



Proleće/leto 2024.  
33-34. broj

*Izveštaj sa skupa 3rd Southeast  
European MS Congress*

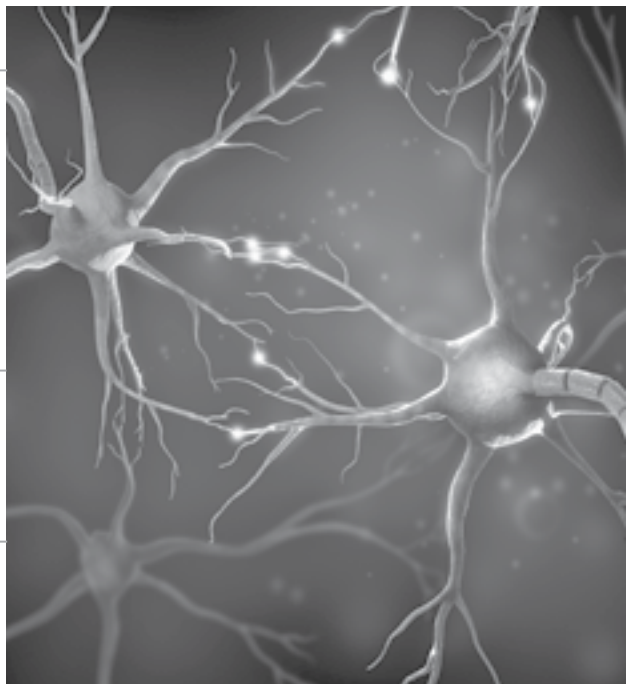
Akutni amnestički sindromi

Prva psihotična epizoda –  
poremećaj duše, mozga ili tela?

Patologija intrakranijalnog  
pritiska u neurološkoj praksi –  
šta smo naučili do sada?

Stimulator vagusnog nerva u  
lečenju farmakorezistentne epi-  
lepsije: Kako pripitomiti tigra?

Neurološke manifestacije  
sistemskog eritemskog lupusa



# SINAPSA

# SADRŽAJ

- 4 **Revijalni rad**  
POSTURALNI DEFORMITETI U PARKINSONOVOJ BOLESTI I PARKINSONIZMU – FENOMENOLOGIJA, DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ I TERAPIJSKI PRISTUP
- 14 **Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA SKUPA 3RD SOUTHEAST EUROPEAN MS CONGRESS
- 16 **Neurološke manifestacije sistemskih bolesti**  
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA
- 25 **Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA MEĐUNARODNE KONFERENCIJE AAIC BELGRADE NEUROSCIENCE NEXT HUB
- 28 **Da li ste znali?**  
(NE)POZNATA ISTORIJA NEUROLOGIJE: PRIČA O ŽAN-MARTEN ŠARKOU
- 30 **Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA XI ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA
- 32 **Doktorska disertacija**  
ZASTUPLJENOST EKSPANZIJA HEKSANUKLEOTIDNIH PONOVAKA U NEKODIRAJUĆEM REGIONU GENA C9ORF72 KOD RAZLIČITIH NEURODEGENERATIVNIH BOLESTI
- 48 **Istorija medicine**  
NEUROSIFILIS: GDE SMO DANAS?
- 55 **Oglas**  
PRIČA O MAKPHARM-U
- 56 **Prikaz slučaja**  
AKUTNA NEKROTIZIRAJUĆA ENCEFALOPATIJA
- 61 **Repetitorijum**  
PATOLOGIJA INTRAKRANIJALNOG PRITISKA U NEUROLOŠKOJ PRAKSI – ŠTA SMO NAUČILI DO SADA?
- 76 **Prikaz slučaja**  
DISEKCIJA UNUTRAŠNJE KAROTIDNE ARTERIJE KAO MOGUĆA POSLEDICA STILOIDNOG SINDROMA
- 80 **Neurologija i umetnost**  
FOKALNA DISTONIJA ROBERTA ŠUMANA
- 85 **Klinički asistent ukazuje**  
DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKE DILEME I NOVE SMJERNICE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI CIDP
- 93 **Kako se leči?**  
STIMULATOR VAGUSNOG NERVA U LEČENJU FARMAKOREZISTENTNE EPILEPSIJE: KAKO PRIPITOMITI TIGRA?
- 102 **Revijalni rad**  
AKUTNI AMNESTIČKI SINDROMI
- 114 **Granična oblast**  
PRVA PSIHOTIČNA EPIZODA – POREMEĆAJ DUŠE, MOZGA ILI TELA?
- 121 **Najava**  
XII ŠKOLA MLADIH NEUROLOGA
- 125 **Najava**  
NACIONALNI KONGRES DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE

# IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

## SINAPSA

Časopis Društva neurologa Srbije  
Prvi broj je štampan 2012. godine.

## Urednik Urednici broja

Olivera Tamaš  
Gorana Mandić Stojmenović  
Vuk Milošević

## Redakcijski odbor

Maja Stefanović Budimkić	Dejan Aleksić
Tamara Švabić	Aleksandar Pantović
Ana Podgorac	Dmitar Vlahović
Ana Kosać	Ivo Božović
Milutin Petrović	Maksim Šarčević
Srđan Ljubisavljević	

## Recenzenti

Vladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav Sokić

## Recenzenti broja

Evica Dinčić	Marija Semnic
Bojana Dunjić Kostić	Jelena Stamenović
Maša Kovačević	Zorica Stević
Milija Mijajlović	Biljana Živadinović

## Lektor za srpski i engleski jezik

Aleksandra Mešter Trajković

## Grafički dizajn

Aniko Olah Lošonc

## Tehnička podrška

Štamparija Printex, Subotica



## Adresa redakcije

Društvo neurologa Srbije  
Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije  
Doktora Subotića starijeg br. 6  
11000 Beograd  
Poštanski fah 11129  
www.drustvoneurologasrbije.org

## REVIJALNI RAD

*Posturalni deformiteti u Parkinsonovoj bolesti i parkinsonizmu – fenomenologija, diferencijalno dijagnostički značaj i terapijski pristup*

**Autori:** Maksim Šarčević<sup>1</sup>, Igor Petrović<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### Uvod

Posturalni deformiteti (PD) su sastavni deo kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti (PB) i atipičnih parkinsonizama (AP), međutim, vreme pojave, distribucija i vremenska povezanost sa specifičnom antiparkinsonom terapijom se značajno razlikuju kod pojedinih entiteta. Termin „atipični parkinsonizam“ u najširem smislu podrazumeva postojanje različitih kliničkih simptoma, znakova i obrazaca progresije bolesti koji nisu tipični za PB, i neretko se odnosi upravo na specifične PD. Različite forme parkinsonizama karakteriše i različita učestalost karakterističnih PD (Tabela 1).[1] Štaviše, specifičnost pojedinih PD za definisane patološke entitete dovela je do njihovog uvrštavanja u formalne dijagnostičke kriterijume. Ilustracije radi, rana pojava kamptokormije

kormije upućuje na „klinički verovatnu“ multiplu sistemsku atrofiju (MSA) [2], dok je distonija šake sa ranim posturalnim deformitetom jedna od osnovnih motornih karakteristika klasične prezentacije kortikobazalnog sindroma (KBS). [3,4]

Patofiziološka osnova PD je nedovoljno definisana, mada preovladava stav da se u većini slučajeva radi o specifičnoj formi distonije, zbog čega se u literaturi pojam distonije često poistovećuje sa terminom posturalnih deformiteta u sindromu parkinsonizma. Međutim, sa terminološkog stanovišta, distonija u sindromu parkinsonizma je širi pojam od pojma PD, pa se tako, na primer, „začudeni izraz lica“ usled kontrakcije *m. frontalis* kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize (PSP) ubraja u distonične fenomene, ali se ne ubraja u kategoriju posturalnih deformiteta. [5]

Kada je reč o različitim patofiziološkim mehanizmima, treba istaći da pored već dobro opisanih PD u okviru pojedinih imunski posredovanih poremećaja nevoljnih pokreta – karakteristične hiperlordoze u okviru *stiff person* sindroma (o čemu će detaljnije biti pisano u sledećem broju *Sinapse*), aktuelno se opisuju i slučajevi sa subakutnim razvojem antekolisa i parkinsonizma kod dokazanih Anti-IgLON5

antitelima posredovanih oboljenja. Iako klasična klinička prezentacija anti-IgLON5 antitelima posredovanih oboljenja predstavlja parkinsonizam udružen sa bulbarom simptomatologijom (npr. paralizom vertikalnog pogleda naviše, disfagijom, itd.) i poremećajima REM faze spavanja, ovakvi slučajevi ukazuju da je kod pacijenata sa subakutnom pojavom anterokolisa udruženog sa poremećajima REM faze spavanja potrebno razmotriti i imunski posredovana oboljenja nevoljnih pokreta (anti-IgLON5). [6,7]

Tradicionalno, PD se u pogledu lečenja ubrajaju u terapijski rezistentne simptome, koji značajno doprinose onesposobljenosti bolesnika i uzrok su povećanog morbiditeta mortaliteta. Međutim, upotreba botulinjskog toksina, pravovremene fizikalne terapije, duboke moždane stimulacije (DBS) i uočavanje povezanosti sa specifičnom antiparkinsonom terapijom, pružaju mogućnost terapijskog delovanja u lečenju ovih neprijatnih i onesposobljavajućih simptoma. [8,9]

U tekstu će biti razmatrana fenomenologija, distribucija, učestalost pojedinih PD i njihov značaj u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma, uz poseban akcenat na značaj ranog prepoznavanja tipa i distribucije PD, kako u cilju diferencijalne dijagnoze, tako i pravovremenog terapijskog pristupa. Biće razmatrani mogući patofiziološki mehaniz-

mi koji leže u osnovi PD i, konačno, principi terapijskog pristupa.

### Aksijalni posturalni deformiteti

Poremećaji posturalnosti kod obolelih od PB se dele na aksijalne i apendikularne, a mogu se prezentovati u sagitalnoj i koronarnoj ravni (Figura 1). [10] Najprepoznatljiviji poremećaj posturalnosti u sagitalnoj ravni je anterpulzija trupa sa povijenim ramenima i semiflektiranim rukama u laktovima i nogama u kolenima, koji podseća na „stav skijaša“ (Slika 1a.). U svojoj izraženijoj formi, ovaj poremećaj je poznat kao kamptokormija (*bent spine*), koji kod pojedinih bolesnika može poprimiti gotovo karikaturne obrise sa zauzimanjem pravog ugla (90°) između trupa i nogu (Slika 1b). S vremenom praktično svi oboleli od PB ispoljavaju anterpulziju trupa, dok se kamptokormija u različitim studijama beleži kod 3% do 17,6% bolesnika. [10] Različita učestalost je posledica nepostojanja definitivnog konsenzusa u pogledu dijagnostičkih kriterijuma za kamptokormiju, iako za njenu dijagnozu većina autora arbitrarno predlaže ugao veći od 45° torako-lumbalne fleksije (Tabela 2). [10] U proseku, vreme do pojave kamptokormije iznosi 7-8 godina, češće se javlja kod obolelih sa kasnijim početkom i težim motornim simptomima na početku bolesti. [10]

Tabela 1 – Učestalost tipičnih posturalnih deformiteta kod pojedinih formi parkinsonizama

Posturalni deformitet	PB	PS	PMSA	CBS
Anteropulzija trupa	+++	+++	++	+
Kamptokormija	+	-	++	-
Antekolis	+	-	+++	-
Pisa sindrom	++	-	+++	-
Strijatna šaka/distonija	+	-	++	+++
Strijatno stopalo/distonija	+	-	++	++
Retrokolis	-	+++	-	+

Slika 1a – „Stav skijaša“; Slika 1b – kamptokormija (*bent spine*) sa kompenzatornom hiperekstenzijom vrata i glave



Figura 1 – Podela posturalnih deformiteta

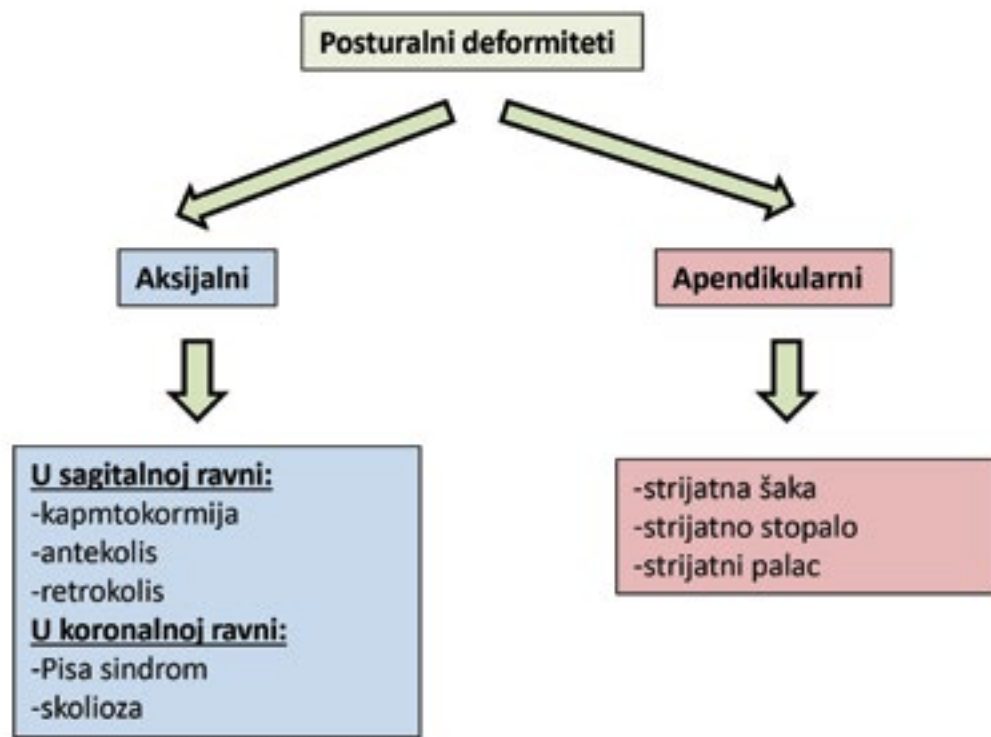


Tabela 2 – Task Force konsenzus o nozologiji i cut-off vrednostima za aksijalne posturalne deformitete u parkinsonizmima

Cut-off vrednost	Posturalnost
Posturalni deformiteti u koronalnoj ravni	
<5	Normalna posturalnost
≥5 do ≤10	Lateralna fleksija trupa
>10	Pisa sindrom
Posturalni deformiteti u sagitalnoj ravni	
Cervikalna kičma	
≤35	Normalna posturalnost
>35 do ≤45	Anterofleksija vrata
>45	Anterokoliz
Posturalni deformiteti u sagitalnoj ravni	
Torakalna kičma	
<25	Normalna posturalnost
≥25 do ≤45	Anterofleksija trupa (torakalni fulkum C7–T12)
>45	Kamptokormija (torakalni fulkum C7–T12)
Posturalni deformiteti u sagitalnoj ravni	
Lumbalna kičma	
≤15	Normalna posturalnost
>15 do ≤30	Anterofleksija trupa (lumbalni fulkum L1–L5)
>30	Kamptokormija (lumbalni fulkum L1–L5)

Preuzeto i adaptirano prema: Tinazzi M. et al., 2022. [10]

Kamptokormija najčešće počinje postepeno, mada su zabeleženi i slučajevi subakutnog početka, i obično joj prethodi bol u središnjem ili donjem delu leđa. Tipično, stepen kamptokormije se, bar u početnim fazama, pogoršava tokom hodanja ili dužeg stajanja, i karakteristično se radi o mobilnom (reverzibilnom) deformitetu. Naime, prilikom sedenja sa osloncem, posebno prilikom ležanja ili postojanja oslonca u stojećem položaju, poremećaj posturalnosti nestaje ili se značajno poboljšava. [10] Karakteristično je da oboleli usled ograničenog vidnog polja često kompenzatorno ispoljavaju hiperekstenziju vrata i glave (Slika 1b). Prilikom pregleda bolesnika potrebno je posebno obratiti pažnju na pomenutu osobinu kamptokormije, kako bi se PD razlikovali od alternativnih uzroka kakvi su frakture pršljenova i degenerativna spondiloartropatija, kada je deformitet nekorektibilan („fiksiran“). Kod dugotrajne kamptokormije mogu se razviti sekundarne degenerativne promene, kada deformitet postaje trajan i nekorektibilan. Patofiziološka osnova kamptokormije nije jasna, a prevalentan stav posmatra ovaj fenomen kao formu aksijalne distonije, pri čemu se korektibilnost deformiteta uz oslonac objašnjava specifičnom formom „senzitivnog trika“ karakterističnog za ovaj tip nevoljnog pokreta. Koncept fokalne miopatije kao uzroka kamptokormije nije potvrđen u svim studijama koje su podrazumevale upotrebu EMG i nalaz biopsije mišića, ali treba imati na umu da u retkim slučajevima konkomitantna miopatija može imitirati kamptokormiju, ali se u takvim slučajevima prilikom pregleda konstatuje slabost mišića zaduženih za retrofleksiju trupa, uz izostanak spazma paravertebralne muskulature i mišića prednjeg trbušnog zida. [9,10]

Anteropulzija trupa na početku bolesti se može značajno popraviti nakon optimalizacije dopaminergičke terapije, dok je kamptokormija koja nastaje tokom progresije PB uglavnom l-dopa nereaktivan simptom. Zbog dobro dokumentovanih opisa reverzibilne kamptokormije, koja se dovodi u vezu sa primenom agonista dopaminskih receptora (ADR), klinički je racionalno razmotriti vremensku povezanost pojave deformiteta (posebno u subakutnim slučajevima) sa primenom ove grupe antiparkinsonskih lekova. [10] U ovakvim slučajevima se preporučuje pravovremena i postepena obustava ADR. Primena botulinskog toksina uz ultrazvučno navođenje (*m. rectus abdominis*, *m. iliopsoas*, selektovani mišići paraspinalne muskulature) može biti od koristi kod podgrupe bolesnika gde PD ima karakter distonije. [8] Skoriji anegdotalni opisi slučajeva dramatičnog PD nakon (DBS) pobudili su interesovanje za mogućnost primene ove vrste terapije u lečenju PD. Dobar efekat je postignut kod podgrupe mlađih bolesnika, sa kraćim trajanjem posturalnog deformiteta (<2 godine) i sa delimičnom reaktivnošću na l-dopu. U nedavnoj analizi svih publikovanih slučajeva i serija bolesnika, Licaraga i Fasano zaključuju da se, osim stimulacije subtalamičkog jedra (STN), kod bolesnika sa distoničnom formom posturalnih deformiteta bolja efikasnost može postići plasiranjem elektroda u interni deo globusa palidusa (GPi). [9] Za očekivati je da će jasnije preporuke za podgrupu obolelih koji su dobri kandidati za ovu vrstu lečenja PD i ciljne strukture biti definisani u ciljnim studijama koje su u toku.

Preventivne mere podrazumevaju predočavanje značaja fizikalne terapije i specifičnog programa vežbanja već na samom početku PB, a posebno nakon uočavanja početnih formi anteropulzije/kamptokor-

mije, čak i nakon pojave hroničnog bolnog sindroma donjeg dela leđa, koji je neretko uvod u posturalne deformitete koji se javljaju u sagitalnoj ravni. [10]

### Antekolis

Antekolis se u sindromu parkinsonizma definiše kao fleksija glave i vrata put napred (Slika 2b) i u blažoj formi je deo napred pomenutog tipičnog položaja obolelih od PB. [10] Međutim, kod pojedinih bolesnika se razvija izražena fleksija glave i vrata, koja je disproporcionalna u odnosu na relativno blagu antepulziju trupa. Zbog ovoga se u literaturi često sreće izraz „disproporcionalni antekolis“, u cilju razdvajanja ovog distoničnog fenomena od „pada glave“ (*drop head*) usled slabosti mišića retrofleksora vrata, na primer kod mijastenije gravis, miozitisa ili bolesti motornog neurona (Slika 2a). [12]

Prevalenca pojave fleksije vrata put napred pod uglom većim od 45° (anterokolis) se procenjuje na 2–58% pacijenata sa sindromom parkinsonizma. [10,13,14]

Kod obolelih od PB, antekolis se javlja retko (kod oko 5% bolesnika), i nakon više godina trajanja bolesti. [13] Rana pojava antekolisa je „crvena zastavica“ za MSA, kod koje se ova forma PD javlja kod oko 40% bolesnika. [13] Antekolis je često bolan, palpatorno se može osetiti spazam („drvenasta“ konzistencija) mišića paraspinalne regije, trapeziusa i *m.splenius capitis* u kombinaciji sa aktivnim spazmom sternokleidomastoidealnog mišića. Senzorni trik po pravilu nije prisutan, a položaj vrata dodatno otežava hranjenje i gutanje, kompromituje disanje i dodatno se komplikuje ekscesivnim curenjem pljuvačke i ograničenjem vidnog polja. [10] Slično kamptokormiji, u početku je deformitet korektibilan, nestaje u ležećem položaju i snaga retrofleksora vrata je oču-

vana. U retkim slučajevima, antekolis kod obolelih od PB može biti manifestacija motornih fluktuacija ili diskinezija i ovo treba imati u vidu prilikom razmatranja terapijskog pristupa. Kod antekolisa subakutnog toka, treba isključiti patološke promene na pršljenovima, zatim razmotriti mogućnost povezanosti sa skorijim započinjanjem upotrebe ADR ili amantadina, a u slučaju pridružene slabosti retrofleksora vrata i komorbidnih bolesti, pre svih mijasteniju gravis (Figura 2). [9]

Figura 2 – „Crvene zastavice“ za posturalne deformitete



Terapijski pristup kod antekolisa je ograničen, i zbog ovoga je važno razmotriti sve (u nastavku navedene) mogućnosti. U početnim stadijumima PB, i kao simptom motornih fluktuacija, antekolis može biti l-dopa reaktivan, ali ovo se odnosi na mali broj bolesnika. Osnova terapijskog pristupa se zasniva na primeni botulinskog toksina, ali je potrebno pažljivo razmatranje prilikom odabira ciljnih mišića, uz poseban oprez zbog mogućnosti pojave (pogoršanja) jatrogene disfagije. Pristup je individualan i podrazumeva detekciju odgovornih mišića (*m. sternocleidomastoideus*, *m. scalenus*, duboki mišići paravertebralne muskulature (*m.longus coli et capitis*)). [8]

### Retrokolis

Retrokolis podrazumeva abnormalni položaj koji se odlikuje hiperekstenzijom vrata (Slika 2c). Ovakva prezentacija je vrlo retka kod obolelih od PB, a karakteristično se viđa kod bolesnika sa progresivnom supranuklearnom paralizom (PSP). [10] U tipičnim slučajevima je deo šire, specifične, aksijalne distonije koja dovodi do karakterističnog stava bolesnika sa PSP (ekstendirani stav, „ponosni hod“, „hod generala“), koji je već

na prvi pogled različit od stava obolelih od PB ili MSA (Slika 2c). Važno je istaći da subakutna pojava retrokolisa kod bolesnika sa parkinsonizmom uvek treba da pobudi sumnju i usmeri ciljano ispitivanje na jatrogeni efekat lekova koji blokiraju dopaminske receptore. Najracionalniji terapijski pristup je primena botulinskog toksina u retrofleksore glave i vrata. [8]

Abnormalna hiperekstenzija glave (retrokolis) je karakteristična manifestacija PSP i javlja se kod oko 17–25% ovih pacijenata. [14] U klasičnoj Ričardsonovoj varijanti PSP, retrokolis je udružen sa aksijalnim rigiditetom i ponavljajućim bolom u vratu. Retrokolis u PSP najčešće nije udružen sa drugim distoničkim pokretima vrata.

Ipak, s obzirom da retrokolis u okviru PSP nije udružen sa drugim distoničkim pokretima vrata, ili pridruženom hipertrofijom mišića, kao i s obzirom na to da se ne može modifikovati „senzornim trikom“, i dalje je predmet debate da li ga treba smatrati pravim distoničkim fenomenom ili je realističnija upotreba nekog drugog termina poput nuhalnog rigiditeta. [10]

Slika 2a – Disproporcionalni anterokolis; Slika 2b – Anterokolis; Slika 2c – Retrokolis



### PISA sindrom i skolioza

Oko 42% pacijenata sa dijagnozom verovatne ili moguće MSA ispoljava PISA sindrom, zbog čega se rana pojava ovog PD smatra jednim od najvažnijih crvenih zastavica za dijagnozu MSA. [14]

PISA sindrom se definiše kao lateralna fleksija trupa ( $>10^\circ$ ), koja je mobilna, odnosno nestaje u ležećem položaju ili postoji mogućnost pasivnog ispravljanja deformiteta (Slike 3a i 3b). Na prvi pogled može ličiti na skoliozu, ali se po svojim kliničkim (mobilnost) i radiološkim karakteristikama (izostanak aksijalne rotacije pršljenova) razlikuje od pomenutog koštano-zglobnog deformiteta. Iako u početku mobilna, dugotrajna lateralna fleksija trupa može predstavljati uvod u trajni skoliotični deformitet. Učestalost Pisa deformiteta u PB i parkinsonizmima nije poznata (podaci u literaturi se kreću u rasponu od 5% do 90%), jer većina studija nije podrazumevala upotrebu radioloških metoda neophodnih za distinkciju Pisa sindroma od skolioze. [10] Karakteristično, većina bolesnika u početku nije svesna postojanja deformiteta, i obično se problem prvobitno uočava kao naginjanje u stranu prilikom sedenja, da bi tek nakon nekoliko meseci deformitet postao očigledan i tokom hodanja. Pokušaj

aktivnog prevazilaženja deformiteta na nalog u stojećem položaju je obično praćen nestabilnošću i sklonošću ka padu. Većina opservacija ukazuje da je smer naginjanja suprotan od strane koja je dominantno zahvaćena parkinsonizmom, ali to ne mora da bude pravilo. [10] Kao i u slučaju drugih već pomenutih deformiteta, potrebna je pažljiva anamneza u pogledu vremenske povezanosti korekcija terapije i pojave laterofleksije trupa, posebno zato što su dobro dokumentovani slučajevi reverzibilnog Pisa sindroma dovođeni u vezu ne samo sa primenom agonista dopaminskih receptora, već i amantadina, inhibitora acetil-holin esteraze, i inhibitora preuzimanja serotonina, valproata, pa čak i l-dope. U slučaju mobilnih posturalnih deformiteta, potrebno je predočiti bolesnicima prirodu problema i činjenicu da operativno ortopedsko lečenje nije indikovano i da je usled izostanka efekta često praćeno dodatnim nepotrebnim operativnim zahvatima. Nasuprot tome, u slučajevima skolioze, mijelopatije, radikularnih oštećenja sa odgovarajućom kliničkom prezentacijom, operativno lečenje treba razmotriti kao jedan od vidova lečenja. Primena ortopedskih korektivnih pomagala („midera“) može biti od pomoći prilikom hoda i smanjenja bola, ali većina bolesnika sa PB slabo toleriše njihovu dužu

primenu. [8] Primena botulinuskog toksina u paraspinalnu muskulaturu i kose abdominalne mišiće, prema podacima iz literature kao i našim opservacijama, dovodi do poboljšanja kod trećine bolesnika. [8] Kao u slučaju kamptokormije, skoriji rezultati ukazuju na mogući povoljan efekat DBS u terapiji Pisa sindroma. Na osnovu rezultata sistematskog pregleda literature 14 objavljenih bolesnika, poboljšanje od 33 do 66% zabeleženo je kod 10 bolesnika. Zanimljiva je opservacija autora ovog preglednog članka da je kod bolesnika kod kojih se PD razvio nekoliko godina nakon obavljene DBS intervencije, bilo moguće terapijski delovati izmenom parametra stimulacije, specifično unilateralnim smanjenjem voltaže stimulacije. [9,15,16]

### Distonija i posturalni deformiteti ekstremiteta

Distonija sa ili bez perzistentnog PD ekstremiteta se može javiti kod PB, MSA i CBS, dok je u drugim parkinsonim sindromima relativno retka. [17]

Distonija šake i stopala, čak i u formi distonije vezane za zadatak (*task specific*) kod obolelih od PB, može biti početni simptom bolesti, posebno kod mlađih bolesnika. Ipak, u najvećem broju slučajeva se distonija javlja tokom progresije bolesti u vidu specifične fluktuacije motornog odgovora. Važno je primetiti da je, u oba scenarija, distonija u PB odraz hipodopaminergičkog stanja i reaktivna je na l-dopu. U tipičnim slučajevima, OFF distonija se inicijalno manifestuje u formi rane jutarnje distonije, koja podrazumeva unutrašnju rotaciju stopala i/ili fleksiju prstiju, često je bolna i po pravilu onesposobljavajuća u pogledu mogućnosti kretanja. S vremenom počinje da se javlja i tokom dana, u formi specifične diskinezije vezane za skraćivanje trajanja efekta pojedinačne doze l-dope (fenomen

poznat kao *wearing off*). U prilog dopaminergičke hipoteze distonije u PB govori i specifična forma motornih fluktuacija, tzv. „dvofazne diskinezije“, koje se često ispoljavaju upravo distonijom, karakteristično na početku dejstva i na kraju dejstva pojedinačne doze, odnosno u fazama niskih koncentracija l-dope u plazmi, tj. dopamina u mozgu. S Obzirom da se radi o pravom distoničnom fenomenu, reaktivnom na l-dopu i takođe dobrom reakcijom na primenu botulinuskog toksina, retka je progresija ove forme distonije u fiksni PD u formi „strijatne šake“ i „strijatnog stopala“. Strijatna šaka se javlja kod oko 10% obolelih od PB tokom kasnijih faza progresije i karakteriše se fleksijom u metakarpofalangealnim zglobovima, ponekad u kombinaciji sa hiperekstenzijom i subluksacijom proksimalnih interfalangealnih zglobova, ularnom devijacijom šake i povremenim zauzimanjem permanentne opozije palca (oblik slova U) u odnosu na ostale prste (Slike 4a i 4b). Strijatno stopalo (palac) se odlikuje ekstenzijom palca, ponekad udruženom sa fleksijom ostalih prstiju i ekvinoarus položajem stopala (Slika 4d). [17] Važno je razlikovati ovaj fenomen od znaka Babinskog, s obzirom da je u prvom slučaju položaj permanentan, iako u početku mobilan, i da nije udružen sa drugim znacima oštećenja centralnog motornog neurona.

Tradicionalan je stav da su kod obolelih od PSP, osim u „preklapajućoj“ PSP-CBD formi, deformiteti šaka i stopala retki. Međutim, skorija sistematska analiza Kojović i saradnika skreće pažnju da se kod četvrtine obolelih od PSP može videti karakterističan posturalni položaj šake nalik imitaciji „uperenog pištolja“ (*pointing gun posture*), koji podrazumeva ekstenziju palca i kažiprsta udruženu sa fleksijom ostalih prstiju (Slika 4c). [14]

Slika 3a – PISA sindrom kod pacijenta obolelog od PB (nakon osam godina evolucije bolesti)

Slika 3b – PISA sindrom kod pacijentkinje obolele od MSA (nakon tri godine evolucije bolesti)



Slike 4a i 4b – Strijatna šaka; Slika 4c – Aksijalni deformitet po tipu imitacije uperenog pištolja (*pointing gun posture*) (kod PSP); Slika 4d – Strijatno stopalo (palac)



Slika 5 – Udružena pojava anterekolisa i strijatne šake (MSA)



Kod parkinsone varijante MSA, strijatna šaka se, prema pojedinim studijama, može videti i kod polovine obolelih. Za razliku od PB, deformitet nije reaktivan na l-dopu. Udružena pojava antekolisa i strijatne šake kod obolelog sa parkinsonizmom je gotovo patognomonična za MSA, i ne viđa se kod PB i drugih Apa (Slika 5).

Unilateralna, rana distonija šake, koja je kardinalni motorni znak CBS i opisuje se

prema različitim studijama kod 14 do 100% obolelih. [14] Za razliku od karakterističnog položaja prstiju kod „strijatne šake“, distonija i prateći PD kod CBS su fenomenološki različiti i najčešće podrazumevaju fleksiju palca i ostalih prstiju, fleksiju u ručnom zglobu. S vremenom, distonijom su zahvaćeni i ostali delovi ruke (lakat, rame), a distonija se karakteristično širi na ipsilateralnu nogu, a u pojedinim slučajevima i na drugu stranu tela (Vidi sliku 6a i 6b).[14]

Slike 6a i 6b – Evolucija širenja deformiteta strijatne šake kod pacijentkinje obolele od KBD sa unilateralne zahvaćenosti (samo leva ruka – 6a) na drugu stranu tela (i leva i desna ruka – 6b), nakon dve godine trajanja bolesti

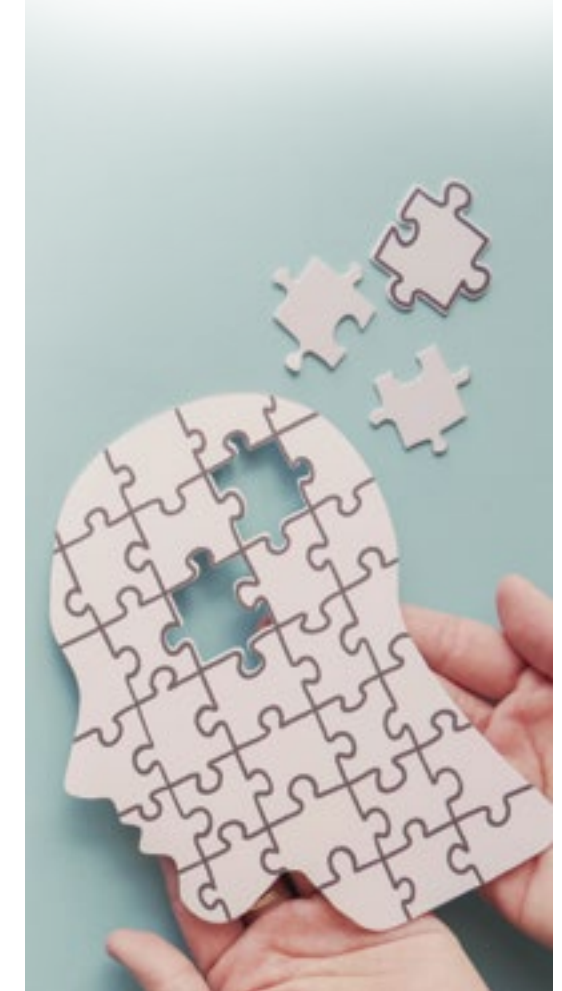


## Zaključak

Posturalni deformiteti su sastavni deo kliničkog ispoljavanja u Parkinsonovoj bolesti i atipičnim parkinsonizmima. Njihova pojava povećava morbiditet i mortalitet obolelih, značajno utiče na prognozu bolesti i značajno utiče na terapijske odluke u lečenju ovih pacijenata. Fenomenološko ispoljavanje i vreme pojave posturalnih deformiteta su jedan od najznačajnijih simptoma u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma. I pored tradicionalnog, nihilističkog stava u pogledu lečenja, novija saznanja i terapijske mogućnosti nameću njihovu prevenciju, pravovremenu dijagnozu i adekvatno lečenje.

## Literatura

1. Kostić S. V et al, Parkinsonova bolest: 2020/2021. Beograd: SANU; 2022.
2. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 2022;37(6):1131–48.
3. Shimohata T, Aiba I, Nishizawa M. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Brain and Nerve.* 2015;67(4):513–23.
4. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: A comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):405–10.
5. Artusi CA, Geroi C, Nonnekes J, Aquino C, Garg D, Dale ML, et al. Predictors and Pathophysiology of Axial Postural Abnormalities in Parkinsonism: A Scoping Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(11):1585–96.
6. Peeters I, Wiels W, De Raedt S, Flamez A. Unusual Head Movements in Anti-IgLON5 Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(6):708–9.
7. Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, Marti MJ, Titulaer MJ, Crijnen Y, et al. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology.* 2021;97(14):E1367–81.
8. Gandolfi M, Artusi CA, Imbalzano G, Camozzi S, Crestani M, Lopiano L, et al. Botulinum Toxin for Axial Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Toxins (Basel).* 2024;16(5):10–8.
9. Lizarraga KJ, Fasano A. Effects of Deep Brain Stimulation on Postural Trunk Deformities: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(8):627–38.
10. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol [Internet].* 2011;10(6):538–49. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70067-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70067-9).
11. Tinazzi M, Geroi C, Bhidayasiri R, Bloem BR, Capato T, Djaldetti R, et al. Task Force Consensus on Nosology and Cut-Off Values for Axial Postural Abnormalities in Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(5):594–603.
12. Van De Warrenburg BPC, Cordvari C, Ryan AM, Phadke R, Holton JL, Bhatia KP, et al. The phenomenon of disproportionate antecollis in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007;22(16):2325–31.
13. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2006;21(11):1856–63.
14. Marsili L, Bologna M, Kojovic M, Berardelli A, Espay AJ, Colosimo C. Dystonia in atypical parkinsonian disorders. *Park Relat Disord [Internet].* 2019;66(July):25–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.030>.
15. Lizarraga KJ, Naghibzadeh M, Boutet A, Elias GJB, Fasano A. Management of Pisa syndrome with lateralized subthalamic stimulation. *J Neurol [Internet].* 2018;265(10):2442–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8991-8>.
16. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol [Internet].* 2015;11(2):98–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.252>
17. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(7):423–31.



## IZVEŠTAJ

### Izveštaj sa skupa **3rd Southeast European MS Congress**



Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je od 16. do 18. maja 2024. godine, u prijatnom ambijentu Hotela „Crowne Plaza“ u Beogradu, uspešno održan III MS kongres za Jugoistočnu Evropu (*3rd Southeast European MS Congress*).

Kongres je organizovan od strane članova Srpske asocijacije neuroimunologa, uz podršku Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Predsednica Srpske asocijacije neuroimunologa, prof. dr Jelena Drulović, je uvodnim obraćanjem otvorila Kongres i najavila predavanja o novinama u patofiziologiji, dijagnostici i lečenju multiple skleroze (MS), kao i oboljenjima iz spektra neuromijelitisa optika (NMOSB) i oboljenjima udruženim sa anti-MOG antitelima (MOGAD). Predavanja su održali renomirani inostrani i domaći stručnjaci iz ovih oblasti, od kojih su poje-

dini i svetski lideri u određenim domenima ovih oboljenja – Marija A. Rocca (*Maria A. Rocca*) (Italija), Tomas Berger (*Thomas Berger*) (Austrija), Frideman Paul (*Friedemann Paul*) (Nemačka), Jelena Drulović (Srbija), Nikolaos Gregorijadis (*Nicolaos Grigoriadis*) (Grčka), Šarlota Mesaroš (Srbija), Alenka Horvat-Ledinek (Slovenija), Aksel Siva (Turska), Mario Habek (Hrvatska), Rodika Balaša (*Rodica Balasa*) (Rumunija), Dijego Čentonca (*Diego Centonze*) (Italija), Kerstin Helvig (*Kerstin Hellwig*) (Nemačka), Mario Stamparoni Basi (*Mario Stamparoni Bassi*) (Italija) i Melinda Mađar (*Melinda Magyar*) (Mađarska). Pored predavanja, edukativni deo Kongresa se sastojao i iz razgovora sa ekspertima, panel sesija o lečenju obolelih od MS u zemljama Jugoistočne Evrope, kao i poster sesija.



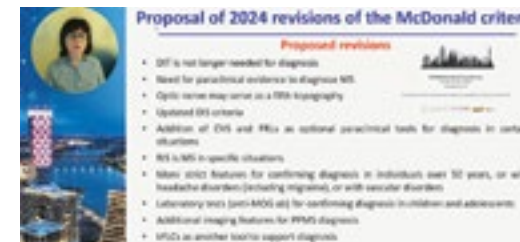
Prof. dr Hans Lasman i prof. dr Tatjana Pekmezović



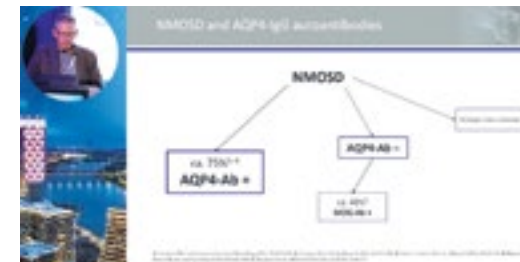
Prof. dr Evica Dinčić



Prof. dr Šarlota Mesaroš



Prof. dr Marija A. Rocca



Prof. dr Fridman Paul



Prof. dr Nikolaos Gregorijadis i prof. dr Slobodan Vojinović



Prof. dr Tomas Berger i prof. dr Jelena Drulović

Kongresu je prisustvovalo 150 učesnika iz Republike Srbije, Crne Gore, Bosne i Hercegovine, Makedonije, Slovenije i Hrvatske.

Poslednjeg dana Kongresa održana je Skupština Srpske asocijacije neuroimunologa, na kojoj su potvrđeni statusi aktuelne uprave i izabrani novi saradnici. Drago nam je što su isti prihvatili svoje nove uloge i radujemo se nastavku uspešne saradnje.

Posebna zasluga za uspešnu organizaciju pripada pre svega članovima Organizacionog odbora na čelu sa predsednicom prof. dr Šarlotom Mesaroš, ali i sponzorima i tehničkom organizatoru Kongresa, kojima se ovim putem srdačno zahvaljujemo.

Srdačan pozdrav!

U ime Organizacionog odbora,  
Vanja Jovičević



## NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

### Neurološke manifestacije sistemskog eritemskog lupusa

**Autori:** Mina Stojković<sup>1</sup>, Boban Biševac<sup>1,2</sup>  
1 Klinika za neurologiju UKC Niš  
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

#### Sažetak

Sistemska eritemski lupus (SLE) je multisistemska bolest vezivnog tkiva koja se manifestuje kroz širok spektar kliničkih prezentacija. Neurološke i psihijatrijske manifestacije ove bolesti izdvojene su kao poseban entitet koji nosi naziv neuropsihijatrijski sistemska eritemski lupus (NPSLE). Američki reumatološki koledž je 1999. godine definisao 19 sindroma u sklopu NPSLE, od čega su 14 neuroloških – konvulzije, aseptični meningitis, demijelinizacioni sindrom, mijelopatija, glavobolja, cerebrovaskularni događaj, poremećaj pokreta, autonomni poremećaji, periferna polineuropatija, mononeuropatija, kranijalna neuropatija, mijastenija gravis, Gijen-Bareov sindrom i pleksopatija. Među njima, najčešće su glavobolja, epileptički napadi i cerebrovaskularni događaji. Mehanizmi njihovog nastanka se mogu grupisati u imunski-posredovane i trombotično-ishemične. Više od 20 različitih autoantitela su dovedena u vezu sa NPSLE, u prvom redu anti-fosfolipidna, anti-ribozomalna P antitela i anti-DNK/NR2 antitela. Terapijski tretman podrazumeva simptomatsku terapiju, kao i lečenje osnovne bolesti, koje se bazira na kortikosteroidnoj, imunosupresivnoj i imunomodulatornoj terapiji. Potreban je multidisciplinarni rad reumatologa, neurologa i psihijata kako bi se neurološke manifestacije SLE pravovremeno dijagnostikovale i adekvatno lečile.

#### Uvod

Sistemska eritemski lupus (SLE) je multisistemska bolest vezivnog tkiva koja se manifestuje kroz širok spektar kliničkih prezentacija. Mehanizmi nastanka predstavljaju kombinaciju genetskih faktora, hormonskog uticaja, kao i okidača među faktorima sredine. Prevalenca ovog oboljenja varira među populacijama i iznosi u proseku 50 na 100 000 ljudi. [1] Žene značajno češće oboljevaju, u razmeri od čak 13:1 u odnosu na muškarce [2], što može uputiti na značajnu ulogu hormona u patogenezi ove bolesti. Prevalenca SLE je u stalnom porastu, što kao posledica ranijeg postavljanja dijagnoze, tako i zbog dužeg preživljavanja ovih pacijenata zahvaljujući napretku u dijagnostičkim i terapijskim opcijama.

Među širokim dijapazonom sistemskih manifestacija SLE, značajno mesto zauzimaju i neurološke, koje su posledica zahvatanja kako centralnog (CNS) tako i perifernog nervnog sistema (PNS). Neurološke i psihijatrijske manifestacije ove bolesti izdvojene su kao poseban entitet, koji nosi naziv neuropsihijatrijski sistemska eritemski lupus (NPSLE). Učestalost neuroloških komplikacija iznosi 14–95% [3] i značajno varira među studijama u zavisnosti od njihovog dizajna, perioda praćenja i dijagnostičkih kriterijuma.

NPSLE manifestacije mogu biti fokalne ili difuzne i variraju od blagog kognitivnog pada, pa sve do akutnog konfuznog stanja, psihoze i konvulzivnih kriza svesti. Američki reumatološki koledž (*American College of Rheumatology* – ACR) je 1999. godine definisao 19 sindroma u sklopu neuropsihijatrijskog SLE, od čega su 14 neuroloških, a koji će i biti tema ovog rada. Klasifikacija neuroloških sindroma u sklopu SLE i njihova učestalost prikazana je u Tabeli 1. [4]

Tabela 1 – Najčešći neurološki sindromi u NPSLE i njihova učestalost

	CNS	Učestalost (%)	PNS	Učestalost (%)
Neurološki sindromi	Konvulzije	7,0–20	Autonomni poremećaj	0,08–1,3
	Aseptični meningitis	0,3–2,7	Mijastenija gravis	0,2
	Demijelinizacioni sindrom	0,9–2,7	Polineuropatija	1,5–5,4
	Mijelopatija	0,9–3,9	Mononeuropatija	1,0
	Glavobolja	12,2–28,3	Kranijalna neuropatija	0,08–1,2
	Cerebrovaskularni događaj	8,0–15	Gijen–Bareov sindrom	0,9–6,9
	Poremećaj pokreta	0,9	Pleksopatija	BP

BP – bez podataka

Preuzeto iz: Sarwar S et al., 2021. [4]

Unterman i saradnici su 2011. godine objavili metaanalizu o učestalosti NPSLE među SLE pacijentima, koja je iznosila 56%. Najčešće neurološke manifestacije bile su glavobolja (28,3%), epileptički napadi (9,9%) i cerebrovaskularni događaji (8%) [5], dok su Gijen-Bareov sindrom (GBS) i autonomni poremećaji zabeleženi u manje od 0,1% slučajeva.

#### Patogeneza

Mehanizmi nastanka neuroloških prezentacija SLE nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se mogu grupisati u dva osnovna puta. Prvi je imunski posredovan tj. zapaljenski, kojeg karakteriše postojanje autoantitela, povećana propustljivost krvno-moždane barijere (KMB) i aktivacija imunskog odgovora u centralnom nervnom sistemu (CNS). Druga grupa mehanizama, koja se naziva ishemični ili trombotični, zasniva se na oštećenju malih krvnih sudova (mikroangiopatiji), njihovoj okluziji pod dejstvom antifosfolipidnih antitela, aktiviranog komplekta i taloženja imunih kompleksa. Više od 20 različitih autoantitela su dovedena u vezu sa NPSLE [6], u prvom redu antifosfolipidna, antiribozomalna P antitela i anti-DNK/NR2 antitela.

Između 20 i 30% pacijenata sa SLE ima antifosfolipidni sindrom, koji podrazumeva perzistentno prisustvo antifosfolipidnih antitela (APA), koja su usmerena protiv fosfolipid-vezujućih proteina, kao i prisustvo udruženog trombotičnog događaja. U ova antitela ubrajamo lupus antikoagulans (LAC), antikardiolipinska antitela (ACA) i anti  $\beta$ 2-Glikoprotein 1 antitela. Patofiziološki mehanizam dejstva APA uključuje vezivanje za fosfolipid-vezujuće proteine, što dovodi do ushodne regulacije protrombotičnih ćelijskih adhezivnih molekula, smanjenja aktivnosti proteina C, aktivacije trombocita i komplekta. [7]

Druga grupa autoantitela koja se dovodi u vezu sa neuropsihijatrijskim manifestacijama SLE jesu antiribozomalna P antitela, čija je udruženost posebno izražena kod pojave psihoze. [8] Treba pomenuti i mnogobrojna antineuralna antitela, među kojima se najviše ističu anti-NMDA/NR2 antitela, koja su usmerena prema NR2 subjediniči NMDA receptora i deluju tako što u nižim koncentracijama remete sinaptičku plastičnost, dok u visokim koncentracijama dovode do smrti neurona usled ekscitotoksičnosti posredovane glutamatom. [9]



Ulazak različitih antitela u CNS omogućen je povećanom propustljivošću KMB, koja nastaje zbog različitih infektivnih, inflamatornih i drugih uzroka. Navedena antitela mogu dovesti do produkcije proinflammatoryh citokina (IL-6, IL-8), koji inflamacijom KMB omogućavaju njihov dalji prodor u CNS. Povišeni nivoi IL-6 u likvoru su udruženi sa difuznim manifestacijama NPSLE. [10] Ipak, povezanost ovih antitela sa NPSLE još uvek nije nedvosmisleno dokazana da bi se razmotrili za dijagnostički kriterijum ovog entiteta.

Još jedan mehanizam oštećenja CNS kod SLE jeste postojanje vaskulitisa CNS. Ovaj entitet je redak i dokazan je samo kod 1% pacijenata sa SLE. [11] Međutim, multifokalni kortikalni mikroinfarkti sa oštećenjem malih krvnih sudova mozga bili su najčešći histopatološki nalaz pri obdukciji pacijenata sa SLE. [12] Pretpostavlja se da je vaskularno oštećenje CNS kod NPSLE posledica sadejstva više faktora, poput postojanja APA, penetracije drugih autoantitela preko oštećene KMB, taloženje imunih kompleksa i aktivacija komplementa, kao i ubrzane ateroskleroze.

Libman-Saksov endokarditis je prisutan kod oko 10% pacijenata sa SLE [13] i odlikuje se postojanjem trombotičnih vegetacija na kuspisima, najčešće mitralne valvule. Udružen je sa povišenim rizikom od embolizacije moždanih krvnih sudova i u trećini slučajeva se mogu uočiti ishemijske lezije na MRI mozga ovih pacijenata. [14]

### Kliničke manifestacije

Simptomi od strane nervnog sistema se mogu javiti bilo kada u toku trajanja SLE i često mogu biti i među najranijim manifestacijama bolesti. Neki podaci ukazuju da se čak 40% neuroloških sindroma javlja unutar prvih godinu dana od postavljanja

dijagnoze SLE. [15] Definisani neurološki sindromi u sklopu NPSLE navedeni su u Tabeli 1, a svaki od njih će u daljem tekstu biti bliže objašnjen.

### Glavobolja

U zavisnosti od literature, prevalencija glavobolje kod SLE varira u rasponu od 24 do 72%, pri čemu nije dokazana povezanost sa aktivnošću bolesti. [16,17] Takođe, kod ovih pacijenata nije utvrđen niti jedan mogući mehanizam odgovoran za njen nastanak. Lupusna glavobolja je termin koji se koristi za opisivanje teške glavobolje koja ne reaguje na terapiju i nema dokazan drugi uzrok, a prisutna je kod pacijenata sa SLE. [16] Više metaanaliza je pokazalo da učestalost glavobolje kod pacijenata sa SLE nije značajno drugačija nego u opštoj populaciji. [16]

### Epileptički napadi

Učestalost epileptičkih napada kod pacijenata sa SLE iznosi između 7 i 20% i može se javiti i kao inicijalni simptom. [18] Najčešće se prezentuju u formi generalizovanih toničko-kloničkih napada (75%), ali mogu biti i parcijalni. [19] Verovatnoća rekurentnog napada u prvoj godini nakon inicijalnog iznosi 12–43%. [19] Povećana učestalost epileptičkih napada često prati pogoršanja bolesti. Potencijalni mehanizmi nastanka ovih manifestacija mogu biti mikroinfarkti, meningealna hemosideroza nakon subarahnoidalnih krvarenja ili direktna neurotoksičnost određenih antitela. Takođe, napadi se mogu javiti i kao posledica komplikacija SLE, poput aseptičnog meningitisa, tromboze venskih sinusa ili sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Epileptičke manifestacije SLE udružene su sa prisustvom APA [20], kao i antiribozomalnih P antitela. [8] Batuista i saradnici [21] su detektovali potencijalni lokus na hromozomu 15 u regionu koji kodira nikotinski

receptor, a koji je udružen sa povećanom verovatnoćom pojave epileptičkih manifestacija kod SLE pacijenata. Osim antikonvulziva, značajnu ulogu u terapiji ima i imunomodulatorna terapija osnovne bolesti, koja uključuje kortikosteroide, ciklofosfamid i rituksimab.

