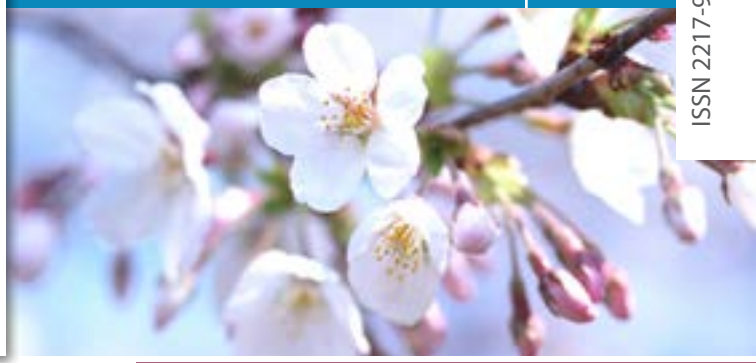
Stručni, informativni, komercijalni časopis | JUN 2022.

ISSN 2217-9879

Samo za stručnu javnost

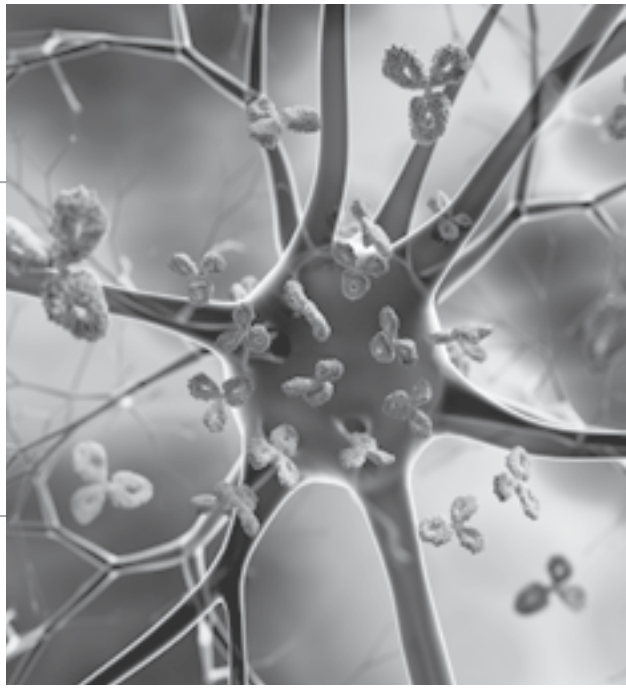
DNS

DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2022.
29-30. broj

Izveštaj sa IX Škole mladih neurologa Srbije – Škola neurovizualizacionih metoda



Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti

Outcome literature-based planning of epilepsy surgery

Kardioembolijski moždani udar – Stare činjenice i novi biomarkeri

Istraživanje toka i ishoda multiple skleroze u populaciji dece i adolescenata

SINAPSA

www.drustvoneurologasrbije.org

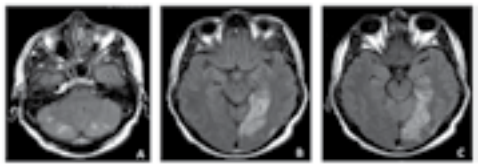
Stručni, informativni, komercijalni časopis | JUN 2022.

SADRŽAJ

4 **Revijalni rad**
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PROKSIMALNIH MIŠIĆNIH SLABOSTI

9 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *IX ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA SRBIJE – ŠKOLA NEUROVIZUALIZACIONIH METODA*

13 **Prikaz slučaja**
MEHANIČKA TROMBEKTOMIJA PONOVLJENE OKLUZIJE BAZILARNE ARTERIJE UNUTAR 24 SATA



18 **Doktorska disertacija**
PROSPEKTIVNA STUDIJA NAPREDOVANJA PARKINSONOVE BOLESTI U RANOM MOTORNOM STADIJUMU

35 **Neurologija i umetnost**
ZAPISI IZ BEZNAĐA – EPILEPSIJA U DELIMA DOSTOJEVSKOG

37 **Gost iz inostranstva**
OUTCOME LITERATURE-BASED PLANNING OF EPILEPSY SURGERY

44 **Revijalni rad**
KARDIOEMBOLIJSKI MOŽDANI UDAR – STARE ČINJENICE I NOVI BIOMARKERI

51 **Oglas**
NASLEĐE DOKTORA PAULA JANSENA

janssen | Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

52 **Doktorska disertacja**
ISTRAŽIVANJE TOKA I ISHODA MULTIPLE SKLEROZE U POPULACIJI DECE I ADOLESCENATA

63 **Izdvojena publikacija**
PRIKAZ NACIONALNOG VODIČA DOBRE KLINIČKE PRAKSE „GLAVOBOLJE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI"

64 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *XXII EPILEPTOLOŠKE ŠKOLE*

65 **Kako se leči?**
FARMAKOTERAPIJSKE OPCIJE ZA LEČENJE MOTORNIH KOMPLIKACIJA DUGOTRAJNE PRIMENE LEVODOPE KOD OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI

74 **Da li ste znali?**
FENOBARBITON – OD HIPNOTIKA DO MOĆNOG ANTIEPILEPTIČKOG LEKA

75 **Klinički asistent ukazuje**
PSEUDOTUMORSKE DEMIJELINIZACIONE LEZIJE CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA

81 **Prikaz slučaja**
PAROKSIZMALNE DISKINEZIJE INDUKOVANE FIZIČKIM NAPOROM KAO MANIFESTACIJA GLUT1 DEFICIJENCIJE

84 **Repetitorijum**
EPILEPSIJA I GENERATIVNI ŽIVOT ŽENE

95 **Sve što ste hteli da znate, a niste smeli da pitate**
TESTIRANJE NA TROMBOFILIJE NAKON ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA. KOGA, ČEGA I KADA?

104 **Kako se dijagnostikuje i leči?**
LUMBALNI BOLNI SINDROM

110 **Najava**
NACIONALNI SIMPOZIJUM O MOŽDANOM UDARU

111 **Najava**
NEUROPATHY UPDATE 3

114 **Najava**
ŠKOLA NEVOLJNIH POKRETA

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

SINAPSA — Časopis Društva mladih neurologa Srbije
Prvi broj je štampan 2012. godine.

Urednik — Olivera Tamaš
Glavni i odgovorni urednik broja — Maša Kovačević

Redakcijski odbor — Maja Stefanović Budimkić, Tamara Švabić, Ana Kosać, Stojan Perić, Ana Podgorac, Milutin Petrović, Srđan Ljubisavljević, Viktor Pasovski

Recenzenti — Vladimir S. Kostić, Ranko Raičević, Dragoslav Sokić

Recenzenti broja — Dejana Jovanović, Jasna Jančić, Nataša Dragašević Mišković, Šarlota Mesaroš, Nikola Vojvodić, Ivana Basta, Aleksandar Ristić, Željko Živanović, Vladana Marković

Lektor za srpski i engleski jezik — Aleksandra Mešter Trajković

Grafički dizajn — Aniko Olah Lošonc

Tehnička podrška — Štamparija Printex, 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.

Adresa Redakcije
Društvo neurologa Srbije
Crnotravska 17
Poštanski pregradak 12
11129 Beograd 102, Srbija
www.drustvoneurologasrbije.org

Napomena: Aktuelni broj Sinapse štampa se sa zakašnjenjem od godinu dana zbog Covid 19 pandemije.

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

REVIJALNI RAD

Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti

Autori: *Vidosava Rakočević Stojanović[1], Ivo Božović[1]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Diferencijalna dijagnoza proksimalnih mišićnih slabosti obuhvata širok spektar proksimalnih miopatija, ali i druga neuromišićna oboljenja. Proksimalne miopatije možemo podeliti na nasledne i stečene. Među najčešće nasledne proksimalne miopatije 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 su kod većine naslednih miopatija, pored postojanja proksimalnih mišićnih slabosti, prisutne i hipotrofije mišića, kao i sniženi i/ili ugašeni mišićni refleksi, dok kod stečenih miopatija dominiraju slabosti mišića uz dugo pošteđenu trofiku istih i uredne mišićne reflekse. Grupu drugih neuromišićnih bolesti koje se najčešće manifestuju proksimalnim mišićnim slabostima čine bolesti neuromišićne spojnice, bolesti motornog neurona, proksimalne polineuropatije, pleksopatije i radikulopatije.

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 potkolenica, i javlja se kod dečaka između 3. i 5. godine života. S druge strane, Bekerova mišićna distrofija predstavlja blaži oblik X-vezane recesivne mišićne distrofije, koja se javlja kod dečaka uzrasta od 5. do 15. godine života. UPMD su heterogena grupa 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 UPMD koje se karakterišu prisustvom proksimalnih mišićnih slabosti su kalpainopatija i sarkoglikanopatije. FSH distrofija je autozomno dominantno nasledno oboljenje koje primarno zahvata muskulaturu lica, vrata, skapularne i pektoralne regije, kao i mišiće nadlaktica. Kongenitalne mišićne distrofije (KMD) su retka, uglavnom autozomno recesivna oboljenja, koja se od kongenitalnih miopatija razlikuju po težoj kliničkoj prezentaciji i lošijoj prognozi. Najčešće KMD su merozin negativna KMD, *Ullrich* (Ulrihova) KMD, *Fukuyama* (Fukujamina) KMD, 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 *McArdle* (Mekardlova) bolest (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 je nasledna metabolička miopatija 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 deficita enzima kisele alfa-glukozidaze (kisele maltaze), te je i glavni terapijski modalitet doživotna supstituciona enzimska 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 žale na kočenje šaka, otežano ustajanje iz čučnja, kao i na bolove i grčeve u mišićima, dok se pregledom uočava blaga miotonija šaka, slabost pelvifemoralne muskulature i hipertrofija listova. [1]

Mišićne kanalopatije su rezultat postojanja mutacija u genima za jonske kanale natrijuma, kalijuma, kalcijuma i hlora. Hipokalemijska 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 primenjuje supstituciona terapija KCL u dozi od 2 do 10 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 uzroka proksimalnh mišićnih slabosti, neophodno je njihovo rano prepoznavanje iz dva glavna razloga. Primarno, dokazano je da ova grupa oboljenja (ukoliko su dugo netretirana) može rezultirati 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] U postavljanju dijagnoze PM i DM od izuzetnog značaja su imunoserološke analize. Ovi pacijenti se leče dugotrajnom imunosupresivnom i/ili imunomodulatornom terapijom, sa najčešće pozitivnim terapijskim odgovorom. S druge strane, kada pacijent ima kliničku prezentaciju polimiozitisa i distalnih mišićnih slabosti, a bez jasnog odgovora na primenjenu terapiju, treba misliti i na IBM. Veoma je važno napomenuti da kod pacijenata sa inflamatornom miopatijom, a pre svega kod onih sa dermatomiozitisom, treba isključiti prisustvo maligniteta. [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 i toksini mogu dovesti do pojave proksimalne miopatije, kao što su statini, kortikosteroidi, lekovi protiv malarije, antiretrovirusni lekovi, alkohol i određene psihoaktivne supstance. [6] Poznato je da terapija statinima rezultira u pojavi mišićne slabosti (ali i druge simptomatologije) kod približno 10–25% lečenih pacijenata. Paleta kliničke prezentacije miopatije izazvane primenom statina kreće se od blage mialgije, potom „miozitis-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 i da rizik od pojave miopatije dominantno zavisi od primenjene 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 prvih 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]

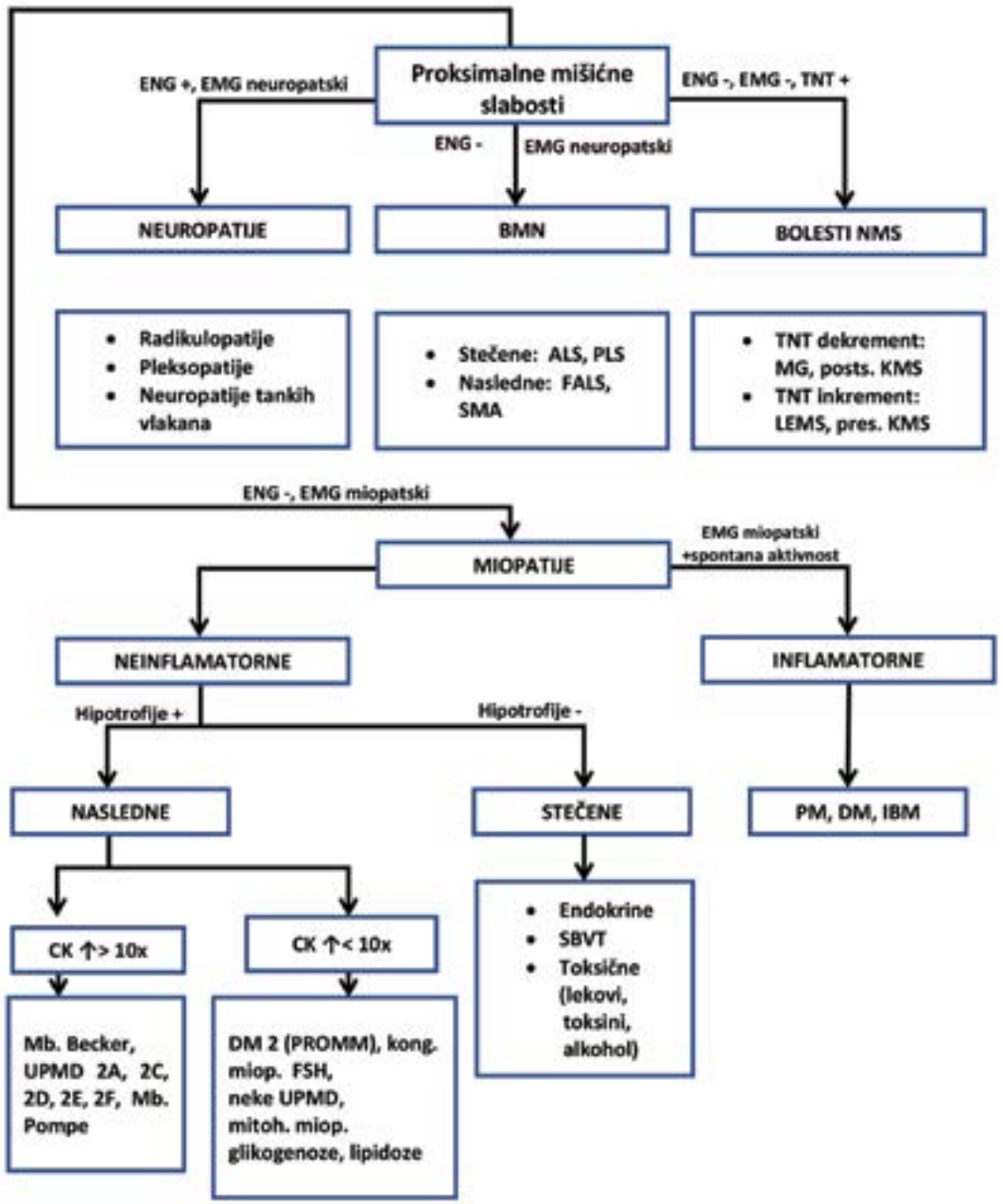
Hormonski ekvilibrijum ima značajnu ulogu u održavanju adekvatnog metabolizma tela, tako da određeni hormonski dizbalans (deficit ili suficit) može kao rezultat imati narušeni metabolizam mišića. Međutim, kod endokrinološki uzrokovanih bolesti mišića, klinička prezentacija se odlikuje dominantno zamorom, a znatno ređe objektivnom mišićnom slabošću. Izuzev hormonalnog, ostali laboratorijski i neurološki statusi pacijenta su najčeće 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, najćešće udno-pojasne fenotipske prezentacije, ali za razliku od mišićnih distrofija ovde nema izraženije hipotrofije mišića. [11] S druge strane, neuromišićne komplikacije dijabetesa melitusa (DM) uglavnom su 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 potpunosti koriguju nakon supstitucione terapije. [3] Pacijenti sa infektivnim miozitisom se obično lakše prepoznaju, s obzirom da se pored pojave proksimalnih mišićnih slabosti tipično manifestuju i pojavom povišene telesne temperature, groznicom i bolovima u mišićima. [13] Međutim, treba imati na umu da bol u mišićima može biti karakteristika i nekih inflamatornih, toksičnih i endokrinoloških miopatija. S druge strane, u literaturi su opisani pacijenti 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 mialgije uz povišenu CPK kod najmanje trećine pacijenata. [15–17] Direktna afekcija mišića SARS-CoV-2 sa ili bez pojave parainfektivnih mišićnih komplikacija, kao i teška imunološka aktivacija/disfunkcija predstavljaju dve najćešće hipoteze pojave post COVID-19 miozitisa/miopatije. [15,18] Proksimalne mišićne slabosti mogu biti 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 „muscular" sarkoidoze, sistemske skleroze, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa itd. [19–21]

Druga neuromišićna oboljenja

Bolesti neuromišićne spojnice

Izuzev 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 oslobađanju 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 grupa. Najznačajnije i najčešće oboljenje iz ove grupe je *Lambert-Eaton* (Lambert-Itonov) mijastenični sindrom, u čijoj osnovi je poremećaj NM transmisije uzrokovan antitelima prema naponsko-zavisnim kanalima za jone Ca na presinaptičkom nervnom završetku. U kliničkoj slici dominira slabost i zamorljivost pre svega prok-

Slika 1 – Algoritam u dijagnostici proksimalnih mišićnih slabosti



EMG – elektromioneurografija; ENG – elektroneurografija; TNT – test neuromišićne transmisije; BMN – bolest motornog neurona; NMS – neuromišićna spojnica, ALS – amiotrofična lateralna skleroza; PLS – primarna lateralna skleroza; FALS – familijarna amiotrofična lateralna skleroza; SMA – spinalna mišićna atrofija; MG – mijastenija gravis; posts. KMS – postsinaptički kongenitalni mijastenični sindrom; LEMS – Lambert-Itonov mijastenični sindrom; pres. KMS – presinaptički kongenitalni mijastenični sindrom; PM – polimiozitis; DM – dermatomiozitis; IBM - miozitis sa inkluzionim telima; SBVT – sistemske bolesti vezivnog tkiva; CK – kreatin kinaza; Becker – Bekerova mišićna distrofija; UPMD – 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.

simalne muskulature ekstremiteta, dok su mišićni refleksi sniženi ili ugašeni. Drugo oboljenje iz ove grupe je stečena autoimunska mijastenija gravis, organ-specifično autoimunsko oboljenje gde antitela na nAChR uzrokuju postsinaptički blok neuromišićne transmisije, što dalje dovodi do patološke zamorljivosti i slabosti mišića. Značajno ređe, proksimalnim mišićnim slabostima, ptozom i oftalmoparezom mogu se prezentovati i kongenitalni mijastenični sindromi (KMS). To su nasledni poremećaji NM spojnice, koji se u odnosu na mesto 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 koji se karakteriše udno-pojasnim slabostima mišića od najranijeg detinstva. [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. ALS se uglavnom javlja sporadično, ali postoji i nasledna, familijarna forma bolesti (FALS), koja se najčešće nasleđuje autozomno dominantno i najčešće je 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 (*Morbus Kennedy*) su tri najčešća oboljenja koja nastaju usled 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 jednog broja pacijenata javlja polineuropatija sa brzom atrofijom i paralizama proksimalnih mišića, hipotonijom i arefleksijom. Takođe, u navedenu grupu spadaju imunski posredovane polineuropatije kao što su *Guillain-Barre* (Gijen-Bareov) sindrom (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 četiri nedelje od pojave prvih simptoma). CIDP se takođe najčešće manifestuje simetričnim distalnim i proksimalnim mišićnim slabostima, ali tipično uz postepen početak (preko osam nedelja). S druge strane, manji broj naslednih polineuropatija se može prezentovati i proksimalnim (uz distalne) mišićnim slabostima. [22] Svakako, veliki broj stečenih i naslednih neuropatija su dominantno autonomne i/ili senzitivne, 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-Duchenne* (Erb-Dišenova) paraliza (lezija gornjeg dela brahijalnog pleksusa – C5 i C6). S druge strane, neuritis brahijalnog pleksusa (*Parsonage-Turner syndrome* (Parsonaž-Tarnerov sindrom) – PTS) je imunski-posredovano oboljenje, koje se najčešće manifestuje akutnim početkom bola u predelu ramena ili nadlaktice, a potom i slabošću 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 je činjenica da kod većine naslednih miopatija, pored postojanja 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 definitivnu 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 genetsko savetovanje u slučaju naslednih miopatija.

U diferencijalnoj dijagnozi proksimalnih mišićnih slabosti, pored kliničke slike i laboratorijskih analiza (CPK, imunoserologija), od krucijalnog značaja je elektromioneurografsko (EMNG) ispitivanje, što je prikazano u navedenom algoritmu (Slika 1).

Literatura

1. *Rakočević-Stojanović Vidosava. Mišićne distrofije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011. Print.*
2. *Lara 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. Alcohol 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. *McKeran RO, et al. Hypothyroid myopathy. A clinical and pathological study. 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:NEJMc2031085.*
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 1, 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. *Akasbi Nessrine, Abourazzak 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 ***IX Škole mladih neurologa Srbije – Škola neurovizualizacionih metoda***

Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je 8-9. oktobra 2021. godine na Paliću održana IX Škola mladih neurologa Srbije pod nazivom „Škola neurovizualizacionih metoda" u organizaciji Društva mladih neurologa Srbije. Cilj ovogodišnje Škole bio je da kliničke lekare, specijalizante neurologije, kao i mlade specijaliste neurologije stazama neurovizualizacionih metoda sprovede kroz najširi spektar neuroloških bolesti uz pažljivo mentorisanje od strane eksperata iz oblasti neurologije, neuroradiologije i neurohirurgije. Možemo da se pohvalimo da je nakon kraće pauze zbog epidemiološke situacije u ovogodišnjoj Školi učestvovalo 180 polaznika, kako iz cele Srbije, tako i iz regiona (Bosne i Hercegovine i Crne Gore). Veliki broj polaznika svedoči o kvalitetu, stručnosti i kreativnosti, po čemu je Škola mladih neurologa prepoznatljiva.

Rukovodilac Škole bila je prof. dr Šarlota Mesaroš, koja je uvodnim obraćanjem otvorila skup, pored predsednika Društva neurologa Srbije, prof. dr Ranka Raičevića. U Školi je učestvovalo 19 predavača. Pored toga, 23 mentora je mentorisalo izradu prezentacija i prikaza slučaja, koje je prezentovalo 42 prezentera. Predavači ovog skupa bili su: doc. dr Ivana Basta, prof. dr Vladimir Baščarević, asist. dr Jasmina Boban, dr Dušan Damjanović, prof. dr Nataša Dragašević Mišković, asist. dr Rosanda Ilić, prof. dr Duško Kozić, prof. dr Dejana Jovanović, asist. dr Gorana Mandić Stojmenović, prof. dr Šarlota Mesaroš,

dr Ivan Nikolić, doc. dr Igor Petrović, ass. dr Stojan Perić, dr Savo Raičević, doc. dr Aleksandar Ristć, prof. dr Dragoslav Sokić, prof. dr Zorica Stević, prof. dr Nikola Vojvodić i dr Ivan Vukašinović. Za to da skup protekne u najboljem mogućem redu pobrinuo se entuzijastični Organizacioni odbor Škole, koji su predvodile asist. dr Olivera Tamaš i dr Maja Stefanović Budimkić.

Prva sesija otvorena je predavanjem iz neuroanatomije, koje je omogućilo učesnicima kratko i brzo podsećanje na neuroanatomske strukture, a potom su usledili osnovi neurovizualizacionih metoda i predavanje o magnetnoj rezonanci i značaju različitih sekvenci u dijagnostici neuroloških oboljenja. Prvi dan skupa je kroz predavanja i seriju prikaza slučaja bio posvećen neuroimidžingu u cerebrovaskularnim bolestima, kao i epilepsijama, tumorima i neuroinfekcijama. Drugog dana učesnici su kroz dinamičnu prvu sesiju tokom koje su diskutanti odgovarali na pitanja i podpitanja nakon prikazanog ilustrativnog slučaja mogli da saznaju više o neuroimidžingu neurodegenerativnih bolesti. Potom su usledila predavanja i serija prikaza slučajeva iz neuroimidžinga u demencijama, različitim bolestima bele moždane mase kao i kičmene moždine i bolestima perifernog nervnog sistema. Za ilustrativne prikaze slučajeva koji su pratili predavanja bili su zaslužni klinički lekari i specijalizanti Klinike za neurologiju UKCS, kao i mlađi lekari drugih univerzitetskih centara u Srbiji. Nakon završenog radnog dela skupa, testom znanja vršena je evaluacija usvojenog znanja. Svaki predavač je ocenjen putem evaluacionog lista. Svi učesnici su sve vreme trajanja programa poštovali propisane epidemiološke mere za sprečavanje i suzbijanje zarazne bolesti COVID-19, a radi obezbeđivanja bezbedne i zdrave radne sredine. Za učešće u Školi bilo je neophodno dostaviti potvrdu o vakcinaciji, preležanoj bolesti u proteklih šest meseci, negativan PCR test ili negativan brzi antigenski test na SARS-CoV-2 ne stariji od 72 časa. O svim aktuelnostima tokom Škole učesnici su mogli u svakom trenutku da se informišu preko aplikacije za smart telefon pod nazivom Škola neurovizualizacionih metoda.

Sav edukativni materijal Škole u vidu prezentacija nalazi se na sajtu Društva neurologa Srbije: hptt://drustvoneurologasrbije.org/.

Škola za mlade neurologe realizovana je uz nesebičnu pomoć 13 farmaceutskih kuća (Actavis Teva, Bayer Health Care, Goodwill, Hemofarm, Krka, Medis, Merck, Novartis, Pharma Swiss, Richter Gedeon, Sanofi Genzyme, Viatris, Worwag Pharma), kojima se ovom prilikom iskreno zahvaljujemo. Tehnički organizator Škole bila je agencija ASTAKOS.

Nikola Momčilović
Klinika za neurologiju UKCS

Učesnici Škole

IZLAZNI TEST

Neurovizualizacione metode

1. Kompjuterizovana tomografija (CT) je pouzdanija od magnetne rezonance (MR) u postavljanju dijagnoze:
a) visokogradusnog glioma mozga
b) akutnog ishemijskog moždanog udara
c) cerebralne venske tromboze
d) Fahrove bolesti
e) Nijednog od navedenih oboljenja

2. Snižena funkcija neurona se na magnetnorezonantnoj spektroskopiji vidi kao smanjena koncentracija
a) holina
b) kreatina
c) mionozitola
d) N-acetil aspartata
e) lipida

3. CT perfuzija je metoda koja je indikovana kod:
a) svih pacijenata sa kliničkom sumnjom na akutni moždani udar
b) kod svih pacijenata koji su kandidati za IV trombolizu
c) kod pacijenata koji su kandidati za mehaničku trombektomiju u prvih 6 sati od nastanka simptoma
d) kod pacijenata sa nepoznatim vremenom nastanka simptoma moždanog udara koji su kandidati za reperfuzionu terapiju

4. MR FLAIR sekvenca prikazuje postojanje infarktne lezije:
a) odmah po nastanku simptoma
b) u prvih 3 sata od početka simptoma
c) u periodu od 3-6h od početka simptoma
d) posle 6 sati od početka simptoma

5. Koja MR sekvenca omogućava vizualizaciju tromba u krvnom sudu?
a) T1w
b) FLAIR
c) T2*/SWI
d) DWI

6. Pojava lokalizovanih šiljaka i polišiljaka (eng. *brushes*) tokom NREM spavanja karakteristično se javlja kod oko 40% bolesnika kod kojih je hronična epilepsija izazvana:
a) hipokampalnom sklerozom
b) fokalnom kortikalnom displazijom
c) disembrioplastičnim neuroepitelijalnim tumorom
d) kavernomom

7. Iktalni SPECT je neinvazivna metoda za lokalizovanje:
a) epileptogene lezije
b) zone iktalnog početka
c) zone funkcionalnog deficita
d) iritativne zone

8. Lokalizovana iktalna ritmična teta aktivnost iznad prednjih temporalnih regiona ima prediktivni značaj za meziotemporalnu epilepsiju od:
a) 100%
b) 90%
c) 75%
d) 60%

9. Koja napredna MR tehnika omogućava vizuelizaciju projekcionih, asocijativnih i komisuralnih vlakana?
a) T2W sekvenca
b) DTI
c) fMRI
d) MR spektroskopija

10. Za planiranje operativnog pristupa i lokalizaciju tumorskog procesa u toku same operacije upotrebljava se:
a) neuromonitoring
b) intraoperativni RTG
c) neuronavigacija
d) fMRI

11. Koji od navedenih puteva nije uobičajeni put diseminacije za infekcije CNS-a?
a) hematogeni
b) direktni
c) iz perifernog nervnog sistema
d) limfogeni

12. Označi netačnu tvrdnju:
a) CT imidžing je potrebna i dovoljna dijagnostička metoda za nekomplikovani meningitis.
b) Patološko kontrastno pojačanje meningi obično je debelo, nodularno ili regularno i asi-

metrično.
c) MR imdižing je neophodan za potvrdu pozicije cerebelarnih tonzila pre lumbalne punkcije.
d) Normalan nalaz na MR imidžingu ne isključuje postojanje meningealne infekcije.

13. Karakterističan nalaz za demenciju sa Levijevim telima na strukturnoj MR i FDG-PET glave je (zaokružite jedan tačan odgovor):
a) relativno očuvan volumen medijalnog temporalnog lobusa na MR glave i pozitivan znak „posteriornog cingulatnog ostrva" na FDG-PET glave
b) atrofija i hipometabolizam glukoze parijetotemporalnih regiona na MR i FDG PET glave, redom
c) atrofija i hipometabolizam frontalnih regiona na MR i FDG-PET glave, redom
d) izražena atrofija medijalnog temporalnog lobusa na MR glave i hipometabolizam okcipitalnih regiona na FDG-PET glave

14. Atrofija medijalnog temporalnog lobusa (MTA) na MR mozga procenuje se (zaokružite jedan tačan odgovor):
a) vizuelnom skalom MTA na sagitalnim T2 sekvencama mozga
b) vizuelnom skalom MTA na T1 aksijalnim sekvencama mozga
c) vizuelnom skalom MTA na T1 koronarnim sekvencama mozga
d) isključivo manuelnim ili automatskim volumetrijskim metodama

15. Nalaz na magnetnoj rezonanci mozga koji je tipičan za MS odgovara jednom od navedenih:
a) prisustvo velikih, simetričnih, hiperintenznih lezija u beloj masi koje nisu oštro ograničene, od kojih se većina prebojava kontrastom
b) prisustvo multifokalnih asimetričnih hiperintenznih promena na kortiko-subkortikalnom prelazu koje se progresivno povećavaju
c) prebojavanje moždanica kontrastom
d) prisustvo multifokalnih ovalnih ili okruglih, asimetričnih, oštro ograničenih hiperintenznih lezija u beloj masi od kojih se neke mogu prebojavati kontrastom

16. Za dokazivanje diseminacije u prostoru u MS pomoću magnetne rezonance, dijagnostički značaj imaju promene otkrivene u sledećim lokalizacijama:
a) periventrikularna, kortikalna/jusktakortikalna, infratentorijalna i kičmena moždina
b) periventrikularna, jukstakortikalna, infratentorijalna i optički živac
c) kortiko-subkortikalni prelaz, duboka bela masa i periventrikularna lokalizacija
d) area postrema, optički živci i kičmena moždina

17. Kod koje bolesti se viđa znak trozupca (eng. trident sign)?
a) kod MS
b) kod deficita vitamina B12
c) kod subakutne ishemije medule
d) kod spinalnog oblika neurosarkoidoze

18. Tipičan nalaz na MR mišića kod pacijenata sa miozitisom je prisustvo hiperintenznog signala na:
a) T1W sekvenci, što odgovara edemu i inflamaciji
b) T1W sekvenci, što odgovara masnoj i fibroznoj infiltraciji
c) T2W sekvenci, što odgovara edemu i inflamaciji
d) T2W sekvenci, što odgovara masnoj i fibroznoj infiltraciji

19. Najčešći uzrok netraumatske lezije brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa je:
a) primarni neurogeni tumor
b) postradijaciona pleksopatija
c) inflamatorna pleksopatija
d) dijabetesna pleksopatija

20. Koja je od neurovizuelizacionih metoda prihvaćena kao kriterijum za dijagnostiku amiotrofične lateralne skleroze?
a) MR endokranijuma T2*, FLAIR
b) MR spektroskopija
c) PET (pozitronska emisiona tomografija)
d) Nijedna od ovih metoda.

Rešenja: 1. d, 2. d, 3. d, 4. c, 5. c, 6. b, 7. b, 8. b, 9. b, 10. c, 11. d, 12. c, 13. a, 14. c, 15. d, 16. a, 17. d, 18. c, 19. d, 20. d.

PRIKAZ SLUČAJA

Mehanička trombektomija ponovljene okluzije bazilarne arterije unutar 24 sata

Autori: *Goran Knezović[1], Jelena Milojković[1], Dmitar Vlahović[1,2], Željko Živanović[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Apstrakt
Uvod: Akutna okluzija bazilarne arterije (OBA) uzrokuje fatalni ishod u 85–97% nelečenih slučajeva. Ponavljajuća OBA je u literaturi opisana u svega nekoliko slučajeva.

Prikaz bolesnika: Bolesnik starosti 37 godina sa potiljačnom glavoboljom, mučninom, povraćanjem i razvojem desnostrane slabosti, NIHSS 18, javlja se u neurološku prijemnu ambulantu 30 minuta nakon nastanka tegoba. Inicijalni neuromidžing pokazao je trombozu vrha bazilarne arterije. Primenjena je intravenska trombolitička terapija (ITT), a potom i mehanička trombektomija (MT), nakon koje se postiže potpuna rekanalizacija sa mTICI 3 i NIHSS 5. Sledećeg dana došlo je do neurološkog pogoršanja praćenog komom. Načinjen je hitan CT/CTA, kada je potvrđena retromboza BA. MT je ponovljena sa mTICI 2b. MRI je pokazao obostrane akutne ishemijske lezije u malom mozgu. Uzrok OBA nije utvrđen. Posle 90 dana njegov NIHSS je bio 2, a mRS 2.

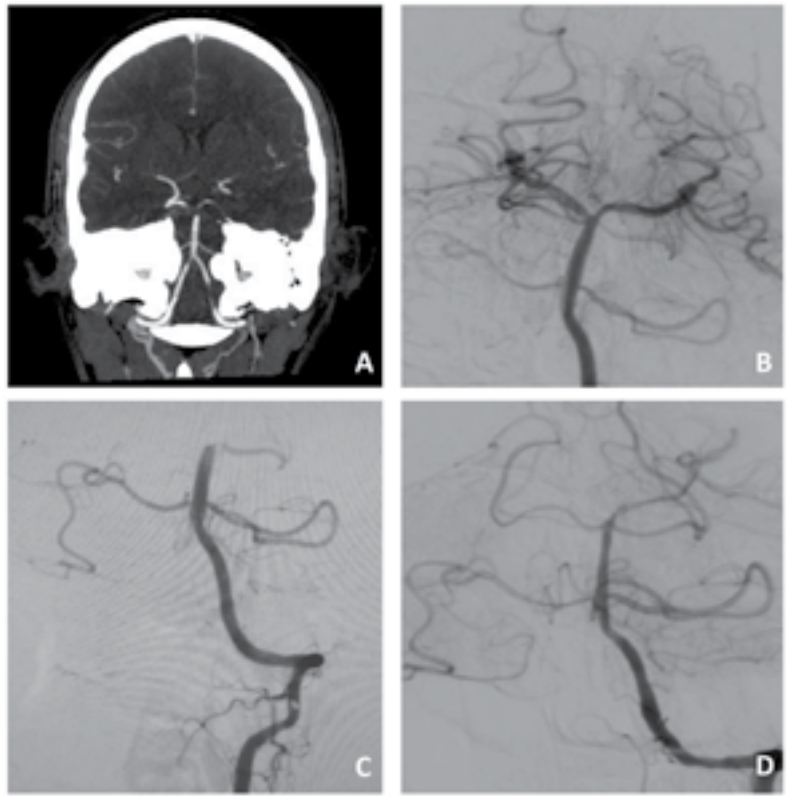
Zaključak: Ponovljena MT je izvodljiva i bezbedna kod dobro odabranih pacijenata.

Ključne reči: mehanička trombektomija, okluzija bazilarne arterije

Uvod
Akutna okluzija bazilarne arterije (OBA) može izazvati ishemiju u predelu moždanog stabla, delova talamusa, potiljačnih režnjeva i malog mozga. Moguće manifestacije moždanog udara u ovim regijama su poremećaj stanja svesti do kome, kvadriplegija, disfagija/afagija, dizartrija/anartrija, locked-in sindrom i vrlo česti smrtni ishod. [1, 2] Bolesnici sa akutnom OBA imaju fatalni ishod u 85–95% slučajeva ako se ne leče. [3] Primena intravenske trombolitičke terapije (ITT), kao i mehaničke trombektomije (MT) značajno povećava šanse za povoljan ishod kod ovakvih bolesnika [4]
Približno 25% bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom imaće ponovljeni moždani udar u prvih pet godina, dok se rizik za ponovljeni moždani udar kod preživelih sa OBA procenjuje na 10-15% [5]. Ponovljena OBA je opisana u literaturi kroz svega nekoliko prikaza slučajeva, a etiologija takvih moždanih udara u većini tih slučajeva nije jasno utvrđena [6, 7]. Ponovna primena ITT je bezbedna i efikasna u slučaju ponovljenog moždanog udara, dok su podaci o ponovljenoj MT kod okluzije velikih krvnih sudova još uvek oskudni i ograničeni na nekoliko prikaza slučajeva [8, 9]. Pošto MT može oštetiti endotel krvnog suda, postoji osnovana sumnja da ova metoda lečenja može dovesti do akutne okluzije, prethodno rekanalisane arterije [10].

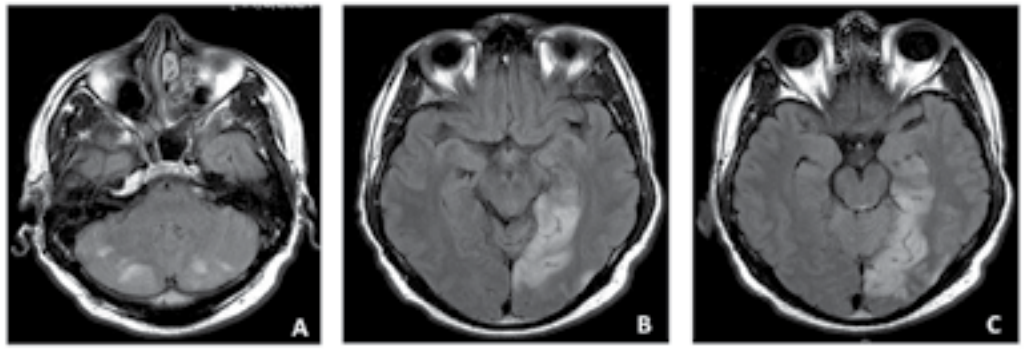
Prikaz bolesnika
Prethodno zdrav muškarac starosti 37 godina dovežen je od strane službe hitne medicinske pomoći u neurološku prijemnu ambulantu 30 minuta nakon nastanka potiljačne glavobolje, mučnine i povraćanja, kao i slabosti desnih ekstremiteta. U ličnoj anamnezi bez podataka o ranije verifikovanim faktorima rizika za cerebrovaskularne bolesti. Sedam dana ranije, vakcinisan je protiv bolesti Covid-19, *Pfizer–BioNTech* vakcinom. Pri prijemu bolesnik je bio somnolentan, a neurološkim pregledom registrovani su dizartričan govor, konvergentni strabizam, mioza zenica, pareza facijalnog nerva centralnog tipa desno i desnostrana hemiplegija (uz prisustvo pozitivnog znaka Babinskog),

Slika 1 – Inicijalna CT angiografija



Tromboza vrha bazilarne arterije i leve zadnje moždane arterije (A). Potpuna rekanalizacija nakon prve mehaničke trombektomije (B). Ponovljena okluzija bazilarne arterije nakon manje od 24h od prijema (C). Rekanalizacija bazilarne arterije nakon ponovljene mehaničke trombektomije (D).

Slika 2 – Magnetna rezonanca pacijenta



MRI na sekvenci FLAIR pokazuje hiperintenzne promene u obe hemisfere malog mozga (A), donjeg (B) i srednjeg slepoočnog girusa. (C)

sa skorom 18 na NIHSS skali. Nativni CT pregled mozga nije pokazao akutne lezije moždanog parenhima (pc-ASPECT skor 10), dok je CT angiografijom (CTA) verifikovana okluzija vrha bazilarne arterije (BA) i leve zadnje moždane arterije u dužini od oko 7 mm (Slika 1). ITT je započeta 64 minuta nakon nastanka tegoba (vreme od ulaska u ustanovu do primene ITT (*door to needle*) je bilo 34 minuta), a bolesnik je odmah potom prevežen u angiosalu, gde se pristupilo MT sa DTP (*door to groin puncture time*) od 76 minuta. Potpuna reperfuzija BA postignuta je nakon 99 minuta od ulaska u urgentni centar, sa mTICI 3 (Slika 2). Nakon intervencije bolesnik je imao neurološko poboljšanje, sa zaostalom blagom desnostranom slabosti i hemihipestezijom desno, sa skorom 5 na NIHSS skali.

Sledećeg dana, 17 sati nakon prethodne MT, dolazi do naglog neurološkog pogoršanja u vidu kvantitativnog poremećaja stanja svesti do kome i pojave decerebracionih pokreta, zbog čega je bolesnik odmah intubiran. Hitno je načinjen novi CT pregled mozga, kojim ponovo nisu detektovana oštećenja moždanog parenhima (pc-ASPECT skor 10). Zbog sumnje na ponovljenu okluziju BA urađena je CTA, gde je ista potvrđena u svom središnjem delu, trombom dužine od 2cm, kao i mali defekti punjenja u obe zadnje moždane arterije (Slika 3A i 3B). Ponovo je sprovedena hitna endovaskualrna intervencija (MT), nakon koje je ponovo uspostavljena potpuna rekanalizacija BA (mTICI 2b) (Slika 3C i 3D). Nakon intervencije bolesnik je imao povoljan neurološki oporavak, kada se razbuđivao i spontano pomerao sva četiri ekstremiteta. Već sledećeg dana je ekstubiran. Nakon dva dana od intervencije načinjena je magnetna rezonancija (MRI) endokranijuma. Na MRI su bile vidljive akutne ishemijske lezije u malom mozgu obostrano, kao i ishemijske lezije u unutrašnjem delu slepoočnog režnja levo, kao i levom pulvinaru, a MRA nije detektovala postojanje reokluzije intrakranijalnih arterija (Slika 4). Na osnovu nalaza MRA aksijalnog preseka sekvence T1 FS (*fat-suppressed T1-weighted images*) nije uočeno postojanje intra- ili ekstrakranijalne disekcije moždanih arterija.

Bolesnik je u daljem toku hospitalizacije podvrgnut detaljnom kardiološkom ispitivanju. Ultrazvučni pregled srca bio je uredan, nije detektovano postojanje desno-levog šanta, niti je zabeležen poremećaj srčanog ritma (atrijalna fibrilacija). Laboratorijske analize, uključujući markere trombofilije i imunološke analize, bile su uredne. Isključeno je postojanje neuroinfekcije, uključujući sifilis. Embolijski moždani udar neutvrđenog izvora (ESUS) smatran je uzrokom ponovljenog moždanog udara, te je u cilju sekundarne prevencije ordiniran aspirin.

Bolesnik je nakon sedamnaest dana otpušten i upućen na dalju rehabilitaciju. Na otpustu u neurološkom nalazu dizartričnog govora, sa blagom do umerenom desnostranom hemiparezom – izraženije na nozi, bez drugih ispada u neurološkom nalazu; NIHSS 5, mRS IV. Na kontroli nakon 90 dana od moždanog udara u neurološkom nalazu sasvim diskretna dizartrija i blaga slabost desne noge. Njegova ocena na NIHSS skali bila je 2, a mRS II.

Diskusija

Prikazali smo slučaj ponovljene OBA, uspešno lečene ponovljenom MT. U literaturi je već opisano nekoliko slučajeva ponovljene tromboze velikog krvnog suda uspešno lečene retrombektomijom bez većih komplikacija i sa povoljnim ishodom. [7–9] Na osnovu nekoliko prikaza slučajeva ponovljena MT može se smatrati izvodljivom i bezbednom kod dobro selektovanih bolesnika i ako postoje indikacije.

Iz brojnih studija je poznato da MT može da izazove oštećenje endotela, češće u vezi sa upotrebom stent-retrivera nego aspiracionog katetera. Još uvek nema jasnih dokaza da takva oštećenja mogu da dovedu do ponovne okluzije. [10] U našem slučaju, aspiracioni kateter je korišćen u obe trombektomije.

U ovom slučaju ESUS smo smatrali potencijalnom etiologijom moždanog udara. Bouslama i saradnici su 2016. godine prikazali 15 slučajeva ponovljene MT kod bolesnika sa ponavljanom okluzijom velikih krvnih sudova. Više od

polovine moždanih udara (66%) bilo je posledica kardioembolizacije, sa povoljnim ishodom (mRS ≤ 2) posle 90 dana. [6] Grupa austrijskih autora je 2021. godine u dva navrata objavila dva prikaza slučaja u kojima su ponovljeni moždani udari lečeni retrombektomijom bili uzrokovani makroangiopatijom. Multifokalno sužena desna vertebralna arterija u drugom prikazu identifikovana je kao najverovatniji osnovni uzrok za ponovnu OBA koja se desila u čak četiri navrata, ali u razmaku od više od nedelju dana između svake, što nije bio slučaj u našem izveštaju. U našem slučaju reokluzija BA se desila za manje od 24 sata nakon prve OBA. U izveštaju Austrijanaca ponavljajuća OBA uspešno je lečena *coil* okluzijom desne vertebralne arterije. [8, 9]. Temeljna kardiološka obrada u našem slučaju i laboratorijski nalazi nisu ukazali na jasnu etiologiju ponovljene OBA.

U literaturi nisu pronađeni podaci koji bi ukazivali na povezanost između prethodne upotrebe *Pfizer–BioNTech* vakcine i okluzije velikog krvnog suda, uzimajući u obzir nedavnu primenu iste kod našeg bolesnika. Rana reokluzija bazilarne arterije može se uspešno lečiti ponovljenom mehaničkom trombektomijom.

Prikazali smo slučaj reokluzije BA uspešno lečene endovaskularnom procedurom dva puta u razmaku manjem od 24 sata. U literaturi je do sada opisano svega nekoliko slučajeva ponovljene tromboze velikog krvnog suda nakon prethodne uspešne MT, koje su ponovo tretirane na isti način bez većih komplikacija i sa povoljnim ishodom. [6, 9–11] Ovi prikazi slučajeva sugerišu da bi se ponovljena MT mogla smatrati izvodljivom i bezbednom, ukoliko za to postoje indikacije i ako se ponovljenoj intervenciji pristupi odmah po prepoznavanju simptoma reokluzije.

Prema aktuelnim preporukama navodi se da je primena MT opravdana u prvih 6h od nastanka simptoma kod bolesnika sa OBA. [12, 13] Takođe, primena MT može se razmotriti i nakon tog perioda kod dobro selektovanih bolesnika. U slučaju našeg bolesnika, prva intervencija je urađena u prva dva sata od nastanka simptoma, a druga praktično u prvih sat vremena od prepoznavanja simptoma reokluzije. Kada govorimo o efikasnosti i bezbednosti primene MT kod OBA, podaci iz različitih (multi)nacionalnih registara kao što su BEYOND–SWIFT i REVASK pokazali su gotovo jednaku efikasnost i bezbednost primene MT kod okluzije velikog krvnog suda kako prednje (PMC), tako i zadnje moždane cirkulacije (ZMC). [14, 15] Kada se porede ishodi MT kod okluzije arterija PMC i ZMC, u metaanalizi kineskih autora iz 2020. godine pokazano je da je povoljan ishod (funkcionalna nezavisnost – mRS 0–2) nakon tri meseca zabeležen kod većeg procenta bolesnika sa okluzijom arterija ZMC. Stepen mortaliteta je takođe bio veći, što uzimajući u obzir značaj i posledice ovakvog tipa moždanog udara nije iznenađujuće. Uspešnost rekanalizacija bila je gotovo jednako zastupljena u obe grupe bolesnika, a simptomatsko intracerebralno krvarenje, kao komplikacija EVT, bilo je znatno ređe kod bolesnika sa okluzijom arterija ZMC. [16]

U dve kontrolisane randomizovane studije koje su ispitivale prednost primene MT u OBA u prvih 8 sati od nastanka simptoma (BEST – do 8 sati i BASICS – do 6 sati) nije pokazana statistički značajna razlika u ishodima kod lečenja bolesnika sa OBA primenom standardnog lečenja uključujući i ITT i bolesnika gde je uz standardno lečenje primenjen i EVT. [17, 18] Tako i metaanaliza koja je pored ove dve uključila i bolesnike iz BASILAR studije nije pokazala statistički značajnu superiornost, ali je ukazala na trend povoljnijih ishoda i smanjenja mortaliteta, a uprkos većem riziku od pojave sICH, kod bolesnika tretiranih EVT u odnosu na standardni vid lečenja (uključujući ITT) okluzije arterija ZMC. [19, 20] Ove godine su publikovane dve studije sprovedene u azijatskoj populaciji, ATTENTION i BAOCHE. U ovim studijama bolesnici su tretirani MT u produženom vremenskom prozoru do 12 sati (ATTENTION) i do 24 sata od nastanka tegoba (BAOCHE). Bolesnici su selektovani na osnovu pcASPECT skora, koji je morao biti veći od 6, a procenjivan je na osnovu CT ili MRI nalaza. Ove studije su pokazale statistički značajnu nadmoć primene EVT naspram primene standardnog lečenja (uključujući ITT) kod OBA. [21, 22] Metaanaliza koja je analizirala sve ove studije (BEST, BASICS, ATTENTION i BAOCHE) pokazala je definitivnu superiornost MT u lečenju OBA. [23] Svi ovi rezultati sugerišu da bolesnici sa OBA treba da budu razmatrani za MT u prvih 24 sata od nastanka simptoma, uvek kada za to postoje indikacije. Ukoliko posmatramo da je druga (ponovljena) procedura MT kod našeg bolesnika rađena nakon 19 sati od nastanka inicijalnih simptoma, pc-ASPECT skor 10 na ponovljenom CT pregledu bio je odlučujući razlog da se odlučimo za ponavljanje endovaskularne intervencije.

Kada govorimo o etiologiji okluzije velikog krvnog suda, sprovedenim ispitivanjima u našem slučaju nismo utvrdili uzrok. Kao što je ranije pomenuto, disekcija arterija nije dokazana. Zaključno, nametnulo se da je ESUS mehanizam nastanka moždanog udara. Bouslama i saradnici su 2016. godine prikazali 15 slučajeva ponovljene MT kod bolesnika sa ponavljanom okluzijom velikih krvnih sudova. Više od polovine moždanih udara (66%) bilo je posledica kardioembolizacije, sa povoljnim ishodom (mRS ≤ 2) posle 90 dana. [9] Grupa austrijskih autora je 2021. godine u dva navrata objavila dva prikaza slučaja u kojima su ponovljeni moždani udari lečeni ponovljenom trombektomijom bili uzrokovani makroangiopatijom. [6, 11] U drugom prikazu, višestruko stenozirana desna vertebralna arterija identifikovana je kao najverovatniji osnovni uzrok za ponovnu OBA koja se desila u čak četiri navrata, ali u razmaku od više od nedelju dana između svake. U izveštaju Austrijanaca ponavljajuća OBA je uspešno lečena *coil* okluzijom desne vertebralne arterije. [6] U našem slučaju ponovljena OBA desila se u roku od manje od 24 sata nakon prve OBA. Detaljna kardiološka obrada i laboratorijske analize nisu ukazali na jasnu etiologiju ponovljene OBA (kriptogeni moždani udar).

U literaturi su pronađeni podaci koji bi mogli da ukazuju na povezanost primene vakcine protiv Covid-19 infekcije i razvoja tromboembolijskih događaja. U škotskoj analizi stanovništva vakcinisanog protiv Covid-19 bolesti, kod primene vakcine *AstraZeneca* primećen je veći rizik od trombocitopenije, arterijsko/venskog tromboembolizma, kao i krvarenja, ali ova analiza nije ukazala na povećan rizik od takvih događaja kod primene *Pfizer–BioNTech* vaccine. [24] Engleska samokontrolisana studija serije slučajeva ukazala je na povećan rizik od cerebrovaskularnih događaja (cerebralna venska tromboza, ishemijski i hemoragijski moždani udar) kod vakcinisanih (*AstraZeneca* i *Pfizer-BioNTech*) protiv Covid-19 bolesti, ali je u poređenju sa njima znatno veći rizik bio kod bolesnika obolelih od same Covid-19 infekcije. [25] Ipak, nedavno objavljeno istraživanje koje je sprovedeno u našem centru, pokazalo je da se ishodi nakon ishemijskog moždanog udara nisu značajno razlikovali kod prethodno vakcinisanih u odnosu na nevakcinisane bolesnike. [26]
Rana reokluzija bazilarne arterije može se uspešno lečiti ponovljenom mehaničkom trombektomijom.

