.

### Cerebritis i moždani apses

Godine 1969. u literaturi je objavljen slučaj pacijentkinje koja je imala brojne moždane mikroapscese izazvane *L. monocytogenes*, bez zahvaćenosti moždanih ovojnica. [42] Kasnije je ovo oboljenje prepoznato kao fokalna infekcija CNS, sa svojom ranom fazom cerebritisa na koju se nadovezuje formiranje moždanog apsesa. [43,44] Ova manifestacija neurolisterioze je retka i javlja se u 1 do 10% svih infekcija *L. monocytogenes*. Zajednički predisponirajući faktor za sve opisane slučajeve cerebritisa je imunosupresija, a prvi opisani slučajevi su kod pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su u vreme infekcije bili na terapiji prednizonom i azatioprinom. [45] Starost pacijenta nije faktor rizika za cerebritis, a uočeno je da je ova forma bolesti češća kod muškog pola, sa odnosom 6:1. [46]

Klinička slika se razvija brzo, a razvoju simptoma od strane CNS kod 60% slučajeva prethodi povišena telesna temperatura. Frontalna glavobolja i febrilnost su najčešće prvi simptomi, na koje

se nadovezuje fokalni neurološki deficit, dok su simptomi meningealne iritacije i meningealni znaci odsutni. [46,47] Najčešća lokализacija inflamatornog procesa je subkortikalno u frontalnom i parietalnom režnju, kao i u bazalnim ganglijama. [44,45,47,48] Klinička prezentacija zavisi od lokalizacije inflamatornog procesa, a kontralateralna hemipareza je najčešće opisavana u literaturi. [44] Epileptični napadi se retko javljaju kao deo kliničke slike cerebritisa [49] Ukoliko se dijagnoza ne postavi pravovremeno i ne započne se sa terapijom, bolest progredira do razvoja letargije, poremećaja stanja svesti i kome.

Pleocitoza sa neutrofilnom predominacijom i hiperproteinorahija, uz urednu glikorahiju, su deo citobiohemiskog nalaza likvora. Ovakav nalaz ukazuje na često udruženo javljanje meningitisa i cerebritisa. [50] *L. monocytogenes* se uglavnom ne može izolovati iz likvora pacijenata sa cerebritisom, ali se često može izolovati iz hemokultura. Sukcesivni CT ili NMR endokranijuma predstavlja metodu izbora za vizualizaciju promena. Inicijalno i oko desetog dana bolesti, na CT mozga se uočava hipodenzitet bez periferognog pojačanja, dok se tek oko dvadesetog dana bolesti može uočiti prstenasto pojačanje signala karakteristično za formiranja kapsule apsesa. [51] Smatra se da je prolongirana faza cerebritisa posledica imunosupresije.

Retka ali moguća prezentacija neurolisterioze su i multifokalni moždani apsesi. [51] Izbor antibiotičke terapije isti je kao i za druge oblike neurolisterioze. [52] Smrtnost je visoka, i u slučajevima nelečene infekcije dostiže 50%, dok adekvatna antibiotička terapija smanjuje smrtnost na 40%. [52]

Antibiotička terapija *L. monocytogenes* rombencefalitisa, cerebritisa i moždanih apsesa potrebljano je da traje bar šest nedelja a nekada i duže, uz praćenje serijskim snimanjima NMR. [25]

### Spinalne manifestacije neurolisterioze

Iako deo CNS, kičmena moždina uglavnom biva pošteđena infekcija *L. monocytogenes*. Me-

đutim, sporadični slučajevi listerioznog mijelitisa su opisani u literaturi. Pfadenhauer i Rosmanit su 1995. objavili dva slučaja spinalnih komplikacija listerioznog meningoencefalitisa. [53] Jedan slučaj je bio pacijent starosti 73 godine, sa istorijom zloupotrebe alkohola i cirozom jetre, čije su tegobe počele slabоšću desne noge i retencijom urina, da bi se zatim nadovezala povišena telesna temperatura, poremećaj stanja svesti i pozitivni meningealni znaci, a neurološki deficit progredirao do teške flakcidne parapareze. Na NMR pregledu kičmene moždine opisan je intramedularni apses, a iz kulture likvora izolovana je *L. monocytogenes*. Na primenu antibiotske terapije ampicilinom mentalno stanje pacijenta je oporavljen, dok su parapareza i sfinkterijalna disfunkcija zaostale, a nakon inicijalno flakcidne faze, na donjim ekstremitetima se razvio bolni spasticitet.

Drugi slučaj je bio slučaj pedesetpetogodišnjeg barmena, koji je takođe patio od dugogodišnje zloupotrebe alkohola i koji je hospitalizovan zbog psihomotorne usporenosti, povišene telesne temperature, dijareje i blage slabosti leve noge. U ponavljanim neurološkim nalazima održavala se progresija parapareze sa poremećajem kontrole mokrenja i bilateralno pozitivnim znakom Babinskog. Nakon postavljanja dijagnoze i antibiotskog tretmana, pacijent je otpušten iz bolnice, oporavljen, sa blagom disfunkcijom mokraćne bešike. Međutim, nakon osam meseci pacijent je ponovo hospitalizovan zbog umerene spastične parapareze sa bilateralnim Babinskim, a NMR pregled kičme je ukazao na arahnoidopatiju na nivou torakalne kičme (T3-T7). Kendal i saradnici su opisali slučaj žene sa spinalnim intramedularnim apsesom u torakalnoj regiji (Th4-Th8) izazvanim *L. monocytogenes*, a Morison i saradnici su opisali slučaj fatalnog intramedularnog apsesa na nivou vratne kičme kod prethodno zdravog muškarca starosti 32 godine. [54,55]

Hronični spinalni arahnoiditis je poznata kasna sekvela bakterijskih meningitisa, a opisan je i nakon infekcije *L. monocytogenes*. Iako su predloženi brojni terapijski modaliteti, od kojih su

neki uključivali i hiruršku resekciju athezija, nije dan nije doveo do značajnog uspeha. Ukoliko se spinalne komplikacije javе u akutnoj fazi bakterijskog meningitisa, neophodno je posumnjati na *L. monocytogenes*, radi započinjanja pravovremenog tretmana, kako bi se sprečile dugotrajne posledice.

## Zaključak

Značaj *L. monocytogenes* kao izazivača infekcije CNS je velik, naročito zbog toga što promptno postavljanje dijagnoze i započinjanje antibiotskog tretmana umnogome određuju ishod bolesti. Iako se listerioza vezuje pre svega za imunokompromitovane pacijente, ne sme se zaboraviti da je zahvatanje CNS najčešća manifestacija infekcije *L. monocytogenes* kod prethodno zdravih. Svest o tome da je *L. monocytogenes* četvrti najčešći uzročnik meningitisa u opštjoj populaciji trebalo bi da sugerise lekarima da posumnjuju na ovaj uzročnik, te da brzo započnu sa adekvatnim antibiotskim tretmanom, što bi dovelo do uspešnijeg lečenja u budućnosti.

## Literatura

- Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence*, 2012;3(2):213–221.
- Dumont J, Cotoni L. Bacille semblable au bacille du rouget du porc rencontré dans le liquide céphalorachidien d'un méningite. *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 1921;35:625–33.
- Schleich WF 3rd, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, Hightower AW, Johnson SE, King SH, Nicholls ES, Braome CV. Epidemic listeriosis—evidence for transmission by food. *N Engl J Med*. 1983;308(4):203–6.
- Büla CJ, Bille J, Glaser MP. An epidemic of food-borne listeriosis in western Switzerland: description of 57 cases involving adults. *Clin Infect Dis* 1995;20:66–72.
- Carrique-Mas JJ, Hökeberg I, Andersson Y, Arneborn M, Tham W, Danielsson-Tham ML, et al. Febrile gastroenteritis after eating on-farm manufactured fresh cheese—an outbreak of listeriosis? *Epidemiol Infect*. 2003;130:79–86.
- Jackson KA, Biggersstaff M, Tobin-D'Angelo M, Sweat D, Klos R, Nosari J, et al. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* associated with Mexican-style cheese made from pasteurized milk among pregnant, Hispanic women. *J Food Prot*. 2011; 74:949–953.
- Heiman KE, Garaldo VB, Gronostaj M, Jackson KA, Beam S, Joseph L, Sapeu A, et al. Multistate outbreak of listeriosis caused by imported cheese and evidence of cross-contamination of other cheeses, USA, 2012. *Epidemiol Infect*. 2016;144:2698–2708.
- Fleming DW, Cochli SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, et al. Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *N Engl J Med*. 1985;312:404–407.
- Dalton CB, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM, et al. An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med*. 1997;336:100–105.
- Lytykäinen O, Autio T, Maijala R, Ruutu P, Honkanen-Buzalski T, Miettinen M, Hatakka M, et al. An outbreak of *Listeria monocytogenes* serotype 3a infections from butter in Finland. *J Infect Dis*. 2000;181:1838–1841.
- Angelo KM, Conrad AR, Sapeu A, Dragoo H, West N, Sorenson A, et al. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* infections linked to whole apples used in commercially produced, prepackaged caramel apples: United States, 2014–2015. *Epidemiol Infect*. 2017;145:848–856.
- Gaul LK, Farag NH, Shim T, Kingsley MA, Silk BJ, Hyttia-Trees E. Hospital-acquired listeriosis outbreak caused by contaminated diced celery: Texas, 2010. *Clin Infect Dis*. 2013;56:20–26.
- National Institute for Communicable Diseases. 2017. Situation report on listeriosis outbreak, South Africa, 2017, 4 Dec. 2017:1–3. <https://www.who.int/csr/don/02-may-2018-listeriosis-south-africa/en/>.
- Schwartz B, Hexter D, Broome CV, Hightower AW, Hirschhorn RB, Porter JD, et al. Investigation of an outbreak of listeriosis: new hypotheses for the etiology of epidemic *Listeria monocytogenes* infections. *J Infect Dis*. 1989;159:680–685.
- Vázquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Dominguez-Bernal G, Goebel W, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:584–640.
- Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997:335–401.
- Shoham S, Bartlett J. *Listeria monocytogenes*. Assessed from [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540318/all/Listeria\\_Monocytogenes](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540318/all/Listeria_Monocytogenes)
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267–1284.
- Eck H. Encephalomyelitis listeriaca apostematosa. *Schweiz Med Wochenschr*. 1957;67:214–215.
- Duffy PE, Sassin JF, Summers DS, Lourie RH. Rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*. *Neurology*, 1994;44:1067–1072.
- Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:689–702.
- Paranjape N. Rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*. *IDCases*. 2021 Mar;23:24:e01081. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01081. PMID: 33830723; PMCID: PMC8022819.
- Johnson ML, Colley EW. *Listeria monocytogenes* encephalitis associated with corticosteroid therapy. *J Clin Pathol*. 1969;22:465–469.
- Chow AW, Alexander E, Montgomerie JZ, Guze LB. Successful treatment of non-meningitic listerial brain abscess without operation. *West J Med*. 1975;122:167–171.
- Crocker EF, Leicester J. Cerebral abscess due to *Listeria monocytogenes*. *Med J Aust*. 1976;1:90–92.
- Watson GW, Fuller TJ, Elms J, Kluge RM. *Listeria cerebritis, relapse of infection in renal transplant patients*. *Arch Intern Med*. 1978;138:83–87.
- Dee RR, Lorber B. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. *Clin Infect Dis*. 1986;8:968–977.
- Hutchinson RJ, Heyn RM. Listerial brain abscess in a patient with leukemia: successful nonsurgical management. *Clin Pediatr*. 1983;22:312.
- Flores-Perez RO, Villarreal-Villarreal CD, Garza JAC, Galarraga-Delgado DA. Subacute *Listeria monocytogenes* Brain Abscess in a Patient with Liver Cirrhosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Jan-Feb;23(1):107–109.
- Grotta JWN, Matacha J. *Listeria cerebritis*. *Arch Neurol*. 1981;38:200.
- Wispeley B, Dacey RG, Scheld WM. Brain abscess. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:463–494.
- Milosevic B, Urosevic A, Nikolic N, et al. *Listeria monocytogenes* multifocal cerebritis in an immunocompetent adult. *Vojnosanitetski pregl*. 2020;77(7):758–761.
- Stam J, Wolter EC, Van Manen J, Verbeeten B. *Listeria monocytogenes* abscess in the basal ganglia. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1979;45:931–933.
- Tafdenhauer K, Rossmanith T. Spinal manifestation of neurolisteriosis. *J Neurol*. 1995;242(3):153–6.
- Kendall MJ, Clarke SW, Smith WT. Spinal abscess due to *Listeria monocytogenes* in a patient with hepatic cirrhosis. *J Pathol*. 1972;107(1):9–11.
- Morrison RE, Brown J, Gooding RS. Spinal cord abscess caused by *Listeria monocytogenes*. *Arch Neurol*. 1980;37(4):243–4.



## ISTORIJA MEDICINE

*Dr Jovan Danić, prvi srpski neuropsihijatar*

**Autor:** Radoje Čolović

Srpska akademija nauka i umetnosti,  
Beograd

### Uvod

Iako nije formalno završio specijalizaciju iz psihijatrije, koja je u praksi uvedena krajem 19. i početkom 20. veka, dr Jovan Danić se smatra prvim srpskim psihijatrom pre svega zato što je bio učenik slavnog psihijatra Gudena; što je najveći deo svoje lekarske karijere radio kao lekar i upravnik „Bolnice za duševne bolesti“ u Beogradu, što se borio za poboljšanje uslova smeštaja i lečenja ovih bolesnika, što je blagovremeno uvodio i primenjivao sve tada poznate nove metode lečenja, što je napisao brojne radove iz ove oblasti, što je u srpskoj stručnoj publicistici prikazao brojne radove iz neuropsihijatrije stranih autora, objavio knjige iz ove oblasti i prevode takvih knjiga stranih autora i što je kao redovni član i predsednik Glavnog sanitetskog saveta često bio odlučujući veštak u sudskopsihijatrijskim predmetima.

### Biografija

Porodica Danić (Dani) potiče iz sela Katranica, danas Pirgi, na severu Grčke. Danićev deda Rista doselio se u Srbiju oko 1800. godine i u Beogradu postao uspešan trgovac, ugledni građanin i predsednik Beogradske opštine. Čerka Sofija se udala za Iliju Garašanina, a Jelena za Mladena Žujovića. Njihov promenljivi politički položaj i turbulentna vremena značajno su uticala na kretanje u službi dr Jovana Danića.

Jovan Danić se rodio 13.8.1854. godine. Prvo obrazovanje sticao je od privatnog učitelja i u luteranskoj osnovnoj školi u Beogradu, na ne-mačkom jeziku. Osnovnu školu i prvi razred



Slika 1 – Dr Jovan Danić

gimnazije pohađao je u Kragujevcu, a gimnazijsko školovanje završio je u Beogradu i 1869. godine upisao Pravni fakultet na Velikoj školi. U maju 1870. godine položio je ispite i upisao Medicinski fakultet u Cirihu, gde je odslušao i položio ispite svih 7 semestara. Neuropsihijatriju mu je predavao profesor Guden, jedan od najpoznatijih psihijatara tog vremena, koji je snažno uticao na Danića.

**Johan Bernard Alojz fon Guden** (Johann Bernhard Alois von Gudden, (1824–1886)), nemački neuroanatom i psihijatar, doktorirao je 1848. godine u Haleu, a zatim je radio kao lekar u psihijatrijskom azilu u Ziegburgu (Siegburg). Od 1851. do 1858. godine radio je u psihijatrijskom azilu Illeau u Badenu, od 1855. do 1869. bio je rukovodilac duševne bolnice u Verneku (Werneck), da bi zatim bio imenovan za direktora psihijatrijske bolnice Burghelcli (Burghölzli) i za profesora psihijatrije na Univerzitetu u Cirihu 1872. godine, kada je postavljen za direktora jedne psihijatrijske bolnice u Minhenu i za profesora psihijatrije. Po nesreći, Guden je imenovan za člana četvoroclane komisije za procenu mentalnog stanja bavarškog kralja Ludviga II, koja je procenila da on nije sposoban da vlada, posle čega je smenjen sa prestola i stavljen pod Gudenov nadzor. Uveče 13. juna 1886. godine Guden je bio u šetnji sa bivšim kraljem i nekoliko sati kasnije obojica su pronađeni utopljeni u jezeru pored kog su šetali. Okolnosti njihove smrti nisu razjašnjene.