### Cerebrovaskularni događaj

Cerebrovaskularne bolesti, uključujući ishemijski moždani udar (CVI), tranzitorni ishemijski atak (TIA), trombozu venskih sinusa mozga, neke su od najčešćih neuroloških komplikacija SLE, pri čemu je CVI sa prevalencijom između 3 i 20% i najčešće se javlja u prvih pet godina od početka bolesti. [22] Mehanizmi nastanka ovih komplikacija su usko povezani sa postojanjem APA [23], ubrzanom aterosklerozom, postojanjem cerebralnog vaskulitisa i embolizacijom usled Libman-Saksovog endokarditisa. [24] Terapija navedenih manifestacija se ne razlikuje u odnosu na pacijente bez SLE.

### Demijelinizacija

Demijelinizacione promene su zapažene kod između 0,3 i 2,7% pacijenata sa SLE. [5] Klinička prezentacija može biti identična drugim demijelinizacionim oboljenjima, tako da je nekada nemoguće u prvi mah postaviti jasnu dijagnozu. Postojanje oligoklonalnih traka u likvoru i tipične lokalizacije lezija na MRI vode u pravcu multiple skleroze (MS), mada su kod oko 60% ovih pacijenata sa SLE oligoklonalne trake pozitivne. [5] Postojanje drugih sistemskih manifestacija, kao i prisustvo APA, pre ukazuje na SLE, ali se oni mogu javiti i kod MS u 2 do 44% slučajeva. [25] Takođe, kod SLE pacijenata sa demijelinizacionim lezijama pokazano je prisustvo akvaporin-4 antitela u 27% slučajeva, a anti-MOG antitela u 18%. [26] Veoma je bitno postaviti ispravnu dijagnozu jer se demijelinizaciona bolest u sklopu SLE leči kratkotrajnom visokodoznom te-

rapijom kortikosteroida, a zatim imunosupresivnom terapijom u daljem toku.

### Transverzalni mijelitis

Transverzalni mijelitis je retka, ali potencijalno ozbiljna komplikacija SLE i može rezultirati značajnim motoričkim, senzitivnim ili autonomnim deficitom. Opisan je kod oko 1,5% pacijenata sa SLE [5] i značajno je udružen sa prisustvom APA. [27] Klinička prezentacija zavisi od uzdužne i poprečne lokalizacije same lezije, dok tačni mehanizmi nastanka nisu precizno definisani. Ipak, smatra se da postoji kombinacija imunih, inflamatornih, ali i vaskularnih faktora. [28] I u ovom slučaju je potrebno praćenje, jer može doći do preklapanja sa drugim demijelinizacionim bolestima, poput MS ili bolestima iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD). U akutnoj fazi, terapija podrazumeva visokodozne kortikosteroide uz ciklofosfamid [28] ili eventualno terapijsku izmenu plazme (TIP) ili rituksimab, dok se terapija održavanja svodi na primenu lekova iz grupe imunosupresiva. [29]

### Poremećaj pokreta

Najčešći poremećaj pokreta kod pacijenata sa SLE je horeja i javlja se u oko 2-3% slučajeva, dok su drugi poremećaji pokreta znatno ređi. [30] Najčešće se prezentuje unutar prvih godinu dana od početka bolesti, i u čak 92% slučajeva je udružena sa prisustvom APA. [31] Postoji hipoteza da ova antitela prolaze KMB i vezuju se za antigene na površini nervnih ćelija. Iako je nalaz na MRI imidžingu kod ovih pacijenata uglavnom nespecifičan, potrebno ga je sprovesti radi isključivanja druge podležeće patologije.

### Aseptični meningitis

Ovo je izuzetno retka komplikacija SLE i opisuje se u oko 0,2% slučajeva. [32] Češći je u ranim fazama bolesti. Aseptični menin-



gitis kod pacijenata sa SLE mogu izazvati lekovi poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), azatioprina, trimetoprim-sulfometaksazola. Mogući mehanizam nastanka meningitisa u tom slučaju može biti reakcija hipersenzitivnosti, direktni toksični efekat leka ili aktivacija autoantitela. [33] Karakterišu ga povišena telesna temperatura, glavobolja, pleocitoza u likvoru sa negativnim mikrobiološkim nalazom. Kod sumnje na ovo stanje potrebno je isključiti druge moguće uzroke. Bolest je benignog kliničkog toka, sa dobrim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju.

### Periferni neurološki sindromi

#### Periferna polineuropatija

Učestalost perifernog polineuropatije kod SLE iznosi između 3,4 i 7,5% [34], mada je u samo 1% slučajeva direktna posledica SLE, a ne neke druge pridružene etiologije. [35] Najčešće je aksonalna, distalna i asimetrična. Takođe je udružena sa aktivnijom bolešću. [36] Oko 17% perifernih neuropatija usled SLE pripada neuropatijama tankih vlakana, koja se može prezentovati izraženim neuropatskim bolom. [37]

#### Mononeuritis multiplex

Mononeuritis multiplex se javlja kod oko 1,2% SLE pacijenata [36] i najčešće je direktno udružen sa SLE, a vrlo retko je manifestacija druge pridružene bolesti. Prezentuje se uglavnom senzomotornim ili ređe senzornim deficitom, a ponekad i neuropatskim bolom. Po pravilu su zahvaćeni nervi donjih ekstremiteta, nekad udruženi i sa nervima gornjih ekstremiteta. Kod pacijenata kod kojih su sprovedene neuromišićne biopsije pronađeni su dokazi vaskulitisa, a kod manjeg broja i perivaskularne limfocitne infiltracije. [38] Terapijski pristup podrazumeva inicijalnu primenu kortikosteroida, uz imunosupresiv poput ciklofosfamida ili mikofenolat-mofetila,

dok se po postizanju remisije sprovodi terapija održavanja imunosupresivom.

#### Kranijalne neuropatije

Kranijalna neuropatija je zabeležena kod oko 2% pacijenata sa SLE [34] i najčešće je direktna posledica ove bolesti. Može zahvatiti jedan kranijalni nerv ili više njih, pri čemu je najnovija studija pokazala da su najčešće pogođeni II, VIII, VII, a zatim V, VI i IX kranijalni nerv. [39]

#### Mijastenija gravis (MG)

Opisana je u oko 0,2% slučajeva SLE. [35] Ova dva oboljenja vrlo retko koegzistiraju kod istog pacijenta i u većini slučajeva se MG javlja pre SLE. [39] Zapaženo je da se kod pacijenata koji su bili podvrgnuti timektomiji kao terapijskoj opciji u MG, u kasnijem toku bolesti može javiti SLE ili neko drugo autoimuno oboljenje, mada se smatra da timektomija ne utiče na tok SLE kada je on već prethodno dijagnostikovao. Pojava SLE kod MG pacijenata se može objasniti kao posledica gubitka centralne tolerancije, produkcije autoantitela i disfunkcije regulatornih T ćelija. [40]

#### Demijelinizacione polineuropatije

Demijelinizacione polineuropatije u akutnoj (Gijen-Bareov sindrom (*Guillain-Barré syndrome*) – GBS) ili hroničnoj formi (hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija – HIDP) su retke manifestacije u sklopu SLE, u svega do 0,8% slučajeva. [36] Teže forme HIDP su udružene sa većom aktivnošću SLE. [41]

#### Autonomni poremećaji

Opisani su kod manje od 0,1% pacijenata sa SLE [35], pri čemu autonomna disfunkcija nije u korelaciji sa dužinom trajanja bolesti niti sa njenom aktivnošću. Najčešće autonomne manifestacije su sekrecija iz nosa, dijareja/konstipacija, žarenje u sto-

palima, promene u temperaturi ekstremiteta, poremećaji znojenja, impotencija. [42]

#### Evaluacija pacijenata sa neurološkim manifestacijama SLE

Kada se kod pacijenta sa postavljenom dijagnozom SLE pojave simptomi od strane nervnog sistema, potrebno je prvo isključiti druge uzroke, poput koincidentnog postojanja druge bolesti, štetnih efekata lekova, funkcionalnih i metaboličkih poremećaja. Potrebno je sprovesti serološke, imunološke, elektrofiziološke i neuroimidžing procedure.

Napomenuto je da prisustvo većeg broja različitih autoantitela u serumu i likvoru SLE pacijenata značajno korelira sa prisustvom neuropsihijatrijskih manifestacija, kao i sa aktivnošću bolesti. Antifosfolipidna antitela (APA) su povezana sa cerebrovaskularnim bolestima [43], epileptičkim manifestacijama [44], horejom [45] i mijelitisom. [27] Antitela na protein povezan sa mikrotubulima (*Microtubule-Associated Protein* – anti-MAP-2 At) su udružena sa pojavom epileptičkih napada, horeje i senzorne neuropatije. [46] Antitela na glikolitički enzim trioze-fosfat izomerazu (anti-TPI At) dovode se u vezu sa pojavom aseptičnog meningitisa kod SLE pacijenata. [47] Antigangliozidna antitela (anti-GM1 At) su udružena sa migrenom i perifernom neuropatijom. [48]

Ranije pomenuta autoantitela koja su specifična za NPSLE, poput antiribozomalnih P antitela i anti-NMDA antitela, dovode se u vezu sa psihijatrijskim manifestacijama NPSLE, poput psihoze, depresije i kognitivnog oštećenja. [9,49,50]

Ipak, nijedno od ovih autoantitela za sada nije ispunilo kriterijume za NPSLE biomarker i nije ušlo u rutinsku kliničku praksu.

Pregled likvora je potreban da bi se isključile druge dijagnoze, ali je nespecifičan kod pacijenata sa SLE. Ipak, kod nekih manifestacija, poput aseptičnog meningitisa, vaskulitisa ili transverzalnog mijelitisa, mogu imati značajno mesto u dijagnostici. Abnormalni nalaz likvora prisutan je kod 30 do 40% pacijenata sa neuropsihijatrijskim manifestacijama SLE, stoga nema veliki značaj u diferencijaciji u odnosu na ostale SLE pacijente koji ne ispoljavaju ove manifestacije. [51]

Neurofiziološke studije, poput elektromioneurografije (EMNG), testa neuromišićne transmisije i elektroencefalografije (EEG), su od koristi kod određenih neuroloških manifestacija, poput epileptičnih fenomena i napomenutih poremećaja perifernog nervnog sistema.

Neuroimidžing dijagnostika, u prvom redu MRI mozga i kičmenog stuba, ima važnu ulogu u evaluaciji pacijenata sa neurološkim manifestacijama SLE. Značaj MRI je u dobroj senzitivnosti, relativnoj dostupnosti i u isključivanju drugih dijagnoza. Ipak, u više od 50% slučajeva pacijenata sa NPSLE nalaz MRI je uredan, mada taj procenat opada sa progresijom bolesti. [52] Ova procedura je od značaja pre svega za dokazivanje cerebrovaskularnih događaja, demijelinizacionih lezija i prisustva mijelitisa. Drugi imidžing modaliteti, koji za sada nisu zauzeli svoje mesto u rutinskoj evaluaciji NPSLE pacijenata ali u budućnosti možda hoće, jesu SPECT (*single-photon emission computed tomography*) i MR spektroskopija.

#### Lečenje NPSLE

Evropska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR) dala je preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa neuropsihijatrijskim manifestacijama sistemskog lupusa [53], koje se ne razlikuju značajno od onih koje se odnose



na pacijente sa istim manifestacijama bez pridodatog SLE. Terapijski tretman podrazumeva simptomatsku terapiju, kao i lečenje i kontrolu osnovne bolesti, kao i pridruženih faktora koji dovode do njenog pogoršanja. Kod epileptičkih manifestacija primenjuju se uobičajeni antikonvulzivni lekovi, dok su kod psihijatrijskih manifestacija u upotrebi antidepresivi, anksiolitici i antipsihotici. Sa antikonvulzivnom terapijom treba početi kada postoji neki od visokorizičnih faktora poput: ponovljenog napada, strukturne abnormalnosti mozga na MRI, patološkog EEG nalaza, fokalnog neurološkog nalaza ili kada se inicijalni napad prezentuje kao parcijalni. Treba napomenuti da antimalarici koji se koriste u terapiji SLE mogu imati protektivni efekat na pojavu epileptičkih napada kod ovih pacijenata, a takođe (hidroksi-hlorokin) redukuju rizik od cerebrovaskularnog događaja i smanjuju titar antifosfolipidnih antitela. [53] Kod glavobolje se primenjuju NSAID, a kod poremećaja pokreta neuroleptici. [53]

Kada je klinička slika NPSLE blaga, nekada je dovoljna i simptomatska terapija uz niske doze kortikosteroida (<0,5mg/kg dnevno). U težim slučajevima, osim simptomatske terapije, potrebno je lečiti i SLE kao osnovnu bolest, pri čemu terapija zavisi od pretpostavljenog dominantnog podležućeg patofiziološkog mehanizma. Ukoliko je u osnovi neurološke komplikacije bolesti imunsko-inflamatorni mehanizam, lečenje se sastoji od visokih doza kortikosteroidne terapije (metilprednizolon 1g/dnevno tokom 3 dana, a zatim oralno prednizolon 1mg/kg dnevno, sa redukcijom doze u narednim mesecima). Uz pulsne doze kortikosteroida, preporučuju se i intravenske infuzije ciklofosfamida kao najčešće opcije (0,5-1g/m<sup>2</sup> mesečno tokom 6 meseci, a zatim kvartalno do godinu dana). [54] Važno

je napomenuti da kortikosteroidi mogu indukovati nastanak psihoze, ali i drugih psihijatrijskih poremećaja, poput depresije ili hipomanije, koji se povlače nakon redukcije doze. [55] Kada izostane terapijski odgovor, alternativne opcije jesu rituksimab (375mg/m<sup>2</sup> nedeljno tokom dve nedelje), intravenski imunoglobulini (2g/kg u podeľljenim dozama tokom 2–5 dana) ili plazmafereza (3–6 ciklusa na drugi dan). [54] Po postizanju remisije sprovodi se terapija održavanja u toku jedne godine, koja podrazumeva imunosupresiv (azatiprin 2mg/kg dnevno ili mikofenolat mofetil 3g dnevno) uz prednizolon.

Sa druge strane, ukoliko su u osnovi neurološke komplikacije aterosklerotski/trombotični patofiziološki mehanizmi, potrebno je sprovesti mere prevencije pre svega cerebrovaskularnog događaja (CVD), ali i drugih komplikacija koje se baziraju na arotrombozi. Nema jasnih preporuka za primarnu prevenciju CVD osim kontrole faktora rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije i šećerne bolesti. Kod pacijenata sa SLE koji su preležali CVD potrebno je utvrditi prisustvo antifosfolipidnih antitela, te ukoliko su prisutna, preporučuje se dugotrajna antikoagulantna terapija, a ukoliko su negativna, antiagregaciona terapija.

Kod pacijenata kod kojih nisu ispunjeni kriterijumi za antifosfolipidni sindrom (APS), preporučuje se monoterapija aspirinom (50–375mg dnevno) ili monoterapija klopidogrelom (75mg dnevno). Ukoliko se CVD ipak ponovi na terapiji aspirinom, treba razmotriti zamenu klopidogrelom. [56]

Kod pacijenata kod kojih je dokazan APS, mnoge studije su upoređivale efikasnost antiagregacione i oralne antikoagulantne terapije (OAK). [57] Ipak, EULAR je u smernicama ipak dao prednost dugotrajnoj OAK

terapiji kod pacijenata sa prvim arterijskim događajem (moždani udar/TIA). [52] Internacionalni vodiči predlažu OAK sa ciljanim INR>3 ili kombinaciju aspirina i OAK sa INR 2-3. [58] Kod SLE pacijenata sa trombozom venskih sinusa mozga, potrebna je antikoagulantna terapija tokom 3–6 meseci, a ukoliko postoji i dokazan APS, treba razmotriti dugotrajniju antikoagulantnu terapiju. [59]

Treba napomenuti i važnost nefarmakoloških mera koje daju svoj doprinos održavanju funkcije imuniteta i redukuju stepen inflamacije u organizmu, kao što su kvalitetan san, balansirana ishrana, fizička aktivnost i suplementi (vitamin C, kurkumin).

Nove terapijske opcije su u fazi ispitivanja kod pacijenata sa SLE. Neki od njih, poput belimumaba (inhibitora B-limfocitnog stimulatora) [60], su u SAD i Evropi već odobreni za terapiju SLE. Stimulator B-limfocita (BlyS) i proliferacija-indukujući ligand (APRIL) imaju dokazano visoke nivoe u likvoru pacijenata sa SLE, dok je APRIL povišen i u likvoru NPSLE pacijenata, te se razmatra primena njihovih antagonista u terapiji NPSLE. [61] Pominju se i monoklonska antitela usmerena protiv određenih citokina, kao što je IFN- $\alpha$  (sifalimumab i rontalizumab). [62] Navedene opcije pokazale su svoju efikasnost u dosadašnjim studijama, ali njihovo potencijalno mesto u lečenju pacijenata sa neurološkim manifestacijama SLE tek treba ispitati.

### Zaključak

Poslednjih godina i decenija mnogo se napredovalo u definisanju, dijagnostici i zbrinjavanju pacijenata sa neurološkim manifestacijama SLE. Ipak, mnogo je pitanja još uvek bez pravog odgovora, počevši od patofizioloških mehanizama koji su brojni, kompleksni i duboko se prepliću, preko razvoja novih dijagnostičkih modaliteta do

inovativnih terapijskih opcija. Treba nastaviti sa sveobuhvatnim istraživanjima, pre svega u domenu otkrivanja mogućih biomarkera, imidžing tehnika i novih terapijskih target molekula. Potreban je multidisciplinarni rad reumatologa, neurologa i psihijatarata, kako bi se zahvatanje nervnog sistema u SLE pravovremeno dijagnostikovalo i lečilo, sa ciljem očuvanja kvaliteta života ovih pacijenata u najvećoj mogućoj meri.

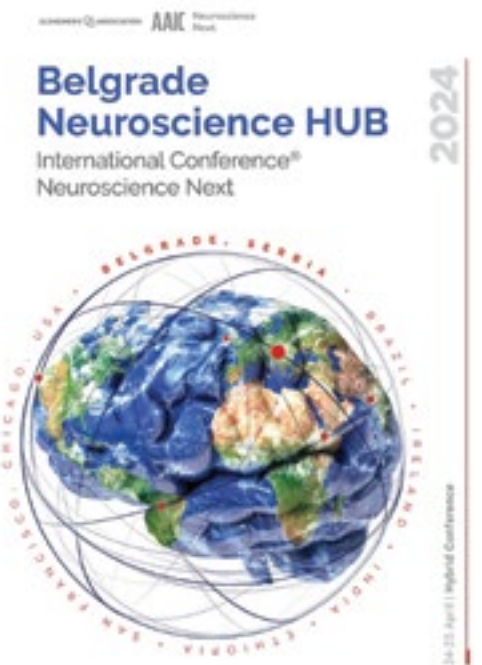
### Literatura

1. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A277–87.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945–1961.
3. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58(8):1214–20.
4. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus.* 2021;13(9):e17969.
5. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):1–11.
6. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:297–315.
7. Meroni PL. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;30:99–103.
8. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102463.
9. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol.* 2012;259(4):622–9.
10. Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, Huizinga TW et al. Laboratory and Neuroimaging Biomarkers in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand, Where To Go? *Front Med (Lausanne).* 2018;5:340.
11. Rodrigues M, Galego O, Costa C et al. Central nervous system vasculitis in systemic lupus erythematosus: a case series report in a tertiary referral centre. *Lupus.* 2017;26(13):1440–7.
12. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19:732–41.
13. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med.* 2007;120(7):636–42.
14. Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Qualls CR et al. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):973–83.

15. Leah E. Bone: Finding that osteoclasts repel osteoblast activity through Sema4D reveals novel target for bone-boosting therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):681.
16. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2887–97.
17. Badry R, Gamal RM. Different types of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Neurosci*. 2015;125(5):357–60.
18. Andrade RM, Alarcón GS, Gonzalez LA, Fernandez M, Apte M, Vila LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:829–34.
19. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(12):2102–2107.
20. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Fouka P, Moutsopoulos HM, Dalakas MC, Tzioufas AG. Epileptic syndrome in systemic lupus erythematosus and neuronal autoantibody associations. *Lupus*. 2016;25(11):1260–5.
21. Bautista JF, Kelly JA, Harley JB, Gray-McGuire C. Addressing genetic heterogeneity in complex disease: finding seizure genes in systemic lupus erythematosus. *Epilepsia*. 2008;49(3):527–530.
22. Saadatinia M, Sayed-Bonakdar Z, Mohammad-Sharif G, Sarrami AH. The necessity of stroke prevention in patients with systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci*. 2012;17:894–895.
23. Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
24. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 2005;95:1441–7.
25. Magro-Checa C, Cohen D, Bollen EL, van Buchem MA, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):405–24.
26. Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Druлович J et al. Understanding the antibody repertoire in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder: do they share common targets? *Arthritis Rheum*. 2018;70(2):277–86.
27. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcón Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1990;17(1):34–7.
28. Li XY, Xiao HB, Pai P. Myelitis in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurosci*. 2017;44:18–22.
29. Mehmood T, Munir I, Abduraimova M, Ramirez MA, Paghda S, McFarlane IM. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(10):244–9.
30. Baizabal-Carvallo JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neural Transm*. 2013;120:1579–89.
31. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikhonova M, Pallares L, Chamorro A, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:203–12.
32. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e55843.
33. Mikdashi J, Kennedy S, Krumholz A. Recurrent benign lymphocytic (mollaret) meningitis in systemic lupus erythematosus. *Neurologist*. 2008;14(1):43–5.
34. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, Chessa E, Mathieu A, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus*. 2019;28(4):465–74.
35. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, Xiaofeng Z. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(11):e625.
36. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):203–211.
37. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1000–1009.
38. Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonobe T, Maurier F, Richez C, Gombert B et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *J Neurol*. 2017;264(6):1218–26.
39. Hanly JG, Li Q, Su L et al. Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):67–77.
40. Steven MM, Westedt ML, Eulderink F, Hazevoet HM, Dijkman JH, Cats A. Systemic lupus erythematosus and invasive thymoma: report of two cases. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):825–828.
41. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):175–84.
42. Shalimar HR, Deepak KK, Bhatia M, Aggarwal P, Pandey RM. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2006;26(9):837–40.
43. Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(2):157–171.
44. de Carvalho JF, Pasoto SG, Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:981519.
45. Peluso S, Antenora A, De Rosa A, Roca A, Maddaluno G, Brescia Morra V, De Michele G. Antiphospholipid-related chorea. *Front Neurol*. 2012 Oct 22;3:150.
46. Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1–9.
47. Sato S, Yashiro M, Asano T, Kobayashi H, Watanabe H, Migita K. Association of anti-triosephosphate isomerase antibodies with aseptic meningitis in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1655–1659.
48. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani GD et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and HLA class II gene associations: European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *J Rheumatol*. 2000;27:135–41.
49. Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27(11):1377–85.
50. Leng Q, Su J, Wang X, Zhuang B, Liu L, Deng X, Li Y. Anti-ribosomal P protein antibodies and insomnia correlate with depression and anxiety in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Heliyon*. 2023;9(5):e15463.
51. Emerson JS, Gruenewald SM, Gomes L, Lin MW, Swaminathan S. The conundrum of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current and novel approaches to diagnosis. *Front Neurol*. 2023;14:111769.
52. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82.
53. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(1):77–80.
54. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76(4):459–83.
55. Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2003;61(1):104–107.
56. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206–18.
57. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848–53.
58. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1487–95.
59. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1229–35.
60. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833–8.
61. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):405–12.
62. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs*. 2015;75(8):835–46.

## IZVEŠTAJ

### Izveštaj sa međunarodne konferencije AAIC Belgrade Neuroscience Next HUB



Sa zadovoljstvom vas obavještavamo da je, pod pokroviteljstvom Alchajmerove asocijacije, 24. i 25. aprila 2024. godine po prvi put u našoj zemlji organizovana međunarodna naučna konferencija *Belgrade Neuroscience HUB* u Svečanoj sali Dekanata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Skup su zajednički organizovali Društvo za neuronauke i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Dobitnik stipendije Alchajmerove asocijacije za organizaciju skupa bila je profesor Elka Stefanova. Konferencija je bila hibridnog tipa i istovremeno se održavala u Brazilu, Irskoj, Indiji, Etiopiji i Sjedinjenim Američkim Državama (San Francisco i Čikago), gde su učesnici mogli uživo da prate prenos ple-narnih predavača. Naša konferencija je ima-

la dva plenarna predavanja i četiri interaktivne radionice, u kojima su učesnici imali priliku da steknu najnovija saznanja iz oblasti neuronauka. Skupu je prisustvovalo 150 učesnika iz oblasti neurologije kao i bazičnih nauka (biologije, biohemije, fizike i psihologije) iz cele Srbije i regiona (Crna Gora i Makedonija). Takođe, zadovoljstvo nam je da vas obavestimo da je po prvi put u okviru jedne konferencije ovog tipa organizovana i dvodnevna sesija predavanja laboratorija iz nekoliko naučno-istraživačkih institucija i fakulteta. Sa Instituta za biološka istraživanja „Siniša Stanković“ predstavila se Laboratorija za molekularnu neurobiologiju i ponašanje; sa Instituta za nuklearne nauke „Vinča“, grupa za biofiziku i radijacionu biologiju ćelija; sa Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjersvo, predstavila se grupa za humanu molekularnu genetiku. Predstavnici Biološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu bili su Laboratorija za neurobiologiju, kao i Centar za lasersku mikroskopiju Instituta za fiziologiju i biohemiju „Ivan Đaja“. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu takođe je imao dva predstavnika: Laboratoriju za molekularnu neurodegeneraciju i Laboratoriju za neuronauke. Sa Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu učestvovala je Istraživačka grupa za merenje biosignala i analizu; sa Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Laboratorija za neurokogniciju i primenjenu kogniciju Odeljenja za psihologiju; sa Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu predstavio se Centar za fizičku hemiju bioloških sistema. Takođe, sa Univerziteta u Dublinu predstavila se i Laboratorija za neuroergonomiku. I na kraju, sa zadovoljstvom iznosimo da je sa Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, svoj dugogodišnji plodonosan rad predstavio tim Laboratorije za genetičku i molekularnu dijagnostiku neuroloških bolesti.

Pozdravnu reč na konferenciji održale su prof. Elka Stefanova, kao organizator konferencije, i dr sc. Selma Kanazir, predsednik Društva za neuronauke. Nakon pozdravne reči, prof. Elka Stefanova predstavila je ISTAART (*The Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment*) organizaciju i upoznala učesnike sa njenim ciljevima, kao i mogućnostima koje organizacija pruža svojim članovima.



Prvog dana na programu je bila interaktivna radionica pod nazivom „Polne razlike u neurodegenerativnim istraživanjima“, koju je održala prof. Marina Romero Ramos sa Univerziteta „Aarhus“ u Danskoj. Po završetku radionice, učesnici su imali priliku da posete poster sesiju mladih istraživača, koji su predstavili svoja najnovija istraživanja iz oblasti neuronauka, kao i sesiju predavanja laboratorija.



Drugi deo održan je u popodnevним časovima i obuhvatao je prenos uživo skupa iz Etiopije, nakon čega je usledila sesija prenosa uživo sa naše konferencije. Uvodnu reč i predavljanje našeg regiona održala je prof. Elka Stefanova, a zatim je prof. Džon Hardi (*John Hardy*) iz Centra za istraživanje demencije Univerzitetskog koledža iz Lon-

dona održao prvo plenarno predavanje pod nazivom „Budućnost opcija genetički baziranog lečenja za neurodegenerativne bolesti“. Ističemo da je prof. Hardi jedan od vodećih stručnjaka iz oblasti genetičke i molekularne osnove Alchajmerove bolesti, koji je svoj najveći naučni doprinos dao postavkom amiloidne hipoteze. Nakon plenarnog predavanja usledila je sesija odabranih kratkih usmenih prezentacija mladih istraživača. U drugom delu sesije prof. Hardi je nastavio svoje predavanje, nakon čega je usledila interaktivna diskusija sa učesnicima konferencije i priveden je kraju prvi dan skupa.



Drugi dan konferencije započet je sa dve interaktivne radionice. Prvu radionicu, „Budućnost istraživanja u polju biomarkera u neurodegeneraciji“, održao je prof. Markus Oto (*Markus Otto*) sa Univerziteta u Haleu, a drugu, „Lubrikanti i surfaktanti patoloških inkluzija u neurodegenerativnim bolestima“, održao je prof. Dragomir Milovanović iz Centra za neurodegenerativne bolesti Univerzitetske klinike iz Berlina.

U popodnevним časovima je sledila treća interaktivna radionica sa predavanjem „Dolja istraživanja u frontotemporalnoj demenciji“ prof. Đankarla Logrošina (*Giancarlo Logroscino*) sa Univerziteta u Bariju.

Drugog dana konferencije održano je plenarno onlajn predavanje pod nazivom „Aktivacija urođenog imuniteta u Alchajmerovoj bolesti: značajan target za modifikaci-

ju patogeneze Alchajmerove bolesti“ prof. Majkl Heneka (*Michael Heneka*) sa Univerziteta u Luksemburgu. Uspešan završetak konferencije praćen je dodelom nagrada za izlagače kratkih usmenih prezentacija i četiri najbolja postera.

Tokom ove konferencije predstavljena su najnovija istraživanja u oblasti patogeneze Alchajmerove bolesti, frontotemporalne demencije, Parkinsonove bolesti, kao i bazičnih istraživanja u oblasti neuronauka. Kako su ovaj skup većinom činili mladi istraživači, konferencija je bila jedinstvena prilika za upoznavanje i međusobno povezivanje istraživača i laboratorija, razmenu iskustava i ostvarivanje potencijalne saradnje. Tokom dvodnevne konferencije učesnici su imali priliku da čuju dosadašnja iskustva eminentnih stranih predavača i da učestvuju u vrlo interaktivnoj diskusiji nakon svake sesije predavanja. Dodatni značaj ove konferencije jeste u zvaničnoj podršci Alchajmerove asocijacije, kao i akreditaciji od strane Zdravstvenog saveta Srbije kao konferencija međunarodnog tipa.



Posebne zasluge za organizaciju ove konferencije pripadaju Olgi Dubljević i dr sc. Ani Marjanović, koje su zajedno sa prof. Stefanovom doprinele uspešnom sprovođenju konferencije.

Ana Marjanović  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## DA LI STE ZNALI?

*(Ne)poznata istorija neurologije: Priča o Žan-Marten Šarkou*

**Priredila:** Čarna Jovanović<sup>1</sup>

*1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd*

Koliko znate o čoveku čije ime je vezano za najmanje 13 eponima i koji se smatra ocem moderne neurologije? O čoveku koji je bio učitelj Babinskom i Frojdu i koji je opisao na desetine neuroloških bolesti?

Slika 1 – Žan-Marten Šarko



Šarko (Slika 1), čije je puno ime bilo Žan-Marten Šarko, rođen je 1825. godine u Parizu, u radničkoj porodici. [1, 2] Kao najdarovitije dete svojih roditelja, bio je poslat na studije medicine, koje je i završio 1848. godine, nakon čega postaje „chef de clinique“ u Bolnici „Salpetrijer“, gde naša priča počinje. Šarko je nešto kasnije izabran za profesora patološke anatomije, a potom i profesora neurologije Univerziteta u Parizu. [3]

Bolnica „Salpetrijer“ (Slika 2), u to vreme utočište prostitutki, mentalno obolelih i kriminalaca, predstavljala je naličje Pariza, i bila je Šarkoova druga kuća. Ova ustanova je primala oko 5000 pacijenata, uglavnom žena, od čega je polovina patila od različitih neuroloških bolesti. Na ovom mestu, koje je od milošte nazivao „le grand asile de la misère humaine“ (veliki azil ljudske bede), Šarko je opisao kliničke karakteristike mnogih neuroloških bolesti, uočio korelaciju između kliničke slike i patološkog nalaza, te postavio temelje neurološke nozologije. [3]

Slika 2 – Bolnica „Salpetrijer“



Njegova medicinska otkrića prevazilaze okvire naše priče, ali je možda važno napomenuti neka od njih. Bio je prvi koji je povezo kliničke karakteristike multiple skleroze sa patološkim nalazom i lokalizacijom promena post mortem, nazivajući ovu bolest „la sclérose en plaques“ (multipla skleroza). Takođe je ponudio prve opise pacijenata obolelih od amiotrofične lateralne skleroze. Grupahereditarnihneuropatijanosi njegovo ime, Šarko-Mari-Tut, doduše, ovde zasluga ne pripada samo njemu, već i njegovom asistentu Pjeru Mariju (*Pierre Marie*), kao i engleskom neurologu Hauardu Henriju Tutu (*Howard Henry Tooth*). Pored ovoga, važan je Šarkoov doprinos u izučavanju vaskularizacije mozga, diferencijaciji razli-

čitih vrsta tremora, kao i u razlikovanju hysterije od epilepsije. Svojim otkrićima postavio je osnove neurologije kao zasebne discipline. [2–4]

Šarko je izašao iz okvira klasičnih kliničkih viziti i iste zamenio gotovo teatarskim prezentacijama slučajeva i pacijenata u amfiteatru „Salpetrijera“. Ove njegove „lekcije utorkom“ ovekovečene su na slici Andrea Brujea (Slika 3), a beleške sa istih kasnije su pretočene u knjige koje su i danas dostupne. Šarkoov neobičan stil predavanja privlačio je mnoge, a među njegovim najpoznatijim učenicima bili su i Žozef Babinski (*Joseph Babinski*), Čarls Bušar (*Charles Bouchard*), Žorž Žil de la Turet (*Georges Gilles de la Tourette*) i Sigmund Frojd (*Sigmund Freud*). Frojd je toliko cenio svog učitelja da je jednog od svojih sinova nazvao po njemu.

Kao i svaka priča, ni Šarkoova nije bila bez kontroverzi. Iz izvora saznajemo da se Bušar, tada već profesor medicine, okrenuo protiv svog mentora, te se usprotivio izboru Babinskog, Šarkoovog bliskog saradnika,

Slika 3 – Šarkoove „lekcije utorkom“ ovekovečene na Brujeovoj slici *Kliničko predavanje na „Salpetrijeru“* (1887)



u zvanje profesora. Babinski ovu titulu nika da nije dobio, niti se za nju ponovo prijavljivao, a ovo je bio tragičan ishod rivalstva između Šarkoa i Bušara. [5] Kritike je privukao i Šarkoov osoben način podučavanja i atmosfera nalik cirkuskoj, kako je i bila nazivana u pojedinim krugovima. Preispitivano je i Šarkoovo ophođenje prema ženama, pa ipak, neki autori naglašavaju da je radio na profesionalnom integrisanju žena u medicinsku hijerarhiju, kao i da je unapredio oblast ženskog zdravlja i borio se protiv uverenja da je hysterija imanentna ženama. [6]

Godine 1883. Šarko je izabran za člana Francuske akademije nauka. Umro je iznenada 1893. godine, usled akutnog pulmonarnog edema. Pogrebna služba održana je tamo gde je proveo najveći deo svog života, u kapeli Bolnice „Salpetrijer“, a potom je sahranjen na groblju na Monmartru.

Ostaće upamćen kao osnivač moderne neurologije, a o njegovoj ulozi možda je najlepše govorio Babinski: „*Oduzeti od neurologije sva Šarkoova otkrića značilo bi učiniti je neprepoznatljivom*“.

## Literatura

1. Waraich M, Shah S. The life and work of Jean-Martin Charcot (1825-1893): 'The Napoleon of Neuroses'. *J Intensive Care Soc.* 2018;19(1):48–49. doi:10.1177/1751143717709420.
2. Tan SY, Shigaki D. Jean-Martin Charcot (1825-1893): Pathologist who shaped modern neurology *Singapore Med J.* 2007;48:383–4.
3. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res.* 2011;9(1):46–49. doi:10.3121/cm.2009.883.
4. Pandey, Sanjay. Jean-Martin Charcot Pathologist, Neurologist, Psychiatrist and Physician. *Annals of Indian Academy of Neurology* 15(4):p.297–298, Oct–Dec 2012.
5. Iragui VJ. The Charcot-Bouchard controversy. *Arch Neurol.* 1986;43(3):290–295.
6. Harris JC. A Clinical Lesson at the Salpêtrière. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(5):470–472.

## IZVEŠTAJ

### Izveštaj sa XI Škole mladih neurologa

Na Velikoj terasi na Paliću, 1. i 2. decembra 2023. godine održana je sada već tradicionalna Škola mladih neurologa Srbije u organizaciji Društva neurologa Srbije, a pod rukovodstvom prof. dr Marine Svetel. Jedanaesta po redu Škola, koja je nosila naziv „Repetitorijum: Najčešći simptomi i sindromi u neurologiji – I deo“, predstavlja prvi deo celine od tri škole koje su posvećene najčešćim simptomima i sindromima u neurologiji. Ideja organizatora je da ova i naredne dve Škole budu svojevrsan neurološki repetitorijum i osnova za kliničko razmišljanje.

Ponosni smo što je Škola prepoznata kao značajan vid edukacije specijalizanata i kliničkih lekara kako u Srbiji, tako i u zemljama iz regiona, te je ovaj put ugostila rekordnih 290 učesnika.

Stručni program održan je tokom dva dana, kroz pet sesija u kojima je učestvovalo 19 renomiranih predavača koji su ujedno i mentorisali rad 70 mladih neurologa kroz pripremu prikaza slučajeva i panel diskusije.

Škola je započeta obraćanjem doc. dr Aleksandra Ristića, potpredsednika Društva neurologa Srbije i prof. dr Marine Svetel, rukovodioca Škole. U ime Organizacionog odbora Škole, prisutnima su se obratili dr Vanja Radišić i dr Mladen Janković. Usledilo je pet sesija posvećenih patologiji kranijalnih nerava, kičmene moždine, ekstrapiramidnim hipokinetskim sindromima, poremećajima perifernih nerava, neuromišićne spojnice i mišića, kao i cerebelarnim sindromima.

Osim edukativnog i stručnog aspekta, koji su kao i uvek bili na visokom nivou, Škola je tradicionalno uključila i bogat socijalni program kroz svečanu večeru i muzički program u Vinariji „Zvonko Bogdan“, kao i svečani ručak u Vili „Viktorija“.



Posebnu zahvalnost dugujemo dugogodišnjim prijateljima Škole: tehničkom organizatoru, agenciji „NovaNika“, kao i svim farmaceutskim kućama koje su podržale organizaciju ovog skupa: *Actavis Teva, Amicus, Galenika, Goodwill, Hemofarm, Max-Medica, Medis, Merck, Novartis, Pfizer, Richter Gedeon, Roche, Salveo, Vemax Pharma i Wörwag Pharma.*

Srećni smo što Školi prisustvuje sve veći broj mladih lekara koji su na početku svoje karijere, čime se osigurava formiranje bogate i koherentne stručne zajednice.

Vanja Radišić  
Specijalizant neurologije,  
Klinika za neurologiju UKCS



## WEB PLATFORMA ŠKOLE DMNS

Društvo mladih neurologa Srbije

SAZNAJ VIŠE



Sve škole na jednom mestu.  
Funkcija: prikazivanje predavanja  
u video i pdf-word formatu.  
Samostalna platforma  
na internetu, za sve uređaje.  
Ulaz uz autorizaciju.



## DOKTORSKA DISERTACIJA

*Zastupljenost ekspanzija heksanukleotidnih ponovaka u nekodirajućem regionu gena C9orf72 kod različitih neurodegenerativnih bolesti*

**Autor:** Ana Marjanović<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### Sažetak

**Uvod:** Otkriće ekspanzija heksanukleotidnih ponovaka u nekodirajućem regionu gena *C9orf72* predstavlja značajan doprinos rasvetljavanju genetičke osnove amiotrofične lateralne skleroze i frontotemporalne demencije. Godinama unazad, istraživanja su fokusirana i na otkrivanje njihove potencijalne uloge i u drugim neurodegenerativnim oboljenjima.

**Materijal i metode:** U ovoj studiji određivana je veličina *C9orf72* alela kod nekoliko neurodegenerativnih oboljenja, metodama fluorescentnog PCR-a, repeat-primed PCR-a i *Southern blot* metodom. Takođe, dat je prikaz kliničkih parametara, kao i njihove korelacije sa veličinom *C9orf72* alela.

**Rezultati:** Heterozigotna ekspanzija u genu *C9orf72* uočena je kod 31/383 (8,09%) bolesnika sa dijagnozom ALS, 9/129 (6,98%) sa FTD, 2/49 (4,08%) sa atipičnom demencijom i kod 7/22 (31,82%) sa ALS/FTD fenotipom. Ekspanzija nije registrovana kod bolesnika sa bolešću sličnoj Huntingtonovoj bolesti (80 bolesnika), MSA (44 bolesnika), PSP (73 bolesnika), BKP (118 bolesnika), AB (176 bolesnika), kao ni kod zdravih kontrola (96 ispitanika). Ukupno šest bolesnika su bili nosioci intermedijarne veličine ponovaka na dužem alelu: 1/383 (0,26%) kod ALS, 2/80 (2,5%) kod fenokopije HB, 1/73 (1,37%) kod PSP, 1/129 (0,78%)



kod FTD i 1/176 (0,57%) kod bolesnika sa AB, kao i kod 3/5 (60%) asimptomatska člana jedne porodice. Jedan ALS nosilac ekspanzije na kraćem alelu imao je intermedijarnu veličinu ponovaka, dok su ostali nosioci ekspanzije u ALS, FTD i sa atipičnom demencijom imali manje od 20 ponovaka na kraćem alelu.

**Zaključak:** Dobijeni rezultati naglašavaju značaj genetičkog testiranja na prisustvo ove ekspanzije kod bolesnika sa ALS, FTD, ALS/FTD i bolesnika sa atipičnom demencijom sa teritorije Srbije.

**Ključne reči:** GGGGCC, *C9orf72*, ekspanzija, amiotrofična lateralna skleroza, frontotemporalna demencija, ALS/FTD, atipična demencija

### Uvod

Genetička osnova neurodegenerativnih bolesti predstavlja kompleksno polje istraživanja zbog čestog preklapanja kliničke slike između različitih oboljenja, što otežava postavljanje precizne dijagnoze. Takve primere predstavljaju amiotrofična lateralna skleroza (ALS) i frontotemporalna demencija (FTD), dva oboljenja kod kojih može doći do preklapanja (ALS/FTD) kliničkih i neuropatoloških karakteristika [1], a čiju molekularnu osnovu je povezao gen *C9orf72*.

Mutacija u nekodirajućem regionu gena *C9orf72* u vidu ekspanzije heksanukleotidnog niza GGGGCC identifikovana je 2011. godine, čime je potvrđena genetička veza između ALS-a i FTD-a. [2,3]

Humani gen *C9orf72* (hromozom 9 otvoreni okvir čitanja 72 (*chromosome 9 open reading frame 72*)) kodira za *C9orf72* protein. Bioinformatička istraživanja Džanga i saradnika 2012 [4] i Livajna i saradnika 2013 [5], nagovestila su moguću ulogu *C9orf72* proteina u membranskom transportu, a dalja istraživanja pokazala su ulogu u autofagiji i transportu kroz endozome. [6]

Broj heksanukleotidnih ponovaka u genu *C9orf72* varira od dva do preko 4000 ponovaka [2,3,7], a njihova patogenost zavisi od veličine ekspanzovanog niza. Iako tačna granica koja deli normalan broj ponovaka od patološkog nije jasno definisana, većina autora smatra da je preko 30 ponovaka patogeno. [2,8]

Heksanukleotidne ekspanzije u genu *C9orf72* nisu penetrantne tj. ne ispoljavaju se u fenotipu ispod 35 godina života, sa 58 godina penetrantnost iznosi 50%, dok su skoro potpuno penetrantne sa 80 godina života nosioca. [8] Ekspanzije mogu dovesti do ALS, FTD ili preklapajućeg ALS/FTD fenotipa [2,3,9], a njihovo prisustvo je detektovano i u drugim neurološkim i psihijatrijskim bolestima. [7,9,10] U okviru jedne porodice sa ekspanzijom aficirani članovi mogu imati i različito fenotipsko ispoljavanje. [2,11] Kod nešto manje od polovine bolesnika sa ekspanzijom prisutni su simptomi iz spektra motornih poremećaja, koji obuhvataju tremor, parkinsonizam, mioklonus, distoniju, horeju, kao i ataksiju. [12] Klinička slika parkinsonizma u vidu akinetičkog rigidnog sindroma javlja se u prve dve godine pojave simptoma kod FTD bo-

lesnika, sa ili bez prisustva znakova ALS. [13] Kod nosioca ekspanzije kod kojih se javlja parkinsonizam, u 94% slučajeva najčešće je u vidu bradikinezije ili hipokinezije, dok su rigidnost i tremor u miru prisutni kod 86% i 39% slučajeva. [14]

### Ciljevi rada

Predmet istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji bila je analiza GGGGCC ponovaka u nekodirajućem regionu gena *C9orf72* kod bolesnika obolelih od različitih neurodegenerativnih bolesti. U tu svrhu postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Utvrđivanje učestalosti i distribucije GGGGCC ponovaka, kao i prisustva ekspanzija kod bolesnika sa teritorije Srbije sa ALS, bolešću sličnoj Huntingtonovoj bolesti, multiplom sistemskom atrofijom (MSA), progresivnom supranuklearnom paralizom (PSP), blagim kognitivnim poremećajem (BKP), frontotemporalnom demencijom, Alchajmerovom bolešću (AB) i atipičnom demencijom.
2. Detaljna klinička karakterizacija bolesnika sa detektovanim ekspanzijama.
3. Ispitivanje korelacije veličine ponovaka i određenih kliničkih parametara kod bolesnika sa detektovanim ekspanzijama, kao i kod bolesnika bez detektovanih ekspanzija.
4. Formulisanje preporuka za genetičko testiranje bolesnika na prisustvo ekspanzije u populaciji Srbije.

### Materijal i metode

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 1052 bolesnika u periodu od 2008. do 2021. godine. Bolesnici sa registrovanim mutacijama u drugim genima nisu bili isključeni iz analize.

Raspodela bolesnika prema kliničkim dijagnozama bila je sledeća:

- U grupi bolesnika sa predominantno motornim poremećajima
  - 383 bolesnika bilo je sa dijagnozom ALS (210 muškaraca i 173 žene),
  - 80 bolesnika sa dijagnozom bolesti slične Huntingtonovoj bolesti (30 muškaraca i 50 žena),
  - 44 bolesnika sa dijagnozom MSA (21 muškarac i 23 žene),
  - 73 bolesnika sa dijagnozom PSP (41 muškarac i 32 žene).
- U grupi bolesnika sa predominantno kognitivno-bihevioralnim poremećajima
  - 118 bolesnika sa dijagnozom BKP (34 muškarca i 84 žene),
  - 129 bolesnika sa dijagnozom FTD (74 muškarca i 55 žena),
  - 176 bolesnika sa dijagnozom AB (79 muškaraca i 97 žena),
  - 49 bolesnika sa dijagnozom atipične demencije (22 muškarca i 27 žena).

Za svakog bolesnika prikupljeni su dostupni podaci o porodičnoj anamnezi. U grupi bolesnika sa predominantno motornim poremećajima, na osnovu porodične anamneze kategorizacija je vršena u sledeće tri grupe: pozitivna, negativna ili nepoznata.

Kod bolesnika sa dijagnozom ALS, u slučaju pozitivne porodične anamneze razlikovane su četiri potkategorije: pozitivna porodična anamneza na ALS, demencije, Parkinsonovu bolest (PB) i psihijatrijske tegobe.

U grupi bolesnika sa predominantno kognitivno-bihevioralnim poremećajima, korišćena je modifikovana skala 1–4 po Goldmanu iz 2005. godine i Beku iz 2008. [15,16]

### Kontrolna grupa

Kontrolna grupa sastojala se od 96 ispitanika (27 osoba muškog i 69 osoba ženskog pola) koji nisu bili u krvnom srodstvu sa

bolesnicima. Ispitanici su pregledani od strane neurologa i utvrđeno je da nemaju neurološke tegobe. Takođe, porodična anamneza je bila kategorije 4 prema modifikovanom Goldman skor.

### Metode molekularno-genetičke analize

Određivanje broja GGGGCC ponovaka, kao i prisustva ekspanzija, vršeno je prema metodama [3] u dva koraka:

1. U prvom koraku analize, PCR metodom umnožen je region koji sadrži ponovke upotrebom para prajmera, pri čemu je jedan od prajmera fluorescentno obeležen. Kod bolesnika kod kojih je pokazano prisustvo samo jednog alela veličine normalnog opsega do 30 ponovaka, radi utvrđivanja da li je, pored normalnog, prisutan i patološki alel koji ima preko 30 ponovaka ili je reč o normalnom homozigotu, rađen je *repeat-primed* PCR (RP-PCR).
2. Kod bolesnika kod kojih je RP-PCR metodom utvrđeno prisustvo testerastog signala opadajućeg intenziteta rađen je *small-pool* PCR praćen *Southern blot* hibridizacijom.

Veličina *C9orf72* alela grupisana je u tri kategorije [2]: manje od 20 ponovaka smatrani su normalnim, 20–29 ponovaka intermedijarnim i preko 30 ponovaka patogenim.

### Statistička analiza rezultata

Za statističku analizu podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, kao i parametrijski i neparametrijski statistički testovi, zavisno od vrste podataka.

Analiza varijanse korišćena je za poređenje kontinuiranih varijabli. Za analizu kategorijskih varijabli među bolesnicima sa i bez prisustva ekspanzije korišćen je Hi kvadrat test. Statistički značajna vrednost iznosila je  $p < 0,05$ .

Ukupno četiri varijable (manji alel, veći alel, razlika u veličini alela i zbir ponovaka na alelima) poređene su među grupama upotrebom t-testa i sa drugim numeričkim varijablama upotrebom Pirsonovog koeficijenta korelacije kod bolesnika kod kojih nije registrovano prisustvo ekspanzije. Vrednost između 20–29 ponovaka za varijablu „veći“ smatrana je kao nedostajuća za potrebe ove analize.

Za analizu korelacije veličine ekspanzovanih ponovaka dobijenih *Southern blot*-om korišćena je vrednost *Blot max*, koja predstavlja najveću vrednost od svih dobijenih traka. Analiza je vršena Spirmanovim koeficijentom korelacije. Analiza kategorijskih varijabli i broja ponovaka rađena je upotrebom *Median testa* i Man-Vitnijevog testa (*Mann-Whitney test*). Poređenje između više grupa rađeno je uporebom testa ANOVA.

### Rezultati

#### **Bolesti sa predominantno motornim poremećajima**

#### **Amiotrofična lateralna skleroza**

Ova studija je obuhvatila 383 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $58,33 \pm 10,94$  (95% CI: 57,23–59,43), opsega 15,0–81,0 godina. Registrovan je 31 bolesnik (8,09%) sa heterozigotnom ekspanzijom. U okviru grupe bolesnika nosilaca ekspanzije jedan bolesnik (3,23%) je na kraćem alelu nosio intermedijarni broj ponovaka (Slika 1), dok su preostali bolesnici, nosioci ekspanzije, imali manje od 20 ponovaka nakraćem alelu. Takođe, jedan bolesnik (0,26%) je nosio intermedijarni broj ponovaka samo na dužem alelu. Uporedni prikaz kliničko-demografskih karakteristika ALS bolesnika sa i bez ekspanzije dat je u Tabeli 1. U grupi bolesnika bez ekspanzije za tri bolesnika nisu postojali podaci o starosti na početku bolesti.