Literatura

1. *Yu W, Higashida RT. Endovascular thrombectomy for acute basilar artery occlusion: Latest findings and critical thinking on future study design. Translational stroke research. 2022. https://doi.org/10.1007/s12975-022-01008-5*

2. *Siow I, Tan BYQ, Lee KS, Ong N, Toh E, Gopinathan A, Yang C, Bhogal P, Lam E, Spooner O et al. Bridging thrombolysis versus direct mechanical thrombectomy in stroke due to basilar artery occlusion. JoS. 2022;24(1):128–137.*

3. *Lindsberg PJ, Sairanen T, Strbian D, Kaste M. Current treatment of basilar artery occlusion. Ann NY Acad Sci. 2012;1268:35–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06687.x*

4. *Ritvonen J, Sairanen T, Silvennoinen H, Virtanen P, Salonen O, Lindsberg PJ, Strbian D. Outcomes and long-term mortality after basilar artery occlusion— a cohort with up to 20 years' follow-up. Eur J Neurol. 2020;8:816–22. doi: 10.1111/ene.14628*

5. *Qureshi AI, Malik AA, Freese M, Thompson MJ, Khan AA, Suri MFK. Readministration of intravenous alteplase in acute ischemic stroke patients: case series and systematic review. Am J Emerg Med. 2014;33:307.e1-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.07.020.*

6. *Bouslama M, Haussen DC, Rebello LC, Grossberg JA, Frankel MR, Nogueira RG. Repeated mechanical thrombectomy in recurrent large vessel occlusion acute ischemic stroke. Intervent Neurol. 2017;6:1–7.*

7. *Ikenberg B, Rösler J, Seifert CL, Wunderlich S, Kaesmacher J, Zimmer C, Boeckh-Behrens T, Friedrich B, Maegerlein C. Etiology of recurrent large vessel occlusions treated with repeated thrombectomy. Interv Neuroradiol 2020;26:1591019919892126.*

8. *Leber SL, Fandler-Höfler S, Kneihsl M, Augustin M, Deutschmann H, Gattringer T. Case report four early recurrent basilar artery occlusions successfully treated with mechanical thrombectomy and subsequent vertebral artery coil occlusion. Front. Neurol. 2021;12:698488.*

9. *Fandler S, Deutschmann H, Fazekas F, Gattringer T. Repeated endovascular treatment of early recurrent proximal middle cerebral artery occlusion: Case report and brief review of the literature. Front. Neurol. 2018;9:289. doi: 10.3389/fneur.2018.00289*

10. *Bhogal P, AlMatter M, Hellstern V, Pérez MA, Ganslandt O, Bäzner H, Henkes H. Mechanical thrombectomy for recurrent large vessel occlusion. J Clin Neurosci. 2019;66:107–112. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.010*

DOKTORSKA DISERTACIJA

Prospektivna studija napredovanja Parkinsonove bolesti u ranom motornom stadijumu

Autor: *Iva Stanković Tutuš*
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

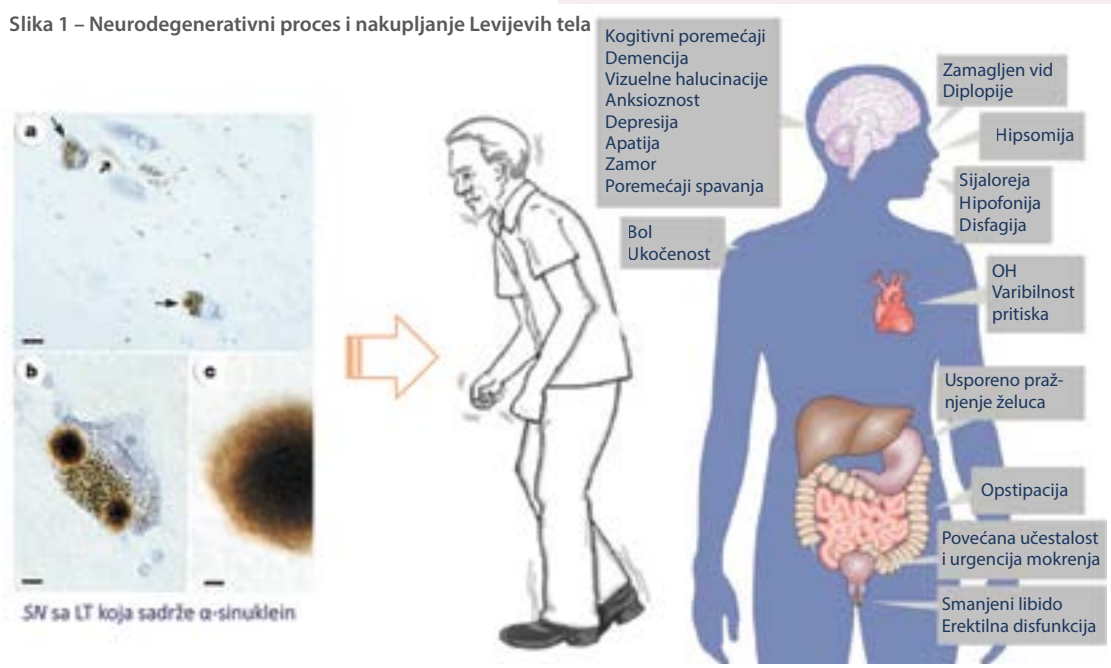
Ključne reči: Parkinsonova bolest, rani stadijum, hemiparkinsonizam, motorni simptomi, nemotorni simptomi, progresija

Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest koja se klinički karakteriše prisustvom sindroma parkinsonizma, odnosno trijasa kardinalnih motornih simptoma uključujući bradikineziju, tremor i rigiditet, a patohistološki gubitkom dopaminergičkih neurona pars compacta supstancije nigre (SN) i nakupljanjem α-sinukleina u formi Levijevih tela (LT) u SN i drugim regionima mozga. [1, 2] Kliničku prezentaciju PB, pored sindroma parkinsonizma, čini i niz nemotornih simptoma (NMS) (Slika 1). [3]

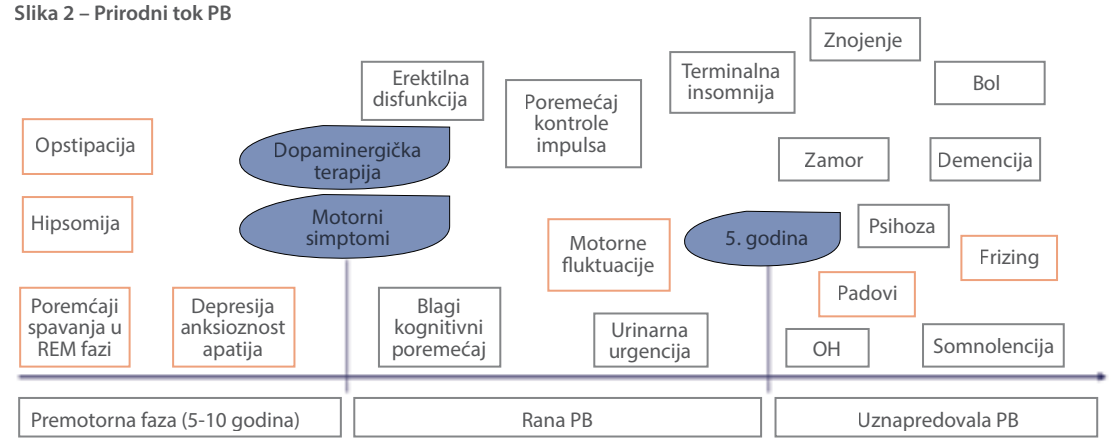
Ascendentnim širenjem patologije LT prema hipotezi Braka i saradnika [7] objašnjava se inicijalna pojava NMS kao što su opstipacija, hiposmija i poremećaj spavanja u REM fazi (RBD), koji predstavljaju okosnicu prodromalnog stadijuma. [8] U ranoj fazi bolesti, koja prema arbitrarnom dogovoru traje tokom prvih 5 godina, među najčešćim NMS su kognitivni problemi (55%), urgencija mokrenja (47%), hiposmija (45%), opstipacija (42%), ortostatska hipotenzija (33%) i nokturija (27%) [3], a odsustvo bilo kog NMS u ovom periodu je „crvena zastavica" koja ukazuje da se možda ne radi o PB (Slika 2). Aktuelni klinički kriterijumi za PB [9] Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i bolesti nevoljnih pokreta pored neophodnog motornog sindroma parkinsonizma uključuju i NMS, a istraživački kriterijumi za prodromalnu PB [10] se baziraju na verovatnoći pojave PB zavisno od toga koji su NMS prisutni.

Slika 1 – Neurodegenerativni proces i nakupljanje Levijevih tela



Nakupljanje Levijevih tela u *substantia nigra* i drugim regionoma mozga (panel levo) klinički se manifestuje parkinsonizmom (panel u sredni) i NMS različitih organskih sistema (panel desno). Modifikovano prema: *Spillantini MG et al., 1997; Rodriguez-Oroz MC et al., 2009; Schapira AHV et al., 2017 [4–6].*

Slika 2 – Prirodni tok PB



U ranoj fazi PB vreme javljanja, učestalost, težina i napredovanje simptoma motornih i NMS nisu dovoljno definisani, jer su prospektivne studije prirodnog toka u ovoj fazi retke. Nekoliko grupa istraživača u svetu je oformilo kohorte pacijenata sa PB koji se prate prospektivno sa ciljem boljeg definisanja kliničkih elemenata koji definišu rani stadijum bolesti, među kojima se kao najveća izdvaja međunarodna multicentrična prospektivna opservaciona studija PPMI (*Parkinson's Progression Markers Initiative*; https://www.ppmi-info.org), koja je u poslednjih nekoliko godina iznedrila važne rezultate koji su značajno doprineli razumevanju prirodnog toka rane faze PB. Ipak, ovakva prospektivna istraživanja su malobrojna i potrebni su dodatni napori u ovom pravcu.

Cilj

Cilj našeg istraživanja bio je definisanje kliničkih karakteristika PB u inicijalnom motornom stadijumu hemiparkinsonizma u odnosu na zdrave kontrole (ZK) i prospektivno praćenje napredovanja kliničkih simptoma PB tokom 3 odnosno 5 godina, kao i ispitivanje funkcionalnih poremećaja mozga metodom funkcionalne magnetne rezonancije (fMR).

Materijal i metode

U ovo prospektivno istraživanje uključeni su konsekutivni pacijenti sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma (*Hoehn and Yahr Scale*, 1. stadijum) i trajanjem bolesti <2 godine regrutovani na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) tokom 2011. i 2012. godine. Pacijenti su u trenutku uključivanja u studiju poređeni sa ZK koje se prema godinama, polu i obrazovanju nisu razlikovale od pacijenata sa PB (studija preseka). Pacijenti sa PB su potom praćeni u godišnjim intervalima (studija praćenja) tokom pet godina. Za neke ispitivane elemente prikazani su rezultati za prve tri godine praćenja, a za neke elemente za prvih pet godina praćenja (studija je u toku). Podaci dobijeni od pacijenata u odmakloj fazi PB, koji su korišćeni u klaster analizi za definisanje motornih podtipova, dobijeni su iz istraživanja koje je istovremeno sprovođeno na Klinici za neurologiju KCS.

Pacijenti (i ZK, kada je primenljivo) ispitivani su pomoću ekstenzivne baterije testova za procenu:

- motornih simptoma (MDS-UPDRS [11], određivanje motornog fenotipa [12, 13] (tremor dominantni, PIGD, nedefinisani), Upitnik za frizing hoda [14], ukupna doza dopaminergičke terapije [15]),
- NMS (MDS-UPDRS [11] i NMS-Quest [16]),
- kognicije (skrining pomoću ACE-R [17] i MMSE [18], kompletno testiranje sa po dva neuropsihološka testa za ispitivanje svakog od pet kognitivnih domena za postavljanje dijagnoze blagog kognitivnog poremećaja (BKP) u PB [19]),
- psihijatrijskih simptoma (Hamiltonova skala depresivnosti (HDRS) [20], Hamiltonova skala

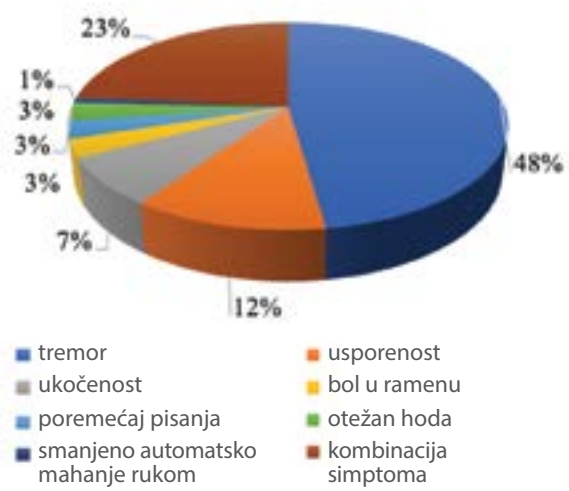
anksioznosti (HARS) [21], skala apatije [22], SCOPA-PC [23]),
- poremećaja kontrole impulsa (PKI) (QUIP [24] i dijagnostički kriterijumi za patološko kockanje [25], kompulzivno jedenje [25], patološku hiperseksualnost [26], kompulzivnu kupovinu [27], punding [28, 29] i dopamin disregulacioni sindrom [30]),
- poremećaja spavanja (SCOPA-SLEEP [31] i Upitnik za skrining RBD [32],
- autonomne disfunkcije (SCOPA-AUT [33]).

Ispitivanje hoda vršeno je pomoću GAITRite elektronske trake (*CIR Systems, Havertown, PA, USA*) kojom su pacijenti hodali uobičajenom brzinom i tokom hoda izvodili jednostruki motorni i mentalni i dvostruki zadatak (motorni i mentalni).
Neuroradiološko ispitivanje vršeno je na aparatu od 1.5 T *Philips Achieva*, a procesiranje snimaka i napredne metode fMR (ispitivanje funkcionalne povezanosti, ispitivanje atrofije sive mase korišćenjem morfometrije zasnovane na vokselu i oštećenja bele mase pomoću prostorne statistike bazirane na analizi trakova) sprovedene su ustanovi *Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele*, Milano, Italija.

Rezultati
U istraživanje je uključeno 112 pacijenata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma (lečenih dopaminergičkom terapijom i nelečenih) i 107 ZK. Zavisno od dela istraživanja (ispitivanje motornih simptoma i hoda, NMS, kognitivnih poremećaja, psihijatrijskih poremećaja, PKI, poremećaja autonomnog nervnog sistema (ANS), neuroradiološko ispitivanje), brojevi pacijanata uključenih u analizu varirali su zavisno od dostupnosti podataka.

Studija preseka
Inicijalni motorni simptomi
Kod 86 (80,4%) pacijenata prvi simptomi su se javili na ruci, kod 12 (11,2%) istovremeno na ruci i na nozi i kod 9 (8,4%) samo na nozi. Ukupno 67 (62,2%) pacijenata imalo je inicijalne simptome na desnoj strani tela, a 40 (37,4%) pacijenata na levoj strani tela. Kod jednog (0,9%) pacijenta simptomi su bili simetrični na inicijalnoj evaluaciji. Kod 51 (47,7%) pacijenta prvi simptom je bio tremor, a distribucija učestalosti prvih simptoma prikazana je na Slici 3. Tremor dominatni fenotip bio je prisutan kod 68 (63,6%) pacijenata, PIGD dominantni fenotip kod 37 (34,6%) pacijenata i nedefinisani motorni fenotip kod 2 (1,9%) pacijenta. Nijedan pacijent nije imao diskinezije, dok su samo 4 (3,7%) pacijenta imala motorne fluktuacije u vrlo blagoj formi.

Slika 3 – Distribucija inicijalnih motornih simptoma



Poremećaji hoda
Ispitivanje hoda sprovedeno je na 40 pacijenata sa hemiparkinsonizmom koji su bili bez dopaminergičke terapije, dok je kontrolnu grupu činilo 43 ZK. Nelečeni pacijenti su imali duži ciklus hoda, skraćenu dužinu koraka i produženo vreme zamaha u odnosu na ZK. Značajna razlika u odnosu na ZK nađena je i u koeficijentima varijacije (CV) svih ispitivanih parametara izuzev CV za ciklus hoda (Tabela 1).

Analizom simetrije hoda nije nađena razlika između leve i desne noge pacijenata sa PB ni za jedan od ispitivanih parametara. Samo su se vreme zamaha i CV za dužinu koraka razlikovali između noge koja je bila zahvaćena simptomima i nezahvaćene noge (Tabela 2).

Tabela 1 – Parametri hoda kod nelečenih pacijenata sa PB i ZK

Parametar hoda	PB	ZK	p
Ciklus hoda	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,08	<0,01
Dužina koraka	122,7 ± 16,9	129,1 ± 15,1	0,01
Vreme zamaha	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,03	<0,01
CV za ciklus hoda	3,4 ± 1,9	3,1 ± 2,5	0,44
CV za dužinu koraka	3,7 ± 1,3	2,9 ± 1,3	<0,01
CV za vreme zamaha	5,1 ± 2,2	6,7 ± 4,9	<0,01

Tabela 2 – Analiza simetrije hoda kod nelečenih pacijenata sa PB

a)	PB – leva noga	PB – desna noga	p
Ciklus hoda	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,979
Dužina koraka	122,7 ± 17,0	122,7 ± 17,0	0,711
Vreme zamaha	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,782
CV za ciklus hoda	3,5 ± 2,1	3,3 ± 1,6	0,513
CV za dužinu koraka	3,7 ± 1,3	3,7 ± 1,4	0,743
CV za vreme zamaha	5,1 ± 2,6	5,0 ± 1,8	0,791

b)	PB – početak	PB – druga	p
Ciklus hoda	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,895
Dužina koraka	122,6 ± 17,0	122,7 ± 17,0	0,139
Vreme zamaha	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,025
CV za ciklus hoda	3,5 ± 2,0	3,3 ± 1,7	0,203
CV za dužinu koraka	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1,2	0,011
CV za vreme zamaha	5,4 ± 2,7	4,7 ± 1,5	0,047

Analiza simetrije hoda kod nelečenih pacijenata sa PB uključujući poređenja (a) između leve (PB – leva noga) i desne noge (PB – desna noga) i (b) noge na kojoj su se prvo javili simptomi (PB – početak) i kontralateralne noge (PB – druga).

Dobijeni nalazi ukazuju da je kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma koji nisu bili lečeni dopaminergičkom terapijom hod oštećen, ali i dalje simetričan.

Poremećaji kognicije
U analizu kognitivnih poremećaja uključeno je 111 pacijenata sa PB i 105 ZK. Pacijenti sa PB su u odnosu na ZK imali lošija postignuća na skalama za kognitivni skrining (MMSE, p<0,001 i ACE-R, p<0,001) i češću depresivnost (p<0,001), anksioznost (p<0,001) i apatiju (p<0,001). Kriterijumi za PB-BKP [19] bili su ispunjeni kod 27 (24%) pacijenata i 7 (7%) ZK kada je kao patološka vrednost korišćeno postignuće ispod -1,5 standardne devijacije (SD) zdravih ispitanika. Oštećenje jednog kognitivnog domena bilo je prisutno kod 6 (22%) pacijenata sa PB-BKP, a oštećenje više kognitivnih domena kod 21 (78%) pacijenta. Najčešće zahvaćeni kognitivni domeni bili su pamćenje i vizuoprostorne funkcije, a najčešće kombinacije zahvaćenih domena prikazane su na Slici 4.

U poređenju sa kognitivno neoštećenim pacijentima sa PB, pacijenti sa PB-BKP imali su viši ukupni MDS-UPDRS skor (p=0,004), zahtevali su više doze dopaminergičke terapije (p=0,010) i češće su navodili depresivnost (p=0,004) i anksioznost (p=0,002) i probleme sa spavanjem (p=0,018).
BKP je imalo 17 od 72 (23,6%) pacijenta sa tremorskom formom i 10 (25,6%) od 39 pacijenata sa netremorskom formom PB (p=0,811), ukazu-

Slika 4 – Karakteristike BKP u inicijalnom motornom stadijumu PB

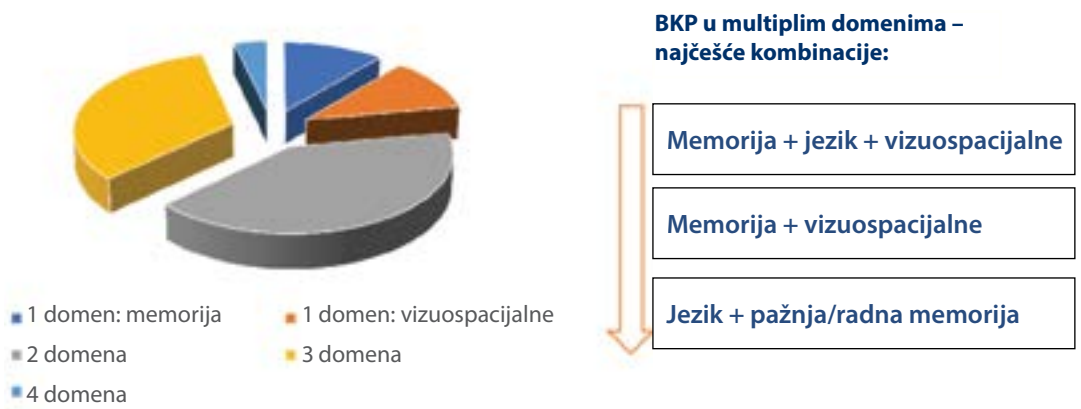


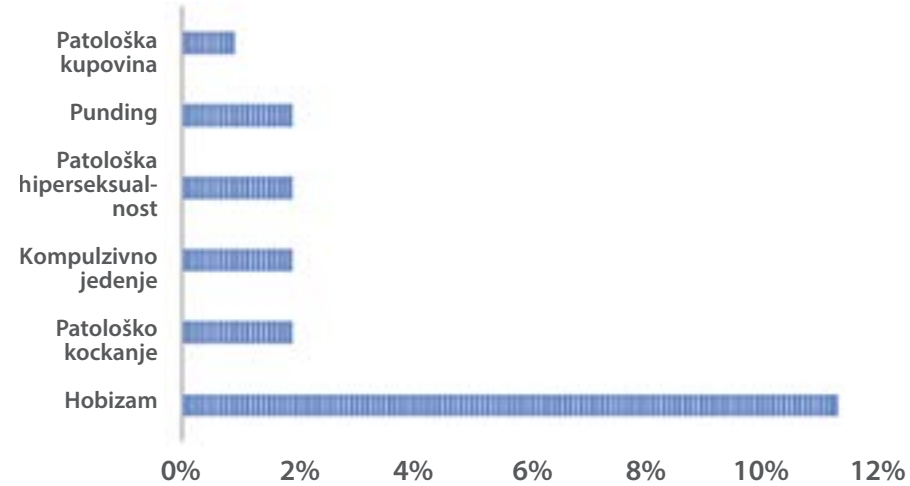
Tabela 3 – Povezanost kognicije i motornog fenotipa

	PB-bezBKP	PB-BKP	p
Skor rigiditeta	0,53±0,22	0,56±0,25	0,632
Skor bradikineze	0,64±0,23	0,75±0,23	0,036
Tremorski skor	0,20±0,19	0,21±0,22	0,803
PIGD skor	0,58±0,20	0,64±0,24	0,192
Aksijalni skor	0,33±0,21	0,37±0,23	0,342

Tabela 4 – Povezanost kognicije, psihijatrijskih simptoma i motornog fenotipa

	β	R^2	p
Multipla regresiona analiza kontrolisana za godine, pol, obrazovanje i motorne skorove			
Skor bradikineze			
RAVLT	-0,319	0,274	0,003
ACE-R	-0,22	0,226	0,040
Aksijalni skor			
TMT-A	0,235	0,225	0,030
MMSE	-0,263	0,201	0,010
Tremorski skor			
TMT-A	0,23	0,225	0,010
Multipla regresiona analiza kontrolisana za godine, pol, obrazovanje, skorove depresivnosti, apatije i anksioznosti			
Skor apatije			
CFT	-0,286	0,179	0,004
TMT-A	0,215	0,212	0,020

Slika 5 – Učestalost i karakteristike PKI u inicijalnom motornom stadijumu PB



jući da se pacijenti sa BKP i bez BKP nisu razlikovali prema motornoj formi bolesti, ali su se razlikovali prema stepenu bradikinezije (Tabela 3). Bradikinezija je, zajedno sa tremorom, aksijalnim simptomima i apatijom, negativno utica-la na kogniciju, dovodeći do neefikasnih kognitivnih strategija (Tabela 4).

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji spavanja

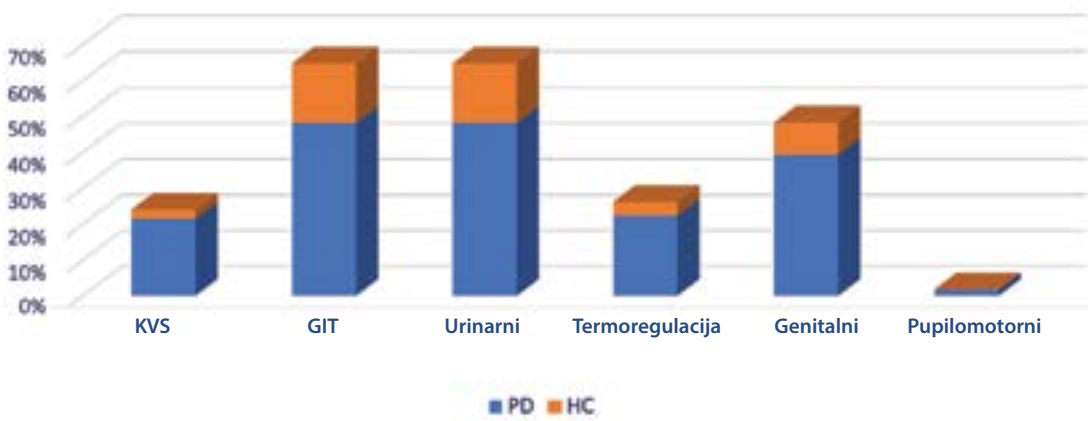
U analizu psihijatrijskih poremećaja uključeno je 111 pacijenata sa PB i 105 ZK. Trideset sedam (33%) pacijenata sa PB i 4 (4%) ZK imalo je apatiju (p<0,001), 24 (22%) pacijenta i 5 (5%) ZK bilo je depresivno (p<0,001), dok je 8 (7%) pacijenata i jedna (1%) ZK imalo anksiozni poremećaj (p=0,036). Prisustvo apatije (p<0,001), noćnih problema sa spavanjem (p<0,02) i prekomerne dnevne pospanosti (p<0,001) bilo je prediktivno za odvajanje ispitanika u grupu obolelih od PB. Dvadeset tri (20,7%) pacijenta imalo je RBD. Ovi pacijenti su imali češće deluzije (p=0,047), košmarne snove (p<0,001) i hiperseksualnost (p=0,047). Razlika između polova ogledala se učešćoj dnevnoj pospanosti kod muškaraca (p=0,027), a između lečenih i nelečenih pacijenata u češćim živim snovima (p=0,02) i većim problemima u toku noćnog spavanja kod lečenih pacijenata (p=0046).

Poremećaj kontrole impulsa

U analizu PKI uključeno je 106 pacijenata i 125 ZK. Prosečno trajanje dopaminergičke terapije bilo je <1 godinu. Dvadaset jedan (19,8%) pacijent sa PB i 13 (10,4%) ZK je imalo PKI (p=0,061). Hobizam je bio prisutan kod 12 (11,3%) pacijenata i 11 (8,8%) ZK (p=0,140), patološko kockanje kod 2 (1,9%) pacijenta i kod jednog (0.8%) ZK (p=1,000), a kompulzivno jedenje kod 2 (1,9%) pacijenta i 3 (2,4%) ZK (p=0,348). Patološka hiperseksualnost i punding su postojali kod po 2 (1,9%) pacijenta, a patološka kupovina kod 1 (0,9%) pacijenta i nijedne ZK (p=0,513 i p=1,000) (Slika 5). Nijedan pacijent nije imao kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije. Nijedan pacijent sa PB nije imao više od jednog tipa PKI, dok su dve ZK imale udružen hobizam i kompulzivno jedenje.

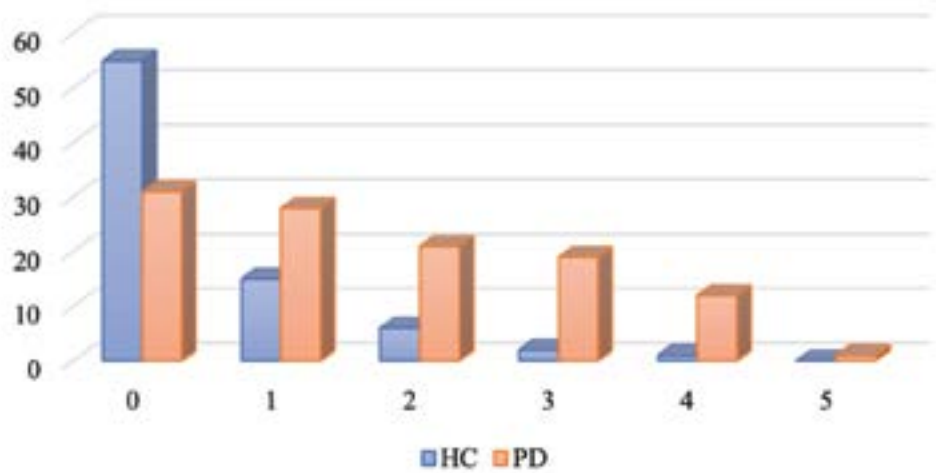
Pacijenti sa PB koji su imali PKI su u odnosu na pacijente bez PKI češće bili muškarci (p=0,030) lečeni dopaminskim agonistima (p=0,013). Nelečeni pacijenti su imali samo hobizam (ne i druge forme PKI) (n=4, 11,8%), čija se učestalost nije razlikovala u odnosu na učestalost hobizma kod lečenih pacijenata (n=8, 11,1%) (p=1,000).

Slika 6 – Učestalost pacijenata sa PB i ZK sa skorom ≥1 na domenima SCOPA-AUT skale



KVS – kardiovaskularni; GIT – gastrointestinalni; PD – pacijenti sa PB; HC – zdrave kontrole

Slika 7 – Kumulativni broj zahvaćenih domena ANS



PD – pacijenti sa PB; HC – zdrave kontrole

Autonomna disfunkcija

U analizu simptoma koji sugerišu disfunkciju ANS bilo je uključeno 112 pacijenata i 79 ZK. Pacijenti sa PB su imali više ukupne vrednosti SCOPA-AUT u poređenju sa ZK (4,16 ± 5,0 naspram 0,54 ± 1,04, p<0,001), kao i više skorove na domenima za kardiovaskularnu (0,33 ± 0,74 naspram 0,03 ± 0,16, p<0,001), gastrointestinalnu (1,35 ± 1,90 naspram 0,18 ± 0,42, p<0,001), urinarnu (1,63 ± 2,27 naspram 0,20 ± 0,52, p<0,001), genitalnu (0,87 ± 1,35 naspram 0,11 ± 0,39, p<0,001) i termoregulatornu disfunkciju (0,42 ± 0,94 naspram 0,06 ± 0,33, p=0,002), a grupe se nisu razlikovale prema pupilomotornoj senzitivnosti (0,005 ± 0,35 naspram 0, p=0,233) (Slika 6).

Kumulativni broj zahvaćenih domena ANS značajno se razlikovao kod pacijenata sa PB i ZK (p<0,001) (Slika 7). Dvadeset sedam pacijenata sa PB (25,2%) imalo je disfunkciju jednog autonomnog domena, 21 (19,6%) dva domena, 19 (17,8%) tri domena, 11 (10,3%) je imalo disfunkciju četiri autonomna domena, a kod jednog (0,9%) pacijenta bilo je zahvaćeno svih pet autonomnih domena.

Sedamdeset šest (71%) pacijenata sa PB I 24 (30,4%) ZK su imali ukupan skor na SCOPA-AUT ≥1 (p<0,001). Najčešći simptomi autonomne disfunkcije kod PB pacijenata bili su nokturija (n=41,38,3%),erektilnadisfunkcija(n=21,35,6%), opstipacija (n=33, 30,8%), povećana učestalost mokrenja (n=28, 26,2%), vrtoglavica pri ustajanju (n=18, 16,8%), urgencija mokrenja (n=15, 14%) i hiperhidroza tokom dana (n=14, 13,1%). Pacijenti koji su dobijali dopaminergičku terapiju imali su više problema u vezi sa disfunkcijom kardiovaskularnog (p=0,021) i pupilomotornog sistema (p=0,041), ali se nisu razlikovali prema ukupnom SCOPA-AUT skoru (p=0,468).

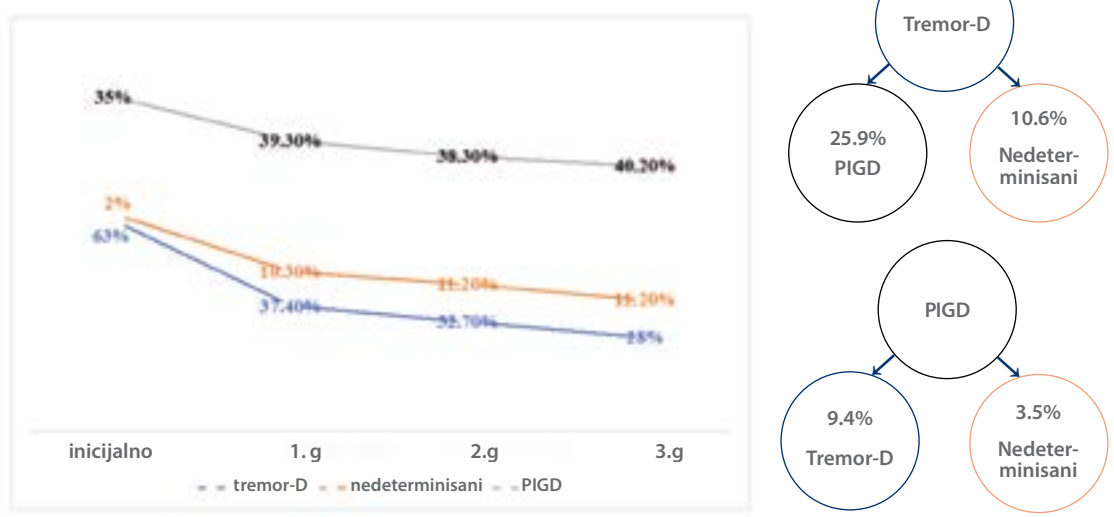
Prospektivna studija

Pacijenti kod kojih je došlo do promene dijagnoze tokom praćenja (kod jednog u esencijalni tremor, kod jednog u multiplu sistemsku atrofiju i kod jednog u progresivnu supranuklearnu paralizu) isključeni su iz praćenja. Jedan pacijent je preminuo zbog komplikacija rupture žučne kese, dok su drugi pacijenti isključeni jer su bili nedostupni ili su povukli svoj informisani pristanak za dalje učestvovanje u studiji.

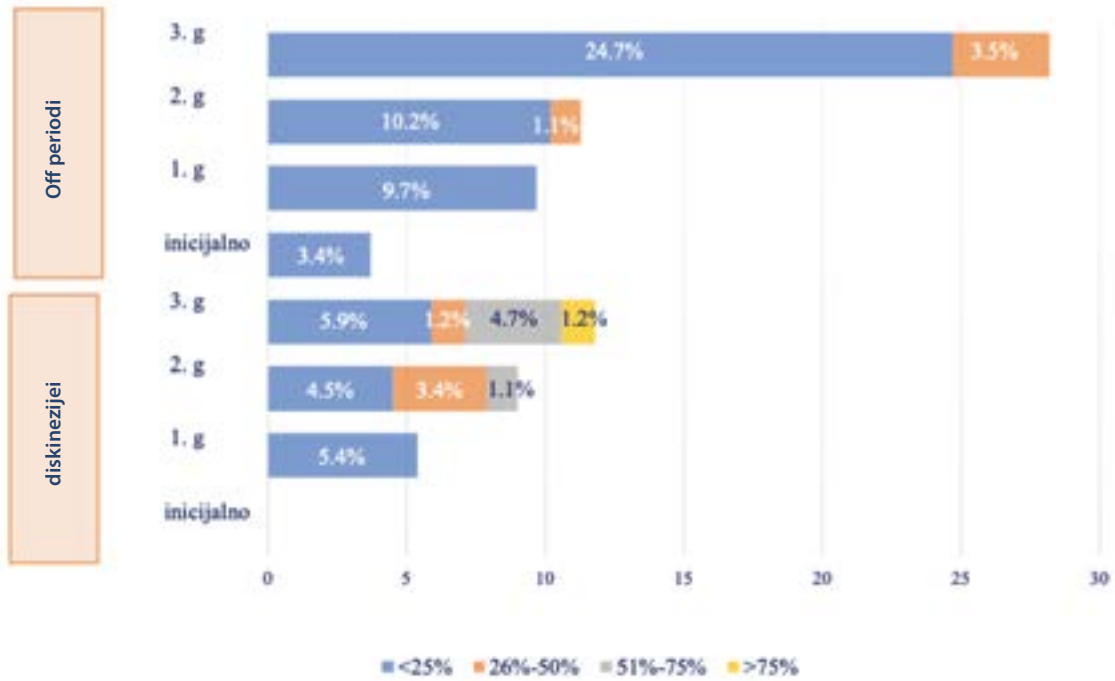
Napredovanje motornih simptoma

U analizu napredovanja motornih simptoma uključeno je 93 (86,9%), 88 (82,2%) i 85 (79,4%) pacijenata u prvoj, drugoj odnosno trećoj godini praćenja. Pacijenti su imali pogoršanje motornih aktivnosti svakodnevnog života (p<0,001), motornog skora (<0,001) i skora motornih komplikacija (<0,001) i zahtevali su povećanje doze dopaminergičkih lekova (<0,001) na svakoj sledećoj evaluaciji. Tremor u miru (p=0,019), kinetički tremor (p=0,038), rigiditet (p<0,001), bradikinezija (p<0,001) i hod (p=0,002) pogoršavali su se tokom praćenja; facijalna ekspresija (p=0,192), tremor brade (p=0,793) i posturalni tremor (p=0,145) bili su stacionarni, a frizing (p=0,084) i posturalna nestabilnost (p=0,648) bili su praktično odsutni kod pacijenata koji su tokom praćenja zadržali dijagnozu PB. Od 68 (63%) pacijenata sa tremorskom formom na inicijalnoj evaluaciji, nakon tri godine praćenja samo je 30 (28%) zadržalo ovaj fenotip, dok se učestalost nedefinisanog i PIGD fenotipova povećavala. Ipak, opservirana je i konverzija u obrnutom smeru, pa je 9,4% pacijenata iz PIGD forme prešlo u tremorsku formu (Slika 8).

Slika 8 – Konverzija motornog fenotipa tokom tri godine praćenja



Slika 9 – Učestalost i težina motornih komplikacija tokom tri godine praćenja



Učestalost *off* epizoda i njihovo trajanje se povećala tokom praćenja (p=0,001). Epizode koje su trajale kraće od četvrtine dana bile su prisutne kod 9 (9,7%), 9 (10,2%) i 21 (24,7%) pacijenta u prvoj, drugoj odnosno trećoj godini, a manji broj pacijenata razvio je *off* periode dužeg trajanja (Slika 9). Učestalost i trajanje diskinezija su se vremenom takođe povećavali (p=0,001). Na inicijalnoj poseti nijedan pacijent nije imao diskinezije. U trećoj godini praćenja 5 (5,9%) pacijenata je razvilo diskinezije trajanja kraćeg od četvrtine dana, dok su kod nekih diskinezije trajale duže, ali nisu ometale funkcionisanje (Slika 9).

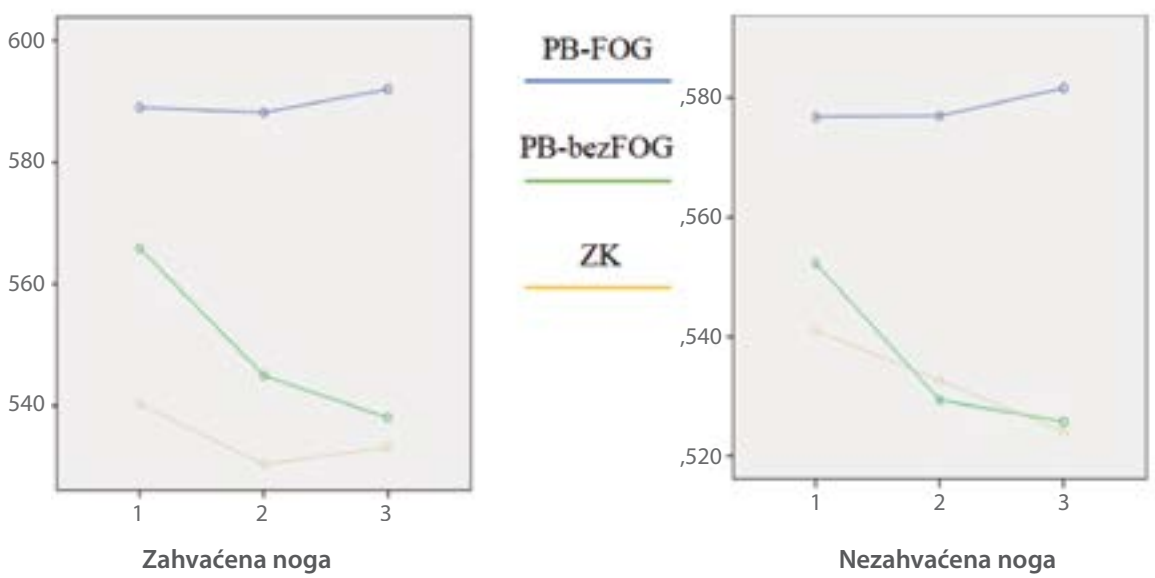
Napredovanje poremećaja hoda

U analizu je uključen 71 pacijent kome je snimljen hod na GAITRite traci. U petoj godini praćenja pacijenti su podeljeni na one koji su razvili frizing (PB-FOG) (n=12, 16,9%) i one koji su bili bez frizinga (PB-bezFOG) (n=59, 83,1%). Pacijent je klasifikovan kao PB-FOG ukoliko je a) skor na pitanju 3 iz Upitnika za frizing hoda bio ≥1 i ukoliko je najmanje još jedan od kriterijuma pod b) ili c) bio ispunjen; b) frizing opserviran od strane neurologa tokom pregleda koji je uključivao *Timed Up and Go test* [34]; c) pacijent naveo da je doživeo/la frizing nakon što je od istraživača dobio detaljno objašnjenje o značenju tog pojma.

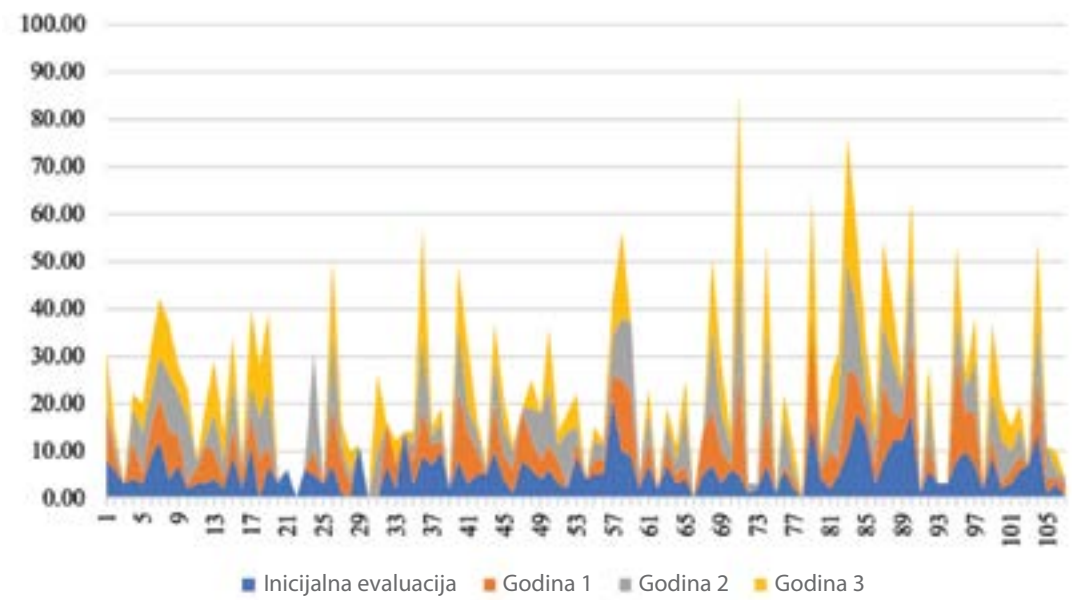
Pacijenti sa PB-FOG i PB-bezFOG nisu se razlikovali prema kliničkim karakteristikama na inicijalnoj evaluaciji, a tokom praćenja su PB-FOG pacijenti razvili teže simptome bolesti (p<0,001), uključujući motorne simptome, zahtevali više doze dopaminergičkih lekova (p=0,034), imali niži MMSE (p=0,022) i viši skor depresivnosti (p=0,044).

Analizom tri prolaza preko GAITRite trake u oba smera hodanjem uobičajenom brzinom na inicijalnoj evaluaciji (kada simptomi frizinga nisu bili prisutni) je pokazano da je kod pacijenata koji će razviti frizing bilo odsutno ubrzavanje (skraćenje vremena trajanja koraka i na zahvaćenoj i na nezahvaćenoj nozi) tokom sukcesivnih prolaza koje je bilo prisutno kod ZK (p= 0,001) i pacijenata koji nisu razvili frizing (p= 0,004),

Slika 10 – Napredovanje poremećaja hoda tokom pet godina praćenja



Slika 11 – Distribucija učestalosti NMS tokom tri godine praćenja



što predstavlja potencijalni biomarker za rano otkrivanje pacijenata u riziku (Slika 10).

Napredovanje nemotornih simptoma

U analizu napredovanja NMS uključeno je 93 (86,9%), 87 (81,3%) i 84 (78,5%) pacijenata u prvoj, drugoj, odnosno trećoj godini praćenja. Tokom praćenja došlo je do pogoršanja u svim domenima NMS-Quest izuzev u domenu halucinacija i iluzija (p=0,261) i domenu depresije i anksioznosti (p=0,454). Tokom praćenja došlo je do povećanja učestalosti curenja pljuvačke (p=0,003), otežanog gutanja (p<0,001), nokturije (p<0,001) i urgencije mikcije (p=0,001), vrtoglavice (p=0,001), preterane dnevne pospanosti (p=0,034), zaboravnosti (p=0,036), halucinacija (p=0,034), živih snova (p=0,036), pokreta tokom sna (p=0,033), sindroma nemirnih nogu (p=0,007) i otoka nogu (p=0,001) (Slika 11).

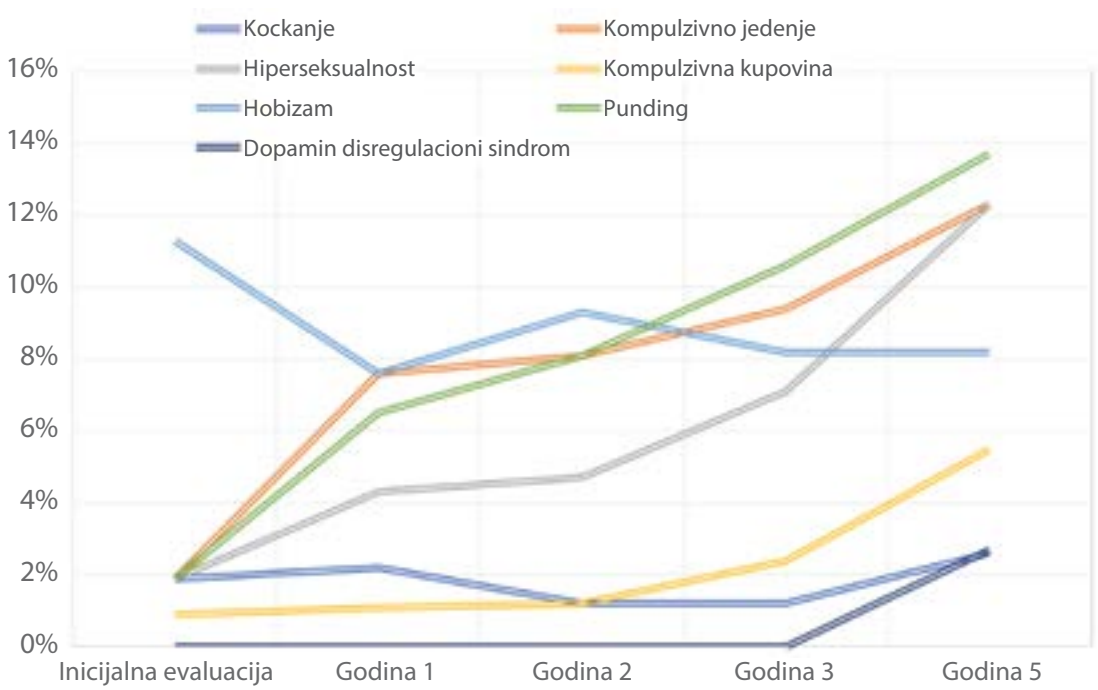
Napredovanje kognitivnih poremećaja

Klaster analizom u koju su uključeni pacijenti sa ranom i odmaklom PB identifikovana su dva glavna klastera (blaga i umerena do teška PB). Unutar klastera „blaga PB", definisana su dva klinička podtipa, blaga predominantno motorna forma PB (n=43) i blaga difuzna forma PB (n=43). Pacijenti su poređeni sa 66 ZK na inicijalnoj evaluaciji i praćeni tokom tri godine. Pacijenti sa blagom difuznom PB su bili stariji (p=0,038), češće muškarci (p<0,001), dobijali su manje doze dopaminergičke terapije (p=0,031) i imali su više urinarnih simptoma (p<0,001) u odnosu na pacijente sa blagom predominantno motornom PB. Pacijenti sa blagom difuznom PB se nisu razlikovali u skorovima na testovima procene kognitivnih funkcija od pacijenata sa blagom predominantno motornom PB na inicijalnoj evaluaciji, sa izuzetkom lošijeg odloženog prisećanja (p=0,020). Tokom tri godine praćenja došlo je do značajnog pogoršanja motornih i nemotornih simptoma u obe grupe pacijenata sa PB, ali bez razlike između grupa. Pacijenti sa blagom difuznom PB imali su bržu progresiju kognitivnih poremećaja u odnosu na pacijente sa blagom predominantno motornom formom u domenima fonemske fluentnosti i vizuoprostornih funkcija.

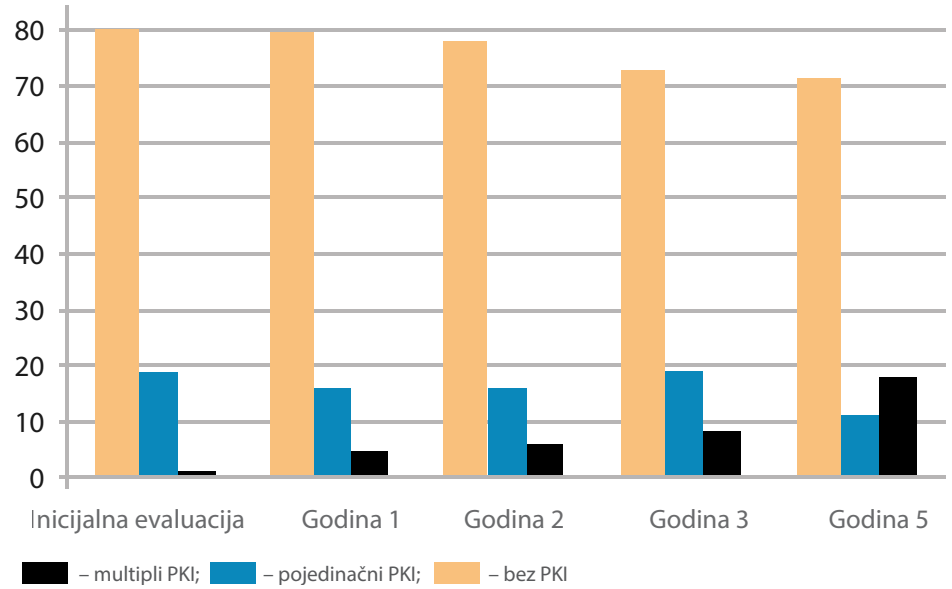
Napredovanje poremećaja kontrole impulsa

Ukupno 92 (86,8%), 86 (81,1%), 85 (80,2%) i 73 (68,9%) pacijenta uključeno je u prvoj, drugoj, trećoj, odnosno petoj godini praćenja. PKI je razvilo 39 (36,8%) pacijenata bilo kada tokom pet godina praćenja, dok je 18 (46.2%) od 39 pacijenata razvilo *de novo* PKI. Opservirana je rezolucija simptoma kod 9 (30%) pacijenata, a najčešće se povlačilo kompulzivno jedenje (kod 41,6% pacijenata). Kod 9 (23,1%) pacijenata je došlo do pogoršanja PKI, odnosno do pojave

Slika 12 – Napredovanje PKI tokom pet godina praćenja



Slika 13 – Učestalost (%) pojedinačnog i multiplih PKI tokom pet godina praćenja



Slika 14 – Prediktori pojave PKI i različitih podtipova PKI

TIP PKI	PREDIKTOR	OR (interval poverenja)
PKI UKUPNO	Dopaminski agonisti na inicijalnoj poseti	4.92 (2.014–12.020)
KOMPULZIVNO JEDENJE	Dopaminski agonisti na inicijalnoj poseti	16.32 (2.851–93.389)
PUNDING	Veće doze levodope na inicijalnoj poseti	1.0 (1.000–1.008)
	Mlađi uzrast	0.879 (0.808–0.956)
HIPERSEKSUALNOST	Muški pol	14.07 (1.522–129.997)
PATOLOŠKA KUPOVINA	Depresija	1.88 (0.997–3.557)
	Mlađi uzrast	0.718 (0.538–0.959)

Slika 15 – Napredovanje autonomne disfunkcije po domenima tokom trogodišnjeg praćenja

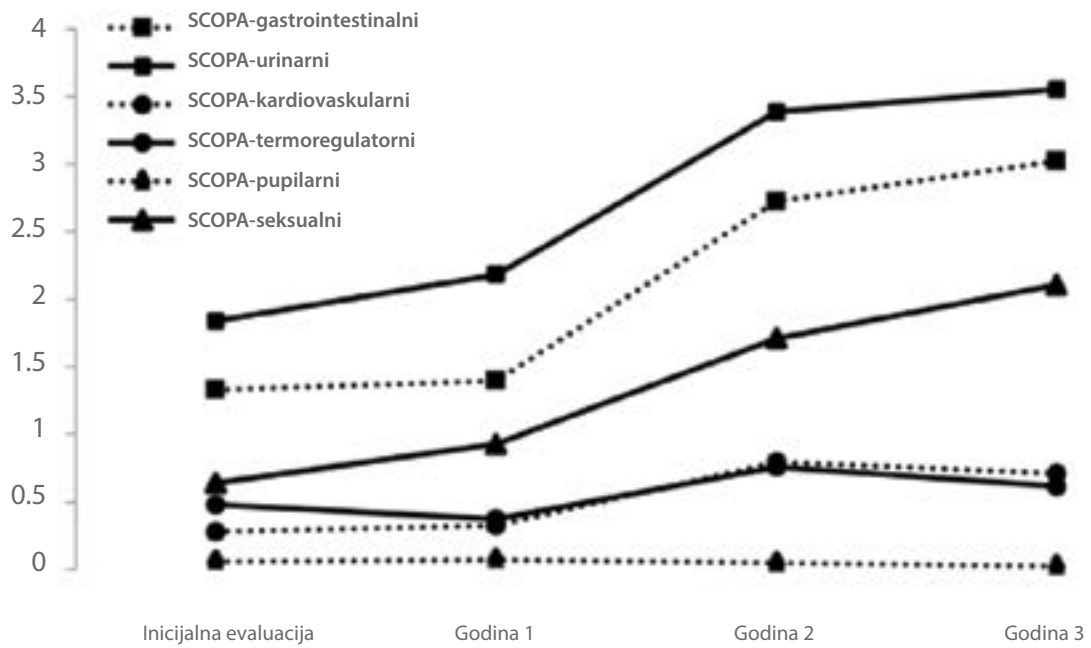


Tabela 5 – Učestalost simptoma autonomne disfunkcije tokom tri godine praćenja

	Godina 1	Godina 2	Godina 3	P vrednost (promena tokom vremena)
Kardiovaskularna disfunkcija	22 (22,4%)	35 (38,0%)	34 (39,5%)	0,002
Gastrointestinalna disfunkcija	55 (56,1%)	64 (69,6%)	68 (79,1%)	<0,001
Urinarna disfunkcija	64 (65,3%)	68 (73,9%)	70 (81,4%)	<0,001
Termoregulatorna disfunkcija	17 (17,3%)	28 (30,4%)	24 (27,9%)	0,120
Seksualna disfunkcija	27 (27,8%)	40 (45%)	41 (47,7%)	0,443
Pupilomotorna disfunkcija	2 (2%)	5 (5,4%)	4 (4,7%)	0,934
Ukupna autonomna disfunkcija	84 (85,7%)	84 (91,3%)	86 (100%)	0,001

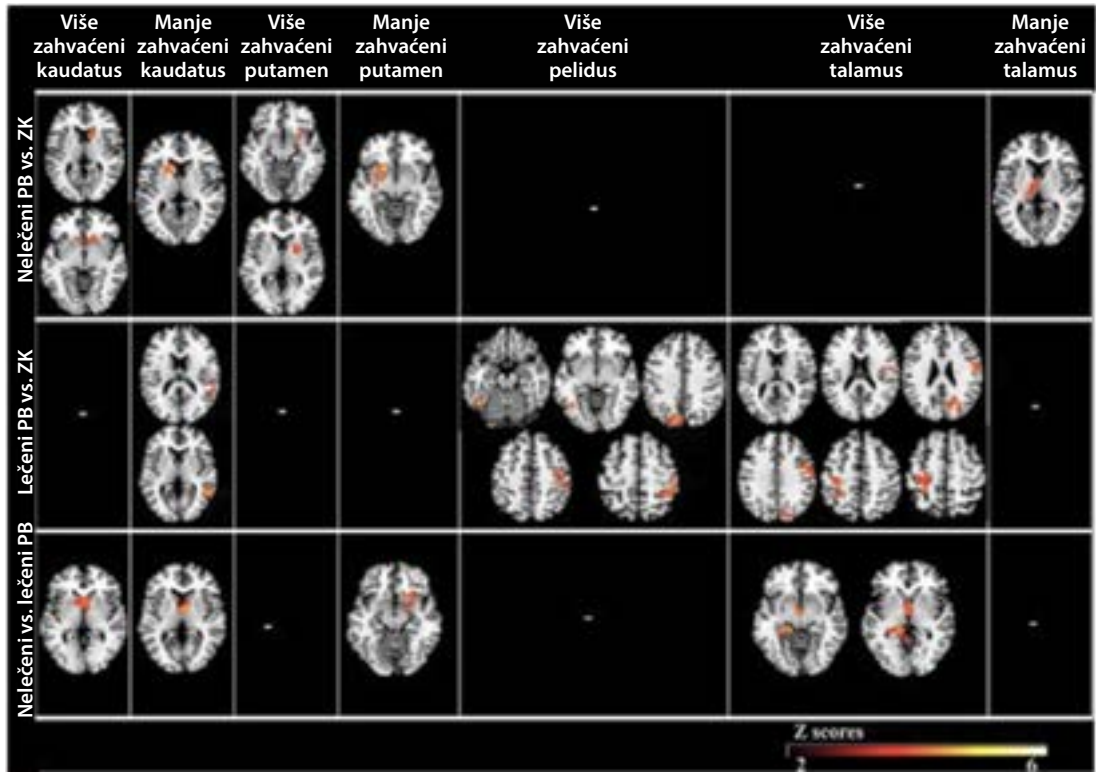
Vrednosti predstavljaju broj (%) pacijenata koji su imali skor ≥1 na SCOPA-AUT skali i njenim domenima.

novog PKI kod pacijenta koji je već imao neku formu PKI. Pacijenti sa hobizmom su razvili još neki PKI u 32,1% slučajeva.
Hobizam je bio prisutan kod 7 (7,6%) pacijenata u prvoj, 8 (9,3%) pacijenata u drugoj, 7 (8,2%) pacijenata u trećoj i 6 (8,2%) pacijenata u petoj godini praćenja (p=0,316). Punding je imalo 6 (6,5%) pacijenata u prvoj, 7 (8,1%) pacijenata u drugoj, 9 (10,6%) pacijenata u trećoj i 10 (13,7%) pacijenata u petoj godini praćenja (p=0,001). Kompulzivno jedenje imalo je 7 (7,6%) pacijenata u prvoj, 7 (8,1%) pacijenata u drugoj, 8 (9,4%) pacijenata u trećoj i 8 (12,3%) pacijenata u petoj godini praćenja (p=0,028). Hiperseksualnost je bila prisutna kod 4 pacijenta u prvoj (4,3%) i drugoj godini (4,7%), kod 6 (7,1%) pacijenata u trećoj i kod 9 (12,3%) pacijenata u petoj godini praćenja (p=0,001). Po jedan pacijent u prvoj (1,1%) i drugoj godini (1,2%), 2 (2,4%) pacijenta u trećoj i 4 (5,5%) pacijenta u petoj godini praćenja imali su kompulzivnu kupovinu (p=0,024). Kompulzivnu upotrebu dopaminergičke terapije su razvila 2 (2,7%) pacijenta u petoj godini praćenja. Kod 2 pacijenta u prvoj (2,2%), kod po jednog pacijenta u drugoj (1,2%) i trećoj godini (1,2%) i kod 2 (2,6%) pacijenta u petoj godini bilo je prisutno patološko kockanje (p=0,406) (Slika 12).
Kompleksnost PKI se povećavala vremenom: nijedan pacijent nije imao multiple PKI na inicijalnoj evaluaciji u poređenju sa 13 (61,9%) pacijenata na kraju petogodišnjeg praćenja (Slika 13). Pacijenti koji su lečeni dopaminskim agonistima na incijalnoj evaluaciju su imali pet puta veći rizik da razviju PKI i 16 puta veći rizik da razviju kompulzivno jedenje. Veće doze levodope na inicijalnoj poseti i mlađi uzrast bili su povezani sa pojavom pundinga. Muškarci su imali 14 puta veći rizik da razviju hiperseksualnost. Depresivni pacijenti su imali dva puta veći rizik da razviju patološku kupovinu (Slika 14).