Guden je dao vredne doprinose psihijatriji i neuroanatomiji. Kao direktor mentalnih institucija zalagao se za humano postupanje sa bolesnicima, za inovacije u radu sa ovim bolesnicima, veću slobodu kretanja, uključenje socijalnih radnika u rad sa njima i za stalnu edukaciju i obučavanje osoblja koje sa njima radi, što su u to vreme bile skoro revolucionarne ideje. U neuroanatomiji je razvio specijalni mikrotom za pravljenje preparata za patološke analize u istraživanjima struktura mozga, pa su komisuralna vlakna optičkog nerva po njemu i dobila ime. Tri godine posle njegove smrti njegov bliski rođak, psihijatar Hubert fon Grashaj (Hubert von Grashey), sakupio je sva Gudenova dela i objavio

*ih pod nazivom „Bernhard von Gudden's gesammelte und hinterlassene Abhandlungen“.*

U letu 1874. godine Danić je nastavio studije u Vicburgu, gde je položio ostatak ispita i odbranio doktorat na temu „Ueber die Praecordialangst bei Geisteskranken“. Unapređen je 27. jula 1874, a oktobra te godine otišao je u Pariz i proveo godinu dana na klinikama pariskog medicinskog fakulteta, uključujući i kliniku slavnog profesora Šarkoa (Jean Martin Charcot, 1825–1893) u Bolnici „Salpetrière“ (Pitié-Salpêtrière l'Hôpital). Juli i avgust 1875. godine proveo je na praksi u jednoj švajcarskoj bolnici. Septembra 1875. godine vratio se u Beograd i pred „Stalnom lekarskom komisijom“ položio državni ispit, nakon čega je započeo privatnu lekarsku praksu. Već 10. marta 1876. godine je u činu rezervnog kapetana II klase poslat u garnizon u Zaječaru, gde je za vreme Prvog srpsko-turskog rata zbrinjavao ranjenike u borbama u Istočnoj Srbiji. Od strane generala Černjajeva odlikovan je srebrnom medaljom za hrabrost. Skoro cele 1878. godine služio je kao lekar u Buvcima kod Kuršumlige, i za to vreme na srpski jezik preveo „Sistem higijene“ profesora Eduarda Rajha, čije su tri sveske štampane 1880., 1881. i 1882. godine. Po završetku ratova, Danić je po potrebi službe premeštan na razne dužnosti u civilnom i vojnem sanitetu, da bi 16. juna 1881. godine po prvi put bio postavljen za sekundarnog lekara bivšeg „Doma sa uma sišavših“, koji je u međuvremenu, po „Zakonu o uređenju sanitetske struke i čuvanju narodnog zdravlja“, bio proglašen za „Bolnicu za duševne bolesti“. Uz to, Danić je imenovan i za počasnog sekretara građanskog Sanitetskog odeljenja, na čijem je čelu bio dr Vladan Đorđević, kome je pomagao u sprovođenju sanitetskih zakona i uređivanju službenog mesečnog popularno-higijenskog časopisa „Narodno zdravlje“. Kada je 1884. godine Đorđević izabran za predsednika Beogradske opštine, Danić je preuzeo uređivanje tog časopisa sve do septembra 1885. godine, i u njemu objavio više članaka. Tokom Srpsko-bugarskog rata 1885. godine je u činu rezervnog sanitetskog majora bio lekar 1. puka, koji je držao položaje oko Slivnice,

Vrapče, Breznika i Trna, gde je iskazao izuzetno požrtvovanje. Decembra 1885. godine imenovan je za sekundarnog lekara „Bolnice za duševne bolesti“, a za njenog upravnika imenovan je 12. juna 1886. godine i na njenom čelu ostao do novembra 1889. godine. Tada je iznenada postavljen za fizikusa Okruga čuprijskog, gde je ostao do 8. maja 1892. godine, kada je na sopstvenu molbu postavljen za ordinirajućeg lekara Prvog odeljenja „Bolnice za duševne bolesti“, za čijeg je upravnika ponovo imenovan 22. avgusta 1894. godine i na njenom čelu ostao sve do svog penzionisanja 1911. godine. Za vreme Prvog svetskog rata vršio je odgovornu službu upravnika velike Rezervne vojne bolnice Timočke divizije u Aleksincu, gde je u teškim uslovima, nedaleko od fronta, brinuo o hiljadama ranjenika i bolesnika srpske i bugarske vojske. Zarobljen je u Peći i sproveden u Beograd, gde je bio sumnjičen da podriva okupacioni režim, a zatim i interniran u zloglasni logor „Nežider“. Po povratku iz zarobljeništva živeo je u Beogradu od svoje bedne zarade i zaduživanja. U posleratnom periodu sve vreme je uređivao Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, borio se protiv alkoholizma i za osnivanje lekarske komore. Umro je 25.10.1924. godine za radnim stolom u kući u kojoj se rodio, dan nakon što je predsedavao sednicom Lekarske komore za Srbiju, Vojvodinu i Srem, čiji je i bio predsednik. Sahranjen je 27. oktobra u porodičnoj grobnici na Novom groblju, u prisustvu velikog broja lekara i građana Beograda.

### Jovan Danić i Bolnica za duševne bolesti u Beogradu

Do pred kraj 19. veka duševni bolesnici su, između ostalog, tretirani čajevima, molitvama i „zapisima“, pri čemu su pravoslavci pomoći često tražili i kod hodža (imama), a muslimani i kod pravoslavnih sveštenika. Ako na taj način ne bi bili „izlečeni“, neretko su i fizički maltretirani. O takvom „lečenju“ svedoči i „Gorski vijenac“ (stihovi 834–847), gde Vuk Mandušić kaže:

*Bješe mi se snaha pomamila,  
bez putah je ništa održati!  
Otvara' joj knjige na proroke,*

neki kaže: „Na sugreb je stala“, neki kaže: „Splele je madje“. Svud je vodi po manastirima i čita joj masla i bdenja; kumi vraka u sve manstire da ostavi snahu Anđeliju, kumi vraka – ništa ne pomaže! Te ja uzmi trostruku kandžiju, uženi joj u meso košulju: vrag uteče nekud bez obzira, a ozdravi snaha Anđelija.

Neki narodni „lekari“ bili su i radikalniji, pa su u Crnoj Gori, Staroj Srbiji (Kosovo i Metohija) i Albaniji vršili trepanacije lobanje da bi omogućili demonima koji su ih zaposeli da izadu. Međutim, to su bili ekstremni slučajevi. Teži bolesnici su često zatvarani, vezivani, okivani i tučeni, a posebno oni koji su napravili neko teže krivično delo ili bili agresivni i opasni po okolinu. U jednom nepotpisanom tekstu, za koji se pretpostavlja da ga je napisao dr Aćim Medović, i koji je u periodu od 31. marta do 15. aprila 1859. godine u osam nastavaka objavljen u „Srbskim novinama“, a pod zajedničkim naslovom „Šta treba našem sanitetu“, kaže se:

*Svakome je u našem otačestvu poznato, u kakvom se žalosnom i jadnom stanju nalaze oni ubogi i siromašni bolesnici, koji od duševne bolesti boluju; drže se u tamnicama i apsanama zajedno sa lopovima i ubicama, naći će ih često u gvožđu (okovane u gvožđe, prim. autora), glađu i bojem iznurenem i mučene (podvrgavane batinanju, prim. autora), od mlađeži ismejavane; svaka šala i podsmevanje drži se da je s takvim bolesnicima dozvoljena; vuku se po manastirima, gde se još grde s njima postupa. Tom jadnom i bednom stanju kad će se učiniti kraj? Mi ne vidimo tu nikakve druge pomoći, ako se brižljivo oko svetloga knjaza-vladaoca ne smiluje na žalosno stanje ovih nesrećnih bolesnika; ali se tvrdo nadamo, da njegova svetlost neće propustiti tom žalosnom stanju učiniti kraj i kod nas jedan, po pravilima nauke i celji shodno uređen zavod osnovati za sumanute, kako bismo se i mi mogli dići i ponositi, da je sunce prosvete već rasteralo tamu raznih predrasuda, i kako bi*

*mnoge porodice i celo potomstvo blagosiljalo dobrotvora, koji je bedne spasao iz teške nevolje.*  
(Broj 39 od 2. aprila 1859. godine)

Knjaz Miloš nije doživeo da taj „zavod“ i osnuje.

Dekretom koji je imao 37 članova 3. marta 1861. godine definisano je ustrojstvo „Dom za s uma sišavša lica“ i njegov rad. U njemu je regulisano da će se u Domu čuvati sa uma sišavša lica iz cele Srbije, a Opštim pravilima bilo je propisano koliko će se i kakva lica u Dom primati, kako će se u njemu izdržavati, kako će se u njega primati i iz njega otpuštati, kakve će dužnosti imati sveštenici, koja su prava i dužnosti upravnika, lekara, lekarskih pomoćnika i ekonoma, kako će se stvarati fond za Dom i kako će se nabavljati lekovi. Aktom Popećiteljstva pravosudija br. 5920 od 8. avgusta 1861. godine upravama kazamata naređeno je da „sva s uma sišavša lica, koja bi u apsu imala“ pošalju u „Dom za s uma sišavša lica“. Tada je počelo premeštanje psihiatriskih bolesnika u tu novoformiranu ustanovu. I psihiatriski bolesnici koji nisu učinili kakvo krivično delo, a posebno „oni zgrnuti i koji besne“, koji su odvođeni u manastire gde su ih kaluđeri „vezivali lancima i nemilosrdno tukli dok ne kažu ime đavola koji je u njih ušao“, mogli su da se upute u ovaj novoosnovani dom. Dana 26. avgusta 1861. godine, kada je počeo prijem prvih pacijenata, „Dom za s uma sišavša lica“ bio je ustanoven u tzv. Doktorovoj kuli, koju je podigao dr Vito Romita, lekar knjaza Miloša. Zakonom o uređenju sanitetske struke i čuvanju narodnog zdravlja iz 1881. godine, „Dom za s uma sišavša lica“ preimenovan je u „Bolnicu za duševne bolesti“. Upravnici ove ustanove tražili su da se uslovi za lečenje bolesnika poboljšaju. I Danić je pokusavao da unese nov duh u taj „žalosni dom“ i inauguriše novu epohu za psihiatriju i neurologiju, pa je od nadležnih uporno tražio da se podigne jedna moderna bolnica. Međutim, kako nije dobio zadovoljavajući odgovor, u jednom referatu iz 1899. godine čak je predložio da se Bolnica ukine, ako već ne može da se podigne moderna bolnica sa svim neophodnim

uslovima za smeštaj i lečenje ovih bolesnika. Prema dr Dušanu Stojimiroviću, koji je najpre kao internista u bolnici počeo da radi 1908. godine, Bolnica je ipak bila na nivou sličnih bolnica tog vremena u Evropi, a nesumljivo bolja nego takve bolnice u drugim balkanskim zemljama. Lečenje bolesnika bilo je u saglasnosti sa doktrinom koja je primenjivana u naprednim zemljama Evrope. Bilo je ukinuto lečenje pod tuševima sa hladnom vodom, tzv. ludačka košulja je vrlo retko primenjivana, a vezivanje bolesnika za krevet vršeno je samo kada se uznenireni bolesnik na druge načine nije mogao smiriti i to i tada na izričitu naredbu lekara ili lekarskog pomoćnika. Lakši bolesnici su mogli da rade u bolničkoj bašti, u bolničkoj kuhinji i perionici (radna terapija), ili da vreme provode u bolničkom parku. Bilo im je dozvoljeno da čitaju i pišu, da igraju karte, domine i šah. Izveštaji o radu Bolnice, koje je Danić slao, štampani su u Srpskom arhivu, i vredan su izvor za istoričare medicine.

### Jovan Danić i Srpsko lekarsko društvo

Dr Danić, član Srpskog lekarskog društva (SLD) od jeseni 1875. godine, tokom celog svog života bio je jedan od najaktivnijih članova tog udruženja i predsednik više od 10 godina, dok je nakon toga izabran za doživotnog počasnog predsednika SLD. Od osnivanja Suda časti SLD 1905. godine, Danić je do kraja života bio njegov predsednik. Srpsko lekarsko društvo je 30. novembra 1907. godine održalo posebnu Svečanu sednicu kojom je obeležena jubilarna, 30. godišnjica njegove lekarske službe i književnog rada i tom prilikom izdat je i naročiti broj lista „Doktorova kula“, u čijem je podnaslovu stajalo „Organ tridesetogodišnjaka“, sa napomenom da je taj „Broj Dr Danića“, da „izlazi svačije 30-te godine“, ali ukoliko „šta vredno bude, drugi broj izaći će na današnji dan 1937. godine“. U njemu su objavljeni prigodni prilozi u njegovu čast. Kad je 1924. godine osnovana Lekarska komora, Danić je 2. februara 1924. godine aklamacijom izabran za predsednika Lekarske komore za Srbiju, Vojvodinu i Srem. Tokom 7 meseci održano je deset redovnih i jedna plenarna sednica Komore, sa kojih je Danić lično napisao zapisnike, koji su, kao i usvojeni

„Staleški pravilnik“, objavljeni 1924. godine.

### Rad u Glavnom sanitetskom savetu

Zakonom o uređenju sanitetske struke i čuvanju narodnog zdravlja od 30. marta 1881. godine ustanoven je „Glavni sanitetski savet“. Tim, kao i zakonom iz 1908. godine, Savet je dobio značajne nadležnosti. Pred njegovom komisijom lekari su polagali državni ispit, on je bio i glavno državno telo koje je odlučivalo o sudsko-medicinskim predmetima, na traženje ministra unutrašnjih dela Savet je davao mišljenje o sanitetskim zakonima, o sanitetskom budžetu i o svim drugim pitanjima koja su mu postavljana. Danić je na prvim izborima 4. aprila 1885. godine tajnim glasanjem izabran za redovnog člana, a kasnije je redovno reizabiran, da bi 1896. godine postao i njegov predsednik i na njegovom čelu ostao do smrti, oktobra 1924. godine, tako da je u Savetu proveo ukupno 31 godinu.

### Uređivanje časopisa

Danić je godinama uređivao četiri časopisa.  
**1. Narodno zdravljie**

Dr Danić je najpre bio pomoćnik, a 1884. i 1885. godine urednik časopisa „Narodno zdravljie“, koji je 1881. godine osnovao i uređivao dr Vladan Đorđević. Uređivanje časopisa preuzeo je od 9. broja 1884. godine i uredio je narednih 37 brojeva. Kad je od 1. septembra 1885. godine časopis nastavio da izlazi, ukupno je izdato još 12 brojeva. Tako je Danić uredio ukupno 49 brojeva ovog časopisa, u kojima je objavljivao i svoje članke, koji su se odlikovali „neobično lakim i tečnim stilom i primamljivom konciznošću“.

### 2. Narodno zdravljie. Lekarske pouke narodu

Uz dr Milana Jovanovića Batuta, dr Danić je bio jedan od inicijatora pokretanja časopisa „Narodno zdravljie. Lekarske pouke narodu“, koji je odigrao ogromnu ulogu u zdravstvenom prosvećivanju naroda. Ovaj mesečni časopis, koji je od 1895. godine štampan u dodatku Srpskog arhiva za celokupno lekarstvo, Danić je uređivao od drugog broja 1896., pa sve 1914. godine, tj. dok je časopis izlazio (ukupno 19 godina). Časopis je izdavan u 12 svezaka godišnje, prosečno na 25 strana, a za 19 godina Danić je uredio ukupno 1.632 strane ovog

časopisa. Uz poslednju, 12. svesku, redovno je štampan i sadržaj za celu godinu po rubričama i imenik svih autora priloga sa tačno navedenim stranicama na kojima se njihov prilog nalazi. U časopisu su štampani brojni prilozi domaćih i stranih autora, od kojih je mnoge napisao ili preveo dr Jovan Danić. Brojni Danićevi prilozi su štampani u nastavcima.

### **3. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**

Do 1895. godine časopis SLD, „Srpski arhiv za celokupno lekarstvo“, nije imao jasan stručni i naučni profil. Kao glavni urednik časopisa za 1895. godinu, dr Milan Jovanović-Batut je ustavio jedan moderan časopis sa stalnim rubrikama. U svakoj svesci štampan je makar jedan stručni ili naučni rad. U poslednjoj svesci štampani su sadržaj i imenik. Kad je 1896. godine preuzeo uređivanje Arhiva, Danić je zadržao sve rubrike i 20 godina (1896–1919) časopis uređivao sam, dok je samo poslednjih 5 godina (1920–1924) imao po jednog pomoćnika. Danić je uredio ukupno 25 tomova Arhiva na ukupno 11.768 stranica. Tako dugo i tako uspešno uređivanje časopisa nikada se nije ponovilo.

### **4. Zdravljak. Kalendar za narod**

Od 1906. do 1913. i 1921. godine Danić je sa dr Dobrivojem Ger. Popovićem izdavao kalendar „Zdravljak. Kalendar za narod“, koji je sadržavao brojne savete i pouke narodu.

### **Politički angažman**

Jovan Danić je tri puta biran za odbornika Beogradske opštine. Od 1901. do 1903. godine bio je vladin poslanik u Narodnoj skupštini, u kojoj se borio za slobodu štampe. Godine 1901. postao je član, a od 1906. i predsednik Savetodavnog odbora pri Ministarstvu privrede. Imao je vidnog učešća u izmeni Ustava pri izboru kneza Petra Karađorđevića za novog kralja Srbije. Posle Majskog prevrata 1903. godine bio je u skupštinskoj delegaciji koja je u Ženevi vodila razgovore sa knezem Petrom Karađorđevićem o njegovom dolasku na presto i koja ga je iz Ženeve dopratila u Srbiju. Godine 1903. i 1904. Danić je bio predsednik Organizacionog odbora Prvog kongresa srpskih lekara i prirodnjaka koji je od 5. do 8. septembra 1904. godine održan u Beogradu u sklo-

pu svečanosti krunisanja Petra Karađorđevića za kralja Srbije. Na otvaranju Kongresa održao je zapažen govor. Na tom, veoma uspešnom kongresu, učestvovalo je 433 lekara i prirodnjaka iz Srbije i inostranstva.