Tabela 1 – Prikaz kliničko-demografskih karakteristika ALS bolesnika sa i bez ekspanzije

	Pozitivni na GGGGCC ekspanziju	Negativni na GGGGCC ekspanziju	p vrednost
Pol			
muški	51,61%	55,16%	p=0,707
ženski	48,39%	44,88%	
ALS/FTD	16,13%	3,41%	<b>p=0,001</b>
Početak			
spinalni	77,42%	79,94%	p=0,738
bulbarni	22,58%	20,66%	
Pozitivna porodična anamneza	34,48%	15,65%	<b>p=0,011</b>
Starost na početku bolesti:			
SV±SD	59,29±8,39	58,25±11,14	p=0,611
(95% CI)	(56,21–62,37)	(57,07–59,42)	
Opseg: min–max	34,0–73,0	15,0–81,0	

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; CI – interval poverenja srednje vrednosti.

Pozitivna porodična anamneza registrovana je kod 56/383 (14,62%), negativna kod 267/383 (69,71%), dok su za 60/383 (15,67%) bolesnika podaci o porodičnoj anamnezi bili nepoznati. U okviru pozitivne porodične anamneze, 29 (51,78%) bolesnika imalo je srodnika sa ALS, 11 (19,64%) prisustvo demencije, tri (5,36%) ALS i demenciju, tri (5,36%) PB, a 10 (17,86%) psihijatrijske tegobe, uključujući suicid.

Ako se posmatra sa stanovišta pozitivne porodične anamneze, kod 10/56 (17,86%) bolesnika zabeleženo je prisustvo ekspanzije. Sa druge strane, u okviru grupe sa negativnom porodičnom anamnezom, ekspanzija je registrovana kod 19/267 (7,12%) bolesnika, dok je u okviru grupe bolesnika kod kojih nisu bili dostupni podaci o porodičnoj anamnezi 2/60 (3,33%) bolesnika imalo ekspanziju. Kod nosilaca ekspanzije zabeleženo je statistički značajno češće prisustvo pozitivne porodične anamneze, sa proširenim fenotipom u odnosu na bolesnike bez ekspanzije (Tabela 1).

U okviru cele ALS kohorte, pojava familijarnog prisustva ALS-a registrovana je kod ukupno 32/383 (8,36%) bolesnika, od kojih su njih petoro (15,62%) bili nosioci ekspanzije.

U celoj grupi ALS bolesnika, preklapajući fenotip sa FTD registrovan je kod 17/383 (4,44%) bolesnika, od kojih su njih petoro (29,41%) bili nosioci ekspanzije. Prisustvo FTD-a je bilo značajno češće kod bolesnika koji su bili nosioci ekspanzije u odnosu na one bez (Tabela 1).

Spinalni početak bolesti registrovan je kod 303 (79,11%), a bulbarni kod 77 bolesnika (20,10%). Za tri bolesnika (0,78%) podaci o obliku početka bolesti nisu bili dostupni.

U okviru normalnih alela, najveću učestalost imao je alel sa dva ponovka (51,96%), dok su aleli sa pet i osam ponovaka imali gotovo istu učestalost, 12,14% odnosno 12,01%. Najveći broj detektovanih ponovaka bio je 16 (0,26%).

Kod bolesnika koji nisu bili nosioci ekspanzije nije uočena statistički značajna korelacija veličine normalnih ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti. Takođe, nije pokazana značajna asocijacija veličine ponovaka ni sa spinalnim i bulbarnim početkom bolesti, kao ni sa prisustvom FTD-a. Veća vrednost medijane manjeg alela uočena je u grupi bolesnika koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu na ALS, demencije i ALS i demenciju (*Median test*,  $p=0,033$ ).

Jedan bolesnik nosilac ekspanzije bio je nosilac i dve nesinonimne varijante, obe u heterozigotnom statusu, jedna u genu *ANG* (c.122A>T, p.K17I), druga u genu *FUS* (c.1550A>C, p.H517P).

U okviru pozitivne porodične anamneze kod nosilaca ekspanzije, tri (30%) bolesnika imala su pozitivnu porodičnu anamnezu na ALS, dva (20%) na demencije, dva (20%) na ALS i demenciju, jedan (10%) na PB, 2 (20%) na psihijatrijske tegobe.

U grupi nosilaca ekspanzije, egzekutivna disfunkcija bila je prisutna kod 14/31 (45,16%), a prisustvo FTD-a kod ukupno

5/31 (16,13%) bolesnika. Kod 6/31 (19,35%) bolesnika kognitivna funkcija je bila očuvana. Takođe, za šest bolesnika podaci o proceni kognitivne funkcije nisu bili dostupni.

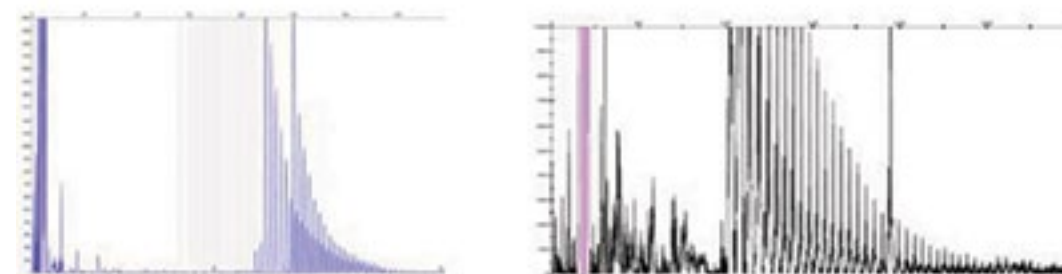
Veličina ponovaka registrovanih *Southern blot* metodom kod ALS bolesnika bila je u opsegu 32–706 ponovaka.

Spinalni početak bolesti registrovan je kod 24 (77,42%), a bulbarni kod sedam bolesnika (22,58%), nosilaca ekspanzije.

Kod bolesnika nosilaca ekspanzije nije uočena značajna korelacija veličine ponovaka sa starošću bolesnika na početku bolesti, kao ni značajna asocijacija veličine ponovaka (*Blot Max*) sa spinalnim ili bulbarnim početkom, kao ni sa prisustvom FTD-a. Kod bolesnika sa pozitivnom porodičnom anamnezom na ALS uočena je značajno veća vrednost *Blot Max* parametra (*Man-Vit-nijev test*,  $p=0,037$ ).

Početak bolesti kod bolesnice sa intermedijarnim brojem ponovaka bio je u 72. godini kao bulbarna forma. Porodična anamneza je bila negativna.

Slika 1 – Prikaz elektroferograma RP-PCR analizom detektovane ekspanzije kod bolesnika ženskog pola, nosioca intermedijarne veličine ponovaka (22 ponovka) na kraćem alelu i prisustva ekspanzije na dužem alelu (opsega 87–427 ponovaka)



**Bolest slična Huntingtonovoj bolesti**

U ovoj grupi ukupno je testirano 80 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $44,31 \pm 20,15$  (95% CI: 39,83–48,80), opsega 2,0–80,0 godina. Kod 49/80 (61,25%) nije uočeno prisustvo porodične istorije, 22/80 (27,50%) imalo je pozitivnu porodičnu anamnezu, dok kod 9/80 (11,25%) bolesnika podaci o porodičnoj anamnezi nisu bili dostupni.

Ni kod jednog bolesnika nije detektovano prisustvo ekspanzija. Samo dva (2,5%) bolesnika su bila nosioci intermedijarne veličine ponovaka na dužem alelu.

Kod prvog bolesnika (muškog pola) bolest je počela u 15. godini kao laterokolis, sa neurološkim nalazom fokalne cervikalne distonije. Otac bolesnika je bolovao od depresije, a kod majke je prisutna oromandibularna distonija. Utvrđeno je da kod bolesnika na kraćem alelu postoji šest ponovaka, a na dužem 27 ponovaka koji je klasifikovan kao intermedijarni.

Kod drugog bolesnika (ženskog pola) bolest je počela u 63. godini u vidu nevoljnih pokreta zabacivanja glave i ruku u večernjim satima, sa prisutnim oromandibularnim diskinezijama. Porodična anamneza je bila negativna. Bolesnica je na kraćem alelu imala četiri, a na dužem alelu 23 ponovka klasifikovan kao intermedijarni.

Najveću zastupljenost imao je alel sa dva ponovka (54,37%), a zatim alel sa osam ponovaka (12,50%). Najveći broj detektovanih ponovaka u okviru grupe normalnih alela bio je 14 (1,25%).

U ovoj grupi nisu utvrđene značajne korelacije godina bolesnika na početku bolesti sa brojem ponovaka. Takođe, nije postojala značajna razlika u veličini ponovaka kod

bolesnika u odnosu na porodičnu anamnezu.

**Multipla sistemska atrofija**

Grupu su činila 44 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $55,64 \pm 6,22$  (95% CI: 53,75–57,53), opsega 37,0–69,0 godina. Negativna porodična anamneza registrovana je kod 39/44 (88,64%), pozitivna kod 2/44 (4,55%), dok je kod 3/44 (6,82%) bolesnika porodična anamneza bila nepoznata.

U celoj grupi nije registrovano prisustvo ekspanzija.

U okviru normalnih alela, najveću učestalost imao je alel sa dva ponovka (55,68%), a zatim alel sa pet ponovaka (17,05%). Maksimalan broj detektovanih ponovaka bio je 14 (1,14%).

U grupi nisu utvrđene značajne korelacije godina bolesnika na početku bolesti sa brojem ponovaka. Takođe, nije postojala ni značajna razlika u veličini ponovaka kod bolesnika u odnosu na porodičnu anamnezu.

**Progresivna supranuklearna paraliza**

Grupu su činila 73 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $63,05 \pm 6,69$  (95% CI: 61,50–64,61), opsega 49,0–79,0 godina. Negativna porodična anamneza registrovana je kod 52/73 (71,23%), pozitivna kod 11/73 (15,07%), dok je kod 10/73 (13,70%) bolesnika porodična anamneza bila nepoznata.

Nije detektovano prisustvo ekspanzija. Registrovan je jedan (1,37%) bolesnik muškog pola sa 25 ponovaka na dužem alelu koji je klasifikovan kao intermedijarni. Bolest je počela u 69. godini, a porodična anamneza je bila negativna.

U okviru normalnih alela, najveću učestalost imao je alel sa dva ponovka (52,74%), a zatim alel sa pet ponovaka (13,70%). Maksimalan broj detektovanih ponovaka u okviru grupe normalnih alela bio je 17 (0,68%).

U grupi nisu uočene značajne korelacije starosti bolesnika na početku bolesti sa veličinom ponovaka. Primenom t-testa uočeno je da je zbir ponovaka na oba alela veći u grupi bolesnika sa pozitivnom porodičnom istorijom ( $t=-2,231$ ;  $p=0,029$ ), kada su bolesnici sa nepoznatom porodičnom anamnezom zajedno sa alelom sa 25 ponovaka isključeni iz analize.

**Bolesti sa predominantno kognitivno-behavioralnim poremećajima  
Blagi kognitivni poremećaj**

Grupu je činilo 118 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $59,33 \pm 9,64$  (95% CI: 57,57–61,09), opsega 36,0–82,0 godina. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze i kategorije 4 bila je ista, po 59/118 bolesnika (50%).

U grupi nije detektovano prisustvo ekspanzija.

Najveću zastupljenost imao je alel sa dva ponovka (56,36%), zatim alel sa osam ponovaka (11,86%), dok je maksimalni broj ponovaka bio 14 (0,42%).

U grupi nisu utvrđene značajne korelacije godina bolesnika na početku bolesti sa brojem ponovaka, kao ni asocijacija sa porodičnom anamnezom.

**Frontotemporalna demencija**

Grupu je činilo 129 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $57,13 \pm 7,71$  (95% CI: 55,79–58,47), opsega 36,0–78,0 godina. Registrovano je devet (6,98%) bolesnika sa heterozigotnom ekspanzijom, kao i jedan (0,78%) bolesnik koji je nosio intermedijarni broj ponovaka na dužem alelu. Uporedni prikaz kliničko-demografskih karakteristika FTD bolesnika sa i bez ekspanzije dat je u Tabeli 2.

Bolesnici nosioci ekspanzije imali su u proseku sedam godina raniji početak bolesti u odnosu na bolesnike koji nisu bili nosioci ekspanzije (Tabela 2).

Tabela 2 – Prikaz kliničko-demografskih karakteristika FTD bolesnika sa i bez ekspanzije

	Pozitivni na GGGGCC ekspanziju	Negativni na GGGGCC ekspanziju	p vrednost
Pol			
muški	44,44%	58,33%	p=0,416
ženski	55,55%	41,66%	
ALS/FTD	22,22%	2,5%	<b>p=0,003</b>
Pozitivna porodična anamneza	77,78%	37,5%	<b>p=0,018</b>
Starost na početku bolesti: SV±SD (95% CI)	50,56±8,25; (44,22–56,90)	57,63±7,47; (56,27–58,98)	<b>p=0,007</b>
Opseg: min–max	36,0–64,0	38,0–78,0	

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; CI – interval poverenja srednje vrednosti.

Pozitivna porodična anamneza registrovana je kod 52/129 (40,31%) bolesnika. Sedam bolesnika sa ekspanzijom (13,46%) pripadalo je ovoj grupi. Kategorija 4 registrovana je kod 77/129 (59,69%) bolesnika u okviru koje su dva (2,60%) bolesnika bila nosioci ekspanzije. Poređenjem pozitivne porodične anamneze kod bolesnika sa i bez ekspanzije, uočeno je da je kod nosioca ekspanzije značajnije zastupljenija pozitivna porodična anamneza (Tabela 2).

U okviru FTD grupe, 5/129 (3,88%) bolesnika imalo je preklapajući fenotip FTD/ALS, dok su u okviru samog FTD/ALS fenotipa, dva (40%) bolesnika bila nosioci ekspanzije. Prisustvo ALS-a bilo je znatno češće kod bolesnika koji su nosioci ekspanzije u odnosu na bolesnike kod kojih ekspanzija nije registrovana (Tabela 2).

U okviru normalnih alela, najveću zastupljenost imao je alel sa dva ponovka (51,16%), a zatim alel sa osam ponovaka (14,73%). Najveći registrovan broj ponovaka u okviru normalnih alela bio je 15 (0,39%). Kod jedne bolesnice registrovana su 24 ponovka na dužem alelu. Ovaj broj ponovaka je klasifikovan kao intermedijarni broj ponovaka. Bolest je počela u 54. godini kao usporenost, odsutnost, povremena zbunjenost, nerazumevanje postavljenih pitanja i dezorijentacija u vremenu. Bolest progredira do pojave mutističnosti kao i nepokretnosti. U porodičnoj anamnezi oba brata su imala probleme sa govorom i hodom, i preminuli su nepokretni.

Analiza korelacije veličine normalnih ponovaka kod bolesnika bez ekspanzije pokazala je prisustvo negativne korelacije većeg alela ( $p=0,032$ ) i razlike broja ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti ( $p=0,003$ ). Sa druge strane, nije pokazana značajna asocijacija veličine ponovaka sa

prisustvom ALS-a, kao ni sa porodičnom anamnezom. U grupi sa ekspanzijom, bihevioralna varijanta FTD registrovana je kod 7 (77,78%) bolesnika.

Veličina ekspanzovanih ponovaka registrovana *Southern blot* metodom kod FTD bolesnika bila je u opsegu 40–742 ponovaka.

Kod nosioca ekspanzije nije pokazana značajna korelacija veličine ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti. Nije pokazana asocijacija sa porodičnom anamnezom, niti je postojala razlika u veličini ponovaka u odnosu na prisustvo ALS-a.

#### Alchajmerova bolest

Grupu je činilo 176 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $57,74 \pm 6,61$  (95% CI: 56,76–58,73), opsega 35,0–83,0 godine.

U grupi nije detektovano prisustvo ekspanzija. Registrovan je jedan bolesnik (0,57%) nosilac 28 ponovaka na dužem alelu. Ovaj broj ponovaka je okarakterisan kao intermedijarni broj ponovaka. Kod bolesnice je bolest počela u 58. godini, u vidu zaboravnosti i problema u svakodnevnim životnim aktivnostima. Porodična anamneza je bila negativna.

U ovoj grupi najveću učestalost imao je alel sa dva (52,56%) ponovka, a zatim sa osam ponovaka (15,06%). Maksimalan broj ponovaka u okviru normalnih alela bio je 16 (0,57%).

U grupi nije pokazano postojanje korelacije veličine normalnih ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti, kao ni asocijacija sa porodičnom anamnezom.

#### Atipična demencija

Grupu je činilo 49 bolesnika prosečne starosti na početku bolesti  $57,55 \pm 9,64$  (95%

CI: 54,78–60,32), opsega 30,0–76,0 godina. Pozitivna porodična anamneza zabeležena je kod 25/49 (51,02%), a kategorija 4 kod 24/49 (48,98%) bolesnika. Registrovana su dva (4,08%) bolesnika sa heterozigotnom ekspanzijom. Kod oba bolesnika (8%) zabeležena je pozitivna porodična anamneza kategorije 3 modifikovanog Goldman skora. Veličina ekspanzovanih ponovaka registrovana *Southern blot* metodom u ovoj grupi bila je opsega 102–590 ponovaka. Pored kognitivnih tegoba, klinička slika obuhvatila je prisustvo problema sa govorom, apraksiju, kao i znake spinocereberne ataksije.

Najveću zastupljenost imao je alel sa dva ponovka (52,04%), a zatim alel sa pet ponovaka (9,18%). Maksimalan registrovan broj ponovaka u okviru normalnih alela bio je 15 (1,02%).

Kod bolesnika bez ekspanzije nije utvrđena korelacija veličine normalnih alela sa godinama bolesnika na početku bolesti, kao ni asocijacija sa porodičnom anamnezom.

Tabela 3 – Prikaz kliničko-demografskih karakteristika ALS/FTD i FTD/ALS bolesnika sa i bez ekspanzije

	Pozitivni na GGGGCC ekspanziju	Negativni na GGGGCC ekspanziju	p vrednost
Pol			
muški	57,14%	53,33%	p=0,867
ženski	42,86%	46,67%	
Početak			
spinalni	50%	46,67%	p=0,890
bulbarni	50%	53,33%	
Pozitivna porodična anamneza	50%	30%	p=0,424
Starost na početku bolesti: SV±SD;			
(95% CI)	56,43±9,00; (48,11–64,75)	61,07±8,75; (56,22–65,91)	p=0,264
Opseg: min–max	42,0–67,0	46,0–74,0	

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; CI – interval poverenja srednje vrednosti.

#### Preklapajući fenotip ALS/FTD i FTD/ALS

U ovom istraživanju, među bolesnicima sa ALS i FTD dijagnozom ukupno su registrovana 22 bolesnika kojima je postavljena dijagnoza ALS/FTD i FTD/ALS preklapajućeg fenotipa koji su ranije spomenuti u prethodnim grupama bolesnika (ALS i FTD) prosečne starosti na početku bolesti  $59,59 \pm 8,89$  (95% CI: 55,65–63,53), opsega 42,0–74,0 godina. Pozitivna porodična anamneza registrovana je kod 6/22 (27,27%), negativna kod 10/22 (45,45%), dok za 6/22 (27,27%) bolesnika podaci o porodičnoj anamnezi nisu bili dostupni.

Uparedni prikaz kliničko-demografskih karakteristika bolesnika sa i bez ekspanzije dat je u Tabeli 3.

Registrovano je sedam (31,82%) heterozigotnih nosioca ekspanzije. Kliničko-demografske karakteristike bolesnika prikazane su u Tabeli 3.

Veličina ekspanzovanih ponovaka registrovana *Southern blot* metodom u ovoj grupi



bolesnika bila je opsega 54–742 ponovaka. Kod nosioca ekspanzije nije uočena korelacija veličine ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti. Takođe, nije registrovana asocijacija veličine ponovaka sa spinalnim i bulbarnim početkom bolesti, kao ni sa porodičnom anamnezom.

U okviru grupe bolesnika sa pozitivnom porodičnom anamnezom, 2/6 (33,33%) je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu na ALS i registrovanu ekspanziju. Kod 3/6 (50%) bolesnika bez detektovane ekspanzije uočavala se porodična anamneza u vidu srodnika sa demencijom, dok je 1/6 (16,67%) bolesnika imao pozitivnu porodičnu anamnezu na ALS i demenciju istovremeno sa ekspanzijom. U okviru negativne porodične anamneze, 3/10 (30%) bolesnika imalo je ekspanziju, dok za jednog bolesnika (16,67%) sa ekspanzijom podaci o porodičnoj anamnezi nisu bili dostupni.

U okviru spinalne forme ALS-a, koja je registrovana kod deset bolesnika (45,45%), uočena su i tri (30%) bolesnika sa ekspanzijom, dok su u grupi sa bulbarnom formom ALS-a (11 bolesnika, 50%) takođe tri (27,27%) bolesnika bila nosioci ekspanzije. Podaci o obliku ALS-a nisu bili dostupni za 1/22 (4,55%) bolesnika, koji je istovremeno bio i nosilac ekspanzije.

Najveću zastupljenost imao je alel sa dva ponovka (47,73%), a zatim alel sa osam ponovaka (11,36%). Najveći broj registrovanih ponovaka u okviru grupe normalnih alela bio je 12 (2,27%).

U kohorti bolesnika sa preklapajućim fenotipom bez registrovane ekspanzije nije uočena korelacija veličine normalnih alela sa godinama bolesnika na početku bolesti. Ne postoji značajna razlika u veličini ponovaka u odnosu na spinalni i bulbarni poč-

etak bolesti, kao ni asocijacija sa porodičnom anamnezom.

### Kontrole

Kontrolna grupa se sastojala od 96 zdravih ispitanika. Nije detektovano prisustvo ekspanzija. U okviru normalnih alela najveću učestalost je imao alel sa dva ponovka (47,40%), a zatim alel sa osam ponovaka (19,30%). Maksimalan registrovan broj ponovaka u okviru normalnih alela bio je 17 (0,50%).

### Diskusija

#### **Bolesti sa predominantno motornim poremećajima**

U našem istraživanju, učestalost ALS nosioca ekspanzije iznosila je 8,09%, što je slično dobijenim podacima u nekim evropskim studijama. [7,8,17]

Kod ALS bolesnika iz Srbije, učestalost od 15,62% nosilaca ekspanzije kod familijarnih (FALS) slučajeva manja je nego učestalost od 33,7% prethodno prijavljena u evropskim populacijama. [18] Ovakav rezultat može se objasniti nedostatkom potpunih podataka i medicinske dokumentacije za članove porodice koji nam nisu bili dostupni.

U ovoj studiji, kod članova porodice registrovano je prisustvo psihijatrijskih tegoba, suicida i demencije, koji su takođe uključeni u pozitivnu porodičnu anamnezu. Skorija istraživanja pokazuju da prisustvo navedenih poremećaja među članovima porodice ALS bolesnika nije neuobičajeno [19–21], i da ove proširene fenotipove treba uzeti u razmatranje kada se određuje stopa FALS-a. [20] Ako uzmemo u obzir psihijatrijske tegobe zajedno sa demencijom i PB, u našem istraživanju stopa pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom (uključujući ALS) povećava se na 14,62%

ALS bolesnika, od kojih su 17,86% nosioci ekspanzije. Oba načina određivanja stope FALS slučajeva daju sličnu učestalost ekspanzije kao što je prijavljena sveukupna stopa od 16%. [9] Učestalost ekspanzije kod sporadičnih slučajeva u saglasnosti je sa dobijenim podacima iz literature od 6–8%. [9] Najveća učestalost mutacija u analiziranoj ALS kohorti u ovoj studiji zabeležena je kod bolesnika sa preklapajućim ALS/FTD fenotipom (29,41%). Ovakav rezultat je očekivan, s obzirom na prethodno objavljenu učestalost mutacije kod ovih bolesnika od skoro 30%. [9] U studiji koja je obuhvatila učesnike iz Evrope i Severne Amerike, Si i saradnici registrovali su značajno veće prisustvo familijarnih slučajeva kod nosioca ekspanzije (50% naspram 8,2%). [22] U poređenju sa bolesnicima bez ekspanzije, nosioci ekspanzije u našoj studiji imali su znatno češće prisustvo pozitivne porodične anamneze sa proširenim fenotipovima (15,65% naspram 34,48%).

Kod nosioca ekspanzije dokumentovali smo veću učestalost komorbiditeta sa FTD-om u odnosu na bolesnike bez ekspanzije, što je podržano podacima iz literature. [17,21,23] Ukupno gledano, kognitivni poremećaj kod nosioca ekspanzije u ALS kohorti imalo je 61,29% bolesnika, i ovako visok procenat kognitivnih poremećaja u saglasnosti je sa postojećim podacima. [17]

U ovom istraživanju kod bolesnika sa fenokopijom HB nije detektovano prisustvo ekspanzija, što je prijavljeno i u drugim studijama. [24,25] Jedan od mogućih razloga za ovakav rezultat, što istovremeno predstavlja i ograničenje ove studije, jeste relativno mala kohorta analiziranih bolesnika. Takođe, primenjeni su i striktni kriterijumi za postavljanje dijagnoze fenokopije HB. [26] Prethodno istraživanje prisustva ekspanzija kod HB sličnih bolesnika u našoj

populaciji pokazalo je prisustvo ekspanzije kod jedne bolesnice. [26] Ova bolesnica je uključena i u našu studiju. Klinička slika bolesnice je inicijalno počela kao HB fenokopija, da bi vremenom došlo do razvoja kliničke slike FTD.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da su kod MSA bolesnika ekspanzije ponovaka detektovane u prisustvu pozitivne porodične anamneze na ALS. [27,28] Sa druge strane, nekoliko studija [29–31] MSA bolesnika, nisu pokazale povezanost između ekspanzija i MSA. Kod PSP bolesnika nekoliko studija je prijavilo veličine *C9orf72* ponovaka u patološkom opsegu [32–34], dok u drugim nije detektovalo prisustvo ekspanzija. [35–37]

Studije korelacije veličine ponovaka u različitim tkivima i određenih kliničkih parametara kod ALS i FTD bolesnika daju podatke o postojanju pozitivne, negativne kao i o odsustvu korelacije. [38] Među ALS bolesnicima bez ekspanzije kao i sa ekspanzijom, u ovoj studiji nije registrovana značajna korelacija veličine ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti, kao što je ranije zableženo u literature. [39–41]

Studije korelacije ponovaka normalne veličine sa određenim kliničko-demografskim parametrima kod HB sličnih bolesnika prema trenutnim saznanjima nisu prikazane u literaturi.

Nepostojanje povezanosti veličine normalnih ponovaka sa starošću bolesnika na početku bolesti registrovano je u studijama koje su uključivale bolesnike sa PB, esencijalnim tremorom, sindromom nemirnih nogu [42], FTD, ALS i ALS/FTD zajedno, zaključujući da ne postoji uticaj neekspandovanih alela na starost na početku bolesti ili fenotip oboljenja. [39]

### **Bolesti sa predominantno kognitivno-bihevioralnim poremećajima**

Prema podatku iz 2019. godine, zastupljenost ekspanzija kod familijarnog oblika FTD-a iznosi čak 20%, dok u slučaju sporadičnog oblika iznosi 6–8%. [9] Učestalost ekspanzija uočenih kod familijarnih i sporadičnih slučajeva FTD-a iz naše populacije su manje, što se može objasniti relativno malom veličinom ispitivane kohorte usled samog dizajna ove studije, u koju su pretežno uključeni bolesnici sa ranim početkom bolesti. Na taj način je isključena mogućnost detekcije ekspanzija kod određenog broja bolesnika sa kasnim početkom bolesti koji nisu uključeni u studiju.

U našoj kohorti, nosioci ekspanzije sa FTD dijagnozom imali su sedam godina raniji početak bolesti od bolesnika koji nisu imali ekspanziju, što je registrovano i u drugim studijama. [11,22,43]

Među bolesnicima sa ekspanzijom u našoj FTD kohorti, bihevioralna varijanta je registrovana kod 77,78% bolesnika. Navedeno nije iznenađenje jer, klinički posmatrano, bihevioralna varijanta FTD u odnosu na druge FTD podtipove predstavlja najčešći klinički fenotip kod nosilaca ekspanzije. [8,44] Pored bvFTD fenotipa, nosioci ekspanzije mogu ispoljavati i klinički fenotip PNFA kao i semantičke demencije, ali u manjem procentu (8,9% odnosno 5,6%). [8]

U studiji smo pokazali da nosioci ekspanzije imaju značajno češće prisustvo ALS-a u odnosu na bolesnike koji nisu nosioci ekspanzije. Imajući u vidu da su inicijalna istraživanja koja su dovela do otkrića ekspanzije obuhvatala i bolesnike kod kojih je postojalo kliničko preklapanje FTD/ALS [2,3], kao i činjenicu da je ova ekspanzija prisutna kod trećine bolesnika sa preklapajućim fenotipom [9], nije neočekivano da kod FTD

bolesnika sa ekspanzijom postoji veća prevalencija bolesnika sa ALS u odnosu na bolesnike bez ekspanzije. [22]

Prema dosadašnjim saznanjima, klinička slika nosilaca ekspanzije je veoma raznolika, i do sada su nosioci ekspanzije registrovani u nekoliko neuroloških kao i psihijatrijskih oboljenja. [7,9,10] Simptomi ataksije koji su registrovani kod našeg drugog bolesnika nisu izuzetak, i u literaturi su već opisani retki slučajevi ekspanzija kod ataksija sindroma [45,46], kao i kod bolesnika kod kojih već postoji prisustvo ekspanzije CAG ponovaka u genima *SCA 1*, *SCA 2*, *SCA 3* i *SCA 6*. [47]

Prisustvo ekspanzija nije registrovano u većini studija BKP i AB [22,48–50], i rezultati iz naše studije o odsustvu ekspanzija kod ovih bolesnika govore u prilog postojećim podacima iz literature.

U malom broju studija koje se bave analizom *C9orf72*, kod BKP bolesnika ne postoje podaci o korelaciji veličine ponovaka sa kliničkim parametrima. [48,49] U kohorti FTD nosilaca ekspanzije nije registrovana korelacija veličine ponovaka sa godinama bolesnika na početku bolesti, što je u saglasnosti sa dostupnim podacima. [40,51] Kod bolesnika sa AB, u studiji koja je obuhvatila preko 800 nesrodnih AB bolesnika i isto toliko kontrola, nije registrovana povezanost između dužeg neekspanzovanog alela i godina početka bolesti, niti je pokazano da veći broj ponovaka u okviru normalnog ranga predstavlja faktor rizika za AB. [52]

### **Kliničko-genetičke karakteristike bolesnika sa preklapajućim fenotipom ALS/FTD i FTD/ALS**

Dobijeni rezultat učestalosti ekspanzije kod bolesnika sa preklapajućim sindromom u saglasnosti je sa dostupnim podacima me-

đu pojedinačnim populacijama [11,17], kao i sa pregledom literature iz 2019. godine. [9]

Visoka učestalost nosilaca ekspanzije od 30% u našoj studiji registrovana je među bolesnicima kod kojih je zabeležena negativna porodična anamneza, pri čemu moramo uzeti u obzir nedostatak potpunih podataka i medicinske dokumentacije kod članova porodice koji nam nisu bili dostupni. Dobijeni rezultat u ovoj studiji je viši nego prethodno prijavljena učestalost od 6%, pri čemu je veličina ispitivanih kohorti skoro identična. [11] Ovako visoka učestalost nosilaca ekspanzije kod naših bolesnika sa negativnom porodičnom anamnezom naglašava značaj genetičkog testiranja u slučajevima bolesnika sa uočenim preklapajućim sindromom, iako postoji odsustvo srodnika sa ALS i/ili demencijom u porodici.

Rezultati korelacije dobijeni u ovoj studiji koja je obuhvatila samo sedam bolesnika nosilaca ekspanzije, uporedivi su sa studijom iz 2013. godine, u kojoj je pokazano da veličina ekspanzovanih ponovaka kod bolesnika sa preklapajućim fenotipom FTD-a i bolesti motornog neurona nije povezana sa godinama bolesnika na početku bolesti u uzorku periferne krvi osam nosilaca ekspanzije. [51]

### **Intermedijarni GGGGCC ponovci u bolesima sa predominantno motornim i predominantno kognitivno-bihevioralnim poremećajima**

Rezultati ranije metaanalize ukazuju da su ponovci veličine 24–30 povezani sa povećanim rizikom za nastanak SALS [41], a podaci iz poslednje metaanalize pokazuju da su ponovci ranga 24–30 povezani sa ALS-om, sugerišući da donja granica patogenosti ovih ponovaka treba da bude snižena na čak 24 ponovka. [53] U ispitivanoj kohorti naših bolesnika sa HB sličnoj bolesti,

kod 2,5% bolesnika registrovano je prisustvo *C9orf72* intermedijarnih alela, što je u saglasnosti sa podacima od 3% koji su dobijeni metaanalizom. [54] Na osnovu do sada objavljenih podataka, prijavljen je jedan slučaj klinički postavljene dijagnoze tipičnog PSP-a sa 27 ponovaka, nejasnog značaja i sa pozitivnom porodičnom anamnezom. [36] Takođe, registrovani su bolesnici sa 26 kao i 30 ponovaka sa kliničkom slikom parkinsonizma, supranuklearne paralize pogleda, posturalne nestabilnosti, dizartrije i blage frontalne demencije. [32] Nedavna studija u turskoj populaciji bolesnika sa frontotemporalnom lobarnom degeneracijom (FTLD) registrovala je intermedijarne ponovke veličine 20–30 kod 4% bolesnika, smatrajući ih mogućim faktorom rizika za nastanak oboljenja [55], dok kod AB, rezultati metaanalize govore da intermedijarni ponovci veličine 20–29 nisu povezani sa rizikom za AB. [56]

### **Zaključci**

- Prisustvo heterozigotne ekspanzije registrovano je kod 31/383 (8,09%) bolesnika sa dijagnozom ALS, 9/129 (6,98%) bolesnika sa FTD, te kod 2/49 (4,08%) bolesnika sa atipičnom demencijom;
- Utvrđena učestalost ekspanzija kod bolesnika sa ALS je u skladu sa podacima iz literature, dok je učestalost ekspanzija kod FTD slučajeva niža;
- Kod bolesnika sa ALS i FTD preklapajućim fenotipom, heterozigotna ekspanzija registrovana je kod 7/22 bolesnika (31,82%) i u saglasnosti je sa učestalošću u drugim populacijama, kao i sa sveukupnom učestalošću kod ovih bolesnika;
- Prisustvo ekspanzije nije registrovano u kohortama bolesnika sa bolesti sličnoj Hantingtonovoj bolesti, MSA, PSP, BKP, AB, kao ni kod zdravih kontrola;
- Kod jednog ALS nosioca ekspanzije na kraćem alelu registrovana je intermedijar-

na veličina ponovaka;

- Registrovano je ukupno šest bolesnika koji su bili nosioci intermedijarne veličine ponovaka na dužem alelu, 1/383 (0,26%) kod ALS, 2/80 (2,5%) kod HB sličnih bolesnika, 1/73 (1,37%) kod PSP, 1/129 (0,78%) kod FTD i 1/176 (0,57%) kod bolesnika sa AB), kao i 3/5 (60%) asimptomatska nosioca intermedijarne veličine ponovaka na dužem alelu, dok ni kod jednog kontrolnog uzorka nije utvrđeno prisustvo alela intermedijarne veličine;

Poređenjem grupa bolesnika sa prisustvom ekspanzija i bez nje, prema dijagnozi, izvedeni su sledeći zaključci:

- U ALS grupi, kod nosilaca ekspanzije zabeleženo je češće prisustvo pozitivne porodične anamneze, kao i prisustvo FTD-a;
- U FTD grupi nosioci ekspanzije imali su značajno raniji početak bolesti, češće prisustvo pozitivne porodične anamneze, kao i prisustvo simptoma ALS-a;

Kod nosilaca ekspanzija, grupisano prema dijagnozi, izvedeni su sledeći zaključci:

- U ALS grupi, kod 32%, nosilaca ekspanzije zabeležena je pozitivna porodična anamneza, kod 45% bolesnika registrovana je egzekutivna disfunkcija, a kod 16% FTD;
- U FTD grupi, kod 78% registrovana je pozitivna porodična anamneza, kod 22% zabeležen je preklapajući fenotip sa ALS; zabeleženo je prisustvo biheviornalnih izmena kao i preklapajućih fenotipova;

Na osnovu svih rezultata proizilaze sledeće preporuke za genetičko testiranje:

- Genetičko testiranje na prisustvo ekspanzija potrebno je raditi u okviru standardne dijagnostičke procedure kod bolesnika sa dijagnozom ALS i FTD, posebno FTD ranog početka, kao i kod bolesnika sa prisustvom demencije ranog početka, atipičnog kliničkog toka i prisustvom pozitivne porodične anamneze;
- Kod bolesnika sa fenokopijom HB, MSA, PSP, AB i BKP, indikator za genetičko testi-

ranje treba da bude prisustvo pozitivne porodične anamneze, posebno ALS i FTD, kao i potvrđeno prisustvo ekspanzije kod srodnika.

## Literatura

- Lillo P, Hodges JR. Frontotemporal dementia and motor neurone disease: overlapping clinic-pathological disorders. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(9):1131–5.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257–68.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–56.
- Zhang D, Iyer LM, He F, Aravind L. Discovery of Novel DENV Proteins: Implications for the Evolution of Eukaryotic Intracellular Membrane Structures and Human Disease. *Frontiers in genetics*. 2012;3:283.
- Levine TP, Daniels RD, Gatta AT, Wong LH, Hayes MJ. The product of C9orf72, a gene strongly implicated in neurodegeneration, is structurally related to DENV Rab-GEFs. *Bioinformatics*. 2013;29(4):499–503.
- Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, et al. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Human molecular genetics*. 2014;23(13):3579–95.
- Beck J, Poulter M, Hensman D, Rohrer JD, Mahoney CJ, Adamson G, et al. Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *American journal of human genetics*. 2013;92(3):345–53.
- Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopfer EGP, Waite A, Rollinson S, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):323–30.
- Marogianni C, Rikos D, Provatas A, Dadouli K, Ntellas P, Tsitsi P, et al. The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and the creation of an online database. *Neurobiology of aging*. 2019;84:238 e25–e34.
- Bourinaris T, Houlden H. C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Movement disorders clinical practice*. 2018;5(6):575–85.
- Gijselink I, Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, Philtjens S, Kleinberger G, et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(1):54–65.
- Estevez-Fraga C, Magrinelli F, Hensman Moss D, Mulroy E, Di Lazzaro G, Latorre A, et al. Expanding the Spectrum of Movement Disorders Associated With C9orf72 Hexanucleotide Expansions. *Neurology Genetics*. 2021;7(2):e575.
- Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclero-

sis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain: a journal of neurology*. 2012;135(Pt 3):765–83.

- Wilke C, Pomper JK, Biskup S, Puskas C, Berg D, Synofzik M. Atypical parkinsonism in C9orf72 expansions: a case report and systematic review of 45 cases from the literature. *Journal of neurology*. 2016;263(3):558–74.
- Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–9.
- Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain: a journal of neurology*. 2008;131(Pt 3):706–20.
- Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(3):232–40.
- Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(7):540–9.
- O'Brien M, Burke T, Heverin M, Vajda A, McLaughlin R, Gibbons J, et al. Clustering of Neuropsychiatric Disease in First-Degree and Second-Degree Relatives of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA neurology*. 2017;74(12):1425–30.
- Ryan M, Heverin M, Doherty MA, Davis N, Corr EM, Vajda A, et al. Determining the incidence of familiarity in ALS: A study of temporal trends in Ireland from 1994 to 2016. *Neurology Genetics*. 2018;4(3):e239.
- Laaksovirta H, Launes J, Jansson L, Traynor BJ, Kaivola K, Tienari PJ. ALS in Finland: Major Genetic Variants and Clinical Characteristics of Patients With and Without the C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansion. *Neurology Genetics*. 2022;8(2):e665.
- Xi Z, Zinman L, Grinberg Y, Moreno D, Sato C, Bilbao JM, et al. Investigation of c9orf72 in 4 neurodegenerative disorders. *Archives of neurology*. 2012;69(12):1583–90.
- Umoh ME, Fournier C, Li Y, Polak M, Shaw L, Landers JE, et al. Comparative analysis of C9orf72 and sporadic disease in an ALS clinic population. *Neurology*. 2016;87(10):1024–30.
- Mariani LL, Tesson C, Charles P, Cazeneuve C, Hahn V, Youssov K, et al. Expanding the Spectrum of Genes Involved in Huntington Disease Using a Combined Clinical and Genetic Approach. *JAMA neurology*. 2016;73(9):1105–14.
- Baine FK, Peerbhay N, Krause A. A study of Huntington disease-like syndromes in black South African patients reveals a single SCA2 mutation and a unique distribution of normal alleles across five repeat loci. *Journal of the neurological sciences*. 2018;390:200–4.
- Kostic VS, Dobricic V, Stankovic I, Ralic V, Stefanova E. C9orf72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. *Journal of neurology*. 2014;261(10):1917–21.
- Goldman JS, Quinzii C, Dunning-Broadbent J, Waters C, Mitsumoto H, Brannagan TH, 3rd, et al. Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9orf72. *JAMA neurology*. 2014;71(6):771–4.
- Lindquist SG, Duno M, Batbayli M, Puschmann A, Braendgaard H, Mardosiene S, et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. *Clinical genetics*. 2013;83(3):279–83.
- Scholz SW, Majounie E, Revesz T, Holton JL, Okun MS, Hou-

den H, et al. Multiple system atrophy is not caused by C9orf72 hexanucleotide repeat expansions. *Neurobiology of aging*. 2015;36(2):1223 e1–2.

- Sun Z, Jiang H, Jiao B, Hou X, Shen L, Xia K, et al. C9orf72 hexanucleotide expansion analysis in Chinese patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(7):811–2.
- Hsiao CT, Tsai PC, Liao YC, Lee YC, Soong BW. C9ORF72 repeat expansion is not a significant cause of late onset cerebellar ataxia syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 2014;347(1–2):322–4.
- Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, Broussolle E, Gabelle A, Thobois S, et al. C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. *Brain: a journal of neurology*. 2013;136(Pt 2):385–91.
- Origone P, Verdiani S, Ciotti P, Gulli R, Bellone E, Marchese R, et al. Enlarging the clinical spectrum associated with C9orf72 repeat expansions: findings in an Italian cohort of patients with parkinsonian syndromes and relevance for genetic counselling. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2013;14(5–6):479–80.
- Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2013;34(2):485–99.
- Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, et al. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL D, PSP, and CBS. *Parkinsonism & related disorders*. 2013;19(1):15–20.
- Schottlaender LV, Polke JM, Ling H, MacDoanld ND, Tucci A, Nanji T, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansions in a large series of clinically and pathologically diagnosed cases with atypical parkinsonism. *Neurobiology of aging*. 2015;36(2):1221 e1–6.
- Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A, et al. Autosomal Dominant Frontotemporal Lobar Degeneration Due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Late-Onset Psychotic Clinical Presentation. *Biological Psychiatry*. 2013;74(5):384–91.
- Van Mossevelde S, van der Zee J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. *Current opinion in genetics & development*. 2017;44:117–24.
- Rutherford NJ, Heckman MG, DeJesus-Hernandez M, Baker MC, Soto-Ortolaza AI, Rayaprolu S, et al. Length of normal alleles of C9ORF72 GGGGCC repeat do not influence disease phenotype. *Neurobiology of aging*. 2012;33(12):2950 e5–7.
- Dols-Icardo O, Garcia-Redondo A, Rojas-Garcia R, Sanchez-Valle R, Noguera A, Gomez-Tortosa E, et al. Characterization of the repeat expansion size in C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Human molecular genetics*. 2014;23(3):749–54.
- Chen Y, Lin Z, Chen X, Cao B, Wei Q, Ou R, et al. Large C9orf72 repeat expansions are seen in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging*. 2016;38:217 e15–e22.
- DeJesus-Hernandez M, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza AI, Rutherford NJ, Heckman MG, Traynor S, et al. Analysis of the C9orf72 repeat in Parkinson's disease, essential tremor and restless legs syndrome. *Parkinsonism & related disorders*. 2013;19(2):198–201.
- Gomez-Tortosa E, Prieto-Jurczynska C, Serrano S, Franco-Macias E, Olivie L, Gallego J, et al. Diversity of Cognitive Phenotypes Associated with C9ORF72 Hexanucleotide Expan-



sion. *Journal of Alzheimer's disease*: JAD. 2016;52(1):25–31.

44. Van Langenhove T, van der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Vandenberghe R, Vandebulcke M, et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort. *JAMA neurology*. 2013;70(3):365–73.

45. Corcia P, Vourc'h P, Guennoc AM, Del Mar Amador M, Blasco H, Andres C, et al. Pure cerebellar ataxia linked to large C9orf72 repeat expansion. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2016;17(3–4):301–3.

46. Fogel BL, Pribadi M, Pi S, Perlman SL, Geschwind DH, Coppola G. C9ORF72 expansion is not a significant cause of sporadic spinocerebellar ataxia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(14):1832–3.

47. Figueroa KP, Gan SR, Perlman S, Wilmut G, Gomez CM, Schmahmann J, et al. C9orf72 repeat expansions as genetic modifiers for depression in spinocerebellar ataxias. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(3):497–8.

48. Cacace R, Van Cauwenbergh C, Bettens K, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, et al. C9orf72 G4C2 repeat expansions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2013;34(6):1712 e1–7.

49. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, et al. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012;79(10):1002–11.

50. Rollinson S, Halliwell N, Young K, Callister JB, Toulson G, Gibbons L, et al. Analysis of the hexanucleotide repeat in C9ORF72 in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2012;33(8):1846.e5–6.

51. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, Murray ME, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpan-size-72): a cross-sectional cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(10):978–88.

52. Harms M, Benitez BA, Cairns N, Cooper B, Cooper P, Mayo K, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansions in clinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2013;70(6):736–41.

53. Iacoangeli A, Al Khleifat A, Jones AR, Sproviero W, Shatunov A, Opie-Martin S, et al. C9orf72 intermediate expansions of 24-30 repeats are associated with ALS. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):115.

54. Alva-Diaz C, Alarcon-Ruiz CA, Pacheco-Barríos K, Mori N, Pacheco-Mendoza J, Traynor BJ, et al. C9orf72 Hexanucleotide Repeat in Huntington-Like Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in genetics*. 2020;11:51780.

55. Erzurumluoglu E, Cilingir O, Ozbabalik Adapinar BD, Bilgic B, Kocagil S, Ozen H, et al. The association between repeat number in C9orf72 and phenotypic variability in Turkish patients with frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of aging*. 2019;76:216 e1–e7.

56. Shu L, Sun Q, Zhang Y, Xu Q, Guo J, Yan X, et al. The Association between C9orf72 Repeats and Risk of Alzheimer's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *Parkinson's disease*. 2016;2016:5731734.

## ISTORIJA MEDICINE

### Neurosifilis: Gde smo danas?

**Autori:** Nikola Vojvodić<sup>1,2</sup>, Jelena Lazović<sup>1</sup>, Aleksa Pejović<sup>1,2</sup>

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd  
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

#### Sažetak

Sifilis je polno prenosiva bolest koju izaziva spiroheta *Treponema pallidum*. Od samog početka predstavlja sistemsku bolest koja se karakteriše floridnim manifestacijama s jedne strane i višegodišnjim asimptomatskim periodima s druge. Zbog mogućnosti da simulira gotovo svaku poznatu bolest iz oblasti medicine i hirurgije, žargonski se naziva velikim imitatorom (*The Great Masquerader*).

Zahvatanje nervnog sistema (neurosifilis) javlja se još u ranoj fazi nelečenog sifilisa. U pitanju je najpodmuklija i najhroničnija meningealna inflamacija. Tokom poslednjih osamdeset godina, dva bitna faktora su uticala na učestalost javljanja i kliničku prezentaciju neurosifilisa, a to su uvođenje penicilina u svakodnevnu praksu i pojava HIV infekcije. Pored smanjenja učestalosti neurosifilisa u neuropsihijatrijskim bolnicama, klasične kliničke prezentacije, kao što su meningovaskularni sifilis, progresivna paraliza i *tabes dorsalis*, zamenjene su manje tipičnim ispoljavanjima kao što su glavobolje, poremećaji vida, konfuzna stanja i epileptički napadi.

#### Uvod

Čak i posle nekoliko vekova postojanja bolesti, tačno poreklo sifilisa je još uvek enigma. Postoje dve škole mišljenja o njegovom poreklu. Jedna podržava tvrdnju da je,

zajedno sa drugim polnim bolestima, sifilis bio rasprostranjen kako u Starom tako i u Novom svetu, a druga da su sifilis nenamerano doneli iz Novog sveta Kristifor Kolumbo i članovi njegove posade nakon povratka iz Amerike 1493. godine. [1] Širenje sifilisa na evropskom kontinentu u velikoj meri se pripisuje opsadi Napulja krajem XV veka. Naime, u avgustu 1494. godine, francuski kralj Šarl VIII poveo je vojsku od 50 000 vojnika u Severnu Italiju, sa ciljem da zauzme Napulj. Grad je pao u februaru 1495. godine, a francuski vojnici, koje je pratio veliki broj civila, prepustili su se razvratnom slavlju. Za kratko vreme, mnoge od njih je zadesila „strašna bolest“. Do početka XVI veka, epidemija sifilisa se proširila na veći deo evropskog kontinenta, a do 1520. godine i na Afriku, Indiju, Kinu i Japan. [1]

Zbog značajnog doprinosa francuske vojske širenju sifilisa, mnogi Evropljani su ga nazivali i „francuska bolest“. [3] Početkom XVI veka, Žan Fernelijus je skovao termin *lues venera*, što je na latinskom značilo „kuga usled seksualne aktivnosti“. U svojoj pesmi *Siphilis sive Morbus Gallicus*, Đirolamo Frakastoro je opisao pastira po imenu Sifil koji je oboleo od strašne bolesti, što je bila kazna za uvredu grčkog boga Apolona. Međutim, tek početkom XIX veka naziv sifilis se redovno koristio. Zbog svojih bezbrojnih manifestacija i sličnost sa drugim kliničkim stanjima, često je nazivan „velikim imitatorom“. [4]

Sve do početka XIX veka nije se pravila razlika između sifilisa i drugih polno prenosivih bolesti (npr. gonoreje). Poznati škotski anatom i hirurg Džon Hanter je 1767. sproveo eksperiment u kome je inokulirao sekret uretre pacijenta koji boluje od gonoreje u prepucijum zdravog čoveka. To je dovelo do pojave sifilisa, pa je Hanter, budući da nije znao da pacijent boluje od obe boles-

ti, pogrešno zaključio da je sifilis rezultat gonoreje. [5] Ovo eksperimentisanje je dovelo do kašnjenja u prepoznavanju sifilisa i gonoreje kao dva različita oboljenja. Tek je Rikord 1831. godine pokazao da su gonoreja i sifilis dve različite bolesti, koje mogu istovremeno biti prisutne kod jedne osobe. [6] Zasluge za otkriće uzročnika sifilisa pripadaju Šaudinu i Hofmanu 1905. godine, na Univerzitetu „Šarite“ u Berlinu. Oni su organizam nazvali *Spirochaeta pallida*, ali je naziv kasnije promenjen u *Treponema pallidum*. Landštajner je 1906. godine uveo mikroskopiju tamnog polja u cilju uočavanja uzročnika sifilisa. Prvi serološki test na sifilis (Vasermanova reakcija) opisao je August Vaserman 1910. godine, a 1949. godine Nelson i Majer su demonstrirali prvi specifičan test za sifilis poznat kao test imobilizacije *T. pallidum*.