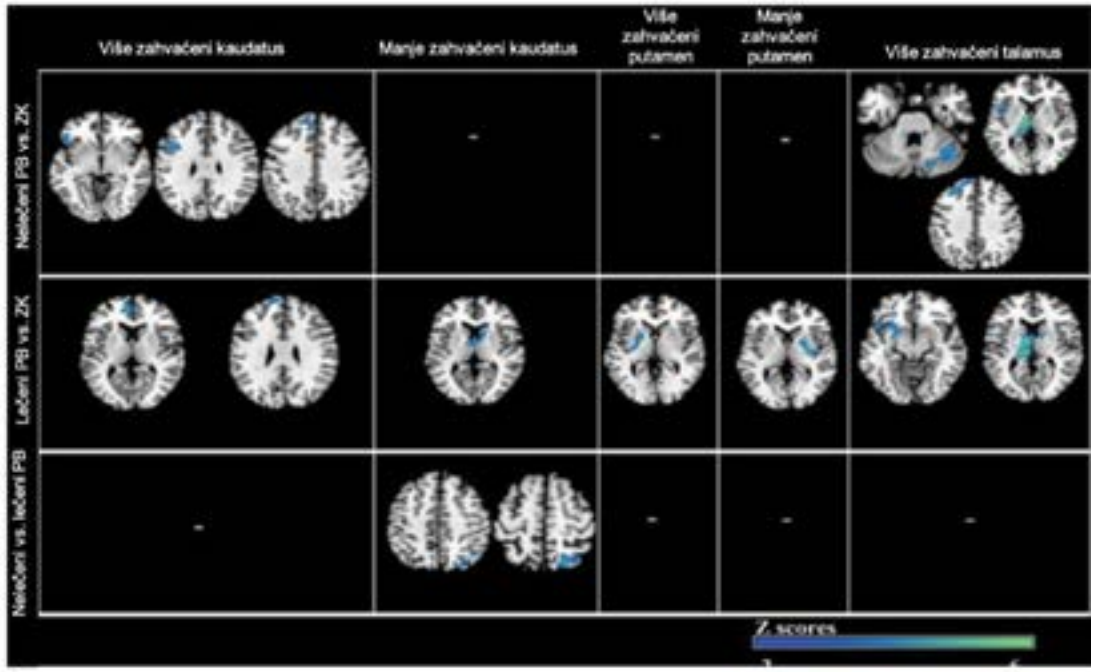
Napredovanje autonomne disfunkcije

Ukupno 98 (91,6%), 92 (86%) i 86 (80,3%) pacijenata bilo je reevaluirano u prvoj, drugoj, odnosno trećoj godini. Ukupna težina autonomne disfunkcije se pogoršala prema SCOPA-AUT skali za 23%, 86% i 0,3% tokom prve (4,16±5,0 → 5,11±4,30), druge (5,11±4,30 → 9,51±7,30), odnosno treće godine praćenja (9,51±7,30 → 9,54±7,20). Došlo je do povećanja srednjih vrednosti skorova za urinarnu (1,63±2,27 → 3,55±3,22, p<0,001), gastrointestinalnu (1,35±1,90 → 3,02±2,67, p<0,001), kardiovaskularnu

Slika 16 – Regioni mozga koji su imali značajno povišenu funkcionalnu povezanost kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB u odnosu na ZK i kod nelečenih u odnosu na lečene pacijente sa PB.



Slika 17 – Regioni mozga koji su imali značajno sniženu funkcionalnu povezanost kod nelečenih i lečenih pacijenata sa PB u odnosu na ZK i kod nelečenih u odnosu na lečene pacijete sa PB.



(0,33±0,74 → 0,71±1,07, p=0,001) i seksualnu disfunkciju (0,87±1,35 → 2,12±2,38, p=0,008), dok su skorovi za termoregulaciju (0,42±0,94 → 0,61±1,20, p=0,081) i pupilomotornu disfunkciju (0,005±0,35 → 0,02±0,15, p=0,528) bili relativno stacionarni tokom trogodišnjeg praćenja (Slika 15).

Najmanje jedan simptom oštećenja ANS bio je prisutan kod 76 (71%) pacijenata na inicijalnoj evaluaciji, a tri godine kasnije kod svih pacijenata sa PB (100%) (Tabela 5). Kumulativni broj zahvaćenih domena ANS porastao je tokom vremena. Zahvaćenost više domena bila je prisutna kod 51 (48,6%) pacijenta na inicijalnoj evaluaciji i kod 68 (79,1%) nakon tri godine.

Nemotorni simptomi, uključujući depresivnost (p=0,001), apatiju (p=0,021) i anksioznost (p=0,014), a ne motorno oštećenje, bili su prediktori pojave simptoma disautonomije, što ukazuje na klasterovanje NMS. Uticaj dopaminergičke terapije na simptome disautonomije bio je ograničen, sa izuzetkom simptoma kardiovaskularne disfunkcije (p=0,019).

Ispitivanje kortiko-strijato-talamičkih puteva (fMR)

Funkcionalna MR je omogućila ispitivanje funkcionalnih oštećenja subkortikalnih moždanih mreža na nivou bazalnih ganglija u uslovima odsustva strukturnog oštećenja sive i bele mase. Uključeno je ukupno 67 pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma, od kojih je 25 bilo nelečeno, i 27 ZK. Nelečeni kao i lečeni pacijenti sa PB su u odnosu na ZK pokazali specifične obrasce hiperkonektivnosti (Slika 16) i hipokonektivnosti (Slika 17).

Rezultati su prikazani u aksijalnim sekcijama standardne mape Montrealskog neurološkog instituta (leva strana je više zahvaćena strana) za p<0,05, korigovano za multipla poređenja.
Kod nelečenih pacijenata pokazana je hiperkonektivnost između bazalnih ganglija (korelat smanjene dopaminergičke transmisije) i hipokonektivnost više zahvaćenih kaudatusa i talamusa sa ipsilateralnim i frontalnim i insularnim korteksom, koji pripadaju asocijativnim i limbičkim frontostrijatalnim krugovima zaduženim za kontrolu pokreta i pažnju (prefrontalni korteks) i učestvuju kao relejno mesto u nizu senzornih i motornih funkcija (insula). Povišena funkcionalna povezanost je bila prisutna u asimptomatskoj (manje zahvaćenoj hemisferi), što ukazuje da promene postoje pre nego što se motorni simptomi jave, odnosno u presimptomatskoj fazi.

Rezultati su prikazani u aksijalnim sekcijama standardne mape Montrealskog neurološkog instituta (leva strana je više zahvaćena strana) za p<0,05, korigovano za multipla poređenja.

Sa druge strane, lečeni pacijenti su pokazali normalizaciju nalaza na nivou bazalnih ganglija i povišenu funkcionalnu povezanost strijatuma i talamusa sa senzorimotornim i asocijativnim posteriornim korteksom. Ovakva regionalna distribucija je potpuno suprotna onoj kod nelečenih pacijenata. Povišeni izlazni signali iz talamusa ka korteksu mogu se objasniti kao kompenzatorni mehanizam pod uticajem hronične dopaminergičke terapije.

Zaključci

- Inicijalni simptom je kod većine pacijenata sa PB bio tremor, koji se javljao najčešće na ruci.
- Pokazana je i kvantifikovana progresija motornih simptoma PB u najranijem motornom sta dijumu bolesti.
- Opservirana je sklonost ka konverziji tremor dominantnog u nedefinisani i PIGD fenotip tokom tri godine praćenja, kao i javljanje blagih motornih komplikacija već u ranom motornom stadijumu bolesti.
- Motorne fluktuacije su bile češća komplikacija u odnosu na diskinezije tokom prve tri godine praćenja.
- Kod pacijenata u stadijumu hemiparkinsonizma koji nisu bili lečeni dopaminergičkom terapijom pokazano je da je hod oštećen ali i dalje simetričan.
- Među parametrima hoda, dužina koraka je bila dominantno oštećena, dok produženo vreme zamaha verovatno predstavlja predznak posturalne asimetrije u ranoj motornoj fazi bolesti.
- Definisani su specifični laboratorijski, ali ne i klinički parametri, koji potencijalno mogu da budu od koristi već na samom početku PB za diskriminaciju pacijenata koji će razviti frizing u u toku prvih pet godina trajanja bolesti.
- Blagi kognitivni poremećaj koji zahvata više kognitivnih domena bio je relativno čest u inicijalnom motornom stadijumu PB.
- BKP u PB je bio povezan sa većom učestalošću depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja u poređenju sa kognitivno normalnim pacijentima u ranoj fazi PB.
- Klaster analizom definisani blagi difuzni fenotip imao je bržu progresiju kognitivnih poremećaja u odnosu na predominantno motorni fenotip.
- Opservirana je visoka učestalost psihijatrijskih poremećaja u inicijalnom motornom stadijumu PB.
- Prisustvo apatije, noćnih problema sa spavanjem i prekomerne dnevne pospanosti bilo je prediktivno za odvajanje ispitanika u grupu obolelih od PB u odnosu na ZK.
- Depresivnost i apatija su progredirale vremenom, što nije bio slučaj sa anksioznošću i halucinacijama.
- Učestalost i kompleksnost podtipova poremećaja kontrole impulsa u ranoj fazi PB povećavala se tokom prvih pet godina praćenja.
- Specifični faktori rizika identifikovani su za svaki podtip PKI.
- Simptomi disautonomije su bili blagi ali česti u inicijalnom motornom stadijumu PB i napredovali su u pogledu učestalosti i težine, naročito unutar prve dve godine od postavljanja dijagnoze.
- Nemotorni, naročito psihijatrijski simptomi, bili su povezani sa različitim aspektima autonomne disfunkcije, podržavajući nemotorno grupisanje (klasterovanje) u PB.
- Uticaj dopaminergičke terapije na simptome disautonomije bio je ograničen, sa izuzetkom simptoma kardiovaskularne disfunkcije.
- Funkcionalne abnormalnosti kortiko-strijato-talamičkih mreža bile su prisutne kod pacije

nata sa PB u stadijumu hemiparkinsonizma, prethodile su pojavi motornih simptoma na suprotnoj strani tela i bile su podložne promenama pod dejstvom dopaminergičke terapije.

Najvažnije tačke

- Progresija motornih simptoma, sklonost ka konverziji iz tremor dominantnog u nedefinisani i PIGD fenotip, skraćenje dužine koraka i javljanje blagih motornih komplikacija, uglavnom u formi motornih fluktuacija, a retko diskinezija, opservirani su u prve tri godine trajanja PB.
- Nemotorni simptomi su bili česti u inicijalnom motornom stadijumu i uprkos akumulaciji tokom vremena, ostajali su relativno blagi u ranoj fazi PB.
- Obrasci napredovanja kognitivnih poremećaja, depresije, apatije, poremećaja spavanja, poremećaja kontrole impulsa i poremećaja funkcije autonomnog nervnog sistema u ranoj fazi PB razlikovali su se od obrasca napredovanja motornih simptoma.
- Kod pacijenata sa hemiparkinsonizmom funkcionalne abnormalnosti kortiko-strijato-talamičkih mreža prethodile su pojavi motornih simptoma na suprotnoj strani tela i bile su podložne promenama pod dejstvom dopaminergičke terapije.

Literatura

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009;373(9680):2055–2066.
2. Kostic VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beogr. 1998.
3. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. Neurology. 2013;80(3):276–281.
4. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997;388(6645):839–840.
5. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol. 2009;8(12):1128–1139.
6. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18(7):435–450.
7.Braak H, Del K, Rüb U, Vos RAI De, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197–211.
8.Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. Neurology. 2008;70(20):1916–1925.
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591–1601.
10. Berg D, Postuma R, Adler C, Bloem B, Al. E. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. Mov Disord. 2015;30(12):1600–1611.
11. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23(15):2129–2170.
12. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinsons disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990;40(10):1529–1534.
13. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/ gait difficulty groups with the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: comparison With the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Mov Disord Clin Pr. 2013;28(5):668–670.
14. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with parkinsonism. Park Relat Disord. 2000;6(3):165–170.
15. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(15):2649–2653.
16. Chaudhuri KR, Martinez-martin P, Schapira AH V, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease : the NMSQuest study. Mov Disord. 2006;21(7):916–923.
17. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Al. E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21:1078 –1085.
18. Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189 –198.
19. Litvan I, Aarsland D, Adler C, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord. 2011;26(10):1814–1824.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32:50–55.
22. Starkstein S, Mayberg H, Preziosi T, Al. E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992;4:134–139.
23. Visser M, Verbaan D, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. Mov Disord. 2007;22(15):2221–2228.
24. Weintraub D, Stewart S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP). Mov Disord. 2011;24(10):1461–1467.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders. Washington, DC. 2000.
26. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of behaviors in Parkinson disease. Neurology. 2006;67(7):1254–1257.
27. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JMR, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. J Clin Psychiatry. 1994;55(6):242–248.
28. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. Mov Disord. 2004;19(4):397–405.
29. Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. Mol Psychiatry. 2010;15(6):560–573.
30. Giovannoni G, O'Sullivan J, Turner K, Manson A, Lees A. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(4):423–428.
31. Marinus J, Visser M, Van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. Sleep. 2003;26(8):1049–1054.
32. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. Mov Disord. 2007;22(16):2386–2393.
33. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM. Assessment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: The SCOPA-AUT. Mov Disord. 2004;19(11):1306–1312.
34. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up and go" test: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):142–148.

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Zapisi iz beznađa – Epilepsija u delima Dostojevskog

Autor: *Milica Vukojević*
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Novelis je jednom rekao: „Od svih znanja koja je čovek usvojio ostalo mu je još da nauči kako da na pravi način iskoristi svoju bolest".

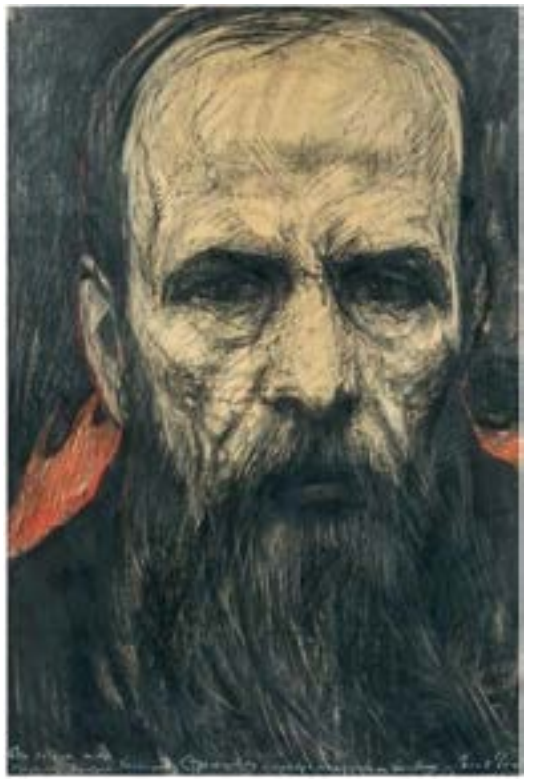
Poznato je da svaki umetnik utka deo sebe u delo koje stvara, pisac neke svoje likove oblikuje po sopstvenim osobinama, neke događaje iz sopstvenog života preoblikuje za potrebe svoje priče. Možemo li onda samo zamisliti koliko bi uticaja na nekog umetnika mogla da ima neobična bolest, čije simptome ne oseća svakoga dana, već se oni pojavljuju iznenada; bolest koju ne može da kontroliše ili izleči, koja je sveprisutna čak i onda kada prividno nije tu, a čije posledice počinje da primećuje sve više tokom života.

Fjodor Mihailovič Dostojevski bolovao je od epilepsije. Ovo je činjenica koju znaju gotovo svi; postala je važan deo biografskih podataka o piscu, mada je sasvim sigurno da bismo i bez toga mogli da naslutimo ovako nešto čitanjem njegovih romana. [1,2]

„Murin je bio na zemlji, njegovo telo se uvijalo, lice mu je bilo zgrčeno, a pena je izlazila iz njegovih zatvorenih usana." Ovako je Dostojevski opisao epileptični napad u svojoj noveli „Domaćica". Ovaj napad, ispostaviće se, bio je spasonosan za protagonistu priče, Ordinova, koga je Murin baš u tom trenutku želeo da ubije zbog lepe Katarine. [1,2,3]

Veruje se da je neko vreme pre pojavljivanja samih napada pisac imao izolovane aure, kojima u datom trenutku nije pridavao značaja. Razgovor Kirilova sa Šatovljevim u „Zlim dusima" može nam dati uvid u ovako nešto. „Postoje sekunde tokom dana kada mi se čini da postižem

Slika 1 – *Fjodor Dostojevski*, Ilija Glazoenov



večnu harmoniju. To je nešto nezemaljsko, ne u smislu da je božije, samo da inače ne može da se postigne. Kao misao da razumeš čitavu prirodu i kažeš: „Da, to je u redu". Kao kada je Bog stvarao svet i nakon svakog dana bi rekao: „Da, to je u redu". U ovih par sekundi ja proživim čitav život i dao bih taj isti život za njih jer su vredne toga." U romanu, Šatovljev je upozorio Kirilova da tako mogu počinjati epileptični napadi, nešto što verovatno niko tada nije rekao Fjodoru. [1,2,4]

Kada bolujete od neke bolesti najčešće pitanje koje postavljate je „Zašto baš ja?" Pokušavate da nađete razlog, mislite da bi sve bilo jednostavnije kada biste znali uzrok. Iako u to vreme uzrok svoje epilepsije nije mogao da zna, biografi Fjodora Mihailoviča Dostojevskog često navode da je on pored epileptičnih, imao i nešto što bismo danas klasifikovali kao psihogene neepileptične napade. Uzrok ovih napada tražen je u misterioznom uznemirujućem događaju koji se

dogodio u njegovoj porodici, kao i u smrti njegove majke. Možemo reći da je deo toga otelotvoren u liku Neli, siročeta sa traumatičnim iskustvom iz „Poniženih i uvređenih". Neli je imala prave epileptične napade: „U trenutku čuli smo prodoran, neljudski krik, pala je kao pokošena na zemlju, imala je užasne konvulzije. Bila je u epileptičnom napadu". Nakon napada Neli je bila konfuzna i nije mogla razgovetno da govori: „Posle napada neko vreme nije mogla da sabere svoje misli, niti da artikuliše dovoljno jasno". Međutim, Neli je imala i druge vrste napada: „Plakala je dok nije postala histerična, vikala bi „gde je moja majka", pala bi na pod i počela da se trese". [1,2,5]

Delo koje verovatno najvernije prikazuje kako samu bolest, tako i osećanja i strahove pisca, jeste „Idiot". Knez Miškin je bio dobar, naivan čovek, koji je svojim rođenjem, ali ne i svojim postojanjem, pripadao petrogradskom visokom društvu. On, za razliku od pisca, od epilepsije boluje od detinjstva, i ona je do sada ostavila velike posledice na našeg junaka, koji za sebe često kaže da je „idiot". Lav Nikolajevič, kako je opisano, ima više vrsta napada, one u kojima se zagleda i izgubi kontakt sa sredinom na kratko, koje bismo danas klasifikovali kao dialeptičke, kao i one kod kojih ima grčeve svih mišića, koji bi trebalo da predstavljaju generalizovane toničko-kloničke napade. Pisac je u ovom romanu konfrontirao i dva potpuno oprečna osećanja prema svojoj bolesti. Sa jedne strane auru, koju bismo danas klasifikovali kao psihičku, koja predstavlja osećaj potpune ekstaze i neizmerne sreće. Kako bi Miškin rekao: „Pa šta ako je to samo bolest, samo nenormalna napetost mozga? Kada bih analizirao taj trenutak čini mi se da su to bili harmonija i lepota u najvišem stepenu, trenutak najdubljih osećanja, preplavljen neograničenom radošću i zanosom, potpuna odanost samom životu". Sa druge strane knez je proživljavao i sve trenutke od kojih je pisac strahovao, počevši od naizgled beznačajnih momenata poput lomljenja kineske vaze tokom napada u domu svoje drage. „Sramota, uznemirenost, poniženje koje je osećao povodom nemilog događaja preplavili su ga." Sažaljenje koje niko ne želi da primeti čak ni u pogledu svojih prijatelja, a kamoli da čuje: „U svakom slučaju dobro sam se isplakala zbog ovog jadnička, rekla je Lizabeta Prokofjevna, pokazujući prstom na kneza". Sve do možda i najvećeg od svih strahova, onoga da će na kraju izgubiti razum: „Dr Šnajder se namrštio i odmahnuo glavom, nagovestio je da je knezov mozak fatalno povređen, pacijenta još nije otpisao, ali je dozvolio sebi da oda svoje najveće strahove". [2,6]
U verovatno najvećem delu koje je Dostojevski napisao, „Braća Karamazovi", čitav zaplet vrti se oko nepostojećeg epileptičnog napada. Jasno je predočeno da Smedrjakov, nepriznati sin Fjodora Pavloviča, boluje od epilepsije, i čitajući roman navedeni smo da pomislimo kako su se napadi zaista dogodili, tim pre što postoji opis napada od strane više ljudi. Međutim, na kraju shvatamo da je sve bila dobro osmišljena farsa, koja je skrivala ubistvo. Ono što se navodno dogodilo Smedrjakovu bila je serija napada koja je trajala 24 časa, a desila se baš na dan ubistva njegovog oca. Pored ove izmišljene priče o seriji epileptičnih napada, koju je naš antijunak navodno doživeo, u ovom delu opisane su i druge pojedinosti bolesti: momenti iščekivanja, nemira usled neznanja kada će se napad zaista desiti, kao i neki unutrašnji predosećaj, ne u vidu aure već samo osećaja koji bolesnik može da ima pred napad. Ovaj predosećaj napada kao uvod u svoju igru koristi Smedrjakov: „Siguran sam da ću sutra imati napad i to ne jedan, već više njih. Jednom su napadi trajali tri dana – govorio je on svom bratu Ivanu". [7,8]

U svoja dela Dostojevski je utisnuo deo sebe, deosvojih osećanja, strahova, želja, nada. Predstavio je bolest koju je imao onako kako ju je on video, ali autentičnosti njegovih opisa svakako je doprinela i njegova velika zainteresovanost, koju je hranio prvobitno čitajući dostupnu literaturu, koju je dobijao od svog velikog prijatelja i doktora Janovskog, a kasnije i u razgovoru sa najvećim neurolozima tog doba kao što su Truso i Romberg. Nažalost, Fjodor je verovao da ga je medicina izdala. U „Zapisima iz podzemlja" možemo da prozremo šta je on u nekim trenucima osećao: „Ne, gospodo, neću da se lečim za inat. Naravno, ne mogu vam objasniti kome ću u ovom slučaju zapapriti svojim inatom. Znam vrlo dobro da lekarima ne mogu napakostiti time što se ne lečim kod njih. Znam bolje nego iko da ću time jedino sebi naneti štetu i nikom više". [1,2,9]

Kristijan Fridrih Hebel je jednom rekao: „Kada je čovek sam otvorena rana, njeno zaceljenje odvelo bi ga u smrt". Da li bi Dostojevski bio umetnik kakav je bio da nije bilo epilepsije? Iako možda kontroverzno pitanje, ne možemo reći da je besmisleno. Svaka bolest oblikuje čoveka, promeni njegov način razmišljanja, prioritete, u nekom smislu uskrati, ali u nekom drugom možda mu i donese nešto što nije slutio da hoće. Da li bi Fjodor bio isti bez tog osećaja koji je imao tokom nekoliko sekundi trajanja aure, o čemu toliko govori? Da li bi bio isti bez te nelagodnosti koju je osećao zbog svojih iznenadnih napada? Bez osećaja beznađa do kojeg ga je u pojedinim trenucima bolest dovodila? Bez tog osećaja straha o gubitku razuma? Na ova pitanja naravno nikada nećemo dobiti odgovor, ali možda možemo reći da je Dostojevski izuzetak koji potvrđuje Novelisovu izjavu i da je, koliko god mu ona u mnogim trenucima bila mučna, Dostojevski pronašao najbolji način da iskoristi svoju bolest.

Literatura

1. *Iniesta I. Epilepsy in the process of artistic creation of Dostoevsky. Neurologia, 2014;29(6):371–8.*
2. *Rossettia A, Bogousslavskyb J. Dostoevsky and Epilepsy: An Attempt to Look Through the Frame. Neurological Disorders in Famous Artists. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2005;19:65–75.*
3. *Dostojevski F. Domaćica. Beograd, Laguna, 2019:397.*
4. *Dostojevski F. Zli dusi. Beograd, Laguna, 2019:611-612.*
5. *Dostojevski F. Poniženi i uvređeni. Beograd, Laguna, 2019:562,603, 673.*
6. *Dostojevski F. Idiot. Beograd, Laguna, 2019:13,37, 279-281, 671, 680, 749,752.*
7. *Dostojevski F. Braća Karamazovi . Beograd, Laguna, 2019:333–334.*
8. *DeToledo J, The epilepsy od Fyodor Dostoevsky. ArchNeurol, 2001;58:1305–6.*
9. *Dostojevski F. Zapisi iz podzemlja. Beograd, Laguna, 2019:1.*

GOST IZ INOSTRANSTVA

Outcome literature-based planning of epilepsy surgery

Autor: *Ruta Yardi*
Epilepsy Division, Kentucky Neuroscience Institute, University of Kentucky, North American ILAE YES

Introduction
Over 70 million people worldwide suffer from epilepsy. In recent years there has been an exponential upsurge in the available anti-seizure medications (ASMs) [1]. However, a third of the patients continues to have seizures despite the appropriately chosen ASMs and are deemed refractory [2]. Moreover, thus far we do not have evidence supporting the anti-epileptogenic or curative potential of any of the ASMs. The only treatment believed to be curative for epilepsy is epilepsy surgery.

Epilepsy surgery is considered to be the gold standard in the treatment of medically refractory epilepsy. As confirmed by randomized control trial data in medically refractory temporal lobe epilepsy, the number of patients needed to be treated with surgery for one additional patient to be seizure free is two [3]. Similar results are seen in studies of extra-temporal epilepsy surgery that render 30-50% of the patients seizure-free at 5-10 postoperative years [4].

Our ultimate goal while treating these patients is not only to achieve the complete freedom from seizures, but also to do so while maintaining their quality of life and keeping them free from side effects and surgical deficits. This requires individualization of the pre-surgical planning to fit the patient in consideration, which can be best done by utilizing the available evidence-based literature on surgical outcomes.

The outcomes and their predictors are best categorized under mesial temporal epilepsy

and neocortical epilepsy, due to the inherent differences in their pathology, eloquence, and surgical strategies.

Mesial temporal surgery outcomes

The first series of temporal lobectomies for drug resistant epilepsy was reported by Penfield and Flanigan in 1950 [5]. To this day it remains the most common resection performed in the treatment of epilepsy. Two randomized control trials provide Class 1 evidence of the superiority of surgery over medical therapy (summarized in Table 1) [3,6]. Additionally, several cohort studies replicate these results of 70%-80% seizure freedom at 5 years post-operatively and 50% seizure freedom a decade after surgery. Within temporal lobe epilepsy the mesial temporal surgeries, which have been the bulk of resections carried out in the last 60 years, should be considered separately from neocortical epilepsies. The considerations for temporal neocortical epilepsies are similar to those of extra-temporal lobes. This section will refer mainly to the outcomes of mesial temporal epilepsy.

Strong predictors of mesial temporal epilepsy outcomes

Magnetic resonance imaging (MRI)

A unilateral lesion on MRI is the single most consistent predictor of favorable outcome in temporal lobe epilepsy across the literature. In one series unilateral hippocampal atrophy on MRI was associated with 85% seizure freedom as compared with 63% in MRI negative cases [7]. In another MRI analysis both ipsilateral hippocampal atrophy and increased hippocampal signal independently predicted a favorable outcome [8]. Thus, a lesional MRI may indicate a discrete surgically amenable pathology – hippocampal sclerosis (HS), dysplasia, vascular or tumor related as compared to a widespread pathology, leading to favorable outcomes.

At the same time, a normal MRI should not preclude surgery. Recent studies show that 47% of patients with a non-lesional MRI were able to achieve long-term (longer than 5 years) seizure freedom after a temporal lobectomy [9]. FDG-PET scans should be an established part of the presurgical workup to help decide surgical candidacy in MRI negative patients.

However, patients with bilateral abnormalities on MRI with seizure freedom rates lower than unilateral and non-lesional MRI patients remain the most challenging population. An analysis conducted by Jehi et al. of patients who failed temporal lobectomy revealed all the patients with bitemporal MRI abnormalities pre-operatively had a recurrence from the contralateral temporal lobe [10]. We think hippocampal sclerosis may be a bilateral disease based on autopsy studies that have shown involvement of the contralateral hippocampus in 90% cases [11]. Neuromodulation has become a viable option for the reduction of seizures in this subgroup of patients.

EEG interictal data

This seems to be the second most valuable indicator of seizure outcomes. Unilateral focal temporal interictal epileptiform discharges (IEDs) in combination with a concordant MRI abnormality resulted in 80% seizure freedom in patients after surgery [12]. Independently, when the resected temporal lobe had >90% of the IEDs, there was a significantly higher probability of complete seizure freedom [13]. Extratemporal interictal discharges should, on the other hand, trigger the suspicion of dual pathology or a widespread epileptogenic network, and must warrant further diagnostic investigation.

EEG ictal data

A localized Ictal EEG with concordant MRI abnormality (20%) was less strongly associated with seizure freedom than the above-mentioned combination of unilateral IEDS with concordant MRI (80%).

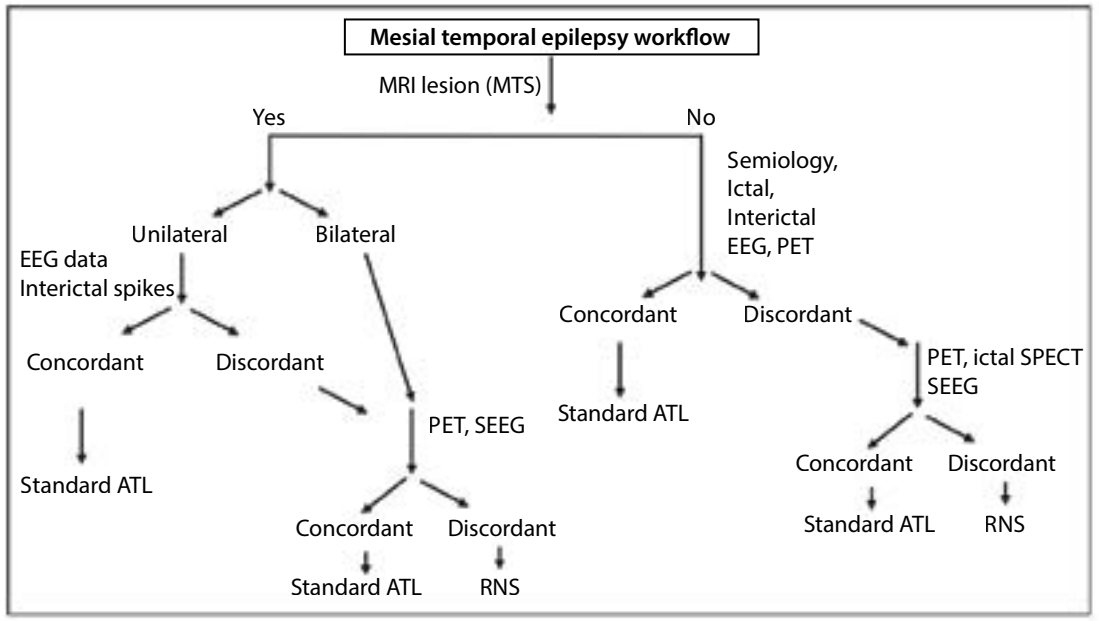
FDG-PET scan

There is abundant literature on the utility of using PET scans to supplement and increase the lateralizing value of the involved temporal lobe in MRI positive as well as negative cases. In a meta-analysis by O Willmann et al., PET hypometabolism was concordant with the side of surgery in 76% of MRI negative cases and was followed by a good post-surgical outcome in 80% of these patients [14]. Carne et al. have shown differences in the patterns of hypometabolism in MRI positive and negative cases, with the latter having an area of hypometabolism that extended beyond the antero-mesial

Table 1 – Randomized controlled trials for temporal lobe epilepsy surgery

Trials	Weibe et al. (2001)	Engel et al. (2012)
Groups	• Temporal lobe resection (anteromesial), n=40 • Medical therapy with anti-epileptic drugs, n=40	• Temporal lobe resection (anteromesial), n=15 • Medical therapy with anti-epileptic drugs, n=23
Follow-up duration	1 year	2 years
Primary and secondary outcome	• Freedom from seizures that are impairing awareness • Freedom from all seizures	• Freedom from disabling seizures • Quality of life indices
Results	• The cumulative proportion of patients who were free from seizures impairing awareness at one year was 58% in the surgical group and 8% in the medical th. group (P<0.001) • The proportion free from all seizures: 38% in the surgical group and 3% in the medical th. group (P<0.001)	• 0 out of 23 in the medical th. group and 11 out of 15 in the surgical group (73%) were seizure-free (P<.001) • The surgical group had significantly higher increases in the health related QOL than those in the medical th. group at 6, 12, and 18 months (P<.009)

Figure 1 – Mesial temporal lobe epilepsy workflow



structures [15]. It remains unclear, however, if the hypometabolism in MRI negative patients is due to a milder insult and injury to the hippocampus not visible on MRI or if it represents a functional hypometabolism of an extensive epileptic network.

History of the secondary generalization of seizures

This clinical variable has consistently shown poor surgical outcome in several cohorts and series. In a temporal lobe outcome study in 2006, 74% of patients were seizure free if they had a history of generalization as compared with 86% who had no such history [16]. This has been explained by the presence of a widespread network with bilateral connections in patients who have frequent secondary generalized tonic-clonic seizures [17].

Neocortical epilepsy surgery outcomes

Neocortical resections include the frontal lobe, posterior quadrant, and the temporal neocortex. These are mainly set apart from mesial temporal epilepsy by their underlying pathology and presence of eloquent cortex.

Overall seizure freedom in frontal lobe epilepsy (FLE) surgeries ranges between 20 to 77% depending on the cohort [18]. The overall outcome rates in posterior quadrant surgery are 25-90%, with a recent study showing up to 65.8% seizure freedom at 2 to 5 years post-operatively [18]. The difference in the success rates is due to difficulties in localizing the epileptogenic focus and the limitations of resection due to the proximity to the eloquent cortex.

Strong predictors of extra-temporal epilepsy outcomes

Magnetic resonance imaging (MRI) and other imaging modalities

An abnormal pre-operative MRI is most concordant with a good post-operative outcome in frontal lobe surgery as shown by a meta-analysis with 60.7% seizure freedom in MRI lesional patients and 39.3% in non lesional patients [19]. This has been widely replicated in many frontal lobe series. Although studies with small cohorts have shown a benefit in localization with PET scans or ictal SPECT, they may not independently show a significant improvement in the diagnostic accuracy. However, their concordance can greatly enhance the possibility of localizing the epileptogenic network [20].

Imaging modalities like ictal SPECT, PET and MEG are crucial in outlining the epileptogenic network for planning a stereo-EEG implantation, however, the need for a stereo-EEG implantation has been associated with poor outcomes [21].

In occipital lobe epilepsy it is concluded that tumors and malformations of cortical development (MCD) visible on MRI can be successfully resected. When MRI helps define a circumscribed lesion, a tailored resection preserving the eloquent cortex has also been found to achieve a 67% seizure freedom rate and a larger resection may not be required.

In a large series of 752 patients that underwent stereo-EEG , negative MRI and lesion remnant increased the risk of seizure recurrence by at least a third [22].

Completeness of resection

In a recent frontal lobe outcome study using stereoelectroencephalography (SEEG) data by Bonini et al., a complete resection of the epileptogenic zone as defined by SEEG was the only factor to significantly predict a favorable outcome. This result remained significant irrespective of an MRI lesion, suggesting that completeness of resection, whether accomplished by imaging or invasive recordings, may be the key factor swaying the outcome [4].

Similarly, in posterior cortex resections a lesionectomy was likely to result in twice as many recurrences as compared with a larger resection (lobectomy/multilobar). Additionally, the study also showed the continuation of ipsilateral spikes on the post-operative scalp EEG to be associated with higher recurrence rate. Both exhibiting that completeness of resection was an important predictor in long term-seizure outcome [18].

Post-operative pathology

Jeha et al. found that in an FLE series malformations of cortical development on post-operative pathology, especially in non lesional MRI cases, showed a poor prognosis presumably due to the lack of clear margins for resection. On the other, tumors and well circumscribed pathologies did better [23].

Utilization of nomograms in epilepsy surgery

Predicting seizure freedom for a given patient and tailoring the pre-surgical counseling can be challenging despite the available outcome data. Moreover, with an increasing focus on the appropriate selection of patients for epilepsy surgery, the process can be stressful for both the patient and the physician. Recently, calculators have been developed to help predict and quantify the outcome for individual patients. A recent study found that clinical judgement was not superior to using the epilepsy surgery nomogram in seizure outcome prediction [24].

The epilepsy nomogram is a statistical instrument that was devised for epilepsy surgery by the *Cleveland Clinic* and validated with multicenter cohorts, to account for variables to predict an outcome for an individual patient [25]. It utilized 9 outcome indicators that have been consistently identified to affect outcome, which were then reduced by statistical methods (cox proportional hazard model with the Harell's step-down selection) to produce the best fitting model. The two cases below highlight how easy it is to use this calculator.

Even though nomograms are gaining popularity and interest, their performance needs to be improved for routine clinical use.

Case 1

A 30-year-old man is considering resective epilepsy surgery for the drug-resistant seizures that he has had since the age of 15. Presently he is experiencing on average two seizures per month, with secondary generalization occurring twice per year. A pre-surgical evaluation identified temporal lobe localization and brain imaging suggested stroke as the cause.

Figure 2 – Neocortical epilepsy workflow

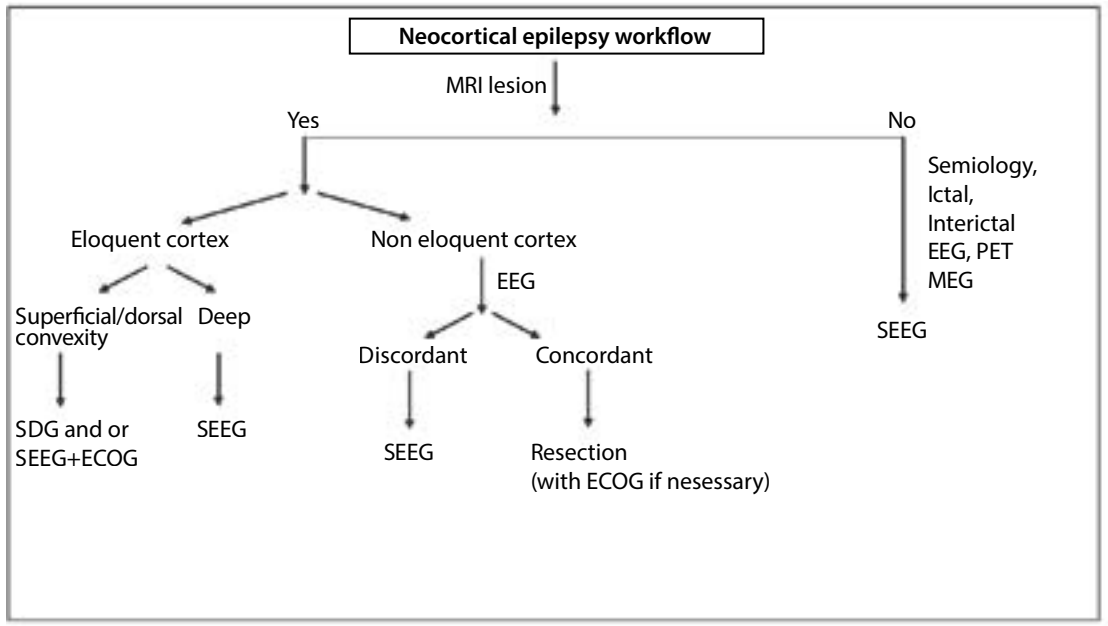
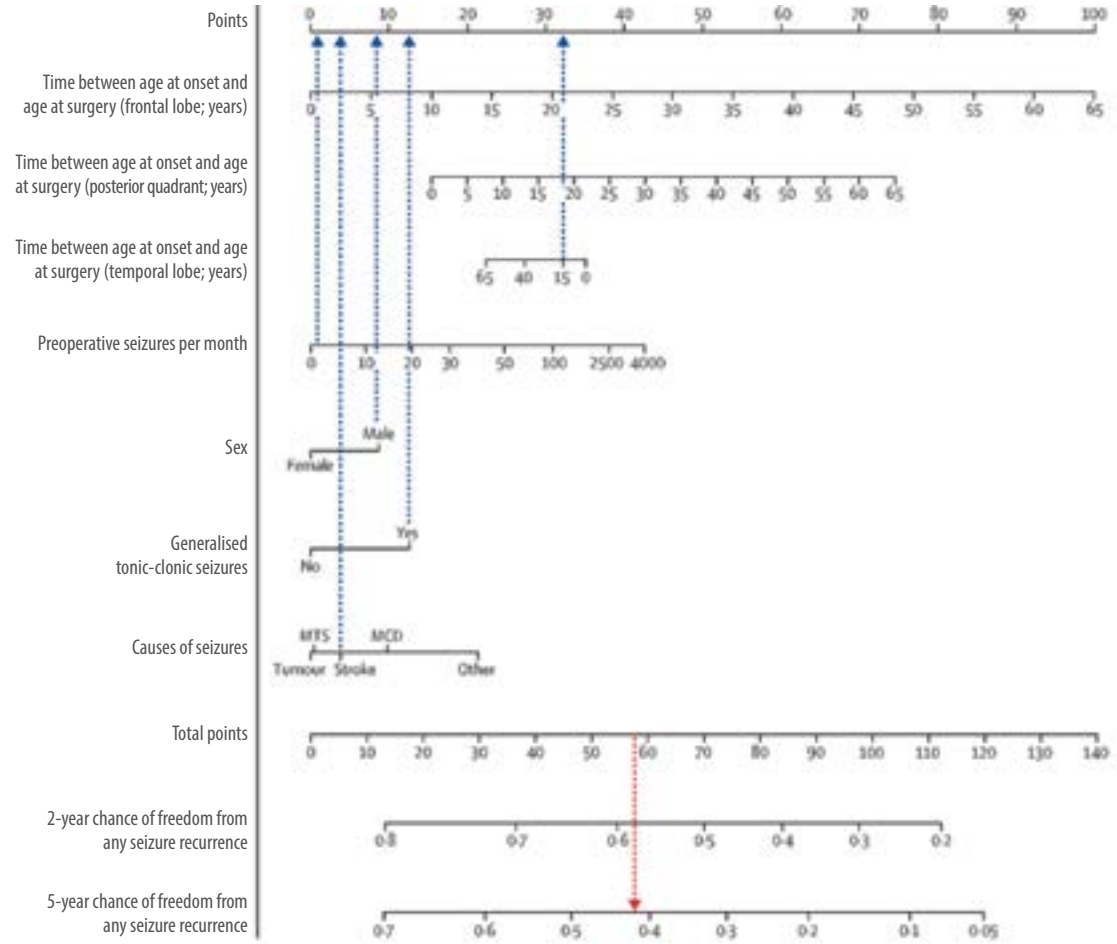
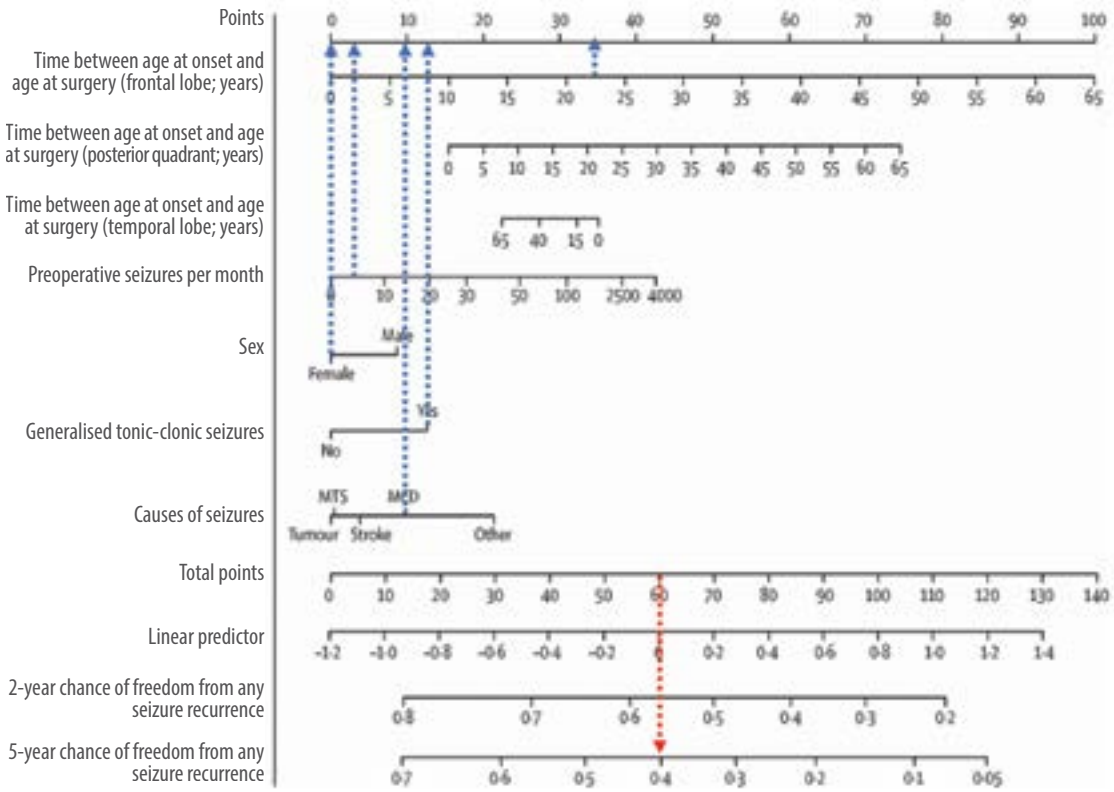


Figure 3 – Nomogram in Case 1



The points for each risk factor add up to 58.5. A vertical line is then drawn from 58.5 on the "Total points" line down to the last two lines to predict a 2-year chance (58%) and a 5-year chance (41%) [19].

Figure 4 – Nomogram in Case 2



The points for each risk factor add up to 60. A vertical line is then drawn from 60 on the "Total points" line down to the last two lines to predict a 2-year chance (56%) and a 5-year chance (40%).

Case 2

34-year-old woman with a history of medically intractable epilepsy since the age of 12 ha come for an opinion regarding surgery. She has an average of 8 seizures a month, with secondary generalization once a month. A pre-surgical evaluation shows evidence to support a frontal lobe focus, with a possible focal cortical dysplasia in the postcentral gyrus.

What we can learn from failed epilepsy surgery

In a recent research we studied 110 patients who had re-operations for failed epilepsy surgery and tried to analyze the reasons for failure [21]. We found that there were three main reasons for failure of surgery: first, incomplete resection either due to a residual lesion or to the limitations with an overlapping eloquent cortex; second, mis-localization; third and most common was no clear reason for failure. When these patients underwent subsequent reoperations, there was a reduced chance of seizure freedom with every subsequent surgery. When we explored the data further, the factors which were associated with a good outcome were fewer prior epilepsy surgeries, a lesion on MRI, lack of history of generalizations, female sex and a specific pathology reported on the resected tissue. Of these, only the history of generalization, sex and number of prior surgeries remained significant in the final statistical model. This goes to show that the predictors of surgery may be beyond our traditional clinical and electrophysiological measures and may be determined by inherent biological or genetic biomarkers.

Conclusion

Overall, the main challenge in epilepsy surgery remains the accurate identification of the epileptic network and its complete resection. Newer imaging techniques, tracers and biomarkers that help delineate this network are much needed. Similarly, improved clinical tools that

simplify data-driven prediction of outcomes are required. Finally, there is need to re-think the possibility of a genetically predisposed brain that can incite new epileptogenic foci months to years after an index focus has been entirely resected, which would open doors for genetic markers in pre-surgical planning.

References

1. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. Seizure. 2010; 19(10):650–5.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5):314–9.
3. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001; 345(5):311–8.
4. Bonini F, McGonigal A, Scavarda D, et al. Predictive Factors of Surgical Outcome in Frontal Lobe Epilepsy Explored with Stereoelectroencephalography. Neurosurgery. 2018; 83(2):217–25.
5. Asadi-Pooya AA, Rostami C. History of surgery for temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2017; 70(Pt A):57–60.
6. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. JAMA. 2012; 307(9):922–30.
7. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. Neurology. 1998; 51(2):465–71.
8. Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, et al. Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. Epilepsia. 35(3):520–4.
9. Fong JS, Jehi L, Najm I, et al. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. Epilepsia. 2011; 52(8):1393–401.
10. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W, et al. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. J Neurosurg. 2010; 113(6):1186–94.
11. Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain. 1966; 89(3):499–530.
12. Gilliam F, Bowling S, Bilir E, et al. Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. Epilepsia. 1997; 38(12):1315–20.
13. Paglioli E, Palmini A, Paglioli E, et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2004; 45(11):1383–91.
14. Willmann O, Wennberg R, May T, et al. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. Seizure. 2007; 16(6):509–20.
15. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. Brain. 2004; 127(Pt 10):2276–85.
16. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. Neurology. 2006; 66(12):1938–40.
17. Jehi L. Improving Seizure Outcomes After Epilepsy Surgery: Time to Break the "Find and Cut" Mold. Epilepsy Curr. 15(4):189–91.
18. Jehi LE, O'Dwyer R, Najm I, et al. A longitudinal study of surgical outcome and its determinants following posterior cortex epilepsy surgery. Epilepsia. 2009; 50(9):2040–52.
19. Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, et al. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2012; 116(5):1042–8.
20. Lee JJ, Lee SK, Lee S-Y, et al. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. Seizure. 2008; 17(6):514–23.
21. Yardi R, Morita-Sherman ME, Fitzgerald Z, et al. Long-term outcomes of reoperations in epilepsy surgery. Epilepsia. 2020; 61(3):465–78.
22. Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, et al. Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre. Brain. 2019; 142(9):2688–704.
23. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, et al. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. Brain. 2007; 130(Pt 2):574–84.
24. Gracia CG, Chagin K, Kattan MW, et al. Predicting seizure freedom after epilepsy surgery, a challenge in clinical practice. Epilepsy Behav. 2019; 95:124–30.
25. Jehi L, Yardi R, Chagin K, et al. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis. Lancet Neurol. 2015; 14(3):283–90.

REVIJALNI RAD

Kardioembolijski moždani udar – Stare činjenice i novi biomarkeri

Autor: *Marija Žarkov*
Klinika za neurologiju UKC Vojvodine, Novi Sad
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod

Kardioembolijski moždani udar je čest, težak po svojim kliničkim manifestacijama i komplikacijama, i nosi značajan mortalitet, kako u akutnoj fazi, tako i u narednim godinama. Rizik od njegovog ponavljanja je takođe nezanemarljiv i iznosi 2-3% godišnje, duplo više u odnosu na rizik od prvog moždanog udara, a ovi ponavljani moždani udari nose još veći invaliditet i mortalitet. Jedan od tri ishemijska moždana udara udružen je sa atrijalnom fibrilacijom, čak i kada je ona odranije poznata, zbog malog procenta adekvatno antikoagulisanih pacijenata. Tako mogućnost da se prevenira moždani udar, kao jedan od najvažnijih socijalno-medicinskih problema, ostaje neiskorišćena.

Embolizam iz kardijalnog izvora je u osnovi 15-30% ishemijskih moždanih udara, a sa upotrebom sve boljih tehnika ispitivanja srca koje nam stoje na raspolaganju u akutnoj fazi moždanog udara, ovaj procenat je sve veći i veći. Da bismo ovu dijagnozu postavili oslanjamo se na kliničke karakteristike, nalaze neurovizuelizacionih metoda, ali i utvrđivanje srčanih bolesti koje mogu biti u osnovi, odnosno izvor embolijskog događaja. Kliničke karakteristike kardioembolijskog moždanog udara su: naglo nastali veliki, odnosno maksimalni deficit, često i sa poremećajem svesti na početku; kortikalni znaci (afazija,hemianopsija) i tok u kojem je moguća brza rezolucija simptoma (kao znak lize tromba). Na neurovizuelizacionim metodama (CT ili MR mozga) vidi se veliki kortikalni ili kortiko-subkortikalni infarkt u distalnim delovima velikog krvnog suda (teritorijalni infarkt), ili multipli infarkti u različitim vaskularnim teritorijama, i, po pravilu, hemoragijska transformacija u daljem toku. Takođe, mogu se videti stari infarkti sličnih karakteristika, hiperdenzni znak *a. cerebri mediae*, embolijski infarkti u sistemskoj cirkulaciji (bubreg, slezina), kao i brza rekanalizacija okludiranog krvnog suda (npr. na ponavljanim UZ pregledima). U svom toku ovaj podtip ishemijskog moždanog udara beleži značajan invaliditet i mortalitet, ne samo zbog težine neurološkog deficita, već i zbog srčanih komorbiditeta. Naime, ako je mortalitet u prvih šest meseci uslovljen upravo moždanim udarom, u kasnijim godinama ta se situacija menja, da bi nakon 4-5 godina mortalitet bio prouzrokovan prvenstveno srčanim infarktom i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Procenjuje se da je mortalitet tokom prve tri godine i do 50%. [1]

Hemoragijska transformacija kardioembolijskog moždanog udara je toliko česta da se može slobodno reći da se podrazumeva; sreće se u do 70% infarkta. Sa uvođenjem sofisticiranijih tehnika dijagnostike (MRI prvenstveno), došlo se do spoznaje o dva verovatna mehanizma nastanka hemoragijske transformacije. U osnovi nastanka parenhimskog hematoma je ishemijsko oštećenje okludiranog krvnog suda u centru infarktne zone i sledstvena rekanalizacija koja uslovljava dijapedezu eritrocita kroz oštećen krvni sud. Što je reperfuzija veća, a zid krvnog suda oštećeniji (npr. nakon dužeg vremena trajanja ishemije), i hematom će biti konfluentniji. Mehanizam kojim nastaju petehijalna krvavljenja u ishemijskom infarktu podrazumeva da tokom smanjivanja edema oko infarkta, koji u početku pritiska leptomeningealne krvne sudove, dolazi do retrogradne reperfuzije u predelu oštećenih leptomeningealnih kolaterala. Vreme hemoragijske transformacije je veoma varijabilno, i kreće se od nekoliko časova nakon embolijske okluzije krvnog suda pa sve do dve nedelje i više nakon toga. [2] Shvatanje ovih patofizioloških zbivanja nam može pomoći u donošenju jedne od važnih odluka – kada započeti/nastaviti sa oralnom antikoagulantnom terapijom u akutnoj fazi kardioembolijskog moždanog udara.

Izvor embolusa iz srca može biti na raznim nivoima, a s obzirom na njegov značaj i učestalost, govori se o velikim (*major*) i malim (*minor*) bolestima srca u osnovi kardiombolizma (Slika 1).