### **Borba protiv alkoholizma**

Kao lekar i upravnik „Bolnice za duševne bolesti“, predsednik Glavnog sanitetskog saveta i društveni radnik, Danić je bio svestan teških posledica alkoholizma po narod i smatrao ga je jednim od najvećih problema narodnog zdravlja. Znao je da su među bolesnicima u duševnim bolnicama više od 2/3 njih manje ili više bili uživaoci alkohola, da je niz drugih bolesti direktna posledica alkoholizma, da slabljenjem otpornosti alkoholizam olakšava obolevanje od tuberkuloze, da je 80–90% slučajeva zločina i nasilničkih ponašanja „skopčano“ sa pijenjem alkohola, kao i da je alkohol naročito poguban po omladinu. O vezi alkoholizma i duševnih bolesti Danić je objavio rad „Pijanstvo i ludilo“, a u „Narodnom zdravlju“ objavio je više članaka domaćih i stranih lekara, pa čak i dva teksta Lava Tolstoja, „Prvi rakijdžija“ i „Alkohol i duvan“, sa ciljem da ukaže na pogubne posledice alkoholizma. Početkom oktobra 1901. godine Danić je bio stožer Inicijativnog odbora koji je napisao Proglas prestoničkom građanstvu sa pozivom da 21. oktobra 1901. godine dođe na osnivački skup „Društva protiv pijenja alkohola“, za čijeg je predsednika izabran. Uspeo je da društvo bude apstinentsko društvo tj. da se „alkoholu ne prave nikakve koncesije“. Društvo je definisalo metode borbe protiv alkoholizma u narodu, najpre „primernim“ životom svojih aktivista, život reči, savetima i ukorevanjem uživalaca alkohola, javnim predavanjima i poukama, pisanjem i distribucijom „popularnih spisa sa tendencijom da narod postepeno odučavaju od pića i da ga upućuju kako će dostojnije provoditi religiozne obrede, crkvene i narodne praznike“ (tokom kojih se često puno pilo) i kako da narod odvrati „od svih običaja i navika koje izazivaju potrebu za alkoholom“. Društvo je osnovalo podružnice širom Srbije, pokušavalo da utiče na „zakonodavne faktore da se u tom pravcu što skorije donesu shodni zakoni“, i da

utiče „na vlast i pojedine njihove predstavnike da se i oni sa svoje strane zauzmu za ciljeve društvene, i da sami svesno i tačno vrše zakonske propise koji se budu odnosili na pitanja o alkoholu“. Danić je verovao da „svaki čovek koji veruje u vrednost kulture mora da vodi i rat protiv alkoholizma“, da „kulturni narodi svim sredstvima moraju da vode ovu neumitnu borbu“, da „nauka ne može da odredi granicu neškodljivosti alkoholnih napitaka i da tzv. „umerenost“ u piću koja se vekovima propovedala nije donela nikakve bitne koristi“, te da „jedino apstinencija tj. potpuna uzdržljivost od svih alkoholnih napitaka može uspešno da suzbije alkoholizam“. Društvo je najpre bilo izloženo podsmehu dela građanstva. Njegovi osnivači su 1903. godine pokrenuli i list „Trezvenost“. Danić je sarađivao i sa međunarodnim antialkoholičarskim udruženjima, koja su finansijski i na druge načine pomagala naše antialkoholičarsko društvo, a njegovi najistaknutiji lideri posećivali su našu zemlju. Trezvenjački pokret se naročito širio među omladinom. Danić je velikom pobedom smatrao osnivanje „Odeljenja za omladinu“, a kasnije i osnivanje „Saveza trezvene mladeži“, koji su bili najbolji agitatori i nosioci ideje trezvenosti. Pokret se toliko raširio da je 1912. godine imao oko 8.000 članova i oko 80 organizacija. Od 22. do 24. aprila 1912. godine po starom kalendaru u Kragujevcu je održan „Prvi kongres trezvene omladine“, koji je imao svesrpski i opštajnoslovenski karakter. Osnovano je i „Lekarsko apstinentsko društvo“, priređivane su izložbe protiv alkoholizma i dr. U međuvremenu se promenio i stav građanstva, koje je na aktiviste apstinentskog pokreta gledalo sa više simpatija. Danić je postao toliko poznat u krugovima antialkoholičarskih aktivista u inostranstvu da je izabran za člana „Stalnog odbora za održavanje međunarodnih antialkoholičarskih kongresa“ i izaslanik naše države na 10. međunarodnom kongresu protiv alkoholizma u Budimpešti, na kome je održao zapaženo predavanje. Ratovi od 1912. do 1918. su pokretu naveli veliku štetu. Posle rata rad pokreta je obnovljen i sva „Društva trezvenosti“ su okupljena u „Jugoslovenski savez trezvenosti“, za čijeg je počasnog predsednika izabran dr Jovan Danić.

### **Članstva u stranim lekarskim udruženjima**

Jovan Danić je 1885. godine izabran za počasnog člana Kraljevske medicinske akademije u Rimu. Izabran je i za počasnog člana Zbora liječnika Hrvatske, Slavonije i Međumurja, na čijim je sednicama držao zapažena predavanja.

### **Izaslanstvo na međunarodnim kongresima**

Godine 1883. Danić je bio izaslanik na Međunarodnom veterinarskom kongresu u Briselu, 1885. godine na Međunarodnom kongresu protiv kolere u Rimu, 1900. je bio jedan od delegata SLD na XIII međunarodnom lekarskom kongresu u Parizu (kada je izabran i u novootvoreni komitet slovenskih lekara), 1905. godine na Međunarodnom kongresu protiv alkoholizma u Budimpešti, a 1906. i 1907. godine bio je izaslanik Srpskog lekarskog društva na Kongresu čeških lekara i prirodnjaka u Pragu.

### **Odlikanja**

Danić je odlikovan spomenicama sva tri rata koja je Srbija vodila, zatim Takovskim krstom III reda i Ordenom belog orla V reda, a u Balkanskim ratovima medaljom za hrabrost. Za trud u suzbijanju alkoholizma 1923. godine je odlikovan Ordenom Svetog Save sa lentom.

### **Publikacije**

Obično se navodi da je Danić objavio oko 200 raznih publikacija, dok drugi pominju više stotina. Potpuni spisak verovatno je nemoguće ni sastaviti, jer mnoge svoje priloge nije potpisivao. Među publikacijama su knjige, originalni radovi, zdravstveno-prosvetiteljski članci, prevodi stranih publikacija, prerađeni i prilagođeni prevodi stranih publikacija, putopisi itd. Ovde su navedene samo najvažnije publikacije iz neuropsihijatrije i srodnih oblasti.

**1. O duševnom bolu, psihijatrična studija. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Odeljak prvi. Knjiga četvrta, 1879:19–45.**

**2. Sistem higijene. Sveska prva. Moralna higijena, od dr-a Eduarda Rajha. Preveo dr Jovan Danić. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Odeljak drugi. Knjiga sedma. Beograd. Srpska Državna štamparija. 1880; 80, 355–XII.**

**3.** Sistem higijene. Sveska druga. Socijalna higijena, od d-ra Eduarda Rajha. Preveo dr Jovan Danić. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Odeljak drugi. Knjiga deseta. Beograd. Srpska Državna štamparija. 1881; 80, 283.

**4.** Sistem higijene. Sveska treća. Dijetalna higijena, od d-ra Eduarda Rajha. Preveo dr Jovan Danić. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. Odeljak drugi. Knjiga deseta. Beograd. Srpska Državna štamparija. 1882, 80, VII-420.

**5.** Jedna šetnja kroz ludnicu / od Dra Jovana Danića // Narodno zdravlje. [štampano u nastavcima]: god. 2, br. 40 (8.3.1883.); 360–362; god. 2, br. 41 (15.3.1883.); 371–374; god. 2, br. 42 (22.3.1883.); 381–383; god. 2, br. 43 (29.3.1883.); 395–397. Objavljeno i kao zasebno izdanje: Jedna šetnja kroz ludnicu: javno predavanje Dr Jovana Danića, držano u Građanskoj kasini 24. februara 1883. god. Beograd : Kraljevsko-srpska državna štamparija, 1883. 30 str. 19 cm.

**6.** Nešto iz higijene ljubavi. Jedno predavanje, držano u Građanskoj Kasini 15. decembra 1883. god. Oštampano iz Videla. U Beogradu. Štamparija Napredne stranke, 1884; 160, 40.

**7.** O samoubistvu: javno predavanje / Dr. Jovana Danića // Narodno zdravlje. [štampano u nastavcima]: god. 4, br. 33 (22. 1.1885.): 260–264 god. 4, br. 34 (29.1.1885.); 268–271; god. 4, br. 35 (5.2.1885.); 275–278;

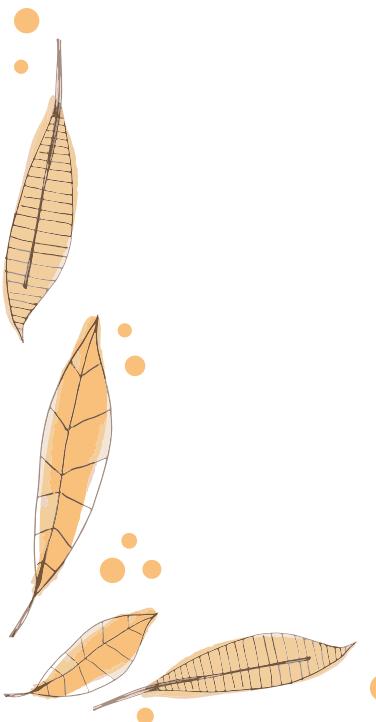
**8.** Jedan dan u Maderi: jedna glava iz higijene ljubavi od d-ra P. Mantegace / preveo Dr. Jovan Danić // Narodno zdravlje. [štampano u nastavcima]: god. 4, br. 41 (7.4.1885.); 322–328; god. 4, br. 42 (22.4.1885.); 333–336; god. 4, br. 43 (1.5.1885.); 342–344; god. 5, br. 3 (6.1885.): 23–25; god. 5, br. 4 (6.1885.); 30–32; god. 5, br. 5 (8.7.1885.); 35–38; god. 5, br. 6 (7.1885.); 47–49; god. 5, br. 7 (27. 7.1885.); 53–56; god. 5, br. 8 (3.8.1885.); 63–64; god. 5, br. 9 (8.1885.); 71–73; god. 5, br. 10 (8.1885.); 85–87; god. 5, br. 11 (9.1885.); 94–95; Odštampano i kao zasebno izdanje: Beograd, 1886, 80, 197.

**9.** Đenije i ludilo: javno predavanje Jovana Danića. [Br. 2]. Izdanje nakladne knjižare Koste A. Simića. Narodna štamparija Ljub. J. Bojovića, Beograd, 1892:32.

- 10.** Danić J. i Cvjetić M. Duševne bolesti u Srbiji. Sanitetska bolnica za duševne bolesti za prvi trideset godina (1861–1890). Beograd, Državna Štamparija Kraljevine Srbije, 1895, 80, 99, sa tri grafičke tablice i jednim nacrtom bolnice.
- 11.** Nervozni vek, od Pavla Mantegace. Preveo dr Jovan Danić. Narodno zdravlje, 1896; 5: 129–133, 158, 6: 158–163, 7: 190–193, 8: 215–218, 9: 230–246, 10: 255–260, 11: 280–286, 12: 310–311, 1897; 1: 10–15, 2: 33–38, 3: 55–56, 4: 76–82.
- 12.** Prikaz članka: O traumatičnom nastanku unutrašnjih bolesti. Dr Richard Stern, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Klinische Studien mit Berücksichtigung der Unfall-Begztachtung. 1. Hefi, Jena, 1896. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1896; sv. 10: 530–531.
- 13.** Veština dugog života od Mantegace. Narodno zdravlje, 1897; 5: 99–106. 6: 125–130, 7: 155–160, 8: 181–184, 9: 198–204, 10: 255–261, 11: 253–258, 12: 271–274.
- 14.** Sumanuti saveti. Narodno zdravlje. 1897; 6: 142–144.
- 15.** Mihel E. i Danić J. Pravilnik za vršenje sudske sekcija i za izdavanje lekarskih uverenja. Sa jednim prilogom o izdavanju lekarskih svedodžaba da duševno bolesne. (Ovo je delo pregledao i usvojio Glavni Sanitetski Savet). Beograd, Državna Štamparija Kraljevine Srbije, 1898, 80, 78. Preštampano iz Srpskog arhiva za celokupno lekarstvo, 1898; sv. 9: 425–442, 10: 489–490, 10: 491–520. Izdanje Sanitetskog Odeljenja Ministarstva Unutrašnjih Dela.
- 16.** Uvod u sudske psihopatologiju. Odlomak iz velikog dela. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1899;? 49–52.
- 17.** Prikaz članka: Lečenje Tabes-a sa etiološke tačke gledišta. Arthur Sarbó. Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 99, 110. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1899;4:152–153.
- 18.** Negovanje umobolnih u Sibiru. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1900, sv. 1:16.
- 19.** Anatomija mozga i psihologija (Edinger). Predavanje na 25-om godišnjem zboru južnonemačkih nevrologa i psihiyatara držan u Badenbadenu 13. i 14. maja 1900. godine. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1900;9: 457–459.
- 20.** Pijanstvo i ludilo. Javno predavanje. Beograd. Štamparija D. Dimitrijevića, Ivanbegova ulica br. 1, 1902, 80, str. 16, 24 cm. Društvo za suzbijanje alkoholnih pića, sv. 4. Preštampano iz Narodnog zdravlja, 1902; 4: 73–79, 5: 101–105.
- 21.** Prikaz članka: O terapijskoj upotrebi herojina. Mazotti. Bulletino delle scienze medicale Bologine Nr 10, 1901. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1902; 5: 181–182.
- 22.** Prikaz članka: Život pod šatorima tuberkuloznih sumanuthih. Lancet, May 2. 1903:1249. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1903; 5: 216–218.
- 23.** Prikaz članka: Uspesi terapije kretanja kod Tabes dorsalis. Münchener med. Wochenschrift, 1903, Nr 20. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1903; 5: 218.
- 24.** Prikaz članka: W. R. Gowers. Epilepsy and other chronic convulsive diseases. II Edition. London, J. A. Churchill, 1902. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1903; 8: 535–536.
- 25.** Troglava neman (alkoholozam, sifilis i venereične bolesti, jektika). Narodno zdravlje, 1903, 2: 25–28.
- 26.** Alkohol i umiranje. Narodno zdravlje, 1903; sv. 8: 193–195. i Trezvenost: organ društva za suzbijanje alkoholnih pića. God. 1, br. 9 (1. septembar 1903):33–34.
- 27.** Govor na II godišnjem zboru 8. februara 1904. god. predsednika Društva za suzbijanje alkoholnih pića d-ra Jovana Danića. Društvo za suzbijanje alkoholnih pića, sv. 6. Štamparija D. Dimitrijevića, Beograd, 1904. str. 7; 21cm.
- 28.** Najveće zlo (alkohol). Narodno zdravlje, 1905;9: 185–188.
- 29.** Mudrost života: (glava): za mladež od d-ra P. Mantegace. Preveo dr Jovan Danić. Zadužbina I. M. Kolarca. Srpska državna štamparija, Beograd 1906. 252 str. 19 cm.
- 30.** Padavica. Narodno zdravlje, 1907;6:121–126.
- 31.** Treba li vojnici da piju rakiju? Narodno zdravlje, 1909; 1: 4–7.
- 32.** Đačka samoubistva. Narodno zdravlje, 1909; 11: 233–238.
- 33.** Alkoholno pitanje i lekari. Predavanje na mesečnoj skupštini „Zbora liječnika“ na dan 26. januara 1912. godine u Zagrebu. Liječnički vjesnik, 1912, HHHIV; i Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913; 2: 31–39.
- 34.** Novije gledište o hipnozi i sugestiji. Govor na sastanku Srpskog lekarskog društva 10. decembra 1911. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1912; 3: 87–92.
- 35.** Prikaz članka: D-r W. Stekel. Nervöse Angstzustände und ihre Buhandlung. Mit einer Vorvert von Prof. D-r J- Freud. 2. Aufl. Berlin u. Wien 1912. Urban u. Schwartzenberg. P. 442. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913; 1: 20.
- 36.** Alkoholno pitanje i lekari. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913;2:31–39. Objavljeno i u Državnoj štampariji Kraljevine Srbije, Beograd, 1913. 11 str. 25 cm.
- 37.** Lečenje Sindehamove kore-e sa arsenikom Comby). Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913; 5: 147.
- 38.** Adamon protiv klimakteričnih poremećaja (Oppenheim. Deutsche med. Wochenschrift). Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913; 10: 333–334.
- 39.** Lečenje alkoholičara. Referat za XIV Internationalni Kongres protiv alkoholizma, koji će se držati od 22. do 27. septembra po novom 1913. godine u Milatu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1913; 8: 225–233. Štampano i u izdanju Državne štamparije Kraljevine Srbije, 1913; 11str. V 8°
- 40.** O uticaju duha na telo (prof. Diboa). Narodno zdravlje, 1912; sv. 12: 197-201, i 1913; 1: 14–19; 2: 37–42; 3: 62–66 i 4: 80–87.
- 41.** Prikaz članka: Moderno lečenje progresivne paralize po metodi prof. Vagnera. (Dr A. Pilez). La Presse médicale 1914, N0 10. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1914; sv. 1: 15–16.
- 42.** Mudrost života od d-ra P. Montegace. Preveo D-r Jovan Danić. Drugo popravljeno izdanje. Izdavačka kuća „Napredak“, Beograd, 1921:219.
- 43.** Danić J. Pijanstvo i ludilo / Jovan Danić. 2. izdanje. Beograd: Jugoslovenska velika loža J.O.G.T.N., „Trezvenost“, 1922 (Beograd : Zaštita). 15 str. 24 cm. (Biblioteka Trezvenosti ; sv. 1).
- 44.** Alkohol i degeneracija: Predavanje Dr. Jovana Danića. Beograd: Zanatljilska štamparija, 1925. 22 str. 19 cm. (Knjižica za narod o čuvanju zdravlja i trezvenosti / Fond dr Jovana Danića; sv. 1.)