*A Night with Venus, a Lifetime with Mercury!\**  
Dr Richard Wiseman

\*(Jedna noć sa Venerom, ceo život sa živom!  
Dr Ričard Vajsmen)

lako prvobitno nije bilo na raspolaganju efikasnog lečenja sifilisa, tokom više vekova isprobani su različiti modaliteti terapije. Tako je kao prvi lek za lečenje sifilisa isprobana živa. Izvesni Đorđo Somariva iz Verone je 1497. godine prvi upotrebio živu, koja je kasnije primenjivana na razne načine, oralno, u vidu inhalacija ili injekcija, i ovi tretmani su kod mnogih bolesnika trajali doživotno. Otuda i poznata izreka iz XVI veka, koja glasi: „Jedna noć sa Venerom, ceo život sa živom“. [7] U XVI veku je Ulrih fon Hutten uveo odvar ili komoraču svetog drveta gvajaka. Odvar se kuvao i pacijentu je savetovano da ga uzima 30 dana. Postupak se sprovodio u zagrejanjima prostoriji nakon umotavanja pacijenata u ćebad, da se izazove znojenje. Pokušano je još i sa

kalijum jodidom u kombinaciji sa živom za lečenje kasnih sifilitičnih manifestacija. Kasnije, u XIX veku, su uvedene i soli bizmuta, koje su bile manje toksične od žive, a imale su i jače baktericidno dejstvo. Paul Erlih (Slika 2) je 1909. godine otkrio „magični metal“ – jedinjenje 606 – arsfenamin, od kog je pravio lek pod nazivom Salvarsan. [8] Na osnovu zapažanja da povišena temperatura tela poboljšava ili čak dovodi do izlečenja simptoma tercijarnog sifilisa, Julius Vagner-Jaureg je uveo piroterapiju kao metodu lečenja. On je kod obolelih od sifilisa izazivao prolongirana febrilna stanja inokulacijom malaričnog parazita, i za tu metodu je 1927. godine dobio Nobelovu nagradu. Jedan od utemeljivača srpske neuropsihijatrijske škole, profesor Vladimir Vujuć, je dve godine (1924–1925) proveo na dodatnom usavršavanju u Beču kod profesora Vagnera-Jaurega. [9]

Definitivni proboj u lečenju sifilisa bilo je otkriće penicilina od strane ser Aleksandra Fleminga 1928. godine. Mahoni, Arnold i Haris su 1943. godine uspeli da izleče sifilis penicilinom. Rasprostranjena proizvodnja penicilina je posle Drugog svetskog rata značajno doprinela kontroli bolesti i njenom efikasnom lečenju.

### Sifilis i nervni sistem

Razvoj moderne neurologije u poslednjih 150 godina je bio tesno povezan sa otkrićem i saznanjima o neurosifilisu (*neurolyesu*), naročito krajem XIX i u prvoj polovini XX veka. Prvi poznati uzrok demencije bila je progresivna paraliza (*dementia paralytica*). Hajnrih Erb je 1892. godine opisao spastičnu paraparezu kod bolesnika sa spinalnim sifilisom (*tabes dorsalis*). Lumbalna punkcija, koju je kao dijagnostičku metodu uveo Kvinke, prvi put je izvedena kod bolesnika sa neurosifilisom 1891. godine, i kasnije se koristila za dijagnozu infekcije

čak i kod asimptomatskih osoba. Jedan od pionira neurologije u XIX veku, Moric Hajnrih Romberg, opisao je svoj čuveni test kod bolesnika koji je imao *tabes dorsalis* (Slika 1).

### Klinička prezentacija neurosifilisa

Na osnovu progresije bolesti, neurosifilis može biti podeljen na ranu i kasnu fazu. Rani neurosifilis se može klasifikovati kao asimptomatski i simptomatski. Simptomatski oblik uključuje simptomatski meningitis i meningovaskulitis. Manifestacije kasnog neurosifilisa predstavljene su kliničkom slikom paralitičke demencije i kao *tabes dorsalis* (Slika 2). [11] Manifestacije koje klasično ne spadaju ni u jednu od ove dve faze klasifikovane su kao atipični neurosifilis.

*He who knows Syphilis, knows Medicine!\**  
Sir William Osler

*\*(Onaj ko poznaje sifilis, poznaje medicinu!)\*  
Ser Vilijam Osler)*

Asimptomatski neurosifilis se definiše kao asimptomatska neurološka bolest sa urednim neurološkim nalazom, ali uz prisustvo seroloških abnormalnosti i patološkim nalazom u likvoru (mononuklearna pleocitoza <100 ćelija/ $\mu$ L, hiperproteinorahija, pozitivna VDRL reakcija). Međutim, ovi kriterijumi ne mogu biti striktno korišćeni kod osoba obolelih od HIV-a, jer sama HIV infekcija može izazvati limfocitoza i povišenu koncentraciju proteina u likvoru.

Kao uobičajena manifestacija ranog neurosifilisa javljaju se simptomi meningitisa, često već u prvoj godini infekcije. Bolesnici se žale na glavobolju, mučninu, povraćanje, zatezanje i bol u vratu i zamagljen vid. U daljem toku se razvija meningovaskulitis sa znacima kranijalne polineuropatije, oštećenjem moždanog parenhima i posledič-

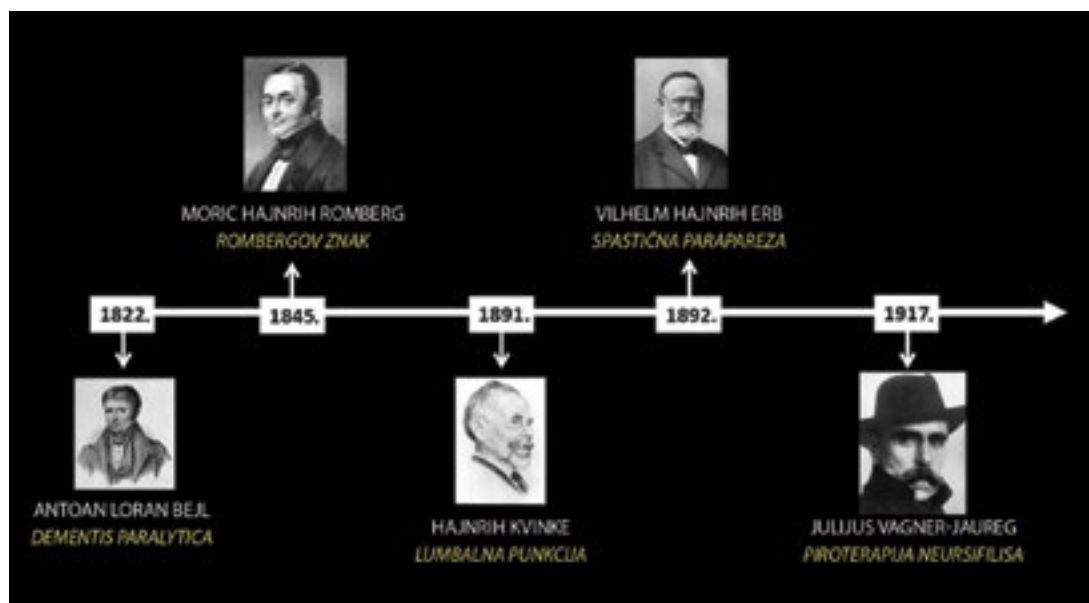
Slika 2 – Neurosifilis: „podmukli ubica sa mnogo lica“

<b>I Luetični meningitis</b>
<b>II Vaskularni (meningovaskularni) sifilis</b>
<b>III Parenhimatozni sifilis</b>
1. Progresivna paraliza
2. <i>Tabes dorsalis</i>
3. Optička atrofija
4. Neurootitis
<b>IV Spinalni sifilis</b>
1. Sifiliski meningomijelitis (Erbova paraplegija)
2. Spinalni meningovaskularni sifilis
3. Spinalni hipertrofični pahimeningitis (sifiliska amiotrofija)
<b>V Kongenitalni sifilis</b>
<b>VI Sifilis kod HIV inficiranih</b>

nim fokalnim ili multifokalnim neurološkim ispadima. Kod svih mladih bolesnika sa moždanim udarom treba razmotriti sifilitički meningovaskulitis, pošto je jedna studija pokazala da oko 14% pacijenata sa neurosifilisom doživi ishemijski moždani udar kao inicijalni znak bolesti. [12] U Južnom Brazilu, reaktivni rezultat seroloških testova na sifilis je čest kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom. [13] Kod pacijenata sa meningovaskulitisom, na angiografiji krvnih sudova mozga često se mogu videti segmentna suženja, okluzije ili dilatacije krvnih sudova, dok MR mozga pokazuje ishemijske lezije u 42,1%, blagu do tešku atrofiju mozga u 47,4% i demijelinizaciju bele mase kod 15,8%, čak i kod lečenih pacijenata tokom dugotrajnog praćenja. [14]

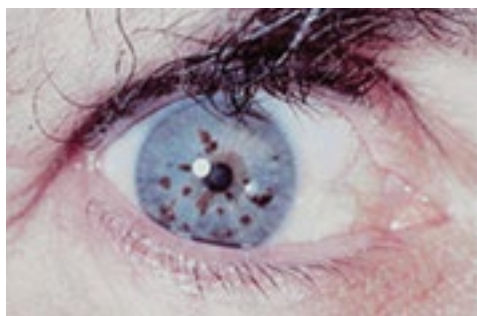
Progresivna paraliza (*Dementia paralytica*) i *tabes dorsalis* su dva glavna oblika kasnog neurosifilisa, koji se obično javljaju 15-20 godina nakon infekcije. U poređenju sa obolelima od ranog neurosifilisa, likvor pacijenata sa kasnim neurosifilisom pokazuje samo blagu limfocitozu ili blago povi-

Slika 1 – Istorija neurologije kroz istoriju neurosifilisa



šenu koncentraciju proteina. Progresivna paraliza se javlja kao posledica masivnog oštećenja moždanog parenhima i klasično se opisuje kao „demencija sa euforijom“. Karakteriše se sumanutim idejama veličine (ekspanzivna sumanutost), progresivnom demencijom, prisustvom iluzija i halucinacija, a u kasnoj fazi Argajl-Roberstonovom zenicom, optičkom atrofijom, ataksijom, tremorom jezika i usana, dizatrijom i akcionim mioklonusom. Znaci tabes dorsalis rezultat su demijelinizacije zadnjih snopova kičmene moždine, zadnjih korenova i spinalnih ganglija. Kliničkom slikom dominiraju senzorna ataksija, talonirajući hod, arefleksija, visceralne krize i lancinirajući bolovi u ekstremitetima. Oko 60% bolesnika u razvijenoj fazi bolesti ima i Argajl-Robertsonovu zenicu (Slika 3). [15]

Slika 3 – Argajl-Robertsonova zenica



Uske zenice nepravilnih ivica usled atrofije irisa; izostanak reakcije na svetlost; očuvana reakcija na akomodaciju.

### Atipična prezentacija i komorbiditeti

Tokom poslednjih osamdeset godina, dva bitna faktora su uticala na učestalost javljanja i kliničku prezentaciju neurosifilisa, a to su uvođenje penicilina u svakodnevnu praksu i pojava HIV infekcije. Pored smanjenja učestalosti neurosifilisa u neuropsihijatrijskim bolnicama, klasične kliničke prezentacije kao što su meningovaskularni sifilis, progresivna paraliza i *tabes dorsalis* bile su zamenjene manje tipičnim ispoljavanjima kao što su glavobolje, poremećaji vida, konfuzna stanja, brzoprogresivna demencija i epileptički napadi. [16]

Očni sifilis, koji se javlja u bilo kom stadijumu sifilisa, predstavlja značajan uzrok uveitisa. Furtado i saradnici su utvrdili da je najčešći oblik intraokularne inflamacije izazvane sifilisom zadnji uveitis, praćen panuveitisom. [17] Pad oštine vida, intersticijalni keratitis, optička neuropatija i vaskulitis mrežnjače takođe su tipične manifestacije očnog sifilisa. Učestalost komorbiditeta neurosifilisa sa okularnim sifilisom je značajno veća kod osoba koje žive sa HIV-om nego kod imunokompetentnih pacijenata. [18]

Otosifilis takođe imitira mnoge audio-vestibularne poremećaje i može se javiti u bilo kom stadijumu sifilisa. Glavna manifestacija je progresivni senzorneuralni gubitak sluha. Druge uobičajene manifestacije uključuju vrtoglavicu, tinitus i nestabilnost hoda. [19]

Na Klinici za neurologiju je kao posebno retka, ali vrlo dramatična klinička prezentacija neurosifilisa, opisan nekonvulzivni epileptični status (ES), uz preporuku da se na ovo oboljenje misli kod bolesnika sa ponavljanim epizodama ES, naročito ukoliko postoji i progresivna kognitivna deterioracija. [20] Česte su i oftalmološke, odnos-

no otološke manifestacije sifilisa. U studiji koja opisuje kliničku sliku sedam bolesnika lečenih na Klinici za neurologiju početkom devedesetih godina prošlog veka, među najčešćim simptomima su bili poremećaj hoda, glavobolja i gubitak sluha, a najčešća radiološka prezentacija u vidu mikrovaskularne periventrikularne leukoencefalopatije. [21]

**• U svim slučajevima izolovanih epizoda ES u kombinaciji sa kognitivnim propadanjem, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti neurosifilis.**

**• Dijagnostički kriterijumi:**

**1) neurološki ispadi;**

**2) zapaljenski nalaz u likvoru;**

**3) oligoklonalne trake u likvoru;**

**4) pozitivan specifičan serološki test u krvi;**

**5) pozitivan nespecifičan serološki test u likvoru (VDRL)**

Pacijenti sa neurosifilisom mogu imati i druge bolesti, npr. HIV infekciju, što danas predstavlja veliki dijagnostički i terapijski izazov. Studija iz Misurija je objavila da je 2016. godine kod 7,4% HIV pozitivnih pacijenata homoseksualne orijentacije dijagnostikovani primarni ili sekundarni sifilis, u poređenju sa 3,1% imunokompetentnih homoseksualaca. [22] Dijagnoza neurosifilisa je posebno problematična kod HIV inficiranih, zato što osobe sa HIV-om mogu imati lažno pozitivne serološke reakcije na sifilis. [23] Pored HIV infekcije, kao relativno česti komorbiditeti neurosifilisa sreću se još i gonoreja, virusni hepatitis, herpes simpleks infekcije i infekcije hlamidijom.

### Dijagnoza i terapija neurosifilisa

Dijagnoza neurosifilisa se zasniva na testovima u serumu i likvoru, koji mogu biti netreponemski i treponemski. Praktično gledano, pleocitoza u likvoru i prisustvo oligo-

klonalnih traka u likvoru, najsenzitivniji su pokazatelj aktivnosti bolesti. Kod uspešne terapije, tokom dvanaest nedelja postoji trend smanjenja pleocitoze i nestanka oligoklonalnih traka. [20, 24]

Najčešći netreponemski test u serumu i likvoru predstavlja test laboratorije za istraživanje veneričnih bolesti ili VDRL test (*Veneral Disease Research Laboratory Test*), kojim se detektuju nespecifična antitela kod bolesnika sa neurosifilisom. Potencijalni problem sa ovim testom jeste njegova visoka specifičnost (89–96%), a mala senzitivnost (12–48%) u likvoru. Specifični (treponemski) testovi obuhvataju test aglutinacije (TPPA), enzimski imunoesej (TP-EIA), hemiluminiscentni imunoesej (CLIA) i fluorescentnu apsorpciju antitela na treponemu (FTA-ABS). Prednost ovih testova u odnosu na VDRL test je u tome što imaju znatno veću senzitivnost, naročito u likvoru (99–100%). [25]

Uvođenje penicilina u kliničku praksu lečenja neurosifilisa 1943. godine, značajno je popravilo prognozu i kontrolu ove bolesti. Iako je od današnjeg dana ostao najefikasniji lek za lečenje neurosifilisa, bez poznatih slučajeva rezistencije, u nekim studijama je opisana nešto veća efikasnost ceftriaksona. Kod alergičnih na penicilin mogu se primeniti još i tetraciklini, makrolidi i hloramfenikol. Jedna trećina bolesnika ima lošiju prognozu uprkos adekvatnom lečenju, a razlozi za to su višestruki (kasni početak lečenja, sistemski komorbiditeti, atrofija mozga, odmakla bolest malih krvnih sudova, metabolički sindrom, itd). U svakom slučaju lečenog neurosifilisa, potrebno je kontrolno ispitivanje likvora posle šest i posle dvanaest meseci. Posebna opreznost je potrebna u populacijama homoseksualaca, HIV pozitivnih i trudnica. [26]

## Zaključak

Uprkos činjenici da poslednjih 80 godina imamo efikasne antibiotike za lečenje neurosifilisa, poslednjih decenija uočen je porast incidence ove bolesti. Ovo se na prvom mestu može pripisati visokorizičnom seksualnom ponašanju, naročito u populaciji homoseksualaca, i pojavi HIV infekcije. Zbog toga je neophodno kreirati efikasne preventivne programe koji podrazumevaju edukaciju u vezi sa bezbednim seksualnim ponašanjem. U grupama visokog rizika potrebno je sprovesti adekvatne skrining testove i održavati visok nivo sumnje na neurosifilis u svakodnevnom kliničkom radu. Posebno je važno diferencijalno dijagnostički razmotriti mogućnost neurosifilisa kod neurooftalmoloških i neurootoloških bolesnika kada postoje pridruženi kognitivni, bihevioralni i epizodični poremećaji. [27]

## Literatura

1. Farhi D, Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 533–8.
2. Frith J. Syphilis – Its early history and treatment until penicillin, and the debate on its origins. *J Mil Veterans Health* 2012; 20: 49–58.
3. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life* 2014; 7: 4–10.
4. Rothschild MB. History of syphilis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1454–63.
5. Qvist G. John Hunter's alleged syphilis. *Ann R Coll Surg Engl* 1977; 59: 206–9.
6. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 187–209.
7. Asfya A, Pinto M, Shenoy MM. 'A night with venus, a lifetime with mercury': Insight into the annals of syphilis. *Arch Med Health Sci* 2018;6:290–2.
8. Gelpi A, Tucker JD. After Venus, mercury: Syphilis treatment in the UK before Salvarsan. *Sex Transm Infect* 2015;91:68.
9. Gartlehner G, Stepper K. Julius Wagner-Jauregg: Pyrotherapy, simultanmethode, and 'racial hygiene'. *J R Soc Med* 2012;105:357–9.
10. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3. 381(14):1358–1363.
11. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1461–72.
12. Liu LL, Zheng WH, Tong ML, Liu GL, Zhang HL, Fu ZG, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients. *J Neurol Sci* 2012; 317: 35–9.
13. Targa Martins R, Castilhos R, Silva da. Silva P, Costa L. Fre-

quency of screening and prevalence of neurosyphilis in stroke population. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49:301–6.

14. Shang X, He C, Tang B, Chang X, Ci C, Sang H. Neuroimaging features, follow-up analyses, and comparisons between asymptomatic and symptomatic neurosyphilis. *Dermatol Ther* 2020; 10: 273–83.
15. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187–209.
16. Mukku S, Safal S, Pritam R, Nashi S, Nagarathna C, Pt S, et al. Neurosyphilis presenting as rapidly progressive psychosis & dementia - a forgotten entity. *Asian J Psychiatr* 2019; 40:103–6.
17. Furtado JM, Simões M, Vasconcelos-Santos D, Oliver GF, Tyagi M, Nascimento H, et al. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol* 2021; 67:440–62.
18. Mathew D, Smit D. Clinical and laboratory characteristics of ocular syphilis and neurosyphilis among individuals with and without HIV infection. *Br J Ophthalmol* 2021; 105:70–4.
19. Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Otosyphilis: a review of the literature. *Sex Transm Dis*. (2020) 47:296–300.
20. Vojvodic NM et al. Isolated Episodes of Status Epilepticus as the Manifestation of Neurosyphilis: A Case Report. *Epilepsia* 2003; 44(4): 623.
21. Pavlović DM, Milović AM. *Srp Arh Celok Lek* 1999; 127(7–8): 236–240.
22. Rotman L, Luo X, Thompson A, Mackesy-Amiti M, Young L, Young J. Risk of neurosyphilis in HIV-infected persons with syphilis lacking signs or symptoms of central nervous system infection. *HIV Med* 2019; 20:27–32.
23. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995; 6:241–8.
24. Boog G, Lopes J, Mahler J, Solti M, Kawahara L, Teng A, et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2021; 21:568.
25. Marra C. Alternatives to the cerebrospinal fluid venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* 2021; 48: S54–7.
26. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R and Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front Med* 2022; 9: 800383.
27. Stamm LV. Syphilis: Re emergence of an old foe. *Microb Cell* 2016; 3: 363–70.

## OGLAS

### Priča o Makpharm-u



U poslednjih sto godina doživeli smo strahovit napredak u razumevanju ljudskog organizma u njegovim fazama zdravlja i bolesti, a svakim korakom svog napretka medicina je otkrivala koliko raznoliki i kompleksni ljudi mogu biti kad se suočavaju sa bolestima koje im značajno remete kvalitet života.

Mi u Makpharm-u smo se posvetili upravo problematici koja zahteva precizna farmakoterapijska rešenja i to kroz obezbeđivanje terapijskih opcija koje su nedostajale za optimalnu kliničku praksu u Srbiji i drugim zemljama Jadranske regije. Našu misiju da omogućimo trenutno nedostupne molekule preuzeli smo sa ciljem da pružimo kvalitetnu terapiju što većem broju pacijenata za širok spektar medicinskih stanja.

Konstantno pratimo najnovija naučna saznanja i dostignuća u zahtevnim terapijskim oblastima, a razvoj našeg poslovanja možemo prilagoditi realnim okolnostima i izazovima ambijenta poslovanja.

Čast nam je što zastupamo lekove evropskih proizvođača, sve u skladu sa najvišim evropskim etičkim standardima i standardima kvaliteta. Posvećeni smo ideji da ponudimo rešenja za različita terapijska područja u vidu generičkih lekova.

Naši proizvodi pokrivaju nekoliko terapijskih područja te uključuju generičke lekove i generike koje su prvi takav proizvod na određenom tržištu. Posebnu pažnju usmerili smo na zahteve savremene neurologije i različitih neuroloških bolesti. Pored neurološkog portfolija, nudimo terapijska rešenja i u oblasti anestezije i onkologije, kao i drugim sferama.

Nastojaćemo da i dalje uspešno oslušujemo potrebe za terapijskim rešenjima koja su potrebna u svakodnevnoj kliničkoj praksi, trudeći se da potrebe pacijenata za dostupnom i kvalitetnom terapijom stavimo u fokus našeg poslovanja.

## PRIKAZ SLUČAJA

### Akutna nekrotizirajuća encefalopatija

**Autori:** Aleksandra Đ. Ilić<sup>1,2</sup>, Jelena Milunović<sup>1,2</sup>, Vesna Suknjaja<sup>1,2</sup>, Lorand Sakalaš<sup>1,2</sup>  
 1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad  
 2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

#### Sažetak

**Uvod:** Akutna nekrotizirajuća encefalopatija je kliničko-radiološki entitet koji karakteriše simetrične, bilateralne lezije duboke sive mase koje najčešće zahvataju talamus, sa znacima nekroze i/ili hemoragije i tipične kliničke manifestacije sa rapidnim poremećajem stanja svesti, fokalnim neurološkim deficitom i epileptičnim napadima. Razvoju neuroloških simptoma najčešće prethode znaci infekcije respiratornog trakta. Iako se češće manifestuje u pedijatrijskoj populaciji, opisani su slučajevi i kod odraslih.

**Prikaz bolesnika:** Bolesnica starosti 33 godine sa naglim razvojem kvantitativnog poremećaja stanja svesti, inicijalno diferencijalno dijagnostički zbrinuta kao intoksikacija, a po CT verifikaciji hipointenznih promena oba talamusa i daljom neuroimidžing obradom postavljena sumnja na akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju, sa povoljnim terapijskim odgovorom na pulsnu kortikosteroidnu terapiju i potpunim oporavkom.

**Zaključak:** Ovo oboljenje prati širok spektar kliničkog toka, od blagih oblika i potpunog oporavka, do smrtnog ishoda, te je neophodno da ovaj klinički entitet bude prepoznat na vreme, u cilju što ranije primene terapije.

**Ključne reči:** nekroza, hemoragija, duboka siva masa, poremećaj stanja svesti

#### Uvod

Akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju (ANE), do tada neprepoznat i redak kliničko-radiološki entitet kod dece, koji karakteriše razvoj neuroloških simptoma u vidu encefalopatije i karakteristični neuroradiološki korelati nekrotičnih lezija mozga, prvi definiše Micuguši 1995. godine. Neurološki simptomi se najčešće razvijaju nakon infekcije gornjeg respiratornog trakta. [1] Iako se češće javlja kod dece do pete godine, opisani su i slučajevi u odraslom dobu. [2] Kliničku sliku karakteriše brzoprogresivna deterioracija stanja svesti, fokalni neurološki deficit i epileptični napadi. [3] Ne postoji specifično definisano lečenje niti preventivne mere za ovo oboljenje, a potpuni oporavak se postiže kod 10% pacijenata. [4]

#### Prikaz slučaja

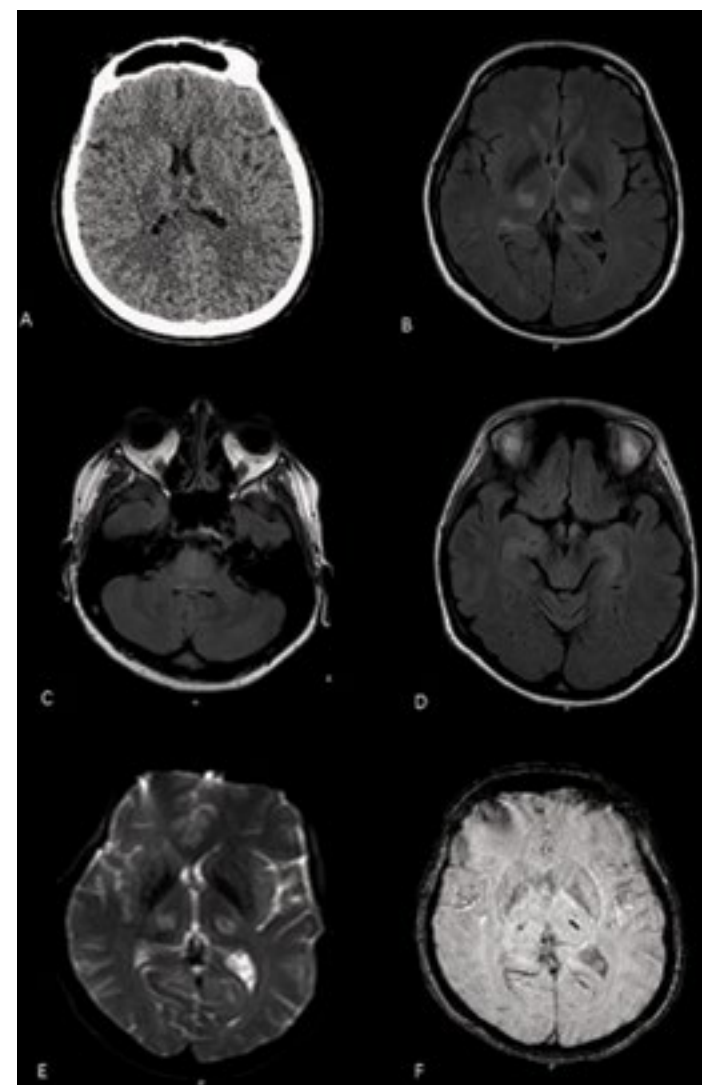
Bolesnica starosti 33 godine primljena je u Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine, inicijalno u detoksikacionu ambulantu pod sumnjom na intoksikaciju. Dobijen je podatak da je zatečena od strane sestre kako leži u kući i nepovezano govori. U anamnezi ranijih bolesti je podatak da leči tahikardiju unazad dva meseca i da je sedam dana ranije imala respiratornu infekciju. Na prijemu svesna, fiksiranog pogleda, otežane komunikacije, GCS 13/14, TA 120/70mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% SF 78/min. U inicijalnim laboratorijskim nalazima, osim blage trombocitopenije – 128 (referentni opseg 140–400), nije bilo drugih odstupanja (krvna slika, hepatogram, nefrogram, elektroliti, CRP). S obzirom da detoksikacionim merama, primenom medicinskog uglja i gastrolavažom nisu bili postignuti željeni terapijski efekti i da je *multidrug* test (detekcija THC, MDMA, morfin, kokain) iz urina bio negativan, bolesnica je primljena na Odeljenje urgentne neurologije, gde se po prijemu registruje pogoršanje stanja svesti do nivoa somnolencije, uz uspostavljanje

oskudnog verbalnog kontakta i delimične saradnje pri pregledu.

U neurološkom nalazu bulbusi u položaju konvergentnog strabizma, ne prati pogledom, zenice izokorične, midrijatične, reaktivne na svetlost, bez jasne asimetrije u inervaciji mimične muskulature, vrat slobodan, bez manifestnog piramidnog deficita, bez ekstrapiramidalne simptomatologije. Na inicijalnom CT pregledu mozga opisan je

hipointenzitet oba talamusa promera oko 1cm (Slika 1, A). Nakon 24h na kontrolnom CT pregledu mozga perzistiraju relativno jasno ograničene zone hipodenziteta u lateralnom aspektu oba talamusa, CT angiografija ne ukazuje na znake stenozе, okluzije ili AV malformate. Drugog hospitalnog dana je načinjen MRI/MRA endokranijuma, na kojem se opisuju mrljaste zone T2W/FLAIR hiperintenziteta superomedijalno i kaudalno bilateralno u talamusima, bilate-

Slika 1 – Radiološki nalaz bolesnice



A: CT mozga na prijemu; B-F: MRI mozga drugog hospitalnog dana.

A – hipointenzne promene oba talamusa (CT mozga); B – MRI T2 FLAIR hiperintenzitet signala u regiji oba talamusa; C – T2 FLAIR hiperintenzitet signala oba hipokampa, D – T2 FLAIR hiperintenzitet signala u ponsu; E – DWI restrikcija difuzije u oba talamusa; F – SWI znaci hemoragije u promenama oba talamusa



ralno u oba hipokampa (izraženije u regiji tela i repa), centralno u ponsu (Slika 1, B, C, D). Od opisanih, lezije u talamusima i delom u glavi levog hipokampa pokazuju restrikciju difuzije (Slika 1, E), nema postkontrastnog pojačanja signala. Evidentna je potpuna hemoragična transformacija promena superomedijalno u talamusima, a parcijalna hemoragijska transformacija promena lokalizovanih kaudalnije u talamusima (Slika 1, F). Na krvnim sudovima ne registruju se znaci tromboze, okluzije ili venske tromboze. Načinjena je i lumbalna punkcija, sa proteinorahijom 0,560 g/L (referentna vrednosti do 0,45 g/L), dok vrednosti ukupnih ćelija ne odstupaju od referentnih ( $4,0 \cdot 10^6/L$ , referentna vrednost do  $6,0 \cdot 10^6/L$ ). Povišen albumin indeks u likvoru, povišeni albumin i IgG frakcija u likvoru, IgG indeks u likvoru uredan. Izoelektrično fokusiranje ukazuje na paralelne oligoklonalne trake u likvoru i serumu u istom broju. Nalazi ukazuju na disrupciju hematoencefalne barijere bez znakova intratekalne sinteze imunoglobulina. Bakteriološka kultura likvora je negativna, PCR test na najčešće uzročnike encefalitisa pristiže negativan. Proširenom laboratorijskom dijagnostikom nisu verifikovana značajnija odstupanja, sem sniženog vitamina B12 109,0 pmol/L (referentna vrednost 138,0–652,0 pmol/L), ostali nalazi pristižu negativni: onkomarkeri negativni, hormoni štitne žlezde uredni, anti-TPO, antitireoglobulinska antitela, hCT-tireokalcitonin svi uredni, beta 2 mikroglobulin negativan. Toksikologija iz krvi i urina pristiže negativnog nalaza. Negativni ANA, ANCA, antitela na zbirnom supstratu, anti beta 2 glikoprotein i antikardiolipinska antitela, C3, C4, IgG, IgM, IgA uredni, folna kiselina i homocistein uredni. Parametri hemostaze, APC rezistencija-V, protein C aktivnost, *Free Protein s Ag* uredni. Lupus antikoagulans negativan. Serologija na viruse i bakterije nije ukazala na akutnu

infekciju (IgM negativni na *Coxsackie A i B*, adenovirus, HSV 1, *Borelia Burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*), svi nalazi koji bi ukazivali na eventualnu infekciju HIV, hepatitis B i C su negativni. Ordinirana je pulsna kortikosteroidna terapija (metilprednizolon 1g) pet dana, te nastavljena terapija po dekrementnoj shemi predizolonom. Sprovedena je parenteralna nadoknada B12 vitamina. Klinički tok je povoljan i dolazi do znatnog poboljšanja stanja pacijentkinje. Po stabilizaciji stanja načinjena je Montrealska procena kognicije (MoCA), 20/30.

Načinjen je kontrolni MRI 14 dana nakon inicijalnog i nakon pulsne kortikosteroidne terapije na kome se opisuje regresija – potpuna regresija lezija u oba hipokampa, centralno u ponsu i bilateralno u donjim cerebelarnim pedunkulima i gotovo potpuna regresija lezije kaudalno bilateralno u talamusu; znaci aktivnosti lezija superomedijalno u talamusima u sklopu rezolucije.

U neurološkom nalazu na otpustu bolesnica je budne svesti, orjentisana u sva tri pravca, nalaz na kranijalnim nervima uredan, vrat slobodan, pri probi tonjenja desna ruka blago pronira, na donjim ekstremitetima bez slabosti, MTR simetrični na GE, na DE nešto niži. KPO: obostrano plantarna fleksija, bez ispada senzibiliteta. Probe koordinacije uredno izvodi. Vertikalizovana, samostalno pokretna. Pri hodu nesigurna, ali stabilna, više put desno. Na otpustu ponovno načinjena MoCA, 24/30. Na neurološkoj kontroli nakon šest meseci je potpuno urednog neurološkog nalaza.

### Diskusija

ANE je parainfektivna akutna encefalopatija trigerovana prethodnom virusnom infekcijom. [1] Razvoju neuroloških manifestacija ANE najčešće prethode simptomi i znaci sistemske virusne infekcije, najčešće

nakon influence, a od pandemije Covid-19 u literaturi je opisan i SARS-CoV-2. Takođe, opisani su i drugi infektivni uzročnici (humani herpes virus 6, herpes simpleks virus, parovirus 19, morbili, rotavirus, mikoplazma, *streptococcus pneumoniae*). [2] Iako kod naše bolesnice nismo detektovali specifičnog uzročnika, dobili smo podatak da je bolesnica sedam dana pred nastanak tegoba imala respiratorni infekt, koji je verovatno bio triger za razvoj kliničke slike ANE. Opisani su, iako izuzetno retki, familijarni ili rekurentni slučajevi, povezani sa tačkastom (*missense*) mutacijom za RAN *binding protein 2* (RANBP2), bez značajnije razlike u kliničkoj i radiološkoj manifestaciji [3,5], međutim, sa češćim rekurentnim kliničkim prezentacijama, što vodi težim funkcionalnim posledicama. [3]

U osnovi patofiziološkog mehanizma ističe se hipercitokinemija i odnosi se na „citokinsku oluju“ [6] kod koje dolazi do značajnog povećanja nivoa serumskih interleukina (IL-6, IL-10, IL-15, 1 $\beta$ ; tumor nekroza faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interferona- $\gamma$ ). [7,8] Neurotoksičnost korelira sa višim nivoima koncentracije IL-6, dok je TNF- $\alpha$  povezan sa oštećenjem endotela intrakranijalnih krvnih sudova. [8] Histopatološke analize ukazuju na koagulacionu nekrozu i hemoragiju oko malih krvnih sudova mozga, bez infiltrata limfocita i neutrofila, što ukazuje na odsustvo celularnog inflamatornog odgovora, što predstavlja sekundarni, indirektni efekat nekontrolisane inflamacije, obično trigerovane virusnom infekcijom [9], a tačkasta mutacija gena koji kodira RANBP2 protein povećava rizik za razvoj ANE u ovim uslovima. [10]

Klinička slika se ne razlikuje značajno kod odraslih u odnosu na pedijatrijsku populaciju [8], a takođe se ne razlikuje značajnije ni među geografskim regionima. [11] Pro-

dromalnu fazu bolesti najčešće karakterišu simptomi virusne infekcije (simptomi infekcije respiratornog trakta, gastroenteritis, febrilnost), ali su moguće i manifestacije sindroma sistemske inflamatornog odgovora (SIRS), multiple organske disfunkcije (MODS) ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). [12] Razvoj ANE se može manifestovati poremećajem stanja svesti, epileptičnim napadima, fokalnim neurološkim deficitom. [12]

U rutinskim laboratorijskim nalazima često se nalaze znaci lezije jetre, sa povišenim nivoima ALT, AST, LDH, koja nije praćena hiperamonijemijom. [13] Trombocitopenija je česta i može biti povezana sa diseminovanim intravaskularnom koagulacijom. Proteini u likvoru su obično povišeni, kao posledica nekroze [14], dok je pleocitoza leukocita izuzetno retka, što govori u prilog tome da ANE nije primarno inflamatorno oboljenje CNS-a. U kontekstu detekcije oligoklonalnih traka, u pojedinačnim slučajevima gde je rađeno izoelektrično fokusiranje likvora i seruma, u najvećem broju slučajeva nisu detektovane [15], iako je opisan i slučaj bolesnika sa ANE kod kojeg je u likvoru detektovan virus SARS-CoV-2 i pozitivne oligoklonalne trake. [16]

Radiološke manifestacije reflektuju promene u vidu edema, nekroze, ali su opisani i znaci hemoragije u dubokoj sivoj masi. U ranoj fazi kompjuterizovana tomografija mozga može biti uredna, ali se vrlo brzo sa razvojem kliničke slike, kontrolnim snimanjem detektuju hipodenzitet duboke sive mase. Na MR imidžingu mozga se detektuje restrikcija difuzije u zahvaćenim regijama, ujedno sa hipointenznim promenama na T1 otežanoj sekvenci i hiperintenznim promenama T2 otežanim snimcima. SWI sekvenca registruje mikrohemoragije. [17] Ove radiološke manifestacije je neophodno

izdiferencirati u pravcima drugih oboljenja koja imaju akutne neurološke manifestacije i abnormalnosti duboke sive mase na imidžingu (japanski virusni encefalitis, duboka venska tromboza, trovanje ugljen-monoksidom, mitohondrijalni poremećaji kao što je Lijeva bolest (*Leigh disease*)). [18]

Micuguši je predložio kriterijume za akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju [14]:

1. Brza promena svesti i konvulzije nakon febrilne virusne infekcije;
2. Proteinorahija bez pleocitoze u likvoru;
3. CT ili MRI prikazuju simetrične lezije u obostranim talamusima; ostale lokacije kao što su cerebralna periventrikularna bela masa, unutrašnja kapsula, putamen, tegmentum gornjeg dela moždanog stabla i medula cerebeluma su takođe uobičajene, a osim navedenih lokacija, nema drugih intrakranijalnih lezija;
4. Povećanje serumske aminotransferaze, ali ne i amonijaka;
5. Isključenje drugih uzroka.

Terapija ANE podrazumeva upotrebu pulsne kortikosteroidne terapije sa ili bez IVIG. [19] Iz analiza uzoraka [20] (najveća je obuhvatila 127 pacijenata iz osam različitih centara [21]) zaključeno je da je rana upotreba pulsne kortikosteroidne terapije (unutar 24h od nastanka neuroloških simptoma) povezana sa boljim funkcionalnim ishodom kod pacijenata sa ANE. Ovo potencira značaj ranog prepoznavanja i dijagnostikovanja ANE, te rane primene terapije. U kontekstu primene intravenjskih imunoglobulina kao terapijske opcije, primenjivani su sa pulsnom kortikosteroidnom terapijom ili samostalno, međutim, ista analiza [21] nije ukazala na bolji funkcionalni ishod kod pacijenata kod kojih je primenjivana terapija IVIG samostalno ili u kombinaciji sa pulsnom kortikosteroidnom terapijom u poređenju sa pacijentima

kod kojih je primenjena samo pulsna kortikosteroidna terapija. Inhibitor IL-6, tocilizumab, takođe je jedna od korišćenih terapijskih opcija, s obzirom da je IL-6 jedan od osnovnih elemenata u patofiziološkoj kaskadi koje vode oštećenju parenhima. Takođe, u objavljenim prikazima slučajeva, efekat tocilizumaba je korelirao sa boljim funkcionalnim ishodom ukoliko je isti primenjen u ranoj fazi bolesti, kao *add on* terapija pulsne kortikosteroidne sa ili bez IVIG. [19,22]

Klinički tok ANE je fulminantan i raznolik, od blagih oblika sa potpunim oporavkom ili blagim posledicama do teških oblika sa visokim mortalitetom, dok samo 10% postiže potpuni oporavak. [4]

### Zaključak

Prikazali smo slučaj bolesnice sa tipičnom kliničko-radiološkom prezentacijom akutne nekrotizirajuće encefalopatije. Iako nismo dokazali specifičan virusni triger za ANE, kod naše bolesnice je neurološkoj manifestaciji prethodio respiratorni infekti, što je i tipično za ovaj entitet. Ovo retko oboljenje prati širok spektar kliničkog toka, a potpuni oporavak na primenjenu terapiju, koji je postignut kod naše bolesnice, se sreće u samo 10% pacijenata, te je neophodno pravovremeno prepoznavanje ovog kliničko-radiološkog entiteta, radi što ranije primene terapije.

### Literatura

1. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:555–61.
2. Kidokoro H. Acute Necrotizing Encephalopathy: A Disease Meriting Greater Recognition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:2255–6.
3. Shukla P, Mandalla A, Elrick MJ, Venkatesan A. Clinical Manifestations and Pathogenesis of Acute Necrotizing Encephalopathy: The Interface Between Systemic Infection and Neurologic Injury. *Front Neurol*. 2022;12:628811.

4. Narra R, Mandapalli A, Kamaraju SK. Acute Necrotizing Encephalopathy in an Adult. *J Clin Imaging Sci*. 2015;5:20.
5. Lee Y-J, Hwang S-K, Lee SM, Kwon S. Familial acute necrotizing encephalopathy with RANBP2 mutation: The first report in Northeast Asia. *Brain Dev*. 2017;39:625–8.
6. Wang HS, Huang SC. Acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Chang Gung Med J*. 2001;24:1–10.
7. Ichijama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int*. 2003;45:734–6.
8. Lin Y-Y, Lee K-Y, Ro L-S, Lo Y-S, Huang C-C, Chang K-H. Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy. *Biomed J*. 2019;42:178–86.
9. Kansagra SM, Gallentine WB. Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2011;45:400–2.
10. Levine JM, Ahsan N, Ho E, Santoro JD. Genetic Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with RANBP2: Clinical and Therapeutic Implications in Pediatrics. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102194.
11. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang H-L. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792578.
12. Seo H-E, Hwang S-K, Choe BH, Cho M-H, Park S-P, Kwon S. Clinical Spectrum and Prognostic Factors of Acute Necrotizing Encephalopathy in Children. *J Korean Med Sci*. 2010;25:449–53.
13. Chow CK, Ma CKL. Presentation and Outcome of Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood: A 10-Year Single-Center Retrospective Study From Hong Kong. *J Child Neurol*. 2020;35:674–80.
14. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev*. 1997;19:81–92.
15. Chatur N, Yea C, Ertl-Wagner B, Yeh EA. Outcomes in influenza and RANBP2 mutation-associated acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022;64:1008–16.
16. Virhammar J, Kumlien E, Fällmar D, Frithiof R, Jackmann S, Sköld MK, et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. *Neurology*. 2020;95:445–9.
17. Vanjare HA, Selvi BT, Karuppusami R, Manesh A, Gunasekaran K, Prabhakar AT, et al. Clinical and Radiologic Findings of Acute Necrotizing Encephalopathy in Young Adults. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:2250–4.
18. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CCT. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. *RadioGraphics*. 2011;31:5–30.
19. Hosie PH, Lim C, Scott TRD, Cardamone M, Farrar MA, Frith C, et al. Treatment of severe acute necrotizing encephalopathy of childhood with interleukin-6 receptor blockade in the first 24 h as add-on immunotherapy shows favorable long-term outcome at 2 years. *Brain and Development*. 2023;45:401–7.
20. Chang H-P, Hsia S-H, Lin J-J, Chan O-W, Chiu C-C, Lee E-P. Early High-Dose Methylprednisolone Therapy Is Associated with Better Outcomes in Children with Acute Necrotizing Encephalopathy. *Children (Basel)*. 2022;9:136.
21. Fischell SZ, Fischell J, Kliot T, Tumulty J, Thompson SJ, Raees MQ. Case report: Acute necrotizing encephalopathy: a report of a favorable outcome and systematic meta-analysis of outcomes with different immunosuppressive therapies. *Front Neurol*. 2023;14:1239746.
22. Koh JC, Murugasu A, Krishnappa J, Thomas T. Favorable Outcomes With Early Interleukin 6 Receptor Blockade in Severe Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Pediatric Neurology*. 2019;98:80–4.

## REPETITORIJUM

*Patologija intrakranijalnog pritiska u neurološkoj praksi – šta smo naučili do sada?*

**Autori:** Aleksandra Radojčić<sup>1,2</sup>, Ivan Mihailović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za neurologiju UKCS, Beograd  
<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### Uvod

Misterija dinamike intrakranijalnog pritiska (IKP) budi interesovanje naučnika više od 200 godina i predstavlja temu brojnih istraživanja iz različitih oblasti medicine – anatomije, fiziologije i patologije. Koncept poremećaja IKP se takođe s vremenom razvijao i menjao, a nova saznanja unapredila su razumevanje i dijagnostikovanje mnogih oboljenja iz ovog spectra, snažno utičući na neurološku i neurohiruršku kliničku praksu.

### Fiziologija IKP i dinamika likvora

Intrakranijalni pritisak označava pritisak unutar lobanje i direktno zavisi od volumena tri ključne komponente kranijuma: cerebrospinalne tečnosti (CST), intrakranijalne krvi i mozga.

Kod odraslih osoba i kod dece nakon zatvaranja fontanela, kranijum i vertebralni kanal imaju rigidnu strukturu nepromenljive zapremine, pa je suma volumena mozga, CST i intrakranijalne krvi konstantna. Povećanje zapremine jedne od ovih komponenti trebalo bi da izazove smanjenje volumena jedne ili obe preostale, što je poznato još od XVIII veka kao *Monro-Kelijeva doktrina* ili *hipoteza*. Iako Aleksander Monro (*Alexander Monro*, 1733–1817), ugledni škotski anatom, i njegov učenik Keli

(Kellie), inicijalno nisu pridavali veliki značaj CST, kasnija istraživanja Borouza (*Borrows*), a potom i Kušinga (*Cushing*), rodonačelnika savremene neurohirurgije, početkom XX, naglasila su izuzetno važnu ulogu likvora u ovoj dinamičkoj ravnoteži. [1]

CST nastaje u horoidnom pleksusu lateralnih komora, a potom se kreće kroz Monroove otvore, treću komoru, Silvijev akvedukt, četvrtu komoru i foramine Magendi (*Magendie*; medijalno) i Luška (*Luschka*; lateralno) do perimedularnih i perispinalnih subarahnoidnih prostora, zatim oko moždanog stabla rostralno prema bazalnim i ambijentalnim cisternama, dalje ka konveksitetu moždanih hemisfera, kao i naniže ka spinalnom subarahnoidnom prostoru (Slika 1). Resorpcija CST se odvija

preko *villi arachnoidalis* na konveksitetu mozga u venski krvotok sagitalnog sinusa. [2] Pretpostavlja se da se ceo volumen CST od 160mL zameni prosečno četiri puta dnevno, a da se ravnoteža IKP-a postiže kroz kompleksan odnos između sekrecije i oticanja CST i protoka krvi kroz intrakranijalni venski sistem, uz očuvanost komplikacije, odnosno kompenzatornih mehanizama nivelacije IKP. [3] Tako se u slučaju manjeg porasta zapremine nekog od sadržaja kranijuma likvor može delimično potisnuti iz kranijuma u spinalni kanal, a venska krv u ekstrakranijalni venski sistem, čime se smanjuje cerebralni krvni i/ili likvorski volumen. Ipak, efekti ovih kompenzatornih mehanizama su kratkotrajni i ograničeni, pa u slučaju daljeg, čak i malog porasta zapremine intrakranijalnog sadržaja,

dolazi do značajnog porasta IKP odnosno do razvoja intrakranijalne hipertenzije. Sa druge strane, smanjenje volumena CST u uslovima konstantne zapremine mozga, vodi kompenzatornoj intrakranijalnoj hiperemiji, koja se ogleda u difuznoj pojačanoj prokrvljenosti moždanica i hipofize, sa sledstvenim iscrpljivanjem kompenzatornih mehanizama, dovodi i do sniženja IKP. [4]

### Merenje i procena IKP

Prvi pokušaji procene IKP pripisuju se nemačkom neurologu Hansu Kvekenštetu (*Hans Queckenstedt*), koji je 1916. godine, tokom izvođenja lumbalne punkcije (LP), prvi put povezao iglu sa manometrom u vidu U cevčice. [5] On je postao poznat po opisu Kvekenštetovog manevra, kojim se tokom LP vrši kompresija na obe jugularne vene. Ova intervencija dovodi do naglog porasta pritiska prenetog u lumbalnu regiju u roku od 10–12 sekundi, nakon čega, po prekidu venske kompresije, pritisak CST u lumbalnoj cisterni opada. Izostanak ovakvog odgovora ili male varijacije u pritisku tokom ovog manevra ukazuju na opstrukciju protoka likvora u subarahnoidnom prostoru spinalnog kanala. [6] Sa druge strane, u slučaju spinalne blokade, porast pritiska CST u lumbalnoj cisterni može se izazvati kompresijom na trbušni zid, koja utiče na spinalne vene ispod tačke subarahnoidalne blokade.

Direktno merenje IKP sprovodi se od sredine dvadesetog veka, a pioniri ovog područja bili su francuski naučnici Žan Gijom (*Jean Guillaume*) i Pjer Ženi (*Pierre Janny*), čiji je prikaz pacijenata iz 1951. godine bio prvi zapis direktnog merenja IKP-a ikada. [7] Ubrzo nakon ovog otkrića, Nils Lundberg, neurohirurg sa Univerziteta u Lundu u Švedskoj, dao je revolucionaran doprinos polju merenja IKP-a kada je otkrio novi metod koji omogućava kontinuirano snimanje

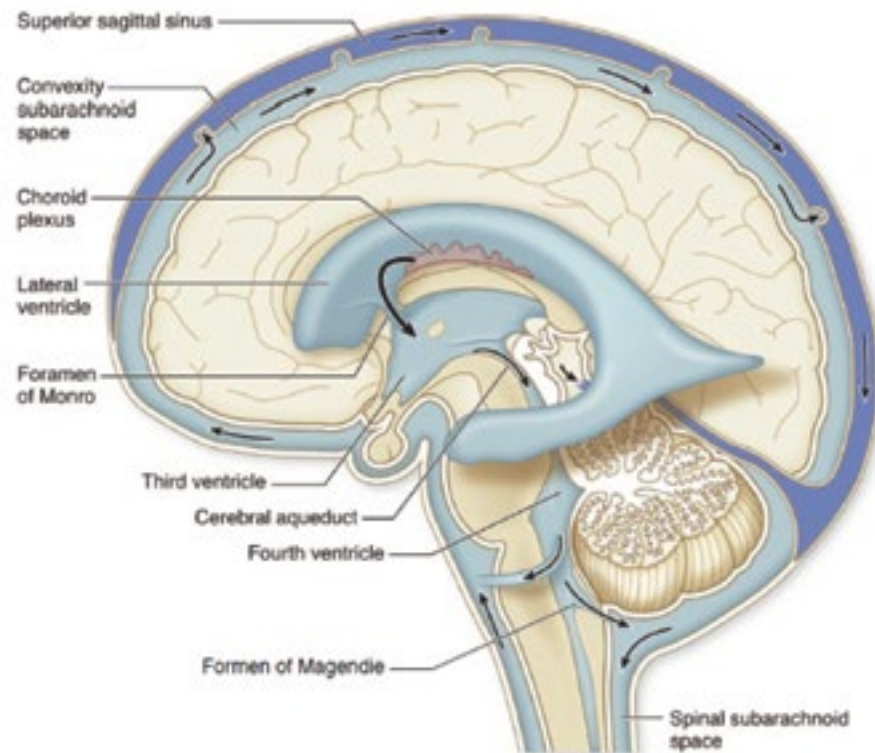
IKP-a koristeći mali kateter ubačen u frontalni rog lateralne moždane komore povezan sa eksternim provodnikom. [8] Ova tehnika je otvorila vrata za bolje razumevanje i lečenje intrakranijalne hipertenzije u starijima kao što su traumatske povrede mozga, moždani edem i krvarenja, a i dalje se smatra zlatnim dijagnostičkim standardom. Tokom poslednjih 30 godina, razvijeni su implantabilni senzori za telemetrijski monitoring IKP, koji nose manji rizik od infekcije i krvarenja. Najčešće su korišćeni oni koji mere IKP intraparenhimski i smeštaju se u desni frontalni region na dubini od oko 2cm, mada je njihova primena ograničena visokom cenom i potrebom za čestom kalibracijom. [5,9]

Visina IKP zavisi od starosti i položaja tela. Vrednosti IKP se u literaturi mogu naći izražene u milimetrima vodenog (H<sub>2</sub>O) ili živinog (Hg) stuba, s tim da je 1mm Hg=13,7mm H<sub>2</sub>O. [2] IKP je kod zdravih osoba jednak u moždanom parenhimu, subarahnoidnom prostoru i komorama i uobičajno se kreće između 60 i 250mm H<sub>2</sub>O kod odraslih, dok je kod dece gornja granica 280mm H<sub>2</sub>O. [3] Česte su dnevne fluktuacije, a nagle promene intratorakalnog ili intraabdominalnog pritiska tokom kašljanja ili Valsalva manevra mogu snažno i kratkotrajno podići IKP.