Tabela 1 – Mogući uzroci kardioembolijskog moždanog udara

Major uzroci	Minor ili potencijalni uzroci
Atrijalna fibrilacija	Prolaps mitralne valvule
Nedavni infarkt miokarda	Kalcifikacija mitralnog prstena
Raniji infarkt miokarda (aneurizma leve komore)	Aortna stenoza (kalcifikovana)
Kardiomiopatije	Aneurizma interatrijalnog septuma
Tromb u srcu Tumorska masa u srcu	Perzistentni foramen ovale (PFO)
Reumatska bolest srčanog zaliska (mitralna stenoza)	Džinovske Lamblove ekrescencije (*Giant Lambl's excrescences*)
Arterosklerotski izmenjen luk aorte	
Endokarditis	
Mehanička valvula	

Atrijalna fibrilacija

Najvažniji pojedinačni faktor kardioembolizma je atrijalna fibrilacija (AF), koja je u osnovi čak 50% svih kardioembolijskih moždanih udara. Atrijalna fibrilacija se definiše kao supraventrikularna tahiaritmija sa nekoordinisanom atrijalnom električnom aktivnosti uz posledičnu neefikasnu atrijalnu kontrakciju. Aktuelno se procenjuje da se prevalenca AF kod odrasle populacije kreće između dva i četiri posto. [3] U Evropi se smatra da jedan do dva posto populacije ima atrijalnu fibrilaciju. [4] Očekuje se da će u narednim decenijama doći do povećanja ovog broja za dva do tri puta zahvaljujući starenju populacije – zna se da je starost osnovni faktor rizika za AF, boljoj detekciji AF, ali i povećanju prevalence komorbiditeta koji dokazano povećavaju rizik za nastanak AF – hipertenzija, dijabetes meli-

tus, koronarna ishemijska bolest, hronična bubrežna bolest, gojaznost. [5] Poznato je da je kod pacijenta sa 50-59 godina života sa AF rizik od moždanog udara 1,5%, a da rizik strmo raste na 23,5% za one između 80 i 89 godina. [6]

Atrijalna fibrilacija je naizgled bolest koja se lako može dijagnostikovati jednostavnim EKG-om. Međutim, stvari su mnogo kompleksnije, kako na nivou dijagnostike, tako i na nivou kliničke slike. Naime, u značajnom procentu slučajeva AF je asimptomatska, ili je nema. Zna se da je moždani udar prvi simptom AF u čak 20% slučajeva, pa otuda i izjava brojnih neuroloških eksperata u ovom polju da je atrijalna fibrilacija zapravo neurološka bolest. Kada pojava AF ima simptome, tada su to palpitacije, dispneja, vrtoglavica, sinkopa, umor, poremećaj sna, ali i bol u grudima, pa sve do tegoba zbog hemodinamske nestabilnosti kao što su simptomatska hipotenzija, plućni edem, ishemija miokarda, pa sve do kardiogenog šoka. Da je AF ozbiljna bolest ukazuju i činjenice o mogućim ishodima postojanja AF. Naime, poznato je da je AF povezana sa smrtnim ishodom koji je 1,5–3,5 puta češći kod ovih pacijenata, a u vezi je sa moždanim udarom ili srčanom insuficijencijom. Potom, moždani udar je čest ishod kod ovih pacijenata, najčešće ishemijski, a smatra se da je AF u osnovi čak 10% kriptogenih moždanih udara. Poznato je da je kognitivno propadanje sve do nivoa vaskularne demencije 1,4–1,6 puta češće, a u vezi je sa lezijama bele mase, hipoperfuzijom i mikroembolizacijama. Takođe, u 20% pacijenata sa AF dijagnostikuje se depresija koja je u vezi sa teškim simptomima bolesti i narušenim kvalitetom života. Više od 60% pacijenata ima smanjen kvalitet života, a ovi bolesnici značajno češće bivaju hospitalizovani, i to u procentu od 10 do 40% godišnje. [7]

Skrining AF

Imajući u vidu sve posledice AF, jasno je da postoji niz načina na koje se može utvrditi njeno postojanje u različitim kliničkim scenarijima, i niz preporuka aktuelnih vodiča kojih se treba pridržavati. Najjednostavniji način je svakako palpiranje pulsa prilikom rutinskih lekarskih kontrola, koje se preporučuju za sve pacijente preko 65 godina. Svaka iregularnost pulsa naravno zahteva izvođenje EKG zapisa, a oni se preporučuju kao redovni za sve još starije pacijente – one preko 75 godina, posebno ako imaju komorbiditete koji povećavaju rizik za nastanak moždanog udara. Potom, moguće je pratiti EKG zapis uz pomoć naprednih tehnika koje sada postoje u okviru tzv. *smart* satova, koji omogućavaju da se „na daljinu", i u specifičnim okolnostima (npr. prilikom kretanja ili trčanja) zabeleži EKG . Pacijenti mogu da nose Holter-EKG, obično 24h ali i duže, za kontinuirano praćenje. Svakako, u jedinicima za moždani udar, a u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara, postoji preporuka za kontinuirani monitoring u trajanju od 72 sata. Na kraju, postoji mogućnost, a i preporuka, za postavljanjem kardijalnog monitora u vidu male naprave subkutano za kontinuirano praćenje do tri godine kod pacijenata sa embolijskim moždanim udarom nepoznatog ishodišta, ili u vidu naprava kkvi su pejsmejkeri ili defibrilatori koji primarno imaju drugu svrhu, ali se mogu koristiti i u svrhu detekcije AF. [7]

Preporuke za detekciju AF kod pacijenata sa kriptogenim moždanim udarom

PREPORUKE	KLASA PREPORUKE (a)	NIVO PREPORUKE (b)
Kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom ili TIA, bez podatka o ranijoj AF, monitoring za AF podrazumeva 24h holter EKG u prva 24h ili kontinuirani monitoring u trajanju od minimalno 72h kada god je to moguće.	I	B
Kod selektovanih pacijenata sa moždanim udarom, bez podataka o ranijoj AF, dodatni EKG monitoring u vidu neinvazivnog dugoročnog EKG monitoringa ili implantiranih srčanih monitora treba razmatrati kao opcije u cilju detekcije AF.	IIa	B

Subklinička AF – EKG biomarkeri

Zahvaljujući razvoju naprednijih tehnika za detekciju AF, danas se govori i o subkliničkoj AF, odnosno AHRE (*atrial high rate episode*). Ovaj pojam se odnosi na pacijente bez simptoma AF koji na EKG-u (sa elektrodama na površini tela) nemaju znake AF, a imaju AHRE kao predefinisan pojam elektrofizioloških promena atrijuma, a koje su zabeležene kontinuiranim monitoringom atrijalnog ritma. [7] Kratke epizode AHRE (kraće od 10-20 sekundi za 24h) smatraju se klinički irelevantnima, jer je utvrđeno da ne dovode do pojave dužih epizoda, kao i da ne povećavaju rizik od moždanog udara ili sistemskog embolizma. Međutim, duže epizode, one koje traju minimum šest minuta, jesu povezane sa rizikom od kliničke AF, kao i sa rizikom od ishemijskog moždanog udara, značajnim srčanim bolestima, pa i kardijalnom smrti. [8] Sve u svemu, AHRE/subklinička AF nose apsolutni manji rizik od moždanog udara u poređenju sa kliničkom AF, a vremenska udaljenost od kliničkog moždanog udara u odnosu na vreme detekcije AHRE ukazuje da bi pojava AHRE/subkliničke AF pre mogla biti marker, a ne faktor rizika za moždani udar. [9–11] Otuda danas široko prihvaćena preporuka o češćem praćenju ovakvih pojedinaca u kontekstu tradicionalnih faktora rizika za moždani udar. U tom smislu, produženje trajanja epizoda AHRE do 24h i duže ima naročit značaj. [7]

Integrativni prilaz zbrinjavanju pacijenata sa AF

Vodiči za AF danas govore o integrativnom zbrinjavanju pacijenata sa AF koje podrazumeva trostepen pristup (*ABC pathway*): A – *avoid stroke* (izbegavanje moždanog udara); B – *better symptom control* (bolja kontrola simptoma); C – *concomitant comorbidities* (konkomitantni komorbiditeti). Kada govorimo o prvom stepeniku, očigledno najvažnijem (posebno za nas, neurologe), polazimo od činjenice da pacijenti sa AF imaju petostruko veći rizik za nastanak moždanog udara od onih bez AF, pri čemu stepen rizika varira u zavisnosti od specifičnih faktora rizika ponaosob. Prvi zadatak u ovom kontekstu je da se utvrde oni pacijenti koji imaju mali rizik za moždani udar, i shodno tome nemaju indikaciju za primenu hronične oralne antikoagulantne terapije (OAK). Ovoj proceni je prvenstveno namenjen CHA2DS2-VASc skor, kao najpoznatiji i najprimenjiviji skor za stratifikaciju rizika. Mali rizik imaju muškarci sa skorom 0, kao i žene sa skorom 1, što zapravo znači da je njihov godišnji rizik od moždanog udara manji od 1%. Treba reći da ženski pol sam po sebi nije faktor rizika za moždani udar, već faktor koji modifikuje rizik zavisno od godina života. Naime, studije su pokazale da i žene sa skorom 1 imaju identično mali rizik za moždani udar kao i muškarci sa skorom 0, ali u prisustvu više od jednog „*ne*polnog" faktora rizika, žene sa AF imaju značajno veći rizik od moždanog udara nego muškarci. [12] Ukoliko je, pak, CHA2DS2-VASc skor kod muškaraca 1, ili veći od 1, a kod žena 2 (ili veći), pacijenti sa AF imaju indikaciju za hroničnu primenu oralne antikoagulantne terapije. U ovom trenutku odluke o primeni OAK potrebno je utvrditi za njihov pojedinačni rizik od krvavljenja, ne zato što bi taj rizik bio kontraindikacija za primenu OAK, već da bi se modifikovali promenjivi faktori rizika za krvavljenje. Najpoznatija skala koja služi u ove svrhe je HAS-BLED skala. Ona uzima u obzir hipertenziju, poremećaj bubrežne/jetrene funkcije, raniji moždani udar, prethodno kliničko krvavljenje ili postojanje teške anemije ili trombocitopenije, labilan INR (odnosno činjenicu da je vreme provedeno u terapijskom opsegu manje od 60%), godine života preko 65, kao i ekscesivno pijenje alkohola, tj. redovnu upotrebu lekova koji povećavaju rizik od krvavljenja (kao što su aspirin, NSAIL). Pacijenti sa skorom od tri i više imaju povišen rizik od krvavljenja i moraju imati češće kontrole kada su na OAK, uz, naravno, stalni napor da se ovi faktori anuliraju, svaki ponaosob. I na kraju, u sklopu zbrinjavanja pacijenata sa AF i prevencije moždanog udara, potrebno je odabrati oralni antikoagulans – jedan od lekova koji nisu vitamin K antagonisti (NOAK) ili vitamin K antagonist, kao najbolji izbor u svakom individualnom slučaju.

Ostali *major* uzroci:
nedavni infarkt miokarda
Akutni infarkt miokarda (unutar četiri nedelje) može biti izvor tromba u moždanoj cirkulaciji. Danas, međutim, s obzirom na dobro i brzo rešavanje ove situacije, bilo trombolizom ili koronarnom revaskularizacijom, oštećen zid komore je mesto za stvaranje intrakardijalnog tromba mnogo ređe nego nekada. U 7-20% pacijenata sa najčešće infarktom prednjeg zida ili apeksa moguće je ipak utvrditi postojanje tromba. Rizik periferne embolizacije raste sa veličinom tromba i njegovom mobilnosti, odnosno protruzijom u lumen komore. U slučaju pak postojanja hronične ventrikularne aneurizme kao posledice, učestalost intraventrikularnog tromba kreće se i do 50%. [13] Uopšte, nalaz intrakardijalnog tromba kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom nije tako redak: u jednoj nedavnoj studiji pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom čak 26% pacijenata je imalo tromb koji je u 70% slučajeva bio lociran u aurikuli levog atrijuma. Jedino postojanje AF i sistolne disfunkcije leve komore sa abnormalnim pokretima leve komore bili su u korelaciji sa postojanjem tromba. [14]

Dilatativna miokardiopatija
Primarna, kao i sekundarna miokardiopatija, nose rizik za formiranje intraventrikularnog tromba. Njegovo mesto je po pravilu hipokinetski segment miokarda, a njegova emboligenost tolika da i ovi pacijenti, bez obzira na postojanje ili nepostojanje pridružene AF, imaju indikaciju za oralnu antikoagulantnu terapiju.

Miksom srca
Kao najčešći benigni tumor srca (čini 30–50% svih tumora srca), kardijalni miksom je u 90% slučajeva polipoidna lezija koja prominira u levi atrijum. Embolijski potencijal ovog tumora nije beznačajan i iznosi 30–40%. [1]

Infektivni endokarditis
Embolijski incidenti predstavljaju jednu od najtežih komplikacija infektivnog endokarditisa. Cerebralni embolizam nosi veliki morbiditet i mortalitet, kako zbog moždanih, tako i zbog srčanih komplikacija u isto vreme. [15]

Veštački srčani zalisci
Jedna od najozbiljnijih komplikacija veštačkih zalistaka srca je svakako tromboza. Rani postoperativni period, kao i trudnoća i prekid antikoagulantnih lekova, jesu najčešće situacije kada se tromboza zalistaka može videti.

Minor uzroci: prolaps mitralne valvule, kalcifikacija mitralnog zaliska, kalcifikovana aortna stenoza.

Ovi najčešći minorni uzroci kardioembolizacije pripadaju ovoj grupi, jer ne postoje sigurni i jasni kauzalni uzroci između njih i moždanog udara. U nedostatku čvršćih dokaza, danas se kod svih pacijenata koji imaju i embolijski incident preporučuje ehokardiografija. [1]

Prolazni foramen ovale (PFO)
Poznati su nam novi stavovi u vezi sa uzročno-posledičnom vezom između PFO i embolijskog moždanog udara: godine života ispod 55, udruženo postojanje atrijalne septalne aneurizme i veći desno-levi šant (definisan preko TCD *bubble* testa, kao onaj koji ima više od 20 tipičnih signala), predstavljaju kardiološke indikatore koji povećavaju kauzalnost. [1]

Krvni biomarkeri
Upotreba krvnih biomarkera u stratifikaciji rizika i/ili dijagnostici akutnog kardioembolijskog moždanog udara vrlo je primamljiva, a samim tim i puno istraživana mogućnost. Ideja da relativno brz i jeftin a dostupan laboratorijski test pomogne u odlučivanju svakako je nešto na čemu se mnogo radi. Međutim, ono što je već neko vreme jasno je da su različiti biomarkeri prilično nespecifično prediktivni, recimo, i za ishemijske i hemoragijske događaje u isto vreme, kao i za srčanu bolest uopšte, a ne samo AF. Postoje, ipak, kompleksniji klinički skorovi koji uzimaju u obzir i biomarkere, poput ABC skora (*Age, Biomarkers, Clinical History* – starost, biomarkeri, anamnestički podaci). Ovaj skor (od biomarkera se računa troponin-hs-TNT, kao i moždani-natriurezni peptid-NT-proBNP) donekle, statistički značajno, povećava predikciju moždanog udara kod pacijenata sa AF. Ipak, rutinska upotreba ovog skora ne bi značajno doprinela odluci o tretmanu ovih pacijenata, uz cenu ograničene praktičnosti, dostupnosti i povećanja troškova. Upotreba biomarkera mogla bi da ima svoje mesto u dodatnoj stratifikaciji rizika od moždanog udara kod pacijenata koji po kliničkim skorovima imaju mali rizik od moždanog udara. [16]

Ehokardiografski biomarkeri
Zna se da pacijenti sa AF imaju neke ehokardiografske promene koje ukazuju na remodelovanje prvenstveno leve pretkomore, ali i povećavaju rizik za nastanak tromba i embolizaciju. Najznačajniji ehokardiografski markeri su povećanje površine leve pretkomore, koje nosi sa sobom stazu, pojavu endotelne disfunkcije i mogućnost za formiranje tromba. Potom, indeks povećanja volumena leve pretkomore (LAVI) takođe nosi rizik za formiranje tromba. Kao najznačajnije mesto za nastanak tromba spominje se leva aurikula, u kojoj je tok krvi naročito usporen, a posebno je interesantna aurikula u formi karfiola kao predisponirajući oblik koji pogoduje nastanku tromba. [17]

Atrijalna kardiopatija
Koncept atrijalne kardiopatije, koja podrazumeva strukturni i funkcionalni poremećaj atrija koji nosi rizik od tromboembolije, prvenstveno cerebralne, proizišao je iz potrebe boljeg patofiziološkog razumevanja nastanka AF, kao hronične i progresivne bolesti, te potrebe za boljim, i moguće ranijim definisanjem trombogenog rizika kod ovih pacijenata. [18] Atrijalna kardiopatija povezana za tradicionalnim faktorima rizika (hipertenzijom, dijabetesom itd.) počinje atrijalnom fibrozom, potom dovodi do EKG promena, a kasnije da povećanja volumena leve pretkomore i pojave AF. [19] U tom kontekstu AF bi mogla biti marker za rizik od kardioembolijskog moždanog udara kod pacijenata sa atrijalnom disfunkcijom, a ne samo zaseban faktor rizika za moždani udar. Nadalje, postavljena je i hipoteza da bi atrijalna kardiopatija mogla da bude nezavisan faktor rizika za moždani udar. Nekoliko studija koje bi ovu hipotezu trebalo da provere je u toku, a jedna od njih je i ARCADIA (*Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs in Prevention after Cryptogenic Stroke* – Atrijalna kardiopatija i antitrombotična terapija u prevenciji nakon kriptogenog moždanog udara). [20]

Primarna i sekundarna prevencija moždanog udara
Dobro je poznata činjenica da je antikoagulantna terapija neprikosnovena, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa kardioembolijskim moždanim udarom. Antagonisti vitamina K su veoma potentni lekovi u prevenciji i smanjuju rizik od prvog moždanog udara za 64% u odnosu na placebo, a u sekundarnoj prevenciji čak i više: do 70%. Ovi lekovi se i danas koriste u celom svetu i veoma su efikasni (uz opasku da je potrebno da vreme u terapijskom opsegu INR-a bude 70% i više), a i dalje su jedini izbor u prevenciji kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima, odnosno kod onih sa srednje teškom i teškom mitralnom stenozom. Neurolozima su dobro poznate mane ovih lekova: niska terapijska širina, značajan procenat hemoragijskih komplikacija, naročito fatalnih intrakranijalnih hemoragija, značajne interakcije sa hranom i lekovima, potreba za čestim laboratorijskim praćenjem, te značajno vreme do postizanja/anuliranja efekta. Zato su neurolozi bili jedna od najzadovoljnijih specijalnosti kada su se pojavili novi, direktni lekovi koji nisu vitamin K antagonisti (NOAK). Ova grupa lekova ima identičnu, ako ne i veću efikasnost, uz znatno veću (i do 51% kada se radi o intracerebralnim krvavljenjima) sigurnost u odnosu na vitamin K antagoniste. [21] Podaci iz sada već brojnih i dugogodišnjih registara o primeni ovih lekova u realnom svetu – dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana i edoksabana – u pogledu njihove efikasnosti i bezbednosti odgovaraju, pa i premašuju rezultate prvobitnih studija. Takođe je činjenica da je komplijansa sa ovim lekovima znatno bolja, što može da se zahvali njihovom jednostavnom i fiksnom doziranju, što nije nezanemarljivo u prevenciji moždanog udara. [22] Iz svih ovih raz-

loga, u aktuelnim svetskim vodičima daje se prednost NOAK lekovima u odnosu na vitamin K antagoniste, i to sa najvećim stepenom preporuke i sa najvišim nivoom dokaza. Imajući na raspolaganju više NOAK lekova, postoji mogućnost i potreba da se terapija individualizuje, a bez nepotrebnih i *off label* redukcija doze koje samo povećavaju rizik od embolijskih komplikacija, a bez istovremenog smanjenja rizika od krvarećih komplikacija. Tek je nekoliko apsolutnih kontraindikacija za primenu NOAK: aktivna i ozbiljna krvavljenja (naročito tamo gde se izvor krvavljenja ne može adekvatno rešiti), teška anemija i trombocitopenija ili nedavno intrakranijalno krvavljenje. Antiagregaciona terapija nema mesta u prevenciji kod ovih pacijenata, bilo da se radi o mono- ili dvojnoj antiagregaciji. Ova terapija nije efikasna, a rizik od krvavljenja, naročito kod dvojne antiagregacije i kod starijih pacijenata, isti je kao kod OAK. Kao još jedna opcija u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa kontraindikacijom za hroničnu antikoagulantnu terapiju, postoji mogućnost zatvaranja leve aurikule. Jedino je WATCHMAN kateter upoređen u studiji sa vitamin K antagonistima, kada je utvrđeno da ovaj tretman nije inferioran u smislu prevencije moždanog udara, a da nosi manji rizik od krvavljenja u dužem vremenskom periodu. [23,24]

Zaključak

Iz svega rečenog, jasno je kolika je važnost postavljanja dijagnoze kardioembolijskog moždanog udara, možda najbitnije u cilju pravovremene i adekvatne sekundarne prevencije. Pored dobro poznatog algoritma u dijagnostici, nekada je potrebno tragati za paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom: preko anamnestičkih podataka, ponavljanih standardnih EKG-a, praćenja EKG tokom 72h, Holter EKG-a jednom mesečno, sve do implantacije *loop* rekordera. Pored standardnog i nezamenjivog ehokardiografskog pregleda, često je potrebno uraditi i transezofagealni pregled (TOE). Na kraju, uz sve prikupljene činjenice ključ dijagnostike je uvek u rukama kliničara, koji kod svakog pojedinačnog pacijenta mora da razmišlja o mogućnosti postojanja srčane lezije koja dovodi do staze i formiranja crvenog tromba. To je verovatno jedini način da se atrijalna fibrilacija, kao i drugi kardijalni rizici, ne potcene, ali ni ne precene.

Literatura

1. *Recommendations for echocardiography European Association of Echocardiography (EAE) Mauro Pepi1*,Arturo Evangelista2, Petros Nihoyannopoulos3, Frank A. Flachskampf4, George Athanassopoulos5, Paolo Colonna6, Gilbert Habib7, E. Bernd Ringelstein8, Rosa Sicari9, and Jose Luis Zamorano10 on behalf of the European Association of Echocardiography ,European Journal of Echocardiography (2010) 11, 461–476.*

2. *J.P.Mohr et al. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management (fourth edition,2004).*

3. *Benjamin EJ et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019; 281.*

4. *Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014; 129: 837–847.*

5. *Staerk L et al. Atrial fibrillation: epidemiology,pathophysiology, and clinical outcomes. Circ Res 2017; 120:1501–1517.*

6. *Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–988.*

7. *Gerhard H et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021:373–498.*

8. *Mahajan R et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2018;39:1407–1415.*

9. *Healey JS et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk ofstroke. N Engl J Med 2012;366:120–129.*

10. *Freedman B et al. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. Nat Rev Cardiol 2017;14:701–714.*

11. *Camm AJ et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. Europace, 2017;19:169–179.*

12. *Marzona I et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. Int J Cardiol, 2018;269:182–191 .*

13. *Nihoyannopoulos P, Smith GC, Maseri A et al. The natural history of left ventricular thrombus in myocardial infarction: a rationale support of masterly inactivity. J Am Coll Cardiol 1989;14:903–11.*

14. *Sen S, Laowatana S, Lima J, Oppenheimer SM. Risk factors for intracardiac thrombus in patients with recent ischaemic cerebrovascular events. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75;1421–5.*

15. *Thuny F et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicenter study. Eur Heart J. 2007;28: 1155–61.*

16. *Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of Markers Associated With Development of Stroke in "Clinically Low-Risk" Atrial Fibrillation Patients. J Am Heart Assoc. 2019 Nov 5;8(21):e012697.*

17. *Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017 Aug;15(8):591-599.*

18. *D'Avila A et al. HRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition,characterization, and clinical implication. Europace, 2016; 18:1455–1490.*

19. *Jordan K, Yaghi S, Poppas A, Chang AD, Mac Grory B, Cutting S, Burton T, Jayaraman M, Tsivgoulis G, Sabeh MK, Merkler AE, Kamel H, Elkind MSV, Furie K, Song C. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. Stroke. 2019 Aug;50(8):1997–2001.*

20. *Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, Meinzer C, Dillon C, Ewing I, Spilker JA, Di Tullio MR, Hod EA, Soliman EZ, Chaturvedi S, Moy CS, Janis S, Elkind MS. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. Int J Stroke. 2019 Feb;14(2):207–214.*

21. *Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–962.*

22. *Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G,Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14:1057–1069.*

23. *Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534.*

24. *Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P,Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol 2013;61:2551–2556.*

OGLAS janssen | Johnson&Johnson

Nasleđe doktora Paula Jansena

„Toliko toga još predstoji da se uradi. Pacijenti nas čekaju."

Ovo je možda najpoznatiji citat doktora Paula Jansena, osnivača kompanije *Janssen*, koji najbolje sumira filozofiju njegovih otkrića.

Dr Jansen je bio jedan od najvećih inovatora 20. veka, koji je svojom nadarenošću i posvećenim radom dao izuzetan doprinos razvoju moderne medicine i bio inspiracija novim generacijama istraživača. Pre 70 godina osnovao je jednu od prvih nezavisnih istraživačkih laboratorija u Belgiji, *Janssen Pharmaceutica*, koja će u narednim decenijama postati jedna od vodećih farmaceutskih kompanija.

Dr Jansen je sa svojim timom zaslužan za otkriće mnogih revolucionarnih terapija na području terapije bola, psihijatrije, infektivnih bolesti, mikologije i gastroenterologije. Tokom svoje dugogodišnje karijere patentirao je više od 100 molekula, dobio 22 počasna doktorata i 5 profesura, a danas se na esencijalnoj listi Svetske zdravstvene organizacije nalazi čak 18 Jansenovih lekova. Nagrada za biomedicinska istraživanja *Doktor Paul Jansen* uspostavljena je u njegovu čast 2004. godine. Svake godine se dodeljuje najkreativnijim naučnicima za istraživanja u oblasti bazične ili kliničke medicine koja doprinose, ili imaju potencijal da doprinesu, poboljšanju zdravlja čovečanstva.

Kompanija *Janssen*

Tokom 70 godina postojanja kompanija *Janssen* je prešla put od malog porodičnog biznisa do velike multinacionalne farmaceutske kompanije čiji lekovi pomažu u lečenju miliona pacijenata širom planete. Danas je *Janssen* deo grupe *Johnson&Johnson*, najveće svetske kompanije posvećene brizi o čovekovom zdravlju. Veličina i globalni doseg grupe *Johnson&Johnson* omogućili su da na efikasan i brz način možemo da doprinesemo unapređivanju života kao i razvoju zdravstvenog sistema. Najbolji primer za to šta ovakav spoj može da donese je situacija nastala nakon izbijanja epidemije ebole u periodu od 2014. do 2016. godine duž obale Zapadne Afrike. Kao odgovor na epidemiju naučnici *Janssena* su ubrzali svoj rad na vakcini i kroz partnerstvo sa globalnim istraživačkim ustanovama uspeli da sprovedu studije na tri kontinenta u cilju okončanja epidemije ove bolesti.

Ponosni smo na činjenicu da donošenjem inovativnih lekova na tržište možemo da pomognemo generacijama ljudi i unapredimo njihovo zdravlje. Danas *Janssen* ima preko 40 hiljada zaposlenih širom sveta, koji su posvećeni lečenju, zaustavljanju i prevenciji nekih od najkompleksnijih oboljenja našeg doba.

Naš fokus je na oblastima u kojima verujemo da možemo da ostvarimo najveći pomak: onkologija, neuronauke, imunologija, infektivne bolesti i vakcine, kardiovaskularne bolesti i bolesti metabolizma i plućna hipertenzija. Zajedno sa kompanijom *Actelion*, koja je postala deo *Janssena*, sa zadovoljstvom možemo da kažemo da smo grupi terapijskih oblasti kojima smo posvećeni nedavno dodali i multiplu sklerozu.

CP-343767

DOKTORSKA DISERTACIJA

*Istraživanje toka i ishoda multiple skleroze u populaciji dece i adolescenata**

Autor: *Blažo Nikolić*
Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

**Izvod iz doktorske disertacije „Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom"*

Uvod

Multipla skleroza (MS) je hronična, neurodegenerativna, autoimuna i inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS). [1] Najčešće se javlja između druge i pete decenije života, a dijagnoza se veoma retko postavlja posle 50. godine života, kao i u razvojnom dobu, pre 18. godine. [2] Glavna patološka karakteristika bolesti je nakupljanje demijelinizacionih plakova u sivoj i beloj masi mozga i kičmene moždine. [1] Multipla skleroza kod dece i adolescenata (*pediatric multiple sclerosis* – PedMS) je retko oboljenje koje se javlja kod 2,5 do 5%, a prema pojedinim autorima i do 10% od ukupnog broja obolelih. [3]

Epidemiološke determinante

Na osnovu podataka iz 115 zemalja, koje pokrivaju 87% svetske populacije, procenjuje se da 2020. godine oko 2,8 miliona ljudi (35,9 na 100 hiljada stanovnika) u svetu boluje od MS. Procenjuje se da je broj obolelih za 30% veći u odnosu na 2013. godinu. [4] Najviša prevalencija zabeležena je na prostoru Severne Amerike i Severne Evrope i dostiže više od 100 obolelih na 100 000 stanovnika, za razliku od Japana, gde je zabeležena prevalencija od dva obolela na 100 hiljada stanovnika. [5] Na osnovu rada Valtona i saradnika (*Walton et al.*), prevalencija MS u Republici Srbiji je 136 obolelih na 100 000 stanovnika. Smatra se da su u Srbiji obolele oko 11 972 osobe. Statistički podaci za PedMS nisu prikazani za Republiku Srbiju. [4]

PedMS je retka, autoimuna, inflamatorna i neurodegenerativna bolest CNS čija je glavna patološka karakteristika demijelinizacija na nivou mozga i kičmene moždine. [6] Na osnovu podataka iz 47 zemalja sveta, do 2020. godine prijavljeno je preko 30 000 obolelih od PedMS. [4] Sedam godina ranije, 2013. godine, autori iz 34 države sveta prijavili su samo 7000 obolelih od PedMS. [4]

Studije koje su se bavile PedMS su sugerisale da je odnos polova, pre puberteta, odnosno pre 10. ili 12. godine života, isti – 1:1. Važno je napomenuti da se PedMS javlja pre 10. godine života kod samo 0,2 do 0,7% od ukupnog broja obolelih. [7] Ulaskom u pubertet, odnos polova počinje da se menja na štetu ženskog pola, i dostiže odnos od 2:1 do 3:1. [8]

Etiologija dečje i adolescentne multiple skleroze

Najnovija istraživanja pokazala su da je PedMS multifaktorijalno oboljenje i nastaje kao posledica interakcije genetičkih faktora, složenih imunski posredovanih mehanizama i faktora životne sredine. [1] Do sada je otkriveno više od 200 različitih gena koji samostalno ne dovode do nastanka PedMS, ali u različitim međusobnim interakcijama, kao i sa faktorima životne sredine, mogu da doprinesu nastanku ovog oboljenja. [1,10] Jedan od najznačajnijih genetičkih etioloških faktora je promena na humanom leukocitnom antigenu (HLA) DRB 1 haplotipu, a doprinoseći faktori životne sredine su nizak nivo vitamina D, nedovoljno izlaganje sunčevom ultraljubičastom zračenju, infekcija Epštajn–Barovim virusom, izloženost duvanu, gojaznost, različiti uticaji polnih hormona, trudnoće i dojenja, kao i crevnih mikrobiota. Nekonzistentni su podaci o prekomernom konzumiranju alkohola i kofeina, uticaju ozona, noćnom radu i učenju. [1,10]

Podela dečje i adolescentne multiple skleroze prema kliničkom toku

Tok bolesti u PedMS, kao i glavne kliničke karakteristike bolesti, su izuzetno heterogene. Promene koje su tipične za PedMS ili MS i javljaju se na MR kod dece i adolescenata koji nemaju kliničku sliku, simptome bolesti i urednog su neurološkog nalaza, definišu radiološki izolovani sindrom (*radiologically isolated syndrome* – RIS). Klinički izolovani sindrom (*clinically isolated syndrome* – CIS) predstavlja jedan demijelinizacioni događaj, koji ne ispunjava dijagnostičke kriterijume, ali u daljem toku bolesti može da progredira do PedMS. [11,12] Relapsno remitentni (RR) tok bolesti PedMS podrazumeva pojavu relapsa sa urednim neurološkim nalazom između dva relapsa ili pojavu relapsa sa nepromenljivim invaliditetom. [11] Danas su za relaps bolesti dovoljni samo podaci pacijenta da je imao neurološko pogoršanje bolesti koje je trajalo najmanje 24 sata. [11,13] Pod relapsom bolesti se ne podrazumevaju događaji paroksizmalne prirode (nevoljni pokreti ili epileptični napadi), ukoliko se oni ne javljaju više puta tokom 24 sata. Sva pogoršanja koja se javljaju tokom prvih 30 dana od početka relapsa smatraju se delom istog relapsa bolesti. Posle relapsa bolesti nastupa period remisije, tokom kog ili nastupa oporavak (delimičan ili potpun) ili zaostaje neurološki deficit. [11,13] Nova klasifikacija relapsne forme bolesti [12] prikazana je u Tabeli 1.

Progresivan tok bolesti podrazumeva proces tokom kojeg se javlja konstantno povećanje neurološkog stepena invaliditeta (koji je objektivno dokumentovan). Na osnovu razlika na početku bolesti izdvajaju se dva podtipa progresivne PedMS i MS: primarno progresivna multipla skleroza (PPMS), kod koje se progresivni tok javlja od samog početka bolesti i sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) (Tabela 2), kod koje se progresivni tok

Tabela 1 – Relapsna forma bolesti

Relapsna forma bolesti	
Klinički izolovani sindrom	Neaktivna
	Aktivna*
Relapsno remitentne MS	Neaktivna
	Aktivna*
***Aktivna** – relaps bolesti i/ili MR aktivnost (prebojavanje promena kontrastom ili nove promene/povećanje promena)	

MS – multipla skleroza. U tabeli je prikazana nova klasifikacija toka bolesti na osnovu aktivnosti bolesti. Naznačeno je da i klinički izolovani sindrom i relapsno remitentna multipla skleroza mogu imati i aktivnu i neaktivnu formu bolesti.
Preuzeto i modifikovano prema: *Lublin FD 2014 [12].*

Tabela 2 – Progresivna forma bolesti

Progresivna forma bolesti	
Primarno progresivna (progresivni invaliditet ili akumulacija od početka bolesti)	Aktivna* sa progresijom**
↑	Aktivna bez progresije**
Progresivna bolest	Neaktivna sa progresijom**
↓	Neaktivna i bez progresije
Sekundarno progresivna (progresivni invaliditet ili akumulacija posle inicijalne relapsne forme bolesti)	
***Aktivna** – relaps bolesti i/ili MR aktivnost (prebojavanje promena kontrastom ili nove promene/povećanje promena)	
****Progresija** se određuje kliničkim/neurološkim pregledom najmanje jednom godišnje	

U tabeli je prikazana nova klasifikacija toka progresivne bolesti, a na osnovu aktivnosti bolesti.
Preuzeto i modifikovano prema: *Lublin FD, 2014 [12].*

Tabela 3 – Postupak za potvrđivanje dijagnoze relapsno remitentne multiple skleroze kod dece i adolescenata prema Međunarodnoj studijskoj grupi za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata

	Dijagnostički kriterijumi Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata
1.	Prisustvo ≥2 relapsa/ataka/egzacerbacija bolesti koji nisu encefalopatski i javljaju se u razmaku od najmanje 30 dana. Neophodno je da zahvataju ≥1 tipičnog regiona mozga i kičmene moždine.
2.	Prvi neurološki atak bolesti koji je bez prisutne encefalopatije, tipičan za MS i prisustvo nalaza na MR CNS pomoću kojeg može da se potvrdi diseminacija u prostoru i vremenu i na osnovu revidiranih Mekdonaldovih kriterijumima iz 2010. godine (od 12 do 18 godina starosti).
3.	Prvi neurološki atak bolesti koji je bez prisutne encefalopatije, tipičan za MS i prisustvo nalaza na MR CNS pomoću kojeg ispunjavaju revidirane Mekdonaldove kriterijume iz 2010. godine, na osnovu kojih može da se potvrdi diseminacija u prostoru. Da bi se ispunili kriterijumi za diseminaciju u vremenu neophodno je da se detektuje najmanje jedna nova lezija koja se prebojava kontrastom ili se ne prebojava kontrastom na novom snimku koji je obavljen najmanje 30 dana u odnosu na prethodni.
4.	ADEM-*like* početak bolesti posle kojeg se javlja novi atak bolesti sa neencefalopatskom kliničkom prezentacijom posle tri do četiri meseca od ADEM-*like* relapsa. Nalaz MR CNS ukazuje na pojavu novih lezija, na osnovu kojih su zadovoljeni Mekdonaldovi dijagnos tički kriterijumi iz 2010. godine za diseminaciju u prostoru.

CNS – centralni nervni sistem; ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis; MS – multipla skleroza, MR – magnetna rezonanca.
Preuzeto i modifikovano prema: *Krupp LB et al. 2013 [13].*

javlja posle inicijalno RR toka bolesti. [11] Najveći broj pacijenata, više od 95%, do navršene 18. godine života ima RR PedMS, dok 3 do 5% pacijenata može da ima PPMS. [14] Svi pacijenti sa PedMS mogu da imaju aktivnu ili neaktivnu formu bolesti, u okviru svakog podtipa

Dijagnoza dečje i adolescentne multiple skleroze

Dijagnoza PedMS i MS se postavlja dokazivanjem demijelinizacionog procesa i na osnovu dijagnostičkog algoritma Krupove i saradnika. [13] (Tabela 3) Najnoviji dijagnostički kriterijumi za adultne pacijente sa MS [11] značajno su se približili ovim dijagnostičkim kriterijumima, pa se kod dece starije od 12 godina u potpunosti može primeniti dijagnostički algoritam za adultnu populaciju. Kod dece mlađe od 12 godina postoji velika verovatnoća da će prvi neurološki događaj vezan za MS imati sliku ADEM, pa je neophodno koristiti kriterijume Krupove i saradnika. Kliničke i parakliničke karakteristike treba da potvrde diseminaciju u prostoru i vremenu da bi se postavila dijagnoza PedMS, a takođe je neophodno da se isključe sve druge bolesti CNS od diferencijalno-dijagnostičkog značaja.

Terapija multiple skleroze kod dece i adolescenata

Terapijski pristup u PedMS podrazumeva lečenje egzacerbacija bolesti, simptomatsku terapiju i neurorehabilitaciju, a poslednjih godina i primenu terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti (*immunomodulatory therapy* – IMT) (Tabela 6). Lekovi blage/umerene efikasnosti podrazumevaju interferonske preparate i glatiramer acetat, a lek visoke efikasnosti je fingolimod. [15] Ukoliko se radi o aktivnoj formi PedMS ili je pacijent razvio neželjene efekte na terapiju umerene efikasnosti razmatra se prelazak na terapiju visoke efikasnosti. U terapiji relapsa primenjuju se visoke doze kortikosteroida i terapijska izmena plazme, a po potrebi i imunoglobulini. [15]

Tabela 6 – Terapija PedMS i MS

Lek	Efikasnost	Doza	Mehanizam dejstva	Način davanja	Frekvenca primene leka	Najčešći neželjeni efekti
Interferon beta-1a	Blaga do umerena	30 µg	Imunomodulatorni	i.m.	Jednom nedeljno	Simptomi slični gripu, reakcija kože na mestu injekcije,poremećaj u funkciji štitaste žlezde
		22 do 44 µg		s.c.	Tri puta nedeljno	
Interferon beta-1b	Blaga do umerena	250 µg	Imunomodulatorni	s.c.	Svaki drugi dan	Simptomi slični gripu, reakcija kože na mestu injekcije, poremećaj u funkciji štitaste žlezde
Glatiramer acetat	Blaga do umerena	20 mg	Imunomodulatorni	s.c.	Jednom dnevno	Crvenilo i osećaj toplote, tahikardija
Teriflunomid	Blaga do umerena	7 i 14 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Jednom dnevno	Glavobolja, nazofaringitis, dijareja i povišenje ALT
Dimetil fumarat	Umerena	Početna doza 120 mg, terapijska doza 240 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Dva puta dnevno	Crvenilo, dijareja, mučnina, bol u trbuhu, smanjenje broja limfocita
Fingolimod	Umerena	0,5 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Svakog dana	Infekcije, epileptični napadi, leukopenija, bradikardija
Alemtuzumab	Visoko efikasna	60mg/nedeljno tokom godinu dana. Posle prve godine 36 mg/ nedeljno naredne 3 godine	Pulsna / nekontinuirana imunosupresija	i.v.	Svakog dana	Groznica, glavobolja, mučnina, osip

Lek	Efikasnost	Doza	Mehanizam dejstva	Način davanja	Frekvenca primene leka	Najčešći neželjeni efekti
Rituksimab	Visoko efikasna	500 do 1000 mg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Svakih 6 do 12 meseci	Bol, nastanak modrica, krvarenje, crvenilo kože, svrab, temperatura, PML
Natalizumab	Visoko efikasna	3 do 5 mg/kg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Jednom mesečno	Alergijske reakcije, umor, PML
Kladribin	Visoko efikasna	3,5 mg ili 5,25 mg	Pulsna / nekontinuirana imunosupresija	p.o.	Tokom 5 uzastopnih dana u jednoj nedelji, dva meseca uzastopno, ciklus ponavljati i naredne godine	Glavobolja, nazofaringitis, limfocitopenija, mučnina
Okrelizumab	Visoko efikasna	600 mg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Svake 24 nedelje	Reakcija nakon infuzije, glavobolja, nazofaringitis, infekcije urinarnog trakta
Siponimod	Umerena do visoko efikasna	1 ili 2 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Početna doza 0,25 mg tokom dva dana. Doza se postepeno povećava do šest dana. Doza održavanja iznosi 1 mg ili 2 mg dnevno.	Glavobolja, nazofaringitis, infekcije urinarnog trakta

PedMS – multipla skleroza kod dece i adolescenata; MS – multipla skleroza; µg – mikrogram; i.m. – intramuskularno; s.c. – subkutano; p.o. – per os; mg – miligram; kg – kilogram; ALT – alanin aminotransferaza; PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Plavom bojom su obojeni lekovi koji se aktuelno koriste kod dece i adolescenata.
Modifikovano prema: *Jancic J et al. [14] i Hauser SL, Cree BAC [16].*

Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja su bili da se definiše kohorta pacijenata sa dijagnozom multiple skleroze kod dece i adolescenata do 18. godine života, kao i a se ispita uticaj epidemioloških i dijagnostičkih parametara na stepen onesposobljenosti upotrebom Standardizovane Kurckeove (Kurtzke) proširene skale stepena invaliditeta (EDSS). Ispitivali smo povezanost neuroimunoloških likvorskih nalaza i rezultata neuroslikanja sa kliničkom progresijom bolesti. Ispitivali smo i povezanost parametara vizuelnih evociranih potencijala sa kliničkim parametrima. Takođe smo ispitivali povezanost patoloških promena na magnetnoj rezonanci mozga sa kliničkim i parakliničkim kriterijumima u cilju utvrđivanja patomorfološkog i patofiziološkog supstrata multiple skleroze razvojnog doba. Dvogodišnje praćenje primenjenih terapijskih modaliteta i utvrđivanje uticaja imunomodulatorne terapije na stepen onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja. Ispitivali smo efikasnost i bezbednost primene različitih modaliteta imunomodulatorne terapije.

Materijal i metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeni su pacijenti sa dijagnozom multiple skleroze uzrasta do 18 godina, koji su ispitivani, dijagnostikovani i lečeni na Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu, u periodu od 1. januara 2012. godine do 31. decembra 2018. godine. U ovo istraživanje su uključeni svi pacijenti (54 pacijenta) koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za PedMS. [13,17]

Svi podaci za ovu studiju bili su prikupljeni iz postojeće medicinske dokumentacije i kliničkog registra obolelih. Analizirani su dodatni podaci kao što su stopa relapsa, nalazi magnetne rezonance mozga i cervikalne kičmene moždine, kao i prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru i nalazi evociranih potencijala (EP). Analizirani su podaci o lečenju relapsa bolesti i primenjenoj terapiji koja modifikuje prirodni tok bolesti.

EP su urađeni prema preporukama Američkog udruženja za kliničku neurofiziologiju, kao u radu. [18] VEP snimanja urađena su na aparatu Medelec–Sapphire Premiere.

Rezultati

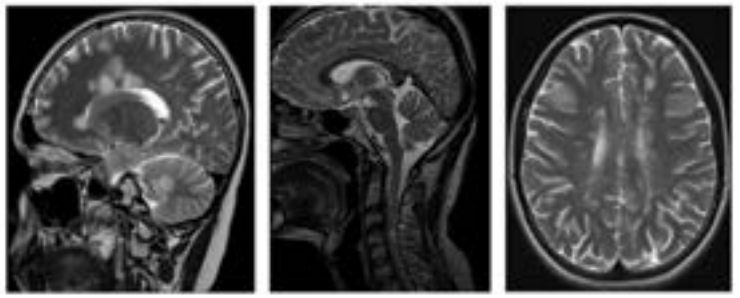
Analizirana su ukupno 54 pacijenta sa PedMS, prosečnog uzrasta 16,4 ± 1,7 godina. Ispitanu grupu činilo je 37 (68,5%) ženskih i 17 (31,5%) muških pacijenata. Prosečan uzrast pojave bolesti bio je 14,3 ± 2,7 godina. Odnos polova (ženski:muški) u našoj studijskoj grupi bio je 2,2:1, a kod pacijenata mlađih od 12 godina odnos polova bio je 1:1. Prosečni period praćenja iznosio je 25,1 meseci (raspon od 3 do 96 meseci). Rani početak bolesti bio je prisutan kod 18,5% pacijenata.

Pozitivna porodična anamneza za MS zabeležena je kod pet (9,3%) pacijenata, a za autoimune bolesti kod 13 pacijenata (24,1%) i epilepsiju kod osam pacijenata (14,8%). U ličnoj anamnezi zabeleženo je da su pridružena oboljenja, kao što su autoimune bolesti i migrena, bile prisutne kod 11 (20,4%), odnosno četiri (7,4%) pacijenta.

Prosečno vreme trajanja bolesti tokom praćenja bilo je 25,1 ± 24,2 meseci (raspon od tri do 96 meseci). Prosečan period između prvog ataka bolesti i relapsa bio je 13,1 ± 18,8 meseci (raspon od jednog do 90 meseci), dok je prosečan broj relapsa bolesti do 18. godine bio 3,3 ± 1,9 (raspon od dva do 11 relapsa). Monofokalni početak bolesti bio je prisutan kod 42 (77,8%) pacijenta, dok je 12 (22,2%) pacijenata imalo multifokalni početak bolesti. Najčešći početni simptomi bolesti prikazani su u Grafikonu 1. Gubitak sluha, koji predstavlja jedan od retkih simptoma lezija moždanog stabla, primećen je kod dva (3,7%) pacijenta.

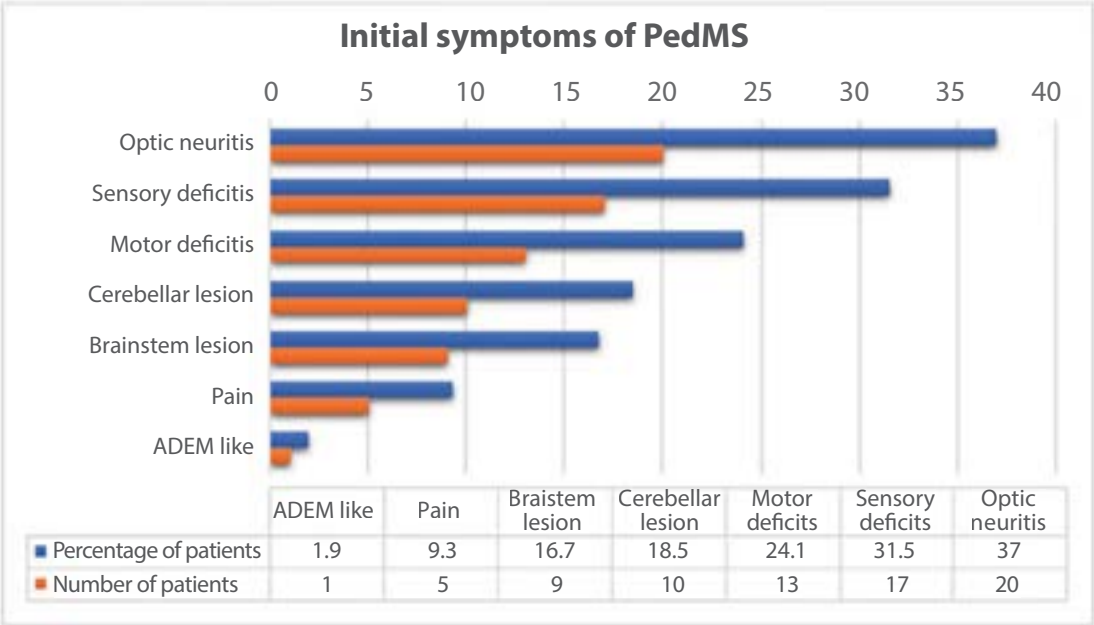
U kasnijem toku bolesti (Grafikon 2) dominantni simptomi bili su senzitivni simptomi praćeni optičkim neuritisom i motornim deficitom.

Pozitivne oligoklonalne trake imalo je 37 (68,5%) pacijenata. Periventrikularne lezije na MR su se javljale kod 51 pacijenta (94,4%), infratentori-



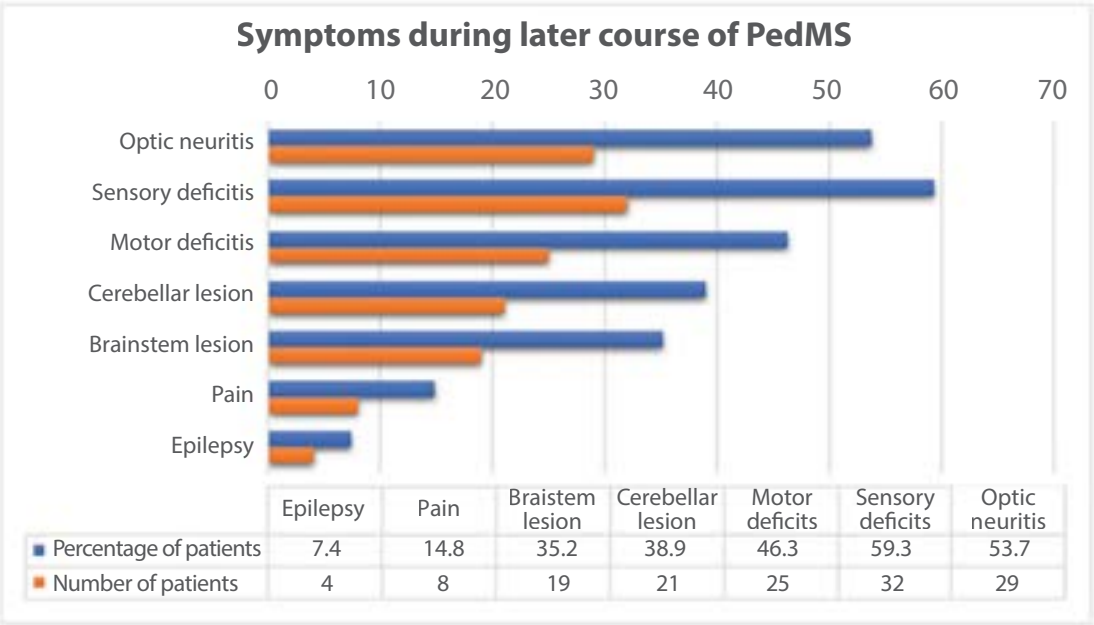
Slika 1 – Sagitalni i transverzalni preseci magnetnih rezonanci pacijenata sa dečjom i adolescentnom multiplom sklerozom

Grafikon 1 – Učestalost početnih simptoma kod pacijenata sa dijagnozom PedMS



PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza; ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis.

Grafikon 2 – Učestalost simptoma tokom trajanja bolesti kod pacijenata sa dijagnozom PedMS



PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza.

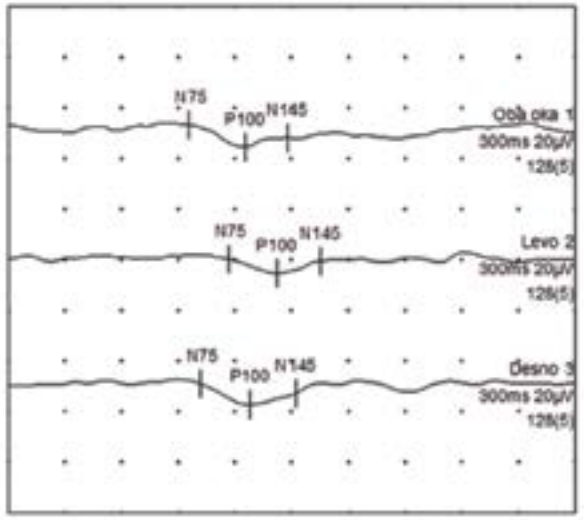
jalne promene kod 42 pacijenta (77,8%), jukstakortikalne i kortikalne promene kod 30 pacijenata (55,6%) i promene na nivou kičmene moždine kod 18 pacijenata (33,3%) (Slika 1).

Prosečan EDSS na početku bolesti bio je 1,0 (opseg od 0 do 3,0). EDSS 0 registrovan je kod 44,2% pacijenata, dok je 48,1% pacijenata imalo EDSS manji od 3,0. EDSS 3,0 imalo je 7,7% pacijenata. Prosečna vrednost EDSS skora na kraju praćenja iznosila je 2,0 (opseg od 0 do 3). Na kraju praćenja, 11,1% pacijenata imalo je EDSS skor 0.

Deca i adolescenti koji su imali motorni deficit statistički su imali značajno veći EDSS ($p < 0,001$). Postoji statistički značajna povezanost između EDSS skora i kliničke slike sa simptomima moždanog stabla ($p < 0,05$). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između simptoma moždanog stabla i infratentorijalnih promena na MR endokranijuma ($p=0,182$). Nije zapažena statistički značajna korelacija između ukupnog broja relapsa bolesti i EDSS skora ($r=+0,257$; $p=0,061$). Nije zabeležena statistički značajna povezanost ranog početka PedMS sa EDSS skorom ($p < 0,391$). Patološki izmenjeni VEP na početku bolesti, a posle prvog ataka bolesti su registrovani kod 76,9% PedMS pacijenata, dok 42,3% pacijenata ima klinički „neme" lezije, tj. ima patološki izmenjene VEP, a nema kliničku sliku ON (Slika 2).

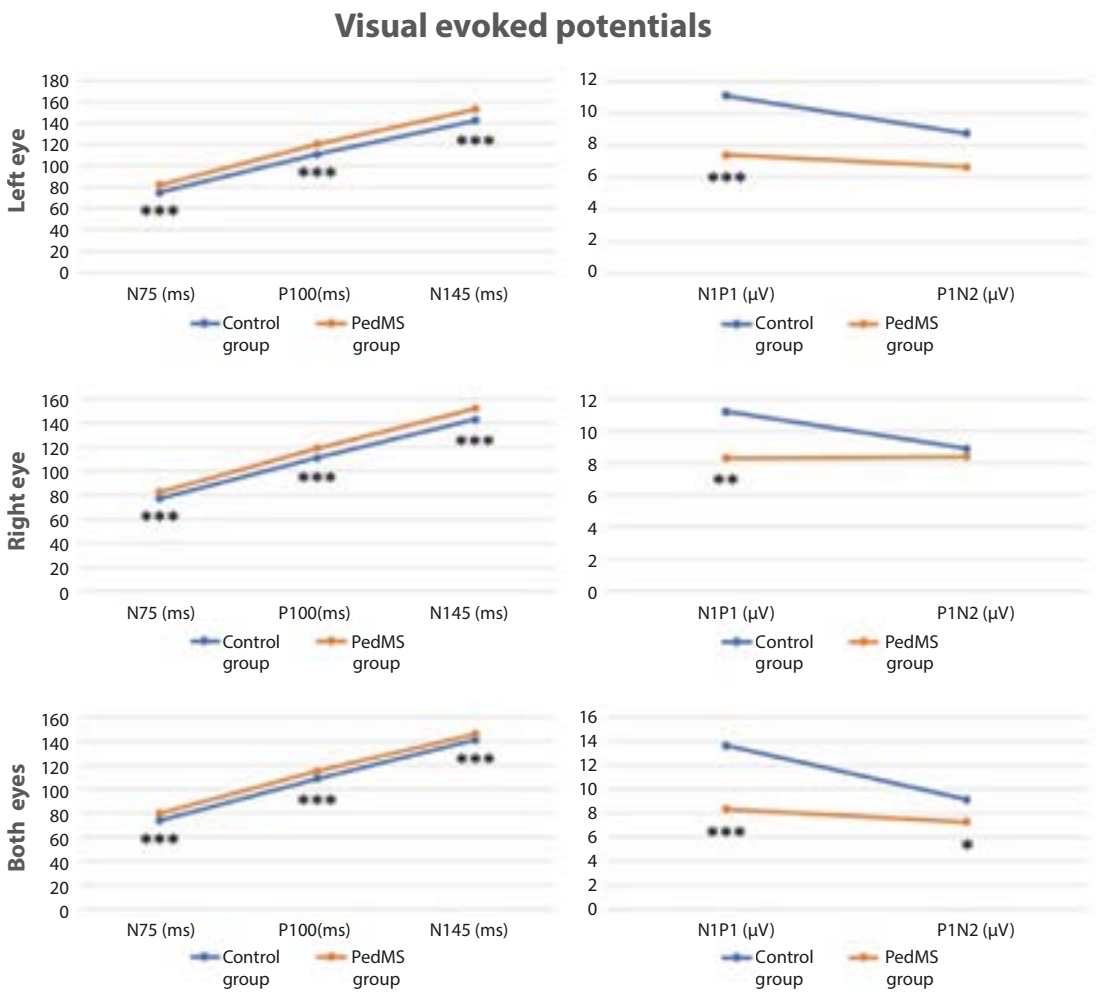
Rezultati VEP poređeni su između pacijenata sa PedMS i zdravih kontrola za svako oko posebno, kao i za oba oka (monokularno i binokularno) (Slika 3). Statistički značajna razlika za levo oko prikazana je za sledeće parametre: N75 latencija ($p < 0,001$, $U = 674$), P100 latencija ($p < 0,001$, $U = 801$), N145 latencija ($p < 0,001$, $U = 716,5$) i N1P1 amplituda ($p < 0,001$, $U = 893,5$). Statistički značajna razlika za desno oko prikazana je za sledeće parametre: N75 latencija ($p < 0,001$, $U = 755$), P100 latencija ($p < 0,001$, $U = 762$), N145 latencija ($p < 0,001$, $U = 726,5$) i N1P1 amplituda ($p < 0,01$, $U = 968,5$). Poređenje VEP za oba oka pokazalo je statistički značajnu razliku u svim ispitivanim parametrima: latencija N75 ($p < 0,001$, $U = 784,5$), latencija P100 ($p < 0,001$, $U = 749$), latencija N145 ($p < 0,001$, $U = 837$) i amplitude N1P1 ($p < 0,001$, $U = 816$) i P1N2 ($p < 0,05$, $U = 1145$).
Značajna negativna korelacija od 0,42 pronađena je izmeću N1P1 amplitude i kasnijeg zaostalog vizuelnog deficita.