## Literatura

1. N. N. Šta treba našem sanitetu. Drugi nastavak. Srbske novine br. 39.2.4.1859.g.
2. Pijade B. Dr Jovan Danić. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924;11: 451–458.
3. Jovanović D. Govor Predsednika Srpskog lekarskog društva kojim se oprostio s D-r Danićem u ime svih lekarskih korporacija na pogrebu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924;12:490–491.
4. Đorđević V. Vanredni sastanak Srpskog lekarskog društva na dan 4. decembar 1924. godine u spomen pokojnog D-r. Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924; 12:492–493.
5. Ivković M. Vanredni sastanak Srpskog lekarskog društva na dan 4. decembar 1924. godine u spomen pokojnog D-r Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924;12:493–496.
6. Popović Đ. Vanredni sastanak Srpskog lekarskog društva na dan 4. decembar 1924. godine u spomen pokojnog D-r. Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924; 12:497–501.
7. Stojimirović D. Vanredni sastanak Srpskog lekarskog društva na dan 4. decembar 1924. godine u spomen pokojnog D-r. Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924;12:501–504.
8. Mihajlović V. Vanredni sastanak Srpskog lekarskog društva na dan 4. Decembar 1924. godine u spomen pokojnog D-r Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1924;12:504–506.
9. Karanović S. Govor na Svečanoj sednici Srpskog lekarskog društva od 30. novembra 1907. godine, držan povodom Tridesetogodišnjice službenog lekarskog i književnog rada dr Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1908;5:198–202.
10. Jovanović M. Batut. Govor na Svečanoj sednici Srpskog lekarskog društva od 30. novembra 1907. godine, držan povodom Tridesetogodišnjice službenog lekarskog i književnog rada dr Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1908;5:201–203.
11. Stanojević V. Danić, Jovan. Medicinska enciklopedija, Tom 3 (D-Epi) Jugoslavenski leksičografski zavod, Zagreb, MCMLX, str. 8.
12. Stanojević V. Dr Jovan Danić. Liječnički vjesnik, Staleški dio 46/1924: 330–331.
13. Stanojević V. Dr Jovan Danić. U knjizi: Spomenica. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 1972:174–176.
14. Stanojević V. Dr Jovan Danić. Enciklopedija Jugoslavije, Jugoslavenski leksičografski zavod „Miroslav Krleža“, Zagreb, 1984:3–380.
15. Stanojević L. Dr Jovan Danić. Staleški glasnik. Godina: 1924;11:330–331.
16. Miljanović T. Danić Jovan. Biografski leksikon. Poznati srpski lekari, Izdanje Milene Miljanović. Beograd, Toronto, 2005. str 187.
17. Čolović R. i Čolović N. Jovan Danić. U knjizi (ur. akad. Vladan Đorđević). „Život i delo srpskih naučnika, Srpska akademija nauka i umetnosti“ 10/19; (u štampi).
18. Subotić M. V. Tridesetogodišnjica drustvene službe i književnog rada dr Jovana Danića. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 1907. Prilog.
19. N. N. Danić Jovan (1854–1924). Srpska porodična enciklopedija. Knjiga 7. Narodna knjiga i Politika NM, Beograd, 2006/75.
20. Subotić M. V. Bolnica za duševne bolesne. Duševne bolesti u Srbiji. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1895; br. 15/16: 515–517.
21. Milovanović S. Prvi srpski psihijatri. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2006; 134:457–465.



## REPETITORIJUM

### Lečenje bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma u demenciji

**Autori:** Gorana Mandić-Stojmenović<sup>1,2</sup>, Vanja Mandić Maravić<sup>2,3</sup>

1 Klinika za neurologiju, UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

3 Institut za mentalno zdravlje, Beograd

#### Sažetak

Istraživanja pokazuju da se kod gotovo svih pacijenata sa demencijom (čak 97%) u toku trajanja bolesti ispolji jedan ili više bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma (BPSD). U najčešće BPSD spadaju psihički simptomi, agitacija, depresija i agresivnost. Prisustvo ovih simptoma korelira sa sniženim kvalitetom života, bržom progresijom bolesti, kao i povišenim morbiditetom i mortalitetom. Iz svega navedenog, jasan je značaj rane identifikacije i tretiranja ove grupe simptoma kod pacijenata sa demencijom.

U demenciji, ključno je adekvatno prepoznavanje ovih simptoma, pre svega u smislu isključivanja drugih potencijalnih etioloških faktora koji zahtevaju kauzalni tretman (npr. infekcije, bolovi), potom i adekvatno simptomatsko lečenje. S obzirom da se radi o starijoj populaciji, prilikom izbora terapije ključno je sa pacijentom i porodicom otvoreno diskutovati o terapijskim opcijama, potom napraviti detaljniju procenu odnosa dobrobit/rizik i sprovoditi detaljno praćenje kliničkog stanja po uključivanju lekova, sa posebnim oprezom za neželjene efekte.

#### Uvod

Procenjuje se da je u 2013. godini 44 miliona ljudi u svetu bolovalo od različitih tipova demencije, a da će taj broj 2050. godine iznositi 135

miliona. [1] Studija Casche County ukazuje da tokom trajanja bolesti 97% pacijenata sa demencijom ispolji jedan ili više bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma (BPSD) [2], koji predstavljaju veliki izazov lekarima, ali i značajan uzrok stresa, depresije i nezaposlenosti negovatelja. [3] Mnoge studije su potvrdile da gotovo sve osobe sa demencijom iskuse jedan ili više BPSD u toku bolesti [2,4], a neretko se nekoliko ovih simptoma može javiti i istovremeno. [5] BPSD snažno koreliraju sa sniženim kvalitetom života [6], bržom progresijom bolesti, povišenim morbiditetom i mortalitetom [7], a pored toga su najčešći razlog institucionalizacije pacijenata sa demencijom. [6] Procenjeno je da se jedna trećina ukupnih troškova za negu osoba sa demencijom pripisuje kupiranju BPSD, uključujući lekove, bolničko lečenje, institucionalizaciju i vreme negovatelja provedeno sa pacijentima. [8] Zbog svega navedenog, rana identifikacija i adekvatno kupiranje BPSD predstavljaju imperativ u lečenju pacijenata sa demencijom.

#### Spektar bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma u demenciji

BPSD se mogu klasifikovati u sledeće klastere ili sindrome: psihoza (deluzije i haluzinacije), agitacija, agresija, depresija, anksioznost, apatija, dezinhibicija (socijalno i/ili seksualno neprimerno ponašanje), motorni poremećaji (repetitivne besciljne aktivnosti), poremećaji spavanja i poremećaji u domenu ishrane i apetita (Tabela 1). [5] U većini studija kao najčešći BPSD navode se agresija, agitacija, psihoza i poremećaji raspoloženja. [9] Iako se bez izuzetka svaki od navedenih BPSD može razviti u svim formama demencije, pojedini nas češće usmeravaju ka određenim tipovima demencije (Tabela 1). Na primer, depresija i anksioznost imaju veću učestalost u vaskularnoj demenciji (VD), kao i u početnoj Alchajmerovoj bolesti (AD), dok su rekurentne, dobro formirane vizuelne haluzinacije na početku bolesti jedno od ključnih kliničkih obeležja demencije sa Levijevim telima (DLT). [10] Ispadi na bihevioralnom planu uslov su bez kog nema dijagnoze bihevioralne varijante frontotemporalne demencije (FTDbv), a izmene u ponašanju najčešće pod-

razumevaju dezinhibiciju, gubitak empatije i apatiju, ali se neretko javljaju i hiperoralnost, izmene u navikama vezanih za ishranu, perseverativno ili kompulzivno ponašanje. [11]

BPSD značajno boje ceo tok demencije, iako tip i dominacija pojedinih zavise od stadijuma. Na početku AB prisutne su depresija i anksioznost, dok je agitacija često istrajna celim tokom i može se pogoršavati sa trajanjem bolesti. [5] Apatiju prijavljuju članovi porodice u svim stadijumima demencije, dok su deluzije, haluzinacije i agresija klasični BPSD kasnih faza demencije. [4]

#### Postavljanje dijagnoze i pristup bihevioralnim i psihijatrijskim simptomima u demenciji

Kada se susretimo sa pacijentom kod koga sumnjamo na postojanje BPSD, prvo moramo da isključimo sve uzroke potencijalnog delirantnog stanja. Ovakav pristup se u anglosaksonskoj literaturi naziva DICE i podrazumeva četiri koraka: *Describe* (opisati), *Investigate* (ispitati), *Create* (kupirati), *Evaluate* (proceniti ishod). [12] U cilju adekvatne procene potencijalnih BPSD najprije se koristi neuropsihijatrijski upitnik (NPI) [13] za koji podatke daje negovatelj. U prvom koraku (opisati) pokušavamo da definisemo odgovarajući BPSD: od negovatelja tražimo da detaljno opiše promenu ponašanja, kao i sve okolnosti u kojima je nastala – ko je bio prisutan, u koje doba dana je nastupila, da li je bila u vezi sa nekom aktivnošću (npr. kupanjem ili jelom), gde je tada bolesnik boravio (npr. u kući, na ulici, u bolnici). U drugom koraku (ispitati) pokušavamo da otkrijemo potencijalni uzrok novonastalnog ponašanja (delirantnog stanja): da li je koincidiralo sa promenom medikamentozne terapije, nelečenim ili neadekvatno lečenim bolovima (padovim), da li je bilo skorije hospitalizacije ili imobilizacije, infekcije urinarnog trakta ili pluća, opstipacije, dekranširanja psihijatrijskih komorbiditeta, da li su prisutni problemi sa spavanjem, senzorni poremećaji (vid, sluh), da li je bilo skorije promene mesta stanovanja (npr. smeštanje pacijenata u domove za stara lica). Treći korak (kupirati) podrazumeva otklanjanje potencijalnog uzroka novonastalnog ponašanja – isključivanje sporne tera-

Tabela 1 – Bihevioralni i psihijatrijski simptomi u demenciji

Tip bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma	Napomena
Psihoza	
- halucinacije (vizuelne, auditivne, taktilne)	- dobro formirane vizuelne halucinacije na početku bolesti – misliti na DLT
- deluzije (verovanje pacijenata da je u opasnosti, verovanje da su ukućani uljezi ili da će ih negovatelji napustiti itd.)	- česte u kasnijim fazama AB, VD, demencije u okviru PB
Agitacija	
- konstantno postavljanje pitanja	
- svadljivost i žalbe	
- potreba za kretanjem, odlazak od kuće	- česta u srednjim i kasnim stadijumima demencije
- headekvatno vikanje i plakanje	
- odbijanje nege (kupanje, oblačenje itd.)	
Agresija	
- fizička (bacanje stvari, udaranje sebe ili drugih, griženje, šutiranje itd.)	- srednji i kasni stadijumi demencije, ukoliko se javi na početku bolesti misliti na FTDv
- verbalna (vrištanje, vređanje)	- česta u početnim stadijumima AB i VD
Depresija ili disforija	
Anksioznost	
- stalna bezrazložna zabrinutost	- česta u početnim stadijumima AB i VD
Apatija	
- gubitak ili sniženje motivacije	
- retko iniciranje konverzacije	
- gubitak interesovanja za aktivnosti koje su ranije pričinjavale zadovoljstvo	- svi stadijumi demencije, posebno česta i izražena u početnoj FTDv (neretko udružena sa gubitkom empatije)
- snižen emocionalni odgovor na pozitivne ili negativne događaje	
Dezinhibicija	
- socijalno neprimereno ponašanje (gubitak manira, impulsivno, nepromišljeno ponašanje)	- misliti na FTDv, kasniji stadijumi svFTD
- seksualno neprimereno ponašanje	
Iritabilnost (razdražljivost)	- svi stadijumi demencije
Motorni poremećaji (repetitivne besciljne aktivnosti)	
- jednostavni repetitivni pokreti	- rano perseverativno, stereotipno kompluzivno ponašanje – FTDv, često i u svFTD
- kompleksno kompluzivno ponašanje	
Poremećaji spavanja	
- često i rano buđenje	- svi stadijumi demencije
- dugačka latencija pri uspavljanju	- košmarni, živi snovi na početku bolesti – misliti na DLT
Poremećaji u domenu ishrane i apetita	
- hiperoralnost	- izražene izmene na početku bolesti – FTDv
- izmene u izboru hrane	
- konzumacija nejestivih objekata	

DLT – demencija sa Levijevim telima; AB – Alchajmerova bolest; VD – vaskularna demencija; PB – Parkinsonova bolest; FTDv – bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije; svFTD – semantička varijanta frontotemporalne demencije.

Prilagođeno prema: Kales et al, 2015 [5].

pije (npr. antiholinergika), kupiranje bolova, lečenje infekcija, regulisanje ciklusa spavanja, korigovanje vida ili sluha. Takođe, važna je i edukacija negovatelja o ponašanju i reagovanju u određenim situacijama, osmišljavanju adekvatnih aktivnosti i uspostavljanju strukturisane rutine za pacijenta. U četvrtom koraku (procena ishoda) procenjujemo efekte i eventualne neželjene efekte primenjene intervencije. Nefarmakološke strategije u osnovi DICE pristupa su zasnovane na najjačim dokazima, uključujući detaljnu potragu za potencijalnim uzrokom BPSD i edukaciju negovatelja. [14]

### Terapija BPSD

Ukoliko se isključe simptomatski uzroci BPSD, a nefarmakološke mere ne postignu željeni efekat, neophodno je preduzeti dva koraka: odabrati adekvatnu medikamentoznu terapiju i potom proceniti da li je potrebno urgentno ili postepeno (eng. go low and go slow) uvođenje ove terapije. [9]

Uzimajući u obzir kompleksnost i višestruke uzroke BPSD, ne postoji jedan tretman za sve. Do danas, nijedan lek nije odobren od strane američke Uprave za hranu i lekove (The Food and Drug Administration – FDA) za tretman BPSD. Ipak, psihotropni lekovi se vrlo često propisuju za lečenje ovih simptoma u demenciji kao off-label lekovi. Klase lekova koje se najčešće koriste za ovu indikaciju su: inhibitori holinesteraze, antagonisti NMDA receptora, antipsihotici,

antidepresivi, antikonvulzivi/psihostabilizatori, benzodijazepini. Princip koji se najčešće koristi jeste usmeravanje terapije na ciljni klaster simptoma (antidepresivi za depresivne simptome, antipsihotici za lečenje sumanutih ideja ili agitacije itd.). Kod postojanja simptoma kao što su loša briga o sebi, poremećaj pažnje i apatija, repetitivne verbalizacije ili lutanje – psihotropni lekovi retko imaju efekta. [12]

### Inhibitori acetilholinesteraze

Postoje dokazi da je poremećaj transmisije acetilhololina (Ach) pored kognitivnih tegoba, barem delom povezan i sa BPSD u najčešćoj formi demencije, AB. [15] Prema najnovijim shvatanjima definiše se tzv. centralni sindrom holinergičke disfunkcije u AB [16], čija je glavna karakteristika poremećaj pažnje koji remeti diskriminatore procese i adekvatan odgovor na relevantan i novi stimulus, te rezultira u narušenom upamćivanju, kao i razvoju BPSD (pre svega psihoze, apatije, agitacije i agresije). Studije zaključuju da, u poređenju sa placeboom, u AB inhibitori acetilholinesteraze (IAchE, Tablica 2) pokazuju pozitivan terapijski efekat na kognitivne simptome, BPSD (pre svega apatiju i psihozu) i sveobuhvatno kliničko stanje, do 12 meseci trajanja, ali je ovaj efekat mali. [17] Takođe, ova grupa lekova može doprineti i boljoj kontroli halucinacija i ostalih BPSD u DLT [18,19], demenciji u PB [20] i VD [21], dok bi u FTD [22] IAchE trebalo izbegavati.

Tabela 2 – Doziranje inhibitora acetilholinesteraze i memantina

Ime leka	Početna doza	Period titracije	Povećanje doze	Maksimalna doza
Donepezil tablete	5mg	4-6 nedelja	za 5mg	10mg
Rivastigmin kapsule	1,5mg dva puta na dan	2-4 nedelje	povećavati svaku dozu za 1,5mg	6mg dva puta dnevno
Rivastigmin flaster	4,6mg	4 nedelje	prelazak na 9,5mg	13,3mg
Galantamin tablete	8mg	4-6 nedelja	povećavati svaku dozu za 8mg	24mg
Memantin tablete	5mg	4 nedelje	povećavati svaku dozu za 5mg	20mg

### **Antagonisti NMDA receptora**

Memantin je nekompetitivni antagonist volatžno zavisnih NMDA receptora sa umerenim afinitetom vezivanja, čime smanjuje ekscesivnu stimulaciju ovih receptora koja leži u osnovi ekscitotoksičnosti i čelijske smrti, pretpostavljenog mehanizma neurodegeneracije u AB. [23] Važeće terapijske preporuke Evropske federacije neuroloških društava (*European Federation of Neurological Societies – EFNS*) [17] navode da memantin može biti koristan i za BPSD u AB, posebno u redukovavanju agitacije i deluzija (nivo dokaza B). Delimično može pomoći i u kupiranju BPSD u VD [21], što nije pokazano za bolesnike sa FTD. [24]

### **Antipsihotici**

Primena antipsihotika indikovana je u slučaju pojave halucinacija/iluzija, sumanutih ideja i agitacije. Halucinacije i iluzije se najčešće javljaju u DLT i demenciji u PB, predominantno kao vizuelne halucinacije. Tipične su pedunkularne halucinacije koje su jasno formirane, najčešće u vidu odraslih osoba, dece ili životinja, obično u živim bojama. Auditivne halucinacije se češće javljaju kao posledica medikacije, ili su deo delirijuma. Taktilne halucinacije su retke i obično su deo sumanutih ideja parazitoze. [25]

Sumanute ideje u demenciji uključuju sumanute ideje neverstva, napuštanja, krađe i ugroženosti. Najčešće se javljaju u AD, dok se u DLT može javiti doživljaj prisustva, što je obično zasnovano na izmenjenoj percepciji. [25]

Agitacija je simptom koji značajno otežava negu pacijenata sa demencijom od strane porodice. Kao što je već navedeno, pre uključivanja medikamenata preporučuje se isključivanje etioloških faktora koji se mogu otkloniti – bol, glad i dehidracija mogu biti okidači agitacije. Agitacija može biti prvi simptom hiperaktivnog delirijuma. Ukoliko se isključe ostali faktori, preporučuje se primena medikamenata. [25]

Antipsihotici su grupa lekova sa najviše dokaza o efikasnosti u demenciji, iako je i njihova veličina efekta tek umerena (0,13–0,16). [5,26]

Takođe je vrlo važno napomenuti da antipsihotici imaju *black box* upozorenje zbog nalaza da postoji povećanje mortaliteta od 1,6 do 1,7 puta za antipsihotike u odnosu na placebo kod pacijenata sa demencijom. [20] Pored toga, postoji niz neželjenih efekata na koje treba obratiti pažnju: kognitivno pogoršanje, somnolencija, prolongacija QT intervala, metabolički sindrom, kao i ekstrapiramidni sindrom. [27] Sa povećanjem doze raste i broj neželjenih efekata, kao i mortalitet. [27]

Od antipsihotika prve generacije (*first generation antipsychotics – FGA*), primenu u lečenju BPSD ima samo haloperidol. Autori preporuka za lečenje BPSD u demenciji iz 2021. godine [9] ne preporučuju dugotrajnu primenu haloperidola *peros*, zbog povećanja mortaliteta. Ipak, u slučaju urgentnih stanja ovi autori preporučuju intramuskularnu primenu ovog FGA (Algoritam 2). [9]