Pritisak unutar lobanje opada kada se glava i trup podignu, tako da je IKP blizu nule u stojećem položaju ili je čak negativan, dok pritisak u lumbalnom subarahnoidnom prostoru raste. [10] Takođe, IKP je nešto veći kada osoba leži u lateralnom dekvitalnom položaju nego dok leži na leđima. [11,12]

Dvadesetih i tridesetih godina dvadesetog veka data je pretpostavka da je IKP meren intrakranijalno jednak pritisku likvora merenom na nivou lumbalne kičme kod oso-

Slika 1 – Shematski prikaz toka likvora



Preuzeto i adaptirano prema: Ropper AH, et al., 2023. [2]



be koja leži. Međutim, to je u poslednjih nekoliko godina bilo predmet intenzivnih rasprava, gde su neka istraživanja dokumentovala slične vrednosti za intrakranijalna i lumbalna merenja, dok druga pokazuju izvesna odstupanja između ova dva merna mesta. Sistematska analiza, koja je uključila merenja iz 1790 studija, sugerise da su vrednosti pritiska CST u lumbalnoj cisterni za 2,1mm Hg veće od direktno izmerenih vrednosti IKP u ležećem položaju. [10]

Ipak, u neurološkoj praksi, merenje pritiska likvora u spinalnom kanalu tokom LP veoma je dobar indikator IKP ukoliko nema opstrukcije toka CST, pa se u kliničkom radu intrakranijalna hiper i hipotenzija mogu potvrditi na ovaj način. Izvođenje procedure trebalo bi da bude standardizovano, kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati. Preporučuje se da se LP radi uvek u poziciji lateralnog dekubitusa, na tvrdoj podlozi, kod maksimalno relaksiranog pacijenta, koji treba da opruži noge čim se iglom uđe u subarahnoidalni proctor. [13] Napetost mišića ili flektirane noge, isto kao i kašalj, govor ili Valsalva manevar tokom LP povećavaju očitane vrednosti pritiska likvora, te ta merenja nisu validna za procenu eventualne intrakranijalne hipertenzije. Najvažnije je pre uzimanja uzorka cerebrospinalne tečnosti za analizu manometrom registrovati inicijalni pritisak. Treba imati u vidu da ovakvim merenjem dobijamo samo trenutnu vrednost, koja ne mora uvek da odražava dnevne varijacije IKP, i ne može da zameni 24-časovni monitoring IKP u pojedinim slučajevima sumnje na intrakranijalnu hipertenziju. [14]

### Poremećaji pritiska i volumena likvora

Razlika između vrednosti IKP-a i srednjeg arterijskog pritiska (SAP) u cerebralnim krvnim sudovima označava se kao cerebralni perfuzioni pritisak (CPP) i izražava u mmHg.

U uslovima intrakranijalne hipertenzije, porast IKP-a koji se približava nivou SAP-a dovodi do smanjenja cerebralnog protoka krvi. U svojoj najtežoj formi, ovo rezultira globalnom ishemijom i moždanom smrću, dok i manji stepen intrakranijalne hipertenzije i smanjenja CPP može biti uzrok cerebralne ishemije. Težina, brzina i trajanje smanjenog CPP-a određuje stepen oštećenja mozga. [2]

Dugotrajnim monitoringom i analizom intraventrikularnog pritiska kod pacijenata sa tumorom mozga, Lundberg je dao dodatni doprinos sagledavanju dinamike IKP i definisao je tri tipa talasa IKP, utvrdivši da je vizuelna analiza talasa značajnija od apsolutnih vrednosti pritiska. A talasi (plato talasi) se povezuju sa naglim porastom IKP-a do preko 50mmHg, traju nekoliko minuta, sa naknadnim naglim opadanjem. Ponavljaju se iregularno u intervalima od 15 do 30 minuta. Ovi talasi su uvek patološki i ukazuju na značajno smanjene kompenzatorne mehanizme, a veoma često su praćeni neurološkim pogoršanjem i lošim ishodom. B talasi su ritmičke oscilacije koje se javljaju svakih 1-2 minuta. Karakterise ih krešendo porast IKP do nivoa 20-30mmHg iznad osnovne vrednosti, a zatim naglo opadanje. B talasi su prvobitno povezivani sa Čejn-Stouksovim (*Cheyne-Stokes*) disanjem. Međutim, javljaju se i kod drugih pacijenata i verovatno su povezani sa promenama vaskularnog tonusa i cerebralnog krvnog volumena. Konfiguracija i amplituda B-talasa, odgovaraju ulazu krvi u cerebralne krvne sudove tokom sistole. Imaju dijakrotični usek, baš kao i talas krvnog pritiska, i dva mala vrha, nazvana P1 i P2, i približan su pokazatelj cerebralne komplijanse (ili elastičnosti), pri čemu viši P2 talasi ukazuju na slabljenje intrakranijalne kompenzacije. C talasi su oscilacije koje se javljaju frekvencijom od 4 do 8 u minuti i manje

**Tabela 1 – Uzroci intrakranijalne hipertenzije i hipotenzije**

<b>Uzroci intrakranijalne hipertenzije</b>
• Hidrocefalus
• Neoplazme
• Trauma (moždani edem)
• Neuroinfekcije
• Lekovi Antibiotici (tetraciklin, minociklin, doksiciklin, sulfonamidi, nitrofurantoin) Visoke doze vitamina A i retinoida Hormoni (tiroksin, hormon rasta, tamoksifen) Litijum, ciklosporin, obustava kortikosteroida, cimetidin
• Respiratorni uzroci (opstruktivna apneja u spavanju, hiperkapnija)
• Hipertenzivna encefalopatija
• Anemija
• Endokrinološki uzroci (Adisonova i Kušingova bolest, sindrom policističnih jajnika)
• Autoimune bolesti (sistemski lupus, Sjogrenov sindrom)
• Bubrežna insuficijencija
• Genetski uzroci (Tarnerov sindrom, Daunov sindrom)
• Vaskularni uzroci Tromboza cerebralnih venskih sinusa, opstrukcija gornje šuplje vene Subarahnoidalna, intracerebralna, epiduralna hemoragija Vaskularne malformacije
• Opstrukcija šanta
• Idiopatska intrakranijalna hipertenzija
<b>Uzroci intrakranijalne hipotenzije</b>
• Hipovolemija
• Traumatsko curenje CST Povreda Hirurška procedura Lumbalna punkcija Likvorna fistula
• Spontano curenje CST Poremećaj vezivnog tkiva (Marfanov sindrom, Elers-Danlosov sindrom) Spinalni meningealni divertikulumi Spondilotično oštećenje dure Trivijalna trauma (Valsalva, kašalj, fizički napor, koitus)
• Prekomerna drenaža šanta

Preuzeto i adaptirano prema: *Ducros A, et al., 2015. [3]*

su amplitude od B talasa. Sinhronizovani su sa spontanom varijacijama krvnog pritiska tipa Traub-Hering-Mejer (*Traub-Hering-Meyer*) i od ograničene su patološke važnosti. [15] Ovi talasi su literaturi poznati još kao Lundbergovi ili „spori talasi“, i njihov značaj (prvenstveno A talasa), pored istorijskog, i danas leži u tome što u jedinicama intenzivnog lečenja pružaju rano upozorenje neurohirurgu na porast IKP i otvaraju mogućnost brzog terapijskog reagovanja.

Promene u IKP mogu biti posledica različitih akutnih i hroničnih oboljenja i stanja (Tabela 1) [3], dok se u pojedinim slučajevima jasan uzrok ne može ustanoviti. Cerebralne ili ekstrakerebralne mase poput tumora, apscesa, hematoma, trauma, moždani edem, cerebralne venske tromboze, neuroinfekcije, opstrukcije toka likvora, vodeći su uzroci povišenog IKP, dok je intrakranijalna hipotenzija najčešće jatrogena i rezultat je medicinskih postupaka poput lumbalne punkcije, epiduralne anestezije ili spinalne hirurgije.

Za razliku od intrakranijalne hipertenzije, čijem nastanku doprinosi veliki broj patofizioloških procesa usmerenih na porast volumena cerebralne, venske ili likvorske komponente, jedini patofiziološki mehanizam koji stoji u osnovi intrakranijalne hipotenzije je smanjenje volumena CST.

### Primarni poremećaji IKP

Sa aspekta neurologa, verovatno najveći izazov predstavljaju identifikacija i lečenje pacijenata sa idiopatskim ili primarnim poremećajem IKP, u sklopu idiopatske intrakranijalne hipertenzije (IIH) i spontane intrakranijalne hipotenzije (SIH). Iako predstavljaju suprotnosti u spektru poremećaja pritiska likvora, IIH i SIH imaju brojne sličnosti u kliničkom ispoljavanju, od kojih



je glavobolja ključno obeležje oba poremećaja.

### Istorijski podaci

Hajnrh Kvinke (*Heinrich Quincke*) bio je prvi koji je 1893. godine opisao oboljenje koje se manifestuje glavoboljom i poremećajem vida, i nazvao ga je seroznim meningitisom. On je ove kliničke manifestacije pripisao povećanoj produkciji CST-a kao potencijalnom uzroku, čime je započeo koncept IIH kao specifične bolesti. [16] Nekoliko godina kasnije, Maks None (*Max Nonne*), neurolog iz Hamburga, opisao je seriju od 18 slučajeva povišenog IKP-a kod osoba bez intrakranijalnog tumora i uveo termin pseudotumor cerebri, dok je Foli (*Foley*) 1955. godine za istu bolest predložio naziv benigna intrakranijalna hipertenzija (BIH). [17] Nemački lekar Georg Šaltenbrand (*Schaltenbrand*), učenik Maksa Nonea, prvi je dao opis kliničkog sindroma SIH 1938. godine.

### Epidemiološki podaci

IIH se danas definiše kao oboljenje koje karakteriše hronično povišen IKP bez strukturnih lezija nervnog sistema i bez jasno detektabilnog uzroka. [18] Incidencija IIH u opštoj populaciji je svega 0,5–2 novoobolela na 100 000 osoba godišnje, ali je u grupi gojaznih žena u generativnom periodu čak i do 20 puta veća nego kod osoba normalne težine i dostiže 28 na 100 000 godišnje. [19] Gojaznost i porast telesne mase smatraju se najvažnijim faktorom rizika, jer preko 90% obolelih ima prekomernu težinu (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). [20] U dečjem uzrastu ne postoji jasna predominacija ženskog pola, a mladi pacijenti i oboleli muškarci su ređe gojazni. [21–23]

SIH je takođe retka bolest sa procenjenom godišnjom incidencijom od pet novoobo-

lelih na 100 000 osoba i prevalencijom od 1 na 50 000. [24–25] Iako se može javiti u svakom životnom dobu, tipično vreme pojave simptoma je između 40–60. godine života, a žene obolevaju dva puta češće od muškaraca. [26] Identifikovano je nekoliko predisponirajućih faktora za SIH, uključujući hiperobilnost zglobova, Ehlers-Danlosov sindrom i Marfanov sindrom, mada većina pacijenata nema jasne znakove bolesti vezivnog tkiva. [27]

### Patofiziološki mehanizmi IIH i SIH

Mehanizmi porasta IKP u IIH nisu razjašnjeni. Najviše je proučavana hipoteza o kompromitovanoj resorpciji likvora u sklopu intrakranijalne venske hipertenzije. Novija istraživanja ispituju ulogu proinflammatoryh citokina, adipokina, vitamina A, polnih hormona i drugih endokrinih, pa čak i genetskih faktora. [28] Distribucija masnog tkiva kod osoba sa IIH, poput distribucije kod drugih metaboličkih bolesti, je dominantno centripetalna, te je povezana sa porastom intratorakalnog i posledično intrakranijalnog pritiska. Pored toga, pokazana je disfunkcija masnog tkiva kod osoba sa IIH, uključujući transkripcionu i metaboličku predodređenost za lipogenezu i dobitanje na težini, a definisan je i jedinstveni fenotip hormonskog poremećaja sa viškom androgena, koji promovise sekreciju cerebrospinalne tečnosti. [29]

Sa druge strane, nekadašnje hipoteze o smanjenoj produkciji ili povećanoj apsorpciji CST potisnute su novijim dokazima o curenju likvora kao ključnom mehanizmu koji dovodi do snižavanja IKP kod SIH. [26] Tipično ispoljavanje bolesti moguće je čak i u odsustvu verifikovane intrakranijalne hipotenzije, pa se pretpostavlja da hipovolemija CST ima veći patofiziološki značaj od sniženog pritiska likvora. Vrednosti od 60mm CST ili niže mere se lum-

balnom punkcijom tek kod svakog trećeg pacijenta sa potvrđenom dijagnozom SIH, dok je kod jedne petine pritisak čak veći od 120mm. [18] U uslovima curenja likvora, pri uspravnom položaju dolazi do većeg pomaka CST-a u spinalni prostor nego kod zdravih osoba, što rezultira značajnim padom pritiska intrakranijalno, spuštanjem mozga i posledičnim kliničkim simptomima. [30] Spontano isticanje likvora kod SIH najčešće se lokalizuje u regiji cervikotorakalnog prelaza i duž torakalne kičme, a u retkim slučajevima moguće je i na više mesta istovremeno. [31] Još uvek nije u potpunosti razjašnjen razlog naizgled spontanog curenja likvora kod SIH. Neke od pretpostavki su da minorni traumatski događaji poput trivijalnog porasta IKP tokom kašljanja, vežbanja ili koitusa, uz genetsku predispoziciju, povećavaju šansu za nastanak spontane rupture dure, a ovakav precipitirajući događaj referiše svaki treći oboleli. [27]

### Klinička prezentacija IIH i SIH

Glavobolja dominira kliničkom slikom i prisutna je kod oko 90% osoba sa IIH [20] i 97% onih sa SIH. [32] Glavobolja je osnovni razlog obraćanja lekaru i najvažniji faktor koji narušava kvalitet života obolelih od ovih bolesti. Osnovni mehanizam glavobolje koja nastaje usled nekompenzovanih promena IKP-a isti je za hipertenziju i hipotenziju; glavobolja se izaziva trakcijom bolno senzitivnih struktura, uključujući intrakranijalne velike krvne sudove i intrakranijalne delove trigeminalnih, glosfaringealnih, vagusnih nerava i gornje cervikalne korenove. [3]

Glavobolja kod IIH nije specifična i njene osobine nisu deo dijagnostičkih kriterijuma za glavobolju koja se pripisuje IIH u aktuelnom, trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (MKG). [33] Literaturni

podaci sugerišu da pacijenti obično opisuju frontalnu ili retroorbitalnu ili difuznu glavobolju, sa pulsirajućim ili stežućim karakteristikama, povezanom sa mučninom i povremenim povraćanjem; glavobolja može da ima karakteristike migrene u do 70% slučajeva. [34] Bol se pretežno javlja ujutru ili nakon dužeg ležanja, pogoršava se Valsalva manevrom, slabo reaguje na analgetsku terapiju, pa trećina pacijenata prekomerno upotrebljava analgetike. Intenzitet bola je umereno do jak, i ne korelira sa vrednostima IKP-a. Zapravo, od 40 do 60% pacijenata zaostaje sa hroničnom glavoboljom uprkos normalizaciji IKP-a nakon lečenja. [35,36]

Pored glavobolje, u literaturi je opisano obilje drugih simptoma IIH, od kojih dominiraju vizuelni simptomi poput tranzitornih vizuelnih opskuracija, duplih slika, snižene oštine vida, ispada u vidnom polju, a pacijenti prijavljuju dodatno vrtoglavice, bolove u vratu i lumbalnoj kičmi. [20] Duple slike usled lezije *n. abducensa* ima 18% obolelih, dok su kognitivne smetnje poput oštećenja egzekutivnih funkcija prisutne kod 20%, i takođe često zaostaju čak i nakon adekvatnog lečenja i normalizacije IKP. [37] Pulsatilni tinitus ili šum u ušima u ritmu otkucaja srca prijavljuje preko 50% obolelih, obično u ležećem položaju. Pretpostavlja se da ga u uslovima povišenog IKP izaziva turbulentan protok krvi kroz transverzalne venske sinuse. Ipak, nijedan od ovih simptoma nije dovoljno specifičan niti pomaže u postavljanju dijagnoze IIH. [38]

Tipična klinička prezentacija SIH je ortostatiska glavobolja, koja kod preko 90% obolelih nastaje ili se pogoršava u uspravnom položaju, a značajno se ublažava ili nestaje nakon 15 minuta ležanja, mada vremenski okvir nije precizno definisan i može da varira od par sekundi do dva sata. [32] Iz tog razloga, SIH treba uvek uzeti u obzir kod



pacijenta sa glavoboljom „druge polovine dana“. [39] Tokom vremena, glavobolja gubi svoj ortostatski kvalitet, pa je važno ustanoviti karakteristike glavobolje na samom početku bolesti, jer u kasnijim fazama nalikuju hroničnim primarnim glavoboljama. Glavobolja kod SIH obično nastaje i pogoršava se postepeno, bilateralna je, potiljačne ili čeonke lokalizacije, a intenzitet varira od blage do jake. Neki pacijenti prijavljuju tipične migrenske fenomene poput mučnine, foto- i fonofobije. Slično kao i kod IIH, ukočenost vrata, hipoakuzija, zujanje u ušima, vrtoglavica i duple slike opisuju se udruženo sa glavoboljom. Klinički znaci lezije abducensa, okulomotornog i trohlearnog nerva, se objašnjavaju trakcijom i kompresijom živaca zbog niskog volumena CST. Kognitivni i bihevioralni problemi, poremećaj stanja svesti, kao i spinalni simptomi i znaci poput cervikalne radikulopatije i mijelopatije, takođe se navode u literaturi. [27]

### Dijagnostikovanje IIH i SIH

Kardinalni znak IIH je edem papile optičkih živaca, pa je fundoskopija od suštinskog značaja za postavljanje dijagnoze ove bolesti. [13] Iako se tipično nalazi bilateralno, edem je kod 3,6–10% obolelih unilateralan, ili veoma retko odsutan. [40,41] Detaljniji oftalmološki pregled, uključujući određivanje precizne oštine vida i pregled vidnog polja, preporučuje se kod svih pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IIH, a za kvantifikaciju i dalje praćenje papiloedema predlaže se i optička koherentna tomografija. Ultrazvučni pregled oka takođe može biti koristan za razlikovanje druzi i edema papile. [42] Koliki je dijagnostički značaj edema PNO govori nam i to da, ukoliko edem nije prisutan, postavljanje dijagnoze IIH je veoma diskutabilno i moguće jedino ukoliko pacijent ima unilateralnu ili bilateralnu leziju *n. abducensa*, uz to da su svi ostali dijagnostički kriterijumi zadovo-

ljeni (Tabela 2). [43]

Najvažnija uloga neuroimidžinga u postavljanju dijagnoze IIH je da se isključi postojanje intrakranijalne ekspanzivne lezije i cerebralne venske tromboze. Preporučuje se snimanje magnetnom rezonancom (MR) endokranijuma sa kontrastom, uz MR venografiju ili alternativno snimanje kompjuterizovanom tomografijom. Tromboza venskih sinusa je veliki klinički imitator IIH, jer se čak kod svakog trećeg obolelog može manifestovati izolovanim simptomima i znacima povišenog IKP. [44] Iako venska tromboza isključuje postavljanje dijagnoze IIH, bilateralna stenoza transverzalnih sinusa jedan je od neuroradioloških znakova koji upravo govore u prilog dijagnozi IIH, jer je u više studija MR venografijom uočena kod gotovo 90% ispitanika sa IIH, i kod svega 1,8% osoba sa normalnim IKP. [45,46] Ostali neuroradiološki nalazi konzistentni sa IIH mogu sugerisati verovatnu dijagnozu, ali nisu dovoljni za postavljanje definitivne dijagnoze IIH u slučaju da izostane edem papile (Tabela 2). [43]

Za postavljanje dijagnoze SIH, neuroimidžing je od ključne važnosti i treba ga sprovesti prioritarno. MR endokranijuma sa kontrastom se preporučuje kao osnovna dijagnostička procedura kod svih pacijenata sa sumnjom na SIH. [39] Nalazi koji govore u prilog intrakranijalne hipotenzije su difuzno pahimeningealno prebojavanje, subduralne tečne kolekcije (higromi), distenzija venskih sudova (dominantno transverzalnog sinusa) i hiperemija ili uvećanje hipofize. [32] Ove promene su direktan rezultat hipovolemije CST, sa kompenzatornim povećanjem intrakranijalnog volumena krvi. [4] Takođe, zbog curenja CST može se uočiti i nishodno pomeranje moždanih struktura sa zaravnjenjem ventralnog dela ponsa, redukcijom pontomezencefaličnog

Tabela 2 – Dijagnostički kriterijumi za *pseudotumor cerebri* sindrom (PTCS)

1. Zahteva se za dijagnozu PTCS <sup>a</sup>
A. Edem papile optičkog živca
B. Normalan neurološki nalaz osim abnormalnosti kranijalnih živaca
C. Neuroimidžing: normalan nalaz moždanog parenhima bez znakova hidrocefalusa, strukturalnih i <i>mass</i> lezija, bez patološkog prebojavanja meninga MR pregledom sa i bez gadolinijuma kod tipičnih pacijenata (ženskog pola i gojaznih); kod ostalih, pored normalnog nalaza MR sa i bez gadolinijuma, potreban je i normalan nalaz MR venografije; ukoliko je MR pregled nedostupan ili kontraindikovano, koristiti CT sa kontrastom.
D. Normalan citobiohemijski sastav CST
E. Povišen pritisak otvaranja CST izmeren pravilno izvedenom lumbalnom punkcijom ( $\geq 250$ mm kod odraslih i $\geq 280$ mm kod dece, tj. 250 mm ukoliko dete nije sedirano i gojazno)
2. Dijagnoza PTCS bez edema papile optičkog živca
U odsustvu edema papile dijagnoza PTCS se može postaviti ukoliko su zadovoljeni kriterijumi B–E, a pacijent još dodatno ima unilateralnu ili bilateralnu leziju abducensa. Ukoliko nema ni edema papile ni lezije abducensa, a kriterijumi B–E su zadovoljeni, dijagnoza PTCS se može sugerisati, ali ne i postaviti, samo ukoliko su još 3 od navedena neuroradiološka kriterijuma zadovoljena:
i. prazna sela turcika,
ii. zaravnjenje zadnjeg pola sklere,
iii. distenzija perioptičkog subarahnoidalnog prostora sa ili bez tortuoznosti optičkog živca,
iv. stenoza transverzalnih cerebralnih venskih sinusa.

<sup>a</sup>Dijagnoza je definitivna ukoliko su zadovoljeni svi kriterijumi A–E. Dijagnoza se smatra verovatnom ukoliko su ispunjeni kriterijumi A–D, ali je izmereni pritisak likvora niži od potrebnog za definitivnu dijagnozu.

MR – magnetna rezonanca, CT – kompjuterizovana tomografija, CST – cerebrospinalna tečnost.

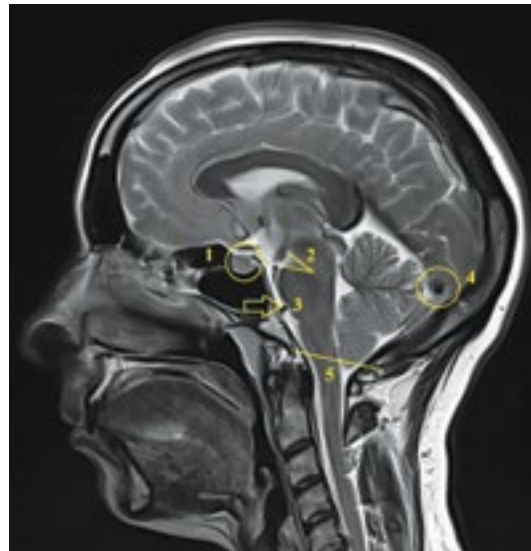
Preuzeto i adaptirano prema: *Friedman DL., et al., 2013.* [43]

ugla i pontomamilarne distance, sužavanjem ugla između vene Galene i pravog sinusa, spuštanjem tonzila i pretpranošću zadnje lobanjske jame (Slike 2–4). [27,39] Kod oko 20% pacijenata se SIH se ne uočavaju abnormalnosti na MR endokranijuma, pa je u tim slučajevima u dijagnostičke svrhe potreban spinalni imidžing za detekciju mesta curenja likvora. Shodno preporukama multidisciplinarnе ekspertske grupe za dijagnostiku i lečenje SIH, snimanje MR celog kičmenog stuba nije neophodno za dijagnozu i verovatno neće locirati mesto curenja CST, ali može biti korisno pre planiranja eventualne dalje mijelografske procedure. [39] CT mijelografija sa intratekalnim ubrizgavanjem jednog

kontrasta je zlatni standard, jer omogućava preciznu vizualizaciju mesta ekstravazacije duž celog kičmenog stuba, a ujedno i direktno merenje pritiska CST. [27] Negativna strana procedure su invazivnost i izlaganje radijaciji, tako da se kod mnogih pacijenata ipak prvo sprovodi MR pregled, koji konvencionalnim tehnikama otkriva samo indirektnе znake isticanja likvora, poput spinalne epiduralne likvorske kolekcije ili distenzije epiduralnih vena. Cisternografija uz aplikaciju radioizotopa se takođe može primeniti u slučaju nekonkluzivnih nalaza, ali se ne preporučuje rutinski. [39]

Merenje pritiska CST od najmanje 250 mm H<sub>2</sub>O je neophodan kriterijum za dijagnos-

Slika 2 – Neuroradiološki znaci intrakranijalne hipotenzije

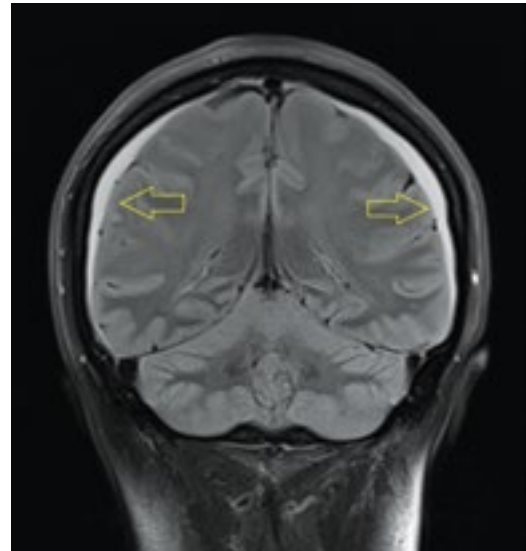


1. Uvećana hipofiza
2. Redukovan pontomezence falični ugao i pontomamilarna distanca
3. Aplatirana ventralna površina ponsa i redukovan promer prepontine cisterne
4. Naglašen transverzalni venski sinus
5. Granična descenzija cerebelarnih tonzila

Slika 3 – Neuroradiološki znak intrakranijalne hipotenzije – difuzno prebojavanje meningealnih ovojnica kontrastnim sredstvom



Slika 4 – Neuroradiološki znak intrakranijalne hipotenzije – bilateralni subduralni higromi



tikovanje IIH. [43] Ipak, treba imati u vidu da ovakvim merenjem dobijamo samo trenutnu vrednost, koja ne mora uvek da odražava dnevne varijacije IKP. Monitoring IKP u trajanju od 24h je mnogo precizniji, ali i invazivniji, te manje primenljiv kod većine pacijenata sa sumnjom na IIH. Ukoliko izmerene vrednosti pritiska ne potvrđuju čvrstu kliničku sumnju da se radi o IIH ili je vrednost IKP marginalno povišena kod pacijenata sa atipičnom kliničkom slikom, preporučuje se ponovljena LP sa merenjem pritiska likvora. [42]

Sasvim suprotno, LP radi merenja pritiska likvora se ne preporučuje kod bolesnika sa jasnom kliničkom sumnjom na SIH i pozitivnim nalazom na neuroimidžingu, s obzirom na nisku senzitivnost pritiska likvora za detekciju SIH. Za sada nema dovoljno dokaza da li intraparenhimsko praćenje IKP ima ulogu u dijagnostikovanju SIH, pa takođe nije preporučeno kao deo standardne kliničke procedure u aktuelnim smernicama. [30]

### Lečenje i prognoza IIH i SIH

Terapijske strategije kod osoba sa IIH usmerene su ka snižavanju IKP sa ciljem očuvanja vida, ublažavanja glavobolje i drugih simptoma. Izbor terapije u najvećoj meri je određen stepenom afekcije vidne funkcije i progresije bolesti, a terapijske mere obuhvataju dijetu sa modifikacijom stila života, primenu lekova, hirurške i endovaskularne procedure. [42]

Gubitak telesne mase smatra se za sada jedinom terapijskom strategijom koja modifikuje tok bolesti, uz obilje dokaza koji potkrepljuju pozitivne efekte mršavljenja na redukciju IKP, edema papile i glavobolje. [47-49] U randomizovanom kliničkom ispitivanju, barijatrijska hirurgija je bila superiornija u smanjenju intrakranijalnog pritiska u odnosu na dijetetske intervencije kod izrazito gojaznih pacijentkinja sa IIH (BMI $\geq$ 35), sa tendencijom daljeg poboljšanja tokom dvogodišnjeg praćenja. [49]

Acetazolamid, snažan inhibitor ugljene anhidraze koji na nivou horoidnog pleksusa smanjuje sekreciju CST, ispitan je u multicentričnoj randomizovanoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 165 bolesnika sa IIH. [50] Rezultati studije su potvrdili skroman, ali ipak signifikantan oporavak vidne funkcije u dozi do 4g dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem vida, ali nisu pokazani pozitivni efekti acetazolamida na onesposobljenost usled glavobolje. Neželjeni efekti leka su česti u vidu zamora, mučnine, povraćanja, dijareje i akroparestezije a pacijenti ih bolje tolerišu uz dodatak kalijuma *per os*. [51]

Alternativa acetazolamidu je topiramata, sa svojim kombinovanim efektom inhibicije ugljene anhidraze, redukcije telesne mase i profilaktičkim delovanjem na migrenske glavobolje. [52] U kombinaciji sa acetazola-

midom ili kao monoterapija, dugi niz godina se koristi furosemid u dozi od 20 do 40 mg. [53]

Preporuka eksperata je da se hronična glavobolja kod IIH leči prema fenotipu, a po principima profilaktičkog lečenja analognih primarnih glavobolja, uz obustavu analgetске terapije ukoliko se ona prekomerno upotrebljava. [42,51]

Aktuelna istraživanja IIH su usmerena ka novim terapijskim ciljevima. *Glucagon-like* peptid-1 (GLP-1) je crevni peptid koji utiče na regulaciju sekrecije insulina i apetita, a agonisti GLP-1 receptora su lekovi koji se primenjuju u terapiji dijabetesa i gojaznosti. GLP-1 receptor je eksprimiran u humanom horoidnom pleksusu, *in vitro* studije su pokazale da *exendin-4*, agonista GLP-1 receptora, smanjuje sekreciju CST, dok je kod eksperimentalnih životinja postignuta redukcija IKP za skoro 50%. [54] Nedavno je publikovana faza 2 dvostruko slepog kliničkog ispitivanja, sa eksenatidom vs. placebo, koja je otkrila značajno niži IKP u grupi sa eksenatidom, bez ozbiljnih neželjenih reakcija. [55] Inhibitori 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1 (11 $\beta$ -HSD1) razvijeni su za lečenje gojaznosti i metaboličkog sindroma, a u toku je druga faza kliničkog istraživanja kako bi se procenila sposobnost leka da smanji lučenje CST-a i, samim tim, IKP. [56]

Hirurško lečenje IIH se razmatra kod pacijenata sa brzo progresivnim slabljenjem vida, kao i kod onih kod kojih se simptomi pogoršavaju uprkos primeni lekova. Procedure poput fenestracije omotača optičkog živca, implantacije lumbopritonealnog šanta (LPŠ), ventrikuloperitonealnog šanta (VPŠ) ili endovaskularne ugradnje stenta u transverzalne venske sinuse daju sličan pozitivan rezultat vezano za oporavak vid-

ne oštine i rezoluciju edema papile, dok je tek skroman oporavak glavobolje dobio endovaskularnim plasiranjem stenta i ugradnjom šanta. [57] S obzirom da nema čvrstih preporuka, izbor vrste hirurškog tretmana ostaje kontroverzan i često zavisi od dostupnosti i iskustva u svakom centru.

IIH se ne povezuje direktno sa određenim rizikom od smrtnosti, iako je povećana smrtnost povezana sa hirurškim intervencijama, endovaskularnim stentingom i morbidnom gojaznošću. Morbiditet IIH je uglavnom povezan sa perzistentnom glavoboljom i uticajem edema papile optičkih nerava na vidnu funkciju. [58] Oštećenje vida koje se može otkriti kod gotovo 90% pacijenata na početku bolesti često je bar delimično reverzibilno, dok težak ili trajni gubitak vida zaostaje kod manje od 10% pacijenata. [35] Stoga, za mnoge pacijente, IIH odgovara svom starom imenu BIH, kao benigna bolest koja ne utiče ozbiljno na dugoročnu prognozu vidne funkcije. Tok bolesti može biti prolongiran uprkos lečenju, dok se u studijama dugoročnog praćenja opisuju i relapsi kod 15–61% pacijenata. [59,60] Glavobolja je glavni faktor koji doprinosi narušavanju kvaliteta života osoba sa IIH. [61]

U nedostatku dokaza iz randomizovanih kontrolisanih studija, lečenje SIH se bazira na kliničkim opservacijama i mišljenju eksperata. [39] Rano prepoznavanje je veoma važno za planiranje i uspešnost terapijskih postupaka.

Zbog ortostatske glavobolje svim pacijentima se na početku savetuje odmor u krevetu i adekvatna hidracija, uz primenu elastične abdominalne kompresije i analgetika ukoliko je potrebno. Bez čvrstih dokaza o efikasnosti koriste se kofein, teofilin, aminofilin, kortikosteroidi, od kojih je za

kofein dokazano da povećava produkciju CST na animalnom modelu, a kod osoba sa postpunkcionom glavoboljom, poput aminofilina, tranzitorno umanjuje intenzitet bola. [62,63] Konzervativni tretman dovodi do remisije simptoma kod 15–30% obolelih, a moguće su i spontane remisije. [64]

Eksperti preporučuju konzervativne metode najduže do 14 dana, a ukoliko je potrebno dalje lečenje, terapija izbora je epiduralna krvna zakrpa. [30] Tokom ove procedure 20–40ml autologe krvi se ubrizgava u epiduralni prostor u lumbalnoj regiji, sa idejom da se prekine spontano isticanje likvora direktnom kompresijom na duralnu vreću, a potom i da se naknadno stimuliše fibroza na mestu oštećenja dure produktima krvi. Administracija autologe krvi treba da prestane kada pacijent oseti bol/pritisk u leđima, glavobolju ili radikularne simptome koje više ne može da toleriše, a makom intervencije savetuje se ležanje naredna 2–24 sata. [39] Proceduru je moguće izvesti i kod pacijenata kod kojih nije poznato tačno mesto isticanja likvora, sa uspešnošću od 30 do 50% u prvom pokušaju [27], a neefikasnom se smatra ako simptomi ne prestanu u periodu 24–48 sati nakon primene. [65] Ako je to slučaj, preporučuje se ponavljanje jednom ili više puta u intervalima od sedam dana, a neki autori sugerišu i postavljanje pacijenta nakon injekcije krvi u Trandelenburgov položaj radi lakše distribucije krvi u torakalnu regiju; za to vreme je razumno aktivno tražiti lokaciju curenja CST. Ciljana epiduralna krvna zakrpa sprovodi se na mestu curenja likvora uz CT navođenje, a slično se umesto krvi može aplikovati i fibrinski lepak, s tim da su opisane anafilaktičke reakcije na lepak. [66,67] Za terapijski rezistentne pacijente, kao i one kod kojih kalcifikovani disk ili osteofit uzrokuju defekt na duri, jedna od opcija je hirurško lečenje sa direktnim zatvaranjem rascepa. [30]

Tabela 3 – Uporedni prikaz najvažnijih karakteristika IIH i SIH

	<b>Idiopatska intrakranijalna hipertenzija (IIH)</b>	<b>Spontana intrakranijalna hipotenzija (SIH)</b>
<b>Definicija</b>	Povišen intrakranijalni pritisak (IKP) bez identifikovanog uzroka	Smanjen volumen cerebrospinalne tečnosti (CST) zbog spontanog curenja
<b>Epidemiologija</b>	Češća kod gojaznih žena reproduktivnog doba	Pogađa i muškarce i žene, obično srednjeg uzrasta
<b>Simptomi</b>	- <b>Glavobolja:</b> često jača ujutru, posle ležanja, <b>mučnina</b> - <b>zamagljen vid, duple slike, vizuelne opskuracije</b> - <b>pulsatilni tinitus</b> - <b>bol u vratu</b>	- <b>Ortostatska glavobolja:</b> pogoršava se pri stajanju, poboljšava ležanjem, jača u drugoj polovini dana - <b>mučnina, bol u vratu, tinitus, osetljivost na svetlost ili zvuk, duple slike</b>
<b>Povezani faktori</b>	- Gojaznost - Ženski pol - Lekov	- Minorna trauma - Poremećaji vezivnog tkiva
<b>Dijagnostički testovi</b>	- <b>Fundoskopski pregled:</b> edem papile - <b>MR glave/MRV:</b> Isključivanje drugih uzroka - <b>Lumbalna punkcija:</b> povišen pritisak likvora	- <b>MR glave sa kontrastom/MR kičmenog stuba:</b> znaci hipovolemije CST/indirektni znaci curenja CST - <b>CT mielografija:</b> lokalizacija curenja - <b>Lumbalna punkcija:</b> nizak ili normalan pritisak likvora
<b>Terapija</b>	- <b>Redukcija telesne mase</b> (modifikuje tok bolesti) - <b>Acetazolamid</b> - <b>Fenestracija ovojnice optičkog nerva</b> - <b>LP/VP šant</b> (u težim slučajevima)	- <b>Mirovanje u krevetu</b> - <b>Epiduralna krvna zakrpa:</b> zatvara curenje CST - <b>Kofein:</b> povećava produkciju CST - <b>Hirurška Intervencija</b> (refraktorni slučajevi)
<b>Prognoza</b>	Promenljiva; neki pacijenti ulaze u remisiju bez sekvela, dok drugi zahtevaju kontinuirano praćenje i lečenje	Povoljna prognoza uz odgovarajući tretman; mogući recidivi
<b>Napomena</b>	IIH se karakteriše povišenim IKP, dok SIH nastaje zbog niskog volumena CST	Iako su klinički slični, razlikovanje ova dva entiteta je ključno za dalje lečenje

Kod pacijenata sa SIH koji ne reaguju na uobičajne terapijske postupke, važno je uočiti eventualno postojanje komorbidne primarne glavobolje i lečiti ih prema fenotipu, kao i razmotriti i upozoriti pacijente na rizik od glavobolje prekomerne upotrebe anal-

getika. U profilaksi komorbidne primarne glavobolje trebalo bi koristiti sa oprezom lekove koji potencijalno snižavaju pritisak CST, poput topiramata i indometacina, kao i migrenske profilaktike koji snižavaju krvni pritisak, poput kandesartana i beta bloka-

tora, jer mogu pogoršati posturalne simptome SIH. [39]

Komplikacije SIH mogu se ispoljiti u vidu razvoja subduralnih hematoma, koji se uočavaju kod 20–25% pacijenata, češće kod starijih, i nastaju usled istezanja i posledične rupture *bridging* vena. [27] Ukoliko su mali, leče se konzervativno, merama usmerenim na zaustavljanje curenja CST, i retko kada zahtevaju hirurško lečenje. Ipak, hronično, niskogradno krvarenje usled isticanja likvora posebno lokalizovanog u ventralnom delu kičmenog kanala povezuje se sa superficijalnom siderozom, kao retkom komplikacijom SIH. [39] Retka komplikacija SIH je i cerebralna venska tromboza. Pretpostavljeni mehanizam nastanka je usporavanje protoka krvi u dilatiranim venskim sudovima. [68]

Za većinu pacijenata sa SIH prognoza je generalno povoljna, međutim, recidiv je moguć, sa ekstrasvazacijom CST na istom ili drugom mestu, kod 10% obolelih, naročito kod predisponiranih osoba sa bolestima vezivnog tkiva. [26]

Kratak rezime u vidu uporednog prikaza najvažnijih karakteristika IIH i SIH predstavljen je u Tabeli 3.

## Zaključak

Koncept intrakranijalne hipo- i hipertenzije, iako poznat duže od dva veka, još uvek se razvija. Razumevanje dinamike CST, kao i tehnološki napredak u merenju IKP, omogućio je preciznije dijagnostikovanje i efikasnije lečenje različitih stanja povezanih sa poremećajima IKP. Ipak, potrebna su dalja istraživanja usmerena na ređe, primarne poremećaje IKP, sa ciljem poboljšanja kliničkih ishoda kod osoba sa IIH i SIH.

## Literatura

1. N. N. Rabelo et al., "The historic evolution of intracranial pressure and cerebrospinal fluid pulse pressure concepts: Two centuries of challenges," *Surg. Neurol. Int.*, vol. 12, 2021.
2. Ropper, Allan H., Samuels, Martin A., Klein, Joshua P. Adams and Victor's principles of neurology. 12th New York: McGraw Hill Education, 2023.
3. A. Ducros and V. Biousse, "Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure," *Lancet Neurol.*, 2015;14 (6):655–668.
4. B. Mokri, "The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion," *Neurology*, 2001;56(12):1746–1748.
5. A. Sonig, F. Jumah, B. Raju, N. V. Patel, G. Gupta, and A. Nanda, "The Historical Evolution of Intracranial Pressure Monitoring," *World Neurosurgery*, 2020; vol. 138.
6. J. M. S. Pearce, "Queckenstedt's manoeuvre," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2006;77 (6).
7. J. Guillaume, p. Janny, "Manométrie intracranienne continue; intérêt de la," *Rev. Neurol. (Paris)*, 1951;84 (2).
8. N. Lundberg, "Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice," *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 1960;36(149).
9. K. B. Evensen and P. K. Eide, "Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: limitations and avenues for improvement," *Fluids Barriers CNS*, 2020;1–33.
10. N. H. Norager, M. H. Olsen, S. H. Pedersen, C. S. Riedel, M. Czosnyka, and M. Juhler, "Reference values for intracranial pressure and lumbar cerebrospinal fluid pressure: a systematic review," *Fluids Barriers CNS*, 2021; 18(1).
11. M. Andresen, A. Hadi, and M. Juhler, "Evaluation of intracranial pressure in different body postures and disease entities," *Acta Neurochir. Suppl.*, May 2016;122:45–47.
12. M. Andresen, A. Hadi, L. G. Petersen, and M. Juhler, "Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects," *Acta Neurochir. (Wien)*, Oct. 2015; 157(1):109–113.
13. R. H. Jensen, A. Radojicic, and H. Yri, "The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2016; 9(4).
14. K. A. Markey et al., "A practical approach to, diagnosis, assessment and management of idiopathic intracranial hypertension," *Pract. Neurol.*, vol. 14, no. 6, pp. 380–390, 2014.
15. L. D. Watkins, "Raised Intracranial Pressure," *Clin. Neurol. Third Ed.*, 2003;362–382.
16. A. Minagar and G. W. Lewis, "Dr Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922): Clinical Neurologist of Kiel," *J. Med. Biogr.*, 2001;9(1).
17. J. Foley, "Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus," *Brain*, 1955; 78(1): 1–41.
18. J. Hoffmann, "Impaired cerebrospinal fluid pressure," in *Handbook of Clinical Neurology*, 2017; 146.
19. K. Radhakrishnan, A. K. Thacker, N. H. Bohlega, J. C. Maloo, and S. E. Gerryo, "Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: a prospective and case-control study," *J. Neurol. Sci.*, May 1993;116(1):18–28.
20. M. Wall et al., "HHS Public Access," 2015; 71(6): 693–701.
21. D. I. Friedman et al., "The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial," *J. Neuro-Ophthalmology*, Jun. 2014; 34(2): 107–117.
22. A. Kesler and A. Fattal-Valevski, "Idiopathic Intracranial Hypertension in the Pediatric Population," *J. Child Neurol.*, Oct. 2002;17(10):745–748.
23. A. Kesler, Y. Goldhammer, and N. Gadoth, "Do men with pseudomotor cerebri share the same characteristics as women? A retrospective review of 141 cases," *J. Neuroophthalmol.*, Mar. 2001; 21(1): 15–7.
24. W. I. Schievink, M. M. Maya, F. G. Moser, P. Simon, and M. Nuño, "Incidence of spontaneous intracranial hypotension in a community: Beverly Hills, California, 2006–2020," *Cephalalgia*, 2022; 42(4–5).
25. W. I. Schievink, M. M. Maya, F. Moser, J. Tourje, and S. Torbati, "Frequency of spontaneous intracranial hypotension in the emergency department," *J. Headache Pain*, 2007;8(6).

26. W. I. Schievink, "Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension," *JAMA*, 2006; 295(19).
27. M. S. Robbins and S. J. Wang, "Spontaneous Intracranial Hypotension," *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, 2021;27(3):746–766.
28. M. T. M. Wang, M. T. Bhatti, and H. V. Danesh-Meyer, "Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management," *Journal of Clinical Neuroscience*, 2022; 95.
29. A. Yiangou, S. P. Mollan, and A. J. Sinclair, "Idiopathic intracranial hypertension: a step change in understanding the disease mechanisms," *Nature Reviews Neurology*, 2023;19 (12).
30. D. Mehta, S. Cheema, I. Davagnanam, and M. Matharu, "Diagnosis and treatment evaluation in patients with spontaneous intracranial hypotension," *Frontiers in Neurology*, 2023; 14.
31. W. I. Schievink, M. M. Maya, S. Jean-Pierre, M. Nuño, R. S. Prasad, and F. G. Moser, "A classification system of spontaneous spinal CSF leaks," *Neurology*, no. 7, 2016: 87.
32. L. D'Antona et al., "Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Neurol.*, 2021; 78(3).
33. "Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," *Cephalalgia*, Jan. 2018; 38(1): 1–211.
34. D. I. Friedman et al., "Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: Findings From the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial," *Headache*, vol. 57, no. 8, pp. 1195–1205, 2017.
35. M. Wall and D. George, "Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients," *Brain*, vol. 114 ( Pt 1A), pp. 155–80, Feb. 1991.
36. H. M. Yri, M. Wegener, B. Sander, and R. Jensen, "Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study," *J. Neurol.*, vol. 259, no. 5, pp. 886–894, May 2012.
37. H. M. Yri, B. Fagerlund, H. B. Forchhammer, and R. H. Jensen, "Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: A prospective case-control study," *BMJ Open*, vol. 4, no. 4, 2014.
38. A. Radojicic, V. Vukovic-Cvetkovic, T. Pekmezovic, G. Trajkovic, J. Zidverc-Trajkovic, and R. H. Jensen, "Predictive role of presenting symptoms and clinical findings in idiopathic intracranial hypertension," *J. Neurol. Sci.*, vol. 399, pp. 89–93, Apr. 2019.
39. S. Cheema et al., "Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 94, no. 10, 2023.
40. M. Wall and W. N. White, "Asymptomatic papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Jan. 1998;39(1):134–42.
41. K. B. Digre, B. K. Nakamoto, J. E. A. Warner, W. J. Langeberg, S. K. Baggaley, and B. J. Katz, "A Comparison of Idiopathic Intracranial Hypertension With and Without Papilledema," *Headache J. Head Face Pain*, Feb. 2009; 49(2):185–193.
42. J. Hoffmann, S. P. Mollan, K. Paemeleire, C. Lampl, R. H. Jensen, and A. J. Sinclair, "European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension," *J. Headache Pain*, 2018; 19(1).
43. D. I. Friedman, G. T. Liu, and K. B. Digre, "Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children," *Neurology*, 2013; 81(13) 1159–1165.
44. V. Biousse, A. Ameri, and M. G. Bousser, "Isolated intracranial hypotension as the only sign of cerebral venous thrombosis," *Neurology*, Oct. 1999; 53(7):1537–42.
45. F. Fera et al., "Comparison of different MR venography techniques for detecting transverse sinus stenosis in idiopathic intracranial hypertension," *J. Neurol.*, Sep. 2005; 252(9): 1021–5.
46. L. P. Kelly et al., "Does bilateral transverse cerebral venous sinus stenosis exist in patients without increased intracranial pressure?" *Clin. Neurol. Neurosurg.*, Aug. 2013; 115(8): 1215–9.
47. A. K. Ball et al., "A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension," *J. Neurol.*, May 2011;

- 258(5): 874–81.
48. A. J. Sinclair et al., "Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: Prospective cohort study," *BMJ*, 2010; 341, no. 7764, p. 138.
49. S. P. Mollan et al., "Effectiveness of Bariatric Surgery vs Community Weight Management Intervention for the Treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Neurol.*, 2021; 78(6).
50. M. Wall et al., "Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss," *JAMA*, Apr. 2014; 311 (16): 1641.
51. S. P. Mollan et al., "Idiopathic intracranial hypertension: Consensus guidelines on management," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2018; 89(10): 1088–1100.
52. N. Celebisoy, F. Gökçay, H. Sirin, and O. Akyürekli, "Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study," *Acta Neurol. Scand.*, Nov. 2007; 116(5): 322–7.
53. K. D. McCarthy and D. J. Reed, "The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroid plexus carbonic anhydrase activity," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Apr. 1974; 189(1):194–201.
54. H. F. Botfield et al., "A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus," *Sci. Transl. Med.*, Aug. 2017; 9(404), eaan0972.
55. J. L. Mitchell et al., "The effect of GLP-1RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial," *Brain*, 2023; 146(5).
56. J. L. Mitchell, S. P. Mollan, V. Vijay, and A. J. Sinclair, "Novel advances in monitoring and therapeutic approaches in idiopathic intracranial hypertension," *Current Opinion in Neurology*, 2019; 32(3).
57. L. T. Lai, H. V. Danesh-Meyer, and A. H. Kaye, "Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension," *J. Clin. Neurosci.*, Oct. 2014; 21(10): 1670–8.
58. V. Giuseffi, M. Wall, P. Z. Siegel, and P. B. Rojas, "Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study," *Neurology*, Feb. 1991; 41 ( Pt 1): 239–44.
59. H. Stiebel-Kalish, I. Serov, R. Sella, G. Chodick, and M. Snir, "Childhood overweight or obesity increases the risk of IIH recurrence fivefold," *Int. J. Obes.*, Nov. 2014; 38(11): 1475–1477.
60. A. Kesler, A. Hadayer, Y. Goldhammer, Y. Almog, and A. D. Korczyn, "Idiopathic intracranial hypertension: risk of recurrences," *Neurology*, Nov. 2004; 63(9): 1737–9.
61. K. B. Digre et al., "Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results," *Neurology*, Jun. 2015; 84(24): 2449–56.
62. W. R. Camann, R. S. Murray, P. S. Mushlin, and D. H. Lambert, "Effects of oral caffeine on postural headache. A double-blind, placebo-controlled trial," *Anesth. Analg.*, 1990; 70(2).
63. C. Wu et al., "Aminophylline for treatment of postural headache: A randomized clinical trial," *Neurology*, vol. 90, no. 17, 2018.
64. E. Ferrante, M. Trimboli, and F. Rubino, "Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion," *Acta Neurologica Belgica*, 2020;120(1).
65. J. Garcia-Ull et al., "Diagnosis and treatment of disorders of intracranial pressure: consensus statement of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group," *Neurol. (English Ed.)*, 2024.
66. H. Y. Shin, "Recent update on epidural blood patch," *Anesthesia and Pain Medicine*, 2022 17(1).
67. M. D. Mamlouk, P. Y. Shen, and B. C. Dahlin, "Headache response after CT-guided fibrin glue occlusion of CSF-venous fistulas," *Headache*, 2022.
68. M. Li et al., "Cerebral venous thrombosis caused by spontaneous intracranial hypotension due to spontaneous spinal cerebrospinal fluid leakage in the high cervical region: a case report," *Front. Neurol.*, 2023;14.