Slika 2 – Nalaz patološki izmenjenih vizuelnih evociranih potencijala kod pacijenta koji nije imao optički neuritis



Protocol/ Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	N1P1 µV	P1N2 µV
VEP					
1 Oba oka	96	125	148	8.8	3.5
2 Levo	117	142	165	5.8	5.0
3 Desno	102	128	152	8.3	4.6

Slika 3 – Vizuelni evocirani potencijali kod pacijenata sa dečjom i adolescentnom multiplom sklerozom i u kontrolnoj grupi



Vrednosti parametara VEP upoređivane su za svako oko pojedinačno, kao i za oba oka i između PedMS pacijenata i kontrolne grupe. Statistički značajna razlika otkrivena je za sve praćene parametre, osim za parametar P1N2 koji je pokazao statističku razliku samo kada su testirana oba oka.
PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza. * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

Analizom rezultata SSEP 54,2% pacijenata imalo je patološki nalaz. Analiza rezultata AEP je kod 45,8% PedMS pacijenata pokazala patološki nalaz. Takođe su rezultati pokazali statistički značajno produženje latencije I (p=0,010), IV (p=0,034) i V (p=0,007) talasa kod PedMS pacijenata u odnosu na kontrolu. Kod naših PedMS pacijenata pokazano je statistički značajno produženje latencije I–V intervala (p=0,014), kao i produženje latencije III–V intervala (p=0,035).

Svi naši pacijenti primali su velike doze kortikosteroida (20–30 mg/kg) kao početnu terapiju za lečenje relapsa bolesti. Kod 66,7% pacijenata nastavljeno je sa primenom kortikosteroidne terapije u opadajućim dozama. Terapijska izmena plazme (TIP), kao druga terapijska linija, primenjena je kod 9,3% pacijenata.

Imunomodulatorna terapija primenjena je kod 25,9% pacijenata uzrasta do 18 godina. Ukupno 3,7% pacijenata bilo je na terapiji interferonom beta 1b, glatiramer acetat je ordiniran kod 1,9% pacijenata, interferon beta 1a kod 11,1% pacijenata, dva pacijenta su bila na terapiji dimetilfumaratom (3,7%) i fingolimod kod 7,4% pacijenata. Eskalacioni modalitet terapije primenjen je kod 78,6% pacijenata, a indukcioni kod 21,4% pacijenata. Pacijenti kojima je uvedena terapija interferonom beta 1a imali su isti EDSS skor u trenutku uvođenja terapije i na kraju praćenja. Dva pacijenta (2/4) na terapiji fingolimodom imala su isti EDSS skor u trenutku uvođenja terapije i na kraju praćenja, dok su dva pacijenta (2/4) na terapiji fingolimodom imala smanjenje EDSS skora.

Nijedan pacijent nije imao ozbiljna neželjena dejstva usled primene imunomodulatorne terapije. Svi pacijenti koji su primali interferon beta 1a imali su simptome slične gripu po ordiniranju terapije i žalili su se na kratkotrajnu reakciju na mestu uboda. Pacijenti koji su bili na terapiji dimetil fumaratom imali su crvenilo lica, osećaj vrućine i cervicitis. Svi pacijenti koji su bili na terapiji fingolimodom imali su blagu leukopeniju (4/4), a jedna pacijentkinja je imala vulvovaginitis (1/4).

Diskusija

Prema našim saznanjima, u Srbiji i zemljama Zapadnog Balkana do sada nisu sprovođene studije o toku i ishodu PedMS. Prednost ove studije jeste što je jedna od vrlo retkih studija sprovedenih isključivo u populaciji dece i adolescenata do 18 godina, kao i u vreme posle uvođenja dijagnostičkih kriterijuma za PedMS. [13,17]

Pozitivna porodična anamneza za MS postojala je kod 9,3% pacijenata, dok su druge studije zabeležile rezultate u rasponu od 6 do 8% [19] ili od 2 do 19%. [20] Epilepsija je u porodičnoj anamnezi registrovana kod 14,8% članova porodice. Rezultate nismo mogli da kompariramo usled nepostojanja ovih podataka u drugim studijama.

Migrena je bila prisutna kod 7,4% naših pacijenata; međutim, zbog nedostatka rezultata iz drugih studija nismo mogli da uporedimo naše rezultate sa drugim PedMS studijama.

Svi naši PedMS pacijenti (100%) imali su RRMS tok bolesti. U drugim studijama najčešća je RRMS (kod skoro 97%), dok se u 3% slučajeva javlja PPMS. [14]

Rezultati su pokazali da su naši pacijenti tokom praćenja imali prosečno 3,3 relapsa (raspon od dva do 11) bolesti do 18. godine. Ovi rezultati pokazuju veliki broj relapsa bolesti kod naših pacijenata i nešto više relapsa nego u slovenačkoj studiji u kojoj su pacijenti imali oko 0,95 relapsa godišnje. [20]

Razlika između prvog i drugog ataka bolesti u našem istraživanju je 13,1 mesec (raspon od 1 do 90), što je slično rezultatima studije Kitnisove i saradnika. [21]

U našem ispitivanju detektovan je nešto veći procenat pozitivnih oligoklonalnih traka IgG u likvoru (68,5%), u poređenju sa većinom studija gde je procenat pozitivnog nalaza bio od 40 do 60%, a u samo nekoliko studija u kojima je rađena serijska/ponavljana lumbalna punkcija prijavljeno je do 80% pacijenata sa pozitivnim oligoklonalnim trakama. [20]

U našoj studiji posle prvog ataka bolesti 44,2% pacijenata imalo je potpunu remisiju bolesti. Naši rezultati su slični rezultatima studija Lublina (*Lublin*) [22] i Hirsta (*Hirst*) [23], koje su prijavile nepotpuni oporavak u 42%, odnosno u 49,9% pacijenata.

U drugim studijama kortikalne promene se javljaju kod 34% pacijenata [24], 79% PedMS pacijenata [25] ili kod svih pacijenata (100%) u istraživanju Data i saradnika (*Datta et al.*). [26] Manji procenat kortikalnih i jukstakortikalnih promena kod naših pacijenata (55,6%) možemo objasniti činjenicom da u našem istraživanju nije rađena specifična DIR sekvenca, koja bolje diferencira kortikalne promene. Takođe, naša studija je pokazala značajne rezultate vezane za infratentorijalne promene (77,8%)

i potvrdila rezultate drugih studija kod dece i adolescenata kod kojih se ove promene javljaju u 75,9%, odnosno 68,3%, češće nego kod adultnih pacijenata. [27]

Rezultati naše studije pokazuju da je latencija P100 talasa na levom i na desnom oku značajno većih vrednosti kod pacijenata sa PedMS u poređenju sa kontrolnom grupom, što je potvrđeno i u studiji Valdmanove i saradnika (*Waldman et al.*). [28] Ukoliko je kod pacijenta koji je upućen sa dijagnozom ON, a nalaz VEP je u fiziološkim granicama, sa normalnim latencijama P100 talasa, dijagnoza ON se mora ponovo razmotriti. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su pacijenti koji su kasnije imali zaostali vizuelni deficit u korelaciji imali niže amplitude N1P1 na VEP. Ovaj rezultat je važan, jer ukazuje na prediktivni značaj amplituda VEP u oporavku vida.

Većina naših pacijenata (74,1%) imala je prirodni tok bolesti, dok je manji broj pacijenata (25,9%) bio na imunomodulatornoj terapiji. Mali procenat pacijenata na imunomodulatornoj terapiji posledica je kasnog uvođenja imunomodulatorne terapije zbog ranijih regulatornih prepreka u Srbiji.

PedMS pacijenti u našem istraživanju koji su lečeni imunomodulatornom terapijom, praćenjem EDSS skora nisu imali progresiju bolesti. Slični rezultati, koji govore u prilog značaju imunomodulatorne terapije, dobijeni su i u drugim studijama. [29] Pacijenti koji su lečeni terapijom visoke efikasnosti – fingolimodom, imali su čak i smanjenje EDSS skora u našem istraživanju, što ukazuje na regresiju neurološke onesposobljenosti i potencijalnu remijelinizaciju. Slični podaci publikovani su i u drugim studijama, u kojima je fingolimod dovodio do smanjenja EDSS tokom praćenja [30]. PedMS pacijenti imali su blage neželjene efekte nakon primene imunomodulatorne terapije i nijedan pacijent nije samoinicijativno prekinuo lečenje. Nephodan je veći broj studija sa većim brojem pacijenata, koje bi ispitale dugoročnu bezbednost primene imunomodulatorne terapije kod PedMS, kao i stepen odustajanja od primene iste.

Zaključci

Prema dostupnim podacima, ovo je prvo istraživanje u Srbiji i na Zapadnom Balkanu koje se bavi tokom i ishodom PedMS. Većina kliničkih karakteristika u našem istraživanju slična je ostalim evropskim studijama, međutim, naša se kohorta značajno razlikuje od podataka iz literature u češćoj pojavi optičkog neuritisa, gubitku sluha kao prvim simptomom i čestom pojavom migrene. Naša grupa pacijenata imala je česte relapse bolesti i relapsno-remitentni tok bolesti kod svih pacijenata. U porodičnoj anamnezi bila je češća pojava epilepsije i drugih autoimunih bolesti u odnosu na druge studije. Naši pacijenti imali su dobar oporavak od relapsa bolesti i nizak stepen neurološke onesposobljenosti tokom praćenja. Pacijenti sa motornim deficitom i sa deficitom praćenim simptomima moždanog stabla imaju veći stepen neurološke onesposobljenosti, odnosno moždanog oštećenja. Pokazali smo da je produžena latencija P100 talasa VEP glavni pokazatelj optičkog neuritisa, kao i da VEP amplituda N1P1 može imati prediktivni značaj u oporavku vida kod pacijenata sa PedMS. Takođe smo pokazali da je VEP značajan paraklinički parametar u detekciji klinički nemih lezija. U našem istraživanju infratentorijalne promene su veoma česte na MR mozga, ali nisu direktno povezane sa neurološkom onesposobljenošću. Potvrdili smo da se ranim započinjanjem imunomodulatorne terapije i adekvatnom terapijom relapsa bolesti može očuvati mali stepen neurološke onesposobljenosti. Fingolimod je kao terapija visoke efikasnosti dovodio do regresije neurološke onesposobljenosti. Imunomodulatorna terapija je u našem istraživanju pokazala povoljan bezbednosni profil, sa malim brojem blagih neželjenih dejstava.

Zahvalnica

Prvenstveno se zahvaljujem svojim mentorima, prof. dr Jasni Jančić i prof. dr Janku Samardžiću, na ukazanom poverenju, strpljenju, svim savetima, nesebičnoj i neizmernoj podršci i mentorstvu tokom školovanja i izrade doktorske disertacije. Zahvaljujem se svim članovima komisije, prof. dr Jeleni Drulović, prof. dr Šarloti Mesaroš i prof. dr Evici Dinčić, na korisnim savetima i sugestijama koje su mi pružile za vreme izrade doktorske disertacije. Zahvaljujem se na saradnji, pomoći i podršci tokom izrade disertacije doc. dr Ivanu Zaletelu i dr Nikoli Ivančeviću.

Literatura

1. *Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers, 2018 Nov 8;4(1):43.*
2. *Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev, 2010 Mar;9(5):A387–94.*
3. *Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. Neurology, 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74–81.*
4. *Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler, 2020 Dec;26(14):1816–1821.*
5. *Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin, 2016 Nov;34(4):919–939.*
6. *Nikolić B, Ivančević N, Zaletel I et al. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. PLoS One. 2020;15(12):e0243031.*
7. *Jančić J, Nikolić B, Mesaroš S, et al. Multiple sclerosis in children and adolescents Multipla skleroza kod dece i adolescenata. Medicinska istraživanja, VOL.52 SV.3, 2018:7–13.*
8. *Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. Biomedicines, 2020 Mar 28;8(4):71.*
9. *Salpietro V, Polizzi A, Recca G. et al. The role of puberty and adolescence in the pathobiology of pediatric multiple sclerosis. Mult Scler Demyelinating Disord, 3, 2 (2018).*
10. *Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol, 2019 Jan;26(1):27–40.*
11. *Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2018 Feb;17(2):162–173. Lublin 2014.*
12. *Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol, 2014;72(suppl 1):1–5.*
13. *Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler, 2013 Sep;19(10):1261–7.*
14. *Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. Neurol Ther, 2016 Dec;5(2):131–143.*
15. *Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. Neurotherapeutics, 2013 Jan;10(1):89–96.*
16. *Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Am J Med, 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.*
17. *Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology, 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7–12.*
18. *Nikolic B, Zaletel I, Ivancevic N, et al. The usefulness of visual evoked potentials in the assessment of the pediatric multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol.2021.Dec. (accepted for publication).*
19. *Ochi H. Clinical features, diagnosis and therapeutic strategies in pediatric multiple sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 2017. 8, 33–39.*
20. *Krajnc N, Oražem J, Rener-Primec Z. Multiple sclerosis in pediatric patients in Slovenia. Mult Scler Relat Disord, 2018 Feb;20:194–198.*
21. *Chitnis T, Aaen G, Belman A, et al. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. Brain, 2020 Sep 1;143(9):2733–2741.*
22. *Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology, 2003 Dec 9;61(11):1528–32.*
23. *Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. J Neurol, 2008 Feb;255(2):280–7.*
24. *Calabrese M, Seppi D, Romualdi C, et al. Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. AJNR Am J Neuroradiol, 2012 Sep;33(8):1507–11.*
25. *Maranzano J, Till C, Assemlal HE, et al. Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset multiple sclerosis on multi-contrast MRI. Mult Scler, 2018 May 1:1352458518779952.*
26. *Datta R, Sethi V, Ly S, et al. 7T MRI Visualization of Cortical Lesions in Adolescents and Young Adults with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. J Neuroimaging, 2017 Sep;27(5):447–452.*
27. *Ghassemi R, Narayanan S, Banwell B, et al. Quantitative determination of regional lesion volume and distribution in children and adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. PLoS One. 2014 Feb 26;9(2):e85741.*
28. *Waldman AT, Liu GT, Lavery AM, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials in pediatric MS. NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm, 2017;4(4):e356.*
29. *Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, et al. Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. JAMA Neurol, 2019 Jul 15;76(10):1157–65.*
30. *Deiva K, Huppke P, Banwell B, et al. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN β-1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020 Jan;91(1):58–66.*

IZDVOJENA PUBLIKACIJA

Prikaz Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse „Glavobolje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti"

Autor: *Ana Podgorac (u ime Radne grupe koja je napisala Vodič)*

Prikaz Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse „Glavobolje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti": https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=2069&cache=sr

Prvi nacionalni vodič dobre kliničke prakse, posvećen zbrinjavanju osoba sa glavoboljama u okviru primarne zdravstvene zaštite, u Srbiji je objavljen 2005. godine. Petnaest godina kasnije, druga radna grupa okupljena oko istog rukovodioca, prof. dr Jasne Zidverc Trajković, napisala je savremenu verziju ovog priručnika pod nazivom „Glavobolje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti", koja je objavljena i promovisana 24. novembra 2021. godine.

Potreba za vodičem dobro je oslikana uvodnom rečju prof. Jelene Drulović, predsednice Republičke stručne komisije za neurologiju Ministarstva zdravlja Republike Srbije:

„U cilju adekvatnog sagledavanja i sveobuhvatnog rešavanja, dijagnostike, lečenja i prevencije glavobolja neophodna je multidisciplinarna saradnja na svim nivoima zdravstvene zaštite, a ini-

cijativu treba da imaju lekari koji se najranije susreću sa osobama koje pate od glavobolje. […] Rezultati te saradnje realizovani su kroz Nacionalni vodič za glavobolje za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. […] Njegov cilj je da se iznesu najsavremeniji stavovi u dijagnostici, lečenju i prevenciji glavobolja, čime će se pristup osobama sa glavoboljom u svakodnevnoj kliničkoj praksi ujednačiti i unaprediti na nivou cele zemlje."

Vodič je podeljen u nekoliko segmenata, pri čemu je prvi posvećen epidemiologiji i opterećenju primarnim glavoboljama, principima lečenja glavobolja na primarnom nivou zdravstvene zaštite, opštim principima lečenja glavobolja i upozoravajućim simptomima i znacima. Drugi segment je posvećen migreni, od dijagnostičkih kriterijuma najčešćih podtipova do akutne i profilaktičke, farmakološke i nefarmakološke terapije, uz poseban osvrt na dijagnostiku i terapiju migrene tokom trudnoće i dojenja. Vodičem su obuhvaćene i druge dve vrste primarnih glavobolja: glavobolja tenzionog tipa i klaster glavobolja. Posebno poglavlje posvećeno je glavobolji prekomerne upotrebe medikamenata, njenoj prevenciji, prepoznavanju i lečenju, s obzirom da je u domenu lekara primarne zdravstvene zaštite moguće u potpunosti zaokružiti proces zbrinjavanja osobe sa primarnom glavoboljom, epizodične migrene ili glavobolje tenzionog tipa, i potencijalom za razvoj GPUM u smislu prevencije njenog nastanka, ili pak prepoznavanja i lečenja. Specifičnosti pristupa, dijagnostike i lečenja glavobolja u posebnim uzrasnim kategorijama, detinjstvu i starijem životnom dobu date su u posebnim poglavljima. Završni deo Vodiča potencira primenu Dnevnika i kalendara glavobolja, kao i testova za procenu onesposobljenosti uzrokovane glavoboljom, kao odgovor na potrebu za objektivizacijom tegoba i optimizacijom dijagnostičkog postupka, u odsustvu specifičnih bioloških markera primarnih glavobolja.
Verujemo da će tačnost, jednostavnost i jezgrovitost ovog Vodiča doprineti tome da on zaživi u praksi i da će se njegovom primenom smanjiti opterećenje naše populacije glavoboljama.

IZVEŠTAJ

*Izveštaj sa **XXII epileptološke škole***

Srpska liga za borbu protiv epilepsije, kao pravna naslednica Saveza liga za borbu protiv epilepsije Jugoslavije, odnosno Saveza liga Srbije i Crne Gore za borbu protiv epilepsije, najstarije je strukovno udruženje na ovim prostorima (osnovano 1980. godine) i okuplja profesionalce i istraživače sa ciljem unapređenja znanja o epilepsiji i širenja društvene svesti o ovoj bolesti.

Aktuelna pandemija COVID-19 značajno je uticala na sve domene naših života, kako lične tako i profesionalne, zbog čega je jedna od najznačajnijih aktivnosti Lige, organizacija i održavanje 22. Epileptološke škole planirana za 2020. godinu, inicijalno odložena. Ideja da se Škola realizuje uživo na kraju je ipak prevladala među organizatorima, prevashodno svesrdnim zalaganjem aktuelnog predsednika Lige, doc. dr Aleksandra Ristića. Sastanak je organizovan od 29. do 31. oktobra 2021. godine u prijatnom ambijentu Hotela „Park" u Rumi, uz poštovanje svih zakonski predviđenih i epidemiološki savetovanih mera za sprečavanje širenja infekcije virusom SARS-CoV2.

Program Škole, koja je bila posvećena hitnim stanjima u epileptologiji, i ovoga puta pažljivo je osmislio prof. dr Dragoslav Sokić. Rekordan broj učesnika, njih 98, uključujući predavače i stručnjake iz oblasti epileptologije i neurologije, prezentere mentorski vođenih prikaza, polaznike, stipendiste i mlade epileptologe Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, pokazao je da epileptološka zajednica živi, da se uvećava i da je interesovanje za Školu i temu kojoj je posvećena sveopšte. Čini se da je ideja da se ostvari amalgam epileptologa sa značajnim kliničkim iskustvom i lekara koji su tek započeli ličnu neurološku putanju – u potpunosti ostvarena. Vredno je pomena da čak 30 polaznika (kliničkih lekara u neurološkim ustanovama u Srbiji i lekara na prvim godinama specijalizacije) do sada nikada nije prisustvalo sastanku sa ovakvom tradicijom.

Sudeći po utiscima polaznika, model koji je podrazumevao kombinovane sesije sačinjene od predavanja i mentorski vođenih prikaza slučajeva pacijenata nakon kojih je po pravilu sledila živa diskusija uz izdašnu razmenu iskustava, predstavljao je optimalan način za obradu ove kompleksne teme. Polaznici su u sklopu sedam održanih sesija imali prilike da čuju izlaganja o diferencijalnoj dijagnozi gubitaka svesti, komplikacijama i lečenju epileptičnog statusa, terapiji epilepsije u detinjstvu, upotrebi EEG-a u komi, tretmanu klastera napada, psihijatrijskim komorbiditetima, udruženosti COVID-19 infekcije i epilepsije, važnosti terapijske adherencije, farmakoterapijskim novinama itd. Sa posebnom pažnjom i naročitim interesovanjem ispraćena je prezentacija o autoimunim oboljenjima u neurologiji gostujućeg predavača, doc. dr Ivane Baste (Klinika za neurologiju, UKCS). Naravno, neophodno je istaći da su prezenteri iz grupe mlađih, vođeni odlučnom mentorskom logikom, ostvarili veoma zapažene nastupe, stavljajući sopstvenu inicijativu, mentalnu koherentnost i prezenterske veštine u istu ravan sa svojim mentorima.

Uzimajući u obzir okolnosti održavanja, odziv neurološke i epileptološke javnosti, aktivnost većine polaznika u diskusijama i opšte utiske slušalaca o kvalitetu prikazanog, nije pretencizno zaključiti da protekla Škola spada u red najuspelijih. U nadi da će već sledeća u svakom segmentu nadmašiti ovogodišnju, iščekujemo 23. Epileptološku školu.

Aleksa Pejović
Klinika za neurologiju UKCS

KAKO SE LEČI?

Farmakoterapijske opcije za lečenje motornih komplikacija dugotrajne primene levodope kod obolelih od Parkinsonove bolesti

Autori: *Branislava Radojević[1], Miroslav M. Savić[2], Nataša T. Dragašević-Mišković[3]*
1 Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava", Beograd
2 Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
3 Klinika za neurologiju UKCS; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod
Parkinsonova bolest (PB) je posle Alchajmerove bolesti (AB) drugo po učestalosti neurodegenerativno oboljenje, od koga boluje više od 10 miliona ljudi širom sveta. [1] Pored tipičnih motornih znakova (bradikinezija, rigiditet, tremor), bolesnici imaju niz nemotornih simptoma bolesti poput psihijatrijskih (depresija, apatija, anksioznost, halucinacije), autonomnih (opstipacija, ortostatska hipotenzija, urinarni i genitalni poremećaji), kognitivnih (oštećenje egzekutivnih funkcija, pamćenja i vizuo-prostornih funkcija do demencije), poremećaja spavanja, disfunkcije mirisa i bola. Nemotorni simptomi su posledica multitransmiterske prirode PB kod koje dolazi do degeneracije ne samo dopaminergičkog nego i serotonergičkog, noradrenergičkog, holinergičkog sistema. [2]
U terapiji PB se primenjuju farmakološka sredstva i hirurške tehnike (duboka moždana stimu-

lacija, palidotomija, talamotomija). [3] Za sada nijedan od lekova koji se koriste u terapiji PB ne usporava progresiju same bolesti, te i uprkos postizanju optimalne kontrole simptoma bolesti, njeno napredovanje neumitno teče. Najčešće korišćeni lekovi za terapiju PB su: (1) levodopa; (2) dopaminski agonisti (DA); (2) inhibitori katehol-O-metiltransferaze (COMT); (3) inhibitori monoaminooksidaze B (MAO-B); (4) amantadin i (5) antiholinergički lekovi. [3] Levodopa, DA i MAO-B inhibitori se koriste za obnavljanje dopaminergičke aktivnosti i čine osnovu farmakološkog lečenja motornih simptoma. Amantadin je niskoafinitetni antagonista NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora, koji se prvenstveno koristi kao antidiskinetički lek. Nemotorni simptomi PB obično slabo reaguju na dopaminergičku terapiju i zahtevaju primenu lekova iz redova antipsihotika, antidepresiva, benzodijazepina i inhibitora acetilholinesteraze.

Levodopa je najefikasniji lek u PB. Lečenje levodopom ublažava simptome bradikinezije, rigiditeta i, u određenoj meri, tremora. Levodopa poboljšava kvalitet života i produžava očekivani životni vek obolelih. [4] Međutim, dugotrajna terapija levodopom, kao i sama progresija bolesti, vode razvoju niza motornih i nemotornih komplikacija.

Motorne komplikacije dugotrajne primene levodope kod obolelih od PB

Levodopu u terapiji PB prvi put su uspešno primenili Kocijas (Cotzias) i saradnici pre više od pola veka. [5] Odmah pošto je uvedena u kliničku praksu, prepoznato je da ima trenutni kratkotrajni efekat i dugotrajno sporije dejstvo. [6] Tokom ranih faza PB klinički odgovor koji prati pojedinačnu dozu levodope je stabilan i traje duže od 4h uprkos relativno kratkom poluvremenu eliminacije iz plazme (60 do 90 minuta) i fluktuacijama nivoa levodope u plazmi. Efekat levodope se u ranim fazama bolesti često održava čak i ukoliko se propusti doza leka. Studija koja je uključila *de novo* pacijente sa PB pokazala je da dugotrajni efekat levodope može trajati do 12 dana. [7] Ovaj fenomen se tumači očuvanim kapacitetom presinaptičkih nervnih završetaka da skladište i oslobađaju dopamin. Sa napredovanjem bolesti, uz kontinuirani gubitak dopaminergičkih neurona, blagotvorno dejstvo svake doze levodope se postepeno skraćuje i traje manje od 4h. Vremenom, trajanje terapijskog efekta iznosi koliko poluvreme eliminacije leka iz plazme, čak i ako farmakokinetika levodope u plazmi ostane nepromenjena tokom čitavog toka bolesti. [4,8,9]

Zašto dolazi do nastanka motornih komplikacija?

Oko 40% osoba lečenih levodopom razvija motorne komplikacije u vidu motornih fluktuacija i diskinezija nakon 4–6 godina od uvođenja levodope. [10]

Smatra se da su primena levodope i progresivni gubitak nigrostrijatnih dopaminergičkih neurona u kombinaciji glavni krivci za nastanak motornih komplikacija. [11] U fiziološkim uslovima, presinaptički dopaminergički neuroni u nigrostrijatnim putevima depolarizuju se tonično, oslobađajući dopamin kontinuirano, što izaziva stabilnu stimulaciju postsinaptičkih receptora. U ranim fazama PB još uvek postoji dovoljan broj očuvanih dopaminergičkih nervnih završetaka za skladištenje dopamina i ublažavanje uticaja fluktuacija koncentracije levodope u plazmi, čime je omogućena relativno kontinuirana i fiziološka stimulacija dopaminergičkih receptora. Usled progresivne degeneracije dopaminergičkih nervnih završetaka nivoi dopamina u mozgu postaju zavisni od dostupnosti egzogeno unete levodope. Zbog toga fluktuacije u koncentraciji levodope u plazmi rezultuju u fluktuacijama nivoa levodope/dopamina u mozgu, a dopaminski receptori su izloženi naizmenično visokim i niskim koncentracijama dopamina, što dovodi do nefiziološke, pulsirajuće stimulacije postsinaptičkih receptora. Dodatno, hronična intermitentna stimulacija fiziološki tonično aktivnih dopaminergičkih receptora dovodi do promena u ćelijskoj signalizaciji u strijatnim GABA-ergičkim neuronima srednje veličine. Naime, dolazi do prevage uticaja kortikostrijatnih glutamatergičkih nad nigrostrijatnim dopaminergičkim projekcijama. NMDA receptorima posredovana strijatna senzibilizacija glutamatom naknadno modifikuje izlaz bazalnih ganglija na način koji favorizuje pojavu motornih komplikacija. [11]

Na nastanak diskinezija utiče hiperaktivnost direktnog puta bazalnih ganglija, hronična prekomerna aktivacija D1 receptora uz funkcionalne i anatomske promene u predelu strijatuma i promene u ekspresiji transkripcionih gena. Pored D1 receptora ulogu imaju i GABA-ergički, serotonergički, adenozinski, opioidni i kanabinoidni receptori.

Tipovi motornih komplikacija

Motorne komplikacije dugotrajne primene levodope su motorne fluktuacije i diskinezije.

Motorne fluktuacije se nakon početka terapije levodopom razviju kod oko 10% obolelih godišnje, tako da su kod skoro svih pacijenata prisutne nakon 10 godina lečenja. [12,13] Prvi znak pojave motornih fluktuacija je progresivno skraćenje dejstva pojedinačne doze levodope ili *wearing off*. Skraćenje dejstva je predvidljivo ponavljanje motornih ili nemotornih simptoma koje prethodi planiranoj dozi, odnosno pogoršanje pri kraju doze levodope. [14] Ovaj tip motornih fluktuacija predstavlja uvod u pojavu složenijih tipova fluktuacija. Nedavna multicentrična, longitudinalna studija koja je uključila 617 pacijenata sa PB potvrdila je da je skraćenje dejstva pojedinačne doze levodope uobičajeno već u ranim fazama PB, ali i potcenjeno rutinskim neurološkim pregledom. [15] Sa progresijom bolesti i kod dugotrajne primene levodope javljaju se periodi naglog prelaska iz on stanja (faza optimalnog dejstva leka i motornog poboljšanja) u *off* stanje (faza vraćanja parkinsonih simptoma nakon isteka dejstva terapije), što se označava kao iznenadni *off*. Odloženi *on* je produžena latenca između oralne doze levodope i započinjanja kliničkog efekta doze. Uzroci su odložena apsorpcija levodope u proksimalnom jejunumu ili otežano preuzimanje preko hematoencefalne barijere zbog velike količine neutralnih aminokiselina iz hrane koje se nadmeću za aktivni transport sa levodopom, potom neredovno pražnjenje želuca, antiholinergički ili dopaminergički lekovi i hrana sama po sebi. [2] Izrazito smanjena ili odsutna apsorpcija levodope može da dovede do potpunog izostanka terapijskog efekta na primenjenu oralnu dozu levodope (*no on*). Motorne fluktuacije mogu biti predvidljive ili nepredvidljive. [16]

Levodopa-indukovane diskinezije (LID) su česta i ozbiljna komplikacija dugotrajnog lečenja levodopom. Glavni faktori rizika koji utiču na pojavu LID su: početak bolesti u mlađem životnom dobu, ženski pol, duže trajanje bolesti, veća težina PB, dužina lečenja levodopom, više doze levodope, gubitak telesne težine od početka bolesti. [17–19] LID su takođe povezane sa polimorfizmima u genima za enzime koji učestvuju u metabolizmu i transportu dopamina i genima za dopaminske receptore. [20] LID su klinički heterogene i obično se predstavljaju kao horeičke, horeodistoničke i balističke.

Vršne diskinezije su najčešći oblik LID i javljaju se kada je dejstvo leka najizraženije. Tipično se prvo javljaju na delu tela koji je prvi pogođen parkinsonim simptomima. Obično su horeične, horeodistonične, ponekad balističke. Zahvataju glavu, trup i udove, a ponekad i respiratorne mišiće, kada se pacijenti žale na kratak dah. Dvofazne diskinezije se javljaju kada nivoi levodope u plazmi rastu ili padaju. [4] One su najčešće na nogama, distoničke, horeičke ili balističke prirode, i dovode do poremećaja hoda. *Off* distonija se manifestuje pri kraju doze leka i to obično u jutarnjim satima u vidu bolne inverzije i fleksije stopala. [17]

Tipovi motornih komplikacija prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1 – Tipovi motornih komplikacija

Motorne fluktuacije
Skraćenje dejstva pojedinačne doze levodope (eng. *wearing off*)
Iznenadni *off*
Odloženi *on*
Izostanak dejstva doze (eng. *no on*)
Diskinezije
Vršne (*peak of dose*) diskinezije
Dvofazne diskinezije
Off distonija

Terapija motornih komplikacija dugotrajne primene levodope

Pre promene terapije potrebno je razmotriti faktore koji bi mogli da utiču na pojavu motornih komplikacija kao što su: pridržavanje terapiji (na adherencu utiču depresija, apatija i kognitivna funkcija), ishrana (količina i vreme unosa proteina) i gastrointestinalna apsorpcija (postojanje *Helicobacter pylori* infekcije i/ili opstipacije). Nedavna studija sa kognitivno očuvanim pacijentima sa PB je pokazala da prisustvo depresije tri puta povećava rizik od loše adherence antiparkinsonoj terapiji. [21] Prepoznavanje i adekvatno lečenje depresije kod ovih pacijenata može dovesti do boljeg pridržavanja propisanom terapijskom režimu. Kada je ishrana u pitanju, smatra se da ishrana sa niskim sadržajem proteina mogu imati određene negativne posledice poput diskinezija, gubitka težine i pothranjenosti. [22] Pacijente je potrebno savetovati da uzimaju levodopu na prazan stomak (idealno najmanje 30 minuta pre obroka). Poboljšanje želudačnog pražnjenja (obustava primene antiholinergičkih lekova) i lečenje opstipacije (ishrana bogata vlaknima i voćem, laktuloza) takođe mogu biti korisni. EFNS preporuke za lečenje motornih komplikacija prikazane su na Slici 1. [3]

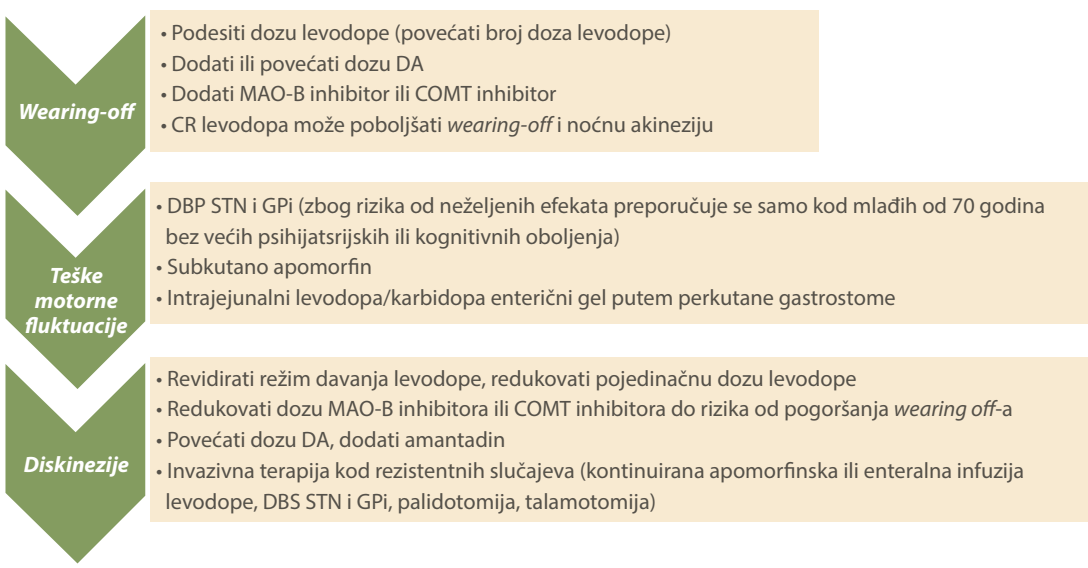
Levodopa

Levodopa je „zlatni standard" u terapiji motornih simptoma PB. Rutinski se daje u kombinaciji sa inhibitorima DOPA dekarboksilaze (DDC), karbidopom ili benzerazidom, čime se sprečava periferna konverzija, oko deset puta smanjuje terapijska doza i redukuju periferna neželjena dejstva leka. [23]

Podešavanje doze levodope pri pojavi motornih fluktuacija podrazumeva povećanje doze levodope, povećanje učestalosti doziranja, korišćenje različitih formulacija levodope, odnosno uvođenje preparata sa modifikovanim oslobađanjem.

Levodopa je dostupna u nekoliko različitih formulacija: kombinovana formulacija sa karbidopom ili benzerazidom sa trenutnim oslobađanjem (IR – *immediate release*) ili sa postepenim oslobađanjem (SR – *sustained release*); u kombinaciji sa karbidopom u formulaciji sa produženim oslobađanjem (ER – *extended release*); u kombinaciji sa karbidopom i entakaponom, u formi intestinalnog gela (intestinalna primena) i u vidu praška za inhalaciju.

Slika 1 – Terapija motornih komplikacija



Kombinovane formulacije levodope sa trenutnim oslobađanjem (IR) imaju kratko poluvreme eliminacije i zahtevaju često doziranje, što dovodi do variranja koncentracije levodope u plazmi i posledično motornih komplikacija. Formulacije levodope-karbidope sa postepenim oslobađanjem (SR) mogu biti povezane sa nepravilnom apsorpcijom i promenljivim koncentracijama u plazmi i efektima lečenja. Osim izvesne koristi u slučaju skraćenja dejstva pojedinačne doze levodope i jutarnjoj akineziji, preparati sa modifikovanim oslobađanjem nisu pokazali prednost u odnosu na standardne formulacije levodope u redukciji motornih komplikacija. [24] Ovi preparati mogu pogoršati vršne diskinezije. Nova formulacija levodope koja predstavlja kombinaciju preparata sa neposrednim i produženim oslobađanjem (Rytary IPX066) odobrena je u SAD 2015. godine. [25] Nakon oralne primene dolazi do brze apsorpcije levodope, čija koncentracija dostiže maksimum za oko 1h, nakon čega sledi produženo oslobađanje levodope, čija koncentracija u plazmi ostaje stabilna 4–5h. Zahvaljujući ovakvom profilu levodope u plazmi izbegava se pulsirajuća stimulacija dopaminskih receptora i posledične motorne komplikacije. [25]

Razvijeni su i drugi načini primene levodope koji imaju za cilj produženu stimulaciju strijatnih dopaminskih receptora. Levodopa prašak za inhalaciju se primenjuje putem inhalatora. Velika površina pluća omogućava brzu apsorpciju levodope. Na ovaj način se izbegava varijabilnost koja postoji kod gastrointestinalne apsorpcije i obezbeđuje predvidljiviji odgovor i veća bioraspoloživost nego kod standardne peroralne levodope. [26] Ova formulacija je odobrena u Evropi i SAD za povremeni tretman *off* epizoda. Levodopa-karbidopa intestinalni gel (LKIG) dostupan je u nekoliko zemalja za lečenje uznapredovalih formi PB sa teškim motornim fluktuacijama i diskinezijama kada drugi tretmani ne daju zadovoljavajuće rezultate. Skorija studija je pokazala da, u poređenju sa standardnim formulacijama levodope, LKIG značajno redukuje *off* i produžava on vreme bez pojave problematičnih diskinezija. [27]

COMT inhibitori

COMT inhibitori su lekovi koji u kombinaciji sa levodopom produžavaju poluvreme eliminacije levodope, održavaju nivo levodope u plazmi na konstantnijem nivou i obezbeđuju ravnomerniju isporuku levodope u strijatum. [28] Tolkapon i entakapon su dva COMT inhibitora koja se koriste kao dodatna terapija levodopi kod pacijenata sa motornim fluktuacijama. Entakapon je periferni COMT inhibitor sa umerenom efikasnošću, dok tolkapon deluje kao centralni i periferni COMT inhibitor i efikasniji je od entakapona. [29] COMT inhibitori povećavaju *on* vreme, smanjuju *off* vreme, poboljšavaju motorne funkcije i aktivnosti svakodnevnog života kod pacijenata sa motornim fluktuacijama. [30–32] Međutim, ovi lekovi pogoršavaju LID. [33] Ostali neželjeni efekti COMT inhibitora (mučnina, povraćanje, hipotenzija, promena boje urina, neuropsihijatrijski problemi) mogu se javiti u prvim danima primene ovih lekova i obično se kontrolišu smanjenjem doze levodope za približno 15 do 30%. [4] Tolkapon nosi rizik od fatalne hepatotoksičnosti, zbog čega je bio povučen iz upotrebe u brojnim evropskim zemljama. [4] Trenutno je odobren u Evropi i SAD za pacijente koji ne reaguju na druge COMT inhibitore, uz strogu kontrolu funkcije jetre. Teška dijareja se može javiti kod 5 do 10% pacijenata lečenih tolkaponom nakon latence od nekoliko nedelja ili meseci i obično zahteva prekid terapije.

Opikapon je periferni, selektivni i reverzibilni COMT inhibitor treće generacije. Odobren je u Evropi i SAD kao dodatna terapija levodopi za pacijente sa PB i fenomenom skraćenja dejstva pojedinačne doze levodope. Ostvaruje dugotrajno delovanje zbog visokog afiniteta vezivanja za COMT i spore disocijacije kompleksa. [34] Za razliku od entakapona, koji se uzima sa svakom dozom levodope, opikapon se dozira jednom dnevno u večernjim časovima. Randomizovane placebo kontrolisane studije pokazale su da opikapon značajno smanjuje *off* vreme bez značajnog pogoršanja diskinezija. [35,36] Ovakav efekat se održao tokom jednogodišnjeg praćenja. [37] Diskinezije su bile češće kod primene opikapona nego entakapona, što je objašnjeno jačim dopaminergičkim efektom opi-

kapona. [35] Stoga, nakon uvođenja opikapona neophodno je prilagoditi dnevnu dozu levodope produžavanjem doznog intervala i/ili smanjenjem doze levodope kako bi se izbegla pojava LID. [38] Ostali neželjeni efekti opikapona su opstipacija, porast kreatin kinaze u krvi, hipotenzija, sinkopa i smanjenje težine. [35,36] Nisu zabeležena hepatotoksična dejstva opikapona.

Dopaminski agonisti

Od uvođenja bromokriptina početkom osamdesetih godina dvadesetog veka, veliki broj DA je postao dostupan za lečenje PB. U ove lekove spadaju: ergot alkaloidi (bromokriptin, pergolid, lisurid i kabergolin) i neergot alkaloidi (pramipeksol, ropinirol, rotigotin, apomorfin i piribedil). Neke od njih (posebno kabergolin i piribedil) ne karakteriše znatna selektivnost za dopaminske receptore. Ergot alkaloidi se danas retko koriste u terapiji PB zbog rizika od valvularne i plućne fibroze.

Pramipeksol, ropinirol i piribedil se mogu koristiti kao inicijalna monoterapija ili u kombinaciji sa levodopom kod pacijenata sa motornim fluktuacijama. [39] Dostupne su formulacije pramipeksola i ropinirola sa kontrolisanim oslobađanjem i doziraju se jednom dnevno. Rotigotin je neergolinski DA jedinstven po tome što je formulisan kao transdermalni flaster koji omogućava sporu i konstantnu apsorpciju leka tokom 24h. Apomorfin se koristi kao „spasilačka terapija" kod pacijenata sa uznapredovalom PB koji imaju teške nepredvidljive *off* periode, kada pruža brzu ali kratkotrajnu korist, i aplikuje se subkutano ili sublingvalno. Zbog lipofilnog karaktera apomorfin dospeva brzo u CNS, te se terapijski efekat ispoljava posle 10 minuta i održava 60–90 minuta. Apomorfin je jedini DA čija se efikasnost u kontroli motornih simptoma može porediti sa levodopom, dok su ostali manje efikasni. [4,25,39]

DA deluju direktno na dopaminske receptore i imaju duže poluvreme eliminacije od levodope. [4] Brojne studije su pokazale da rana početna terapija ovim lekovima može da odloži pojavu diskinezija. [4] Međutim, kod dugoročnog praćenja nije bilo klinički značajne razlike u motornim funkcijama i problematičnim motornim komplikacijama u odnosu na izbor inicijalne terapije. Dakle, odluka o inicijalnoj terapiji nema dugoročne efekte. [17,40] Stoga se smatra da ne treba odlagati primenu levodope ukoliko motorni status to zahteva, čak ni kod mlađih osoba. Kod pojave motornih fluktuacija kod mlađih pacijenata na terapiji levodopom poželjnije je dodati DA nego povećavati dozu levodope. Ne postoje dokazi o kliničkoj superiornosti jednog DA u odnosu na ostale u pogledu podnošljivosti ili kratkoročne i dugoročne koristi, uključujući odlaganje ili sprečavanje motornih fluktuacija.

DA retko izazivaju diskinezije, ne samo zbog njihovih farmakokinetičkih osobina već i zbog toga što uglavnom imaju veći afinitet za D2 nego za D1 receptore, koji igraju glavnu ulogu u nastanku diskinezija. [17,41]

Mučnina, povraćanje, ortostatska hipotenzija, periferni edemi, glavobolja, vrtoglavica i srčane aritmije najčešći su neželjeni efekti DA. Ovi neželjeni efekti su uglavnom dozno zavisni. Upotreba DA može da prouzrokuje psihijatrijske komplikacije (poremećaj kontrole impulsa, halucinacije, sumanutosti, konfuzija, depresija, manija). U većini studija je pokazano da se halucinacije i psihoze češće javljaju kod primene DA nego kod primene levodope, posebno kod starijih i kognitivno oštećenih pacijenata. [39] Poremećaji kontrole impulsa (hiperseksualnost, kockanje, patološka kupovina, patološko jedenje, punding) i iznenadne epizode spavanja zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni pramipeksolom i ropinirolom. [39]

Inhibitori MAO-B

Postoje dva MAO izoenzima: (1) MAO-A, dominantan u crevima, metaboliše tiramin iz hrane i (2) MAO-B, prisutan u mozgu, uglavnom u glijalnim ćelijama u blizini dopaminergičkih sinapsi koje metabolišu biogene amine, uključujući dopamin. Inhibicija MAO-B povećava nivo sinaptičkog dopamina blokiranjem njegove degradacije. Inhibicija MAO-A omogućava ulazak tiramina iz hrane u cirkulaciju. Tiramin ima periferne simpatomimetske efekte i može da izazove porast krvnog pritiska, odnosno hipertenzivnu krizu, tzv. *cheese reaction*.

Trenutno su dostupne dve klase selektivnih MAO-B inhibitora: (1) ireverzibilni MAO-B inhibitori – selegilin i rasagilin i (2) noviji reverzibilni MAO-B inhibitor – safinamid. Selegilin i rasagilin se koriste u ranoj PB i kao dodatna terapija kod pacijenata sa uznapredovalom PB i motornim fluktuacijama izazvanim levodopom. Ostvaruju blagu efikasnost u kontroli motornih simptoma u poređenju sa levodopom i DA. [3] Pokazana su i neuroprotektivna dejstva rasagilina u dozi od 2mg, iako su ovi nalazi kritikovani.

Safinamid je novi reverzibilni, visokoselektivni MAO-B inhibitor odobren u Evropi i SAD kao pomoćna terapija levodopi ili DA kod pacijenata sa uznapredovalom PB i motornim fluktuacijama. [42] Pored inhibicije MAO-B kao primarnog mehanizma dejstva, safinamid u izvesnoj meri inhibira ponovno preuzimanje dopamina, smanjuje oslobađanje glutamata, blokira voltažno zavisne Na+ kanale i moduliše Ca2+ kanale, ostvaruje antagonističke efekte na nivou NMDA receptora [43–45]; nije izvesno da li i u kojoj meri ovi nedopaminergički efekti doprinose kliničkom profilu leka. U dve randomizovane, dvostruko slepe placebo kontrolisane studije faze 3 pokazano je da safinamid produžava *on* vreme bez pogoršanja diskinezija i smanjuje *off* vreme kod pacijenata sa uznapredovalom PB i motornim fluktuacijama. [46,47] Pored toga, safinamid je pokazao efikasnost u terapiji nemotornih simptoma PB poput apatije, depresije i bola. Pokazani su i potencijalni neuroprotektivni efekti u *in vitro* i *in vivo* modelima PB. [48]

Postoji nekoliko prednosti safinamida u poređenju sa rasagilinom i selegilinom. Za razliku od selegilina i rasagilina, safinamid se metaboliše u neaktivna jedinjenja koja se izlučuju prvenstveno urinom i ima duže poluvreme eliminacije (20–26h). Safinamid je blizu 1000 puta selektivniji za MAO-B nego MAO-A, u poređenju sa rasagilinom (203 puta) ili selegilinom (127 puta). Selektivnost selegilina i rasagilina za MAO-B gubi se pri većim dozama, pri čemu raste rizik od hipertenzije povezane sa tiraminom. Pored selektivnosti, safinamid se razlikuje i po svojim nedopaminergičkim efektima. [45] Diskinezije kao neželjeni efekat safinamida su prijavljene kod 14,6% pacijenata. [47] Ostali neželjeni efekti su: mučnina, glavobolja, bol u stomaku, povraćanje, pireksija, kašalj, hipertenzija, zamagljen vid, gastritis, periferni edemi, nazofaringitis, vrtoglavica, bol u leđima i tremor. [42,43]

Zonisamid

Zonisamid (ZNS) se koristi u terapiji epilepsije, migrene, neuropatskog bola, esencijalnog tremora i poremećaja kontrole impulsa. Antiparkinsona dejstva ZNS su primećena slučajno, kada je zbog epileptičkog napada dat pedesetosmogodišnjem pacijentu sa PB. Nakon što je njegova efikasnost potvrđena randomizovanim studijama, lek je 2009. godine odobren u Japanu kao dodatna terapija levodopi i drugim antiparkinsonicima kod pacijenata sa uznapredovalom formom bolesti i motornim fluktuacijama.

ZNS ima nekoliko mehanizama dejstva: inhibicija MAO-B, blokada voltažno zavisnih Na+ i voltažno zavisnih Ca2+ kanala T-tipa, povećana sinteza i oslobađanje dopamina, modulacija ekspresije receptora i neuroprotekcija. [49] Međutim, još uvek je nejasno da li je antiparkinsoni efekat ZNS posledica njegovih dopaminergičkih ili nedopaminergičkih dejstava. Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da ZNS kao dopunska terapija kod obolelih sa motornim fluktuacijama dovodi do značajnog smanjenja UPDRS III skora i dnevnog *off* vremena, bez pojave onesposobljavajućih diskinezija. [49–51] Neželjeni efekti su suva usta, apatija, opstipacija, gubitak težine, somnolencija.

Istradefilin

Skoriji dokazi sugerišu ulogu adenozinskog sistema u bazalnim ganglijama, posebno u strijatumu, u nastanku motornih komplikacija. Adenozinski A2A receptori modulišu D2 receptore u strijatumu, doprinoseći prekomernoj aktivnosti indirektnog puta i razvoju LID. [17] Istradefilin je selektivni antagonista A2A receptora odobren u Japanu i SAD, ali zbog nekonzistentnosti rezultata ne i u Evropi, kao dodatna terapija kod pacijenata sa motornim komplikacijama. Efikasnost istradefilina u terapiji motornih fluktuacija je pokazana u nekoliko randomizovanih, placebo kontrolisanih studija [52–57], a potvrđena metaanalizama. [58,59] Istradefilin je dovodio do značajnog smanjenja *off* vremena,

poboljšanja motornih funkcija i produženja on vremena bez povećanja problematičnih vršnih diskinezija. U monoterapiji istradefilin ne izaziva diskinezije, a i nema nefekta na motorne funkcije.

Amantadin

Amantadin, antagonist NMDA receptora, prvobitno je uveden u terapiju kao antivirusni lek, a naknadno je slučajno otkriveno da deluje povoljno i u PB. Rezultati neurohemijskih ispitivanja su pokazali da amantadin povećava oslobađanje dopamina, inhibira njegovo preuzimanje ili deluje direktno na dopaminske receptore. [4] Efikasnost amantadina je manja od efikasnosti levodope ili DA. Amantadin je nepodesan za monoterapiju u PB i uglavnom se koristi kao dodatna terapija koja obezbeđuje antidiskinetički efekat bez pogoršanja parkinsonizma. Amantadin je jedini odobreni i najefikasniji lek za terapiju LID. [17] U najčešće neželjene efekte amantadina, naročito kod starijih osoba, spadaju: konfuzija, halucinacije, nesanica, otoci zglobova, *livedo reticularis* i apstinencijalni sindrom prilikom nagle obustave leka. [4] Novija formulacija amantadina sa produženim oslobađanjem (ER) daje se jednom dnevno pre spavanja i odlikuje se karakterističnim farmakokinetičkim profilom: spor porast nivoa amantadina tokom noći i visoki nivoi leka u krvi ujutru, koji se održavaju i tokom dana, kada diskinezije postaju neprijatnije za pacijente. [60,61] Smanjena koncentracija leka tokom večeri i noći potencijalno smanjuje rizik od neželjenih efekata vezanih za spavanje, kao što su konfuzija i halucinacije. [17]

Hirurško lečenje motornih komplikacija

Bilateralna duboka moždana stimulacija (DBS) subtalamičkih jedara ili *globus pallidus pars interna* (GPi) efikasna je u lečenju motornih fluktuacija i diskinezija za osobe koje zadovoljavaju određene kriterijume, tj. nemaju kontraindikacije (između ostalih, izražen poremećaj posturalnosti i hoda, demenciju i depresiju). [3] Talamotomija i posteroventralna palidotomija takođe su efikasne u lečenju motornih komplikacija.

Zaključak i buduće perspektive

Kada pacijenti prvi put iskuse motorne komplikacije, još uvek postoji relativno širok „terapijski prozor" i obično je moguće pronaći dozu levodope koja kontroliše parkinsone simptome, a ne indukuje diskinezije. Sa napredovanjem bolesti, ovaj terapijski prozor se sužava. Pacijenti mogu da se kreću između *on* perioda koji su komplikovani diskinezijama i *off* perioda u kojima su akinetični sa teškim parkinsonim simptomima. Na kraju postaje nemoguće razgraničiti dozu levodope koja daje motornu korist bez indukovanja diskinezija.

Trenutne terapijske strategije za kontrolu motornih komplikacija zasnivaju se na modifikaciji farmakokinetike levodope, novijim formulacijama levodope koje omogućavaju stabilnije nivoe leka u krvi, potom na modifikaciji dopaminergičke terapije i primeni lekova koji deluju na nedopaminergičke puteve za koje se zna da imaju ulogu u patogenezi motornih komplikacija (kao što su NMDA receptori). Deceniju unazad u svetu je odobreno nekoliko novih lekova za terapiju motornih komplikacija u PB, kao što je levodopa karbidopa ER, opikapon, safinamid, zonisamid, istradefilin i amantadin ER. Uprkos optimizovanju peroralne terapije, određenim pacijentima je za kontrolu motornih komplikacija (DBS, intrajejunalna levodopa i subkutani apomorfin) potrebna invazivna terapija koja je dostupna samo u specijalizovanim centrima.

Lečenje motornih komplikacija kod pacijenata sa PB ostaje izazov, a potraga za idealnom terapijom se nastavlja. Razvoj lekova usmerenih na signalne proteine unutar strijatnih GABA-ergičkih neurona, kao i na nedopaminergičke receptore (AMPA, NMDA, adenozinske, adrenergičke, opioidne, serotonergičke) mogao bi da doprinese efikasnijem i bezbednijem lečenju motornih komplikacija.