Aripiprazol i risperidon su preporučeni kada su BPSD ozbiljni ili opasni (Algoritam 1), uz adekvatnu diskusiju sa pacijentom i porodicom o pozitivnim efektima, ali i rizicima primene leka. [9] Aripiprazol pokazuje umereni efekat na agitaciju i ima bolji profil neželjenih efekata u odnosu na ostale antipsihotike druge generacije (*second generation antipsychotics – SGA*). Preporučuje se da početna doza bude 2,5mg, a maksimalna do 15mg [9] ili 20mg [20], prema različitim preporukama. Chen i saradnici u svojim preporukama upozoravaju na mogući aktivirajući efekat aripiprazola, s obzirom na to da deluje kao parcijalni agonist dopaminskih receptora. Naime, posebno sa prethodnom primenom antipsihotika koji blokiraju dopaminske receptore primena aripiprazola može dovesti do aktivirajućeg efekta i pogoršanja agitacije. [9] Efikasnost risperidona je dokazana u skorašnjoj metaanalizi sa statistički značajnim, ali malim do umerenim efektom. Preporučuje se da početna doza bude 0,25–0,5mg dnevno, i da se doza povećava postepeno, za 0,25mg svakog dana, do maksimalne doze od 2mg dnevno. [9] Risperidon treba izbegavati u DLT, PBD, kao i u VD. [9]

Antipsihotici su grupa lekova sa najviše dokaza o efikasnosti u demenciji, iako je i njihova veličina efekta tek umerena (0,13–0,16). [5,26]

Olanzapin je, slično haloperidolu, preporučen samo za tretiranje akutnih stanja i tegoba. Naime, preporuka Chena i saradnika je da se koristi samo u intramuskularnom obliku za lečenje hiperakutnih stanja. Ovaj oblik olanzapina nije dostupan u našoj zemlji. Chen i saradnici zastupaju mišljenje da nije preporučeno korišćenje olanzapina u dugotrajnom lečenju BPSD, pre svega zbog izraženih neželjenih efekata. Naime, olanzapin, pored opšte poznatih metaboličkih neželjenih efekata, ima i izraženo antiholinergičko dejstvo, što vodi pogoršanju kognitivnog funkcionisanja, prema nekim studijama čak i u većoj meri u odnosu na BZD. [28] Iz svega navedenog, autori zaključuju da su štetni efekti veći od potencijalnih pozitivnih efekata za dugotrajno tretiranje BPSD. [9]

Kvetiapin, sa druge strane, iako ima značajno bolji profil neželjenih efekata u odnosu na druge antipsihotike prve i druge generacije, za sada, prema podacima iz literature, ne pokazuje značajnu kliničku efikasnost u lečenju BPSD, te se ne preporučuje za redovnu primenu u tom indikacionom području. [9]

Posebna preporuka postoji za lečenje psihotičnih simptoma kod osoba sa DLT i demencijom u PB – preporučuje se pre svega AchIE i izbegavanje antipsihotika. Ukoliko se proceni da je primena antipsihotika neophodna - primenjivati kvetiapin ili Klozapin, zbog velike osetljivosti i mogućnosti razvoja EPS. [20]

S obzirom na opšte principe propisivanja u gerijatrijskoj populaciji i sa antipsihoticima treba početi sa četvrtinom do polovinom uobičajene početne doze za odrasle (Tabela 3). [20,29]

### **Antidepresivi**

U okviru BPSD, antidepresivi se primenjuju kod pojave depresije i agitacije. Prema podacima iz literature, svaka četvrta osoba sa AB imaće depresivnu epizodu tokom prvih pet godina od početka razvoja tegoba [30], a neke studije pokazuju da je učestalost javljanja depresije veća kod ostalih oblika demencije (VD, DLT, FTD). [31] Pokazano je da razvoj depresije ubrzava kognitivni pad kod ovih pacijenata. [32,33] Depresija i anksioznost u demenciji imaju endogenu komponentu koja je povezana sa patofiziološkim promenama izazvanim neurodegeneracijom, ali i reaktivnu komponentu – reakcija na narušenu kogniciju i gubitak nezavisnosti. [25]

Dosadašnje studije uglavnom govore u prilog efikasnosti SSRI antidepresiva [34], sa preporukom pre svega za sertralin i escitalopram. [9] Za sertralin postoje nedovoljno jasni dokazi, mada je bezbednost ovog leka pozitivna strana. [35] Iako je efikasnost triciklika dokazana u ranijim studijama [34], njih, kao i paroksitin, treba izbegavati zbog antiholinergičkog efekta. [26] Trazodon dovodi do poboljšanja sna kod pacijenata sa demencijom (u dozi od 50mg), dok u dozi 150–300mg dnevno smanjuje

**Tabela 3 – Preporučene doze antipsihotika u lečenju BPSD**

Antipsihotik	Početna doza	Terapijski okvir	Specifični simptomi
Risperidon	0,25–0,5mg	0,25–2mg dnevno	Psihotični simptomi, agitacija, opšti BPSD
Kvetiapin	12,5–25mg	25–600mg dnevno	
Olanzapin	1,25–5mg	2,5–20mg dnevno	Agitacija
Aripiprazol	1–2mg	2,5–20mg dnevno	Opšti BPSD
<b>Demencija Levijevih tela i demencija u Parkinsonovoj bolesti</b>			
Kvetiapin ili Klozapin	6,25–12,5mg	25–350mg dnevno	

Preuzeto iz: Gerlach LB, Kales HC, 2020 [20]. Prilagođeno prema: Maglione et al, 2011[29].

je BPSD u frontotemporalnoj demenciji. [36,37]

Zanimljivo je da su dokazi o efikasnosti antidepresiva čvršći po pitanju agitacije nego depresije. [35,20] Najjasnije dokazana efikasnost primene SSRI za agitaciju u demenciji je rezultat studije iz 2014. godine u kojoj je pokazano da je citalopram u dozi od 30mg dnevno efikasan u tretmanu agitacije kod nedepresivnih pacijenata sa AD. [38] U istoj studiji, nažalost, pokazano je da citalopram značajno produžava QT interval, što ograničava njegovu primenu. [38] Pošto je ovaj efekat citaloprama dozno zavisan, FDA je smanjila maksimalnu dozu citaloprama kod starijih od 65 godina na 20mg dnevno. [9,39]

Zaključci iz nekoliko sistematskih pregleda i metaanaliza su mešoviti po pitanju efikasnosti antidepresiva u BPSD. Postoji niz ograničenja koji onemogućava donošenje jasnog zaključka ili preporuke – male veličine uzorka, heterogenost ispoljavanja, korišćenje različitih mera ishoda i tome slično. U skladu sa tim, preporučuje se oprez u primeni antidepresiva, odnosno preporučuje se da se njihova primena „čuva“ za one kod kojih će imati najviše efekta – starije osobe sa onesposobljavajućim simptomima depresije udružene sa demencijom. [33]

Prema preporukama Chen i saradnika [9], ukoliko se proceni da postoji potreba za uvođenjem antidepresiva, lek prvog izbora je escitalopram, potom sertralin (Algoritam 3). Takođe, ovi autori smatraju da u određenim slučajevima agitacija prednost treba dati SSRI antidepresivima nad antipsihoticima, zbog boljeg profila neželjenih efekata. [9]

Još jedna značajna preporuka tiče se neželjenog efekta cele grupe SSRI antidepresiva – ova grupa lekova indukuje sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona, i to značajno češće kod starijih osoba. Usled toga, postoji opasnost pojave izražene i ugrožavajuće hiponatrijemije, te je preporučeno da se izvrši provera natrijemije dve nedelje nakon uvođenja SSRI, kao i kod svakog povećanja doze, a potom periodično u daljem toku lečenja. [9]

### **Psihostabilizatori**

Multicentrična RCT studija rađena 2011. godine pokazala je da valproinska kiselina nema efekta, a ima izražene neželjene efekte (uspanost, padovi, inkontinencija alve) [40], te se ne preporučuje u lečenju BPSD. [9] Preporuke Chen et al. 2021. uključuju karbamazepin kao poslednju opciju u lečenju hroničnih BPSD (Algoritam 3). [9] Naime, autori smatraju da, ukoliko nijedna od prethodnih terapijskih opcija nije dala efekta, postoje indikacije za oprezno uvođenje karbamazepina, i to sa malim početnim dozama (50–100mg), sa postepenim povećanjem do 400mg dnevno. Naravno, prima na ovog leka zahteva redovnu kontrolu hepatičnih enzima i krvne slike. [9,41] Za lamotrigin ne postoji dovoljno dokaza, odnosno za sada postoje pozitivni dokazi o efektu na agitaciju, ali na nivou serije slučajeva i jedne *open-label* studije. [42] Ova studija je pokazala značajan efekat lamotrigina na opšte psihijatrijske simptome u uzorku pacijenata sa AB, naglašavajući da se uvođenjem lamotrigina može smanjiti primena drugih lekova (na primer antipsihotika), što su autori smatrali bezbednijim za ovu populaciju pacijenata. [43]

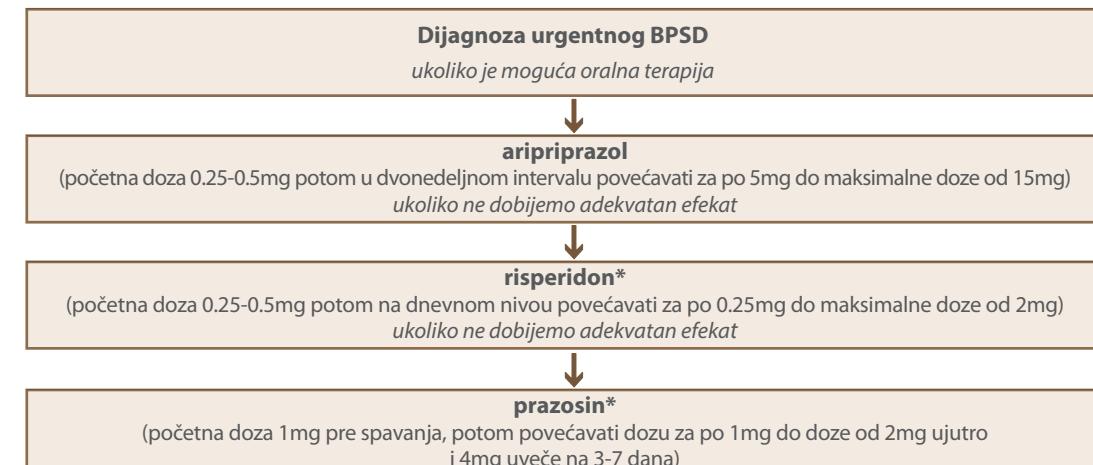
### **Benzodijazepini**

Primena benzodijazepina (BZD) u demenciji prema preporukama treba da se svodi isključivo na akutnu primenu u slučaju akutne agitacije/bihevioralnog pogoršanja. [20,25] U drugim slučajevima preporučeno je da se izbegava primena BZD, pre svega zbog niza neželjenih efekata u smislu konfuznosti, padova, kognitivnog pogoršanja. [44,45] Takođe, BZD su amnestici, te prilikom duže primene mogu i da pogoršaju kliničku sliku i konfuznost i sledstveno tome i sami da dovedu do pogoršanja agitacije. [25] Studija iz 2017. godine povezuje primenu BZD i nebenzodijazepinskih hipnotika sa povećanim rizikom za pneumoniju usled sedacije i povećanog rizika za aspiraciju. [46] Posebno je važno naglasiti da su preporuke Američkog gerijatrijskog društva iz 2015. godine da BZD izbegavaju u populaciji iznad 65 godina, dok se takozvane Z supstance (zolpidem, zaleplon, zopiklon), nebenzodijazepinski hipnotici, ap-

solutno ne preporučuju u ovoj populaciji. [47] Prema poslednjim preporukama – psihofarmakološkom algoritmu izdatom od strane Chen i saradnika 2021. godine, BZD se preporučuju samo u akutnim stanjima, intramuskularno, i to samo ukoliko prethodna dva koraka nisu imala efekta (intramuskularni olanzapin, nedostupan u našoj zemlji, te intramuskularni haloperidol)

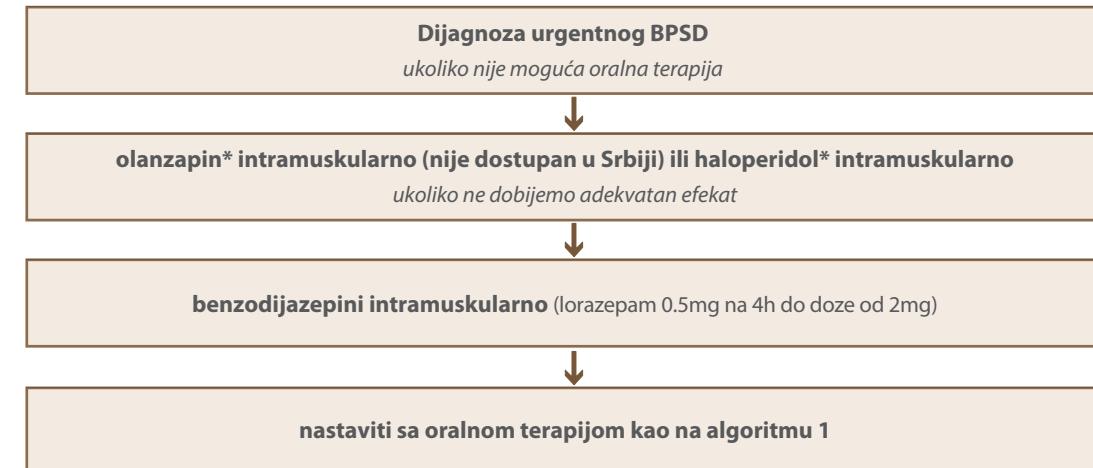
(Algoritam 2). [9] U ovom algoritmu je takođe navedeno da IM primena BZD može da bude indikovana kao prvi izbor ukoliko osoba ima PB, DLT ili skorašnji maligni neuroleptički sindrom. [9]

Algoritam 1 – Uvođenje oralne terapije u slučaju dijagnoze urgentnog BPSD



\* Ne davati u demenciji sa Levijevim telima i demenciji u Parkinsonovoj bolesti, gde je lek izbora klozapin.  
Preuzeto iz: Chen A, et al.(2021) [9].

Algoritam 2 – Uvođenje parenteralne terapije u slučaju dijagnoze urgentnog BPSD



\* Ne davati u demenciji sa Levijevim telima i demenciji u Parkinsonovoj bolesti.  
Preuzeto iz: Chen A, et al.(2021) [9].

**Algoritam 3 – Postepeno uvođenje terapije kod neurgentnih BPSD**

Preuzeto iz: Chen A, et al.(2021) [9].

**Zaključak**

Ukoliko su negovatelj i/ili bolesnik u neposrednoj opasnosti od novonastalih BPSD (agresivnost sa rizikom da povrede sebe ili drugog, psihotični simptomi koji štetno deluju na pacijenta i okolini) ili imaju potencijal za to, izražena agitacija, teška depresivna epizoda sa ili bez suicidalne ideacije) savetuje se urgentno uvođenje medikamentozne terapije prema sledećim algoritmima (Algoritmi 1 i 2). [9]

U slučaju da BPSD ne zahtevaju urgentno kupiranje možemo se odlučiti za pristup postepenog uvođenja terapije „kreni nisko i sporo“ (Algoritam 3).

**Literatura**

1. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy brief for heads of government: the global impact of dementia. *Alzheimer's Disease International* www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia"
2. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:170–177.
3. Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs*, 2010;24:729–739.
4. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:532–539.
5. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 2015;350:h369.
6. Corbett A, Nunez K, Thomas A. Coping with dementia in care homes. *Maturitas*, 2013;63:3–4. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.06.002.
7. Wancat J, Windhaber J, Krautgartner M, Windhaber J. The consequences of noncognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int Psychogeriatry Med*. 2003;33:257–271.
8. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Nay S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:403–408.
9. Chen A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Res*. 2021;295:13641.
10. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2017;89(1):88–100.
11. Rasovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011;134(pt 9):2456–2477.
12. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG, Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):762–769. doi: 10.1111/jgs.12730.
13. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48:510–6.
14. Gitlin LN. The cost-effectiveness of a nonpharmacologic intervention for individuals with dementia and family caregivers: The tailored activity program. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010;18:510–519.
15. Pinto T, Lancöt KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):404–412.
16. Lemstra AW, Eikelboom P, van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology*, 2003;49:55–60.
17. Hort J, O'Brien JT, Ganotis G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236–1248.
18. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 2000;356:2031–2036.
19. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, and the Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012;72:41–52.
20. Gerlach LB, Kales HC. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(2):315–327. doi: 10.1016/j.cger.2019.11.010.
21. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:782–792.
22. Kerchner GA, Tartaglia MC, Boxer A. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:709–717.
23. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2013;24(3):358–369.
24. Boxer AL, Knopman DS, Kauffer DJ, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):149–156.
25. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. 2019;39(2):167–178. doi: 10.1055/s-0039-1683408.
26. Bessey LJ, Walaszcak A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):66. doi: 10.1007/s11920-019-1049-5.
27. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*, 2015;72(5):438–445. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
28. Jenraumjitt R, Chinwong S, Chinwong D, Kanjanarat C, Khetradat T, Wongpakaran T, et al. Anticholinergics and benzodiazepines on cognitive impairment among elderly with Alzheimer's disease: a 1 year follow-up study. *BMC Res Notes*, 2020;13(1):4.
29. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shaman R, Shekelle PG, et al. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. 2011 Sep. Report No.: 11-EHC087-EF.
30. Starkstein SE, Dragovic M, Jorge R, Brockman S, Robinson RG. Diagnostic criteria for depression in Alzheimer disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011;19(6):551–558.
31. Chakrabarty T, Sepehry AA, Jacoba C, Hsiung GY. The prevalence of depressive symptoms in frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39(5–6):257–271.
32. Rapp MA, Schneider-Beeri M, Wysocki M, Guerrero-Berroa E, Grossman HT, Heinz A, et al. Cognitive decline in patients with dementia as a function of depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(4):357–363.
33. Ford AH, Almeida OP. Management of Depression in Patients with Dementia: Is Pharmacological Treatment Justified? *Drugs Aging*, 2017;34(2):89–95. doi: 10.1007/s40266-016-0434-6.
34. Thompson S, Hermann N, Rapoport MJ, Lanctot KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007;52(4):248–255.
35. Farina N, Morell L, Banerjee S. What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(1):32–49.
36. Nardell M, Tampli RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;29(2):123–132.
37. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1): Cd009178.
38. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(07):682–691.
39. FDA. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. *Food and Drug Administration*; 2017.
40. Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, Thomas RG, Ramam R, Jakimovich LJ, et al. *Arch Gen Psychiatry*, 2011;68(8):853–861.
41. McDermott CL, Gruenwald DA. Pharmacologic Management of Agitation in Patients with Dementia. *Curr Geriatr Rep* 2019;8(1):1–11. doi: 10.1007/s13670-019-0269-1.
42. Nagy A, Al-Enezi N. Lamotrigine Uses in Psychiatric Practice. *Am J Ther* 2019;26(1):e96–e102. doi: 10.1097/MJT.0000000000000053.
43. Suzuki H, Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics*, 2015;15(1):32–37. doi: 10.1111/psyg.12085.
44. Peisah C, Chan DK, McKay R, Kurke S, Reutens SG. Practical guidelines for the acute emergency sedation of the severely agitated older patient. *Intern Med J*. 2011;41:651–657.
45. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc* 2016;91(11):1632–1639. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.024.
46. Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Lavikainen P, Sund R, et al. Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *CMAJ* 2017;189(14):E519–E529. doi: 10.1503/cmaj.160126.
47. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–2246.