## PRIKAZ SLUČAJA

*Disekcija unutrašnje karotidne arterije kao moguća posledica stiloidnog sindroma*

**Autori:** Eva Antić<sup>1</sup>, Vuk Milošević<sup>1</sup>, Vesna Stokanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za neurologiju UKC Niš

<sup>2</sup> Centar za radiologiju UKC Niš



### Sažetak

**Uvod:** Stanje koje je posledica uticaja elongiranog stiloidnog nastavka na okolne strukture zove se sindrom stiloidnog nastavka, stiloidni sindrom, tj. Iglow sindrom (*Eagle syndrome*). Ovaj sindrom se u retkim slučajevima može karakterisati kompresijom i/ili disekcijom karotidne arterije i posledičnim tranzitornim ishemijskim atakom ili ishemijskim moždanim udarom.

**Prikaz slučaja:** Pacijentkinja starosti 37 godina javila se na pregled neurologa zbog višednevne, jake potiljačne glavobolje i osećaja trnjenja desne polovine lica i vrata. Izuzev registrovane semiptoze desnog kapka, neurološki nalaz je bio uredan. Urađen je CT endokranijuma sa angiografijom krvnih sudova mozga, koji je pokazao akutnu ishemijsku leziju u predelu angularnog girusa desno. Kolor-dopler sonografijom krvnih sudova vrata registrovan je filiformni protok kroz desnu unutrašnju karotidnu arteriju. Multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) karotidnih arterija utvrdila je znake disekcije ekstrakranijalnog dela desne unutrašnje karotidne arterije. Kako se radilo o tromboziranoj disekciji, nije postavljena indikacija za odgovarajućom hirurškom intervencijom, već je doneta odluka o daljem medikamentoznom tretmanu. Pacijentkinja je lečena antikoagulantnom i dvojnog antiagregacionom terapijom, što

je dovelo do rekanalizacije krvnog suda. Procenjeno je da je mogući uzrok disekcije hipertrofični stiloidni nastavak temporalne kosti, koji je evidentiran nakon 3D rekonstrukcije MSCT snimka karotidnih arterija. Od strane vaskularnog hirurga indikovana je stiloidektomija. Dalje praćenje je u toku.

**Zaključak:** U evaluaciji pacijenata sa disekcijom karotidne arterije u okviru diferencijalno-dijagnostičkog postupka treba razmotriti i mogućnost postojanja retkih uzroka, poput stiloidnog sindroma, koji se, po pravilu, teško prepoznaje.

**Ključne reči:** stiloidni nastavak, stiloidni sindrom, disekcija karotidne arterije

### Uvod

Disekcija unutrašnje karotidne arterije može nastati kao posledica traume, ili može nastati spontano (slučajevi spontane disekcije su najčešće idiopatski, ili nastaju usled postojanja bolesti vezivnog tkiva, kao što su Marfanov sindrom, Elers-Danlovov sindrom, fibromuskularna displazija i sl.). Jedan od ređih uzroka disekcije jeste trauma nastala usled kontakta unutrašnje karotidne arterije i elongiranog i/ili hipertrofičnog stiloidnog nastavka. Stanje koje je posledica uticaja elongiranog stiloidnog nastavka na okolne strukture naziva se sindromom stiloidnog

nastavka, stiloidnim sindromom, tj. Iglowim sindromom (*Eagle syndrome*). Najčešće se karakteriše orofacijalnim i cervikalnim bolom, a veoma retko kompresijom i/ili disekcijom karotidne arterije i posledičnim tranzitornim ishemijskim atakom ili ishemijskim moždanim udarom (vaskularni Iglow sindrom). [1,2]

### Prikaz bolesnika

Pacijentkinja starosti 37 godina javila se na pregled neurologa zbog višednevne, konstantne, pulsirajuće glavobolje intenziteta 9/10, lokalizovane dominantno potiljačno desno. Glavobolja je bila praćena osećajem trnjenja desne polovine lica, poglavine i desne strane vrata, koji se potencirao promenom položaja glave. U ličnoj anamnezi je dobijen podatak da pacijentkinja unazad više od 15 godina pati od glavobolja, pre svega migrenskog karaktera, da je pre godinu dana preležala COVID infekciju, sa težom kliničkom slikom, i da je zbog ubrzanog srčanog rada na redovnoj terapiji beta-blokatorom. Inicijalnim pregledom u neurološkom nalazu je registrovana samo semiptoza desnog kapka. Urađen je CT endokranijuma sa angiografijom krvnih sudova mozga, koji je pokazao akutnu ishemijsku leziju u predelu angularnog girusa desno. Kolor-dopler sonografijom krvnih sudova vrata registrovan je filiformni protok kroz desnu unutrašnju karotidnu arteriju. Multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) karotidnih arterija utvrdila je znake disekcije ekstrakranijalnog dela desne unutrašnje karotidne arterije. Nakon konzilijarnog sagledavanja od strane neurologa, interventnog radiologa i vaskularnog hirurga, s obzirom da se radilo o tromboziranoj disekciji, nije postavljena indikacija za odgovarajućom hirurškom intervencijom, već je doneta odluka o daljem konzervativnom, medikamentoznom tretmanu. Pacijentkinja je lečena antikoagulantnom i dvojnog antiagregacionom tera-

pijom. Na kontrolnom MSCT karotidnih arterija, koji je urađen mesec dana nakon početka medikamentoznog tretmana, evidentirana je spontana rekanalizacija desne unutrašnje karotidne arterije. Nakon uvida u rezultate ispitivanja, a pre svega uvidom u MSCT karotidnih arterija, procenjeno je da je mogući uzrok disekcije postojanje elongiranog (55mm) i hipertrofičnog stiloidnog nastavka temporalne kosti sa desne strane, koji je svega 1mm udaljen od desne unutrašnje karotidne arterije, te pri određenim položajima glave (dominantno pri rotaciji glave put desno, uz hiperekstenziju), može doći u kontakt sa pomenutim krvnim sudom, zbog međusobnog bliskog anatomskog odnosa. Od strane vaskularnog hirurga indikovana je stiloidektomija. Dalje praćenje je u toku.

### Diskusija

Stiloidni nastavak predstavlja koštanu izbočinu dužine najčešće oko 30mm, sa vrhom obično smeštenim između unutrašnje i spoljašnje karotidne arterije. Stanje koje je posledica uticaja izduženog stiloidnog nastavka i/ili kalcifikovanog stilohioidnog ligamenta na okolne strukture označava se kao stiloidni sindrom, tj. Iglow sindrom. [3] Američki otorinolaringolog Vat Vims Igl (*Watt Weems Eagle*), po kome ovaj sindrom i nosi naziv, prvi put ga je opisao 1937. godine i tada je smatrao da dužina normalnog stiloidnog nastavka nije veća od 2,5cm. [4] Međutim, kasnija istraživanja su pokazala da se elongiranim smatra stiloidni nastavak koji je, po nekim autorima, duži od 3cm, dok je po drugima duži od 4cm, i u tim slučajevima postoji povećani rizik od ispoljavanja kliničkih simptoma. [5]

Igl je opisao dva klinička oblika ovog sindroma: klasični stilohioidni sindrom i stilokarotidni sindrom (*carotid artery syndrome – CAS*). Stilohioidni sindrom se obično javlja



kod osoba srednjih godina nakon tonzilektomije (usled stvaranja ožiljnog tkiva oko vrha stiloidnog nastavka) i karakteriše se tupim, jednoličnim kraniofacijalnim bolom, koji se širi prema istostranom mastoidnom nastavku i uhu, a nekada može biti praćen i otežanim i bolnim gutanjem. [5, 6] Stilokarotidni sindrom nije vezan za tonzilektomiju i nastaje kao posledica pritiska stilohoidnog aparata na karotidne segmente i perivaskularna simpatička vlakna i karakteriše se upornim pulsirajućim bolom u irigacionom području očne arterije sa širenjem put nazad, i najčešće je provociran rotacionim pokretima glave i pritiskom na vrat. [6–8] U nekim slučajevima može doći do kompresije, pa čak i do disekcije jedne od karotidnih arterija, sa posledičnom kliničkom slikom tranzitornog ishemijskog ataka ili ishemijskog moždanog udara. [2]

Procenjeno je da je učestalost nalaza izduženog stiloidnog nastavka u opštoj populaciji 4%, a među njima, klinički simptomi i znaci stiloidnog sindroma ispoljavaju se takođe kod 4% osoba, iz čega proizilazi da je incidenca stiloidnog sindroma 0,16%. [9, 10]

Prema nalazima nekih autora, ono što je važnije za nastanak patoloških manifestacija od same dužine stiloidnog nastavka, jeste njegova poremećena angulacija (zbog povećane mogućnosti pritiska na okolne strukture), što znači da najveći rizik za pojavu stiloidnog sindroma predstavlja kombinacija povećane dužine stiloidnog nastavka i njegove oštrije angulacije i devijacije put napred i medijalno. Trodimenzionalna rekonstrukcija kompjuterizovanom tomografijom omogućava precizno utvrđivanje dužine stiloidnog nastavka, njegove angulacije i odnosa sa okolnim strukturama, prvenstveno karotidnim segmentima, te zbog toga i predstavlja zlatni standard za postav-

ljanje dijagnoze stiloidnog sindroma. [11]

Veliki broj kraniofacijalnih i cervikalnih bolnih stanja predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem i može dovesti do dijagnostičkih grešaka i previda stiloidnog sindroma. Neka od ovih stanja su: migrenska glavobolja, klaster glavobolja, tenziona glavobolja, zatim trigeminalna i glosofaringealna neuralgija, cervikalna radikulopatija i dr. [12,13]

Samo nekoliko publikacija se bavi vezom između stiloidnog sindroma i disekcije karotidne arterije. Među njima su opisani slučajevi pacijenata koji su tretirani medikamentoznom (antitrombocitnom) terapijom, ali i implantiranjem stenta, koje je bilo praćeno i stiloidektomijom. [5, 14–16]

Najefikasniji metod lečenja tegoba izazvanih izduženim ili dislociranim stiloidnim nastavkom jeste stiloidektomija. Postoji spoljašnji i intraoralni hirurški pristup. Intraoralni pristup je jednostavniji, sama intervencija kraće traje i nakon nje ne ostaje ožiljak, ali sa sobom nosi veliki rizik od infekcije usled kontaminacije bakterijama iz ždrebla, a zbog slabe vizuelizacije nosi i rizik od oštećenja neurovaskularnih struktura, posebno spoljašnje karotidne arterije i facijalnog živca. Sa druge strane, spoljašnji pristup ima značajne prednosti, kako zbog mogućnosti dobre vizuelizacije detalja tako i zbog mogućnosti prilagođavanja hirurške tehnike u slučaju suviše dugog ili kratkog stiloidnog nastavka, a i zbog manjeg rizika od infekcije, pa se može reći da su, naspram navedenih prednosti, neophodnost drenaže i šivenja rane, duži oporavak i zaostajanje postoperativnog ožiljka zanemarljivi nedostaci. [10, 16, 17]

Postoje podaci da oko 20% hirurški lečenih bolesnika nema potpuno povlačenje tegoba ili one recidiviraju, kako zbog mogućih

povreda određenih anatomskih struktura tokom same operacije, tako i zbog zahvaćenosti okolnih živaca fibroznom tkivom. [10]

Bargijel i saradnici su u svom radu iz 2023. godine istakli kako postoji sve veća verovatnoća da će procedura minimalno invazivne stiloidektomije (*Minimally Invasive Cervical Styloidectomy* – MICS) postati metoda izbora za većinu pacijenata sa stiloidnim sindromom, jer se pokazala veoma uspešnom i sa sobom nosi minimalni rizik od komplikacija, kratko traje, daje povoljne estetske rezultate i ima značajan potencijal za smanjenje vremena oporavka, kao i za smanjenje rizika od pojave recidiva. [18]

### Zaključak

U evaluaciji pacijenata sa disekcijom karotidne arterije, kao i pacijenata sa kraniofacijalnim ili cervikalnim bolnim sindromima, u okviru diferencijalno-dijagnostičkog postupka treba razmotriti i mogućnost postojanja retkih uzroka, poput stiloidnog sindroma, koji se po pravilu teško prepoznaje, a pacijentu se može pružiti pomoć adekvatnim metodama lečenja, pre svega temeljnim hirurškim planiranjem zasnovanim na MSCT angiografiji krvnih sudova vrata.

### Literatura

1. Arsovska A., Demarin V, Michel P. Eagle Syndrome. *Rare Causes of Stroke: A Handbook*, 2022;343–348.
2. Qureshi et al. Ischemic stroke secondary to stylocarotid variant of Eagle syndrome. *The Neurohospitalist* 2019; 9.2:105–108.
3. Eagle W.W. Elongated styloid processes: Report of Two Cases. *Arch. Otolaryngol. NeckSurg.* 1937;25:584–587.
4. Eagle W.W. Elongated styloid process: Symptoms and treatment. *Arch Otolaryngol* 1958; 67:172–6.
5. Smoot TW, Taha A, Tarlov N, Riebe B. Eagle syndrome: A case report of stylocarotid syndrome with internal carotid artery dissection. *Interv Neuroradiol.* 2017 Aug;23(4):433–436.
6. Bafageeh SA. Eagle syndrome: classic and carotid artery types. *J Otolaryngol* 2000; 29:88–94.
7. Mendelsohn AH, Berke GS, Chhetri DK. Heterogeneity in the clinical presentation of Eagle's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*2006;134:389–93.
8. Chuang WC, Short JH, McKinney AM, Anker L, Knoll B, McKinneyZJ. Reversible left hemispheric ischemia secondary to carotid com-pression in Eagle syndrome: surgical and CT angiographic correlation. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:143–5.
9. Cano LM, Cardona P, Rubio F. Eagle syndrome and carotid dissection. *Neurologia* 2010;25:266–7.
10. Petrović B, Radak Đ, Kostić V, Čoviković-Šternić N. Styloid syndrome: a review of literature. *Serbian Archive of Med.*2008; 11–12:667–674.
11. Başekim CÇ, Mutlu H, Güngör A, et al. Evaluation of styloid process by three-dimensional computed tomography. *Eur Radiol* 2005;15:134–9.
12. Staats PS, Patel N. Pain management in the head and neck patient. *Cummings CW, Flint PW, Haughey BH. Otolaryngology Head & Neck Surgery* 2005;454–69.
13. Yetiser S, Gerek M, Ozkaptan Y. Elongated styloid process: diagnostic problems related to symptomatology. *Cranio* 1997; 15:236–41.
14. Razak A., Short J.L., Hussain S.I. Carotid Artery Dissection due to Elongated Styloid Process: A Self-Stabbing Phenomenon. *J. Neuroimaging.* 2012;24:298–301.
15. Yamamoto S., Todo K., Kawamoto M., Kohara N. Carotid Artery Dissection Associated with an Elongated Styloid Process. *Intern. Med.* 2013;52:1005–1006.
16. Bargiel J, Gontarz M, Gąsiorowski K, Marecik T, Wrona P, Zapala J, Wyszyńska-Pawełec G. Stylohyoid Chain Syndrome (Eagle Syndrome) in Conjunction with Carotid Artery Dissection: A Case Report of Surgical Treatment. *Diseases.* 2024 Jan 12;12(1):24.
17. Chase DC, Zarman A, Bigelow WC, McCoy JM. Eagle's syndrome: A comparison of intraoral versus extraoral surgical approaches. *Oral Surg.* 1986;62:625–9.
18. Bargiel J, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Gąsiorowski K, Zapala J, Wyszyńska-Pawełec G. Minimally Invasive Cervical Styloidectomy in Stylohyoid Syndrome (Eagle Syndrome). *J Clin Med.* 2023 Oct 26;12(21):6763.



## NEUROLOGIJA I UMETNOST

*Fokalna distonija Roberta Šumana (prikaz istoimenog poglavlja Ekarta Altenmiller u knjizi „Neurološki poremećaji poznatih umetnika“\* Ž. Boguslavskog i F. Bolera)*

**Priredila:** Ana Podgorac<sup>1</sup>

*1 Institut za mentalno zdravlje, Beograd*



Robert Šuman bio je jedan od najistaknutijih kompozitora ranog romantičarskog perioda. Rođen u Saksoniji 1810. godine, u ranoj mladosti usvojio je izvanrednu veštinu sviranja klavira i usmerio se ka tome da postane koncertni pijanista. Nakon početnog uspeha, tokom godina, sve veće tehničke poteškoće kočile su njegov pijanistički uspon. Konačno, razvio je gubitak voljne kontrole pokreta srednjeg prsta desne ruke. Pomoću uređaja za istezanje prstiju, Šuman je pokušao da popravi tehniku svog izvođenja. Paralelno, komponovao je Tokatu, op. 7, klavirsko delo koje zahteva virtuozno izvođenje, sa minimalnom upotrebom

srednjeg prsta desne ruke. Ipak, od 1833. godine skoro potpuno odustaje od izvođenja kompozicija za klavir, pri čemu je nastavio da svira improvizacije i posvetio se komponovanju. Robert Šuman patio je od fokalne, specifične distonije desne ruke, koja se naziva i „grč pijanista“. Ovaj poremećaj karakteriše bezbolan gubitak motorne kontrole pri izvođenju specifičnog zadatka. Neurobiološka osnova ogleđa se u neadekvatnoj plastičnosti neuronskih mreža sa preklapanjem aferentnih i eferentnih receptivnih polja kojima su prezentovani susedni prsti u moždanoj kori i bazalnim ganglijama, što je verovatno posledica oštećenja lateralne inhibicije sinaptičkih puteva. Faktori rizika za razvoj distonije muzičara su muški pol, produženo kumulativno vreme vežbanja, ekstremno motorno opterećenje u pogledu vremenskog i prostornog kvaliteta zahvaćenih pokreta i osobine ličnosti kao što su perfekcionizam i sklonost anksioznom reagovanju, koji su svi bili prisutni u životu Roberta Šumana.

Robert Šuman poznat nam je kao jedan od najkreativnijih i najplodonosnijih kompozitora romantičarskog perioda iz prve polovine 19. veka. U mlađim godinama imao je ambiciju da postane koncertni pijanista, jer je, prema mišljenju svog učitelja klavira Fridriha Vika, „svirao toplije“ od najistaknutijih virtuoza svog vremena. Ipak, njegova karijera pijaniste bila je kratka, s obzirom da je u periodu od 1829. do 1833. godine razvio neurološki poremećaj, gubitak kontrole fine motorike desne ruke.

Rođen je 6. juna 1810. godine u Cvikauu, kao peto dete knjižara i izdavača Fridriha Šumana. Već sa sedam godina imao je prve časove klavira, a otac Šuman kupio je vredan klavir na kome mu je njegov sin svirao

svakodnevno posle ručka. Posle samo nekoliko godina, njegov prvi profesor klavira izjavio je da se oseća nedovoljno kompetentnim da dalje podučava Roberta, tako da Šuman u pogledu vežbe biva prepušten sam sebi. Godine 1826, nakon smrti oca, Šuman podleže pritisku majke da studira pravo u Lajpcigu, uprkos tome što je želeo da se posveti sviranju klavira. I pored znatnih tehničkih nedostataka, njegova velika pijanistička veština i odlično čitanje iz nota nisu promakli istaknutom profesoru klavira Fridrihu Viku, koji je, počev od 1. avgusta 1828. godine, držao časove mladim studentima prava. Godine 1829. Šuman je prešao na Univerzitet u Hajdelbergu, da bi nastavio svoje studije prava kod veoma cenjenog stručnjaka, Antona Justusa Tibauta, koji je takođe bio entuzijastičan amaterski muzičar. Uz njega, Šuman je imao dosta prilika da nastupa u privatnim salonima, tako da je intenzivirao vežbanje klavira na sedam sati dnevno, zanemarujući studije prava. Željeni napredak iziskivao je dosta truda: „Dva sata vežbe za prste – Tokata 10 puta – vežbe za prste šest puta – varijacije 20 puta – I pored toga uveče bez uspeha sa Aleksandrovim varijacijama – frustriran sam zbog ovoga – krajnje frustriran (4. januar 1830.)“. (zapisi iz dnevnika Roberta Šumana, *Tagebücher, in Eismann, R, Stroemfeld/ Roter Stern Verlag 1971, Band 1–5*). Međutim, tri nedelje kasnije, Šuman je odsvirao iste te Aleksandrove varijacije, izuzetno teško virtuosno delo Ignaca Mošelesa, i to sa velikim uspehom. U svom poznatom pismu majci iz jula 1830. godine, konačno je izjavio da namerava da gradi pijanističku karijeru i moli je da piše Fridrihu Viku i zamoli ga da ga prihvati kao studenta klavira. Vrativši se u Lajpcig, Robert je bio pod ogromnim pritiskom da uspe. Usled finansijskih poteškoća, uselio se u mali stan u kući svog učitelja klavira, gde je upoznao njegovu kćerku Klaru, takođe pijanistkinju, kojom će

se 1940. godine oženiti. Nije poznato da li je Fridrih Vik već krajem 1830. primetio fizička ograničenja i smanjenje finih motoričkih sposobnosti Roberta Šumana, te se stoga u podučavanju više posvetio svojoj kćerki.

Počev od proleća 1831. godine, u Šumanovom dnevniku navodi se veći broj opisa tehnika sviranja, položaja ruku i opuštanja. To je mešavina frustracije i povremenih, sve ređih, trenutaka uspeha. Mesec maj 1831. bio je ključni mesec u pogledu otkrivanja tehničkih poteškoća pri sviranju – 12. maj: „Mnogo sviranja, Mošelesova treća etida, moj srednji prst – veoma opušten u etidama“; 13. maj: „Ustao rano – Moja istrajnost je nagrađena; svirao veoma dobro – meka, biserna melodija i fantazija“; 14. maj: „Jučerašnje sviranje klavira je bilo sasvim zadovoljavajuće i učinjen je napredak“; 25. maj: „Loš klavir – Etida Mošelesova, plaha i nesigurna – Odakle li to dolazi? Svirao sam i radio na njoj četrnaest dana, pažljivo i uporno je proučavao“; 5. jul: Šopen ide odlično; danas je peti dan kako radim četiri sata dnevno. Samo da nema recidiva! Zaštiti me, moj genije i nikad nemoj da me razočaraš!“; 9. jul: „Dragi moj Roberte, ne gubite hrabrost ako ne teče i ne ide tako dobro, kao u poslednjih osam dana; vežbajte strpljenje, podignite prste tiho, držite ruku mirno i svirajte polako [...]“; 13. jul: „Klavir juče nije hteo da radi; kao da me je neko držao za ruku“; 21. jul: „Uistinu je jadno sviranje na klaviru poslednjih nekoliko godina; plakao sam juče od besa“; 14. avgust: „Sada želim na taj način da nastavim sa svojom tihom umetnošću: pošto znam gde je, mora biti i dostupna; samo da nemam prste i da mogu srcem da sviram za druge!“

Šuman je radio na promeni položaja ruke, što je privremeno dovelo do poboljšanja u pogledu njegovih napada – 13. oktobar: „U poslednjih nekoliko dana sa klavirom

\*Naziv originala: *Neurological Disorders in Famous Artists, Bogousslavsky J, Boller F (eds)*



ide sasvim dobro, čak odlično. Fleksibilnost je neverovatna, a melodije teku i napreduju kao u stara vremena... Držim zglob malo više [...]“.

Tokom nekoliko meseci, od septembra 1831. do aprila 1832. godine, dok su Klara Vik i njen otac bili na koncertnoj turneji u Parizu, Robert je osmislio aparat za poboljšanje snage njegovog srednjeg prsta. Deset godina kasnije, doktor i prijatelj M. Rojter u jednom pismu iz 1841. se prisećao: „Prvo je u mladosti spomenuo da su kažiprst i srednji prst imali primetno manje snage i fleksibilnosti od ostalih prstiju. Intenzivno i forsirano korišćenje uređaja kojim su se pomenuti prsti približavali nadlanci dovelo je do stanja sličnog sakatosti, do te mere da je, kao prvo, u njima imao veoma slab osećaj i drugo, u pogledu kretanja, da više nije mogao da ih kontroliše voljom.“ [1]

Šuman je ovaj uređaj krstio „mehanička cigara“. Kasnije je otkrio prijateljima da je konstruisao remen koji je bio pričvršćen za klavir, kojim bi povukao srednji prst nagore i držao ga tamo. Ostali prsti su ostajali pokretljivi na klavijaturi. 7. maj 1832: „Sa trećim prstom uz „mehaničku cigaru“ ide prilično dobro.“ S vremena na vreme, Robert je bio pun nade – 11. maj 1832: „Juče sam komponovao i svirao; nova metoda je jedina koja deluje; to je to“. Međutim, ni ovaj pokušaj samopomoći nije mu dugo bio od pomoći – 22. maj 1832: „Treći prst izgleda zaista nepopravljiv.“ 14. jun 1832: „Treći prst je potpuno ukočen.“

Nakon ovog zapisa, u Robertovim dnevnicima nema više pomena bolesnoj ruci, čini se da je tema zatvorena. Očigledno, Robert je konačno odustao od plana da postane jedan od najvećih klavirskih virtuozova svog vremena. Ovu rasterećujuću odluku svakako su olakšali prvi uspesi njegovog

kompozitorskog rada – prešao je sa jednog životnog cilja na drugi. On to formuliše u pismu svojoj majci: „Ne brini za prst! Još mogu da komponujem, a teško da bih bio srećniji kao putujući virtuoz – razmazili su me kod kuće. Ne smeta mi kada improvizujem. Čak mi se vratila i stara hrabrost da improvizujem pred ljudima.“ [2]

Posebno delo za klavir prati teške godine od 1829. do 1833. i verovatno je inspirisano razvojem njegovog poremećaja pokreta. Ovo je „studija u dvostrukim notama“, kasnije Tokata op. 7, u kojoj pri izvođenju srednji prst desne ruke može biti u velikoj meri izostavljen. Nije daleko od istine reći da je ovo Šumanov pokušaj da pronade kreativno rešenje za poremećaj pokreta izbegavanjem upotrebe srednjeg prsta. Šuman je sastavio delo kao etidu i bio je ponosan na veliku težinu izvođenja koju je imala Tokata. Pisao je svojoj majci 2. jula 1834. godine: „Uzmite priloženi komad (Tokatu) kao dokaz mojih stalnih napora. Teško da će neko u Cvikauu uspeti“. Tokata op. 7 je verovatno najoriginalnija od Šumanovih ranih kompozicija. Komad je imao ogroman uticaj na savremenike. U osvrtu na jednu od klavirskih večeri Klare Vik 9. novembra 1834, rečeno je: „Poslednji komad je ostavio divan utisak, Šumanova Tokata – delo je originalnosti i novine, i uprkos strogom stilu, delovao je zadivljujuće i magično na sve slušaoce“. [3]

Iako se udaljio od virtuoznosti, Šuman je i dalje pokušavao, od proleća 1832. do leta 1833, da popravi svoje stanje putem medicinskih mera. Tretman je uključivao odmor, dijetu, struju, kupanje ruke u životinjskoj krvi i homeopatiju. Svi novi i skupi tretmani koji su bili dostupni su isprobani – bez uspeha. [4] I pored svega, Šuman nije u potpunosti prestao da svira, improvizacija je i dalje pripadala njegovim

svakodnevnim muzičkim aktivnostima. Čak i u proleće i leto 1832, u vreme kritičnog pogoršanja njegovog poremećaja pokreta (6. jun 1832: „Prst je potpuno ukočen.“), Robert govori o neverovatnim iskustvima za klavir – 29. maj 1832: „[...] kada sam došao kući, blizu devet sati, seo sam za klavir i činilo mi se da iz mene teku cvetni i božanski prsti [...]“; 4. jul 1832: „Koliko sam juče maštao svirajući, dugo i puno[...]“.

Sigurno je sloboda izbora muzičkih sredstava omogućila da kompenzuje za svoj poremećaj pokreta dok improvizuje, slično kao u slučaju Tokate. Zatim, može se pretpostaviti da je stepen poremećaja fine motorike varirao. Šuman je još uvek svirao klavirska dela, uglavnom da bi se sa njima upoznao. Više je voleo da izvodi svoje, delom veoma zahtevne komade, u malim privatnim okupljanjima. Hironim Trun opisuje Šumanovo sviranje klavira 1837. godine kao prilično impresivno: „Pomerao je prste gotovo zastrašujućom brzinom, kao da su mravi puzali po klaviru; svirao je svoje stvari – iskreno, nikad nisam čuo bilo šta drugo od njega – sa vrlo malo akcentovanja, ali sa puno upotrebe obe pedale.“ [5]

Bilo je mnogo spekulacija o uzrocima Šumanovih poteškoća pri sviranju. Čak je i zahvaćeni prst bio predmet rasprave. U retrospektivnom izveštaju Robertovog prijatelja dr Morica Rojtera, govori se o kažiprstu i srednjem prstu. [1] Gubitak kontrole u srednjem prstu desne ruke je opisan u dnevnicima počev od maja 1832. Sveukupno, ovi precizni opisi iz kritičnog vremenskog perioda oko 1832. godine jasno govore o izolovanom i bezbolnom gubitku kontrole u srednjem prstu desne ruke. Ukratko, u periodu od 1829. do 1832. Šumanova medicinska istorija je ubedljiv, dokumentovan slučaj ove bolesti. Muzičarski grč je neurološki poremećaj koji karakte-

riše gubitak fine motorne kontrole dugo uvežbavanih većih pokreta tokom sviranja instrumenata. Muškarci su pogođeni otprilike šest puta češće nego žene. Poremećaj pokreta je obično ograničen na specifičan zadatak sviranja instrumenta i ne prelazi na druge pokrete. Nema indicija da su Šumanove veštine pisanja bile pogođene, s obzirom da je njegov urednički i kompozitorski posao zahtevao mnogo sati pisanja svakog dana tokom dužeg vremenskog perioda. Nije bilo bolova ili deformacija povezanih sa gubitkom kontrole pokreta.

Iako neurobiološko poreklo ovog poremećaja još nije potpuno razjašnjeno, verovatno je da je distonija muzičara u većini slučajeva posledica disfunkcionalne plastičnosti mozga. Podrška ovoj teoriji dolazi iz studije sprovedene kod muzičara sa fokalnom distonijom. Poređeni sa zdravim muzičarima, oni sa distonijom su pokazali fuziju digitalnih reprezentacija u somatosenzornom korteksu, što se ogleda u smanjenom rastojanju između reprezentacija kažiprsta i malog prsta kada se uporedi sa zdravim kontrolama muzičara. [6] Uz neodgovarajuću genetsku predispoziciju, razvoj ovog poremećaja može se ubrzati prekomernim i intenzivnim vežbanjem. Emocije igraju važnu ulogu, jer je i fiksiranje motornih šema pod uticajem hormona stresa izmenjeno. Muzičari sa fokalnom distonijom vrlo često pate od anksioznih poremećaja i poseduju perfekcionističke crte ličnosti. [7] Ove osobine ličnosti prisutne su mnogo pre početka bolesti i takođe se mogu prepoznati i kod Roberta Šumana. Prema novijim epidemiološkim studijama, pod povišenim rizikom smatraju se mladi do sredovečni muškarci koji sviraju klasičnu muziku, pri čemu su najčešće pogođeni gitaristi i pijanisti, a najugroženiji su oni sa najdužim prosečnim vremenom vežbanja. Vreme vežbanja, po-

ložaj tokom sviranja i osobine ličnosti stoje u bliskoj međusobnoj vezi. [8]

Terapija fokalne distonije ostaje problematična do danas. U slučaju Roberta Šumana, rezultat tretmana „mehaničkom cigarom“ i drugih terapijskih pokušaja je očigledan, karijera pijaniste je za njega ostala nedostižna. U celini gledano, njegova bolest se mora posmatrati kao blaga i neprogresivna forma, budući da je osnovna sposobnost sviranja klavira ostala očuvana. Improvizacija na klaviru je za Šumana bila povratak korenima muzike, uz oslobađanje od straha, sumnje i od ekstremnog pritiska dostizanja pijanističkog savršenstva, što je rezultiralo energičnim preusmeravanjem njegovog stvaralačkog potencijala na kompoziciju, sa ogromnom voljom za stvaranjem, koja ga je već kao adolescenta izdvojila. Za čovečanstvo je Šumanova odluka da sledi karijeru kompozitora bila blagoslov, jer je upravo to omogućilo da se njegov stvaralački talenat razvije do majstorskog savršenstva.

## Literatura

1. Rothe HJ: *Neue Dokumente zur Schumann Forschung*, p 5 quoted from Arnfried Edler, *Robert Schumann und seine Zeit*. Laaber, Laaber-Verlag, 2002, p 297.
2. Schumann R: *Jugendbriefe*. Ed. Clara Schumann. Leipzig, Breitkopf & Härtel, 1898.
3. Boetticher W: *Rezension im 'Kometen' Leipzig 1834*, 26. September, *Robert Schumanns Klavierwerke, Teil II*. Heinrichshofen-Verlag, Wilhelmshafen, 1984, p 22.
4. Neumayr A: *Musik und Medizin*. Wiener Verlag, Hemberg, 1989, vol 2, pp 151–183.
5. Jansen FG: *Die Davidsbündler*. Leipzig, Breitkopf & Hartel 1883, pp 74–75.
6. Münte TF, Altenmüller E, Jäncke L: *The musician's brain as a model of neuroplasticity*. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:473–478.
7. Jabusch HC, Müller SV, Altenmüller E: *High levels of perfectionism and anxiety in musicians with focal dystonia*. *Mov Disord* 2004;19:990–991.
8. Jabusch HC, Zschucke D, Altenmüller E: *Focal dystonia in musicians: Clinical manifestation and long term outcome in 144 patients*. *Movement Disord* 2005;in press.
9. Lederman R: *Robert Schumann*. *Semin Neurol* 1999;19:17–24.
10. Merriman L, Newmark J, Hochberg FH, Shahani B, Leffert R: *A focal movement disorder of the hand of six pianists*. *Med Probl Perform Artists* 1986;1:17–19.
11. Ostwald P: *Schumann – The Inner Voices of a Musical Genius*. Boston, Northeastern University Press, 1985.
12. Steinberg R: *Robert Schumann's illness in the eyes of his pathographers*; in Engstroem EJ, Weber MM, Hoff P (eds): *Knowledge and Power. Perspectives in the History of Psychiatry*. Berlin, VWB – Verlag für Wissenschaft und Bildung, 1999, pp 65–78.
13. Fahrer M: *The right hand of Robert Schumann*. *Ann Hand Surg* 1992;11:237–240.
14. Altenmüller E: *Focal dystonia: Advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians*. *Hand Clins* 2003;19:1–16.

## KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

*Diferencijalno dijagnostičke dileme i nove smjernice u dijagnostici i terapiji CIDP*

**Autori:** Ivo Božović<sup>1\*</sup>, Stojan Perić<sup>1,2\*</sup>, Ivana Basta<sup>1,2</sup>

*1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd  
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

*\* Autori su dali podjednak doprinos u izradi rada.*

### Uvod

Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija (*chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* – CIDP) je najčešća od svih hroničnih, stečenih, imunski posredovanih neuropatija i karakteriše se postojanjem simetričnog senzomotornog deficita gornjih i donjih ekstremiteta, udruženo sa poremećajem hoda. Neophodan uslov za postavljanje dijagnoze ove neuropatije je da se klinički simptomi i znaci razvijaju u periodu dužem od osam nedjelja. Pored navedenog, elektrofiziološki nalaz kojim se potvrđuje postojanje segmentne demijelinizacije perifernih nerava omogućava potvrdu dijagnoze CIDP. Shodno postojanju izuzetne kliničke i elektrofiziološke heterogenosti, u stručnoj literaturi novijeg datuma se sve više govori o CIDP kao spektru bolesti, a ne o jednom oboljenju. Takođe, veoma je važno isključiti i sve druge bolesti koje klinički i/ili elektrofiziološki mogu podsjećati na CIDP.

Dijagnoza ove neuropatije se zasniva na prepoznavanju odgovarajućih kliničkih, elektrofizioloških i drugih suportivnih dijagnostičkih kriterijuma. Sa druge strane, neophodno je isključiti i druga neurološka

oboljenja koja mogu klinički i/ili elektrofiziološki podsjećati na CIDP. U cilju što adekvatnijeg prepoznavanja CIDP, kao i „CIDP imitatora“, od strane Evropske akademije za neurologiju (*European Academy of Neurology* – EAN) i Udruženja za periferni nervni sistem (*Peripheral Nerve Society* – PNS) kreirani su dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove neuropatije. Međutim, iskustva iz kliničke prakse pokazuju da se i pored precizno definisanih kriterijuma dijagnoza CIDP veoma često pogrešno postavlja, naročito kod pacijenata sa atipičnom kliničkom prezentacijom. Kao jedno od objašnjenja navodi se pogrešna interpretacija elektrofiziološkog nalaza i pregleda likvora kod ovih pacijenata. Upravo zbog toga su EAN i PNS 2021. godine revidirali prethodno definisane dijagnostičke kriterijume u cilju povećanja njihove specifičnosti i što ranijeg postavljanja adekvatne dijagnoze kod najvećeg broja obolelih sa ovom neuropatijom.

### Kliničke i elektrofiziološke karakteristike CIDP spektra bolesti

I pored toga što CIDP spada u grupu rijetkih neuroloških oboljenja, sa prevalencijom od 0,8 do 9/100 000 stanovnika i godišnjom incidencijom od 1 do 2/100 000 stanovnika, važno je naglasiti da se radi o lečivoj neuropatiji, što nameće potrebu za što ranijim postavljanjem dijagnoze i pravovremenim lečenjem ovih pacijenata. Naime, nedavno sprovedena metaanaliza ukazuje na vrijednost incidencije od 1,6 na 100 000 stanovnika i prevalencije od oko 8,9 na 100 000 stanovnika. Bolest se najčešće javlja kod muškaraca u periodu između pete i sedme decenije života. Kod dvije trećine pacijenata tok bolesti je sporo progresivan, kod trećine oboljelih relapsno-remitentni, dok svega oko 15% bolesnika ima monofazni tok ove neuropatije.

Dosadašnje studije su pokazale da kod 13–18% pacijenata bolest može početi akutno, kada govorimo o CIDP sa akutnim početkom (A-CIDP). Iako klinička prezentacija kod ovih bolesnika dosta podsjeća na akutni poliradikuloneuritis, progresija neurološke simptomatologije i nakon perioda od četiri nedjelje, kao i postojanje najmanje tri relapsa bolesti nakon oporavka na inicijalno primijenjenu terapiju, govori u prilog dijagnozi CIDP sa akutnim početkom.

U odnosu na kliničku prezentaciju, prema aktuelnim EAN/PNS dijagnostičkim kriterijumima definisane su dvije forme bolesti, „tipična CIDP“ i „CIDP varijante“.

Tipična klinička prezentacija CIDP javlja se kod oko polovine pacijenata i karakteriše se postojanjem senzomotornog deficita gornjih i donjih ekstremiteta simetrične distribucije. Preostalu polovinu pacijenata čine CIDP varijante, koje su shodno aktuelnom vodiču, izdvojene kao klinički i elektrofiziološki jasno definisani entiteti. Pored toga, zajedničke karakteristike kako tipičnog oblika bolesti, tako i CIDP varijanti predstavljaju precizno definisane elektrofiziološke karakteristike koje ukazuju na postojanje multifokalne segmentne demijelinizacije, kao i pozitivan odgovor na primjenu imunoterapije.

#### Tipična CIDP

Klinički fenotip tipične forme CIDP sreće se kod oko 50–60% obolelih i manifestuje se simetričnom slabošću mišića gornjih i donjih ekstremiteta, udruženo sa sniženim ili ugašenim mišićnim refleksima u svim ekstremitetima i oštećenjem senzibiliteta u najmanje dva ekstremiteta. Važna klinička karakteristika ove neuropatije je postojanje mišićnih slabosti, kako distalne, tako i proksimalne muskulature, što je veoma karakteristično za ovu neuropatiju. Usled dominantnog oštećenja debelih mijeliniziranih senzornih nerava, u kliničkoj prezentaciji ovih pacijenata često postoji izražena senzorna ataksija sa izraženom nestabilnošću pri hodu, zbog čega je samostalni hod kod većine pacijenata nemoguć.

**Varijante CIDP**  
Kod pacijenata kod kojih klinička prezentacija ne odgovara u potpunosti tipičnom obliku CIDP, a postoje jasni elektrofiziološki znaci segmentne demijelinizacije perifernih nerava uz često povoljan odgovor na imunoterapiju, postavljamo dijagnozu neke od CIDP varijanti. Patofiziološka distinkcija između različitih CIDP varijanti i tipičnog oblika bolesti i dalje nije jasno definisana, imajući u vidu da blizu polovine pacijenata sa nekom od CIDP varijanti tokom vremena evoluiraju u tipičan oblik ove neuropatije. Međutim, neophodno je naglasiti da je pravovremeno prepoznavanje odgovarajuće CIDP varijante od velikog značaja, s obzirom da se terapijski modaliteti i diferencijalna dijagnoza mogu razlikovati u odnosu na pacijente sa tipičnom formom bolesti. U varijante ove neuropatije prema aktuelnom vodiču EAN/PNS iz 2021. godine spadaju sledeći entiteti:

- **Distalna CIDP** (2–10% pacijenata), koja se karakteriše postojanjem predominantno distalnog poremećaja senzibiliteta i slabosti mišića, izraženije na donjim ekstremitetima, udruženo sa nestabilnošću pri hodu. Kod većine pacijenata senzitivni poremećaji predstavljaju dominantan klinički nalaz.

- **Multifokalna CIDP** (8–15% pacijenata), koja se prezentuje u vidu senzomotornog deficita, asimetrične distribucije predominantno na gornjim ekstremitetima. Kod ovih pacijenata nekada postoji i disfunkcija kranijalnih nerava.

- **Motorna CIDP** (4–10% pacijenata), koja se manifestuje postojanjem izolovanih motornih simptoma i znakova bez ispada senzibiliteta.

- **Senzorna CIDP** (5–15% pacijenata), koja se karakteriše prisustvom izolovanih senzornih simptoma i znakova (sa ili bez senzorne ataksije), uz snižene ili ugašene mišićne reflekse, bez postojanja slabosti mišića.

- **Fokalna CIDP** (oko 1% pacijenata), koja se manifestuje zahvatanjem brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa, kao i izolovanom afekcijom pojedinačnih perifernih nerava.

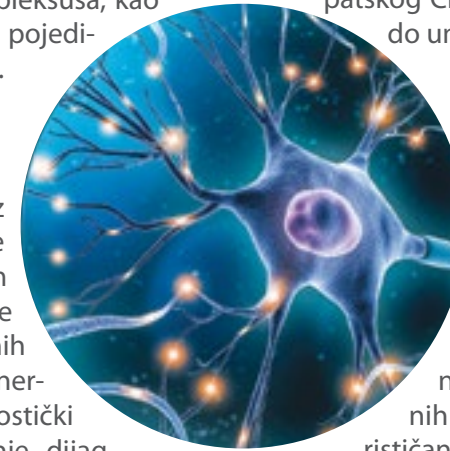
#### Elektrofiziološke karakteristike CIDP

Elektrofiziološki (EF) nalaz kod obolelih sa CIDP se karakteriše postojanjem multifokalne segmentne demijelinizacije motornih i senzitivnih perifernih nerava i čini ključni dijagnostički kriterijum za postavljanje dijagnoze. Glavne EF karakteristike ove neuropatije su usporenje brzine provođenja kroz zahvaćene periferne nerve, uz postojanje (parcijalnih) blokova provođenja, produženje latence F talasa i distalnih latenci motornih i senzornih nerava, kao i prisustvo abnormalne temporalne disperzije. Kao i kod drugih stečenih imunski posredovanih demijelinizacionih neuropatija, i kod pacijenata sa CIDP se elektrofiziološki registruje relativna pošteta suralnog nerva – fenomen zvani „*sural sparing*“.

#### Supportivni dijagnostički kriterijumi

Prema preporukama aktuelnog EAN/PNS vodiča za dijagnozu i liječenje CIDP, kod svih pacijenata koji zadovoljavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze mogućeg CIDP, a u cilju potvrde postojanja ove neuropatije, predlaže se korišćenje i supportivnih dijagnostičkih kriterijuma. Inicijalno se kod ovih bolesnika preporučuje pregled likvora, kojim se registruje postojanje hi-

perproteinerahije. Međutim, neophodno je imati u vidu da vrijednosti proteinerahije mogu biti povišene i kod pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom, ali one najčešće ne prelaze vrijednost od 1,0g/l. Premda se ranije smatralo da kod pacijenata sa CIDP postoji normalan broj ćelija u likvoru, novijim radovima je pokazano da se i kod idiopatskog CIDP može registrovati blaga do umerena pleocitoza.



Pored navedenog, kao jedan od supportivnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze CIDP je i ultrazvučni pregled (UZ) perifernih nerava. Nalaz uvećanja proksimalnih segmentata perifernih nerava gornjih ekstremiteta, kao i spinalnih nervnih korjenova, karakterističan je za ovu neuropatiju.

Ukoliko je UZ perifernih nerava nedostupan ili pokazuje nekonzistentan nalaz, preporučuje se MR pregled brahijalnog i/ili lumbosakralnog pleksusa, kojima se registruje postojanje hipertrofije zahvaćenih nervnih korjenova sa pojačanjem intenziteta signala na T2 sekvenci, uz prebojavanje zahvaćenih korjenova kontrastom.

Važno je naglasiti da povoljan odgovor na konvencionalnu imunoterapiju (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini (IVIg) i terapijske izmjene plazme (TIP)) kod pacijenta sa mogućom CIDP takođe predstavlja značajan supportivni kriterijum za postavljanje adekvatne dijagnoze. U tom smislu važno je naglasiti da je u cilju adekvatne procjene terapijskog odgovora neophodno korišćenje objektivnih mjera ishoda, koje se primjenjuju kod svih pacijenata sa imunski posredovanim neuropatijama. Međutim, odsustvo pozitivnog terapijskog odgovora ne isključuje nužno dijagnozu CIDP,

niti je povoljan terapijski odgovor potvrđuje ukoliko nisu ispunjeni odgovarajući klinički, elektrofiziološki ili drugi suportivni kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove neuropatije.

Biopsija perifernih nerava se veoma rijetko primjenjuje kao dijagnostički postupak kod ovih pacijenata, i to najčešće u cilju isključenja vaskulitične ili amiloidne neuropatije.

Prema posljednjim preporukama aktualno važećeg EAN/PNS vodiča, kod pacijenata sa mogućom tipičnim CIDP ili nekom od CIDP varijanti, neophodno je postojanje najmanje dva suportivna kriterijuma za konačnu potvrdu dijagnoze.

#### Diferencijalna dijagnoza CIDP

U nekoliko nedavno sprovedenih istraživanja pokazano je da čak blizu polovine pacijenata koji su upućeni u referentne specijalizovane centre za neuropatije pod dijagnozom CIDP zapravo ne ispunjavaju aktuelne kriterijume za postavljanje dijagnoze ove neuropatije. U diferencijalnoj dijagnozi tipične CIDP neophodno je razmišljati o mogućem postojanju akutnog poliradikuloneuritisa, neuropatije kod pacijenata sa infekcijom HIV ili hepatitis virusima, amiloidne i uremijske neuropatije ili disimunih neuropatija. Sa druge strane, kod pacijenata sa kliničkom prezentacijom distalne CIDP, potrebno je razmišljati o mogućnosti postojanja anti-MAG neuropatije, dijabetesne neuropatije, različitih hereditarnih i vaskulitičnih neuropatija. Pacijenti sa multifokalnom motornom neuropatijom, dijabetesnom pleksopatijom/radikulopatijom, kompresivnim neuropatijama, mononeuritisom multipleks mogu imati sličnu kliničku prezentaciju kao multifokalna ili fokalna CIDP.

#### Entiteti koji (više) ne pripadaju CIDP spektru bolesti

##### Hronična imunski posredovana senzorna poliradikuloneuropatija (CISP)

Pacijenti koji ispunjavaju kliničke kriterijume za postavljanje dijagnoze senzorne CIDP, i imaju uredan ENG nalaz na senzornim i motornim perifernim nervima, mogu imati CISP. Imajući u vidu da u osnovi ove neuropatije leži inflamacija proksimalnih segmenata perifernih nerava, rutinskim EF testiranjem se najčešće registruje uredan nalaz na senzornim nervima. Važno je naglasiti da nam postavljanje dijagnoze kod ovih bolesnika omogućava nalaz sniženih ili odsutnih brzina provođenja akcionih potencijala u nivou dorzalnih nervnih korijenova korišćenjem somatosenzornih evociranih potencijala. Iako se u osnovi smatra da je CISP imunski posredovano oboljenje sa dobrim odgovorom na imunoterapiju, u ovom momentu ne postoje dovoljno jasni dokazi koji bi uvrstili CISP u senzornu varijantu CIDP, a samim tim i u CIDP spektar bolesti.

Takođe, u novijim radovima se opisuje postojanje hronične neuropatije koja ima slične kliničke karakteristike kao i CISP, a koja se prezentuje postojanjem izolovanog poremećaja senzibiliteta u vidu senzorne ataksije, udruženo sa postojanjem blagih distalnih mišićnih slabosti, inflamacijom perifernih nerava, kao i elektrofiziološkim karakteristikama koje ne odgovaraju značajno demijelinizacije koja se nalazi kod senzorne varijante CIDP.

##### Autoimune nodo/paranodopatije

Kod oko 10% pacijenata koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za CIDP, u serumu je registrovano postojanje specifičnih antitijela usmjerenih na nodalne i paranodalne adhezivne molekule (*contactin-1* [CNTN1], *contactin-associated protein 1* [Caspr1], *neurofascin-155* [NF155], *neuro-*

*fascin* NF140/186), koji se izdvajaju kao posebni entiteti, imajući u vidu da se karakterišu specifičnim fenotipskim ispoljavanjem (Tabela 1).

Tabela 1 – Kliničke karakteristike autoimunih nodo/paranodopatija

**Antitijela na CNTN1** – pacijenti sa akutnim ili subakutnim početkom bolesti, dominantnim slabostima mišića, udruženo sa ataksijom, lošim terapijskim odgovorom na intravenske imunoglobuline (IVIg). Nefrotski sindrom se često uočava kod pacijenata sa CNTN1 antitijelima.

**Antitijela na Caspr1** – pacijenti sa akutnim ili subakutnim početkom bolesti, dominantnom ataksijom, neuropatskim bolom i disfunkcijom kranijalnih nerava, kao i lošim terapijskim odgovorom na IVIg.

**Antitijela na NF155** – pacijenti mlađeg uzrasta sa subakutnim ili hroničnim početkom bolesti, dominantno distalnim mišićnim slabostima ili ataksijom, tremorom i lošim terapijskim odgovorom na IVIg.

**Antitijela na NF140/186** – pacijenti sa veoma teškom kliničkom prezentacijom i značajnom funkcionalnom onesposobljenošću, sa lošim odgovorom na IVIg. Pozitivnost na antitijela usmjerena prema neurofascinu povezana je sa češćom pojavom hematoloških maligniteta, uključujući i limfome, leukemije i multipli mijelom.

Pokazano je da pomenuta antitijela pripadaju IgG4 subklasi imunoglobulina G, za koja se zna da svoj efekat ostvaruju bez aktivacije sistema komplementa, što je i razlog zbog čega ovi pacijenti loše reaguju na konvencionalnu imunoterapiju i u njihovom liječenju se preporučuje imunoterapija druge linije, monoklonsko antitijelo usmereno prema CD20 limfocitima, Rituximab. Upravo zbog svega iznijetog, postojanja specifične kliničke prezentacije, odsustva izražene inflamacije i izostanka po-

voljnog terapijskog odgovora na konvencionalnu imunoterapiju, navedeni entiteti su prema aktuelnom vodiču EAN/PNS izdvojeni u posebnu grupu autoimunih nodo/paranodopatija.