Literatura

1. *Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003;348(14):1356–1364.*
2. *Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, Zanette G, Tamburin S. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. Parkinson's Disease 2016;1–18.*
3. *Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschs G, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostić V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schupbach, E. Tolosa, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J of Neurol 2012;20(1),5–15.*
4. *Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment Guidelines. Neurology 2001;56(5).*
5. *Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism-Chronic Treatment with L-Dopa. New England Journal of Medicine 1969;280(7):337–345.*
6. *Kaye JA, Feldman RG. The role of L-dopa holiday in the long term management of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1986;9: 1–13.*
7. *Barbato L, Stocchi F, Monge A, et al. The long-duration action of levodopa may be due to a post-synaptic effect. Clin Neuropbarmacol 1997;20:394–401.*
8. *Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. Mov Disord.2005;20(11):S11–6.*
9. *Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications- phenomenology. Mov Disord 2008;23(3):S509–14.*
10. *Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001;16:448–458.*
11. *Thanvi BR. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. Postgraduate Medical Journal. 2004;80(946),452–458.*
12. *Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. Lancet 1977;1:345–9.*
13. *Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001;16:448–58.*
14. *Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. Mov Disord 2005;20:726–33.*
15. *Stocchi F, Antonini A, Barone P, Tinazzi M, Zappia M, Onofrj M, Ruggieri S, Morgante L, Bonuccelli U, Lopiano L, Pramstaller P, Albanese A, Attar M, Posocco V, Colombo D, Abbruzzese G. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: The DEEP study. Parkinsonism Relat Disorder, 2014;20(2):204–211.*
16. *Rizos A, Martinez-Martin P, Odin P et al. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. Parkinsonism Relat. Disord. 2014; 20(11):1231–1235.*
17. *Dragašević-Mišković N, Petrović I, Stanković I, Kostić V. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2019¸20:219–230.*
18. *Fabbrini G, Defazio G, Colosimo C, Suppa A, Bloise M, Berardelli A. Onset and spread of dyskinesias and motor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:2091–2096.*
19. *Fackrell B, Carroll CB, Grosset DG, Biju Mohamed B, Reddy P, Parry M, Chaudhuri KR, Foltynie T. Noninvasive options for 'wearing-off' in Parkinson's disease: a clinical consensus from a panel of UK Parkinson's disease special. Neurodegener. Dis. Manag. 2018;8(5):349–360.*
20. *Matarazzo M, Perez-Soriano A, Stoessl AJ. Dyskinesias and levodopa therapy: why wait? J Neural Transm. 2018;125(8):1119–1130.*
21. *Radojević B, Dragašević-Mišković N, Milovanović A, Svetel M, Petrović I, Pešić M, Tomić A, Stanisavljević D, Savić M, Kostić V. Adherence to Medication among Parkinson's Disease Patients Using the Adherence to Refills and Medications Scale. International Journal of Clinical Practice. 2022, doi.org/10.1155/2022/6741280*
22. *Wang L, Xiong N, Huang J, Guo S, Liu L, Han C, et al. Protein restricted diets for ameliorating motor fuctuations in Parkinson's disease. Front Aging Neurosci. 2017;9(206):1663–4365.*
23. *Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11 th Edition.*
24. *Block G, Liss C, Reines S, et al. Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997;37:23–7.*
25. *Mittur A, Gupta S, Modi NB. Pharmacokinetics of Rytary((R)), an extended-release capsule formulation of carbidopa–levodopa. Clin Pharmacokinet. 2017;56(9):999–1014.*
26. *LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fuctuations in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31(9):1356–65.*
27. *Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, controlled, doubleblind, double-dummy study. Lancet Neurol. 2014;13(2):141–149.*
28. *Stocchi F. Prevention and treatment of motor fluctuations. Parkinsonism and Related Disorders 9 (2003) S73–S81.*
29. *Poewe W, Deuschl G, Gordin A, Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a six-months randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria. Acta Neurol Scand 2002;105(4):245–55.*
30. *Larsen JP, Siden A, Worm-Peterson J, et al. Long-term efficacy and safety of entacapone in Parkinsonian patients with motor fluctuations: a Nordic open study of 3 years duration (abs). Parkinsonism Related Disord 2001;7(Suppl.):S61.*
31. *Sagar H, Brooks D, UK-Irish Entacapone Study Group. The UK-Irish double-blind study of entacapone in Parkinson's disease. Mov Disord 2000;15(Suppl. 3):135.*
32. *Durif F, Devaux I, Pere JJ, Delumeau JC, Bourdeix I. Efficacy and tolerability of entacapone as adjunctive therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in daily medical practice: an open, multicenter study. Eur Neurol 2001; 45:111–8.*
33. *Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(8):1064–1071.*
34. *Kiss LE, Ferreira HS, Torrao L, Bonifacio MJ, Palma PN, Soares-daSilva P, Learmonth DA. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. J Med Chem 2010; 53(8):3396–3411.*
35. *Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. 2016;15(2):154–165.*
36. *Lees A, Ferreira JJ, Costa R et al. Efficacy and safety of opicapone, a new COMT-inhibitor, for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease patients: BIPARK-II study. J. Neurol. Sci.2013;333, e116.*
37. *Lees AJ, Ferreira J, Rascol O et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations. JAMA Neurol.2017;74(2):197–206.*
38. *Svetel M, Tomic A, Kresojevic N, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of opicapone for the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(3):353–360.*
39. *Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. Yale J Biol Med 2016;89(1):37–47.*
40. *Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(8):1248–1266.*
41. *Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with parkinson's disease. CNS Drugs. 2014;28(12):1155–1184.*
42. *Fabbri M, Rosa MM, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. Neurodegener Dis Manag 2015;5(6):481–496.*
43. *Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. Drug Des Devel Ther. 2016;10: 609–618.*
44. *Perez-Lloret S, Rascol O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2016; 16:245–258.*
45. *Blair HA, Dhillon S. Safinamide: a review in Parkinson's disease. CNS Drugs. 2017;31:169–176.*
46. *Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord. 2014;29(2):229–237.*
47. *Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, Kulisevsky J, Pahwa R, Poewe W, Anand R. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):216–224.*
48. *Sadeghian M, Mullali G, Pocock JM, et al. Neuroprotection by safinamide in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2016;42(5):423–435.*
49. *Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. Mov Disord. 2015;30(10):1343–1350.*
50. *Murata M, Hasegawa, K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. Neurology 68, 2007;45–50.*
51. *Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R. Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. Neurol. Clin. Neurosci. 2016;(4):10–15.*
52. *Fernandez HH. et al. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial. Parkinsonism & related disorders.2010;(16):16–20.*
53. *Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. Mov Disord 2008;23(15):2177–85.*
54. *LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). Ann Neurol 2008;63(3):295–302.*
55. *Mizuno Y, Kondo T. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013; (28):1138–1141.*
56. *Pourcher E, Fernandez HH, Stacy M, et al. Istradefylline for Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations: results of the KW-6002-US-018 study. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18(2):178–84.*
57. *Stacy M, Silver D, Mendis T, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. Neurology 2008;70(23):2233–40.*
58. *Chen W, Wang H, Wei H, Gu S, Wei H. Istradefylline, an adenosine A(2)A receptor antagonist, for patients with Parkinson's Disease: a meta-analysis. Journal of the neurological sciences. 2013;(324):21–28.*
59. *Tao Y, Liang G. Eficacy of adenosine A2A receptor antagonist istradefylline as augmentation for Parkinson's disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. Cell biochemistry and biophysics.2015; (71):57–62.*
60. *Oertel W, Eggert K, Pahwa R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). Mov Disord. 2017;32(12):1701–1709.*
61. *Sharma VD, Lyons KE, Pahwa R. Amantadine extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:665–673.*

DA LI STE ZNALI?

Fenobarbiton – od hipnotika do moćnog antiepileptičkog leka

Priredila: *Katarina Đurđević*

Priča o barbituratnoj kiselini datira još od davne 1864. godine, kada je njemački hemičar Adolf fon Bajer prvi put sintetisao. O tome kako je supstanca dobila ime postoje dvije teorije, prva da je supstancu nazvao po minhenskoj sobarici Barbari, a druga da je supstanca dobila ime za vrijeme gozbe u čast Svete Barbare. Šta mislite, koja od dvije teorije je istinita?

Emili Fišer i Jozef fon Mering su 1903. godine otkrili da je barbital veoma efikasan u indukciji sna kod pasa. Farmaceutska kuća Bajer (*Bayer*) je prepoznala potencijal lijeka i od tada je lijek počeo da se proizvodi pod imenom *Veronal*. Žašto *Veronal*? Zato što je Fon Majera efekat Veronala podsjetio na tada njemu najmirniji grad, Veronu. *Veronal* je počeo masovno da se koristi početkom XX vijeka kao hipnotik.

Fenobarbiton je prvi put sintetisan 1911. godine. Sintetisao ga je Herlajn, a 1912. godine je počeo da se prodaje od strane *Bayera* pod imenom *Luminal*.

Otkriće fenobarbitona kao antiepilepičkog leka je još jedna zanimljiva priča. Mladi klinički asistent Hauptman iz Frajburga spavao je na spratu ispod pacijenata koji su bolovali od epilepsije. Iznerviran što ga pacijenti bude kada imaju napade tokom večeri, odlučio je da im da *Luminal* kao hipnotik. Međutim, vremenom je primjetio da ne samo što bolje spava dok je dežuran, već su i epileptički napadi kod pacijenata ređi. Inspirisan svojim otkrićem, odlučio je da objavi članak 1912. godine. Hauptman je zaključio da je *Luminal* efikasniji lijek u odnosu na bromid uprkos većim dozama bromida.

Vremenom, fenobarbiton je sve više potiskivao bromid iz kliničke prakse.

Zbog Prvog svjetskog rata lijek je kao antiepileptik počeo da se primenjuje širom svijeta tek od 1920. godine. Sprovedene su brojne studije u kojima je pokazano da je većina pacijenata zadovoljnija lečenjem fenobarbitonom u odnosu na bromid prevashodno usled velike efikasnosti sa daleko manje neželjenih efekata.

Od 1940. godine pa do danas, fenobarbiton je jedan od najkorišćenijih i najmoćnijih antistatusnih lekova, ali i neizostavan deo hronične terapije mnogih bolesnika sa epilepsijom.

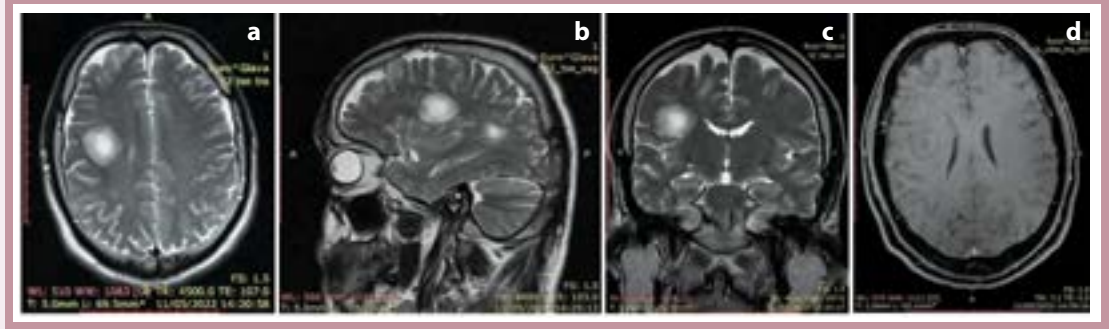
KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Pseudotumorske demijelinizacione lezije centralnog nervnog sistema

Autori: *Olivera Tamaš[1,2], Nikola Veselinović[1,2], Maja Stefanović Budimkić[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Nakon biopsije lezije, zbog sumnje na tumor, čiji je nalaz ukazao na demijelinizaciju pacijent je preveden na Kliniku za neurologiju UKCS radi daljeg ispitivanja i lečenja.
♂ 43 godine
Klinička prezentacija: dezorijentisanost, nestabilnost pri hodu, slabost leve ruke, pad levog ugla usne
Tok bolesti: subakutan
Neurološki nalaz: dezorijentisanost u vremenu, pareza n. facijalisa po centralnom tipu, levostrani piramidni deficit
Komorbiditeti: hipertenzija

Rezultati ispitivanja:
IEF likvora i seruma: normalan nalaz
Citobiohemijski nalaz likvora: limfociti 12; proteinorahija 0,59; glikorahija: 3.5 pri glikemiji 5.2
Autoantitela: negativan nalaz
At na AQP-4: negativan nalaz
Anti-MOG At: negativan nalaz
Panel za infektivne encefalitise: negativan nalaz
Panel za autoimune encefalitise: negativan nalaz
PH nalaz moždanog tkiva: demijelinizirajući proces u akutnoj fazi
MR mozga:



Legenda: a. T2W – aksijalni presek; b. T2W – sagitalni presek; c. T2W – koronarni presek; d. T1W aksijalni presek nakon aplikacije kontrasta. Balo koncentrična skleroza: uočljiva su dva jasna kruga hiper i hipointenziteta u desnom frontalnom režnju.

*IEF: izoelektrično fokusiranje likvora

(Prikazani snimci su snimci bolesnika lečenog na Klinici za neurologiju UKCS u Beogradu.)

Uvod

Demijelinizacione bolesti centralnog nervnog sistema (CNS) mogu imati široki spektar neuroradioloških prezentacija na magnetnoj rezonanci (MR) mozga. Pseudotumorske demijelinizacione lezije (PTDL) su retka i atipična manifestacija bolesti demijelinizacije CNS, koje, pogotovo ako se radi o prvom kliničkom ispoljavanju bolesti, mogu da prouzrokuju brojne diferencijalno-dijagnostičke dileme, odlaganje potvrđivanja dijagnoze, odlaganje započinjanja terapije, ali i primenu agresivnih procedura kao što

je biopsija mozga. Opisivane su kod multiple skleroze (MS), ali i kod drugih imunski posredovanih oboljenja CNS: akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM), bolesti iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD), kao i kod bolesti udruženih sa mijelin oligodendrocit glikoproteinskim (MOG) antitelima (MOGAD).

Osnovna karakteristika PTDL je da su to velike lezije koje su praćene minimalnim edemom i *mass* efektom, zbog čega liče na tumorske promene, ali za razliku od njih, nisu praćene masivnim edemom i kompresivnim efektom na okolne strukture. Zato se i zovu *pseudotumorske*. U literaturi se u ovu kategoriju svrstavaju tumefaktivne demijelinizacione lezije i Balo (Baló) koncentrična skleroza (BKS).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi neophodno je poznavanje njihove kliničke slike, neuroradiološke prezentacije, kao i diferencijalne dijagnoze i lečenja.

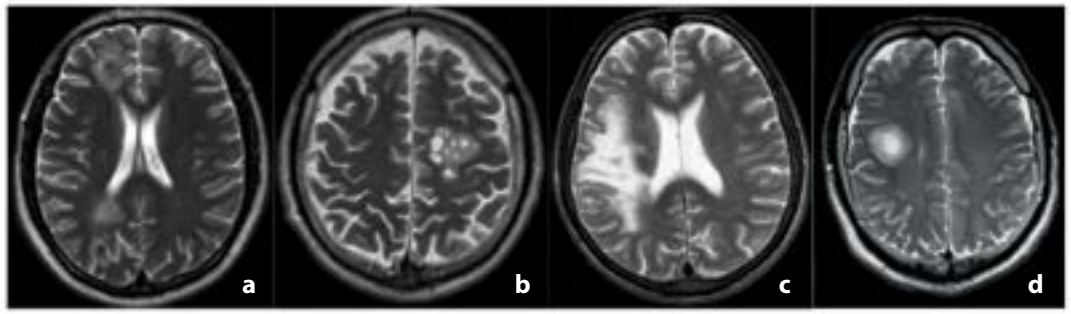
Tumefaktivne lezije

Tumefaktivna demijelinizaciona lezija (TDL) podrazumeva lezije čija je veličina dva ili više centimetara. Tumefaktivne demijelinizacione lezije nisu retka pojava, prevalencija kod bolesnika sa MS kreće se od 1,4 do 8,2%. [2,3] Nije pokazana povezanost pojave ovakvih lezija sa nekim određenim demografskim profilom pacijenata sa MS. [1,4] Neke TDL mogu da budu asimptomatske i da se otkriju sasvim slučajno tokom MR pregleda mozga. Tumefaktivne demijelinizacione lezije mogu da se jave u bilo kom delu mozga, ali su najučestalije u frontalnom i parijetalnom režnju. [2] Najčešća klinička slika je hemipareza, iako se mogu javiti i glavobolje, fokalne senzorne smetnje, poremećeno stanje svesti, kao i kortikalna simptomatologija, a sve u zavisnosti od toga koji deo mozga je zahvaćen, kolika je lezija i koliki je stepen *mass* efekta. [1,4]

Prepoznavanje MR karakteristika TDL je važno za pravilno postavljanje dijagnoze, mada i dalje postoje nerazjašnjeni slučajevi. MR karakteristike koje govore u prilog TDL su: 1. veličina lezije preko 2cm sa minimalnim okolnim edemom i 2. T2W hipointenzni obod sa *open ring* obrascem postkontrastnog pojačanja. Hipoatenuacija na CT, koja odgovara promenama na MR, javlja se kod 92% pacijenata sa TDL i kod samo 4% pacijenata sa tumorom. [5]

MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*), grupa eksperata koja se bavi karakteristikama MR u MS, predlaže četiri osnovna tipa pseudotumorskih lezija u zavisnosti od njihovog izgleda na MR: prstenaste, megacistične, infiltrativne i pseudotumorske lezije koje liče na Balo koncentričnu demijelinizaciju (Slika 1). Međutim, 14% lezija je i dalje neklasifikovano, jer ne može da se svrsta ni u jednu od navedenih kategorija. [6,7] Tumefaktivne demijelinizacione lezije se ne prebojavaju uvek kontrastom, a kada je to slučaj mogu se prezentovati različitim obrascem prebojavanja: homogeno, heterogeno, difuzno prebojavanje, u vidu *cotton ball* i zatvorenog prstena. [1,2] Najčešći vid prebojavanja kontrastom je u vidu zatvorenog prstena.

Slika 1 – Tumefaktivna demijelinizaciona lezija prema MAGNIMS kriterijumima



Legenda: a. T2W, aksijalni presek, prstenasta hiperintenzna promena u desnom frontalnom i parijeto-okcipitalnom režnju mozga. b. T2W, aksijalni presek, megacistična hiperintenzna lezija u levom frontalnom režnju mozga c. T2W, aksijalni presek, velika hiperintenzna infiltrativna lezija u parijetalnom režnju mozga d. T2W, aksijalni presek, Balo koncentrična skleroza, uočljiva su dva jasna kruga hiper i hipointenziteta u desnom frontalnom režnju mozga. Prikazani snimci su snimci bolesnika lečenih na Klinici za neurologiju UKCS u Beogradu, u periodu od 2017. do 2022. godine.

Diferencijalna dijagnoza tumefaktivnih demijelinizacionih lezija je široka i obuhvata neoplazme mozga, apscese i druge infekcije CNS, infarkt itd. (Tabela 1), zbog čega je neophodno uvek obaviti ekstenzivna ispitivanja i isključiti navedene bolesti. Kod bolesnika koji se leče imunosupresivnom terapijom treba razmotriti i pojavu progresivne multifokalne leukoencefalopatije.

Postavlja se pitanje koja druga ispitivanja ili imidžing metode mogu da budu od koristi u razlikovanju tumefaktivnih demijelinizacionih lezija od drugih nedemijelinizacionih lezija. Ovo je od naročitog značaja kada se TDL javlja izolovano. Tumefaktivne demijelinizacione lezije koje se javljaju izolovano čine 24% svih prvonastalih tumefaktivnih demijelinizacionih lezija. [4]

MR spektroskopija (MRS) se često koristi kao dopunski imidžing. MRS nalazi koji se u najvećoj meri dovode u vezu sa TDL ukazuju na povećan odnos holina i N-acetil-aspartata (NAA) i pikove glutamata/glutamina, ali ovo nisu pouzdani znaci za razlikovanje demijelinizacije i tumora. [8–10] Skorašnja studija MRS ustanovila je da povećan odnos holina i NAA govori u prilog brzorastućeg tumora a ne TDL, i tu distinkciju nije bilo moguće napraviti u slučaju spororastućeg glioma i TDL. [9] CT-PET (kompjuterizovana tomografija i pozitron emisiona tomografija) od veće je koristi u slučaju demijelinizacionih oboljenja, koja na ovoj vrsti imidžinga ispoljavaju hipometaboličku ili minimalno hipermetaboličku aktivnost, dok brzorastuće neoplazme imaju značajno veću metaboličku aktivnost. [2,11]

Tabela 1 – Diferencijalna dijagnoza cerebralnih pseudotumorskih demijelinizacionih lezija

Kategorija	Primeri
Neoplazma	Brzo- i spororastući astrocitomi Oligodendrogliomi Metastaze Limfom CNS
Infekcija	Apscesi – bakterijski, gljivični Tuberkulom Kriptokokoza Toksoplazmoza HIV Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Vaskulopatija	Infarkt Cerebralni vaskulitis (primarni ili sekundarni) Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) Genetski faktori – retinalna vaskulopatija sa cerebralnom leukoencefalopatijom i sistemskim manifestacijama (RVCL-S) usled TREX mutacija
Granulomatozna bolest	Sarkoidoza
Amiloidoza	Cerebralna amiloidna angiopatija
Bolesti vezivnog tkiva	Behčetova (*Behçet*) bolest Sistemski eritemski lupus Sjegrenov (*Sjögren*) sindrom
Indukovana upotrebom lekova	Takrolimus
Paraneoplastična	Tumor zametnih ćelija

Preuzeto iz: *Todd A. Hardya, 2019 [2].*

Biopsija potencijalno nije neophodna ukoliko nalazom MR sa relativnom sigurnošću može da se utvrdi postojanje TDL, ali se pacijent mora pratiti serijskim MR sve dok dijagnoza nije potpuno jasna. U nerazjašnjenim slučajevima preporučuje se kontrolni MR nakon četiri do šest nedelja. Kada je lezija atipična, ponekada je ipak neophodna biopsija mozga. Međutim, pogrešna dijagnoza je moguća čak i nakon biopsije, zbog čega je važno pažljivo i dugotrajno praćenje pacijenta. [2,12]

Iako je prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru moguće, njihovo prisustvo je ređe kod TDL, naročito izolovanih lezija, nego kod pacijenata koji imaju tipičnu MS, i javljaju se u 50–70% slučajeva. [4,13]

Balo (Baló) koncentrična skleroza

Balo (Baló) koncentrična skleroza (BKS) je forma pseudotumorske demijelinizacije koju odlikuju lezije u vidu koncentričnih krugova koji se sastoje od naizmeničnih delova sa demijelinizacijom i delova gde je mijelin relativno očuvan. [2,14] Dobila je ime po mađarskom patologu Jožefu Balu (*József Baló*), koji je opisao rane slučajeve, mada je više od dvadeset godina pre toga o istoj bolesti prvi pisao Oto Marburg (*Otto Marburg*). Kao što je to slučaj i kod tumefaktivne demijelinizacije, BKS može da se javi kao monofazna izolovana lezija, u kombinaciji sa MS lezijama ili kao prekursor tipične MS, kao i u već ustanovljenoj MS. Velike lezije su ređe, ali manje lezije (slične Balo lezijama) nisu tako retke u MS i mogu da budu deo BKS spektra lezija. [15]

Dijagnoza BKS je obično jasna iz nalaza MR, na kom se vide koncentrične ili lamelarne lezije (Slika 1d). Ipak, mnogim pacijentima se uprkos tome bespotrebno radi biopsija. [16] Kada se radi serija MR pregleda može se uočiti širenje lezije, odnosno nastanak novih krugova u vremenskom intervalu od nekoliko nedelja. [17,18] Hiperintenzni prsteni na T2W sekvencama MR odgovaraju oblastima gde je prisutna demijelinizacija, dok izointenzne regije predstavljaju oblasti gde je mijelin relativno očuvan. MRS ne služi za dijagnostiku, ali odnos povišenog holina i smanjenog NAA praćen lipidnim ili laktatnim pikom učestala je pojava kod BKS. [16] Kao što je to slučaj i kod TDL, i BKS ispoljava hipometaboličku aktivnost na fluorodeoksiglukoznoj pozitron emisionoj tomografiji (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography* – FDG-PET).

Kod bolesnika sa BKS prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru je ređe u poređenju sa MS (BKS = 35%, MS = 98%), zbog čega neki smatraju da BKS i MS nisu ista bolest. [2,19]

Pseudotumorske lezije u drugim demijelinizacionim bolestima

Pseudotumorske lezije ne vezuju se isključivo za MS. Ove lezije mogu da se jave i kod drugih demijelinizacionih bolesti, uključujući monofazne i relapsne bolesti kao što su ADEM, NMOSD i MOGAD. [2,20–23] Važno je da se pacijenti sa tumefaktivnim demijelinizacionim lezijama testiraju na AQP4-IgG i MOG-IgG, pošto se lečenje ovih stanja razlikuje od lečenja klinički izolovanog sindroma ili lečenja MS (Tabela 2).

Tabela 2

Kratak pregled
Većina pseudotumorskih demijelinizacionih lezija dovodi se u vezu sa multiplom sklerozom, ali mogu da se jave i u NMO spektru bolesti, pa se u slučaju PTDL preporučuje testiranje na AQP4-IgG i MOG-IgG.
Hipoksija tkiva može da bude faktor za razvoj pseudotumorskih lezija, naročito Balo koncentrične skleroze.
Pomnim kliničkim i radiološkim praćenjem kod mnogih pacijenata može da se izbegne biopsija mozga.
Ishod je najčešće dobar ukoliko dođe do oporavka nakon inicijalnog ataka.
Pacijenti koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume za MS mogu da se leče lekovima koji menjaju prirodan tok bolesti, a koje koristimo u lečenju MS.

Preuzeto iz: *Todd A. Hardya, 2019 [2].*

Lečenje

Preporuke za lečenje pseudotumorskih lezija zasnivaju se na prikazima i serijama slučaja. Kod asimptomatskih slučajeva ili pacijenata sa minimalnim simptomima razumno je čekati i pratiti bolesnika. Kada je lečenje neophodno, kortikosteroidi predstavljaju prvu terapijsku liniju, kao što je to slučaj i u klasičnoj MS. [2] Mala prospektivna studija pokazala je da terapijska izmena plazme (TIP) može da bude druga terapijska linija za pacijente koji se nisu u potpunosti oporavili ili čije se stanje pogoršalo uprkos terapiji kortikosteroidima. [24] Skorašnja retrospektivna studija pokazala je da TIP možda ipak nije efikasna u lečenju akutnih demijelinizacionih lezija tipa 3 (poput BKS). [2,25] Kortikosteroidi i TIP od samog početka mogu da se daju i simultano, ukoliko je, na primer, kod pacijenta prisutna teška onesposobljenost ili ukoliko postoji značajan *mass* efekat ili opasnost od moždane hernijacije. Ukoliko bolest napreduje i pored primene TIP, dobar terapijski efekat može se postići primenom ciklofosfamida i rituksimaba, iako ovi lekovi imaju odložen početak dejstva. Neurohirurške intervencije poput hemikranijektomije primenjuju se kod pacijenata sa naglim razvojem bolesti. [26]

Kod nekih pacijenata neophodna je dugotrajnija imunoterapija kako bi se sprečio relaps bolesti. Pacijenti koji imaju izolovane TDL a ne ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za MS mogu da se leče kao da je u pitanju klinički izolovan sindrom, pošto većina tih pacijenata neće razviti MS u kratkom do srednjem vremenskom roku. [2,27,28] Kada se kod pacijenata istovremeno javljaju TDL i tipične MS lezije, u onom obliku da zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume za MS ili imaju izolovanu demijelinizacionu leziju a potom dođe do relapsa ili MR aktivnosti bolesti, preporučuje se terapija za MS – terapija koja menja prirodan tok bolesti.

Ne postoje dokazi koji govore u prilog tome da terapija za MS može da se koristi u lečenju pseudotumorskih lezija. Sporadični prikazi slučaja sa različitim terapijskim opcijama beleže lošiji ishod, pa čak i nastanak TDL [29–31], ali to ne mora da bude razlog za njihovu potpunu obustavu. Jedini lek sa kojim je neophodan oprez u lečenju pseudotumorskih lezija je fingolimod, pošto postoje brojni slučajevi gde je došlo do nastanka tumefaktivnih lezija tokom upotrebe ili neposredno nakon obustave ovog leka [31–35]. Ukoliko je pacijent AQP4-IgG ili MOG-IgG seropozitivan, treba razmotriti hroničnu imunosupresivnu terapiju sa prednizolonom i mikofenolatom ili rituksimabom.

Veće nepoznanice postoje u pristupu lečenja pacijentima sa rekurentnim tumefaktivnim demijelinizacionim lezijama koji su AQP4-IgG ili MOG-IgG seronegativni, a ipak ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume za multiplu sklerozu. Jedna od terapijskih opcija su depletori B-limfocita poput rituksimaba i okrelizumaba, koji su efikasni u MS, a efikasni su i u lečenju drugih atipičnih demijelinizacionih bolesti. U nedostatku pouzdanih dokaza, u slučaju svakog pojedinca iz ove grupe neophodno je uzeti u obzir odnos benefita i rizika u pogledu terapije i odabrati lečenje po meri pacijenta.

Prognoza

Podaci o dugoročnoj prognozi pacijenata sa PTDL su ograničeni. Ipak, oko 50% pacijenata sa tumefaktivnom demijelinizacijom ima rezidualne deficite. [36] Smrt prouzrokovana pseudotumorskim lezijama je moguća, ali retka.

Kod većine pacijenata sa TDL dolazi do razvoja multiple skleroze (90% pacijenata tokom perioda od osam godina praćenja). [2,4] Nakon inicijelnog ataka pseudotumorske demijelinizacije prognoza može da bude bolja nego što je to slučaj kod klasične MS, sa manje relapsa i manjim stepenom onesposobljenosti. [1,2] Jedna studija beleži srednji EDSS skor od 2,4 nakon osam i 3,75 nakon 10 godina praćenja pacijenta sa tumefaktivnim demijelinizacionim lezijama u poređenju sa EDSS skorom od 4 nakon osam godina za pacijente sa klasičnom MS. [2,4] Pacijenti koji imaju izolovane tumefaktivne demijelinizacione promene imaju još bolji srednji EDSS skor, koji iznosi 1,9 nakon 8,4 godine praćenja. [2,4] Potrebna su dodatna istraživanja

kako bismo bolje razumeli ishode atipičnih oblika demijelinizacije.

Zaključak

Pseudotumorske lezije su retka manifestacija demijelinizacionih oboljenja. Tumefaktivna demijelinizacija i BKS su najbolje istražene podgrupe lezija. Oba se dovode u vezu sa multiplom sklerozom, ali mogu da se jave i u okviru drugih stanja, poput MOGAD, ADEM ili NMOSD. Ishod je povoljan ukoliko dođe do oporavka od pseudotumorske lezije, ali neophodni su novi podaci u pogledu lečenja i dugoročnog ishoda.

Literatura i preporučena literatura

1. *Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. Brain 2008; 131(Pt 7):1759–1775.*
2. *Todd A. Hardya. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. Current Opinion 2019, 1350–7540*
3. *Sanchez P, Meca-Lallana V, Barbosa A, et al. Tumefactive demyelinating lesions of 15 patients: clinico-radiological features, management and review of the literature. J Neurol Sci 2017; 381:32–38.*
4. *Balloy G, Pelletier J, Suchet L, et al., Socie´ te´ Francophone de la Sclerose en Plaques. Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in 87 patients. J Neurol 2018; 265:2251–2259.*
5. *Kim DS, Na DG, Kim KH, et al. Distinguishing tumefactive demyelinating lesions from glioma or central nervous system lymphoma: added value of unenhanced CT compared with conventional contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2009; 251:467–475.*
6. *Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al., MAGNIMS network. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: a review of reported findings. J Neurol 2008; 255:1–10.*
7. *Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, et al. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. J Neurol 2013; 260:2016–2022.*
8. *Cianfoni A, Niku S, Imbesi SG. Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:272–277.*
9. *Given CA 2nd, Stevens BS, Lee C. The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. AJR Am J Roentgenol 2004; 182:195–199.*
10. *Lu SS, Kim SJ, Kim HS, et al. Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions. AJNR Am J Neuroradiol 2014; 35:270–277.*
11. *Takenaka S, Shinoda J, Asano Y, et al. Metabolic assessment of monofocal acute inflammatory demyelination using MR spectroscopy and (11)C-methionine-, (11) C-choline-, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET. Brain Tumor Pathol 2011; 28:229–238.*
12. *Tremblay MA, Villanueva-Meyer JE, Cha S, et al. Clinical and imaging correlation in patients with pathologically confirmed tumefactive demyelinating lesions. J Neurol Sci 2017; 381:83–87.*
13. *Altintas A, Petek B, Isik N, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. Mult Scler 2012; 18:1448–1453.*
14. *Hardy TA, Miller DH. Balo's concentric sclerosis. Lancet Neurol 2014; 13:740–746.*
15. *Hardy TA, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Balo´ 's concentric sclerosis. Mult Scler 2016; 22:986–992.*
16. *Agarwal M, Ulmer JL, Klein AP, Mark LP. Why is this auntminnie a diagnostic conundrum?: a knowledge-based approach to Balo´ 's concentric sclerosis from reports of 3 cases and pooled data from 68 other patients in the literature. Curr Probl Diagn Radiol 2018; doi: 10.1067/j.cpradiol. 2017.12.008. [Epub ahead of print]*
17. *Kreft KL, Mellema SJ, Hintzen RQ. Spinal cord involvement in Balo´ 's concentric sclerosis. J Neurol Sci 2009; 279:114–117.*
18. *Takai Y,Misu T, Nishiyama S, et al. Hypoxia-like tissue injury and glial response contribute to Balo´ concentric lesion development. Neurology 2016; 87:2000–2005.*
19. *Jarius S, W€urthwein C, Behrens JR, et al. Balo's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J Neuroinflammation 2018; 15:22.*
20. *Jeong IH, Kim SH, Hyun JW, et al. Tumefactive demyelinating lesions as a first clinical event: Clinical, imaging, and follow-up observations. J Neurol Sci 2015; 358:118–124.*
21. **Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, et al. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2016; 15:967–981.*
22. *Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. Mult Scler 2016; 22:470–482.*
23. *Katsuse K, Kurihara M, Sugiyama Y, et al. Aphasic status epilepticus tumefactive left hemisphere in anti-MOG antibody associated disease. Mult Scler Relat Disord 2018; 27:91–94.*
24. *Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46:878–886.*
25. *Stork L, Ellenberger D, Beißbarth T, et al. Differences in the responses to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. JAMA Neurol 2018; 75: 428–435.*
26. *Munarriz PM, Castan˜ o-Leon AM, Martinez-Perez R, et al. Tumefactive multiple sclerosis requiring emergency craniotomy: case report and literature review. Neurocirugia (Astur) 2013; 24:220–224.*
27. *Wattamwar PR, Baheti NN, Kesavadas C, et al. Evolution and long term outcome in patients presenting with large demyelinating lesions as their first clinical event. J Neurol Sci 2010; 297:29–35.*
28. *Siri A, Carra-Dalliere C, Ayrignac X, et al. Isolated tumefactive demyelinating lesions: diagnosis and long-term evolution of 16 patients in a multicentric study. J Neurol 2015; 262:1637–1645.*
29. *Berger JR. Paradoxically aggressive multiple sclerosis in the face of natalizumab therapy. Mult Scler 2008; 14:708–710.*
30. *Brown JW, Coles AJ, Jones JL. First use of alemtuzumab in Balo's concentric sclerosis: a case report. Mult Scler 2013; 19:1673–1675.*
31. *Barton J, Hardy TA, Riminton S, et al. Tumefactive demyelination following treatment for relapsing multiple sclerosis with alemtuzumab. Neurology 2017; 88:1004–1006.*
32. *Nealon N. Severe multiple sclerosis relapse on Fingolimod. Risk management for disease-modifying treatments 1. 2011. Fifth Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 19 October 2011 to 22 October 2011.*
33. *Visser F, WattjesMP, Pouwels PJ, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. Neurology 2012; 79:2000–2003.*
34. *Pilz G, Harrer A, Wipfler P, et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. Neurology 2013; 81:1654–1658.*
35. *Giordana MT, Cavalla P, Uccelli A, et al. Overexpression of sphingosine-1-phosphate receptors on reactive astrocytes drives neuropathology of multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation. Mult Scler 2018; 24:1133–1137.*
36. *Nagappa M, Taly AB, Sinha S, et al. Tumefactive demyelination: clinical, imaging and follow-up observations in thirty-nine patients. Acta Neurol Scand 2013; 128:39–47.*

PRIKAZ SLUČAJA

Paroksizmalne diskinezije indukovane fizičkim naporom kao manifestacija GLUT1 deficijencije

Autor: *Andona Milovanović*
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Sindrom GLUT1 (glukozni transporter tip 1) deficijencije je poremećaj energetskog metabolizma mozga koji je uslovljen poremećajem transporta glukoze do ćelija mozga. [1] Glukoza je osnovni izvor energije za mozak i GLUT1 predstavlja most za prenos energije odnosno glukoze iz krvi kroz krvno-moždanu barijeru (KMB) do ćelija mozga. [2] GLUT1 je primarno eksprimiran na endotelnim ćelijama koje formiraju KMB, i ne samo što je put za glukozu da prođe KMB, već ima i drugu funkciju, a to je da ograničava ulazak glukoze u centralni nervni sistem (CNS). [3, 4]

Klinička slika koja se javlja kod pacijenata sa GLUT1 deficijencijom obično se prezentuje kao epilepsija infantilnog uzrasta, mikrocefalija, usporeno dostizanje neuroloških miljokaza rasta i razvoja i pojavom nevoljnih pokreta. [4] Pokazano je da bilo koja vrsta epileptičkog napada može da se javi kod ovih pacijenata, ali su mnogo češći generalizovani napadi u odnosu na fokalne. [5] Glavna karakteristika ovih napada je da su farmakorezistentni. [4] Kod novorođenčadi mogu da se jave kratki paroksizmalni pokreti očiju i glave [6], dok u kasnijem uzrasnom dobu bolest može se manifestuje perzistentnim neurološkim simptomima i znacima kao što su ataksija, spasticitet i distonija, koje mogu da utiču i na hod. [1] Takođe, mogu da se jave paroksizmalni nevoljni pokreti u koje spadaju paroksizmalne diskinezije indukovane fizičkim naporom. [7]

U dijagnostici GLUT1 deficijencije značajan nalaz predstavlja hipoglikorahija i niža do normalna vrednost laktata (kako bi se isključilo prisustvo mitohondrijalnih bolesti), dok su glikemija i nivo laktata u serumu normalni. Potrebno je obezbediti da pacijent pre lumbalne punkcije ne jede 4–6 sati, kao i da se izmeri vrednost glikemije pre intervencije kako bi se izbegla hiperglikemija indukovana stresom. [8] GLUT1 deficijencija je autozomno dominantno nasledna bolest, prouzrokovana mutacijom u SLC2A1 genu koji kodira za GLUT1. Opisani su slučajevi sporadičnog ispoljavanja bolesti i slučajevi sa tipičnom kliničkom slikom uz odsustvo patogene mutacije u spomenutom genu. [4, 9, 10]

Prikaz slučaja

Prikazaćemo slučaj pacijentkinje stare 31 godinu koja je došla na pregled na Kliniku za neurologiju UKCS zbog tegoba u vidu uvrtanja oba stopala prilikom hoda i nevoljnih pokreta ruku. Prve tegobe su počele u njenoj 15. godini u vidu osećaja zamora i trnjenja obe natkolenice prilikom dužeg pešačenja. Pola godine kasnije tokom pešačenja javlja se uvrtanje prvo levog, pa i desnog stopala, koje bi prestajalo nakon par minuta odmora i koje se javljalo učestalošću od dva puta mesečno. Nakon tri godine javljaju se epizode uvrtanja ruku nakon napora, koje takođe prestaju nakon odmora. Vremenom, nevoljni pokreti su bili sve većih amplituda, epizode sve učestalije i dužeg trajanja. Prema rečima pacijentkinje, provocirajući faktor za navedene epizode bio je fizički napor, dok veza sa febrilnošću, menstrualnim ciklusom ili drugim faktorima nije postojala. Tokom višegodišnjeg ispitivanja urađene su magnetna rezonanca endokranijuma, lumbalna punkcija, izoelektrično fokusiranje seruma i likvora, ultrazvuk krvnih sudova vrata i glave, elektroencefalogram, elektromioneurografija i ispitivanje na virusološke agense i autoimunske bolesti, koji su bili uredni. Primena karbamazepina i tizanidina nije dovela do smanjenja tegoba.

U toku pregleda u neurološkom nalazu uočavaju se blaga dizartrija i distonija vilice prilikom govora. Pri pregledu gornjih ekstremiteta uočava se distonija obe šake sa usporenošću pri izvođenju finih alternativnih pokreta, koja je posledica interponovanja distoničkog pokreta. Prilikom hoda bila je prisutna distonija oba stopala.

Tokom hospitalizacije utvrđeno je da bolesnica ima hipoglikorahiju (1,8 mmol/L pri glikemiji 4,4 mmol/L). Nalaz magnetne rezonance ukazivao je na lako naglašene perivaskularne prostore u dubokoj beloj masi i regiji bazalnih ganglija, dok su subarahnoidalni prostori baze i konveksiteta mozga bili prošireni. Pod sumnjom da se radi o dopa-reaktivnoj distoniji uvedena je levodopa, koja nije dovela do smanjenja tegoba i ukinuta je po pristizanju rezultata genetskih analiza, koje su pokazale prisustvo tačkaste mutacije u SLC2A1 genu (p.S324L). Pacijentkinja se nakon toga upućuje kliničkom nutricionisti radi uvođenja ketogene dijete.

Diskusija

Poremećaj transporta glukoze kroz KMB prvi put je opisan još 1991. godine, kada je De Vivo opisao dva pacijenta sa infantilnim nastankom epileptičke encefalopatije udružene sa zaostajanjem u neurološkom razvoju i mikrocefalijom. [11] Godinama kasnije se pokazalo da postoji čitav spektar kliničkog ispoljavanja ove bolesti, od permanentnih neuroloških poremećaja, do blažeg fenotipa u vidu paroksizmalnih događaja (Slika 1). [9] Težina kliničke slike je varijabilna i kreće se od blagih motornih simptoma, preko epileptičkih napada udruženih sa motornim simptomima i kognitivnom disfunkcijom, do izraženih neuroloških ispada u vidu nemogućnosti razvoja govora i poremećaja hoda uz stepen funkcionalne onesposobljenosti koji zahteva korišćenje pomagala. [12] Pokazano je da kada je u pitanju fenotip GLUT1 deficijencije postoji korelacija kliničkog ispoljavanja i uzrasta kada se javljaju prvi simptomi, odnosno da je početak tegoba u kasnijem uzrastu vezan za blažu neurološku simptomatologiju. Kod naše pacijentkinje glavna manifestacija su bile paroksizmalne diskinezije indukovane fizičkim naporom, što je opisano i kod drugih pacijenata. [13] Paroksizmalne diskinezije indukovane fizičkim naporom i epilepsija (ranije poznate kao DYT18), kao i paroksizmalna horeaoatetoza sa spasticitetom (DYT9) prepoznate su kao deo spektra GLUT1 deficijencije. [14] U diferencijalnoj dijagnozi bolesnika koji imaju paroksizmalne diskinezije moramo da uzmemo u obzir i paroksizmalne kineziogene (PKD) i nekineziogene (PNKD) diskinezije. [15] PKD su uzrokovane mutacijom u genu za prolinom bogat transmembranski protein 2 (PRRT2) i karakterišu se epizodama nevoljnih pokreta kratkog trajanja (u većini slučajeva do 2 minuta), javljaju se više puta u toku dana i izazvane su naglim pokretom, odnosno povećanjem brzine, amplitude ili snage pokreta. [16–18] Ove diskinezije reaguju na karbamazepim. PNKD se manifestuju atacima dužeg trajanja (do 12h), sa manjom učestalošću (do nekoliko puta godišnje) i trigerovane su alkoholom, kafom ili jakom emocijom, a identifikovana je kao uzrok mutacija u genu za regulator miofibrilogeneze 1 (MR-1). Klonazepam je lek izbora kod PNKD. [15]

Slika 1 – Spektar kliničkog ispoljavanja GLUT1 deficijencije

Modifikovano prema: *Gras D et al, 2013 [9].*

Za razliku od PKD i PNKD, kod GLUT1 deficijencije glavni faktori za nastanak paroksizmalnih nevoljnih pokreta su fizički napor i gladovanje, dok sa druge strane unos ugljenih hidrata i odmor dovode do povlačenja simptoma. [9] U literaturi je pokazano da mnogi pacijenti imaju neki vid kognitivnog oštećenja, ali su opisani i slučajevi sa normalnim psihomotornim razvojem i kognitivnom funkcijom. [19] Takođe je opisano da većina bolesnika ima poremećaj u vidu ataksičnog ili spastičnog hoda i čest nalaz je poremećaj govora u vidu dizartrije. Opisana je visoka učestalost epilepsije, a slab odgovor na antiepileptičku terapiju, dok je dobar odgovor odnosno smanjenje epileptičkih napada nakon uvođenja ketogene dijete visokosugestivno za GLUT1 deficijenciju. [9] Druga diferencijalna dijagnoza kod naše pacijentkinje bila je dopa-reaktivna distonija, koja je uzrokovana mutacijom u GCH1 genu, odnosno deficijencijom enzima koji učestvuje u sintezi dopamina i manifestuje se distonijom na donjim ekstremitetima koja može da progredira u generalizovanu distoniju. Dobar efekat imaju već male doze levodope. [20]

Kao što je već spomenuto, zlatni standard za terapiju koja bi kontrolisala paroksizmalne nevoljne pokrete kod GLUT1 deficijencije, ali i uticala na druge manifestacije kao što su usporen psihomotorni razvoj i epileptički napadi, je ketogena dijeta. [4] Prilikom izbacivanja ugljenih hidrata iz svakodnevne ishrane organizam se prebacuje na metabolizam odnosno stvaranje ketona iz masti. Ketoni su jedini izvor energije koji, pored glukoze, mozak može da koristi. Neželjeni efekti koji mogu da se jave su konstipacija, povišen nivo holesterola, nefrolitijaza i otežan razvoj. [9] Ukoliko se jave ovi neželjeni efekti i pacijentova komplijansa je niska, može se preći na manje restriktivnu opciju, modifikovanu Atkinsonovu dijetu. [7]

Zaključak

Raznolikost kliničkih manifestacija GLUT1 deficijencije može da otežа lekarima postavljanje dijagnoze. Udruženost epileptičkih napada sa nevoljnim pokretima treba da probudi sumnju na GLUT1 deficijenciju. Ono što može da pomogne u dijagnozi je hipoglikorahija i pozitivna mutacija u SLC2A1 genu, kao što je to bio slučaj i kod naše pacijentkinje. Pozitivan efekat ketogene dijete može da nam potvrdi dijagnozu GLUT1 deficijencije u odsustvu svih neophodnih dijagnostičkih parametara, te je imperativ njeno pravovremeno uvođenje.

Literatura

1. *Pons R, Collins A, Rotstein M, et al (2010) The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. Mov Disord, 25:275–281. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mds.22808*
2. *Koch H, Weber YG (2019) The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. Epilepsy Behav, 91:90–93. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.010*
3. *Thorens B, Mueckler M (2009) Glucose transporters in the 21st Century. Am J Physiol Metab, 298:E141–E145. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009*
4. *Klepper J, Akman C, Armeno M, et al (2020) Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia open, 5:354–365. https://doi.org/10.1002/epi4.12414*
5. *Peeraer A, Damiano JA, Bellows ST, et al (2017) Evaluation of GLUT1 variation in non-acquired focal epilepsy. Epilepsy Res, 133:54–57. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.04.007*
6. *Pearson TS, Pons R, Engelstad K, et al (2017) Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. Neurology, 88:1666–1673. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003867*
7. *Klepper J, Leiendecker B, Eltze C, Heussinger N (2016) Paroxysmal Nonepileptic Events in Glut1 Deficiency. Mov Disord Clin Pract, 3:607–610. https://doi.org/10.1002/mdc3.12387*
8. *Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg E-J, et al (2013) Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. JAMA Neurol, 70:1440–1444. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3090*
9. *Gras D, Roze E, Caillet S, et al (2014) GLUT1 deficiency syndrome: an update. Rev Neurol (Paris), 170:91–99. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.09.005*
10. *Klepper J (2013) Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. Neuropediatrics 44:235–236.*
11. *De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al (1991) Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. N Engl J Med, 325:703–709. https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251006*
12. *Brockmann K (2009) The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. Brain Dev, 31:545–552. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.008*
13. *Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al (2008) Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain, 131:1831–1844. https://doi.org/10.1093/brain/awn113*
14. *Erro R, Bhatia KP (2019) Unravelling of the paroxysmal dyskinesias. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 90:227–234. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318932*
15. *Bhatia KP (2011) Paroxysmal dyskinesias. Mov Disord, 26:1157–1165. https://doi.org/10.1002/mds.23765*
16. *Bhatia KP (2001) Familial (idiopathic) paroxysmal dyskinesias: an update. Semin Neurol, 21:69–74. https://doi.org/10.1055/s-2001-13121*
17. *Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, et al (1999) Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 patients. J Neurol, 246:120–126. https://doi.org/10.1007/s004150050318*
18. *Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al (2004) Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. Neurology, 63:2280–2287. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147298.05983.50*
19. *De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, et al (2019) Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. Brain Behav. 9:e01224. https://doi.org/10.1002/brb3.1224*
20. *Wijemanne S, Jankovic J (2015) Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. Nat Rev Neurol, 11:414–424. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.86*

REPETITORIJUM

Epilepsija i generativni život žene

Autor: *Maša Kovačević*
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Lečenje epilepsije kod žena u generativnom periodu je tema koja je uvek aktuelna, jer čak 25% obolelih pripada ovoj demografskoj grupi, dok je 0,3–0,7% trudnica, ili svaka 1/150–250, obolela od ove bolesti. Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku, u Srbiji je u periodu između 2010. i 2019. godine prosečno bilo oko 65 700 porođaja godišnje. Ako se oslonimo na te podatke, možemo da izračunamo da u Srbiji godišnje bude oko 330 porođaja kod žena sa epilepsijom. [1]

Epilepsija i reproduktivni sistem žene imaju bidirekcioni odnos koji se ogleda u uticaju epilepsije i antiepileptičke terapije na reproduktivno zdravlje, i trudnicu i plod, kao i u uticaju polnih hormona i njihovih izmena na metabolizam lekova i kontrolu epileptičkih napada. Teratogenost antiepileptičkih lekova posebno je važna tema, koja će biti detaljno obrađena u okviru ovog teksta.

Polni hormoni su neuromodulatori

Kao što je poznato, regulacija ženskog reproduktivnog sistema odvija se pomoću hipotalamo-hipofizno-gonadalne osovine. Gonade sekretuju reproduktivne hormone – estrogene, progesteron i androgene koji spadaju u grupu *neurosteroida*, molekula koji imaju sposobnost neuronalne ekscitabilnosti u centralnom nervnom sistemu. Estrogeni ostvaruju svoje dejstvo dvojakim mehanizmom. Sa jedne strane na membranskom nivou potenciraju kainatnu i kviskalatnu neurotransmisiju, dok genskim mehanizmom dovode do povećanja broja ligand-vezujućih mesta na NMDA receptorima (receptorima za N-metil D-aspartat), kao i do povećanja broja dendritskih spina bogatih NMDA receptorima. Uprkos tome, estrogeni u fiziološkim koncentracijama izvan trudnoće ne dovode do značajnog prokonvulzivnog efekta, ali njihov nagli skok može se povezati sa provokacijom napada kod bolesnica sa epilepsijom. Sa druge strane, progesteron i androgeni imaju antikonvulzivni efekat, delujući kao alosterični modifikatori GABAA (gama-aminobuterna kiselina) receptora. [2]

Fertilitet u epilepsiji je redukovan

Žene sa epilepsijom manje rađaju od zdravih žena. Podaci iz norveškog registra koji je pratio preko 25 000 trudnica i preko 40 000 porođaja u periodu između 1989. i 2011. godine pokazao je smanjen broj porođaja kod svih žena sa epilepsijom iznad 20 godina starosti. [3] Registar iz susedne Finske je pokazao da žene obolele od epilepsije imaju 10%, a muškarci čak 40% manje dece u odnosu na zdravu populaciju. [4]

Oboleli od epilepsije imaju povećanu učestalost reproduktivnih poremećaja, a neki od njih su posledica biološkog odnosa epilepsije i hipotalamo-hipofizno-gonadalne osovine. Limbički sistem, koji je često uključen u patološke mehanizme epileptogeneze, pogotovo u temporalnoj epilepsiji, čvrsto je povezan sa hipotalamusom, preko kojeg dovodi do disregulacije lučenja polnih hormona. Verovatno je zbog toga kod bolesnica sa epilepsijom temporalnog režnja pokazana posebno povećana učestalost sindroma policističnih ovarijuma i hipogonadodtropnog hipogonadizma. [5]

Polni hormoni ulaze u farmakokinetičke interakcije sa antiepileptičkim lekovima, zbog čega se dovode u vezu sa više reproduktivnih poremećaja. Induktorni antiepileptici povećavaju metabolizam polnih hormona, kao i koncentraciju steroid-vezujućeg globulina, što dovodi do smanjenja slobodne frakcije hormona u plazmi. Posledično dovode do redukcije fertiliteta i prevremene menopauze. Valproat enzimskom inhibicijom smanjuje konverziju testosterona u androstenedion, estradiol i estrogen, dok je inhibicijom metabolizma insulina direktno uključen u razvoj insulinske rezistencije i sindrom policističnih ovarijuma. Ovaj sindrom se beleži kod čak 70% bolesnica koje su na hroničnoj terapiji ovim lekom. [6] Posebno je zanimljiv farmakodinamski efekat levetiracetama, koji pri inicijalnom uvođenju leka dovodi do povećane koncentracije testosterona kod muškaraca. Kako ovaj efekat nije praćen promenama u koncentraciji LF i FSH hormona, verovatno se radi o direktnom efektu levetiracetama na sinaptički vezikularni glikoprotein 2A u gonadama. Sličan efekat nije pokazan kod žena, ali je smanjena sekrecija estrogena pokazana u *in vitro* modelima. [7]

Ipak, verovatno daleko veću ulogu u smanjenom rađanju igraju psihosocijalni faktori – stigmatizacija obolelih od epilepsije, otežano pronalaženje partnera, strah od kongenitalnih malformacija ploda uzrokovanih antiepileptičkim lekovima ili naslednosti epilepsije. Upravo zato uloga neurologa u reproduktivnom zdravlju pacijentkinja može biti presudna. Na prvom mestu je uvek razmišljati o reproduktivnoj disfunkciji, pogotovo kod pacijentkinja na terapiji induktornim lekovima ili valproatom. Neophodno je pitati pacijentkinje za postojanje iregularnih menstrualnih ciklusa, hirzuitizma, alopecije, akni i pratiti indeks telesne mase, a potom i prospektivno pratiti dužinu ciklusa. Kod pacijentkinja kod kojih postoji sumnja na sindrom policističnih ovarijuma odrediti nivo testosterona i obaviti oralni test tolerancije glukoze. Na kraju je potrebno edukovati pacijentkinju, kao i porodicu i širu zajednicu, i ohrabriti je da ostane trudna, ukoliko joj je to želja.