**SVE ŠTO STE HTELI DA ZNATE  
A NISTE SMELI DA PITATE**

**Novonastali refraktorni status epileptikus – NORSE**

**Autori:** Tijana Vlaisavljević<sup>1</sup>, Maša Kovačević<sup>1</sup>  
**1** Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

**Kako se definise NORSE i koji je njegov značaj? Šta je to FIRES i koja je njegova povezanost sa NORSE?**

Iako prioritet u lečenju epileptičkog statusa predstavlja što ranija kontrola epileptičkih napada, definisanje uzroka epileptičkog statusa, posebno refraktornog, nosi sa sobom kako terapijske, tako i prognostičke implikacije. U najvećem broju slučajeva, nakon inicijalne dijagnostičke obrade uzrok epileptičkog statusa je jasno utvrđen (slaba komplijansa ili promene antiepileptičke terapije, intoksikacije, infekcije CNS, moždana trauma, apstinencija od alkohola i sl.). Međutim, u oko 20% slučajeva uzrok refraktornog epileptičkog statusa ostaje neutvrđen čak i nakon ekstenzivnog ispitivanja. [1] Ti slučajevi su u kliničkoj praksi i literaturi opisivani uz pomoć više različitih termina: *de novo* refraktorni epileptički status ili NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*), idiopsatska katastrofična epileptička encefalopatija, sindrom epilepsije povezane sa infekcijom i febrilnošću ili FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*). Nedostatak uniformne terminologije za ova klinička stanja otežava rano postavljanje dijagnoze i pravovremeno lečenje, kao i sprovođenje kliničkih i bioloških istraživanja. Stoga je internacionalna grupa eksperata 2017. godine sastavila konsenzus definiciju sindroma NORSE i povezanih stanja. Prema ovoj definiciji, NORSE predstavlja klinički sindrom a ne etiološku dijagnozu, i javlja se kod pacijenta koji nije prethodno bolovao od epilepsije niti drugih neuroloških bolesti, a kod koga je došlo do razvoja refraktornog epileptičkog statusa kao inicijalne prezentacije bolesti bez jasnog akutnog strukturalnog, toksičnog ili metaboličnog uzroka. [2] Do sada je termin NORSE najčešće

korišćen u populaciji adultnih, a termin FIRES pedijatrijskih pacijenata, ali s obzirom na to da je pokazano da NORSE i FIRES imaju sličnu kliničku prezentaciju kod dece i odraslih, kao i da dele sličan patofiziološki mehanizam, danas se smatra da je FIRES podkategorija NORSE i podrazumeva prisustvo febrilnosti 1–14 dana pre razvoja epileptičkog statusa.

#### Koliko je čest NORSE? Kakva mu je prognoza i koliki je mortalitet?

NORSE je redak klinički scenario, tipično se javlja kod prethodno zdravih mlađih odraslih osoba i školske dece. Iako do sada nije ustanovljena tačna incidencija NORSE, incidencija refraktornog SE iznosi oko 3,4–7,2 na 100 000 godišnje, među kojima NORSE čini oko 20%. [3] U grupi odraslih se češće javlja kod žena, dok kod dece češće oboljevaju dečaci.

Većina slučajeva NORSE pređu u kategoriju superrefraktornog SE, te pacijenti najčešće zahtevaju produženi boravak u jedinicama intenzivnog lečenja. Prosečan broj dana lečenja u jedinicama intenzivnog lečenja je 15 kod odraslih, dok se kod dece taj broj kreće između 20 i 40 dana. [3,4] Potreba za korišćenjem anestetika povećava rizik od komplikacija i lošijeg ishoda. Mortalitet kod odraslih iznosi 16–27%, dok kod dece taj procenat iznosi oko 12%. [4,5] Funkcionalni ishod je u najvećem broju slučajeva nepovoljan, oko 1/2 do 2/3 pacijenata ima kognitivne i neurološke ispadne (uključujući i trajno vegetativno stanje), a u najvećem broju slučajeva kao sekvela zaostaje doživotna epilepsija. Uprkos većinskim nepovoljnijim prognozama, dugotrajna primena terapije je opravdana, s obzirom na to da postoje i slučajevi sa dobrim funkcionalnim ishodom, čak i nakon refraktornog statusa koji traju više nedelja ili meseci. [6]

#### Kakva je klinička prezentacija NORSE? Koji su klinički pokazatelji koji NORSE razlikuju od epileptičkog statusa najčešćih uzroka?

Razvoju NORSE mogu prethoditi blagi prodromalni simptomi slični gripu – glavobolja ili tegobe od strane gastrointestinalnog ili respiratornog sistema. Prodromalni simptomi mogu trajati do dve nedelje, a ponekad mogu biti pra-

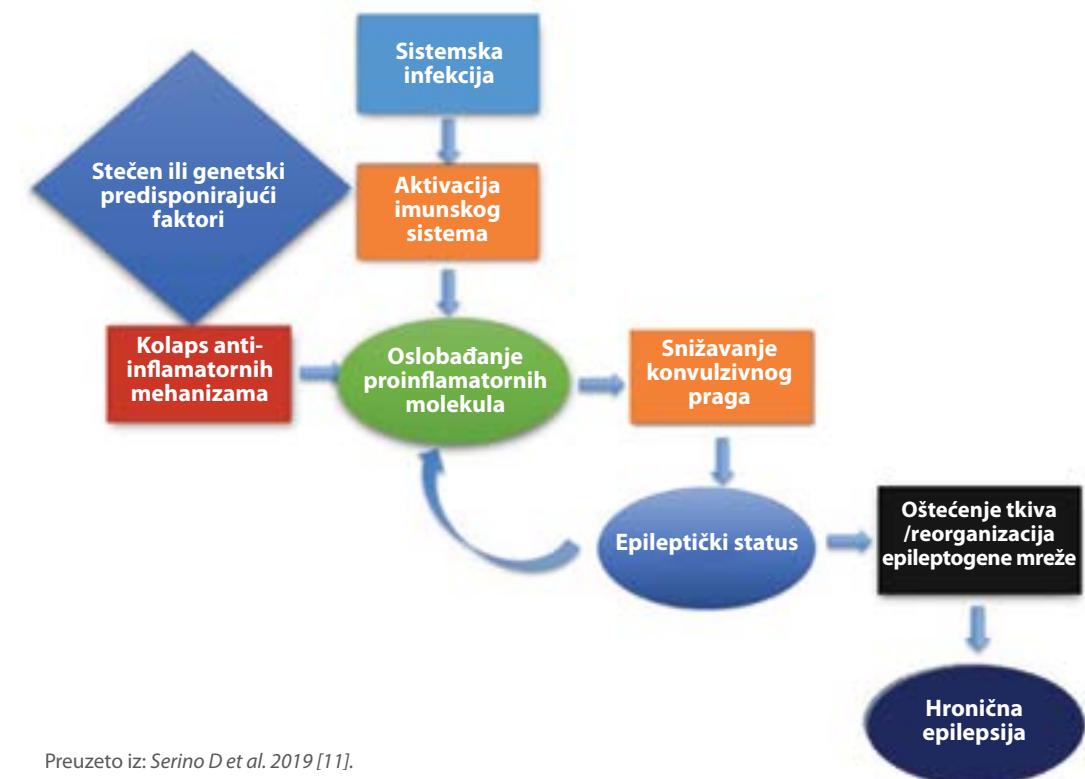
ćeni asimptomatskim intervalom pre pojave NORSE. Povišena temperatura javlja se u oko 60% slučajeva kod odraslih, u kojem slučaju govorimo o FIRES. NORSE može početi i povodom pojedinačnih epileptičkih napada sa fokalnim početkom koji se javljaju tokom prvih nekoliko sati ili dana bolesti i koji progrediraju do bilateralnih motornih napada, napisletku evoluirajući u refraktorni epileptički status [3].

Trajanje NORSE je ono što ga u najvećoj meri razlikuje od eksplozivnog početka hronične epilepsije, s obzirom da pojedinačna epizoda epileptičkog statusa može trajati nedeljama i mesecima. Uobičajeno je da po završetku NORSE zaostane farmakorezistentna epilepsija, i to bez latentnog perioda, za razliku od nekih drugih uzroka epilepsije, kao što su na primer trauma mozga ili meningoencefalitis, gde latentni period može da traje i više godina [7]. Na prvi pogled, NORSE/FIRES imaju određene sličnosti i sa epileptičkim napadima u okviru određenih genetskih stanja (Drave sindroma i urođenih metaboličkih ili mitohondrijalnih poremećaja), u kojima je pojava epileptičkih napada provocirana febrilnošću. Međutim, za razliku od njih, NORSE/FIRES obično počinju nakon, a ne tokom epizode febrilnosti i odlikuje ih jedna izolovana epizoda epileptičkog statusa. [1]

#### Šta leži u osnovi patofiziologije NORSE?

Pokazano je da u likvoru dece sa NORSE/FIRES postoji povećana koncentracija prokonvulzivnih citokina (interleukina 6, TNF-alfa, hemokina) [8], dok se kod odraslih sa istim stanjem beleže povišene koncentracije ovih supstanci i u serumu i u likvoru. Ova činjenica podržava hipotezu da NORSE/FIRES nastaju kao posledica imunskog disregulacije, odnosno hiperaktivacije imunskog sistema kod genetski predisponiranih osoba, najverovatnije usled dejstva tragera (infekcija) (Slika 1). Oslobađanje ovih medijatora inflamacije zahteva aktivaciju T-ćelijskog imunskog odgovora, glije i perivaskularnih ćelija, što može da traje i više dana, objašnjavajući postojanje latentnog perioda između prodromalnih simptoma i pojave epileptičkog statusa. Ono što ostaje nejasno jeste da li je intra-

Slika 1 – Hipoteza o patofiziološkom mehanizmu NORSE



Preuzeto iz: Serino D et al. 2019 [11].

tekalna inflamacija uzrok ili posledica epileptičkih napada. [3] Postmortem analize malog broja pacijenata pokazuju nespecifične nalaze u vidu blagih reaktivnih promena (nespecifična gliosa i mikroglijalna aktivacija, gubitak neuronskih ćelija). [9,10]

#### Koja je etiologija NORSE? Kako se postavlja dijagnoza?

Kasno prepoznavanje NORSE dovodi do terapijskog kašnjenja, te je stoga važna rana primena odgovarajućih algoritama za dijagnozu i ekstenzivnog dijagnostičkog panela (Tabela 1). Laboratorijski testovi, analiza likvora, EEG i neuroimaging, poželjno u prvih 24–48h od početka bolesti, mogu potvrditi, odnosno isključiti potencijalno lečive ili reverzibilne strukturne, infektivne, toksične ili metaboličke uzroke. Međutim, čak i nakon opsežnog ispitivanja, etiologija NORSE u oko 50% slučajeva ostaje neutvrđena (kriptogeni NORSE). Ovaj procenat je

značajno veći u pedijatrijskoj populaciji.

Najčešći identifikovani uzrok kod odraslih je paraneoplastični ili neneoplastični autoimuni encefalitis. [12,13] U većini slučajeva, kod odraslih se radi o anti-NMDA encefalitisu ili encefalitisu sa antitelima na voltažno zavisne K kanale (VGKC), dok kod dece nema specifičnih antitela koja su povezana sa razvojem NORSE. Retko se izoluju virusni uzročnici.

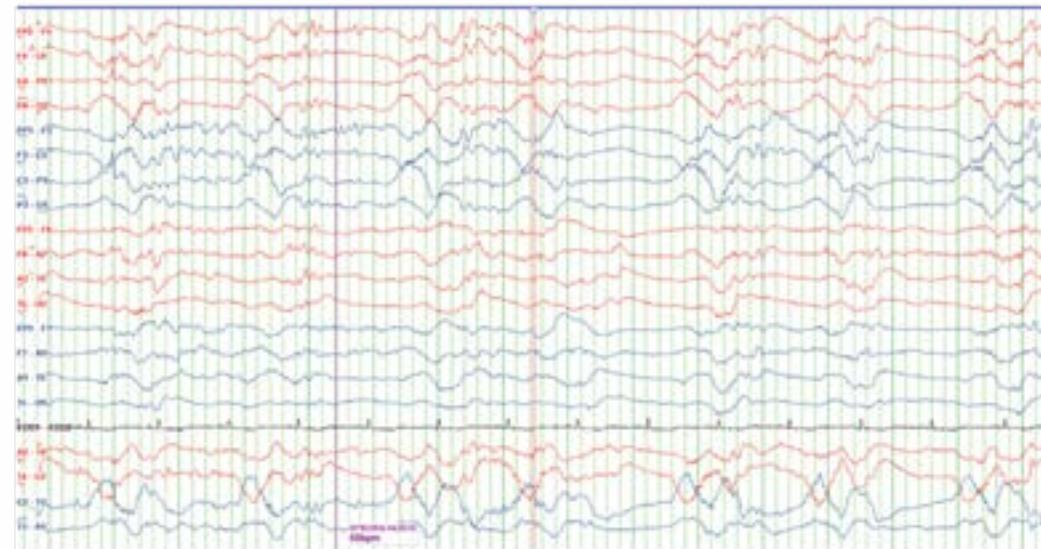
Do danas nije identifikovan specifični biomarker u serumu ili likvoru. U citobiohemiskom nalazu likvora kod 2/3 pacijenata viđa se blaga pleocitoza (do 10 ćelija/ $\mu\text{L}$ ), kao i blago povišena proteinorahija. [3]

Kontinuirani EEG monitoring je značajan u praćenju evolucije bolesti i efekta primenjene terapije. Malobrojne studije pokazuju da nema specifičnih dijagnostičkih niti prognostičkih