#### Anti-MAG neuropatija

Pacijenti sa anti-MAG neuropatijom imaju simptome i znake koji odgovaraju hroničnoj, sporo progresivnoj distalnoj senzitivnoj demijelinizacionoj neuropatiji sa senzornom ataksijom i tremorom kao dominantnim kliničkim simptomima. Prevalencija ove rijetke neuropatije kreće se u intervalu od 0,45 do 1,2 na 100 000 stanovnika i najčešće se javlja kod pacijenata muškog pola, starije životne dobi. U serumu ovih pacijenata registruje se postojanje IgM paraproteina i povišen titar anti-MAG antitijela. Imajući u vidu da i kod ovih pacijenata postoji slab odgovor na primjenu standardnih vidova imunoterapije, posebno IVIg, u lečenju obolelih se, pored primjene različitih hemioterapeutika (fludarabin, hlorambucil, ciklofosamid, cladribin, interferon alfa, autologna transplantacija koštane srži), čija efikasnost nije potvrđena u randomizovanim kontrolisanim studijama, preporučuje terapija Rituximabom. U tom smislu, važno je naglasiti da bi odsustvo povoljnog terapijskog odgovora kod pacijenata sa distalnom varijantom CIDP trebalo da ukaže na mogućnost postojanja MAG neuropatije.

Međutim, važno je napomenuti da se testiranje seruma na postojanje specifičnih antitijela ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi, već samo kod pacijenata sa specifičnim fenotipskim ispoljavanjem. Antitijela prema nodalnim i paranodalnim antigenima perifernih nerava trebalo bi određivati kod bolesnika sa brзом progresijom neurološkog deficita, kod pacijenata sa postojanjem ataksije i/ili tremora, zahvatanjem

kranijalnih nerava i respiratorne muskulature, onih sa značajnom proteitorahijom i odsustvom povoljnog odgovora na konvencionalnu imunoterapiju. Detekcija MAG antitijela se preporučuje kod pacijenata sa fenotipskim ispoljavanjem u vidu distalne simetrične predominantno senzitivne neuropatije.

### Terapijske smjernice

Glavni terapijski modaliteti u liječenju CIDP podrazumijevaju primjenu immunosupresivne i imunomodulatorne terapije.

Kortikosteroidna terapija predstavlja prvu terapijsku opciju u liječenju oboljelih sa tipičnim oblikom bolesti, kao i onih sa CIDP varijantama kod kojih postoji blaži stepen funkcionalne onesposobljenosti. U terapiji se može primeniti Pronison oralno ili pulsne doze metilprednizolona ili deksametazona parenteralno tokom perioda od 3 do 6 mjeseci, u zavisnosti od terapijskog odgovora. Važno je naglasiti da se kod pacijenata sa čisto motornim oblikom CIDP ne preporučuje primjena kortikosteroda, jer je zabeleženo pogoršanje stanja nakon njihove primjene.

Intravenski imunoglobulini (IVIg) predstavljaju prvu terapijsku liniju u liječenju CIDP kod pacijenata sa postojanjem umjerene i značajne funkcionalne onesposobljenosti. Inicijalno se liječenje započinje intravenskom administracijom imunoglobulina u dozi od 0,4g/kg/tjelesne težine tokom 5 dana. Nakon toga se terapija nastavlja primjenom doza održavanja Ig u dozi od 0,4–1g/kg/tjelesne težine u intervalima od 2 do 6 nedjelja tokom perioda od najmanje

6 meseci. Kod pacijenata kod kojih se registruje povoljan odgovor na primjenu IVIg, kao vid imunoterapije održavanja, mogu se koristiti i Ig za subkutanu primjenu, koji su pokazali jednaku efikasnost kao i intravenski preparati.

Terapijska izmjena plazme (TIP) predstavlja alternativnu terapiju prve linije u liječenju pacijenata sa težim formama bolesti. Terapija se započinje inicijalnom serijom od pet seansi, tokom perioda od 2 nedjelje, a zatim se nastavlja sa primjenom terapije održavanja u vidu 1–2 TIP nedjeljno.

Selektivna immunosupresija monoklonskim antitijelima usmjerenim na CD20 protein B-ćelija (Rituksimab) rezervisana je za pacijente sa refraktarnom formom bolesti, kod kojih nije zabeležen pozitivan odgovor na konvencionalnu imunoterapiju. Pored toga, u liječenju ovih pacijenata može se pokušati i sa primjenom ostalih immunosupresiva, kao što su azatioprin, ciklofosfamid i mikofenolat mofetil, iako efikasnost ovih medikamenata do sada nije potvrđena u randomizovanim placebo kontrolisanim studijama.

Pored toga, prije nekoliko mjeseci je od strane američke Uprave za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) odobrena primjena efgartigimoda, blokatora neonatalnog Fc receptora, za liječenje pacijenata sa CIDP, imajući u vidu jasnu potvrdu njegove efikasnosti u nedavno završenoj randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji.



### Zaključak

Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija predstavlja rijetku, ali liječivu neuropatiju, zbog čega su njeno rano prepoznavanje i dijagnostikovanje od velikog značaja. Uprkos dostupnim smjernicama i nastojanju da kriterijumi za postavljanje dijagnoze ove neuropatije budu jasni i lako primjenljivi u svakodnevnom kliničkom radu, dijagnostičko kašnjenje je i dalje česta pojava u rutinskoj kliničkoj praksi. Primjena aktualnih dijagnostičkih kriterijuma od velikog je značaja u definitivnom postavljanju precizne dijagnoze CIDP i što ranijem započinjanju liječenja ovih pacijenata.

(Modifikovano prema posljednjem EAN/PNS vodiču za dijagnostiku i liječenje CIDP iz 2021/2022. godine.)

### Literatura

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision.* *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3556-3583. doi: 10.1111/ene.14959. Epub 2021 Jul 30. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1288. doi: 10.1111/ene.15225.
2. Allen JA. *The misdiagnosis of CIDP: a review.* *Neurol Ther.* 2020;9(1):43–54. doi:10.1007/s40120-020-00184-6.
3. Basta I, Delic N, Gunjic I, Arsenijevic Zdraljevic M, Kacar A, Bozovic I, Peric S. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Diagnostic problems in clinical practice in Serbia.* *J Peripher Nerv Syst.* 2023;28(2):226-236. doi: 10.1111/jns.12537.
4. Allen JA, Ney J, Lewis RA. *Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis.* *Muscle Nerve.* 2018;57(4):542-549. doi: 10.1002/mus.25997.
5. Gwathmey K. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants.* *Continuum (Minneapolis).* 2020 Oct;26(5):1205–1223. doi: 10.1212/CON.0000000000000907.
6. Koike H, Katsuno M. *Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy.* *Neurol Ther.* 2020;9(2):213-227. doi: 10.1007/s40120-020-00190-8.
7. Vital C, Vital A, Laguena A, et al. *Chronic inflammatory de-*

*myelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases.* *Ultrastruct Pathol.* 2000;24(6):363–369. doi:10.1080/019131200750060023.

8. Stević Z, et al. *Neuropatije: Principi savremene dijagnostike i terapije.* Beograd: Akademska misao;2018.

9. Gable K. *Chronic Immune-Mediated Demyelinating Neuropathies.* *Continuum (Minneapolis).* 2023;29(5):1357–1377. doi: 10.1212/CON.0000000000001290.

10. Querol LA, Hartung HP, Lewis RA, et al. *The role of the complement system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: implications for complement-targeted therapies.* *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2022;19(3):864–873. doi:10.1007/s13311-022-01221-y.

11. Sanvito L, Makowska A, Gregson N, Nemni R, Hughes RAC. *Circulating subsets and CD4(+) CD25(+) regulatory T cell function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* *Autoimmunity.* 2009; 42(8):667-677. doi:10.3109/08916930903140907.

12. Dziadkowiak E, Waliszewska-Prosół M, Nowakowska-Kotas M, et al. *Pathophysiology of the different clinical phenotypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).* *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):179. doi:10.3390/ijms23010179.

13. Hagen KM, Ousman SS. *The immune response and aging in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):78. doi: 10.1186/s12974-021-02113-2.

14. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(9):981–987. doi: 10.1136/jnnp-2019-320314.

15. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. *Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* *Lancet Neurol.* 2019;18(8):784–794. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9.

16. Ruts L, Drenth J, Jacobs BC, et al. *Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study.* *Neurology.* 2010;74(21):1680–1686. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e07d14.

17. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim AA, et al. *Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps.* *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671–683. doi:10.1038/s41582-019-0250-9.

18. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. *Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis.* *Muscle Nerve.* 2019;60(2):180–183. doi: 10.1002/mus.26488.

19. Breiner A, Moher D, Brooks J, Cheng W, Hegen H, Deisenhammer F, et al. *Adult CSF total protein upper reference limits should be age partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review.* *J Neurol.* 2019;266(3):616–624.

20. Lucke IM, Peric S, van Lieverloo GGA, Wieske L, Verhamme C, van Schaik IN, Basta I, Eftimov F. *Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* *J Peripher Nerv Syst.* 2018;23(1):49-54. doi: 10.1111/jns.12250.

21. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. *A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy.* *Eur J Neurol.* 2017; 24: 1307–1313.

22. Grimm A, Rattay TW, Winter N, Axer H. *Peripheral nerve*

ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol* 2017; 264: 243–253.

23. Nobile-Orazio E. Treatment of chronic immune-mediated neuropathies: impact of the rare diseases centers network in Italy. *Rev Neurol* 2013;169 Suppl 1:533-8. doi: 10.1016/S0035-3787(13)70058-4.

24. Dalakas M. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 34–39.

25. Latov N, Dalakas M, Vallat JM, Donofrio P, Hartung HP, Toyka KV. Biomarkers in the diagnosis and therapy of CIDP. Proceedings of the Biomarkers Faculty Meeting, June 8-9, 2010, Athens, Greece. *J Peripher Nerv Syst* 2011; Jun;16 Suppl 1:1-2. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00297.x.

26. Gorson K, van Schaik I, Merkies I, Lewis R, Barohn R, Koski C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 326–333.

27. Lozeron P, Adams D. Advances in the treatment of chronic inflammatory demyelinating neuropathies in 2010. *J Neurol* 2011;258: 1737–1741.

28. Hughes RAC, Mehndiratta MM. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15;8:CD002062. doi: 10.1002/14651858.CD002062.pub2.

29. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(2):136–44. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70329-0.

30. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797. doi: 10.1002/14651858.CD001797.pub3.

31. Hughes RJ. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 3:7–11. doi: 10.1007/s00415-008-3003-z.

32. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD003906. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub3.

33. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1417–1421.

34. Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003280. doi: 10.1002/14651858.CD003280.pub4.

35. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526–536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.

36. Shelly S, Shouman K, Paul P, Engelstad J, Amrami KK, Spinner RJ, Dubey D, Vazquez Do Campo R, Dyck PJ, Klein CJ, Dyck PJB. Expanding the Spectrum of Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy: CISP-Plus. *Neurology*. 2021;96(16):e2078-e2089. doi: 10.1212/WNL.00000000000011792.

37. Latov N, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Gondim FAA. Anti-MAG neuropathy: historical aspects, clinical-pathological correlations, and considerations for future therapeutic trials. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(6):1–7. doi: 10.1055/s-0043-1777728.

38. Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(1):1–9. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x.

39. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(3):220-8. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10302.x.

40. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol*;13(9):533–547. doi:10.1038/nrneurol.2017.84.

41. Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7(1):e639. doi:10.1212/NXI.000000000000000639.

## KAKO SE LEČI?

*Stimulator vagusnog nerva u lečenju farmakorezistentne epilepsije: Kako pri-pitomiti tigra?*

**Autori:** Aleksa Pejović<sup>1,2</sup>, Dragoslav Sokić<sup>1,2</sup>  
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd  
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### Uvod

Kamen temeljac lečenja epilepsije čini primena antiepileptičnih lekova. Nažalost, oko trećine pacijenata ne postiže remisiju uprkos brojnim farmakoterapijskim pokušajima, što njihovu bolest definiše kao farmakorezistentnu. Od otkrića bromida, prve supstance sa dokazanim antiepileptičnim dejstvom, sredinom XIX veka, do treće decenije XXI veka, sintetisano je preko 30 lekova; međutim, udeo farmakorezistentnih slučajeva ostao je nepromenjen. [1] Hirurško lečenje predstavlja primamljivu alternativu za ove pacijente, ali je ono praktično moguće samo u oko 10% slučajeva. [2,3] Dakle, 90% pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom (FRE) nastavlja da ima napade, u većem je riziku od iznenadne neočekivane smrti u epilepsiji (*sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP), razvija depresiju, povređuje se i uopšteno ima lošiji kvalitet života. U Republici Srbiji ovakvih pacijenata najverovatnije ima oko 20 000.

Stimulacija vagusnog nerva (VNS) je pali-jativna metoda lečenja bolesnika sa FRE kod kojih resektivna hirurgija nije indikovana ili nije uspela. VNS predstavlja stimulaciju/modulaciju tehniku, odobrenu od strane regulatornih tela, sa antiepileptičkim dejstvom, zajedno sa dubokom moždanom stimulacijom prednjih jedara tala-

musa (*deep brain stimulation* – DBS) i re-sponzivnom neurostimulacijom (RNS). U ostale stimulative metode lečenja, koje čekaju odobrenje i širu primenu, spadaju repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija, transkranijalna direktna strujna stimulacija, stimulacija trigeminalnog nerva, DBS ostalih subkortikalnih struktura i transkutana VNS. [4]

### Istorijat metode

U drugoj polovini XIX veka preovladavala je hipoteza da su epileptični napadi posledica prevelikog protoka krvi kroz mozak. Ovakav zaključak je izveden iz opservacije da se tokom bilateralnih motornih napada neretko javljaju hiperemija i otok lica, uz vidne pulsacije karotidnih arterija. Jedan od savetovanih postupaka za prekid napada bila je i kompresija na karotidnu arteriju u predelu vrata. Godine 1882. dr Džejms Leonard Korning (1855–1923) dolazi na ideju da iskoristi transkutanu električnu stimulaciju vagusa u predelu vrata kako bi smanjio pulsiranje karotide i moždani protok, i time otkriva antiepileptični efekat VNS-a. [5]

Godine 1952. Zanceti sa saradnicima uočava da stimulacija vagusa eliminiše interiktalne EEG promene kod mačaka sa hemijski indukovanim napadima. [6] Tri decenije kasnije Zabara prikazuje antikonvulzivni efekat stimulacije vagusa kod pasa. [7] Podstaknuta animalnim rezultatima, 1987. godine kompanija *Cyberonics*, sa sedištem u Hjustonu, dizajnira prvi VNS aparat za humanu upotrebu. Već sledeće godine Penri, Vajlder i Remzi uspešno vrše prvu implantaciju kod čoveka. Od 1994. godine VNS je registrovana u evropskim zemljama, da bi 1997. i američka Uprava za hranu i lekove odobrila upotrebu VNS-a kod osoba starijih od 12 godina sa fokalnom FRE. [8] Granica je kasnije pomerena na uzrast od četiri godine. Početak XXI

veka donosi proširenje indikacija na simptomatske i genetske generalizovane epilepsije. [9,10] Indikaciona područja se dalje šire i izvan oblasti epileptologije. Od 2002. VNS je registrovana u Evropi i za lečenje farmakorezistentne depresije. [8]

### Mehanizam dejstva

Nerv lutilac (vagus) je najduži moždani živac s vrlo raširenom mrežom senzornih, motornih i autonomnih parasimpatičkih vlakana. Vagus ima četiri jedra: *nucleus spinalis nervi trigemini* (opšte somatosenzorno jedro, zajedničko za V, VII, IX i X živac), *nucleus ambiguus* (specijalno visceromotorno jedro – parasimpatičko, zajedničko za IX i X živac), *nucleus tractus solitarii* (opšte viscerosenzitivno jedro, zajedničko za VII, IX i X živac) i *nucleus dorsalis n. vagi* (opšte visceromotorno jedro). Vagus nosi senzitivnu inervaciju za bubnu opnu, spoljašnji slušni kanal i spoljašnje uho, motornu inervaciju za mišiće nepca, farinksa i larinksa uz autonomnu inervaciju karotidnih baroreceptora, organa toraksa i abdomena. [11]

Jedna od glavnih projekcionih veza jedara vagusa je *locus coeruleus*, koji predstavlja glavno noradrenergičko jedro u centralnom nervnom sistemu (CNS). Animalne studije pokazuju da selektivna lezija *locusa coeruleusa* u ponsu anulira pozitivne efekte VNS-a. [12]

Tačan mehanizam kojim VNS postiže anti-epileptični efekat i dalje je nepoznanica. Samo neka od hipotetičkih dejstava VNS na CNS su regulacija moždanog protoka krvi, regulacija autonomnih mehanizama, desinhronizacija EEG-a, prevaga inhibicije nad ekscitacijom (povećana sekrecija GABA-e i smanjena sekrecija aspartata), izmena oslobađanja neurotransmitera, antiinflamatorno dejstvo, remećenje hipersinhronije, povećanje konektivnosti u levoj he-

misferi i modulacija neuronskih mreža i krugova. [13,14]

VNS izaziva značajne regionalne izmene u protoku krvi. Protok krvi se povećava u predelu amigdala, hipokampusu i cingulumu, a smanjuje u meduli, talamusu i insuli. [15]

Magnetoencefalografska analiza ukazala je na značajnu funkcionalnu mrežu leve hemisfere povezanu sa aferentnim relejima vagusa. Responderi (pacijenti sa >50% redukcije učestalosti napada) pokazuju snažniju funkcionalnu i strukturnu neuronsku povezanost u limbičkim, talamokortikalnim i asocijativnim regionima bele mase leve hemisfere velikog mozga. [16]

Iako su inicijalne studije na životinjama pokazale uticaj VNS-a na osnovne EEG ritmove, nije pronađen uticaj na alfa, beta, teta i delta talase kod ljudi, ali kasnije studije jesu ukazale na povećanje učestalosti gama ritmova i interhemisfernu sinhronizaciju. [17,18]

### Tehnički aspekti

VNS je programabilan stimulator koji prema algoritmu emituje impulse preko elektrode vezane za *n. vagus*. Osnovni elementi VNS uređaja su pulsni generator koji generiše električne impulse i elektroda koja sprovodi impulse do vagusnog nerava. Dodatne komponente čine VNS programer za podešavanje parametara stimulacije, programabilni štamp i magnet koji indukuje ekstrastimulaciju. [8]

Stimulator generiše impulse i preko elektrode isporučuje signal na levi vagus, od čega se 80% aferentno prenosi ka moždanom stablu. [19] Negativna elektroda se plasira proksimalno, a pozitivna distalno. Potencijal se propagira od negativne elektrode i putuje aferentno do subkorti-

kalnih jedara i korteksa i eferentno preko motornih i parasimpatičkih vlakana. Eferentni put je velikim delom blokiran pozitivnom elektrodom, a impulsi koji nisu blokirani izazivaju neželjena dejstva, o kojima će detaljnije biti reči kasnije.

Stimulacija levog vagusa smanjuje verovatnoću pojave asistolije i aritmije, a razlog tome leži u činjenici da eferentna parasimpatička vlakna inerviše srce asimetrično (desni vagus inerviše pretkomoru i SA čvor, dok levi vagus inerviše komoru i AV čvora). [7] U slučaju parasimpatične blokade komora i AV čvora, ne dolazi do bradikardije i asistolije, jer se srčani ritam u regularnim uslovima generiše u SA čvoru.

Postoje dva modaliteta stimulacije: otvorena i zatvorena petlja. Mehanizam otvorene petlje podrazumeva sistem stimulacije prema prethodno zadatim parametrima i ne zavisi od specifičnog događaja. Pored VNS-a ovaj vid stimulacije prisutan je i kod DBS-a. Sa druge strane, noviji modeli VNS aparata (Aspire 106SR, SenTiva M1000, M1000-D), ali i RNS omogućavaju mehanizam zatvorene petlje, koji podrazumeva da je stimulacija zavisna od detekcije specifičnog događaja – porasta srčane frekvencije ili, u slučaju RNS-a, detekcije epileptičnog pražnjenja. [20]

Najsavremeniji VNS aparati funkcionišu u četiri režima rada. Standardni režim obično se aktivira dve nedelje nakon implantacije uređaja. Parametri od značaja su frekvencija, trajanje impulsa, *on* i *off* vreme i jačina električne stimulacije. Obično stimulacija započinje strujom jačine 0,25mA, frekvenci-

je 20–30Hz, trajanjem pulsa od 250 do 500 $\mu$ s tokom 30s, sa pauzom između stimulacija od pet minuta. Standardne vrednosti izlazne struje nakon faze postepenog povećanja parametara su obično >1,0mA (opseg 0–3,5mA), frekvencija signala je 20Hz (opseg 0–30 Hz), širine pulsa 250 $\mu$ s (opseg 130–1000 $\mu$ s), *on-time* signal 21–30 (opseg 7–60 s) i *off-time* signal 1,8–5 min (opseg 14s–180 min.). [21]



Magnetni režim aktivira se prevlačenjem magneta preko pulsog generatora, čime se isporučuje dodatna stimulacija, koja je obično dužeg trajanja i nešto veće jačine električne struje. [22] Ideja upotrebe magnetnog režima je da se skрати trajanje napada koji je u toku. Naročito je koristan kod pacijenata koji imaju protrahovane napade, odnosno prodrome ili aure značajnijeg trajanja. Frekventna upotreba magnetnog režima značajno doprinosi skraćenju života baterije uređaja.

Režim autostimulacije podrazumeva detekciju tahikardije, npr. frekvenciju >100/min. ili povećanje od 55% u odnosu na prosečnu frekvenciju. Ovaj modalitet polazi od pretpostavke da povećanje srčane frekvencije predstavlja surogat marker početka napada. Mana ovog pristupa je što nisu svi napadi praćeni iktalnom tahikardijom, a aparat ne može sa 100% sigurnošću da razlikuje porast srčane frekvencije usled stresa ili fizičke aktivnosti od epileptične tahikardije. [23]

Četvrti režim rada je dnevno-noćni režim, koji podrazumeva programiranje aparata da u određenim delovima dana isporučuje stimulaciju po sniženim parametrima,



što je naročito korisno za lečenje pacijenata sa komorbidnom apnejom u spavanju.

### Implantacija uređaja

Proceduru implantacije izvodi neurohirurg u opštoj anesteziji. Sama procedura traje između 90 i 120 minuta. Najdelikatniji momenat predstavlja preparaciju vagusa i obmotavanje elektrode oko nerva. Incizija se pravi duž medijalne ivice sternokleido-mastoidnog mišića u nivou C5–C6. Potom se pravi rez na prednjoj aksilarnoj liniji. Pulsni generator se implantira u prethodno preparisani džep u fasciji pektoralnog mišića. Nakon plasiranja elektrode i povezivanja sa generatorom, proveravaju se otpori i vrši se prva stimulacija kako bi se eventualno detektovala pojava poremećaja srčanog ritma. Nakon toga se aparat isključuje i aktivira nakon zarastanja rane, obično unutar tri nedelje od operacije. [21]

Životni vek baterije pulsog generatora iznosi od jedne do 15 godina (u proseku 3–5 godina) i zavisi prevashodno od podešenih parametara stimulacije, upotrebe magnetnog moda i potrebe za autostimulacijom. Baterija se menja zamenom pulsog generatora, dok se elektroda obično ne menja, osim u raritetnim situacijama (na izričit zahtev pacijenta, usled preloma i diskonekcije elektrode, kao i usled efekta rasta kod dece). [21]

Nakon implantacije VNS neophodno je regularno podešavati i kontrolisati parametre stimulacije. Programiranje VNS-a je ambulantni postupak koji se sprovodi u početku u razmaku od jedne do četiri nedelje, a kasnije praćenje se odvija individualnom dinamikom, najčešće u tromesečnim intervalima. Parametre stimulacije treba postepeno povećavati kako bi se redukovali neželjeni efekti i povećavala podnošljivost. [22]



### Indikacije, kontraindikacije i selekcija pacijenata

VNS nije terapija prvog izbora za lečenje epilepsije. Implantacija je indikovana u slučajevima kada je epilepsija rezistentna na lekove, resektivna hirurgija nije moguća, nije uspešla ili pacijent nije motivisan za resektivno lečenje, kod epileptičnih encefalopatija dece i odraslih i generalizovanih epilepsija. Pacijenti sa bitemporalnim, multifokalnim epilepsijama, epileptogenom zonom koja se preklapa sa elokventnim korteksom, su razumni kandidati za VNS. [8]

Idealan kandidat za VNS je pacijent koji je sposoban za samoopsluživanje ili ima adekvatnu tuđu pomoć, ima fokalnu ili generalizovanu FRE sa onesposobljavajućim, čestim napadima, zadovoljavajućim kardiološkim statusom i obavljenom evaluacijom u referentnom centru za epilepsije kojom je dokazano da hirurgija nije opcija.

Apsolutne kontraindikacije za implantaciju VNS-a su bilateralna ili levostrana cervikalna vagotomija i potreba da se pacijent hronično leči dijatermijom. Ove kliničke situacije su retke u praksi. [24]

Primena VNS nije dovoljno ispitana u stanjima kada postoje komorbidne aritmije, vazovagalne sinkope, progresivna neurološka i sistemska oboljenja, trudnoća i respiratorna oboljenja poput astme, HOBP-a i opstruktivne apneje u spavanju, te ona predstavljaju relativne kontraindikacije. [24]

Preimplantacioni postupci podrazumevaju da se pouzdano postavi dijagnoza farmakorezistentne neoperabilne epilepsije. Poželjno bi bilo da pacijent prođe prehiruršku evaluaciju i vEEG telemetriju u specijalizovanom centru. Pacijentu je neophodno dati sve neophodne informacije vezano za moguće rizike intervencije, kasnije obaveze i moguće efekte implantacije, kako očekivanja od ove procedure ne bi bila nerealna.

Pored odobrenih indikacija za lečenje farmakorezistentne epilepsije i depresije, u toku su ispitivanja za primenu VNS kod pacijenata sa klaster glavoboljama, migrenom, tinitusom, inflamatornom bolešću creva, bipolarnim poremećajem, Alchajmerovom demencijom, Parkinsonovom bolešću, autizmom, u cilju lečenja gojaznosti, muške neplodnosti, profilaksi SIRS-a i postoperativnog ileusa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, stanjima nakon preležanog moždanog udara i za lečenje srčane insuficijencije. [24,25]

### Neželjena dejstva

Neželjena dejstva VNS možemo podeliti na akutna i hronična. Akutna neželjena dejstva vezana su za samu hiruršku intervenciju i mogu biti trajna ili prolazna. Najčešće se sreću perioperativne infekcije (3–6%). Paraliza glasnica i grana facijalnog nerva se sreću u oko 1% slučajeva, dok se asistolija tokom intraoperativnog testiranja događa jednom u 875 slučajeva. Najčešće

hronično neželjeno dejstvo predstavlja pojava kašlja (5%) i promuklosti (5%). Ovi neželjeni efekti obično ne remete pacijente u značajnijoj meri. Poremećaj srčanog ritma se sreće raritetno (01%), kao i dispneja (<2%), bol u uhu i parestezije (<1%). [26]

Najčešća neželjena dejstva vezana su za sam proces stimulacije i uglavnom su reverzibilna. Uspešno se redukuju ili otklanjaju smanjenjem jačine stimulacije, frekvencije i širine pulsa. Neželjeni efekti stimulacije svakako imaju tendenciju smanjivanja sa protokom vremena. Na primer, promuklost se javlja u 29% slučajeva tokom prve godine, da bi do treće nastavila da perzistira kod oko 2% pacijenata. [27]

Disfunkcija implantiranih elektroda koja zahteva operativnu reviziju viđa se u svega 1% slučajeva. [8]

### Efikasnost

Bitno je i da pacijent i ordinirajući neurolog imaju realna očekivanja od implantacije VNS. Ova intervencija smanjuje učestalost i težinu napada, redukuje pojavu klastera i može dovesti do prekida ili skraćenja napada upotrebom magneta, uz redukciju u broju i dozi antiepileptika. VNS najčešće ne uvodi u remisiju, te samim tim ne omogućava potpuno ukidanje antiepileptičkih lekova i povratak vozačke dozvole. Treba naročito naglasiti da početak dejstva nije momentalan, a da se efikasnost povećava sa protokom vremena. Podaci 78 studija sa preko 2800 pacijenata sugerišu da procena respondera i pacijenata u remisiji raste sa protokom vremena i nakon četiri godine od implantacije. Međutim, većina studija su nekontrolisane, sa pristrasnošću u selekciji pacijenata i pri proceni dugoročnog ishoda – pacijenti bez pozitivnog odgovora nisu motivisani da nastave praćenje. [28]

Kada govorimo o efikasnosti u suzbijanju napada, uobičajeno je reći da će trećina pacijenata biti upola bolje. Registracione studije su pokazale da, u periodu od tri meseca, visoke stimulacije u poređenju sa niskim dovode do značajnijeg smanjenja učestalosti napada (31% naspram 11%; 28% naspram 15%). [29,30]

VNS je efikasna i bezbedna kako u populaciji dece, tako i u populaciji starijih pacijenata. [10,31] Efikasna je i u grupi genetski generalizovanih epilepsija (65% redukcija >50%) i ispoljava određeni benefit kod pacijenata sa Lenoks-Gastoovim sindromom. [9]

Potpunu remisiju postiže do 8% pacijenata. Smanjenje napada za više od 50% prisutno je do u 50% slučajeva. Prosečno smanjenje broja napada iznosi od 20 do 45%. Efikasnost VNS se popravlja sa protokom vremena kod 30–40% pacijenata. Preko 95% pacijenata dobro podnosi VNS, a stimulaciju prekida <1% pacijenata. Kod 40–50% pacijenata dolazi do smanjenja doze konkomitantnih lekova. [8] Broj potreban za lečenje (NNT) za VNS je 5,5 što je u rangu dodavanja novog AEL efikasnosti levetiracetama ili topiramata. [32,33] VNS ima aditivno dejstvo sa AEL i smanjuje opterećenje neželjenim efektima lekova. Iskustva našeg centra nakon više od 70 implantiranih pacijenata su konkordantna sa literarnim (nepublikovani podaci).

Za sada nije moguće sa sigurnošću predvideti koji bolesnik će imati benefit od implantacije. Postoje naznake da pacijenti sa temporalnom epilepsijom bolje reaguju od pacijenata sa frontalnom epilepsijom. [34] Idiopatske epilepsije bolje reaguju nego

simptomatske. Tonički napadi se efikasnije leče nego bilateralni toničko-klonički napadi sa pomućenjem svesti. Faktori dobre prognoze u pojedinim studijama su kasniji početak epilepsije i visoka učestalost napada pre implantacije VNS-a. [35,36] Mlađi uzrast je povezan sa većim procentom redukcije napada. Procenat respondera u uzrastu mlađem od pet godina iznosi odličnih 77%. [37] Metaanaliza efikasnosti VNS-a pokazala je da je benefit najveći u pedijatrijskoj populaciji, kod generalizovanih, posttraumatskih epilepsija i pojedinaca sa tuberoznom sklerozom. [26]

U norveškoj populacionoj studiji koja je analizirala 436 pacijenata sa fokalnom i generalizovanom FRE, a koji su u proseku praćeni 75 meseci, uočena su tri šablona odgovora: konstantni responderi (44%), fluktuirajući responderi (15%) i non-responderi (41%). Etiologija je bila značajan prediktor uspešnosti implantacije VNS uređaja. Broj respondera, ukoliko se radilo o posttraumatskoj ili *poststroke* epilepsiji, iznosio je 71% odnosno 75%, dok je efekat bio najslabiji ukoliko je epilepsija bila uzrokovana tumorima (27%). [38]

Pojedine studije ukazuju da bi rana implantacija mogla uticati na povoljniji ishod, te da ima smisla razmotriti implantaciju VNS već nakon neuspeha dva ili tri leka. Broj pacijenata u remisiji je sa 5% porastao na 15% kod rane implantacije u studiji iz 2002. godine [39], dok je druga studija pokazala duplo veći procenat remisije ukoliko se VNS implantira unutar prvih 6 godina od početka bolesti. [40]

Dodatna korist od VNS ogleda se u poboljšanju raspoloženja, budnosti, verbalne fluentnosti, pamćenja. Interakcije su odsutne. Komplijansa je 100%, jer ne zavisi od samog pacijenta. [41,42]

Interesantan koncept je i primena VNS u lečenju refraktornog epileptičnog statusa. Sistematski pregled literature, koji je analizirao 28 do tog trenutka publikovanih slučajeva, zaključio je da je 76% generalizovanih i 25% fokalnih statusa prekinuto nakon implantacije uređaja. Međutim, nivo dokaza je u ovom trenutku nedovoljan da bi se ova metoda preporučila kao neizostavna u lečenju refraktornog epileptičnog statusa. [43]

Uočen je trend ka manjem mortalitetu (SMR) nakon dve godine od implantacije VNS-a. VNS ne smanjuje rizik od SUDEP-a, niti ga povećava. [44]

Unapređena tehnologija i noviji modeli VNS-a donose bolje rezultate u suzbijanju napada. Oko 70% pacijenata ima koristi od zamene starog modela uređaja novijim (npr. *AspireSR* ili *SenTiva Dui* (M1000-D)). Nakon zamene konvencionalnog sa responsivnim VNS-om, 31% pacijenata ima poboljšanje kontrole napada, od toga 41% pacijenata postiže više od 50% redukcije napada. [23]

#### Transkutani VNS (tVNS)

Napomenuto je da postoje dva tipa VNS uređaja – invazivni i neinvazivni. Neinvazivna (transkutana) stimulacija vagusa bazira se na stimulaciji aurikularne i cervikalne grane vagusnog nerva. U poređenju sa invazivnim, praktičniji je za upotrebu, ne zahteva hiruršku intervenciju, ima manje neželjenih efekata (glavobolja, bol u uhu, kožne promene). Trenutno postoji odobrenje Uprave za hranu i lekove za lečenje

klaster glavobolje i hronične migrene [45], ali ne i za lečenje epilepsije, premda postoje ohrabrujuće studije efikasnosti i u ovoj indikaciji. U pojedinim zemljama Evropske unije dostupan je NEMOS sistem sa preporučenim trajanjem dnevne stimulacije od četiri sata. Upotrebom tVNS nakon šest meseci i do 16% pacijenata je u remisiji, a 38% ima redukciju napada od 50 do 90%. [46] Nema razlike u kontroli napada pri stimulaciji strujom 25Hz i 1Hz. [47]

#### Uticaj na kvalitet života i posebna razmatranja

Implantacija VNS-a ima značajan povoljan efekat na kvalitet života počev od trećeg meseca nakon aktivacije. [48] Najvažniji prediktor kvaliteta života kod implantiranih pacijenata je odsustvo epileptičnih napada. Studija koja je analizirala podatke preko 5000 pacijenata i pratila efekat VNS-a na budnost, memoriju, promenu raspoloženja, klasterovanje napada, verbalnu komunikaciju, školska/profesionalna postignuća i postiktalno stanje, detektovala je poboljšanje za sve ispitivane parametre, čak i kod pacijenata sa nezadovoljavajućim odgovorom u smislu redukcije napada. [49]

Uticaj VNS-a na trudnoću i plod nije dovoljno ispitan. Vagus ima bidirekzione veze sa uterusom, moduliše neuroendokrinu funkciju i utiče na sekreciju oksitocina. Pregledni rad koji je analizirao deset studija sa ukupno 44 trudnoće kod 38 pacientkinja detektovao je 4,5% spontanih pobačaja, 4,5% učestalosti preeklampsije i 2% učestalosti teških malformacija. Zaključak koji je proistekao iz ove publikacije bio je da je VNS relativno bezbedan i efikasan tokom trudnoće, te da je isključivanje VNS tokom trudnoće nepotrebno. [50]

Implantacija VNS-a nije kontraindikacija za snimanje pacijenta u aparatu za magnet-



nu rezonanciju, ali zahteva inaktivaciju aparata i potom ponovno aktiviranje po završetku akvizicije. Snimanje vrata i grudnog koša ipak predstavlja kontraindikaciju i nije dozvoljeno zbog značajnog grejanja elektroda i generatora. Prolazak kroz kontrolne punktove na aerodromima može biti komplikovanije, te se savetuje da pacijenti sa sobom nose lekarske izveštaje. Hirurške intervencije sa upotrebom termokautera takođe zahtevaju da se VNS aparat privremeno isključi. VNS nije kontraindikacija za implantaciju pejsmejke u slučaju potrebe. Efikasnost i bezbednost primene RNS i DBS u kombinaciji sa VNS predmet je aktuelnih istraživanja. [8]

### Zaključci

VNS je za konkretnog pacijenta istovremeno „najbolja“ i „najgora“ ponuda, procedura sa niskim rizikom, ali i skromnom korišću. Prednosti i dobici implantacije VNS-a su nizak morbiditet, dobro podnošenje terapije, retke komplikacije, dokazani anti-depresivni efekat i poboljšanje kvaliteta života. Relativno visoka cena u kombinaciji sa stvarnim potrebama za VNS-om prevazilaze finansijske mogućnosti i najbogatijih zdravstvenih sistema, što rezultuje ograničenim godišnjim kvotama dostupnih stimulatora za implantaciju. Zbog svega navedenog, VNS treba tretirati kao jedno od „poslednjih utočišta“ (*ultimum refugium*) pacijenata kod kojih ostali modaliteti lečenja nisu dali zadovoljavajuće rezultate.

### Literatura

- Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606–38.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug;2;345(5):311–8.
- Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med.* 2017 Oct;377(17):1639–47.
- Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the Treatment of Epilepsy: A Review of Current Approaches and Future Directions. *Clin Ther.* 2020 Jul;42(7):1140–54.
- Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology.* 2002 Feb;58(3):452–9.
- ZANCHETTI A, WANG SC, MORUZZI G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1952 Aug;4(3):357–61.
- Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia.* 1992;33(6):1005–12.
- Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, Sokolov A, Jehi L. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):1038–47.
- Suller Marti A, Mirsattari SM, MacDougall K, Steven DA, Parrent A, de Ribaupierre S, et al. Vagus nerve stimulation in patients with therapy-resistant generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Oct;111:107253.
- Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2012 Sep;54(9):855–61.
- Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020 Apr;236(4):588–611.
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb;47(4):287–95.
- Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 1995 Mar;20(3):221–7.
- Majoie HJM, Rijkers K, Berfelo MW, Hulsman JARJ, Myint A, Schwarz M, et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood. *Neuroimmunomodulation.* 2011;18(1):52–6.
- Chae J-H, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res.* 2003;37(6):443–55.
- Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, Wong S, Weil AG, Deschenes S, et al. Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):743–53.
- Salinsky MC, Burchiel KJ. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia.* 1993;34(2):299–304.
- Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav.* 2011 Mar;20(3):478–83.
- González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019 Apr;30(2):219–30.
- Sisterson ND, Kokkinos V. Neuromodulation of Epilepsy Networks. *Neurosurg Clin N Am.* 2020 Jul;31(3):459–70.
- Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia.* 2017 Apr;58 Suppl 1:85–90.
- Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B, Johnson KA, et al. Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects. *Biol Psychiatry.* 2004 Apr;55(8):816–25.
- Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR(®) (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure.* 2018 May;58:120–6.
- Mandalaneni K, Rayi A. Vagus Nerve Stimulator. In *Treasure Island (FL)*; 2024.
- Shuchman M. Approving the vagus-nerve stimulator for depression. *N Engl J Med.* 2007 Apr;356(16):1604–7.
- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011 Dec;115(6):1248–55.
- Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology.* 1999 Nov;53(8):1731–5.
- Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery.* 2016 Sep;79(3):345–53.
- Ben-Menachem E, Mañon-Espallat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: I. A controlled study of effect on seizures. *First International Vagus Nerve Stimulation Study Group.* *Epilepsia.* 1994;35(3):616–26.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998 Jul;51(1):48–55.
- Sirven JJ, Sperling M, Naritoku D, Schachter S, Labar D, Holmes M, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology.* 2000 Mar;54(5):1179–82.
- Ben-Menachem E. Neurostimulation-past, present, and beyond. *Epilepsy Curr.* 2012 Sep;12(5):188–91.
- DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia.* 2000 Sep;41(9):1195–200.
- Casazza M, Avanzini G, Ferroli P, Villani F, Broggi G. Vagal nerve stimulation: relationship between outcome and electroclinical seizure pattern. *Seizure.* 2006 Apr;15(3):198–207.
- Müller K, Fabó D, Entz L, Kelemen A, Halász P, Rásonyi G, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia.* 2010 Jul;51 Suppl 3:98–101.
- A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology.* 1995 Feb;45(2):224–30.
- Lagae L, Verstrepen A, Nada A, Van Loon J, Theys T, Ceulemans B, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord.* 2015 Sep;17(3):308–14.
- Kostov KH, Kostov H, Larsson PG, Henning O, Eckmann

- CAC, Lossius MI, et al. Norwegian population-based study of long-term effects, safety, and predictors of response of vagus nerve stimulation treatment in drug-resistant epilepsy: The NORPulse study. *Epilepsia.* 2022 Feb;63(2):414–25.
- Renfroe J Ben, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology.* 2002 Sep;59(6 Suppl 4):S26–30.
  - Helmert SL, Griesemer DA, Dean JC, Sanchez JD, Labar D, Murphy J V, et al. Observations on the use of vagus nerve stimulation earlier in the course of pharmacoresistant epilepsy: patients with seizures for six years or less. *Neurologist.* 2003 May;9(3):160–4.
  - Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci.* 1999 Jan;2(1):94–8.
  - Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, Maestri M, Lutzemberger L, Giorgi FS, et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav.* 2003 Apr;4(2):185–91.
  - Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2015 May;112:100–13.
  - Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 2015 Feb;56(2):291–6.
  - von Wrede R, Surges R. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102840.
  - Wang Y, Li S-Y, Wang D, Wu M-Z, He J-K, Zhang J-L, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: From Concept to Application. *Neurosci Bull.* 2021 Jun;37(6):853–62.
  - Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPE02). *Brain Stimul.* 2016;9(3):356–63.
  - Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Ludice A, Tinuper P, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):893–900.
  - Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav.* 2017 Jan;66:4–9.
  - Ding J, Wang L, Wang C, Gao C, Wang F, Sun T. Is vagal-nerve stimulation safe during pregnancy? A mini review. *Epilepsy Res.* 2021 Aug;174:106671.

## REVIJALNI RAD

### Akutni amnestički sindromi

**Autor:** Tanja Stojković<sup>1,2</sup>

*1 Centar za poremećaje pamćenja, Klinika za neurologiju UKCS, Beograd*

*2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

#### Sažetak

Amnezija je patološka deterioracija pamćenja. Ona može biti anterogradna, kada se govori o nemogućnosti da se konsoliduje pamćenje nakon kritičnog događaja, ili retrogradna, kada se pacijent ne seća događaja koji su prethodili kritičnom dešavanju. Za retrogradnu amneziju važi Ribotov zakon, koji govori da amnezija ima svoj temporalni gradijent i da se najsvežije uspomene prve zaborave. Amnezije pogađaju deklarativno epizodično pamćenje, dok je autobiografsko i semantičko pamćenje uglavnom očuvano. Nedeklarativno pamćenje nije zahvaćeno. U ovom radu biće bliže objašnjena učestalost, klinička slika, neurobiološka osnova, terapija i prognoza amnezija koje se prezentuju akutno tj. akutnih amnestičkih sindroma, i to: encefalitisa izazvanog herpes simpleks virusom, tranzitorne globalne amnezije, amnezije usled strateškog moždanog udara, tranzitorne epileptičke amnezija, posttraumatske amnezije, amnezije u okviru autoimunih encefalitisa, amnezije povezane sa alkoholom, Vernike-Korsakovljevog sindroma (*Wernicke-Korsakoff syndrome*), toksičko-metaboličke amnezija i disocijativne amnezija.

#### Uvod

Pamćenje se može definisati kao sposobnost osobe da kodira, skladišti i ponovo prizove informacije. Kod ljudi postoje različite vrste pamćenja, koje ne samo da obra-

đuju različite tipove informacija, već su različito i anatomske lokalizovane. Pamćenje se najčešće deli u odnosu na vremenski gradijent zadržavanja informacija na kratkoročno i dugoročno. [1]

Kratkoročno pamćenje se drugačije naziva i radna memorija. Radna memorija nam omogućava da određenu informaciju zadržimo u pamćenju i raspoložemo njome kratak vremenski period. [2,3] Za radnu memoriju važne su i pažnja i koncentracija, i za ove funkcije su odgovorni prefrontalni regioni. [4,5]

Dugoročno pamćenje nam, sa druge strane, omogućava da informacije zapamtimo na duže vreme. Ovo se može dešavati na svesnom nivou, kada govorimo o deklarativnom (eksplicitnom) pamćenju, ili na nesvesnom nivou, kada govorimo o nedeklarativnom (implicitnom) pamćenju. [6]

Da kratko objasnimo nedeklarativno pamćenje. Ono se izražava kroz performanse (veštinu, učinak, motornu radnju) i ne može se izraziti rečima. Ova vrsta pamćenja obuhvata proceduralno pamćenje (sticanje motornih veština), prajming (*priming*), uslovljavanje i neasocijativno učenje. [7] Ono se, kako smo već rekli, odvija na nesvesnom nivou, i stoga je nemoguće eksplicitno prizivanje ovih vrsta informacija. Jednom naučen sadržaj iz oblasti nedeklarativnog pamćenja obično je otporan na zaboravljanje, i obavlja se automatski sa malo ili bez ikakvog svesnog napora. Ova vrsta pamćenja se najbolje razume kroz primere. Primer za proceduralno pamćenje bilo bi učenje da se hoda, vozi bicikl, zakopčava dugmad. Ono se odvija na nivou strijatum, cerebeluma i motornog korteksa, i kada se jednom nauči, obavlja se automatski, ali pod kontrolom svesti. [7] Izraz „prajming“ je teško prevesti, ali se može upotre-

biti izraz pripremanje. Prajming se može definisati kao situacija u kojoj se kroz situaciono izlaganje menja način prizivanja informacija iz pamćenja van svesne kontrole. Prajming se odvija na nivou neokorteksa. [7] Perceptualno učenje (perceptualni prajming) odnosi se na situacije kada se dve stvari percipiraju kao slične iako to nisu, i to dalje uslovljava promene u prizivanju informacija. Na primer, ako neko vidi oblak koji neverovatno liči na čamac, a onda se od njega traži da navede oblik transporta, najpre će reći „čamac“. Postoje i druge vrste prajminga: asocijativni (kada vidimo žutu boju pre ćemo se setiti žutih objekata), afektivni (kada smo negativno raspoloženi najpre se sećamo neprijatnih uspomena), semantički (kada se vozimo pored bolnice razmišljamo o doktorima i medicinskim sestrama) ili kulturološki (nakon što gledamo slike sa odmora iz Italije počinjemo da razmišljamo o kulturološkim razlikama između Italije i Srbije dok gledamo vesti). Primer za učenje kroz klasično uslovljavanje je svakako poznati Pavlovljev eksperiment, a u stvarnom životu to vidimo kroz marketing, gde situacija u kojoj poznata ličnost koja reklamira neki proizvod nije ni na koji način zaista povezana sa istim, ali onda kada vidimo taj proizvod osećamo ista pozitivna osećanja kao kada vidimo npr. našu omiljenu glumicu. Klasično uslovljavanje se odvija preko amigdala i cerebeluma. [7] Primer za neasocijativno učenje je kada neko živi pored železničke pruge duže vreme i onda vremenom ne primećuje zvuk voza koji prolazi i to ga ne remeti (habituacija) ili kada se plašimo uveče na parking u bioskopu (senzitivizacija).

Međutim, važnije za našu temu je deklarativno dugoročno pamćenje. Ono se može podeliti na semantičko i epizodično. Semantičko pamćenje omogućava sticanje op-

štih znanja koja nisu vezana za naša lična iskustva. [8] Ono je najčešće povezano sa prednjim i donjim temporalnim regionima, međutim, uz interakciju sa brojnim kortikalnim, pre svega asocijativnim zonama. [9,10] Epizodično pamćenje, koje je i od posebnog interesa za ovu temu, sa druge strane nam omogućava da se prisetimo ličnih iskustava i događaja koje smo doživeli u određeno vreme na određenom mestu. [11,12] Anatomske, ono je locirano u medijalnom temporalnom režnju, a najvažniji anatomske korelat ove vrste pamćenja je svakako hipokampus, i druge strukture koje čine poznati Papezov krug: hipokampalna formacija, cingulatni girus, septalna area, retrosplenijalni region, delovi diencefalona (prednja talamična jedra i mamilarna tela), forniks i mamilotalamični put. [13–15] Hipokampus je izrazito važna moždana struktura, koja obiluje ekscitatornim sinapsama i ima mnogobrojne veze. To ga, nažalost, čini i vulnerabilnim, te je njegov CA1 (*cornu amonis 1*) deo posebno osetljiv na hipoksiju, hipokligemiju ili psihoaktivne supstance. [16] Važno je naglasiti da su svi ovi različiti memorijski sistemi u stvari umreženi i posebno su važne veze između prefrontalnih regiona, koji nam omogućavaju da fokusiramo pažnju i da nešto kratko zapamtimo, i hipokampalne formacije, koja je odgovorna za dugoročno pamćenje. [17] Dobar primer funkcionisanja ovih mreža je autobiografsko pamćenje. [18] Ono ima epizodičnu komponentu (epizodično autobiografsko pamćenje), koja se sastoji od zbirke događaja, senzorno-perceptivnih iskustava, misli i osećanja u određenom vremenskom okviru, koje svaka osoba ima u svojoj prošlosti. Sa druge strane, semantička komponenta autobiografskog pamćenja obuhvata univerzalna znanja individue, njen identitet, lične karakteristike i fundamentalne činjenice (datum rođenja, kućna adresa). Dakle, za autobiografsko

pamćenje svake individue neophodne su veze između prefrontalnih regiona, limbickog sistema i širokih kortikalnih regiona gde je smešten semantički leksikon. Podela pamćenja i anatomski korelati svake od podvrsta prikazani su na Slici 1. [19]

Amnezija je patološka deterioracija pamćenja. [20,21] Ona može biti anterogradna, kada se govori o nemogućnosti da se konsoliduje pamćenje nakon kritičnog događaja, ili retrogradna, kada se pacijent ne seća događaja koji su prethodili kritičnom dešavanju. Za retrogradnu amneziju uglavnom važi tzv. Ribotov zakon, koji govori da amnezija ima svoj temporalni gradijent i da se najsvježije uspomene prve zaborave (tj. najpre gubimo iz pamćenja ono što je skorije bilo konsolidovano). [22] Amnezije uglavnom pogađaju epizodično pamćenje. U ovom radu biće bliže objašnjeni amnestički sindromi koji se prezentuju akutno: encefalitis izazvan herpes simpleks virusom (HSV), tranzitorna globalna amnezija (TGA), amnezija usled strateškog moždanog udara, tranzitorna epileptička amnezija (TEA), posttraumatska amnezija (PTA), amnezija u okviru autoimunih encefalitisa, amnezija povezana sa alkoholom, Vernike-Korsakovljev sindrom (*Wernicke-Korsakoff syndrome*), toksičko-metabolička amnezija i disocijativna amnezija.