Značaj kontrole napada tokom trudnoće

Među najčešćim pitanjima koje pacijentkinje koje planiraju potomstvo postavljaju jeste kakvu kontrolu napada mogu očekivati u toku trudnoće i porođaja. Svi napadi nose sa sobom rizik od pada i povrede koje mogu dovesti do rupture fetalnih membrana ili abrupcije placente, te posledično i do infekcije, prevremenog porođaja ili čak smrti ploda. Poseban rizik nose bilateralni motorni napadi, pogotovo bilateralni motorni epileptički status, jer mogu dovesti do hipoksije i acidoze trudnice i ploda, usporenja srčane frekvencije i intrakranijalnog krvarenja ploda, spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja. Kod dece čije majke su imale više od 10 bilateralnih motornih napada u toku trudnoće pokazan je i niži koeficijent inteligencije. [8] Podaci iz najvećeg međunarodnog registra trudnoće u epilepsiji, EURAP-a (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*), pokazuju da oko 67% trudnica sa epilepsijom nema napade tokom trajanja trudnoće (73,6% onih sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom i 59,9% onih sa fokalnom epilepsijom), 18% pacijentkinja ima napade ali nema bilateralne motorne napade, dok 15% ima i bilateralne motorne napade. Kontrola napada i tok epilepsije pre početka trudnoće (pogotovo u poslednjih 9–12 meseci) najbolji su prediktor pojave napada u njenom toku. Naime, manje od 20% bolesnica u dugogodišnjoj remisiji ima napade u toku trudnoće, dok manje od 10% njih ima bilateralne motorne napade. [9]

Epileptički status, pogotovo bilateralni motorni status, nosi veliki rizik po majku, a povezan je i sa smrtnošću ploda od blizu 50%. Na sreću, pojava epileptičkog statusa u toku trudnoće je u padu zahvaljujući optimizaciji hronične antiepileptičke terapije i upotrebi novijih lekova, tako da je njegova učestalost pala sa 1,8% na 0,6% u periodu od 2006. do 2013. godine. [10]

Posebnu pažnju zahtevaju napadi tokom porođaja. Prema podacima iz EURAP-a javljaju se kod oko 3% porođaja, među kojima se kod preko 3/4 trudnica javljalo i tokom trudnoće. To znači da se napadi tokom porođaja u najvećem broju slučajeva verovatno mogu predvideti. Zbog toga je sa akušerskim timom neophodno proaktivno napraviti plan za akutno lečenje napada benzodijazepinima, kao i razmotriti sprovođenje porođaja carskim rezom kod bolesnica sa najvećim rizikom (onima sa nekontrolisanim bilateralnim motornim napadima ili napadima koji se javljaju više puta nedeljno uprkos optimizaciji hronične terapije). [11]

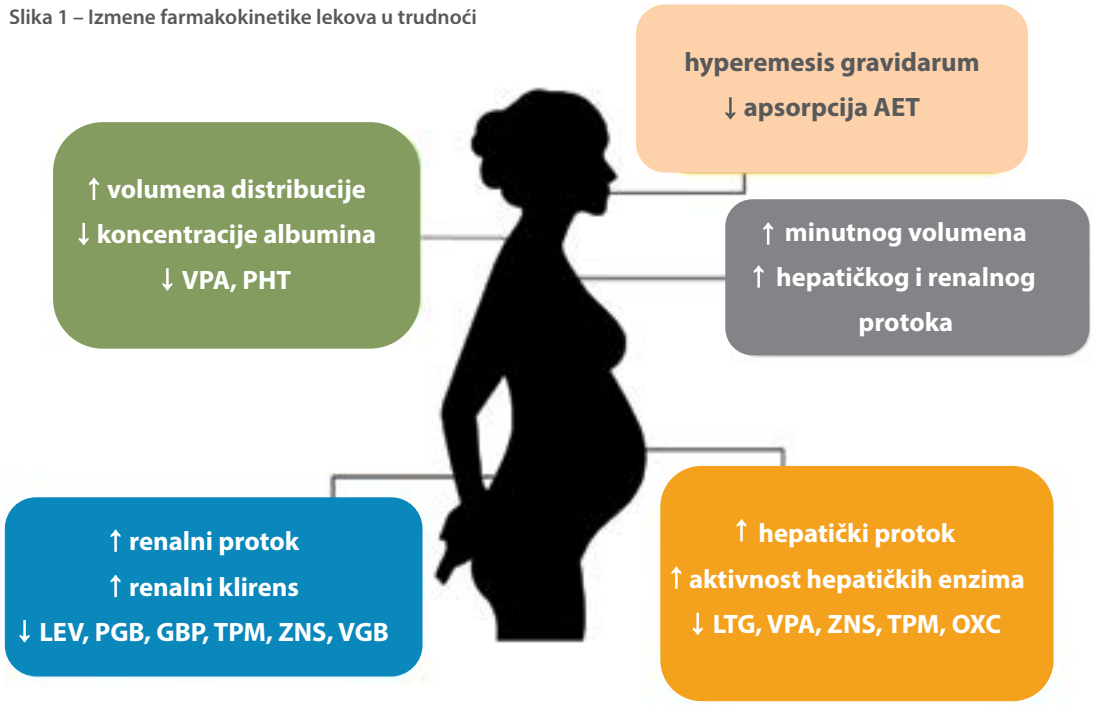
Kod većine bolesnica, kako je i ranije pomenuto, dobra kontrola napada pre trudnoće dobar je prediktor dobre kontrole napada i u njenom toku. Oko 60% bolesnica nema promene u učestalosti napada u toku trudnoće, dok oko 25% ima manje napada tokom trudnoće nego pre nje, verovatno usled antiepileptičkog efekta progesterona. Međutim, kod malog udela trudnica, oko 15%, dolazi do pogoršanja kontrole

napada. Ovaj fenomen se delimično može objasniti sniženjem neuronskog praga ekscitabilnosti usled fiziološkog porasta estrogena tokom trudnoće, međutim, verovatno je ovaj mehanizam od manjeg značaja. U maloj studiji u kojoj je praćeno 136 trudnoća kod 122 pacijentkinje sa epilepsijom pokazana je slaba komplijansa kod čak 68% trudnica koje su imale pogoršanje kontrole napada u toku trudnoće, najčešće usled straha od teratogenosti lekova. Nedovoljna koncentracija leka u plazmi pokazana je kod 47% pacijentkinja, najčešće usled neodgovarajuće komplijanse, ali u manjoj meri usled izmene kinetike lekova u toku trudnoće. [12]

Izmene farmakokinetike tokom trudnoće uslovljene su fiziološkim mehanizmima neophodnim za održavanje trudnoće, ali i patološkim stanjima koja nastaju kao njena posledica (Slika 1). Tako, na primer, usled *hyperemesis gravidarum* dolazi do smanjene apsorpcije svih antiepileptičkih lekova sa oralnom primenom. Na smanjenje koncentracije lekova u plazmi utiče i povećanje volumena distribucije usled porasta ukupne zapremine plazme, kao i njihov ubrzan metabolizam i eliminacija. Porast minutnog volumena dovodi do povećanog renalnog protoka i klirensa svih lekova, dok smanjenje koncentracije albumina povećava klirens lekova koji se u velikoj meri vezuju za albumine plazme. Hepatički metabolizam je povećan usled povećanog protoka kao i indukcije hepatičkih enzima gestacionim hormonima. Zbog toga su izmenama koncentracije u plazmi tokom trudnoće podložni svi lekovi, ali među antiepileptičkim lekovima najdramatičnije farmakokinetske promene trpi lamotrigin. Izmena koncentracije lamotrigina je specifično uslovljena indukcijom glukuronidaze od strane etinil estradiola, što za posledicu ima neophodno povećanje doze leka počevši od drugog trimestra, a u cilju izbegavanja probojnih napada. Kako po porođaju koncentracije polnih hormona brzo padaju, neophodno je smanjenje doze leka na prekoncepcijsku dozu u prvim postpartalnim danima. [13]

Žene sa epilepsijom, kao i njihov plod, imaju češće komplikacije tokom trudnoće i porođaja

Slika 1 – Izmene farmakokinetike lekova u trudnoći



AET – antiepileptička terapija; VPA – valproat; PHT – fenitoin; LEV – levetiracetam; PGB – pregabalin; GBP – gabapentin; TPM – topiramat; ZNS – zonisamid; VGB – vigabatrin; LTG – lamotrigin; OXC – okskarbazepin.
Adaptirano prema: *Stephen, 2019 [49].*

u odnosu na zdrave trudnice. Velikom metaanalizom koja je analizirala blizu 30 000 trudnoća kod žena sa epilepsijom pokazana je češća pojava spontanih pobačaja, krvarenja tokom i neposredno nakon trudnoće, intrauterine restrikcije rasta i hipertenzivnih poremećaja, kao i češća potreba za indukcijom porođaja ili carskim rezom. [14] Oko 5% smrtnih ishoda tokom trudnoće povezano je sa epilepsijom, a od njih čak 2/3 čini SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). Među preminulim trudnicama preko polovina je imala slabo kontrolisane napade (11/19) ili nije uzimala terapiju od početka trudnoće ili ju je tokom trudnoće obustavila (6/19), imala neadekvatno lečene klastere napada (4/19) ili pretrpela aspiraciju ili asfiksiju tokom napada (10/19), što jasno upućuje na činjenicu da je glavni faktor rizika za smrt trudnice sa epilepsijom loša kontrola napada. [15] Rizik od smrtnog ishoda tokom porođaja je čak 11 puta veći kod trudnica sa epilepsijom u odnosu na zdravu populaciju. Među uzrocima smrti, sem akušerskih komplikacija koje su češće u ovoj populaciji kako je ranije pominjano, izdvajaju se i epileptički status, komplikacije napada, kao i SUDEP. [16]

Prokletstvo antiepileptičkih lekova

Optimalna kontrola epileptičkih napada jeste presudna za život i zdravlje, kako trudnice sa epilepsijom, tako i njenog ploda. Sa druge strane, antiepileptička terapija, ipak, nosi teratogeni rizik. Međutim, uz adekvatno praćenje i mere za minimalizaciju rizika, velika većina trudnica sa epilepsijom ima trudnoću bez komplikacija i rodi zdravo dete. Zbog toga je dobro razumevanje faktora rizika od velike važnosti za svakog neurologa koji leči ove pacijentkinje.

Podaci iz velikih registara trudnica sa epilepsijom nam govore da su kongenitalne malformacije oko dva puta češće kod dece majki sa epilepsijom u odnosu na decu majki iz opšte populacije. Metaanaliza 10 studija koje su analizirale učestalost kongenitalnih malformacija ploda kod majki sa epilepsijom pokazala je povećan rizik isključivo kod majki na antiepileptičkoj terapiji, dok su nelečene bolesnice imale isti rizik kao i žene u opštoj populaciji. Time je nedvosmisleno pokazano da je povećan rizik posledica teratogenog efekta antiepileptičkih lekova, a ne same bolesti i njenih komorbiditeta. [17]

Ipak, svega 3,7% opisanih kongenitalnih malformacija se povezuje sa antiepileptičkim lekovima. Mnogi lekovi imaju teratogeni efekat, ali malo koji privlače toliku pažnju kao antiepileptici. Razlog za ovo leži u neophodnosti redovne primene antiepileptičkih lekova, dok se većina drugih lekova može u potpunosti isključiti u toku trudnoće ili barem zameniti lekovima sa manjim teratogenim rizikom. Štaviše, teratogenost se ne ispoljava kod svih osoba. Osobe osetljive na teratogenezu su nosioci genskih polimorfizama koji antiepileptičkim lekovima omogućavaju štetan uticaj na mehanizme ključne za odvijanje zdrave trudnoće, kao što je na primer metabolizam folata. To znači da je manje od 10% žena pod velikim rizikom za pojavu kongenitalnih malformacija ploda uzrokovanih antiepilepticima, dok je preko 90% potpuno bez rizika. Nažalost, većina ovih mehanizama je i dalje nepoznata, te ne postoji način da se osetljive osobe prekoncepcijski identifikuju. Međutim, dobar ishod prve trudnoće uprkos primeni terapije dobar je pozitivni prediktor dobrog ishoda i u narednim trudnoćama, jer kod pacijentkinje verovatno ne postoji preosetljivost na antiepilepticima posredovanu teratogenezu. [18]

Među pretpostavljenim mehanizmima teratogeneze usled primene antiepileptika je poremećaj metabolizma i antagonizam folnoj kiselini, indukcija apoptoze, oksidativni stres i receptorski posredovan uticaj na proliferaciju, migraciju i diferenciju neurona, kao i sinaptogenezu. Kako se radi o neurotropnim lekovima, kao i s obzirom na dužinu njegovog intrauterinog razvoja, centralni nervni sistem je posebno osetljiv na njihov teratogeni efekat. Uz to, razvoj hematoencefalne barijere završava se tek po rođenju, zbog čega je mozak ploda ostavljen gotovo u potpunosti nezaštićen od njihovog toksičnog dejstva tokom intrauterinog razvoja. [19]

Termin *malformacije* se odnosi na fizičke defekte koji ugrožavaju život ili funkciju organa ili dela tela. Formiraju se u prva tri meseca života u toku organogeneze. To znači da će većina nastati pre

nego što pacijentkinja uopšte sazna da je trudna, zbog čega je optimizaciju terapije, kao i primenu folne kiseline, neophodno započeti pre začeća, a trudnoću unapred planirati. Najčešće malformacije koje se dovode u vezu sa antiepileptičkim lekovima prikazane su u Tabeli 1. Kako je većinu malformacija moguće otkriti tokom intrauterinog razvoja, pažljivo ultrazvučno praćenje od velike je koristi kako za planiranje hirurških korekcija po rođenju, tako i za razmatranje prekida trudnoće. [20]

Tabela 1 – Učestalost kongenitalnih malformacija kod zdravih trudnica i trudnica sa epilepsijom

Malformacija	Opšta populacija (%)	Deca žena sa epilepsijom (%)
Rascepi neuralne cevi – anencefalija, spina bifida	0,06	1–3,8
Rascep nepca i usta	0,15	1,4
Srčani poremećaji – atrijalni i ventrikularni septalni defekt	0,5	1,5–2
Urogenitalne malformacije	0,7	1,7

Adaptirano prema: *Arpino et al, 2000 [18].*

Efekat teratogenih lekova nije ograničen na anatomske malformacije na koje najčešće mislimo kada govorimo o teratogenezi, već se pod njihovim uticajem razvijaju i anomalije i kognitivni i neurorazvojni poremećaji. *Anomalije* su dizmorfizmi koji ne predstavljaju opasnost po zdravlje, ali koji mogu nastati tokom čitave trudnoće. Daleko su češći od malformacija i mogu se očekivati kod čak i do 20% trudnoća, u zavisnosti od primenjenog leka. Za razliku od malformacija, gotovo ih je nemoguće detektovati u toku trudnoće, ali se očekuje njihovo spontano ublažavanje tokom odrastanja. Skup tipičnih dizmorfizama koji se povezuju sa određenim antiepileptičkim lekovima često je označavan kao *fetalni antikonvulzivni sindrom*. Za primenu valproata se vezuju razmaknute obrve, infraorbitalne brazde, hipertelorizam, mali i širok nos, tanka gornja usna i zaravnjen filtrum. Kod primene karbamazepina opisana su deca koja imaju izgled lutke sa punim obrazima, mikrognatijom i izvrnutom donjom usnom. [21]

Kognitivna teratogeneza privlači sve više pažnje tokom poslednjih decenija i najviše se povezuje sa primenom valproata za koji je pokazana dozno zavisna redukcija količnika inteligencije u odnosu na majku čak i do 7–10 poena. Osim toga, deca koja su tokom gestacije bila izložena valproatu imala su slabija postignuća u domenima verbalne i neverbalne memorije, jezičkih i egzekutivnih funkcija. Efekat je ublažen primenom folata tokom trudnoće, ali se uprkos tome održavao. [22] Valproat je povezan i sa 3–5 puta povećanim rizikom od autizma, poremećaja iz autističnog spektra i ADHD (*attention deficit hyperactive disorder*). Štaviše, izraženi facijalni dizmorfizmi su pozitivan prediktor dijagnoze nekog od poremećaja učenja. Dojenje i primena folata su pokazali protektivan efekat. [23–25] Osim valproata, sa pojavom autizma ili dispraksije povezuju se i okskarbazepin, lamotrigin u monoterapiji i kombinacija lamotrigina i valproata, sa kojom je rizik bio najveći. [26]

Multipli faktori utiču na rizik od teratogeneze i svaki od njih treba zasebno razmotriti radi odabira optimalne strategije njegovog umanjenja. Na prvom mestu treba razmotriti odabir antiepileptičkog leka, jer nisu svi lekovi povezani sa istim teratogenim rizikom. Podaci iz velikih registara trudnica sa epilepsijom, poput ranije spomenutog EURAP-a, ali i NAAPR-a (*North American Antiepielptic Drug Pregnancy Registry*), *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, kao i *International Lamotrigine Pregnancy Registry*, izdvajaju lamotrigin i levatiracetam kao lekove sa daleko najmanjim rizikom teratogeneze (Tabela 2). [27–29]

Štaviše, longitudinalno praćenje učestalosti kongenitalnih malformacija ploda u EURAP-u pokazuje trend pada koji prati povećanu upotrebu ova dva antiepileptička leka. [30] Izuzev odabira samog leka, treba uzeti u obzir i dozu leka, kao i kombinacije lekova koji imaju nepovoljan bezbednosni profil. Tako se kombinacija lamotrigina i valproata osim sa izuzetnom efikasnošću, povezuje i sa značajnim povećanjem

Tabela 2 – Učestalost kongenitalnih malformacija povezanih sa prenatalnom izloženošću antiepileptičkim lekovima u različitim registrima trudnica sa epilepsijom

	EURAP [27]	NAAPR [28]	UK Epilepsy and Pegnancy Register [29]
Karbamazepin	5,5% (107/1957)	3,0% (31/1033)	2,6% (43/1657)
Lamotrigin	2,9% (74/2514)	2,0% (31/1562)	2,3% (49/2098)
Levetiracetam	2,8% (17/599)	2,4% (11/450)	0,7% (2/304)
Okskarbazepin	3,0% (10/333)	2,2% (4/182)	Nema podataka
Fenobarbiton	6,5% (19/294)	5,5% (11/199)	Nema podataka
Fenitoin	6,4% (8/125)	2,9% (12/416)	3,7% (3/82)
Topiramat	3,9% (6/152)	4,2% (15/359)	4,3% (3/70)
Valproat	10,3% (142/1381)	9,3% (30/323)	6,7% (82/1220)

EURAP – *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*; NAAPR – *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry.*

teratogenosti, te ih je potrebno izbeći u svim situacijama u kojima nisu neophodne. [31,32] Ipak, analiza iz NAARP registra baca sumnju na nekada univerzalno prihvaćen stav da politerapija sama po sebi nosi povećan teratogeni rizik. Naime, autori su pokazali da kombinacija karbamazepina i lamotrigina sa bilo kojim drugim lekom sem valproata ne menja rizik u odnosu na monoterapijsku primenu ovih lekova. Zbog toga je razumno dati prednost nekim politerapijskim opcijama, kao npr. lamotriginu i levetiracetamu u lečenju idiopatskih generalizovanih epilepsija u odnosu na monoterapiju valproatom. [33]

VNS kao dobra alternativa

Za lečenje farmakorezistentne epilepsije terapijska mogućnost je i primena stimulatora nervusa vagusa (VNS). Iako on nije supstitucija za antiepileptičke lekove, kod nekih bolesnica on može da omogući redukciju doze lekova ili isključivanje lekova sa visokim teratogenim rizikom iz terapije. Kombinovanjem podataka iz EURAP-a, britanskog i australijskog registra epilepsije i trudnoće, identifikovano je 26 trudnoća kod 25 trudnica sa epilepsijom. Kod jedne od 26 trudnoća utvrđena je kongenitalna malformacija ploda, međutim, u pitanju je bila majka na politerapiji sa 4 antiepileptička leka koji su verovatno imali veći značaj u teratogenezi od VNS. [34]

Obavezno dati folnu kiselinu, dok je vitamin K nepotreban

Brojni antiepileptički lekovi utiču na metabolizam folata, i time, barem delimično, ostvaruju svoj teratogeni efekat. Lekovi sa induktornim efektom na enzime citohrom P450 sistema, kao što su fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon i felbamat redukuju koncentracije folata povećanjem njegovog metabolizma. Valproat deluje kao inhibitor folatnih receptora, kao i enzima uključenih u metabolisanje folne kiseline u njene aktivne metabolite, kao što je glutamil formil transferaza. Za posledicu ovaj mehanizam ima smanjenje koncentracije folata kako u placentalnom krvotoku, tako i njegovo preuzimanje od strane fetalnog centralnog nervnog sistema. Štaviše, valproat i u nešto većoj meri kombinacija valproata sa lamotriginom, dovodi do povećanog nivoa homocisteina i sniženog nivoa folata u krvi majke, pogotovo kod žena sa polimorfizmom metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR), što je povezano sa povišenim teratogenim rizikom. Zbog toga suplementacija folata peri i postkoncepcijski kod žena sa epilepsijom ima ključnu ulogu u sprečavanju nastanka kongenitalnih malformacija, pogotovo defekta neuralne cevi. Međutim, doza koja je neophodna za suplementaciju u ovom slučaju nije jasno definisana. S obzirom na smanjenje koncentracije dostupnog folata i njegovih aktivnih metabolita pod dejstvom antiepileptičkih lekova, verovatno je da je doza od 400 µg koja se preporučuje zdravim ženama nedovoljna. Sa druge strane, suficit folata, pogotovo ukoliko je udružen sa deficitom vitamina B12, može čak da poveća rizik od nastanka deficita neural-

ne cevi, rascepa usne i nepca i autizma. Zbog toga, neke zemlje preporučuju veće doze folne kiseline trudnicama sa epilepsijom (između 1 mg i 5 mg), uz izbegavanje hrane fortifikovane folnom kiselinom i obavezno određivanje nivoa vitamina B12. Skrining za genetske polimorfizme enzima uključenih u metabolizam folata, kao što je MTHFR, ima smisla kod žena koje su rodile barem jedno dete sa defektom neuralne cevi ili nekim od lica. [35] Ono što jeste poznato je da je preko polovina trudnoća kod žena sa epilepsijom neplanirano, te je uvođenje folne kiseline neophodno kod svake žene koja planira trudnoću, a možda i kod svake žene u generativnom periodu, s obzirom na to da je oko 1/4 neplaniranih trudnoća kod ovih bolesnica posledica neuspešne kontracepcije. [36]

Upotreba induktornih lekova tokom trudnoće ranije je dovođena u vezu sa poremećajem metabolizma vitamina K i posledično povećanim rizikom od neonatalnog krvarenja. Međutim, kako novije studije nisu pokazale povećan rizik od neonatalnog krvarenja kod majki na induktornoj terapiji kada su deca na rođenju primala suplementaciju vitaminom K, aktuelne preporuke su da suplementacija vitaminom K u trećem trimestru nije neophodna. [37,38]

Neophodno je pomno pratiti trudnoću

Svim trudnicama na antiepileptičkoj terapiji savetuje se blisko praćenje trudnoće. Neophodno je obavljanje anatomskog ultrazvučnog pregleda najranije u 16, a obično između 18. i 20. gestacijske nedelje radi blagovremenog donošenja odluke o prekidu trudnoće ukoliko bi se otkrile teške malformacije. Ovaj pregled ima senzitivnost od preko 95% za defekte neuralne cevi, međutim, kako je njegova osetljivost za srčane anomalije svega oko 30%, savetuje se i dopunska fetalna ehokardiografija u 24. nedelji. Anatomski prenatalni ultrazvučni pregled ima relativno malu osetljivost za deformitete stopala kao i rascepe lica (15–20%), te je o riziku za ovaj dijagnostički propust neophodno informisati bolesnicu. [39,40]

Majke sa epilepsijom mogu da doje

Majčino mleko je optimalna hrana za ljudsko odojče i dojenje nosi brojne zdravstvene benefite za majku i dete. [41] Zbog toga je preporuka Svetske zdravstvene organizacije da dojenje bude jedina ishrana odojčeta do uzrasta od 6 meseci, a nastavak dojenja uz nemlečnu ishranu savetuje se do navršene 2. godine života. [42] Međutim, čest uzrok za brigu pacijentkinja kao i njihovih lekara jeste produžena ekspozicija odojčeta antiepileptičkoj terapiji, dok noćno nespavanje kao i neredovna primena antiepileptičkih lekova povećavaju rizik od pojave napada.

Da bi antiepileptički lek imao negativan uticaj na odojče on mora putem majčinog mleka da dospe u sistemsku cirkulaciju odojčeta u dovoljno visokoj koncentraciji da ostvari farmakološki efekat. Ključni faktori koji determinišu količinu leka koji dospe do odojčeta su koncentracije leka u majčinoj plazmi u vreme podoja, koncentracija leka u majčinom mleku, kao i količina mleka koje odojče unese. Antiepileptički lekovi prelaze iz plazme u majčino mleko spontanom difuzijom kroz lipidnu membranu u smeru negativnog gradijenta svoje koncentracije. To znači da su lekovi koji se koncentrišu u majčinom mleku mali liposolubilni molekuli koji nisu vezani za proteine plazme, kao i da svoju maksimalnu koncentraciju prvo dostižu u plazmi, a tek zatim u mleku. Isto važi i za eliminaciju leka. Osim koncentracije leka u mleku, na koncentracije leka u plazmi odojčeta utiču i njegova apsorpcija u telu odojčeta, kao i kapacitet odojčetovog hepatičkog metabolizma i renalne eliminacije da lek inaktiviše ili eliminiše. [43]

Priručnik za farmakoterapiju dojilja pod nazivom *Medications and Mother's Milk Hejla* i autora (*Hale et al.*) klasifikuje sve lekove u jednu od pet kategorija (L1-L5), od „najbezbednijih" do „kontraindikovanih". Prema njemu, moguće je klasifikovati gotovo sve antiepileptike u jednu od tri kategorije: L2 – bezbedni, L3 – umereno bezbedni, L4 – moguće štetni. Jedini antiepileptik klasifikovan kao L5 – kontraindikovan, je felbamat, zbog nepoznate farmakokinetike u telu odojčeta i velikog rizika od pojave aplastične anemije. [44] Pregled farmakokinetike i bezbednosti antiepileptika u toku dojenja dat je u Tabeli 3.

Povoljan uticaj dojenja na kognitivni razvoj dece opravdava sve razmatrane rizike skopčane sa prolongiranom ekspozicijom odojčeta antiepileptičkom leku. NEAD studija je pokazala sveukupno više skorove koeficijenta inteligencije kod dojene dece, međutim, kada su posebno analizirana odojčad sa prenatalnom ekspozicijom valproatu i karbamazepinu povoljan efekat dojenja bio je izraženiji, dok se pri primeni drugih antiepileptika gubio. [45]

Tabela 3 – Bezbednost antiepileptičkih lekova u toku dojenja

Lek	Vezivanje za proteine	M/P	Koncentracija u plazmi odojčeta	Neželjeni efekti	Kat.
Fenitoin	↑↑	0,1–0,6	↓↓	Samo kod PT	L2
Valproat	↑↑	00,1–0,3	↓↓	NP – pratiti zbog hepatotoksičnosti	L2
Karbamazepin	↑	0,2–0,7	↓	Pratiti zbog neonatalne žutice, ↑ transaminaze	L2
Lamotrigin	↓	0,1–1,4	↑↓	Trombocitoza, ospa	L3
Okskarbazepin	↓	0,5	↓	NP	L3
Levetiracetam	↓↓	0,8–1,6	↓	NP	L3
Topiramat	↓↓	0,7–1,1	↓	SN	L3
Gabapentin	↓↓	0,5–2,0	↓	NP	L3
Pregabalin	↓↓	1,0	↓	NP	L3
Vigabatrin	↓↓	0,04–0,2	↓↓	NP	L3
Tiagabin	↑↑			NP	L3
Fenobarbiton	↓	0,3–0,5	↑	Sedacija, SN	L4
Primidon	↓	0,7	↑	Sedacija, SN	L4
Diazepam	↑↑	0,2–2,8	↑	Sedacija, SN	L4
Midazolam	↑↑			Sedacija, SN	L4
Klobazam	↑↑	0,1–0,4		NP	L4
Klonazepam	↑↑	0,3	↑	Sedacija, SN	L4
Etosuksimid	↓	0,8–1,0	↑	Sedacija, SN, razdražljivost	L4
Zonisamid	↓	0,7–0,9	↑	NP	L4
Felbamat				Rizik od aplastične anemije	L5

M/P – odnos koncentracije leka u mleku i plazmi majke; PT – politerapija, NP – nisu prijavljeni, R – retki, SN – slabo napredovanje.

Trudnoću kod pacijentkinja sa epilepsijom obavezno planirati

Planiranje trudnoće je od presudne važnosti za povoljan ishod kako po majku, tako i po dete. Odgovarajuće prekoncepcijsko savetovanje i optimizacija antiepileptičke terapije povezani su sa redukcijom učestalosti kako kongenitalnih malformacija ploda, tako i akušerskih komplikacija. [46,47] U Tabeli 4 je prikazan odgovarajući klinički postupak kod žena sa epilepsijom u reproduktivnom periodu od postavljanja dijagnoze do trudnoće i dojenja. Ipak, oko 65% trudnoća kod žena sa epilepsijom nije planirano, dok je čak 78% bolesnica imalo barem jednu neplaniranu trudnoću. Čak 25% neplaniranih trudnoća je nastalo usled kontracepcijskog neuspeha, koji se kod žena sa epilepsijom javlja višestruko češće u odnosu na opštu populaciju. Pri primeni oralne kontracepcije, očekivana učestalost neuspeha u zdravoj populaciji je 1%. Kod obolelih od epilepsije ona varira od tri do 6%, u zavisnosti od primenjene antiepileptičke terapije, što njenu efikasnost u ovoj populaciji čini jedva većom od metode prekinutog odnosa. Kako je poznato da između antiepileptičkih lekova i polnih hormona postoje dvosmerne interakcije, nije iznenađujuće da antiepileptička terapija može da ima nepovoljan uticaj na hormonsku kontracepciju, kao i obrnuto, što je neophodno uzeti u obzir pri odabiru kontraceptivnog metoda (Tabela 5). [36] Lekovi sa induktornim efektom povećavaju metabolizam oralne

Tabela 4 – Klinički pristup lečenju žene sa epilepsijom u generativnom periodu

Pri postavljanju dijagnoze
1. Detaljna anamneza o svim tipovima napada, učestalost napada, faktorima rizika, porodična i perinatalna anamneza, reproduktivna anamneza (menarha, trajanje ciklusa, ranije trudnoće i porođaji itd.)
2. Diferencijalna dijagnoza paroksizmalnih događaja
3. Dopunska epileptološka ispitivanja (EEG i MR mozga)
4. Razmotriti video-EEG monitoring u atipičnim slučajevima (diferencijalna dijagnoza)
5. Uvesti antiepileptički lek sa niskim teratogenim rizikom
6. Informisati pacijentkinju o teratogenom riziku uvedenog leka
7. Informisati pacijentkinju o rizicima nekontrolisane epilepsije u trudnoći i neophodnosti dobre komplijanse
8. Uvesti folnu kiselinu 400 µg–5 mg dnevno
9. Informisati pacijentkinju o potrebi za planiranjem trudnoće i savetovati primenu kontracepcije
Više od jedne godine pre koncepcije
1. Video-EEG monitoring kod farmakorezistentne epilepsije
2. Prehirurška evaluacija farmakorezistentne fokalne epilepsije
3. Korekcija terapije u slučaju: a. upotrebe leka sa velikim teratogenim rizikom (valproat, topiramat, fenobarbiton) b. upotrebe leka sa nedovoljno informacija o teratogenom riziku (lakozamid, perampanel, pregabalin) c. loše kontrolisane epilepsije
4. Razmotriti ukidanje terapije kod pacijentkinja koje su bez napada duže od 2–4 godine
5. Razmotriti redukciju doze kod pacijentkinja sa dobro kontrolisanim napadima
6. Informisati pacijentkinju o odnosu rizika i benefita od antiepileptičke terapije tokom trudnoće (naglasiti veliki rizik od nekontrolisanih napada po majku i plod)
7. Informisati pacijentkinju o prednostima redukcije doze leka pre trudnoće, kao i potrebu za uvećanjem doze tokom trudnoće
8. Nastaviti primenu folne kiseline
9. Nastaviti primenu kontracepcije
Manje od jedne godine pre koncepcije
1. Video-EEG monitoring kod bolesnica sa lošom kontrolom napada (ako nije već obavljen)
2. Razmotriti korekciju terapije samo u slučaju da je benefit jasno veći od rizika (imati u vidu da je kontrola napada 9–12 meseci pre trudnoće najbolji prediktor kontrole napada tokom trudnoće); nastaviti primenu kontracepcije tokom terapijskih korekcija
3. Odrediti ciljane terapijske koncentracije leka za trudnoću
4. Razmotriti genetičko savetovalište
5. Napraviti plan za trudnoću: a. neophodno je da se pacijentkinja javi neurologu odmah po otkrivanju trudnoće b. upoznati pacijentkinju sa planom praćenja u toku trudnoće c. upoznati pacijentkinju sa planom terapijskih korekcija u slučaju pojave napada u trudnoći
6. Uvesti perinatalni polivitaminski suplement (obavezno 400 µg–5 mg folne kiseline uz kontrolu nivoa vitamina B12 i nadoknadu shodno nalazu)
7. Informisati pacijentkinju o neophodnoj podršci tokom i nakon trudnoće, bezbednosti pri negovanju novorođenčeta i odojčeta majki sa epilepsijom, riziku od deprivacije spavanja
8. Razmotriti dojenje i informisati pacijentkinju o benefitima i rizicima
Neposredno pre i nakon koncepcije
1. Potvrditi da bolesnica uzima perinatalni vitaminski suplement (obavezno 400 µg–5 mg folne kiseline uz kontrolu nivoa vitamina B12 i nadoknadu shodno nalazu)
2. Napraviti plan praćenja tokom trudnoće
3. Razmotriti korekciju terapije samo u slučaju neophodnosti
4. Informisati pacijentkinju o neophodnom prenatalnom praćenju: a. uputiti na genetičko savetovalište kad je potrebno b. uputiti na anatomski („ekspertski") ultrazvučni pregled između 16. i 20. nedelje i fetalnu ehokardiografiju nakon 24. nedelje
5. Obavestiti pacijentkinju o neophodnoj podršci tokom i nakon trudnoće, bezbednosti pri negovanju novorođenčeta i odojčeta majki sa epilepsijom, riziku od deprivacije spavanja
6. Razmotriti dojenje i obavestiti pacijentkinju o benefitima i rizicima
7. Napraviti plan porođaja i plan korekcije terapije po porođaju sa pacijentkinjom i akušerom
8. Informisati pacijentkinju o neophodnoj postnatalnoj primeni vitamina K kod primene induktornih lekova

Adaptirano prema: *Gerard, 2014 [47].*

Tabela 5 – Upotreba hormonske kontracepcije i antiepileptičke terapije

Antiepileptički lek	Uticaj leka na hormonsku kontracepciju	Uticaj hormonske kontracepcije na lek
LEV, PGB, GBP, ZNS, LCS, VGB, RTG, ESM, CLN	Nema interakcije	Nema interakcije
CBZ, CLO, OXC, PB, PHT, RUF	↓etinil estradiol ↓progestin	Nepoznato
TPM	↓etinil estradiol (>200mg/dan)	Nepoznato
PRM	↓progestin	Nepoznato
LTG	↓progestin	↓LTG sa estrogenima
VPA	Nema interakcije	↓VPA sa estrogenima

LEV – levetiracetam; PGB – pregabalin; GBP – gabapentin; ZNS – zonisamid; LCS – lakozamid; VGB – vigabatrin; RTG – retigabin; ESM – etosuksimid; CLN – klonazepam; CBZ – karbamazepin; CLO – klobazam; OXC – okskarbazepin; PB – fenobarbiton; PHT – fenitoin; RUF – rufinamide; TPM – topiramat; PRM – primidon; LTG – lamotrigin; VPA – valproat.
Adaptirano prema: *Gaffield et al, 2011 [48].*

kontracepcije i povezani su sa najvećom stopom njenog neuspeha, dok su efekti topiramata, primidona i lamotrigina manje izraženi i mogu se prevazići izmenama doze. Sa druge strane, estrogenski kontraceptivi značajno menjaju metabolizam lamotrigina i valproata. Oralnu kontracepciju je zbog pomenutih interakcija potrebno izbegavati kod bolesnica na induktornoj terapiji, dok se kod bolesnica na lamotriginu savetuju progestinski preparati, uz neophodno izbegavanje niskodoznih preparata, ili primena oralne kontracepcije bez placebo faze, čime se izbegavaju velike varijacije u koncentraciji lamotrigina u plazmi. Drugi hormonski preparati, kao što su depo medroksiprogesteron, vaginalni prsten, transdermalni flaster ili etonogestrelski implant, takođe podležu povećanom metabolizmu u kombinaciji sa induktornim lekovima, zbog čega se očekuje redukcija njihove efikasnosti. Hormonski intrauterini uložak ostvaruje svoj efekat lokalno, zbog čega izmene sistemske koncetracije polnih hormona ne utiču na njegovu efikasnost. Usled toga je i najefikasnije kontraceptivno sredstvo i metoda izbora sa očekivanom stopom neuspeha od 1,1% godišnje. [48]

Zaključak

Epilepsija i reproduktivni sistem imaju kompleksne bidirekcione interakcije koje se mogu negativno odraziti kako na kontrolu epilepsije, tako i na reproduktivno zdravlje. Uprkos tome, najveći broj bolesnica ima nekomplikovanu trudnoću, rodi zdravo dete i može da doji. Svaki neurolog bi trebalo da razmišlja o reproduktivnom zdravlju žene i svoju pacijentkinju informiše o svim postupcima kojima se mogu redukovati rizici po njeno zdravlje, kao i po zdravlje njenog potomstva. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na reproduktivne poremećaje koji se mogu dovesti u vezu sa antiepileptičkom terapijom, kao i samom epilepsijom. Kod svih pacijentkinja treba primeniti lek ili kombinaciju lekova koja nosi najmanji teratogeni rizik. Nekontrolisana epilepsija nosi veliki rizik po majku i plod, zbog čega je o terapijskim korekcijama neophodno razmišljati proaktivno. Korekcije terapije u toku trudnoće izlažu i majku i plod riziku od napada, a većina lekova svoj teratogeni efekat ostvari pre nego što pacijentkinja sazna da je trudna, te je potrebno sprovesti ih prekoncepcijski. Trudnoću je neophodno pratiti i omogućiti akušeru redovne neurološke konsultacije, kao i savet o načinu sprovođenja porođaja i postpartalnim korekcijama terapije. Pacijentkinju treba ohrabriti da doji, ali i informisati je o svim rizicima i skrenuti pažnju na znake intoksikacije kod odojčeta koje je neophodno pratiti. Svaku pacijentkinju u reproduktivnom periodu treba posmatrati kao potencijalnu trudnicu i uvesti joj preparat folne kiseline. Planiranje trudnoće zahteva primenu odgovarajućeg kontraceptivnog sredstva, a poseban oprez potreban je pri primeni oralne kontracepcije koja može ući u interakcije sa antiepileptičkom terapijom.

Literatura

1. Levy RH, Yerby MS. Effects of pregnancy on antiepileptic drug utilization. Epilepsia 1985;26 Suppl, 1:S52–57. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05724.x.
2. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. Lancet Neurol, 2013;12:72–83. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70239-9.
3. Farmen AH, Grundt JH, Tomson T, Nakken KO, Nakling J, Mowinchel P, et al. Age-specific birth rates in women with epilepsy: a population-based study. Brain Behav, 2016;6:e00492. https://doi.org/10.1002/brb3.492.
4. Artama M, Isojärvi JIT, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. Am J Epidemiol, 2004;159:1057–63. https://doi.org/10.1093/aje/kwh140.
5. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. Neurology, 1993;43:1907–10. https://doi.org/10.1212/wnl.43.10.1907.
6. Bauer J, Cooper-Mahkorn D. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: menstrual cycle abnormalities, fertility, and polycystic ovary syndrome. Int Rev Neurobiol, 2008;83:135–55. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00007-X.
7. Harden CL, Nikolov BG, Kandula P, Labar DR, Pannullo S. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. Epilepsia, 2010;51:2348–51. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02732.x.
8. Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Loddenkemper T, Sirven JI. Treatment of epilepsy. VI. 2015.
9. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. Epilepsy Behav, 2018;78:91–5. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.017.
10. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia, 2013;54:1621–7. https://doi.org/10.1111/epi.12302.
11. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Neurology, 2006;66:354–60. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80.
12. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983;46:751–5. https://doi.org/10.1136/jnnp.46.8.751.
13. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. Seizure, 2008;17:199–202. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.017.
14. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2015;386:1845–52. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8.
15. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. Epilepsia, 2014;55:e727–4. https://doi.org/10.1111/epi.12621.
16. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. JAMA Neurol, 2015;72:981–8. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1017.
17. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. Drug Saf, 2004;27:197–202. https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00004.
18. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). Epilepsia, 2000;41:1436–43. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00119.x.
19. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. Epilepsy Research, 2010;88:11–22. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.09.019.
20. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med, 2010;362:2185–93. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907328.
21. Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J, Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006;91:F90–95. https://doi.org/10.1136/adc.2004.067421.
22. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol, 2013;12:244–52. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
23. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. JAMA Neurol, 2013;70:1367–74. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4290.
24. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 2013;309:1696–703. https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270.
25. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy & Behavior, 2013;29:308–15. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.001.
26. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open, 2017;7:e017248. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248.
27. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol, 2018;17:530–8. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8.
28. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology, 2012;78:1692–9. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39.
29. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014;85:1029–34. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306318.
30. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. Neurology, 2019;93:e831–40. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008001.
31. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol, 2011;10:609–17. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
32. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. Neurology, 2015;85:866–72. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001772.
33. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol, 2011;68:1275–81. https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.133.
34. Sabers A, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. Epilepsy Res, 2017;137:159–62. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.013.
35. Reynolds EH, Green R. Valproate and folate: Congenital and developmental risks. Epilepsy Behav, 2020;108:107068. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107068.
36. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. Neurology, 2017;88:728–33. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003637.
37. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology, 2002;58:549–53. https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.549.
38. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology, 2009;73:142–9. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a6b325.
39. Gerard EE, Meador KJ. Managing Epilepsy in Women. Continuum (Minneap Minn), 2016;22:204–26. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000270.
40. Goldberg JD. Routine screening for fetal anomalies: expectations. Obstet Gynecol Clin North Am, 2004;31:35–50. https://doi.org/10.1016/S0889-8545(03)00118-9.
41. Stam J, Sauer PJ, Boehm G. Can we define an infant's need from the composition of human milk? Am J Clin Nutr, 2013;98:521S-8S. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.044370.
42. Guideline: counselling of women to improve breastfeeding practices n.d. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550468 (accessed November 26, 2021).
43. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. Seizure, 2015;28:57–65. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.013.
44. Hale TV, Rowe HE. Medications and mother's milk. 16th ed. Hale Publishing; 2014.
45. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. JAMA Pediatr, 2014;168:729–36. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.118.
46. Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? Seizure, 1999;8:322–7. https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0325.
47. Gerard EE. Preconception counseling for women with epilepsy. Women with epilepsy, Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2014.
48. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception, 2011;83:16–29. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.013.
49. StephenLJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):481-491.

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

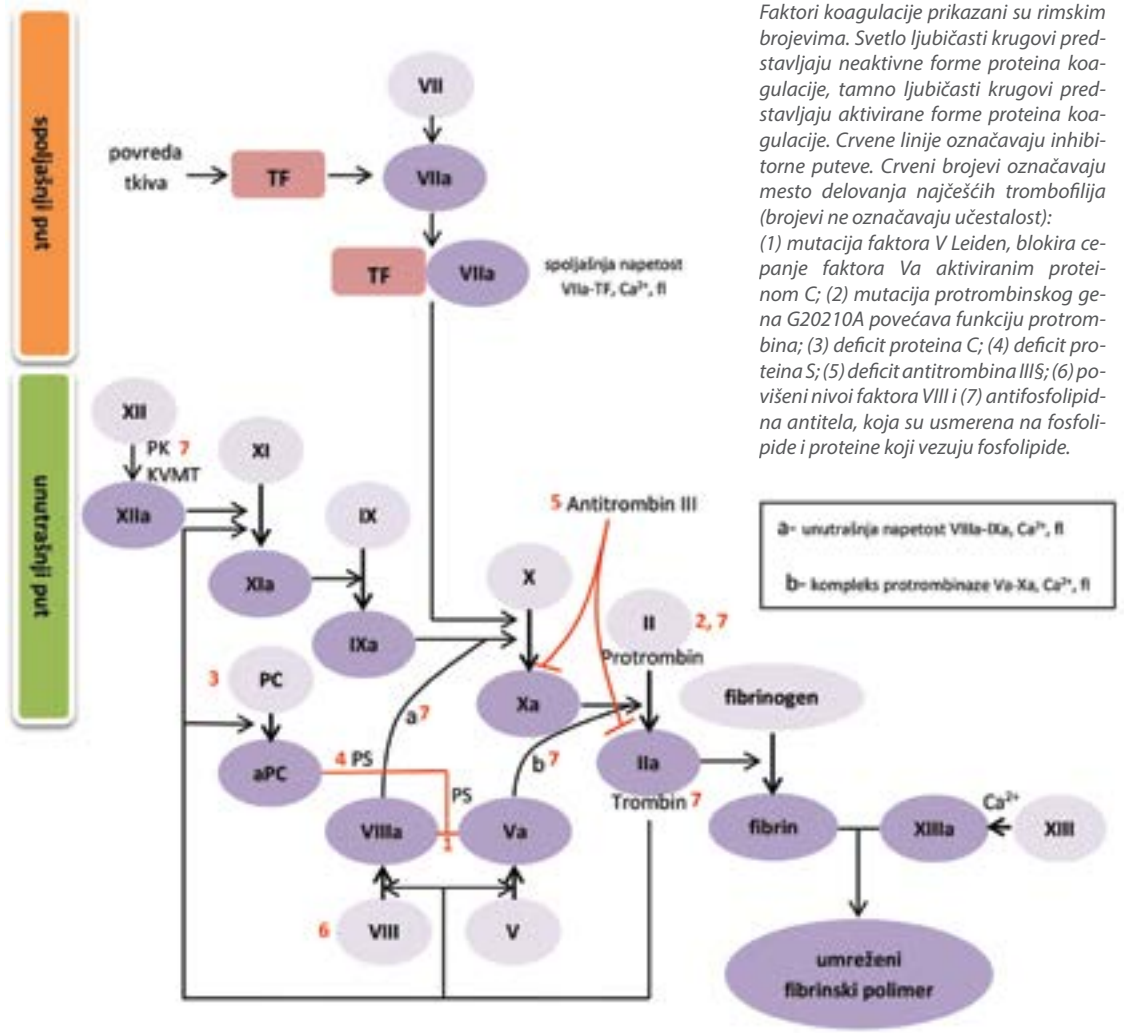
Testiranje na trombofilije nakon ishemijskog moždanog udara. Koga, čega i kada?

Autori: *Mirjana Ždraljević[1], Jelena Bodrožić[2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Klinika za hematologiju UKCS, Beograd

Šta je koagulacioni i fibrinolitički sistem?
Koagulacioni i fibrinolitički sistem čine dve odvojene, ali istovremeno i povezane enzimske kaskade koje regulišu formiranje i razgradnju fibrin. (Slika 1)

Šta je koagulaciona kaskada?
Koagulacioni sistem je proteolitička kaskada u kojoj je svaki enzim prisutan u plazmi kao zimogen (neaktivan oblik), koji nakon aktivacije

Slika 1 – Šematski prikaz koagulacione kaskade i mesto delovanja najčešćih trombofilija



Faktori koagulacije prikazani su rimskim brojevima. Svetlo ljubičasti krugovi predstavljaju neaktivne forme proteina koagulacije, tamno ljubičasti krugovi predstavljaju aktivirane forme proteina koagulacije. Crvene linije označavaju inhibitorne puteve. Crveni brojevi označavaju mesto delovanja najčešćih trombofilija (brojevi ne označavaju učestalost):
(1) mutacija faktora V Leiden, blokira cepanje faktora Va aktiviranim proteinom C; (2) mutacija protrombinskog gena G20210A povećava funkciju protrombina; (3) deficit proteina C; (4) deficit proteina S; (5) deficit antitrombina III§; (6) povišeni nivoi faktora VIII i (7) antifosfolipidna antitela, koja su usmerena na fosfolipide i proteine koji vezuju fosfolipide.

APC – aktiviran protein C; KVMT – kininogen visoke molekularne težine; PC – protein C; PK – prekalikrein; PS - protein S; TF – tkivni faktor i fl- fosfolipid.

prolazi kroz proteolitičko cepanje da bi se oslobodio aktivni faktor iz prekursornog molekula. Koagulacioni put funkcioniše kao niz pozitivnih i negativnih povratnih sprega koje kontrolišu proces aktivacije. Krajnji cilj koagulacionog puta je proizvodnja trombina, koji zatim može da pretvori rastvorljivi fibrinogen u fibrin, koji formira krvni ugrušak. Stvaranje trombina se može podeliti u tri faze: unutrašnji, spoljašnji i zajednički put. Unutrašnji i spoljašnji putevi predstavljaju alternativne puteve za stvaranje faktora X, a zajednički put ima za rezultat formiranje trombina.

Koagulacija se pokreće kada se faktor VIIa veže za tkivni faktor (TF) na površini endotelnih ćelija i monocita na mestima oštećenja endotela. Kompleks TF-faktor VIIa aktivira faktore IX i X koji prelaze u faktore IXa i Xa. Faktori Va i Xa zajedničkim delovanjem aktiviraju protrombin (faktor II) u trombin (faktor IIa). Trombin svoj protrombotički efekat ostvaruje cepanjem rastvorljivog fibrinogena do nerastvorljivog fibrina i aktivacijom faktora V, VIII, XI i XIII. Pored protrombotičkog, trombin ostvaruje i antikoagulantni efekat formiranjem enzimskog kompleksa sa trombomodulinom da bi aktivirao protein C. [1]

Koji su to prirodni inhibitori koagulacije?

Aktivirani faktori koagulacije su serinske proteaze, a njihovu aktivnost modulira nekoliko prirodnih inhibitora plazme. Najvažniji inhibitori sistema koagulacije krvi su antitrombin, protein C i protein S. Antitrombin svoj inhibitorni efekat ostvaruje direktnom inaktivacijom trombina, a takođe i indirektno formiranjem kovalentnog kompleksa sa faktorima IX, X i XI. Protein C biva aktiviran od strane trombina, a ovaj proces je u velikoj meri pojačan interakcijom trombina sa trombomodulinom. Aktivirani protein C proteolitički inaktivira faktore Va i VIIIa na površini trombocita i endotelnih ćelija i stoga služi za blokiranje stvaranja trombina i narednih koraka u koagulaciji. Za svoju aktivnost protein C zahteva protein S kao kofaktor. Neravnoteža između smanjenih inhibitora koagulacije i/ili povećane aktivacije faktora koagulacije dovodi do tromboze. [1]

Šta je fibrinoliza?

U proces uklanjanja krvnih ugrušaka iz cirkulacije uključeni su specifični enzimi, od kojih je najznačajniji plazmin. Glavna uloga plazmina je da razgradi fibrin, koji čini strukturnu osnovu krvnog ugruška – tromba. Plazmin postoji u svom neaktivnom obliku kao plazminogen, a njegova aktivacija je posredovana serinskim enzimima poznatim kao aktivator plazminogena tkivnog tipa (t-PA) i aktivator plazminogena urokinaza tipa (u-PA). Proteolitička aktivnost ova dva enzima je regulisana inhibitorom aktivatora plazminogena (PAI)-1 i PAI-2. [1]

Šta su trombofilije i kako se dele?

Trombofilije predstavljaju hiperkoagulabilna stanja koja povećavaju rizik za nastanak venske i, u nekim slučajevima, arterijske tromboze. [2] Sistem koagulacije koji je u ravnoteži između pro- i antikoagulantnih uticaja prelazi u protrombotično stanje, koje se može klinički manifestovati kao tromboembolijska bolest. [3] Trombofilije se mogu uslovno podeliti na nasledna ili stečena stanja. [4] Izraz *nasledna trombofilija* najčešće se koristi za stanja u kojima genetska mutacija utiče na količinu ili funkciju proteina u sistemu koagulacije. [2] U nasledne trombofilije se ubrajaju: faktor V *Leiden*, mutacija protrombinskog gena G20210A, deficit antitrombina, deficit proteina C, deficit proteina S i, izuzetno retko, hiperhomocisteinemija ili povišen nivo lipoproteina (a). [1] Drugi poremećaji u hemostaznom sistemu za koje nije jasno dokazan nasledni karakter (npr. povišene vrednosti FVIII) ili za koje nije jasno pokazana udruženost sa povećanim rizikom od tromboze (varijanta 4G/4G na genu za PAI-1, varijanta TT677 na genu za MTHFR itd.) ne smatraju se urođenim trombofilijama i njihovo testiranje, osim u izuzetnim situacijama, se ne preporučuje. [1] Stečena trombofilija se odnosi na poremećaje hemostaze koji dovode do porasta prokoagulantnih faktora, smanjenja antikoagulantnih činilaca ili posredstvom aktivacije proinflamatornih/autoimunih mehanizama stvaraju stanje hiperkoagulabilnosti. Najvažniji stečeni poremećaj koagulacije,koji dovodi do povećane sklonosti trombozirnju, je antifosfolipidni sindrom (Tabela 1). [4]

Tabela 1 – Nasledna i stečena stanja povezana sa hiperkoagulabilnošću krvi

Nasledna stanja
faktor V *Leiden*
mutacija protrombinskog gena G20210A
deficit antitrombina III
deficit proteina C
deficit proteina S
hiperhomocisteinemija
povišen nivo lipoproteina (a)
Stečena stanja
antifosfolipidni sindrom
hiperhomocisteinemija
povišen nivo lipoproteina (a)
prisustvo karcinoma (Trusoov sindrom)
mijeloproliferativne bolesti (esencijalna trombocitoza, policitemija rubra vera)

Koji je značaj trombofilije u nastanku akutnog ishemijskog moždanog udara?

Akutni ishemijski moždani udar je najčešće posledica kardioembolizacije (22%), ateroskleroze velikih arterija (23%) i okluzije malih arterija (22%). Drugi utvrđeni uzroci se sreću kod svega 3% pacijenata, dok kod nešto više od četvrtine pacijenata uzrok moždanog udara ostaje neutvrđen. [5] Kod osoba mlađih od 50 godina ova proporcija je donekle različita, sa značajno većom zastupljenošću kardiembolizacije, drugih utvrđenih i neutvrđenih uzroka, dok su ateroskleroza velikih arterija i okluzija malih arterija uzroci ishemijskog moždanog udara u svega 10 do 20% ovih pacijenata. [6] Pacijenti sa moždanim udarom neutvrđene etiologije, koji se naziva i kriptogeni moždani udar, često prolaze kroz ekstenzivne dijagnostičke evaluacije da bi se identifikovao uzrok i omogućila ciljana prevencija narednih događaja. Jedna od dijagnostičkih procedura kojoj bivaju podvrgnuti ovi pacijenti je i testiranje na trombofilije. [7] Međutim, vodič Američkog udruženja za srce/Američke asocijacije za moždani udar preporučuje da se ne vrši rutinsko testiranje na trombofilije kod svih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom. [8]

Prema dosadašnjim podacima svega 1–4% ishemijskih moždanih udara je povezano sa naslednim i stečenim trombofilijama. [9] Prevalencija zavisi od etičke pripadnosti, starosne dobi i geografske distribucije. [10] Nasledne trombofilije igraju važnu ulogu kod mladih pacijenata sa cerebralnom venskom trombozom, ali su retko izolovani uzrok arterijske okluzije. [9, 11] Najčešća stečena trombofilija povezana sa ishemijskim moždanim udarom kod mladih odraslih pacijenata je antifosfolipidni sindrom. [9, 11, 12]

Koje su to nasledne trombofilije sa značajnim trombotičkim potencijalom i kakva je njihova uloga u nastanku ishemijskog moždanog udara?