Tabela 1 – Dijagnostički testovi koje treba razmotriti kod pacijenata sa NORSE

Skrining	Uzorci i testovi
<b>Inicijalni skrining</b>	<p><b>Preporučeno za većinu/sve pacijente:</b></p> <p>Analize krvi: KKS, mikrobiološke kulture, VDRL, HIV ½ imunoesej Serum: IgG i IgM At na <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Bartonella henselae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>shigella spp</i>, <i>Chlamydia psittaci</i> Nazofaringealni bris: antitela na respiratorne viruse, PCR na SARS-CoV-2 Likvor: citobiohemski pregled i mikrobiološke kulture, PCR na HIV, HSV1, HSV2, VZV, EBV, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>; razmotriti analize na WNV, VDRL, panel za encefalitise, PCR na <i>Chlamydia pneumoniae</i> i <i>Chlamydia psittaci</i>, <i>Bartonella henselae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Coxiella burnetii</i> i <i>shigella spp</i>. Panel na autoimune encefalitise (red 2) Profil citokina (red 7) Citologija i flow citometrija</p> <p><b>Preporučeno kod imunokompromitovanih pacijenata:</b></p> <p>Serum: IgG <i>cryptococcus spp</i>, IgM i IgG <i>Histoplasma capsulatum</i>, IgG <i>Toxoplasma gondii</i> Sputum: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Likvor: eozinofilija, srebrno bojenje na gljivice, PCR na JC virus, CMV, eBV, HHV6, istočni konjski encefalitis, enterovirus, influenzavirus A/B, HIV, Western Nile virus, parvovirus, listeria, rubeola Stolica: adenovirus PCR, enterovirus PCR</p> <p><b>Preporučeno ukoliko postoji geografska/sezonska/profesionalna izloženost:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>► Periferni razmaz krvi</li> <li>► Imunoesej na lajmsku bolest sa IgM i IgG refleksom</li> <li>► Hepatitis C imunoesej i količina virusa</li> <li>► Poslati serum i likvor u CDC DVBD Arbovirus Diagnostic Laboratoriju, uraditi analizu likvora i seruma na rikecije, flavivirus i bunyavirus</li> <li>► Testirati serum na <i>acanthamoeba spp</i>, <i>Balamuthia mandrillaris</i>, <i>Baylisascaris procyonis</i>.</li> </ul>
<b>Autoimuni/paraneoplastični</b>	<p><b>Preporučeno:</b></p> <p>Serum i likvor: panel na paraneoplastična i autoimuna At: LGI-1, CASPR2, Ma1, Ma2/TaDPPX, GAD65, NMDA, AMPA, GABA-B, GABA-A, glicinski receptor, Tr, amfipifizin, CV-2/CRMP-5, neurexin-3alpha, adenilat kinaza, antineuronalna nuklearna At tip 1/2/3 (Hu, Yo i Ri), At na citoplazmu Purkinjeovih celija tip 1, 2, GFAP-alfa, anti-SOX1, N-tip kalcijum At, PQ-tip kalcijumovih kanala, At na acetilholinski receptor (mišić), Ach-R ganglionalna neuronalna At, AQP4, MOG At, IgLON5 At, D2R At Dopunske serološke analize: (verovatno neće otkriti uzrok, ali podržavaju dijagnozu autoimunog poremećaja: ANA, ANCA, anti-Tg, anti-TPO, antiendomizijalna At, ESR, CRP, SPEP, IFE, RA, ACE, aglutinini, testovi za MAS/LHL (serumski trigliceridi i sIgG2-r, feritin)</p> <p><b>Predlog: sačuvati uzorce seruma i likvora za moguća dalja ispitivanja</b></p>
<b>Neoplastični</b>	<p><b>Preporučeno:</b></p> <p>CT grudnog koša/abdomena/karlice, UZ male karlice ili skrotuma, mamogram, citologija likvora, flow citometrija, tumorski markeri, MR male karlice PET-CT celog tela ako prethodni nalazi nisu konkluzivni</p> <p><b>Opcionalo: biopsija koštane srži</b></p>
<b>Metabolički</b>	<p><b>Preporučeno:</b></p> <p>Krv/serum: urea, kreatinin, LDH, testovi funkcije jetre, elektroliti, Ca/Mg/fosfati, amonijum jon Urin: skrining na porfiriju, analiza urina sa pregledom sedimenta</p> <p><b>Opcionalo:</b> nivo vitamina B1, B12, homocisteina, folata, laktata, piruvata, CK, troponin; testovi na mitohondrijalne bolesti (laktati, piruvati, MR spektroskopija, biopsija mišića)</p>
<b>Toksikološki</b>	<p><b>Preporučeno:</b></p> <p>Benzodiazepini, amfetamini, kokain, fentanil, alkohol, ekstazi, teški metali, sintetički kanabinoidi, soli za kupanje.</p> <p><b>Opcionalo:</b> prošireno testiranje na opijate, LSD, heroin, PCP, marihuana</p>
<b>Genetski</b>	<p><b>Preporučeno:</b></p> <p>ukoliko je moguće, konsultovati genetičara. Genetički skrining na mitohondrijske bolesti (MERRF, MELAS, POLG1, SURF1, MT-ATP6) i VLCFA skrining. Razmotriti testiranje nivoa ceruloplazmina i 24-časovnog bakra u urinu.</p> <p>Razmotriti sekvenciranje celog genoma (tražiti polimorfizam gena za IL-1B, IL-6, IL-10, TNF-alfa, HMBG1, TLR4, IL1RN, SCN1A i SCN2A), sekvenciranje mitohondrijskog genoma i CGH array.</p>
<b>Citokinski esej</b>	<p>Serum i likvor: citokinski esej za kvantitativno merenje IL-1, IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, stimulativni faktor rasta granulocita-makrofaga, TNF, HMGB1, CCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11</p>

Preuzeto iz: Mantoan Ritter L, Nashef L. 2021 [3].

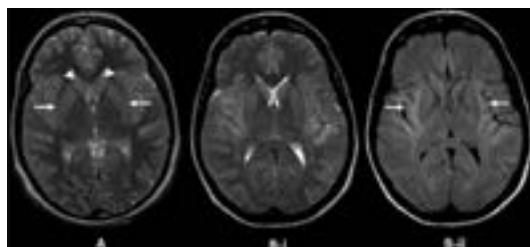
Slika 2 – EEG (bipolarna montaža): PEDs (periodična epileptična pražnjenja) koja se sastoje od delta talasa kojima prethodi brza beta aktivnost, a praćena su atenuacijom osnovnih ritmova. Vertikalnom crvenom linijom naglašen je beta-delta kompleks, koji podseća na *extreme delta brushes*.

Preuzeto iz: Mantoan Ritter L, Nashef L. 2021 [3].

EEG markera. Postoji jedna retrospektivna studija kod dece sa FIRES koja je identifikovala tri rana EEG obrasca: inicijalno retki napadi sa postepenom evolucijom u epileptički status, beta-delta kompleks u vidu *delta brushes* (Slika 2), iktalni početak sa brzom EEG aktivnošću i hemisfernog propagacijom. [14] U serijama odraslih pacijenata, najčešće se registruju periodična epileptična pražnjenja (PEDs), koja su u oko 40% slučajeva lateralizovana. [4]

MRI endokranijuma može pokazati nespecifične promene na T2/FLAIR sekvencama, najčešće hiperintenzitet limbičkih, medialnih temporalnih ili neokortikalnih struktura, uni- ili bilateralno, kao i izmene intenziteta signala u basalnim ganglijama ili periinsularnim regionima. [15] Ređe se može videti „znak klastruma“, karakteristično povišenje intenziteta signala na T2, FLAIR ili *diffusion-weighted* sekvencama, koje nestaje nakon prestanka epileptičkog statusa (Slika 3). [13,16]

Slika 3 – „Znak klastruma“ kod dva pacijenta sa NORSE lečena u Bolnici „Kings Koledž“



(A) T2 sekvenca, aksijalni presek: bledo povišen intenzitet signala klastruma obostrano (obeleženo strelicama), sa blagim povišenjem intenziteta signala u oba nc. *caudatus*.  
(B) T2 (i) odnosno FLAIR (ii) sekvenca, aksijalni presek: povišen intenzitet signala u klastrumu, *capsuli externi*, insuli i temporalnom operkulumu obostrano.  
Preuzeto iz: Mantoan Ritter L, Nashef L. 2021 [3].

### Koje su mere lečenja NORSE?

Lečenje NORSE je kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. Pacijente je optimalno hospitalizovati u tercijarnim zdravstvenim centrima sa pristupom različitim dijagnostičkim metodama, neuroimunološkoj laboratoriji i kontinuiranom EEG monitoringu. Neophodan je produženi boravak u jedinicama intenzivnog lečenja, koji sam po sebi nosi rizik od kompl-

likacija i nepovoljnog ishoda.

Lečenje epileptičkog statusa ide ruku pod ruku sa pokušavanjem modifikovanja (prepostavljenog) uzroka bolesti. [3]

Lečenje NORSE/FIRES obuhvata više koraka:

- identifikaciju uzroka,
- lečenje samog epileptičkog statusa, trudeći se da se izbegnu jatrogene komplikacije,
- lečenje prepostavljenog inflamatornog/imunog procesa,
- podrška pacijentovoj porodici,
- rehabilitacija.

Prva terapijska linija obično je usmerena na potencijalno lečive uzroke i ogleda se u primeni antivirusnih lekova, kao i nadoknadi vitamina B1 i B6. Samostalna primena antistatusne terapije sama po sebi nije dovoljna, naročito što postizanje kontrole napada u nekim slučajevima i nije moguće bez definisanja etiologije statusa i primene ciljane terapije.

#### Koji su modaliteti lečenja samog epileptičkog statusa? Da li postoji antiepileptik koji se svojom efikasnošću izdvaja od drugih u lečenju NORSE?

Lečenje epileptičkog statusa zasniva se na primeni antistatusne terapije i anestetičkih agensa, zatim primeni ketogene dijetе i neuromodulaciji. Antistatusna terapija se primenjuje prema važećim terapijskim protokolima, a za sada nema dovoljno dokaza koji bi vodili ka izboru određenog antiepileptičkog leka ili anestetika. Prva terapijska linija su benzodiazepini, a što se tiče lekova druge terapijske linije, skorašnje istraživanje pod nazivom *Established Status Epilepticus Treatment Trial* (ESETT) pokazuje ekvivalentnu efikasnost levetiracetama, valproata i fenitoina [17], s tim što valproate treba izbegavati ako postoji sumnja na mitohondrijalnu bolest. Od parenteralno primenjenih lekova mogu se dati i lakozamid, brivaracetam i fenoobarbiton, a paralelno sa parenteralnom terapijom mogu se primeniti i lekovi koji postoje samo u peroralnom obliku (blokatori natrijumovih kanala, topiramat, stiripentol, pregabalin, vigabatrin).

#### Koja je uloga anestetika u lečenju NORSE?

Primena anestetika u akutnoj fazi bolesti dovodi do prestanka iktalne EEG aktivnosti, što je najčešće privremeno, jer se epileptički status može nastaviti po nishodnoj titraciji i ukidanju ovih lekova [18,19]. U lečenju refraktornog epileptičkog statusa koriste se kontinuirana midazolamska infuzija u velikim dozama, propofol, zatim tiopenton i ketamin. Primena anestetika sa sobom nosi sistemske komplikacije u vidu pojave propofolskog sindroma, hipotenzije, acidoze, promene serumskog nivoa kalijuma, infekcija i ileusa. Nešto manje hemodinamskih neželjenih efekata ima ketamin u umerenim dozama. Za praćenje efekata terapije i sprečavanje potencijalnih sistemskih komplikacija neophodno je konstantno titriranje doza anestetika uz praćenje kontinuiranim EEG monitoringom. Ako pak postoji sumnja u interpretaciju EEG nalaza, nivo sedacije se umanjuje radi kliničke procene stanja.

Ono što je važno naglasiti jeste da pri primeni anestetika mora da postoji izrazita opreznost i da supresija EEG aktivnosti ne treba da bude nauštrb opšte, odnosno sistemske stabilnosti pacijenta.

#### Da li se ketogena dijeta preporučuje u terapiji NORSE?

I kod dece i kod odraslih sa NORSE/FIRES sindromom pokazane su prednosti ketogene dijetе. Opisani su slučajevi kod kojih nekoliko dana po postizanju ketoze dolazi do drastičnog poboljšanja. [20] Uvođenje ketogene dijetе zahteva prethodni skrining na mitohodrijske bolesti i retke urođene bolesti metabolizma, a uslovi za primenu su takođe i hemodinamska stabilnost, očuvana funkcija jetre i očuvana apsorpcija hrane enteralnom ishranom. Tokom dijetе neophodno je pratiti serumske lipide i testove jetrine funkcije. Ukoliko nakon dve nedelje nema poboljšanja, smatra se da je ketogena dijeta bez uspeha i ona se obustavlja. [21]

#### Da li ima slučajeva NORSE lečenih neuromodulacijom?

U literaturi postoje izolovani slučajevi NORSE/FIRES kod kojih je primenjen neki od vidova neuromodulacije (duboka moždana stimulacija – DBS, stimulacija vagusnog nerva – VNS). Kod dvoje dece kod koje je epileptički status bio refraktoran na primenu antistatusnih lekova, ketogene dijete i imunomodulatorne terapije implantirane su elektrode za DBS u centromedijalno jedro 27. odnosno 37. dana bolesti, što je dovelo do obustave sekundarne generalizacije napada, dok su fokalni epileptički napadi još uvek bili prisutni. [22]

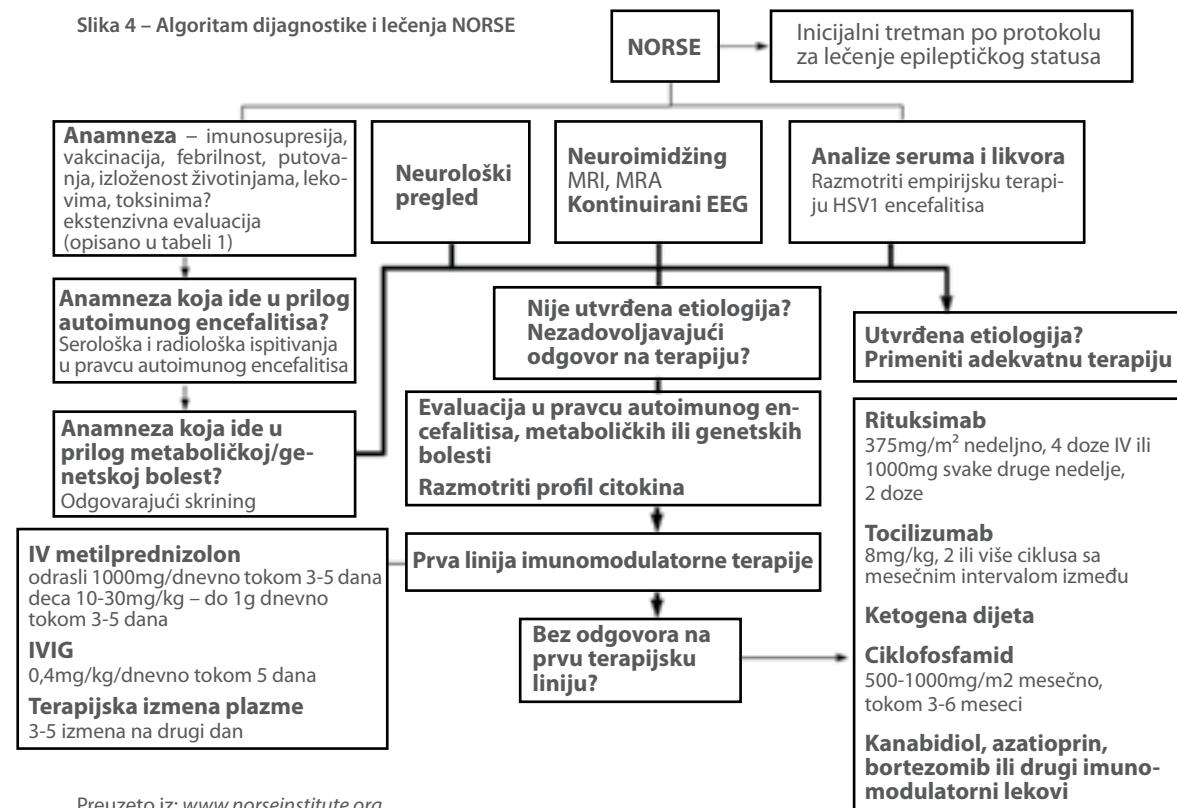
Svoje mesto u lečenju refraktornog i superrefraktornog epileptičkog statusa ima i stimulacija vagusnog nerva (VNS). Ova metoda primenjena je kod jednog pacijenta sa NORSE. [23] Stimulator je implantiran dvadesetpetogodišnjem pacijentu petog dana bolesti i inicijalno je doveo do prestanka epileptičkog statusa.

Međutim, nakon 72h epileptički status se nastavio, a pacijent je podlegao komplikacijama bolesti usled prisustva komorbiditeta.

#### Koja je uloga imunomodulatorne terapije u lečenju NORSE?

Hipoteza o imunski posredovanoj patogenezi NORSE nametnula je primenu imunomodulatorne terapije u lečenju ovog stanja. Prvu terapijsku liniju prestavljaju intravenski kortikosteroidi, intravenski imunoglobulin i terapijska izmena plazme. Lekovi druge linije su ciklofazamid, rituksimab i inhibitori interleukina – tocilizumab i anakinra. Za sada nema randomizovane kontrolisane studije koja bi pokazala optimalne doze, redosled ili vreme primene imunomodulatornih lekova, ali postoji više od 100 slučajeva NORSE i 220 slučajeva FIRES koji su tretirani imunomodulatornom terapijom, te se ona empirijski primenjuje u kliničkoj praksi. [3] Lekovi prve terapijske linije su niske efikasnosti čak i kada se primene rano u toku bolesti. [1]

Slika 4 – Algoritam dijagnostike i lečenja NORSE



Efikasnost druge terapijske linije je teško proceniti, s obzirom da se često daje kasnije u toku bolesti i kombinuje sa drugim terapijskim opcijama. Preporuke se zasnivaju uglavnom na prikazima pojedinačnih slučajeva ili seriji slučajeva, mada postoji konsenzus eksperata da ove pacijente ipak treba tretirati što ranije lekovima koji potencijalno modifikuju tok bolesti (Slika 4). [3]

Prema sadašnjim preporukama, kod NORSE/FIRES pacijenata gde je epileptički status prođesenog trajanja, prva terapijska linija jeste primena intravenskog metilprednizolona, terapijska izmena plazme, a potom intravenski imunglobulini. Tamo gde je to moguće, ovu terapiju prati uvođenje ketogene dijetе i primena inhibitora interleukina. Upotrebu rituksimaba treba razmotriti ako postoje indikatori koji bi ukazivali na autoimuni proces, a u literaturi je opisana mala serija slučajeva sa povoljnim terapijskim odgovorom na intravensku primenu ovog leka. [12] Takođe, u seriji od pet pacijenata tretiranih intravenskim ciklofosfamidom, četiri je imalo povoljan funkcionalni ishod (skor na modifikovanoj Rankinovoj skali od 0 do 2), a u petom slučaju je terapija započeta kasno (173. dana bolesti). Međutim, dugoročni ishod nije bio povoljan u 8 od 11 pacijenata. [25] Postoje i pojedinačni slučajevi lečeni azatioprinom i takrolimusom.