Kao što smo već spomenuli, nasledne trombofilije su poznati faktor rizika za nastanak venske tromboembolije, dok je njihov značaj za nastanak arterijske tromboembolije upitan (Tabela 2). [7, 11, 13]

Faktor V Leiden

Faktor V *Leiden* je rezultat tačkaste mutacije u genu koji kodira protein faktora V. Ova mutacija faktora V dovodi do otpornosti na cepanje aktiviranim proteinom C (rezistencija na aktivirani protein C) koji je zadužen za inaktivaciju faktora Va, a posledično do relativnog povećanja proizvodnje trombina i pomeranja ravnoteže hemostaznog sistema ka hiperkoagulabilnosti. [11] Faktor V *Leiden* je najčešće detektovana nasledna trombofilija u beloj rasi. [11] Heterozigotni nosioci ove mutacije imaju 3–4 puta veći rizik za nastanak venskih tromboembolija, dok je kod homozigota taj rizik povećan za 11 puta u odnosu na opštu populaciju. [11] Prisustvo Faktor V *Leiden* nosi mali, ali statistički značajan rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara, posebno kod mlađih pacijenata. [14, 15] Ovaj rizik je veći u grupi homozigotnih nosioca ove mutacije. [14]

Mutacija protrombinskog gena G20210A

Ovo je druga po učestalosti detektovana nasledna trombofilija u populaciji belaca. [11] Protrombin je prekursor trombina, krajnjeg proizvoda koagulacione kaskade. G20210A mutacija protrombinskog gena dovodi do supstitucije gvanina na poziciji 20210 3'-nekodirajućeg regiona ovog gena adeninom. Ova mutacija za

Tabela 2 – Prevalencija naslednih trombofilija i relativni rizik procenjen za različite kliničke manifestacije [13]

	Faktor V *Leiden*	Mutacija protrombinskog gena G20210A	Deficit proteina C	Deficit proteina S	Deficit antitrombina III
Prevalencija u opštoj populaciji	3%-7%	0,7%–4%	0,2%	0,03%–0,13%	0,02%
Prevalencija kod konsekutivnih pacijenata sa VTE	20%	5%	3%	2%	1%
Relativni rizik za prvi VTE	3–5	2–3	4–6,5	1–10	5–10
Relativni rizik za rekurentni VTE	1,4	1,4	1,4–1,8	1,0–1,4	1,9–2,6
Relativni rizik za arterijsku trombozu	1,3	0,9	Nema konzistentne povezanosti	Nema konzistentne povezanosti	Nema povezanosti
Relativni rizik za komplikacije trudnoće	1,0–2,6	0,9–1,3	1,3–3,6	1,3–3,6	1,3–3,6

VTE – venski tromboembolizam

posledicu ima povećanja ekspresije navedenog gena, što rezultuje povišenim nivoom protrombina u krvi. [7] Heterozigotni nosioci ove mutacije imaju 4 puta veći rizik za nastanak venskih tromboembolija, dok je kod homozigota taj rizik povećan za 7 puta u odnosu na opštu populaciju. [11] Ova mutacija je povezana sa malim, ali statistički značajnim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara kod mladih pacijenata, a rizik je veći kod homozigotnih nosioca mutacije. [14, 16]

Nasledni nedostaci prirodnih inhibitora koagulacije

U nasledne nedostatke prirodnih inhibitora koagulacije ubrajaju se deficit proteina C, proteina S i antitrombina III. [10]

Deficit proteina C

Protein C je vitamin K zavisan glikoprotein i pored proteina S i antitrombina III predstavlja jedan od tri ključna proteina koji regulišu koagulaciju. [17] Primarni efekat aktiviranog proteina C (APC) je da inaktivira faktore koagulacije Va i VIIIa, koji su neophodni za efikasno stvaranje trombina i aktivaciju faktora X. [1] Deficit proteina C se nasleđuje autozomno dominantno i manifestuje u dva oblika. [1, 17] Za deficit tipa I karakterističan je snižen nivo proteina C u plazmi, dok je kod tipa II nivo proteina C normalan, ali je njegova funkcionalna aktivnost smanjena. [17] Deficit proteina C povećava rizik za nastanak venskog tromboembolizma za 8 puta u odnosu na opštu populaciju. [11] Iako postoje podaci koji ukazuju da on povećava rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara kod mladih odraslih pacijenata, njegov uticaj u nastanku arterijske tromboze nije u potpunosti definisan. [13, 14, 18]

Deficit proteina S

Protein S služi kao kofaktor za aktivirani protein C. Postoje 3 tipa deficita proteina S, koji su definisani na osnovu ukupne koncentracije antigena proteina S, koncentracije slobodnog proteina S i funkcionalne aktivnosti proteina S. Deficit proteina S se, kao i deficit proteina C, nasleđuje autozomno dominantno. [1] Ovaj deficit je povezan sa pet do sedam puta većim rizikom za nastanak venskog tromboembolizma [11], a rezultati nedavno objavljene metaanalize pokazuju da povećava i rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara, posebno kod mlađih pacijenata. [14] Ipak, slično deficitu proteina C, uloga deficita proteina S u nastanku arterijske tromboze nije u potpunosti definisana. [13]

Deficit antitrombina III

Antitrombin III je inhibitor serinske proteaze koji deluje kao prirodni antikoagulans putem inhibicije trombina, faktora Xa i drugih serinskih proteaza u koagulacionoj kaskadi. [11]
Njegov deficit je prvi opisao Egeberg, i to 1965. godine, u skandinavskoj porodici u kojoj je nekoliko članova porodice imalo vensku tromboemboliju, i to je prva opisana nasledna trombofilija. [19] Deficit antitrombina III se nasleđuje na autozomno dominantan način sa promenljivom penetracijom. Povećan trombotički rizik povezan sa deficitom antitrombina III javlja se kada se nivoi antitrombina III u plazmi smanje za približno 50% od normalnog opsega. [11] Iako deficit antitrombina III nosi značajan rizik za nastanak venskog tromboembolizma, ova veza nije potvrđena kada je u pitanju arterijski tromboembolizam, uključujući i ishemijski moždani udar. [11, 13, 14]

Povišen nivo faktora VIII

Faktor VIII se nalazi u krvi u neaktivnom obliku i zaštićen je od proteolize nekovalentnom interakcijom sa fon Vilebrandovim (*von Willebrand*) faktorom. Kada dođe do oštećenja zida krvnog suda, faktor VIII se aktivira trombinom i disocira od fon Vilebrandovog faktora, čime se aktivira koagulaciona kaskada. [20] Povišena koncentracija faktora VIII u serumu direktno korelira sa pojavom *de novo* i rekurentnih trombotičkih događaja, uključujući akutni ishemijski moždani udar. [21, 22] Povišeni nivoi faktora VIII i fon Vilebrandovog faktora povezani su sa nepovoljnim ishodom kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. [23, 24]

Hiperhomocisteinemija

Homocistein je toksičan intermedijer metabolizma metionina koji je, nakon konverzije u S-adenozilmetionin, najvažniji donator metil grupe u telu. Hiperhomocisteinemija nastaje kada se povećane količine homocisteina akumuliraju u krvi zbog poremećaja njegovog intracelularnog metabolizma. Homocistein se u telu metaboliše remetilacijom i transsulfuracijom, a glavni kofaktori metabolizma su vitamin B12, vitamin B6 i folna kiselina. Glavni put metabolizma je remetilacija homocisteina u metionin dodavanjem metil grupe iz 5-metiltetrahidrofolata ili betaina. 5,10-metiltetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) katalizuje reakciju redukcije 5-10-metilentetrahidrofolata u 5-metiltetrahidrofolat, predominantnu cirkulišuću formu folne kiseline koja je ujedno i donor atoma ugljenika za remetilaciju homocisteina u metionin. U svim tkivima kofaktor vitamin B12 učestvuje u reakciji remetilacije sa 5-metiltetrahidrofolatom, dok je reakcija sa betainom ograničena na jetru i nezavisna od vitamina B12. Metionin se zatim aktivira pomoću ATP-a, da bi se formirao S-adenozilmetionin. Transsulfuracijom se homocistein konvertuje u cistationin pomoću cistationin β-sintaze i konačno u cistein koristeći vitamin B6 kao kofaktor. [1, 25] Hiperhomocisteinemija može da poveća rizik od ishemijskog moždanog udara posredstvom uticaja na aterosklerozu, endotelnu disfunkciju i vaskularnu inflamaciju. [26] Rezultati nove metaanalize ukazuju na doznu zavisnost ovog odnosa. [27]
Hiperhomocisteinemija može nastati zbog genetskih defekata u enzimima uključenih u metabolizam homocisteina, nedostataka vitaminskih kofaktora u ishrani ili zbog drugih faktora, uključujući neka hronična medicinska stanja (dijabetes tipa I, depresija, maligni tumor dojke, vaskularna demencija, trudnoća, itd.) i primenu određenih lekova (valproat, karbamazepin, fenitoin). Najčešći oblik genetske hiperhomocisteinemije je rezultat supstitucija citozina na poziciji 677 timinom (C677T tačkasta mutacija), koja za posledicu ima proizvodnju termolabilne varijante MTHFR sa smanjenom enzimskom aktivnošću (T mutacija). [1, 28, 29] Prisustvo ove mutacije nosi povećan rizik za nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara. [30, 31]

Povišen nivo lipoproteina (a)

Lipoprotein (a) inhibira vezivanje plazminogena za površinu ćelije, smanjujući na taj način stvaranje plazmina i kasniju lizu krvnog ugruška. Povišeni nivoi lipoproteina (a) u plazmi povezani su sa povećanim rizikom od ishemij-

skog moždanog udara. [32–34]

Koje su to stečene trombofilije sa značajnim trombotičkim potencijalom i kakva je njihova uloga u nastanku ishemijskog moždanog udara?

U stečene trombofilije koje nose povećan rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara ubrajaju se: antifosfolipidni sindrom, hiperhomocisteinemija negenetskog porekla, prisustvo karcinoma (Trusoov sindrom), povišen nivo lipoproteina (a) i mijeloproliferativne bolesti. [35]

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom je najčešća stečena trombofilija. To je multisistemski autoimuni poremećaj za koji je karakterističan razvoj jednog ili više autoantitela protiv antigena na fosfolipidima ćelijske membrane, proteinima plazme ili molekulima koagulacije. Ova antitela povećavaju rizik od arterijske i venske tromboze posredstvom višestrukih mehanizama koji mogu dovesti do oštećenja endotela i aktivacije koagulacione kaskade. Antifosfolipidni sindrom se češće javlja kod žena, a dijagnoza se postavlja u skladu sa *Sapporo* kriterijumima (Tabela 3). [10, 11, 36]

Tabela 3 – Dijagnostički kriterijumi za antifosfolipidni sindrom [36]

Laboratorijski kriterijumi
Pozitivan lupus antikoagulans
IgG ili IgM antikardiolipinska antitela
IgG ili IgM anti-β2 glikoprotein-1 antitela
Klinički kriterijumi
Vaskularna tromboza
Venska ili arterijska tromboza u bilo kom vaskularnom slivu koja nije povezana sa vaskulitisom
Komplikacije trudnoće
Neobjašnjiva smrt normalnog fetusa u 10. nedelji gestacije ili kasnije
Prevremeno rođenje normalnog fetusa pre 34. nedelje gestacije zbog eklampsije, teške preeklampsije ili placentalne insuficijencije
Tri ili više neobjašnjiva, uzastopna, spontana pobačaja pre 10. nedelje gestacije koji nisu povezani sa hromozomskim ili anatomskim abnormalnostima
Najmanje jedan laboratorijski i jedan klinički kriterijum moraju biti prisutni da bi se postavila dijagnoza antifosfolipidnog sindroma.

Antifosfolipidna antitela su nezavisan faktor rizika za nastanak arterijske tromboze. Procenjuje se da su ona prisutna kod 9% žena sa pobačajima, 14% sa pacijenata sa moždanim udarom, 11% pacijenata sa infarktom miokarda i 10% pacijenata sa dubokom venskom trombozom. [37] Rizik od tromboze zavisi od vrste prisutnih antifosfolipidnih antitela. Lupus antikoagulans je povezan sa 11 puta većim rizikom od tromboze, dok su antikardiolipinska antitela udružena sa značajno manjim rizikom (1,6 puta). Trostruka pozitivnost (lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, anti-β2-glikoprotein-1) dodatno povećava rizik za nastanak tromboze. [38]

Koje su to posebne grupe pacijenata koje mogu da imaju koristi od testiranja na trombofilije?

Prilikom donošenja odluke o sprovođenju testiranja na trombofilije i izboru testova treba uzeti u obzir životno doba i vreme testiranja pacijenta. Dok je testiranje na trombofilije kod starijih pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom od ograničenog značaja, postoje grupe pacijenata koje mogu imati koristi od ovog testiranja. [7, 10, 11]

Pedijatrijski pacijenti

Trombofilije povećavaju rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara kod pedijatrijskih pacijenata posle neonatalnog perioda, pa se u ovoj grupi preporučuje rutinsko testiranje na trombofilije. [7, 10]

Mladi odrasli pacijenti

Uloga trombofilija u nastanku ishemijskog moždanog udara pokazana je kod mladih odraslih osoba. Međutim, testiranje na nasledne trombofilije u ovoj grupi pacijenata od ograničenog je značaja, imajući u vidu da one malo povećavaju rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara. Sa druge strane, antifosfolipidni sindrom je značajan faktor rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara kod mladih odraslih pacijenata, pa se generalno preporučuje testiranje na prisustvo antifosfolipidnih antitela u ovoj grupi pacijenata. Značaj testiranja na trombofilije je najveći u grupi mladih odraslih pacijenata sa kriptogenim moždanim udarom, prethodnim pobačajima, trombozama tokom trudnoće i kod onih sa porodičnom istorijom tromboza. [7, 10, 11]

Pacijenti sa otvorenim foramenom ovale

Pacijenti sa otvorenim foramenom ovale i ishemijskim moždanim udarom predstavljaju poseban izazov kako u dijagnostičkom, tako i u terapijskom smislu. Rezultati o uticaju trombofilija na nastanak ishemijskog moždanog udara kod pacijenata sa otvorenim foramenom ovale su kontradiktorni. Samo prisustvo otvorenog foramena ovale nije indikacija za testiranje na trombofilije. Testiranje treba razmotriti u grupi pacijenata mlađe životne dobi, onih sa istorijom venske tromboembolije – bilo neprovocirane ili neuobičajene lokalizacije, porodičnom istorijom venske tromboembolije i čestim trombotičkim recidivima. [7, 10]

Trudnice

Trudnoća je prokoagulantno stanje koje povećava rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara kako tokom trudnoće, tako i u postpartalnom periodu. Trombofilije su faktor rizika za ishemijski moždani udar povezan sa trudnoćom i smatra se da povećavaju rizik od moždanog udara za 16 puta. [7]

Pacijenti na oralnoj kontraceptivnoj terapiji

Oralni kontraceptivi na bazi estrogena doznozavisno povećavaju rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara. Međutim, formulacije koje sadrže visoke doze estrogena danas se manje koriste, pa primena oralnih kontraceptiva značajno manje povećava rizik za nastanak moždanog udara. Prisustvo faktora V *Leiden*, mutacije protrombinskog gena G20210A i antifosfolipidnog sindroma povećavaju rizik za nastanak moždanog udara kod pacijentkinja na oralnim kontraceptivima. [7]

Ukoliko donesemo odluku da testiramo pacijenta, šta i kada testirati?

Rana dijagnoza trombofilnih poremećaja je značajna sa terapijskog aspekta i donošenja odluke o primeni antikoagulantne ili antiagregacione terapije. Međutim, pojedini testovi mogu da daju lažno pozitivne rezultate u ranoj fazi moždanog udara, kod nekih pridruženih stanja i primene određenih lekova. Zbog toga je veoma bitno da se otkloni uticaj svih faktora koji mogu da utiču na pozitivnost testa, a u nekim slučajevima i da se uradi potvrdno testiranje posle izvesnog vremena.

Skrining na nasledne trombofilije čija se dijagnoza zasniva na direktnoj DNK genotipizaciji (npr. faktor V Leiden, mutacija protrombinskog gena G20210A, MTHFR C677T, polimorfizam PAI-1 gena) može se pouzdano izvršiti u bilo kom trenutku nakon tromboze.

Prirodni inhibitori koagulacije (protein C, protein S i antitrombin III) ponašaju se kao reaktanti akutne faze, te njihovi nivoi mogu biti prolazno povišeni u akutnoj fazi moždanog udara, pri čemu se dobijaju lažno negativni rezultati. S druge strane, nivoi vitamin K zavisnih proteina plazme (protein C i protein S) mogu biti nepouzdani kod pacijenata koji su na terapiji antagonistima vitamina K, dok se APC rezistencija pouzdano može testirati kod ovih pacijenata. Primena testova za deficit proteina C i proteina S preporučuje se nakon prekida terapije antagonistima vitamina K u trajanju od najmanje dve nedelje. Merenja antitrombina III su nepouzdana kod pacijenata koji primaju heparin, ali se može testirati pouzdano kod bolesnika na terapiji antagonistima K vitamina. Primena testova za merenje antitrombina preporučuje se nakon prekida terapije heparinom u trajanju od najmanje dve nedelje. [10]

Testiranje na hiperhomocisteinemiju kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom od ograničenog je značaja s obzirom na retku prevalenciju veoma povišenih nivoa koji povećavaju rizik za nastanak moždanog udara, ali se može uzeti u obzir kod pacijenata sa rekurentnim kriptogenim moždanim udarom. [10]

Značaj ovog testiranja u sekundarnoj prevenciji moždanog udara se osporava, jer su ranije

analize pokazale da primena vitaminskih kofaktora u lečenju hiperhomocisteinemije ne utiče na smanjenje rizika od tromboze. [39] Međutim, noviji podaci ukazuju da primena vitaminskih kofaktora u visokim dozama ipak doprinosi smanjenju rizika za nastanak recidiva, iako je ovaj doprinos skroman. [40]

Prisustvo antifosfolipidnih antitela testira se pojedinačno. Inicijalni skrining test za lupus antikoagulans najčešće je sa aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom. Ako je ono produženo, pacijentova plazma se meša sa normalnom plazmom, a ako ostane produženo, vrši se potvrdni test. Antikardiolipinska antitela i anti-β2-glikoprotein-1 antitela mogu se detektovati korišćenjem enzimskog imunosorbentnog testa (ELISA), ali mnogi od ovih testova nisu standardizovani. [10, 11] Testiranje na prisustvo sva tri antifosfolipidna antitela može da bude nepouzdano u toku infekcije, akutne inflamacije ili trombotičnog događaja, uključujući i ishemijski moždani udar. Takvi uslovi mogu da dovedu do prolazne pozitivnosti antifosfolipidnih antitela koja možda nije od kliničkog značaja, pa je neophodno ponoviti testiranje nakon 12 nedelja kako bi se potvrdilo prisustvo antitela. Takođe, primena profilaktičkih ili terapijskih doza antikoagulansa može da interferira sa funkcionalnim testiranjem na lupus antikoagulans. [7]

Preporuke Britanskog udruženja hematologa za testiranje na trombofiliju kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom (svi podtipovi izuzev cerebralne venske tromboze)

Iako je uticaj trombofilije na nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara prethodnih godina opsežno ispitivan, prve preporuke za testiranje na nasledne i stečene trombofilije Britansko udruženje hematologa izdalo je tek 2022. godine:

• Ne preporučuje se testiranje na naslednu trombofiliju kod pacijenata sa moždanim udarom, bez obzira na starost (stepen 1A).

• Testiranje na antifosfolipidna antitela treba razmotriti kod mladih pacijenata (<50 godina starosti) u odsustvu identifikovanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti jer može da utiče na način lečenja, uključujući izbor antitrombotičke terapije (stepen 1A).

• Kod pacijenata sa moždanim udarom, abnormalna krvna slika treba da podstakne razmatranje testiranja na mijeloproliferativne bolesti i paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju (stepen 2C).

• Prisustvo otvorenog foramena ovale kod pacijenata sa moždanim udarom nije indikacija za testiranje na trombofiliju (stepen 2C). [41]

Zaključak

Trombofilije su redak uzrok akutnog ishemijskog moždanog udara, pa se ne preporučuje rutinsko testiranje na trombofilije svih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom. Najčešće nasledne trombofilije koje su povezane sa povišenim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara su faktor V *Leiden* i mutacija protrombinskog gena G20210A, koje su ujedno i najčešće trombofilije u opštoj populaciji. U grupi stečenih trombofilija, antifosfolipidni sindrom je najčešće povezan sa povećanim rizikom od arterijskih ishemijskih događaja, uključujući moždani udar, posebno među mlađim ljudima. Prilikom donošenja odluke o sprovođenju testiranja na trombofilije potrebno je uzeti u obzir određene demografske i kliničke karakteristike pacijenta kao što su starosna dob, pridružena stanja, primena određenih lekova. Testiranje na trombofilije je indikovano kod sledećih grupa pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom: pedijatrijski pacijenti posle neonatalnog perioda, mladi odrasli pacijenti sa kriptogenim moždanim udarom, mladi odrasli pacijenti sa otvorenim foramenom ovale, trudnice, pacijenti na oralnoj kontraceptivnoj terapiji koja sadrži estrogen. Prilikom odabira testova treba početi od najzastupljenijih poremećaja. Posebne stavke o kojima treba voditi računa kod trombofilija čije se testiranje ne zasniva na metodama DNK genotipizacije su: vreme testiranja, prisustvo pridruženih bolesti ili primena lekova koji mogu uticati na rezultate testova, a u zavisnosti od prethodno navedenog i potreba za ponavljanjem analiza kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati.

Literatura

1. *Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thromb J. 2006;4:15.*
2. *Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):154–64.*
3. *Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. Semin Thromb Hemost. 2008;34(8):747–761.*
4. *Campello E, Spiezia L, Adamo A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. 2019;12(3):147–158.*
5. *Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018;49(4):814–819.*
6. *George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. Stroke. 2020;51(3):729–735.*
7. *Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, et al. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? Stroke. 2021;52(5):1874–1884.*
8. *Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50:e344–e418.*
9. *Yamamoto FI. Ischemic stroke in young adults: an overview of etiological aspects. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(6):462–6.*
10. *Ng KW, Loh PK, Sharma VK. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. Stroke Res Treat. 2011;2011:670138.*
11. *Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? Vasc Med. 2018;23(4):388–399.*
12. *Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. J Thromb Thrombolysis 2005;20:105–112.*
13. *Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):1-9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1.*
14. *Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8(19):e012877.*
15. *Alhazzani AA, Kumar A, Selim M. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(5):1252–1261.*
16. *Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Skrzypek M, et al. Association Between the 20210G>A Prothrombin Gene Polymorphism and Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults-Two Meta-analyses of 3586 Cases and 6440 Control Subjects in Total. Pediatr Neurol. 2017;69:93–101.*
17. *Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost. 1995;73(1):87–93.*
18. *Majid Z, Tahir F, Ahmed J, et al. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review. Cureus. 2020;12(3):e7472.*
19. *Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh. 1965;13:516–30.*
20. *Siegler JE, Samai A, Albright KC, et al. Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(7):597–602.*
21. *Algahtani FH, Stuckey R. High factor VIII levels and arterial thrombosis: illustrative case and literature review. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719886685.*
22. *Zakai NA, Judd SE, Kissela B, et al. Factor VIII, protein C and cardiovascular disease risk: the REasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). Thromb Haemost. 2018;118:1305–1315.*
23. *Samai A, Monlezun D, Shaban A, et al. Von Willebrand factor drives the association between elevated factor VIII and poor outcomes in patients with ischemic stroke. Stroke. 2014;45(9):2789–91.*
24. *Tóth NK, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, et al. Elevated Factor VIII and von Willebrand Factor Levels Predict Unfavorable Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. Front Neurol. 2018;8:721.*
25. *Selhub J. Homocysteine metabolism. Annu Rev Nutr. 1999;19:217–46.*
26. *Poddar R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. Exp Neurol. 2021;336:113541.*
27. *Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. TH Open. 2021;5(3):e420-e437.*
28. *Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. Braz J Med Biol Res. 2010;43(1):1–7.*
29. *Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. Front Neurosci. 2016;10:538.*
30. *Li P, Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis. Gene. 2014;535(2):359–64.*
31. *Chang G, Kuai Z, Wang J, et al. The association of MTHFR C677T variant with increased risk of ischemic stroke in the elderly population: a meta-analysis of observational studies. BMC Geriatr. 2019;19(1):331.*
32. *Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. Stroke. 2007;38(6):1959–66.*
33. *Kumar P, Swarnkar P, Misra S, et al. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021;11:15660*
34. *Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):54–66.*
35. *Loh KP, Ramdass S, Howard L, et al. Association between thrombophilia and ischemic stroke: when is work-up for hypercoagulable state indicated?. Clin Case Rep Rev 1: 2016. doi: 10.15761/CCRR.1000222*
36. *Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295–306.*
37. *Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:1869–1873.*
38. *Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. Blood 2003;101:1827–1832.*
39. *Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004;291:565–575.*
40. *Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):CD006612.*
41. *Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2022;198(3):443–458.*

KAKO SE DIJAGNOSTIKUJE I LEČI?

Lumbalni bolni sindrom

Autori: *Stojan Perić[1,2], Katarina Stajčić[2], Danijela Stanković[2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Lumbalni bolni sindrom (LBS) definiše se kao bol koji se javlja u području leđa, između donje ivi-ce rebara i donje ivice gluteusa, sa ili bez širenja niz nogu. [1] LBS može biti akutni, ako traje do nekoliko nedelja ili hronični, ako traje više od tri meseca. Najveći broj pacijenata sa LBS se oporavlja u roku od tri do četiri nedelje, ali recidivi su veoma česti. Zbog svoje višestruke funkcije, kičma je izložena stalnim mehaničkim opterećenjima (uvrtanju, istezanju, pritiscima), ali i degenerativnim promenama koje progrediraju s godinama. Stres, gojaznost, manjak fizičke aktivnosti, loše držanje tela, nepravilno podizanje tereta, kao i različite anomalije i deformiteti stopala su vodeći uzroci nastanka LBS. [2]

Bol u leđima je, posle glavobolje, najčešći simptom u neurologiji. Epidemiološke studije pokazuju da je životna prevalencija LBS 60–90%, jednogodišnja prevalencija 30–50%, a trenutna prevalencija 10–25%. [3–6] Oko 7% ljudi u svetu (više od 500 miliona) u svakom trenutku ima LBS, koji ih ograničava u svakodnevnim aktivnostima. S obzirom na to da je incidencija i prevalencija LBS u dramatičnom porastu, ovo oboljenje predstavlja sve veći javno-zdravstveni problem. LBS je vodeći uzrok godina života sa onesposobljenošću (*years of healthy life lost due to disability* – YLD), čest uzrok korišćenja zdravstvenih i socijalnih usluga, jedan od glavnih razloga odsustva sa posla i prevremenog penzionisanja i nemogućnosti obavljanja osnovnih životnih aktivnosti. [3–6]

Zvanične preporuke

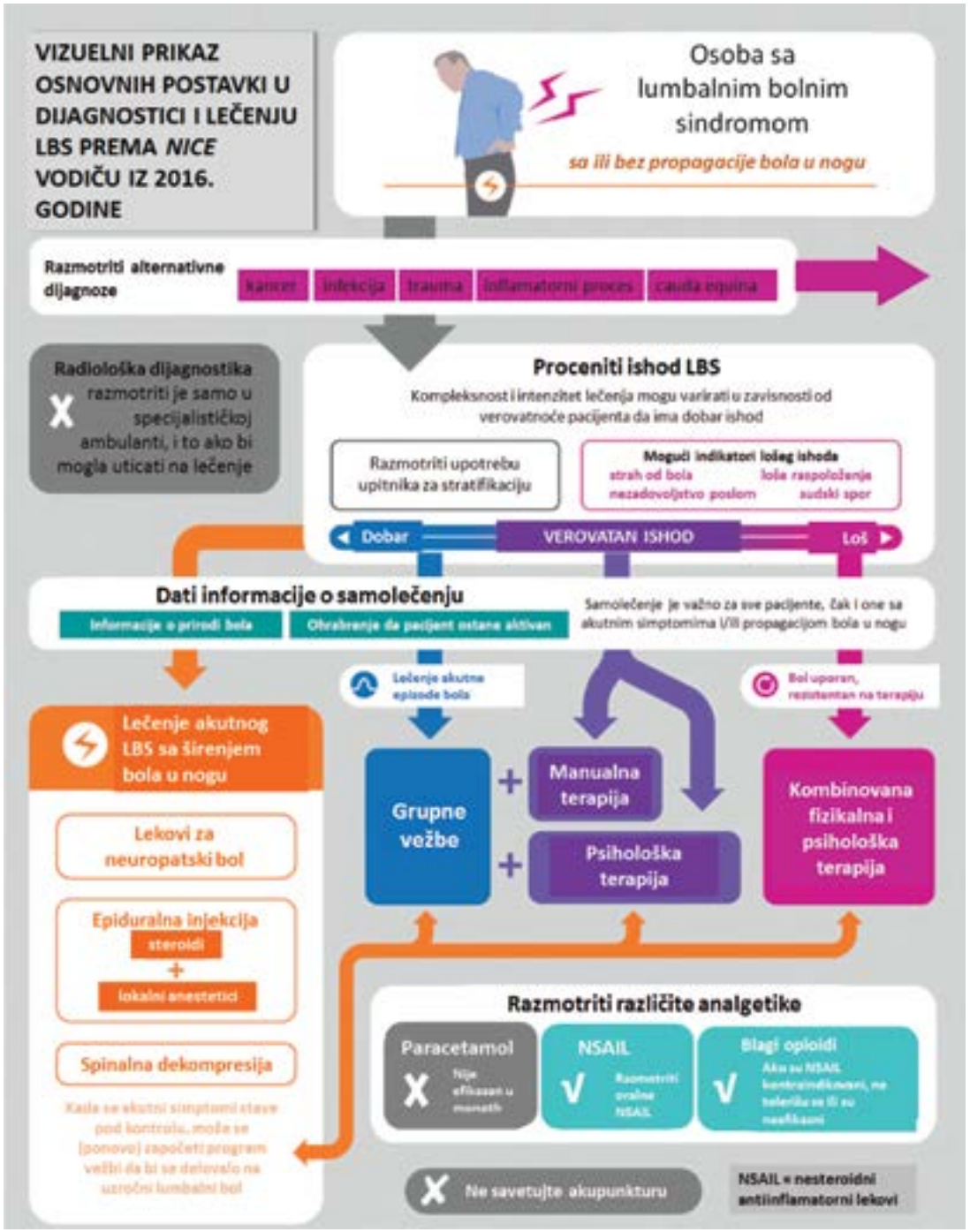
Nacionalni institut Ujedinjenog Kraljevstva za zdravlje i izvrsnost u lečenju (*The National Institute for Health and Care Excellence* – NICE) izdao je 2016. preporuke za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa LBS. [7] Shematski prikaz osnovnih postulata ovog vodiča dat je u Grafikonu 1. Prema dosadašnjim literaturnim podacima, neurovizualizacionu dijagnostiku opravdano je sprovoditi kod samo oko 1% obolelih od LBS, i to ukoliko to indikuje specijalista i ukoliko bi ovo moglo imati uticaja na dalju terapiju. [8] Pored toga, zvanične preporuke za lečenje akutnog LBS podrazumevaju da bolesnik ostane aktivan, da dobija oralne nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), pa i lekove za neuropatski bol, ukoliko je on prisutan. [8] Ukoliko su simptomi jači i protrahovanog trajanja, može se savetovati primena lokalnih infiltracionih injekcija kortikosteroida ili anestetika, a može se učiniti i spinalna dekompresija ukoliko je neophodna. Nakon kupiranja bola, savetuju se vežbe, manuelne procedure, fizikalna terapija i psihoterapija. Analize pokazuju da se u zemljama Zapadne Evrope i SAD retko i nepotpuno poštuju navedene preporuke [9–13], a podaci iz zemalja Istočne Evrope, kao i iz Republike Srbije, nedostaju.

Neurološka praksa u Urgentnom centru UKCS

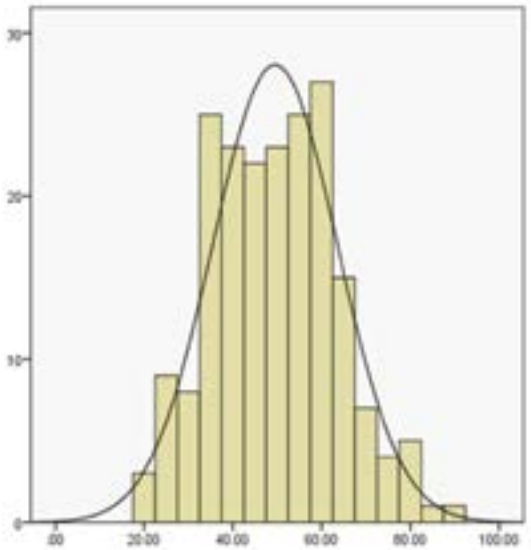
Analizom 4360 pacijenata pregledanih u Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije u periodu od dva meseca, ustanovili smo da je njih 198 (4,6%) imalo LBS. Bilo je 46% muškaraca i 54% žena. Prosečna starost je iznosila 49,5±14,1 godina (Grafikon 2). Najmlađi pacijent je imao 20, a najstariji 88 godina. Pacijenti su uglavnom dolazili na pregled u Urgentni centar u prvih sedam dana od pojave bola.

Aktuelni simptomi i znaci bolesti prikazani su u Tabeli 1. U trenutku pregleda, čak tri četvrtine bolesnika je imalo širenje bola u nogu i pozitivan Lazarevićev znak. Skoro polovina se žalila na neprijatne senzacije u nogama, ali je samo 12% imalo objektivni ispad senzibiliteta u vidu hipestezije po radikularnom tipu. Snaga mišića je bila redukovana kod 7% obolelih, a smetnje sa uriniranjem je navelo 3,5%.

Grafikon 1 – Vizuelni prikaz glavnih preporuka za lečenje LBS datih od strane Nacionalnog instituta Ujedinjenog Kraljevstva za zdravlje i izvrsnost u lečenju



Grafikon 2 – Distribucija starosti bolesnika sa LBS pregledanih u Urgentnom centru (N=198)



X-osa = starost u godinama; Y-osa = broj pacijenata

Tabela 1 – Aktuelni simptomi i znaci bolesti pri pregledu u Urgentnom centru

Simptomi i znaci	Broj pacijenata sa dostupnim podacima	Vrednost
Bol u leđima	197	94,4%
Radijacija u nogu	185	75,1%
Parestezije/dizestezije	132	42,4%
Hipestezije	116	12,1%
Mišićni refleksi ugašeni	197	12,7%
Mišićni refleksi sniženi	197	19,3%
Testovi na istezanje pozitivni	171	74,3%
Slabost mišića	193	7,3%
Urinarna inkontinencija	142	3,5%
Opstipacija	131	19,1%

Neurolog je 25,8% pacijenata savetovao da miruju, 74,2% pacijenata je bilo bez saveta u pogledu aktivnosti, dok nijednom pacijentu nije bilo preporučeno da ostane aktivan. Detalji preporučene akutne i hronične terapije prikazani su u Tabeli 2.

Više od polovine bolesnika je već u neurološkoj ambulanti dobilo NSAIL (i to u 97% slučajeva parenteralno), a po jedna trećina je dobila parenteralne kortikosteroide i parenteralne benzodijazepine. U daljoj terapiji kod gotovo polovine su savetovani NSAIL (jednako učestalo parenteralno i peroralno). Benzodijazepini i tolperison su savetovani kod oko petine pacijenata. Fizikalna terapija je predložena kod skoro polovine obolelih. Kod 8,6% obolelih savetovana je terapija lekovima za neuropatski bol (u 100% slučajeva pregabalinom), uglavnom kada su simptomi bola već dugo trajali.

Tabela 2 – Učestalost preporučenih metoda lečenja i preporučenih dijagnostičkih procedura akutno u Urgentnom centru i u daljem toku bolesti (N=198)

Terapija	Akutno	Hronično
Paracetamol	9,1%	4,5%
NSAIL	57,6%	43,4%
Opioidi	7,1%	2,5%
Kortikosteroidi	33,3%	12,6%
Tolperison	2,0%	22,7%
Benzodijazepini	32,8%	20,2%
Vitamini	0,0%	5,2%
Lekovi za neuropatski bol	0,0%	8,6%
Fizikalna terapija	0,0%	44,4%
Alternativna terapija	0,0%	0,5%
Hirurgija	0,0%	0,0%
Dijagnostika	**Akutno**	**Hronično**
Rendgen	15,6%	12,1%
Kompjuterizovana tomografija	7,0%	0,5%
Magnetna rezonanca	0,0%	34,3%
Elektromioneurografija	0,0%	9,5%
Dodatni pregledi	**Akutno**	**Hronično**
Ortoped	8,6%	9,1%
Neurohirurg	4,5%	6,5%
Hirurg	1,5%	0,5%
Urolog	1,5%	2,5%
Internista	4,5%	3,5%
Ginekolog	0,5%	4,5%
Fizijatar	0,0%	48,5%
Reumatolog	0,0%	1,5%

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Retko je zahtevana dalja radiološka dijagnostika u samom Urgentnom centru: kod 15,6% obolelih urađen je rendgen kičme, a samo kod 7% kompjuterizovana tomografija (Tabela 2). Sa druge strane, kod čak oko trećine pregledanih je preporučeno da urade magnetnu rezonancu lumbosakralne kičme u drugoj ustanovi. Neurolog je retko upućivao pacijente sa LBS drugim specijalistima u Urgentnom centru, a najčešće su bolesnici slati ortopedu (8,6%) i neurohirurgu (4,5%). U daljem toku dijagnostike i lečenja najčešće je tražena konsultacija fizijatra (kod oko polovine pregledanih).

Poređenje naše prakse sa praksom u drugim zemljama i sa zvaničnim preporukama

Oko 5% pacijenata pregledanih u neurološkoj ambulanti Urgentnog centra činili su bolesnici sa LBS. Ovo je u skladu sa podacima metaanalize koja je uključila 21 studiju iz 12 zemalja u periodu od 2000. do 2016. godine. [14] Prema rezultatima ove metaanalize, učestalost pacijenata sa LBS među pacijentima u standardnom urgentnom centru iznosi 4,4%, i to 5,5% ako se kao kriterijum za uključenje u studiju uzmu simptomi i znaci LBS, a 3,4% ukoliko je uključujući kriterijum dijagnostički kod koji odgovara dijagnozi LBS. Dakle, LBS je jedan od najčešćih sindroma zbog kog se pacijenti javljaju u Urgentni centar uopšte. Ovo je od velikog značaja u planiranju Sistema zdravstvene zaštite, posebno ako se u obzir uzme činjenica da je veliki broj pacijenata došao primarno u Urgentni centar, a da ih prethodno nije pregledao ni izabrani lekar. Naši rezultati pokazuju da je zastupljenost muškaraca i žena sa LBS koji su pregledani u neurološkoj ambulanti UC bila prilično ujednačena. Ovo odgovara rezultatima istraživanja koja su sprovedena u adultnoj populaciji u Engleskoj, Kanadi, Švedskoj i Turskoj. [15] Sa druge strane, studija sprovedena u SAD pokazuje nešto veću zastupljenost žena među obolelima od LBS (62%). [15] Prosečna starost naših pacijenata iznosila je 50 godina. Sing i saradnici su pokazali da u SAD prosečna starost opšte populacije pacijenata sa LBS iznosi 45 godina. [16] Podaci iz analiza koje se bave pacijentima sa LBS pregledanim u Urgentnom centru su slični – prosečna starost pregledanih je bila od 40 do 50 godina. [17–19] Kako je u pitanju radno sposobna populacija, potpuno je jasno koliki značaj LBS ima u ekonomskom smislu. LBS je u Evropi najčešći uzrok uzimanja bolovanja i prevremenog penzionisanja, a u SAD dovodi do češćeg odsustvovanja sa posla nego bilo koja druga mišićno-koštana bolest. [5,20,21]

Samo mali procenat (do 12%) naših bolesnika je imao objektivne neurološke ispade u nalazu poput hipestezija, slabosti određenih grupa mišića ili problema sa mokrenjem, dok je čak tri četvrtine imalo pozitivne testove na istezanje i radijaciju bola u noge. Nan i saradnici takođe navode da je čak 81% obolelih bilo bez objektivnih ispada u neurološkom nalazu, ali je u njihovoj kohorti pregledanih u urgentnom centru oko 60% obolelih bilo i bez znakova išijalgije. [17] Slično našim rezultatima, Kons i saradnici nalaze objektivne neurološke ispade kod oko 25% pacijenata sa LBS koji su se javili u urgentni centar. [19] Ovi podaci ukazuju na neopravdanost upućivanja, odnosno samoinicijativnog javljanja u urgentni centar većine bolesnika sa LBS. Prisustvo radijacije bola i objektivnog neurološkog ispada može značajno da utiče na izbor terapije i pristup u lečenju. [7]

Zabrinjavajući je podatak da nijednom našem pacijentu nije savetovano da ostane aktivan, iako je to prva preporuka za obolele od LBS prema svim važećim vodičima. [7,22,23] U pogledu terapije LBS, možemo uočiti i dobre i manje dobre odluke neurologa. Postupci neurologa koji su bili u skladu sa aktuelnim preporukama za lečenje LBS su retka primena paracetamola i opioida, a česta primena NSAIL, kao i savetovanje fizikalne terapije. Sa druge strane, terapijski pristupi koji zahtevaju korekciju jesu: česta primena parenteralne terapije, često propisivanje tolperisona i benzodijazepina, kao i nepropisivanje lokalnih analgetika i alternativnih modaliteta lečenja kao što su samoedukacija, grupno vežbanje, kognitivna terapija, hiropraktika i slično.

Neurolozi nisu zloupotrebljavali radiološku dijagnostiku u Urgentnom centru, ali je čak jednoj trećini pacijenata preporučeno da uradi magnetnu rezonancu lumbosakralne kičme u dru-

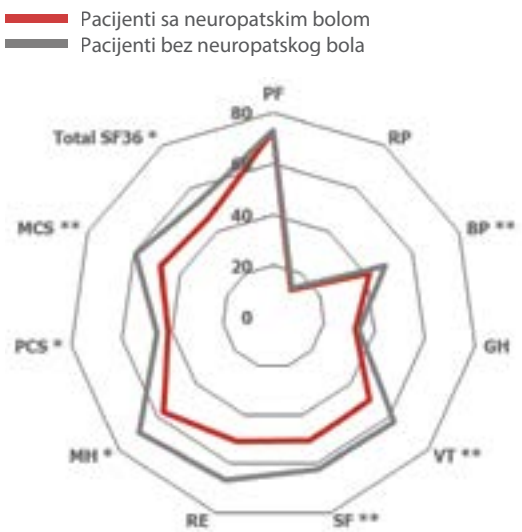
goj ustanovi. Prema rezultatima dosadašnjih radova, dodatna radiološka dijagnostika se ne preporučuje kod većine pacijenata sa LBS, jer se dijagnoza može postaviti na osnovu dobro uzete anamneze i kliničke slike. [24–28] Dopunska dijagnostika je potrebna samo kada bi rezultati analiza mogli da utiču na terapiju bolesti, tj. kada postoji sumnja na akutnu protruziju diskusa, sindrom *caudae equinae*, karcinom, infekciju ili trauma. [7,29,30] Pacijenti kod kojih se simptomi bolesti povuku u periodu do četiri nedelje ne zahtevaju rutinska radiološka ispitivanja. Kod pacijenata kod kojih se simptomi bolesti i pored fizikalne i preporučene farmakološke terapije ne povlače u periodu do šest nedelja, radiološka dijagnostika se preporučuje. [29] Pojedine studije su analizirale prednosti i nedostatke MR i klasične radiografije lumbosakralne kičme kod LBS. Rezultati pokazuju da iako i lekari i pacijenti preferiraju MR, zamena MR za običnu radiografsku dijagnostiku ne pruža mnogo koristi pacijentima u daljem lečenju. [31]

LBS i neuropatski bol

Neuropatski bol je prisutan kod 16–55% bolesnika sa hroničnim LBS. [32] On se javlja usled oštećenja nervnih vlakana zbog degenerativnih promena diskusa (lokalni neuropatski bol) i usled mehaničke kompresije korena nerva (mehanički radikularni bol). [33] Prisustvo neuropatske komponente bola udruženo je sa većim intenzitetom bola, većim brojem i izraženijim komorbiditetima, smanjenim kvalitetom života i većim troškovima lečenja u odnosu na nociceptivni bol. [32] U jednoj studiji je utvrđeno da su troškovi lečenja bolesnika sa neuropatskom komponentom bola u donjem delu leđa za 67% veći u odnosu na bolesnike koji imaju samo nociceptivni bol. [34]

Analiza na našim prostorima pokazuje da od 159 testiranih bolesnika sa hroničnim LBS 59 (35%) bolesnika ima definitivan neuropatski bol. [35] Bolesnici sa neuropatskim bolom imali su značajno teži stepen oštećenja korena nerava prema rezultatima elektromioneurografije (EMNG). Pored toga, bolesnici sa neuropatskim bolom češće su imali hernijaciju diskusa, a bolesnici bez neuropatskog bola degenerativne promene na magnetnoj rezonanci. Bolesnici sa neuropatskim bolom imali su značajno jači bol prema skali samoprocene. Kod njih je bol najčešće bio u vidu napada sa blažim bolom između ovih epizoda, dok su bolesnici u kontrolnoj grupi imali bol koji je najčešće bio konstantan i sa blagim kolebanjima. Bolesnici sa neuropatskim bolom značajno češće su imali širenje bola u jednu ili obe noge, a bolesnici sa predominantno nociceptivnim bolom imali su lokalizovani bol u leđima. Najznačajnija karakteristika bola koja upućuje na neuropatski bol je alodinija, bol poput električnog udara i smanjen osećaj uboda. Bolesnici sa neuropatskim bolom imali su značajno veće skorove depresivnosti i anksioznosti u odnosu na kontrolnu grupu. Pored toga, bolesnici sa neuropatskim bolom imali su lošije skorove kvaliteta života, što je bilo izraženije u mentalnim domenima. Nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života bolesnika sa hroničnim LBS bili su viši skorovi na skalama anksioznosti i depresivnosti.

Grafikon 3 – Poređenje kvaliteta života pomoću SF-36 upitnika kod bolesnika sa LBS sa neuropatskim bolom (N=32) i bez neuropatskog bola (N=32)



PF – fizičko funkcionisanje; RP – fizička uloga; BP – telesni bol; GH – opšte zdravlje; VT – vitalnost; SF – socijalno funkcionisanje; RE – emocionalna uloga; MH – mentalno zdravlje; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor; SF-36 – Mera zdravlja kratke forme.
* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Lečenje neuropatskog bola kod pacijenata sa LBS

Zvanične preporuke navode da kod LBS sa jasnom neuropatskom komponentom bola treba koristiti specifične lekove za neuropatski bol. [7] Prema vodičima za lečenje neuropatskog bola, lekovi prve linije su pregabalin, gabapentin, amitriptilin, duloksetin, venlafaksin i lidokainski flasteri. [36]

Veliki broj kliničkih studija pokazuje efikasnost pregabalina kod pacijenata sa hroničnim LBS. Spisak najznačajnijih studija dat je u Tabeli 3.

Zaključak

Učestalost LBS je visoka i konstantno raste, predstavljajući jedan od najznačajnijih javnozdravstvenih problema. Pacijenti sa LBS čine značajan procenat pregledanih pacijenata u neurološkoj ambulanti. Mnoge preporuke za lečenje i dijagnostiku LBS ne poštuju se ni u razvijenim zapadnim zemljama, ni u Srbiji. Neurolozi akutno ne zloupotrebljavaju mogućnost dopunske dijagnostike i dopunskih pregleda drugih specijalnosti. Sa druge strane, kod trećine bolesnika se, uglavnom neopravdano, traži dijagnostika pomoću magnetne rezonance u drugoj ustanovi.

Kod samo oko 9% naših pacijenata sa LBS u Urgentnom centru propisana je terapija za neuropatski bol, iako se zna da je neuropatski bol prisutan kod čak 16–55% bolesnika sa hroničnim LBS. Pacijenti sa neuropatskim bolom su anksiozniji i depresivniji i imaju lošiji kvalitet života u odnosu na bolesnike sa LBS bez neuropatskog bola. Stoga je potrebno da se poveća svest neurologa o prisustvu neuropatske komponente kod LBS. Najznačajnija karakteristika koja upućuje na neuropatski bol je alodinija, bol poput električnog udara, i smanjen osećaj uboda. Terapija prvog reda za lečenje neuropatskog bola podrazumeva primenu pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloksetina, venlafaksina i lidokainskih flastera.

Tabela 3 – Najznačajnije studije o primeni pregabalina kod pacijenata sa hroničnim LBS

Studija o upotrebi pregabalina	Zaključak
Taquchi T et al. Pregabalin for Refractory Radicular Leg Pain due to Lumbar Spinal Stenosis: A Preliminary Prospective Study. Pain Research and Management (2016).	Smanjenje bola uz poboljšanje funkcija, zdravstvenog stanja i poremećaja spavanja kod bolesnika sa LBS i neuropatskim bolom nakon osam nedelja.
Orita S et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): A non-interventional study in Japan. J Pain Res (2015).	Smanjenje bola uz poboljšanje kvaliteta spavanja, lumbalne disfunkcije, hoda i psihološkog distresa kod bolesnika sa refraktarnim radikularnim LBS usled spinalne stenoze nakon šest nedelja.
Sakai Y et al. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: A randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. Eur Spine J (2015).	Smanjenje bola kod starih pacijenata sa hroničnim LBS uočeno kod 73% osoba na PGB i 83% na opioidima nakon 4 nedelje. PGB deluje kod pacijenata sa ili bez neuropatskog bola, a OPD samo kod osoba bez neuropatskog bola.
Mathieson S et al. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. N Engl J Med (2017).	Lečenje pregabalinom nije značajno smanjilo intenzitet bola u nogama povezan sa išijasom i nije značajno poboljšalo druge ishode u poređenju sa placebom tokom osam nedelja. *

* Za navedenu studiju istaknute su brojne kritike:
1. Poređena je grupa kao celina, a ne pacijenti na individualnoj osnovi.
2. Nije analizirana podgrupa pacijenata sa izraženijim neuropatskim bolom, iako je poznato da pacijenti sa jačim intenzitetom neuropatskog bola imaju bolji odgovor na pregabalin.
3. Nije korišćen adekvatan upitnik za neuropatski bol.
4. Pacijenti u studiji nisu randomizovani u odnosu na primenu fizikalne terapije.

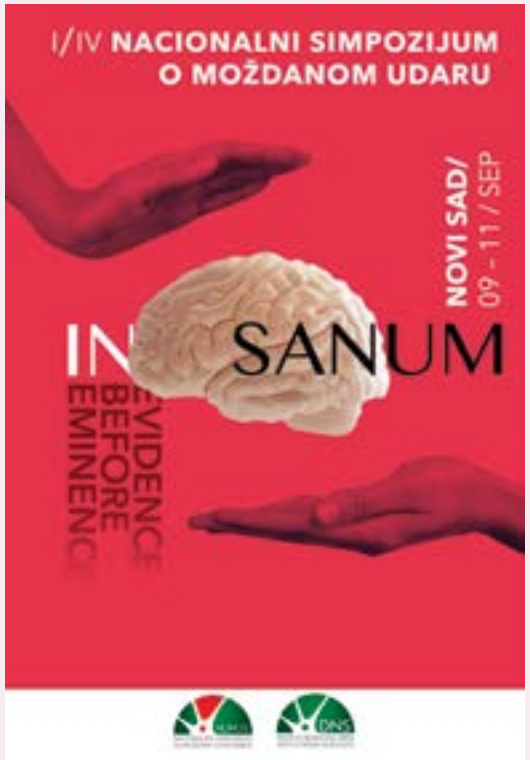
Literatura

1. Hoy D, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis, 2014;73(6):968–74.
2. Patrick N, et al. Acute and chronic low back pain. Med Clin North Am, 2014; 98(4):777–89.
3. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies.
Nat Rev Neurol 2013;9(8):462–73.
4. Savigny P et al. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. BMJ, 2009;338:b1805.
5. Hartvigsen et al. What low back pain is and why we need to pay attention. Lancet Neurol, 2018; 391(10137):2356–67.
6. Hoy D, et al. The Epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010;24(6):769–81.
7. NICE guideline NG59. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management.
Assessment and non-invasive treatments. 2016.
8. O'Sullivan, et al. NICE low back pain guidelines: opportunities and obstacles to change practice. BJMS, 2017;51(22):1632-3.
9. Raja AS, et al. Will publishing evidence-based guidelines for low back pain imaging decrease imaging use? YAJEM, 2018;57693.
10. Jenkins HJ, et al. Imaging for low back pain: is clinical use consistent with guidelines? A systematic review and meta-analysis. The Spine Journal, 2018;18(12):2266–2277.
11. Selby K, et al. How do Swiss general practitioners agree with and report adhering to a top-five list of unnecessary tests and treatments? Results of a cross-sectional survey. Eur J Gen Pract, 2018;24(1):32–8.
12. Amorin-Woods LG, et al. Adherence to clinical practice guidelines among three primary contact professions: a best evidence synthesis of the literature for the management of acute and subacute low back pain. J Can Chiropr Assoc, 2014;58(3):220–37.
13. Ladeira CE. Physical therapy clinical specialization and management of red and yellow flags in patients with low back pain in the United States. J Man Manip Ther, 2018;26(2):66–77.
14. Edwards J, et al. Prevalence of low back pain in emergency settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord, 2017;18:143.
15. Manchikanti L, et al. Epidemiology of low back pain in adults. Neuromodulation, 2014;2:3–10.
16. Singh R, et al. Evaluation of the Correlation of Magnetic Resonance Imaging and Electrodiagnostic Findings in Chronic Low Backache Patients. Asian J Neurosurg, 2018;13(4):1078–83.
17. Nunn ML, et al. Current management practices for patients presenting with low back pain to a large emergency department in Canada. BMC Musculoskelet Disord, 2017;18(1):92.
18. Rao S, et al. Low back pain in the emergency department t- are the ACR Appropriateness Criteria being followed? J Am Coll Radiol, 2015;12(4):364–9.
19. Kohns DJ, et al. Clinical predictors of the medical interventions provided to patients with low back pain in the emergency department. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018;31(1):197–204.
20. Foster NE. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. Lancet, 2018;391(10137):2368–83.
21. Yelin E, et al. The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States. Semin Arthritis Rheum, 2016;46(3):259–60.
22. Waddell G, et al. Systematic reviews of bed rest and advice to stay active for acute low back pain.Br J Gen Pract, 1997;47(423):647–52.
23. Hagen KB, et al. Bedrest for acute low-back pain and sciatica.Cochrane Database Syst Rev, 2004;(4):CD001254.
24. Chou R, et al. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. Lancet, 2009;373(9662):463–72.
25. Miller P, et al. Cost-effectiveness of lumbal spine radiography in primary care patients with low back pain. Spine, 2002;27(20):2291–7.
26. Gilbert FJ, et al. Does early imaging influence management and improve outcome in patients with low back pain? A pragmatic randomised controlled trial. Health Technol Assess, 2004; 8(17):1–131.
27. Kendrick D, et al. The role of radiography in primary care patients with low back pain of at least 6 weeks duration: a randomised (unblinded) controlled trial. Health Technol Assess, 2001;5(30):1–69.
28. Modic MT, et al. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role andeffect on outcome. Radiology, 2005;237(2):597–604.
29. Wáng YXJ, et al. Informed appropriate imaging for low back pain management: A narrative review. J OrthopTranslat, 2018;15:21–34.
30. Koes B W, et al. Diagnosis and treatment of low back pain. BMJ, 2006;332(7555):1430–4.
31. Jarvik JG, et al. Rapid magnetic resonance imaging vs radiographs for patients with low back pain: a randomized controlled trial. JAMA, 2003;289(21):2810–8.
32. Baron R, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain, 2016;20(6):861–73.
33. Freynhagen R, et al. The evaluation of neuropathic components in low back pain. Curr Pain Headache Rep, 2009;13:185–90.
34. Schmidt CO, et al. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. Eur J Pain, 2009;13:1030–5.
35. Vukojević Z, Dominović-Kovačević A, Perić S, Božović I, Grgić S, Basta I, Lavrnić D. Assessment of the neuropathic component in a chronic low back pain syndrome. Vojnosanitetski pregled, 2021. doi.org/10.2298/VSP181002069V.
36. Attal et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol, 2010; 17(9):1113-e88.

NAJAVA

Nacionalni simpozijum o moždanom udaru

Datum: *9–11. septembar 2022.*
Mesto održavanja: *Novi Sad, Srbija*



Drage kolege,
Pred nama je prvi Nacionalni simpozijum o moždanom udaru, u organizaciji Nacionalnog udruženja za moždani udar Srbije (NUMUS).

Moždani udar godišnje pogađa preko milion stanovnika Evrope, ostavljajući za posledicu značajan invaliditet i morbiditet, te pored medicinskog, ne možemo zanemariti njegov socijalni i ekonomski aspekt. Kako se u pristupu našim bolesnicima koristimo medicinom zasnovanom na dokazima, i ovaj simpozijum će za cilj imati predstavljanje najnovijih naučnih saznanja iz oblasti prevencije, dijagnostike, akutnog zbrinjavanja i lečenja svih uzroka i komplikacija ovog etiološki heterogenog oboljenja.

Na poslednjem Kongresu neurologa Srbije, održanom krajem 2019. godine, pokrenuta je inicijativa za osnivanje udruženja za moždani udar, pod okriljem Društva neurologa Srbije (DNS). I pored svih poteškoća koje su potom usledile, uspeli smo da registrujemo NUMUS krajem 2020. godine i da potom formiramo tim stručnjaka iz ove oblasti, koji su predstavnici najvećih ustanova za cerebrovaskularne bolesti u našoj zemlji. O svemu ovome ste obaveštavani i od strane DNS, te do danas NUMUS broji više od 60 članova.

Želja nam je da posle ovog Simpozijuma svi učesnici dobiju članstvo, te da poslednjeg dana održimo i prvu Skupštinu NUMUS, na kojoj ćemo definisati dalje aktivnosti.

Na ovom Simpozijumu smo u prilici da u Novom Sadu ugostimo brojne stručnjake iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti, pre svega neurologa, ali i specijalista drugih, bliskih specijalnosti. Želja nam je da ovim započnemo dobru tradiciju kvalitetne edukacije, kako bismo unapredili i razmenili naša znanja, a sve u cilju pružanja što bolje zdravstvene zaštite obolelima od moždanog udara.

NUMUS
NACIONALNO UDRUŽENJE
ZA MOŽDANI UDAR SRBIJE

Osnivači NUMUS
Željko Živanović, predsednik NUMUS
Dejana Jovanović, potpredsednik NUMUS
Ranko Raičević, predsednik DNS

NAJAVA

Neuropathy Update 3

Datum: *23–24. septembar 2022.*
Mesto održavanja: *Beograd, Srbija*

Poštovane kolege!
Sa zadovoljstvom vas pozivamo da uzmete učešće na trećem Seminaru o neuropatijama sa međunarodnim učešćem – *Neuropathy Update 3 – Focus on Heredity*. Seminar će se održati 23. i 24. septembra 2022. godine u Konferencijskom centru *Envoy* (*Envoy Conference Center*) u Gospodar Jevremovoj ulici broj 47, Beograd. Organizatori sastanka su Srpsko udruženje za periferni nervni sistem (SUPNS), Klinika za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Simpozijum je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije sa 7 poena za slušaoce. U prilogu se nalazi kompletan program sastanka. Onlajn registracija će se sprovoditi do početka seminara putem linka: http://astratravel.rs/neuropathyupdate.php. Kotizacija je besplatna.
Srdačan pozdrav,

Prof. dr Zorica Stević
Asist. dr Stojan Perić

DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF SERBIAN NEUROLOGISTS
DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE
DRUŠTVO
ČLANSTVO
AKTIVNOSTI
EDUKACIJE
SEKCIJE
PARTNERI
VIDEO PREDAVANJA
DMNS ŠKOLE NA YOUTUBE KANALU DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIE
DNS KANAL
USER: dmns2019
PASS: sinapsa2019
ŠKOLA NEUROVIZUALIZACIONIH METODA
ŠKOLA GLAVOBOLJA - 1. DAN
ŠKOLA GLAVOBOLJA - 2. DAN
ŠKOLA DEMENCIJA
URGENTNE NEUROLOŠKE BOLESTI
NEUROMIŠIĆNE BOLESTI U KLINIČKOJ PRAKSI
DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI U MULTIPLOJ SKLEROZI
LEČENJE EPILEPSIJE VODENO ETIOLOGIJOM
ŠKOLA CEREBROVASKULARNIH BOLESTI

DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF SERBIAN NEUROLOGISTS
DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE
DRUŠTVO
ČLANSTVO
AKTIVNOSTI
EDUKACIJE
SEKCIJE
PARTNERI
Škola Društva mladih neurologa Srbije
ŠKOLA NEUROVIZUALIZACIONIH METODA
Palić, 2021.
Škola neurovizualizacionih metoda
PREZENTACIJE ŠKOLA:
USER: dmns2019
PASS: sinapsa2019
Škola Društva mladih neurologa Srbije
ŠKOLA GLAVOBOLJA
Palić, 2019.
Škola Društva mladih neurologa Srbije
ŠKOLA DEMENCIJA
Palić, 2018.
Škola demencija
ŠKOLA - URGENTNE NEUROLOŠKE BOLESTI
DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK I LEČENJE
Palić, 2017.
URGENTNE NEUROLOŠKE BOLESTI
dijagnostički postupak i lečenje

Više informacija možete pročitati na:
www. drustvoneurologasrbije.org
www. neuroKME.org

Pronađi nas na Facebook-u

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