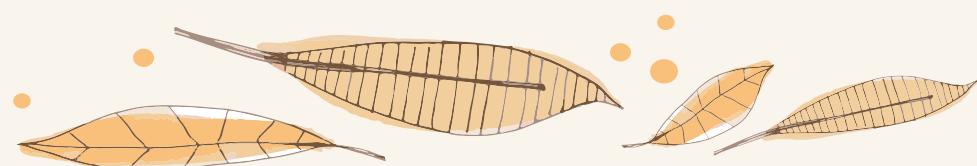
U poslednje vreme široko dostupni su inhibitori interleukina, međutim, njihova uloga u lečenju NORSE ostaje i dalje nejasna. Anakinra je rekombinantni analog ljudskog endogenog antagonista IL-1 receptora tipa 1. Inhibira IL-1beta, proinflamatorni citokin uključen u autoinflamatorne procese. Anakinra pokazuje snažno antikonvulzivno dejstvo u animalnom modelu. Daje se subkutano, a kontraindikacija je neutropenija, što je i glavni neželjeni efekat. Postoje podaci o četvoro dece lećene anakinrom kojima je terapija primenjena između 6. dana i 18. meseca bolesti. Dvoje od četvoro dece imali su povoljan terapijski odgovor, a jedno je pored anakinre tretirano i dubokom moždanom stimulacijom. [26] Uspješna terapija anakinrom zabeležena je i kod jednog dvadesetjednogog

dišnjeg pacijenta, kod kojeg je primena 32. dana bolesti dovela do rezolucije statusa nakon 24h. [27]

Tocilizumab je humano monoklonsko antitelo na IL-6 receptor. Koristi se u reumatoidnom artritisu, vaskulitisu gigantskih ćelija, autoimunom encefalitisu i odnedavno u teškim oblicima COVID-19. Uloga IL-6 u epileptogenezi nije u potpunosti jasna. Animalni modeli pokazuju da IL-6 ima prokonvulzivno i antikonvulzivno dejstvo, a epileptički napadi sami po sebi mogu da povećaju nivo IL-6. Serija od sedam NORSE pacijenata refraktornih na prvu i drugu terapijsku liniju nakon primene tocilizumaba dovela je do povoljnog terapijskog odgovora kod šest pacijenata, sa rezolucijom epileptičkog statusa u narednih 2–10 dana. Pet pacijenata razvilo je značajne neželjene efekte, uključujući leukopeniju i posledične infekcije. [28,29]

### Zaključak

NORSE i njegova subkategorija FIRES su retke kliničke prezentacije koje predstavljaju terapijski izazov. Iako u oko 50% slučajeva etiologija ostaje neutvrđena, uz što raniju primenu eksistenzivnih dijagnostičkih metoda moguća je identifikacija potencijalno lečivih uzroka ovih stanja i pravovremena primena adekvatne terapije. S obzirom na to da patofiziološku osnovu čine imunski posredovani mehanizmi, okosnicu terapijskog pristupa, uz simptomatsku terapiju, čini što ranija primena imunomodulatorne terapije koja modifikuje (prepostavljeni) uzrok bolesti. U budućnosti je neophodno sprovođenje randomizovanih multicentričnih studija u cilju optimizovanja terapijskih protokola za ova klinička stanja.



### Literatura

1. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Lodenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 Apr;59:745–752.
2. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabuiss R, Demeret S, Lodenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 Apr;59:739–744.
3. Manton Ritter L, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Pract Neurol*. 2021 Mar 5;practneurol-2020-002534. doi: 10.1136/practneurol-2020-002534. Epub ahead of print.
4. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85:1604–13.
5. Kramer U, Chi CS, Lin KL. Febrile infection-related epilepsy syndrome (fires): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52:1956–65.
6. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, et al. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*. 2013;18:374–85.
7. Nabuiss R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *The Lancet Neurology*. 2011;10:99–108.
8. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:820–2.
9. Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults—Infectious or not? *J Neurol Sci*. 2009;277:26–31.
10. Boyd JG, Taylor S, Rossiter JP, et al. New-Onset refractory status epilepticus with restricted DWI and neuronophagia in the pulvinar. *Neurology*. 2010;74:1003–5.
11. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—The potential role for immunotherapy. *Epilepsy & behavior*: E&B. 2015;47:17–23.
12. Serino D, Santarone ME, Caputo D, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1897–1903.
13. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, et al. Claustrum damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology*. 2015;85:1224.
14. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, et al. Early ictal and interictal patterns in fires: the sparks before the blaze. *Epilepsia*. 2017;58:1340–8.
15. Kim HJ, Lee Sang-Ahm, Kim Hyun-Woo, et al. The timelines of MRI findings related to outcomes in adult patients with new-onset refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020;61:1735–48.
16. Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, et al. New-Onset refractory status epilepticus with Claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. *Front Neurol*. 2017;8:111.
17. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381:2103–13.
18. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, et al. New-Onset super refractory status epilepticus: a case-series. *Seizure*. 2020;75:174–84.
19. van Baalen A, Vezzani A, HAEusler M. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics*, 2017;48:5–18.
20. Appavu B, Vanatta L, Condie J, et al. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;41:62–5.
21. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017;2:154–60.
22. Sa M, Singh R, Pujar S, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for fires – two different outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23:749–54.
23. Kurukumbi M, Leiphart J, Asif A, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) in super refractory new onset refractory status epilepticus (NORSE). *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:1–4.
24. Lin JJ, Lin K-L, Hsia S-H, et al. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol*. 2012;47:448–50.
25. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J. Cryptogenic NORSE: its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurology(R)* neuroimmunology & neuroinflammation. 2017;4:e396.
26. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol*. 2016;80:939–45.
27. Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. 2019;4:344–50.
28. Westbrook C, Subramaniam T, Seagren RM. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated successfully with Anakinra in a 21-year-old woman. *WJM*. 2019;118:135–9.
29. Jun J-S, Lee S-T, Kim R, et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018;84:940–5.

### NAJAVA

Škola neurovizualizacionih metoda

**Datum:** 8–9. oktobar 2021.

**Mesto održavanja:** Palić, Srbija

Poštovane kolege!

Razvoj tehnologije, koji je omogućio ogroman napredak u razvoju neurovizualizacionih metoda u prikazivanju patoanatomskih supstrata u bolestima nervnog sistema, kao i značajan razvoj na polju informatike, koji je omogućio sofisticiranu obradu signala dobijenih iz ovih metoda, doveo je do razvoja posebne oblasti u medicini koja se zove neuroimaging. Savladavanje osnova kako konvencionalnih, tako i onih naprednih neurovizualizacionih metoda (pre svega se tu misli na kompjuterizovanu tomografiju (CT), magnetnu rezonancu (MR), ali i različite metode prikazivanja krvnih sudova mozga), nameće se kao jedna od osnovnih veština koje moraju da usvoje neurolozi u svojoj svakodnevnoj kliničkoj praksi, pre svega u cilju razumevanja indikacija za traženjem ovakvih pregleda, odgovora koji se mogu dobiti i prognoze razvoja bolesti kod neuroloških bolesnika. Osim toga, savladavanje glavnih karakteristika promena koje se mogu videti u neurološkim bolestima, zatim poznavanje kriterijuma koji su vrlo precizno razvijeni za pojedine neurološke bolesti, kao i poznavanje atipičnih nalaza moraju biti deo svakodnevne kliničke prakse savremenog neurologa, koji će im omogućiti da dijagnostički postupak bude maksimalno precizan. Dodatno, mogućnost konzilijarnog sa-gledavanja (od strane neurologa i radiologa) nalaza na CT i MR, ali i u drugim, naprednjim metodama, od izuzetnog je značaja za rešavanje dilema u kom će se pravcu razvijati dalji dijagnostički i terapijski postupak kod neuroloških bolesnika. Zbog toga će ova Škola mladih neurologa probati da integrise i taj veoma važan segment interdisciplinarnog pristupa rešavanju problema, odnosno omogućiće neuro-



loško-radiološke konfrontacije, a sve u cilju poboljšanja našeg međusobnog razumevanja. Ciljevi ove Škole obuhvataju edukaciju kliničkih lekara, lekara na specijalizaciji i mladih neurologa o neurovizualizacionim metodama, njihovom mestu u dijagnostičkom i diferencijalno dijagnostičkom postupku kod neuroloških bolesnika, zatim o racionalnoj upotrebi i očekivanim informacijama koje mogu dobiti iz obavljenih pregleda. Osim toga, edukacija će obuhvatiti i korišćenje tih metoda u praćenju i evoluciji toka i lečenja bolesnika. Polaznici Škole će se upoznati i sa delom naprednih MR tehnologija, ali i sa bazičnim osnovama drugih novorazvijenih neurovizualizacionih metoda kao

što su pozitronska emisiona tomografija (PET) i DatScan. Program će obuhvatiti najširi spektar neuroloških bolesti, od neurodegenerativnih, inflamatornih i infektivnih bolesti, preko akutnih cerebrovaskularnih bolesti kao urgentnih stanja, do sofisticiranih mogućnosti lečenja epilepsije, ali će se prikazati i nove tehnologije koje se primenjuju u bolestima perifernog nervnog sistema. U Školi će participirati eksperti iz različitih oblasti neurologije i neuroradiologije, što će omogućiti edukaciju mladih lekara na najvišem mogućem nivou.

Očekujemo Vas sa velikim zadovoljstvom!

Šarlota Mesaroš  
Rukovodilac Škole

#### I dan (petak), 10:00-19:15 (4h i 50 min. predavanja, 2h i 30 min. prikaza)

09:00-10:00 - Okupljanje, doručak, registracija

#### I SESIJA: UVOD U NEUROVIZUALIZACIONE METODE

Moderatori: akademik Vladimir Kostić i prof. dr Šarlota Mesaroš

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
15	09:45-10:00	Uvodna reč, ulazni test	Šarlota Mesaroš
30	10:00-10:30	Neuroanatomija	Vladimir Baščarević
45	10:30-11:15	Osnovi neurovizualizacionih metoda u neurologiji	Duško Kozić
30	11:15-11:45	Magnetna rezonanca: Značaj različitih sekvenci u dijagnostici neuroloških oboljenja	Dušan Damjanović

PAUZA 11:45-12:00

#### II SESIJA: NEUROIMIDŽING U CEREBROVASKULARnim BOLESTIMA

Moderator: prof. dr Dejana Jovanović

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
10	12:00-12:10	Uloga CT i MR glave u dijagnostici cerebrovaskularnih bolesti	Dejana Jovanović
10	12:10-12:20	Značaj angiografskih snimanja (CTA, MRA, DSA) u dijagnostici i terapiji akutnog moždanog udara	Ivan Vukašinović
<b>Prikazi slučajeva</b>			
15	12:20-12:35	Prikaz bolesnika sa AIMU u prednjem sливу	Prezenter: Vanja Radišić Mentor: Dejana Jovanović Ana Stanković
15	12:35-12:50	Prikaz bolesnika sa AIMU u prednjem sливу lečen trombolizom i mehaničkom trombektomijom	Prezenter: Mirjana Arsenijević Mentor: Predrag Stanarčević Ivan Vukašinović

15	12:50-13:05	Prikaz bolesnika sa AIMU u zadnjem sливу	Prezenter: Jelena Lazović Mentor: Višnja Pađen Ana Stanković
15	13:05-13:20	Prikaz bolesnika sa spontanom arterijskom disekcijom	Prezenter: Milica Dajević Mentor: Maja Stefanović Budimkić Faris Crnovršanin
15	13:20-13:35	Prikaz bolesnika sa CVT	Prezenter: Katarina Vladušić Mentor: Milja Mijajlović Faris Crnovršanin
15	13:35-13:50	Prikaz bolesnika sa ICH	Prezenter: Davor Vlahović Mentor: Željko Živanović Nikola Boban
10	13:50-14:00	Pitanja i odgovori	
<b>RUČAK 14:00-15:00</b>			
<b>III SESIJA: NEUROIMIDŽING U EPILEPSIJAMA</b>			
Moderator: prof. dr Dragoslav Sokić			
10	15:00-15:10	Strukturalni uzroci epilepsije	Dragoslav Sokić
10	15:10-15:20	Hipokampalna skleroza. Prepoznati znači izlečiti	Aleksa Pejović
70	15:20-16:30	Korelacija patohistologije, EEG, MR, PET kod strukturalnih uzroka epilepsije	Savo Raičević Nikola Vojvodić Aleksandar Ristić
10	16:30-16:40	Okipitalni gangliogliom. Prepoznati znači lečiti	Tijana Vlašavljević
10	16:40-16:50	Iktalni SPECT	Nikola Vojvodić
10	16:50-17:00	Napredne tehnike vizualizacije epileptogene lezije	Aleksandar Ristić
<b>PAUZA 17:00-17:15</b>			
<b>IV SESIJA: NEUROIMIDŽING TUMORA MOZGA</b>			
Moderator: prof. dr Vladimir Baščarević			
30	17:15-17:45	Praktična primena neuroimidžinga u hirurgiji tumora mozga	Rosanda Ilić
<b>Prikazi slučajeva (mentor: Rosanda Ilić)</b>			
7	17:45-17:52	Evolucija glioblastoma	Prezenter: Marta Jeremić
7	17:52-17:59	Gliomatzoza mozga	Prezenter: Ivan Mihailović
6	17:59-18:05	Primarni limfom CNS	Prezenter: Marko Andabaka

**V SESIJA: NEUROIMIDŽING INFJEKCIJA CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA**  
 Moderator: prof. dr Dušan Kozic

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
30	18:05-18:35	Neuroimidžing neuroinfekcija	Jasmina Boban
Prikazi slučajeva (mentor: Aleksandra Tomic Pešić, Vladana Marković, Ivana Berisavac)			
8	18:35-18:43	NeuroAIDS	Prezenter: Sanja Ilić Ivana Šoć
7	18:43-18:50	West Nile CNS infekcije	Prezenter: Aleksandra Janković
8	18:50-18:58	Herpes simplex encefalitis	Prezenter: Sandra Radević Ivana Miloradović
7	18:58-19:05	Listeriozni rombencefalitis	Prezenter: Ana Novaković Bisera Bahović

II dan (sabota), 09:00-14:45 (2h i 50 min. predavanja, 1h i 55min. prikaza, 30 min. diskusije)

**VI SESIJA: NEUROIMIDŽING NEURODEGENERATIVNIH BOLESTI - NEVOLJNI POKRETI**  
 Moderator: akademik Vladimir Kostić

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
15	9:00-9:15	Značaj neurovizualizacionih metoda u dijagnozi hipokinetskog sindroma	Igor Petrović
15	9:15-9:30	Značaj neurovizualizacionih metoda u dijagnozi hiperkinetskog sindroma	Nataša Dragašević Mišković
Diskusija			
30	9:30-10:00	Diskutanti: Čarna Jovanović, Andrija Milošanović, Marko Stanković, Milica Pešić, Stefan Todorović, Jovana Todorović	Vladimir Kostić Nataša Dragašević Mišković Igor Petrović

**VII SESIJA: NEUROIMIDŽING U DEMENCIJAMA**  
 Moderator: akademik Vladimir Kostić

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
15	10:00-10:15	Značaj neurovizualizacionih metoda u neurodegenerativnim demencijama	Gorana Mandić Stojmenović
15	10:15-10:30	Značaj neurovizualizacionih metoda u rapidno progresivnim demencijama	Tanja Stojković
Prikazi slučajeva (mentor: Gorana Mandić Stojmenović, Tanja Stojković)			
7	10:30-10:37	Prikaz 1 - Neurodegenerativna demencija	Prezenter: Radomir Damjanović
7	10:37-10:44	Prikaz 2 - Neurodegenerativna demencija	Prezenter: Borka Maras
7	10:44-10:51	Prikaz 3 - Rapidno progresivna demencija	Prezenter: Milica Vukojević
9	10:51-11:00	Prikaz 4 - Rapidno progresivna demencija	Prezenter: Aneta Popović

PAUZA 11:00-11:15

**VIII SESIJA: NEUROIMIDŽING BOLESTI BELE MOŽDANE MASE**  
 Moderator: prof. dr Sariota Mesaroš

Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
30	11:15-11:45	Diferencijalna dijagnoza lezija bele moždane mase	Sariota Mesaroš
Prikazi slučajeva (mentor: Dušan Damjanović, Olivera Tamaš, Nikola Veselinović)			
7	11:45-11:52	ADEM	Prezenter: Jovana Ivanović
7	11:52-11:59	Pseudotumorske demijelinizacije	Prezenter: Marija Gaćić
8	11:59-12:07	NMO spektar bolesti	Prezenter: Vanja Jovićević
6	12:07-12:13	Poremećaji metabolizma	Prezenter: Snežana Ubiparip Jelena Živanović
7	12:13-12:20	CLIPPERS	Prezenter: Vera Supić
7	12:20-12:27	Bolest malih krvnih sudova mozga CADASIL	Prezenter: Vladimir Janković Katarina Milošević
7	12:27-12:34	Neurobehčetova bolest	Prezenter: Nikola Mornčilović
7	12:34-12:41	Neurosarkoidoza	Prezenter: Sanela Ilić
Pauza 12:41-13:00			
<b>IX SESIJA: NEUROIMIDŽING BOLESTI KIĆMENE MOŽDINE</b> Moderator: prof. dr Sariota Mesaroš			
Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
30	13:00-13:30	Magnetna rezonanca kićmene moždine	Ivan Nikolić
Prikazi slučajeva (mentor: Dušan Damjanović, Olivera Tamaš, Nikola Veselinović)			
8	13:30-13:38	Diferencijalna dijagnoza LETM	Prezenter: Eleonora Bunić
7	13:38-13:45	Duralne AV fistule	Prezenter: Ivana Stanković
7	13:45-13:52	Tumor kićmene moždine	Prezenter: Jovana Knežević
8	13:52-14:00	Paraneoplastični sindrom	Prezenter: Ivana Bulatović Tanja Janković
<b>X SESIJA: ULOGA MAGNETNE REZONANCE U NEUROMIŠČINIM BOLESTIMA</b> Moderator: prof. dr Dragana Lavmić			
Trajanje (min)	Vreme	Tema	Predavač
15	14:00-14:15	MR mišića u diferencijalnoj dijagnozi miopatijskih bolesti	Stojan Perić Bojan Baniko
15	14:15-14:30	Uloga MR u diferencijalnoj dijagnozi pleksopatijskih i inflamatornih polineuropatijskih bolesti	Ivana Basta Dušan Damjanović

15	14:30-14:45	Klasične i moderne MR tehnike u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi	Zorica Stević Ivan Nikolić
Prikazi slučajeva (mentor: Stojan Perić)			
5	14:45-14:50	Diferencijalna dijagnoza pacijenata sa miopatijom	Prezenter: Vukan Ivanović
5	14:50-14:55	Diferencijalna dijagnoza pleksopatija	Prezenter: Ivo Božović
5	14:55-15:00	Diferencijalna dijagnoza različitih formi bolesti motornog neurona	Prezenter: Aleksa Palibrk

## PRATITE NAS PUTEM APLIKACIJE



NAZIV MREŽE: SKOLA9  
LOZINKA: SKOLA2021



Više informacija možete pročitati na:  
[www.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org)  
[www.neuroKME.org](http://www.neuroKME.org)

 Pronađi nas na  
**Facebook-u**

<http://www.facebook.com/drustvoneurologasrbije.dns>