### HSV encefalitis

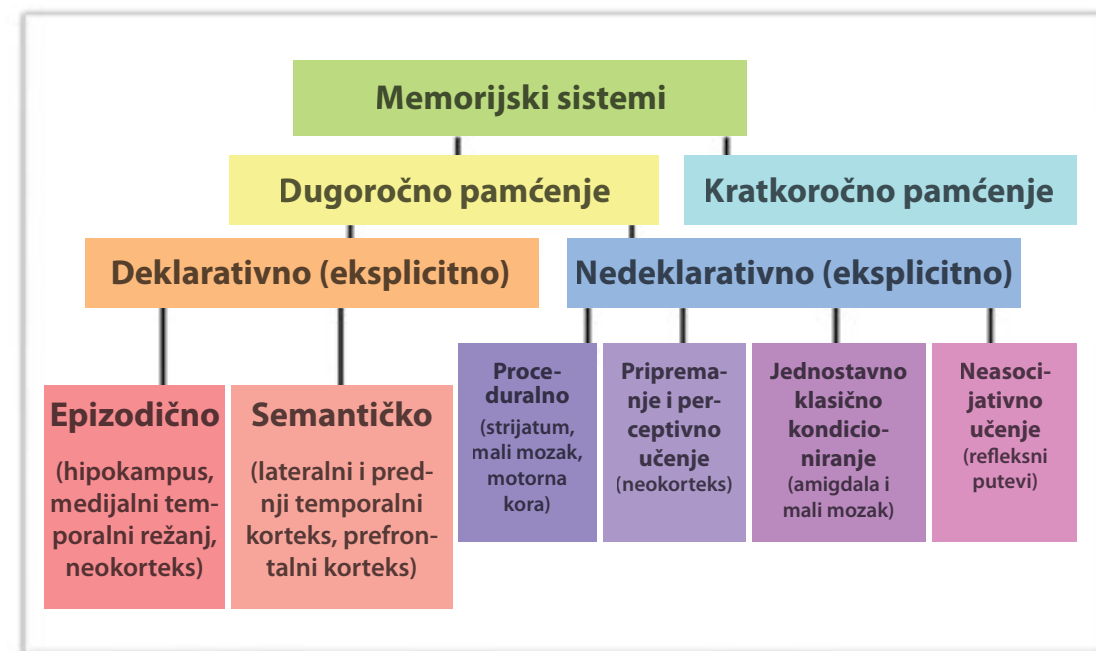
Priču počinjemo sa oboljenjem koje se prezentuje akutno ili subakutno, retrogradnom i/ili anterogradnom amnezijom koja je tipično povezana sa febrilnošću, i koje ne smemo nikako da propustimo, s obzirom da je smrtnost velika, a izlečenje moguće. Ovo je najčešći sporadični encefalitis u svetu i na njega se mora misliti u svakodnevnom kliničkom radu. [23] Tipičan pacijent se prezentuje akutno, mada je moguće i subakutno, konfuznošću, uz moguće izme-

ne i na planu ponašanja, ali i pridružene neurološke (epileptični napad) ili sistemske znake (febrilnost, ospa). Simptomi se objašnjavaju predilekcijom ovog virusa za temporalni režanj. [23]

Ovo su pacijenti koji se najčešće zbrinjavaju u uslovima urgentne medicine, te je važno naglasiti da svaka akutna amnezija, sa ili bez biheviornalnih izmena, kao i prvi epileptički napad koji su udruženi sa simptomima infekcije i/ili pozitivnim meningealnim znacima, zahtevaju hitnu lumbalnu punkciju. Kod HSV encefalitisa likvor je bistar, sa povećanim brojem limfocita u citobiohemijskom nalazu, ali se može javiti i izolovano povećan broj eritrocita, i o tome se mora voditi računa. Kompjuterizovana tomografija (*computerized tomography* – CT) u najranijim fazama bolesti može biti potpuno normalna, dok se kasnije mogu videti i polja sniženog denziteta u prednjim i medijalnim delovima temporalnog režnja, sa progresijom do hemoragije tokom bolesti. [23] Na magnetnoj rezonanci (MR) vidimo bilateralnu asimetričnu zahvaćenost medijalnog temporalnog režnja, limbickog sistema, insularnog korteksa, inferolateralnog frontalnog režnja, dok su bazalne ganglije pošteđene. [23]

Lečenje je urgentno i treba ga započeti što pre, intravenskom (iv) primenom aciklovira u terapijskim dozama, i lečenje traje najmanje 21 dan. Ukoliko se bolest na vreme prepozna i na vreme se dobije terapija, oporavak može biti kompletan. Sa druge strane, ako se zakasni, ostaće trajne posledice po pacijenta, a moguć je i smrtni ishod. HSV encefalitis obično nije rekurentan, ali je prepoznat kao mogući okidač za NMDAR encefalitis. [23]

Slika 1 – Vrste pamćenja kod ljudi i njihovi anatomski korelati



Preuzeto i adaptirano prema: *Alessandro L, et al., (2020).* [19]

### Tranzitorna globalna amnezija

Tranzitorna globalna amnezija definiše se kao akutno nastala anterogradna amnezija koja može trajati do 24h i nije udružena sa drugim neurološkim simptomima i znacima. [24] Ona podjednako pogađa žene i muškarce i njena godišnja incidenca iznosi približno 3–10 na 100 000 stanovnika [25,26], ali je značajno češća posle 50. godine života (oko 23 na 100 000 stanovnika godišnje). [27]

Kliničku sliku karakteriše pacijent koji akutno ne može da zapamti nove činjenice, deluje konfuzno i često postavlja pitanja „otkud ja ovde, gde sam ja, šta se desilo“. Retrogradna amnezija nije dominantan simptom, ali može da se desi da se pacijent ne seća ni događaja koji su neposredno prethodili nastanku simptoma, prema Ribotovom gradijentu. Simptomi pogađaju pre svega epizodično pamćenje,

dok je semantika očuvana, i u velikoj meri i autobiografski podaci.

Do danas nije razjašnjen neurobiološki osnov TGA. Kao moguće objašnjenje ponuđena je kortikalna depresija kakva se viđa u migreni. [28] Shodno ovome, migrena je čest komorbiditet TGA. Sa druge strane, kao moguće patofiziološko objašnjenje nudi se i jugularni venski refluks, koji dovodi do pasivne ishemije i kongestije hipokampalnih struktura. [29] U skladu sa ovim, primećeno je da TGA može provocirati Valsalvin manevar u sklopu npr. jakog kašlja ili povraćanja, ili u stanjima kada je tonus simpatikusa povećan, kao što su situacije emocionalnog stresa, seksualnog čina ili potapanja u hladnu vodu.

Na Slici 2 prikazani su važeći dijagnostički kriterijumi iz 1990. godine. [30] Dijagnoza je najpre klinička. Dodatne dijagnostičke

## Slika 2 – Važeći dijagnostički kriterijumi za tranzitornu globalnu amneziju

### Hodžovi klinički kriterijumi za dijagnozu tranzitorne globalne amnezije

- Anterogradna amnezija svedočena od strane posmatrača
- Bez promene savesti ili gubitka ličnog identiteta
- Kognitivno oštećenje ograničeno na amneziju
- Nema znakova fokalnog neurološkog ili epileptičkog deficita
- Odsustvo nedavne istorije moždane traume ili epileptičkog napada
- Rešavanje simptoma za 24h
- Blagi vegetativni simptomi (glavobolja, mučnina, vrtoglavica) mogu se javiti tokom akutne faze

Preuzeto i adaptirano prema: *Alessandro L, et al., (2020). [19]*

procedure obuhvataju laboratorijske analize, koje su najčešće uredne. Neke studije prijavljuju da se kod ovih pacijenata češće viđaju neutrofilija i elektrolitni disbalans. [31] MR se pre svega radi da bi se isključili drugi uzroci koji mogu dati sličnu kliničku sliku. Ipak, ako imamo dostupne difuzione sekvence (*diffusion-weighted images* – DWI) u prvih 48 do 72h od nastanka simptoma, možemo videti jednu ili više manjih zona restrikcije difuzije u CA1 području hipokampusu. [32] Ovaj nalaz je prisutan kod skoro 85% pacijenata na MR aparatu jačine 3T.

TGA ima povoljnu prognozu. Simptomi se mogu ponoviti kod približno 2 do 25% pacijenata, i češći je slučaj rekurentnih TGA kod pacijenata sa migrenom. [31] Studije praćenja su pokazale da pacijenti koji su imali TGA nisu u većem riziku od moždanog udara, epilepsije niti demencije, te ne zahtevaju posebno praćenje niti profilaktičnu terapiju. [33,34]

### Strateški moždani udar

Strateškim moždanim udarom (MU) se naziva onaj koji zbog svoje lokalizacije (nevezano za veličinu) prouzrokuje značajne kognitivne i/ili bihevioralne smetnje. [35–37] Svega 1% svih MU se prezentuje ovim simptomima.

Klinička slika je anterogradna amnezija, koja se javlja ili izolovano ili udruženo sa drugim, manje izraženim kognitivnim ispadi-ma (egzekutivna disfunkcija, blaga anomalija). [36,38] Kako simptomi obično traju manje od 24h, nekada ih je veoma teško razlikovati od TGA. Od male pomoći može biti to što pacijenti sa MU obično nemaju nikakve provokacione faktore (ranije pominjani Valsalva manevar ili simpatička aktivacija), stariji su i imaju brojne vaskularne faktore rizika. [38,39] Ipak, razlikovanje ova dva klinička entiteta nekada je gotovo nemoguće isključivo na osnovu kliničkih karakteristika.

Najčešća etiologija strateških MU je kardioembolizacija (više od 50% pacijenata), i to pre svega u posteriornoj partiji moždane cirkulacije (više od 90% pacijenata). [36,38] Najčešća lokalizacija je u talamusu i hipokampusu, tj. u elementima Papezovog kruga. [38,40] Postoje i pacijenti koji ne pokazuju jednu stratešku leziju u delovima mozga odgovornim za pamćenje, već imaju multilakunarno stanje kako u anteriornoj tako i u posteriornoj cirkulaciji, i koji se takođe mogu prezentovati amnestičkim sindromom. [38]

Dijagnoza se, naravno, postavlja na osnovu vizuelizacije strateške infarktne lezije na CT ili češće MR, uz prisustvo odgovarajuće kliničke slike. Amnestički sindrom klinički nije prepoznat kao indikacija za reperfuzionu terapiju ishemijskih moždanih udara, mada, ukoliko se dokaže ishemija u razvoju na perfuzionom snimanju, svakako treba razmotriti i ovaj vid lečenja, s obzirom da posledice mogu biti i trajne. Sekundarna prevencija MU i stroga kontrola vaskularnih faktora rizika indikovani su kod svakog pacijenta.

### Tranzitorna epileptička amnezija

TEA je forma temporalne epilepsije koja se karakteriše anterogradnom amnezijom koja se dešava bez drugih pridruženih neuroloških znakova i u odsustvu kognitivnog oštećenja. Ova dijagnoza se teško i retko postavlja i većina kliničkog iskustva je bazirana na serijama slučajeva. Nešto je češća kod muškaraca, a medijana javljanja bolesti je 60 godina. [41–43]

Klinička slika podrazumeva anterogradnu amneziju trajanja kraćeg nego kod TGA, tj. manje od 1h, ali su simptomi po svojoj prirodi rekurentni. Većina pacijenata (70%) prijavljuje ove simptome u jutarnjim časovima. [41] Interesantno je da se neki od pacijenata (30%) sećaju iktalnog događaja.

Trećina pacijenata nikada nema druge napade, tj. TEA predstavlja jedini simptom njihove epilepsije [41–43], te se savetuje da se ovi pacijenti detaljno ispituju za simptome vezane sa uncinantne napade, oralne automatizme, epigastričnu auru, *deja-vu* i druge simptome i znakove vezane za mezijalnu temporalnu epilepsiju. Sekundarna generalizacija ovih napada se ne očekuje i javlja se kod svega 5% pacijenata. [41,42] Većina ovih pacijenata ima smetnje sa pamćenjem i između napada, pri čemu je najviše oštećeno epizodično pamćenje, uključujući i autobiografsko, kao i vizuelno-prostorno pamćenje. [41,43]

Važeći dijagnostički kriterijumi za TEA pokazani su na Slici 3. [19] Od dodatne dijagnostike treba uraditi EEG, s obzirom da je patološki nalaz jedan od uslova za dijagnozu. Najčešće se viđa interiktalni temporalni obrazac, i to bilateralno, kod skoro polovine pacijenata (39–41%). [19] MR se radi u cilju isključivanja drugih patologija. Kod manjeg broja pacijenata (8%) opisan je smanjen volumen hipokampusu, a funkcionalna MR ukazala je na afekciju hipokampalnih i desnih medijalnih temporalnih struktura [44,45], ali ovi nalazi nemaju značaj za svakodnevni klinički rad. Pozitronska emisiona tomografija sa 18-fluorodeoksiglukozom (*18-Fluorodeoxy-*

## Slika 3 – Važeći dijagnostički kriterijumi za tranzitornu epileptičku amneziju

### Dijagnostički kriterijumi za tranzitornu epileptičku amneziju

- Istorija ponavljajućih i svedočenih epizoda tranzitorne amnezije
- Kognitivne funkcije osim pamćenja su očuvane tokom epizoda amnezije
- Dijagnoza epilepsije se zasniva na jednom ili više od sledećeg:
  - a) Epileptiformne EEG anomalije
  - b) Istovremena pojava drugih kliničkih znakova epilepsije (oralni automatizmi, olfaktorne halucinacije, *Déja vu*.)
  - c) Jasan odgovor na antikonvulzivnu terapiju

Preuzeto i adaptirano prema: *Alessandro L, et al., (2020). [19]*



*glucose positron emission tomography* – 18-FDG PET) pokazuje temporalni i bifrontalni metabolizam, i ukazuje na oštećenje veza između ovih struktura koje su u stvari i potrebne za konsolidaciju pamćenja. [41]

TEA se mora lečiti antiepileptičnom terapijom (AET), s obzirom da to smanjuje učestalost ovih događaja, prevenira pojavu drugih vrsta napada i komplikacija. Izbor leka zavisi od faktora vezanih za pacijenta, ali se najčešće propisuju levetiracetam ili lamotrigin. [46] Pitanje da li pacijenti koji nisu lečeni ili koji imaju loš odgovor na AET imaju veći rizik za trajno kognitivno oštećenje ostaje nedogovoreno. [47]

#### Posttraumatska amnezija

To je anterogradna amnezija koja se dešava nakon povrede mozga. Retrogradna komponenta može da postoji, ali je manje izražena. [48] Češća je kod žena i u starijem životnom dobu. [49]

Kliničku sliku karakterišu amnestičke smetnje, koje moraju vremenski biti povezane sa traumom mozga i trajati najmanje tri dana u kontinuitetu. [50] Pacijent je dezorijentisan, ne može da pamti, ali ni da se priseti starijih događaja. Često je deo postkontuzionog sindroma, zajedno sa iritabilnošću, anksioznošću, psihomotornim nemir, emocionalnom labilnošću, poremećajem ciklusa budnost-spavanje, glavoboljom, vrtoglavicom, fonofobijom i umorom.

Patofiziološki, PTA se objašnjava manjom ili većom difuznom aksonalnom lezijom. U prilog tome govore i nalazi DTI (*diffusion tensor imaging*) analize, koji ukazuju na smanjenu frakcionu anizotropiju u prefrontalnim i frontalnim regionima, kao i funkcionalna MR, koja ukazuje na smanjenu aktivaciju neuronskih mreža odgovornih za pažnju u desnim frontalnim regionima. [19]

Oporavak od PTA je postepen i ponekad nepotpun. PTA koje su rezultirale iz sportske povrede imaju najbolju prognozu u poređenju sa povredama iz saobraćajnih nesreća, padova, napada. [51] Sa druge strane, loši prognostički pokazatelji su prisustvo hroničnog bola, poremećaji spavanja, psihijatrijski simptomi i uključenost u dug parnični postupak. [52] Kod težih povreda glave, moguće je i da ostane trajna kognitivno-bihevioralna sekvela.

#### Amnezija u okviru autoimunih encefalitisa

Autoimuni encefalitis su grupa oboljenja u kojima visokospecifične komponente adaptivnog imuniteta (antitela, At) ciljaju, tj. pokazuju autoimunost, prema intraćelijskim (neuralnim) ili ekstraćelijskim (pre i postsinaptički receptori, jonski kanali, strukturni proteini) komponentama centralnog nervnog sistema (CNS), što rezultira inflamacijom. [23] Postoji veći broj opisanih antineuronalnih At kao i At prema površinskim antigenima ćelija, i ona su povezana sa specifičnim sindromskim ispoljavanjem.

Za našu priču je posebno važna bolest povezana sa LG1 At (*leucine-rich glioma-inactivated protein 1*), s obzirom da se ona može tipično prezentovati anterogradnom amnezijom. [23] Pridruženi simptomi su i psihijatrijske manifestacije, hiponatrijemija i tipični facio-brahijalni distonični napadi. [23] Anti-NMDAR (*N-methyl-D-aspartate receptor*) encefalitis takođe se može prezentovati amnestičkim smetnjama, ali u tom slučaju one su udružene sa egzekutivnom disfunkcijom, ali i psihijatrijskim simptomima, orobukalnim diskinezijama, mioklonusom. [23] U oba slučaja tegobe nastaju subakutno, i to je karakteristično za ovu grupu oboljenja.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i izolovanja patogenih At iz seruma

i/ili likvora, pri čemu poseban problem predstavljaju seronegativni encefalitis. Anti-LG1 antitela se najpre identifikuju u krvi, dok su anti-NMDAR prisutna u likvoru. [23] U anti-LG1 encefalitisu mogu se videti i temporalni kortikalni hiperintenziteti na MR (kod 50% pacijenata), dok kod anti-NMDAR encefalitisa nalaz na MR može biti uredan. EEG je obično patološki, ali nije specifično izmenjen. Iako se maligniteti povezuju pre svega sa prisustvom antineuronalnih antitela pre nego At prema površinskim antigenima, to nije strogo pravilo i svi ovi pacijenti treba da prođu detaljan skrining na prisustvo maligne bolesti, pa čak i reevaluacije, u slučaju da je prvi nalaz negativan. [23]

Terapija je imunomodulatorna. Prva linija su kortikosteroidi u visokim dozama i intravenski imunoglobulini. Kod pacijenata koji ne pokazuju značajan terapijski efekat može se probati i sa ciklofosfamidom i rituksimabom. [23] U Velikoj Britaniji rituksimab je i registrovan kao terapija druge linije za seropozitivni anti-NMDAR encefalitis. [19] Uz odgovarajuću terapiju i rehabilitaciju, koja može biti i dugotrajna, moguć je značajan oporavak, ali su moguće i trajne sekvele u smislu kognitivno-bihevioralnih izmena i epileptičkih napada. [23]

#### Amnezija povezana sa alkoholom

U sklopu akutne intoksikacije alkoholom može se javiti anterogradna amnezija, i to u odsustvu poremećaja pažnje i poremećaja stanja svesti. U opštoj populaciji ovaj fenomen je poznat kao „alkoholni *black-out*“. Procenjuje se da 50% populacije koja konzumira alkoholna pića barem jednom doživi ovakvu epizodu. Amnezija može biti kompletna ili fragmentirana i u tom slučaju pacijentu podsećanje pomaže da se priseti. [53,54] Alkohol može imati štetan efekat i na prizivanje sećanja, te može izazvati i ra-

zličite stepene retrogradne amnezije.

Patofiziološki se ovaj fenomen objašnjava time što nagli porast koncentracije alkohola u krvi (do 200-300mg/dL) deluje antagonistički na NMDA receptore [53,54], što onemogućava konsolidaciju pamćenja i povećava se GABA A (tip A receptora za  $\gamma$ -aminobutiričku kiselinu) receptorska aktivnost u CA1 regiji hipokampusa. [53,54]

Ovo je tranzitorno stanje i oporavak je kompletnan, ali treba sprovesti detoksikaciju od alkohola i suportivne mere, uz edukaciju koja treba da spreči ponavljanje ovih epizoda i prelaz u hronični alkoholizam. [53,54]

#### Vernike-Korsakovljev sindrom

Ovde već govorimo o posledicama hroničnog alkoholizma. Naime, poznato je da kod hronične zloupotrebe alkohola postoje nutritivne deficijencije. Jedna od njih je i deficijencija tijamina (vitamina B1), a klinički se ispoljava kroz Vernike-Korsakovljev sindrom (*Wernicke-Korsakoff syndrome*). Ovaj sindrom uključuje dva entiteta: Vernikeovu encefalopatiju, koja je akutno stanje, i Korsakovljev sindrom, hronično stanje koje se rađa iz ove encefalopatije. [23]

Vernikeova encefalopatija nastaje akutno ili subakutno, i pre svega je posledica nutritivne deficijencije B1 pre nego toksičkog dejstva alkohola. [23] Tipičan trijas simptoma sastoji se iz encefalopatije, koja se klinički prezentuje amnestičkim sindromom, poremećajima pokretljivosti bulbusa i ataksije, ali se oni udruženo javljaju kod svega 15% pacijenata, dok su kod drugih moguće razne kombinacije ili izolovana pojava nekih od simptoma. Često joj prethodi neki stresor u vidu infekcije ili traume. Pacijent razvija konfuznost, amnestički poremećaj uz bihevioralne izmene. Poremećaj pokretljivosti bulbusa uključuje oftalmoplegiju

(počinje kao simetrična bilateralna paraliza rektusa, a evoluirala do kompletne oftalmoplegije), nistagmus (može biti i horizontalan i vertikalni, mada je inicijalno najčešće *up-beat*) ili poremećaj konjugovanog usmeravanja pogleda. Ataksija je predominantno aksijalna. Može postojati i autonomna disfunkcija (ukazuje na afekciju mamilarnih tela i hipotalamusa). Ukoliko se stanje ne prepozna i ne leči, može napredovati do kome i imati smrtni ishod.

Tijamin je koenzim u procesima razgradnje glukoze, lipida, sinteze aminokiselina i izvesnih neurotransmitera. Njegove rezerve su veoma male i postoji veliki dnevni obrt tijamina, te se simptomi dešavaju posle svega dve do tri nedelje od početka kritične malapsorpcije ili manjeg unosa. [23] Mozak je posebno osetljiv na poremećaj metabolizma glukoze koji nastaje kao posledica deficijencije B1, i zbog toga nastaju navedeni simptomi.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike. Od dodatnih dijagnostičkih procedura može biti korisna MR, koja pokazuje T2 hiperintenzitete u periakveduktalnim i periventrikularnim regionima, talamusu, hipotalamusu i mamilarnim telima, ali tipičan MR nalaz vidi se kod svega 50% pacijenata. [57] Može se meriti nivo vitamina B1 u krvi, koji je naravno snižen. Može postojati i megaloblastna anemija.

Ovo je urgentno neurološko stanje i, kako je već rečeno, dijagnoza je klinička i zahteva brzu terapiju (može se uvesti *ex juvantibus* i kod najmanje sumnje). Po uvođenju terapije obično se vidi brz oporavak. Preporučuje se *iv* primena tijamina 500mg infuzijom tokom 30 minuta tri puta dnevno i 250mg *iv* ili intramuskularno jednom dnevno tokom dodatnih pet dana. Dnevnu oralnu primenu od 100mg tijamina treba

nastaviti nakon završetka *iv* lečenja. Ukoliko se bolest ne prepozna, smrtnost je velika ili ostaju trajne posledice.

Korsakovljev sindrom je kasna neuropsihijatrijska manifestacija Vernikeove encefalopatije. Prezentuje se izraženim amnestičkim sindromom koji je ireverzibilan. [23] Pamćenje je najsnažnije afektirano, i uključuje i anterogradnu i retrogradnu amneziju, ali je sećanje za davnu prošlost relativno očuvano. Pacijenti su svesni, imaju očuvanu pažnju, ponašanje (naročito na početku bolesti) nije promenjeno, ali su dezorijentisani, ne mogu da konsoliduju nova pamćenja, ne mogu da se prisete ranijih događaja i posebno je karakteristično prisustvo konfabulacija i intruzije lažnih sećanja. Korsakovljev sindrom može se javiti i bez karakteristične slike Vernikeove encefalopatije, koja je moguće bila subklinička.

Anatomski zahvaćene su strukture bazalnih septalnih jedara frontalnog režnja, medijalni temporalni režanj i diencefalona.

Stanje zahteva hitnu terapiju visokim dozama tijamina, koja se može i produženo primenjivati dok kod postoji kliničko poboljšanje. Oporavak je spor i nekompletan. Četvrtina pacijenata ne pokazuje nikakvo poboljšanje, ostatak blago poboljšanje, a potpuni oporavak je veoma redak. [23]

Do sada smo o Vernikeovoj encefalopatiji i Korsakovljevom sindromu pričali kao o komplikacijama hroničnog alkoholizma. Međutim, ono što je veoma važno zapamtiti je to da se ovi sindromi mogu javiti i kod pacijenata koji ne zloupotrebljavaju alkohol već, naprotiv, imaju gastrointestinalno oboljenje, malapsorpcioni sindrom ili imaju izraženo i protraževano povraćanje i dijareju. [23] Neka od oboljenja gde se može javiti Vernikeova encefalopatija

i gde je nikako ne treba propustiti su i: *hiperemesis gravidarum*, sistemski malignitet, hemo- ili peritonealna dijaliza, gastrointestinalne operacije ili bolesti, produženo intravensko hranjenje bez dodatka tijamina, anoreksija nervoza i drugi poremećaji ishrane. Sa druge strane, Korsakovljev sindrom se može javiti i kod: strateškog MU, temporalne epilepsije, hipoksičke povrede mozga, HSV encefalitisa, traume, tumora frontotemporalnih regiona.

Vernike-Korsakovljev sindrom je teško dokazati. Na njega moramo misliti naročito u vulnerabilnim populacijama i primeniti terapiju odmah čim postoji i najmanja sumnja da se kod pacijenta radi o ovom oboljenju.

#### Toksičko-metabolička amnezija

Ovaj tip amnezije javlja se uglavnom u mlađoj populaciji, kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, među kojima su opiodi i kokain najinkriminisaniji.

Uglavnom se prezentuje akutno, kao izolovana anterogradna amnezija. Kod manjeg broja pacijenata ovo je izolovana smetnja, dok većina ima pridružene smetnje sa orijentacijom u prostoru i egzekutivnim funkcijama, i različita čulna oštećenja (npr. halucinacije).

Na MR ovih pacijenata mogu se videti ishemične promene obostrano u hipokampusima. [54] Kod većine pacijenata smetnje su tranzitorne, sa potpunim oporavkom, mada kod nekih mogu trajati i mesecima, pa čak i godinama. [54]

Primer za metaboličku encefalopatiju bila bi hipoglikemična epizoda kod insulinske zavisnog dijabetesa. Klinički i radiološki ona prati toksičnu amneziju. [54] Leči se korekcijom glikemije i, ako glikemija nije dugo tra-

jala, ne bi trebalo da bude trajnih posledica.

#### Disocijativna amnezija

Ova vrsta amnezije se javlja u sklopu drugih psihijatrijskih oboljenja, ali i kao izolovan simptom. Najčešća je od 20. do 40. godine života i njena prevalenca je od 0,2 do 7,3%. [56–58]

Ova vrsta amnezije se često javlja udruženo sa poremećajima ličnosti, anksioznošću, depresijom i zloupotrebom supstanci, mada se može javiti i izolovano. [56] Često joj prethodi provokacioni faktor u vidu emocionalnog ili fizičkog stresa. Kliničku sliku karakteriše akutno nastala retrogradna amnezija u epizodičnom autobiografskom domenu, dok lični identitet može biti izgubljen u manjem ili većem stepenu. Pacijenti mogu da se ne sećaju izolovanih aspekata traumatičnog događaja, ili da nesećanje obuhvata široke periode u prošlosti, pa čak i lični identitet. Obično nema anterogradne amnezije. Neki pacijenti su jako zabrinuti zbog ovoga, dok drugi nemaju emocionalni otklon prema svojim simptomima (tzv. *la belle indifférence*). [56]

Pretpostavljeni patofiziološki mehanizam je da traumatski događaj indukuje disegzekutivnost, koja onda otežava prisećanje, a sve posredovano hormonima stresa. [56,59] 18-FDG-PET studije pokazuju hipometabolizam desnih frontotemporalnih regiona. [59]

Dijagnoza je pre svega klinička. Tipično oštećenje autobiografskog pamćenja, koje bi se teško moglo objasniti strukturnom lezijom, s obzirom da se formira i skladišti u širokim regionima mozga, je ono što nas vodi ka dijagnozi. Preporuka je da se izbegnu nepotrebne dijagnostičke procedure i da se pacijent informiše o svojoj dijagnozi i prirodi simptoma. [60]



Saopštavanjem dijagnoze počinje i lečenje. Ne postoji preporučeni specifičan farmakološki tretman, ali se preporučuje psihijatrijska evaluacija i svakako lečenje psihijatrijskih komorbiditeta, ako su prisutni. [60] Razne vrste psihoterapije, pa čak i hipnoza, su se pokazali korisnim u nekim slučajevima. [19] Većina pacijenata se spontano oporavi, ali se simptomi često vrate (čak kod 40% pacijenata). [61] Može se desiti i da se ne desi oporavak, i da čak dođe i do pogoršanja. [62]

### Zaključak

Akutni amnestički sindromi su grupa oboljenja koja zahteva brzo prepoznavanje, i u nekim slučajevima hitno lečenje, koje sprečava invaliditet, pa čak i smrtni ishod. Potrebna su dodatna razjašnjenja vezano za neurobiološke osnove ovih poremećaja, što će nam dalje pomoći da našim pacijentima obezbedimo najbolji ishod.

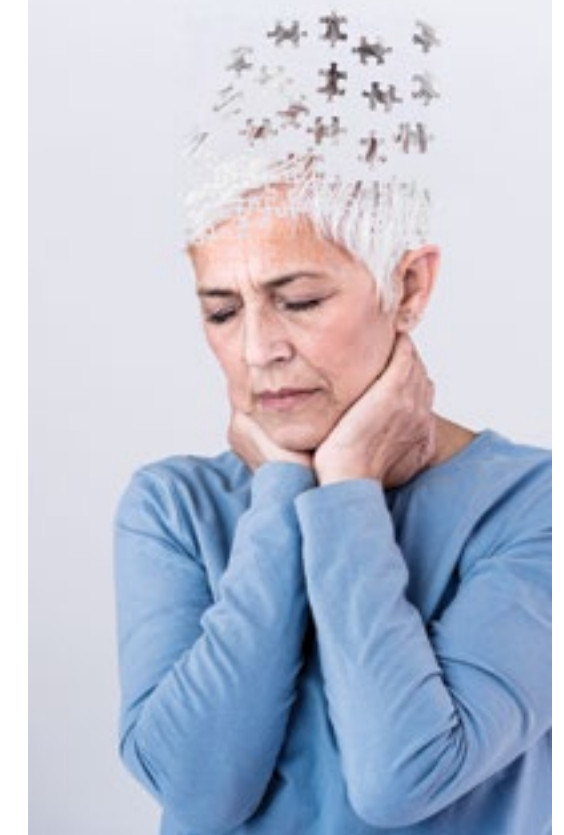
### Literatura

1. N. Cowan, *What are the differences between long-term, short-term, and working memory?* Prog. Brain Res. 169 (2008) 323–338.
2. A.D. Baddeley, *Working Memory. Oxford Psychology Series No. 11*, Clarendon Press, Oxford, 1986.
3. A.D. Baddeley, *Recent developments in working memory*, Curr. Opin. Neurobiol. 8 (1998) 234–238.
4. P.C. Fletcher, R.N.A. Henson, *Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging*, Brain 124 (2001) 849–881.
5. J.B. Rowe, I. Toni, O. Josephs, R.S. Frackowiak, R.E. Passingham, *The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory?* Science 288 (2000) 1656–1660.
6. L.R. Squire, *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*, Psychol. Rev. 99 (1992) 582.
7. J.H. Kramer, M.L. Stephens, *Memory, Overview*, Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition), Academic Press, 2014, Pages 1045–1047.
8. J.R. Binder, R.H. Desai, *The neurobiology of semantic memory*, Trends Cogn. Sci. 15 (11) (2011) 527–536.
9. A.E. Budson, B.H. Price, *Memory dysfunction*, N. Engl. J. Med. 352 (7) (2005) 692–699.
10. B.R. Matthews, *Memory dysfunction. Continuum: lifelong learning in neurology*, Behav. Neurol. Neuropsychiatry 21 (3) (2015) 613.
11. E. Tulving, *Episodic memory: from mind to brain*, Annu. Rev. Psychol. 53 (2002) 1–25.
12. B.C. Dickerson, H. Eichenbaum, *The episodic memory sys-*

- tem: neurocircuitry and disorders*, Neuropsychopharmacology 35 (2009) 86–104.
13. C.M. Bird, N. Burgess, *The hippocampus and memory: insights from spatial processing*, Nat. Rev. Neurosci. 9 (2008) 182–194.
  14. J.W. Papez, *A proposed mechanism of emotion*, Arch. Neurol. Psychiatr. 38 (1937) 725–743.
  15. J.P. Aggleton, et al., *Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions*, Eur. J. Neurosci. 31 (2010).
  16. E. Michaelis, T. Bartsch (Ed.), *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*, Oxford University Press, Oxford, (2012) 2292–2307.
  17. J.S. Simons, H.J. Spiers, *Prefrontal and medial temporal lobe interactions in longterm memory*, Nat. Rev. Neurosci. 4 (2003) 637–648.
  18. B. Levine, *Autobiographical memory and the self in time: brain lesion effects, functional neuroanatomy, and lifespan development*, Brain Cogn. 55 (1) (2004) 54–68.
  19. Alessandro L, Ricciardi M, Chaves H, Allegri RF. *Acute amnesic syndromes*. J Neurol Sci. (2020) 413–420.
  20. T. Bartsch, C. Butler, *Transient amnesic syndromes*, Nat. Rev. Neurol. 9 (2) (2013) 86.
  21. H.J. Markowitsch, A. Staniloiu, *Amnesic disorders*, Lancet 380 (9851) (2012) 1429–1440.
  22. T. Ribot, W.H. Smith (Ed.), *Diseases of Memory: An Essay in the Positive Psychology*, Trans. Vol. 41 of the International Scientific Series, Appleton, New York, 1882.
  23. Kullmann, Dimitri, David Werring, Michael Zandi, and Robin Howard, eds. *Neurology: A Queen Square Textbook*. 3rd ed. Wiley Blackwell, 2024.
  24. Talley D. Britt, *Transient Global Amnesia*, Createspace Independent Publishing Platform, North Charleston SC, United, 2012.
  25. J.R. Hodges, C.P. Warlow, *The aetiology of transient global amnesia: a case-control study of 114 cases with prospective follow-up*, Brain 113 (3) (1990) 639–657.
  26. K.J. Koski, R.J. Marttila, *Transient global amnesia: incidence in an urban population*, Acta Neurol. Scand. 81 (4) (1990) 358–360.
  27. J.W. Miller, R.C. Petersen, E.J. Metter, C.H. Millikan, T. Yanagihara, *Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis*, Neurology 37 (5) (1987) 733–737.
  28. K.H. Lin, Y.T. Chen, J.L. Fuh, et al., *Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study*, Eur. J. Neurol. 21 (5) (2014) 718–724.
  29. C.P. Chung, H.Y. Hsu, A.C. Chao, et al., *Transient global amnesia: cerebral venous outflow impairment – insight from the abnormal flow patterns of the internal jugular vein*, Ultrasound Med. Biol. 33 (11) (2007) 1727–1735.
  30. J.R. Hodges, C.P. Warlow, *Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 53 (1990) 834–843.
  31. L. Alessandro, I.L. Calandri, M.F. Suarez, M.L. Heredia, H. Chaves, R.F. Allegri, M. Farez, *Transient global amnesia: clinical features and prognostic factors suggesting recurrence*, Arq. Neuropsiquiatr. 77 (1) (2019) 3–9.
  32. Sedlaczek, Hirsch, Grips, C. Peters, Gass, Wöhrle, et al., *Detection of 19 delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia*, Neurology 62 (12) (2004) 2165–2170.
  33. J.E. Arena, A.A. Rabinstein, *Transient global amnesia*, Mayo Clin. Proc. 90 (2) (2015) 264–272.
  34. J.E. Arena, R.D. Brown, J. Mandrekar, A.A. Rabinstein, *Long-term outcome in patients with transient global amnesia: a population-based study*, Mayo Clin. Proc. 92 (3) (2017) 399–405.

35. C.H. Lahoz, S.C. Puerta, *Demencia por infarto estratégico*, Enfermedad de Alzheimer Y Otras Demencias, Editorial Médica Panamericana, 2006, pp. 429–436.
36. J.M. Ferro, *Hyperacute cognitive stroke syndromes*, J. Neurol. 248 (2001) 841–849.
37. T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, I. Prohovnik, *Strategic infarcts in vascular dementia*, Arzheim. Forsch. 45 (1995) 371–385.
38. P. Michel, V. Beaud, A. Eskandar, P. Maeder, J.F. Demonet, E. Eskioğlu, *Ischemic amnesia: causes and outcome*, Stroke 48 (8) (2017) 2270–2273.
39. A. Mangla, B.B. Navi, K. Layton, H. Kamel, *Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke*, Stroke 45 (2014) 389–393.
40. B.R. Ott, J.L. Saver, *Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature*, Stroke 24 (1993) 1033–1042.
41. C.R. Butler, K.S. Graham, J.R. Hodges, N. Kapur, J.M. Wardlaw, A.Z. Zeman, *The syndrome of transient epileptic amnesia*, Ann. Neurol. 61 (6) (2007) 587–598.
42. R. Gallassi, *Epileptic amnesic syndrome: an update and further considerations*, Epilepsia 47 (2) (2006) 103–105.
43. A. Mosbah, E. Tramoni, E. Guedj, S. Aubert, G. Daquin, M. Ceccaldi, et al., *Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome*, Epilepsia 55 (5) (2014) 699–706.
44. C.R. Butler, A. Bhaduri, J. Acosta-Cabrero, P.J. Nestor, N. Kapur, K.S. Graham, et al., *Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and its relationship to memory deficits*, Brain 132 (2) (2009) 357–368.
45. F. Milton, C.R. Butler, A. Benattayallah, A.Z. Zeman, *The neural basis of autobiographical memory deficits in transient epileptic amnesia*, Neuropsychologia 50 (14) (2012) 3528–3541.
46. A.A. Asadi-Pooya, *Transient epileptic amnesia: a concise review*, Epilepsy Behav. 31 (2014) 243–245.
47. S.A. Savage, C.R. Butler, J.R. Hodges, A.Z. Zeman, *Transient epileptic amnesia over twenty years: long-term follow-up of a case series with three detailed reports*, Seizure 43 (2016) 48–55.
48. C.M. Fisher, *Concussion Amnesia Neurology*, 16 (1966), pp. 826–830.
49. S.R. McCauley, C. Boake, C. Pedroza, et al., *Postconcussional disorder: are the DSM-IV criteria an improvement over the ICD-10?* J. Nerv. Ment. Dis. 193 (2005) 540.
50. D. Friedland, M. Swash, *Post-traumatic amnesia and confusional state: hazards of retrospective assessment*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 87 (2016) 1068–1074.
51. G.L. Iverson, *Outcome from mild traumatic brain injury*, Curr. Opin. Psychiatry 18 (3) (2005) 301–317.
52. M. McCrea, G.L. Iverson, T.W. McAllister, et al., *An integrated review of recovery after mild traumatic brain injury (mTBI): implications for clinical management*, Clin. Neuropsychol. 23 (2009) 1368–1390.
53. Hamin Lee, Sungwon Roh, Dai Jin Kim, *Alcohol-induced blackout*, Int. J. Environ. Res. Public Health 6 (2009) 2783–2792.
54. Young-Chul Jung, Kee Namkoong, *Alcohol: intoxication and poisoning – diagnosis and treatment*, Handb. Clin. Neurol. 125 (2014) 115–121.
55. J.A. Barash, N. Somerville, A. DeMaria Jr., *Cluster of an unusual amnesic syndrome—Massachusetts, 2012–2016*, Morb. Mortal. Wkly Rep. 66 (3) (2017) 76.
56. Angelica Staniloiu, Hans J. Markowitsch, *Dissociative amnesia*, Lancet Psychiatry 1 (2014) 226–241.
57. D. Spiegel, R.J. Loewenstein, R. Lewis-Fernandet, et al., *Dissociative disorders in DSM-5*, Depress. Anxiety 28 (2011) 824–852.

58. V. Sar, G. Akyüz, O. Dogan, *Prevalence of dissociative disorders among women in the general population*, Psychiatry Res. 149 (2007) 169–176.
59. M. Brand, C. Eggers, N. Reinhold, et al., *Functional brain imaging in fourteen patients with dissociative amnesia reveals right inferolateral prefrontal hypometabolism*, Psychiatry Res. 174 (2009) 32–39.
60. M.D. Kopelman, *Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: an exceptionally critical review*, Cognit. Neuropsychol. 17 (2000) 585–621.
61. A. Staniloiu, H.J. Markowitsch, *Understanding psychogenic amnesia and psychiatric disorders as causes of dementia*, J. Gen. Med. 22 (2010) 41–49.
62. P.M. Coons, V. Milstein, *Psychogenic amnesia: a clinical investigation of 25 cases* Dissociation 5 (1992) 73–79.



## GRANIČNA OBLAST

*Prva psihotična epizoda – poremećaj duše, mozga ili tela?*

**Autori:** Vanja Mandić Maravić<sup>1,2</sup>, Marija Milovanović<sup>1</sup>

*1 Institut za mentalno zdravlje, Beograd  
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

### Sažetak

Psihoze predstavljaju poremećaje u kojima je prepoznatljiv izmenjeni doživljaj realnosti, a čiji su osnovni simptomi čulne obmane (halucinacije) i sumanute ideje, dezorganizovano ponašanje i govor. Dominantno se javljaju kao primarni psihotični, odnosno psihijatrijski poremećaji – u jedanaestoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) navedeni su kao „poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji“. Sa druge strane, postoji veliki broj somatskih stanja koja se mogu manifestovati psihotičnim simptomima, čineći tako sekundarne psihotične poremećaje. Distinkcija ove dve grupe psihotičnih poremećaja je značajan izazov. U okviru ovog rada ukazaćemo na veliki broj nepsihijatrijskih oboljenja koja se mogu manifestovati kliničkom slikom psihotičnog poremećaja, uz detaljnije objašnjenje nekoliko oboljenja koja po našem mišljenju predstavljaju klinički izazov.

**Ključne reči:** primarni psihotični poremećaji, sekundarni psihotični poremećaji, diferencijalna dijagnoza

### Uvod

Psihoza predstavlja skup simptoma koje karakteriše izmenjeni doživljaj realnosti. Čine je pozitivni simptomi – čulne obmane

(halucinacije) i sumanute ideje. Halucinacije predstavljaju opažanje u odsustvu informacije. U kliničkoj praksi to su najčešće auditivne halucinacije, zatim mogu biti vizuelne, olfaktorne, taktilne, cenestetske i gustatorne. Sumanute ideje predstavljaju izmene u sadržaju mišljenja osobe, nepokolebljiva su uverenja koja nisu zasnovana na realnosti. U zavisnosti od dominantne teme, one mogu biti: persekutorne (doživljaj praćenja, proganjanja), ideje odnosa (povezivanje svih doživljaja sa sopstvenom ličnošću), ljubomore, veličine, hipohondrijske, religijske, itd. U pozitivne simptome psihotičnih poremećaja spadaju i dezorganizovano ponašanje i govor. Negativne simptome psihotičnih poremećaja čine izostanak inicijative, gubitak volje (hipobulija) socijalna izolacija i progresivni pad funkcionalnosti. [1]

Psihotični poremećaji se najčešće javljaju kao primarni, u sklopu psihijatrijskih oboljenja koja prema jedanaestoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) spadaju u gupu „Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi primarni psihotični poremećaji“. [2] Njihova etiologija i dalje nije u potpunosti razjašnjena – nastaju udruženim delovanjem genetskih faktora i faktora sredine. Shizofrenija, kao glavni predstavnik ove grupe oboljenja, podjednako se javlja kod oba pola, sa razlikom u godinama početka bolesti. Kod više od polovine muškaraca prvo javljanje psihijatra je do 25. godine života, dok je kod žena taj period najčešće između 25. i 35. godine. Kod žena češće postoji i drugi „pik“, sa prvim manifestacijama bolesti nakon 40. godine života. [3]

Za razliku od primarnih, kod sekundarnih psihotičnih poremećaja poznajemo uzrok, kao i patogenetski mehanizam. Javljaju se u sklopu kliničke slike velikog broja nepsi-

hijatrijskih bolesti, a distinkcija primarnih i sekundarnih psihotičnih poremećaja predstavlja veliki dijagnostički izazov. [4]

Postoje karakteristike ove dve grupe poremećaja koje mogu olakšati diferencijaciju. Primarne psihotične poremećaje češće karakterišu auditivne halucinacije, poremećaji mišljenja i kompleksnost sumanutih sadržaja, bez izmena u stanju svesti i sa oslabljenim uvidom. Pojavi tegoba uglavnom prethodi prodromalni period od više meseci, sa postepenim izmenama u mišljenju i ponašanju pacijenta. Kod sekundarnih psihoza češći je nagli razvoj, prisustvo vizuelnih halucinacija, a prilikom pregleda mogu biti prisutne abnormalnosti vitalnih parametara (telesna temperatura, puls, krvni pritisak), kao i neurološki fokalni znaci, poremećaji senzibiliteta, nevoljni pokreti poput mioklonusa, tremora, horeje. [5] Perzistiranje psihotičnih simptoma uprkos primeni antipsihotične terapije u adekvatnoj dozi takođe ukazuje na potrebu za dodatnim ispitivanjem.

U okviru ovog rada ukazaćemo na veliki broj nepsihijatrijskih oboljenja koja se mogu manifestovati kliničkom slikom psihotičnog poremećaja, uz detaljnije objašnjenje nekoliko oboljenja koja po našem mišljenju predstavljaju klinički izazov.

### Diferencijalna dijagnoza prve psihotične epizode u mlađem životnom dobu

U Tabeli 1 prikazani su mogući uzroci sekundarnih psihotičnih poremećaja u mlađem životnom dobu (do 40. godine).

*Autoimuni encefalitis (AIE), „autoimuna psihoza“* – U tipičnim slučajevima, pored psihijatrijskih simptoma, pacijenti sa autoimunim encefalitisom razvijaju širok spektar neuroloških simptoma, kao što su epileptični napadi, kognitivno oštećenje i poremećaji pokreta. Kod pojedinih pacijenata, psihijatrijska simptomatologija može biti inicijalni i dominantni simptom, zbog čega postoji potreba za svešču o mogućoj autoimunoj etiologiji psihotičnih epizoda. Važno je detaljno praćenje kliničke slike, toka i

Tabela 1 – Diferencijalna dijagnoza prve psihotične epizode u mlađem životnom dobu

Centralni nervni sistem	Autoimune bolesti	Infekcije	Endokrinopatije	
Povrede Epilepsija Tumori Multipla skleroza Leukodistrofije	Sistemske eritematozni lupus Autoimuni encefalitis Reumatska groznica	Virusni encefalitis (posebno herpes simpleks encefalitis) Infekcija HIV Neurosifilis Neuroboreliozna	Hipoglikemija Adisonova bolest Feohromocitom Kušingova bolest Hiper/hipotireozna	
Poremećaji sna	Deficiti nutrijenata	Metabolička oboljenja	Supstancama uzrokovana	Hromozomske abnormalnosti
Narkolepsija Hipnagogne i hipnapompne halucinacije	Nedostatak vitamina B1,B12 Nedostatak Mg	Vilsonova bolest Porfirija Niman-Pikova bolest tip C	Psihoaktivne supstance Jatrogeno (kortikosteroidi, antimalarici, antiholinergici)	Fragilni X sindrom Aberacije polnih hromozoma

Preuzeto i adaptirano prema: *BJ Sadock & VA Sadock, 2020. [4]*

odgovora na terapiju, kako bi se na vreme utvrdila potreba za ispitivanjem u pravcu AIE. Po pitanju diferencijalne dijagnoze u odnosu na primarni psihijatrijski poremećaj, najčešće govorimo o anti NMDA receptor-skom encefalitisu (anti-NMDAR), upravo zbog toga što se najčešće manifestuje predominantnom psihotičnom simptomatologijom i javlja upravo u godinama tipičnim za početak psihotičnih poremećaja. [6] Postavljanje dijagnoze anti-NMDAR encefalitisa je značajno i zbog činjenice da je u velikom broju slučajeva deo paraneoplastičnog sindroma. [7] Do 50% mladih osoba ženskog pola sa ovom dijagnozom ima tumor germinativnih ćelija, kao što je ovarijalni teratom. [7] U Tabeli 2 prikazani su takozvani „crveni znaci“ koji mogu ukazati na autoimuni encefalitis.

**Tabela 2 – „Crveni znaci“ koji mogu ukazati na autoimuni encefalitis**

• Infektivni prodrom
• Novonastala glavobolja; promena obrasca glavobolje
• Brza progresija
• Izraženi neželjeni efekti na antipsihotike/maligni neuroleptički sindrom
• Izostanak odgovora na antipsihotike
• Pojava nevoljnih pokreta (npr. diskinezije)
• Fokalni neurološki nalaz
• Poremećaj svesti
• Autonomne smetnje (oscilirajući krvni pritisak, srčana frekvencija, telesna temperatura, sijaloreja)
• Afazija, mutizam, dizartrija
• Epileptični napad
• Hiponatrijemija (koja se ne može objasniti uzimanjem lekova kao što su SSRI ili karbamazepin)
• Druge autoimune bolesti
• Parestezija
• Sumnja na tumor ili skoro dijagnostikovani tumor

Preuzeto i adaptirano prema: Pollak TA, et al., 2020. [6]

Anti-NMDAR encefalitis se najčešće razvija u tri faze: 1) inicijalni period simptoma virusnog prodroma – do nedelju dana; 2) intermedijalni period sa dominantno psihijatrijskim simptomima (sumanute ideje, halucinacije, agitacija, izmenjen govor i dezorganizacija) – nekoliko nedelja; 3) prominentni neurološki simptomi (poremećaji pokreta, od kojih najčešće vidimo orobukolingvalne diskinezije, autonomna disfunkcija, epileptični napadi, kognitivni poremećaji) koji mogu trajati i do nekoliko meseci. [8] Dijagnoza se postavlja detekcijom anti NMDA antitela u serumu i likvoru. Nalaz magnetne rezonance (MR) mozga najčešće je uredan, za razliku od EEG nalaza, koji je u većini slučajeva patološki i može pokazati epileptiformnu aktivnost ili difuzno spore talase, dok se specifičan nalaz „delta četkice“ javlja u malom broju slučajeva. Abnormalnost u EEG nalazu nam pomaže u razlikovanju anti-NMDAR encefalitisa od primarno psihijatrijskih oboljenja, pošto su ove promene značajno učestalije kod anti-NMDAR encefalitisa nego u populaciji psihijatrijskih pacijenata. [9] U likvoru se mogu naći oligoklonalne trake, pleocitoza i proteinorahija. Uvek je neophodno isključiti postojanje neoplazme, pre svega u smislu ultrazvuka ili MR abdomena i karlice, mada treba obratiti pažnju i na druge tumore povezane sa ovim stanjem, kao što su ekstraovarijalni teratomi, tumori testisa, pluća i dojke, te karcinom timusa i pankreasa. [8]

Vilsonova bolest (*Wilson's disease* – WB) – odabrana je za prikaz zbog činjenice da je u literaturi poznata kao „veliki imitator“, a prvi korak u postavljanju dijagnoze ove bolesti jeste da pomislimo na nju! (Tako kaže literatura.) Kognitivni, psihijatrijski i neurološki simptomi mogu da se manifestuju i razviju odvojeno u različitim fazama bolesti. Psihijatrijski simptomi su prisutni kod go-

tovo 100% pacijenata, a čak 30% ima neki od ovih simptoma kao prvu manifestaciju bolesti. Najčešći psihijatrijski simptomi su promene ličnosti, afektivni poremećaji, psihoza i kognitivno oštećenje. U literaturi su opisani mnogi klinički slučajevi u okviru kojih je poremećaj prepoznat kao primarno psihotični, sa latentom prepoznavanja WB i do više godina. Psihijatrijska forma WB počinje da se ispoljava u adolescenciji, oko 18. ili 19. godine života, što se preklapa sa vremenom ispoljavanja prvih simptoma primarno psihotičnih poremećaja (shizofrenija do 25. godine), te značajno otežava postavljanje dijagnoze i započinjanje adekvatnog i blagovremenog lečenja (posebno ako na WB ne mislimo). Tipično, kod pacijenta sa WB sa primarno psihotičnim simptomima uvođenje antipsihotika vodi razvoju značajnih ekstrapiramidalnih simptoma, što se procenjuje kao neželjeni efekat leka, međutim, radi se upravo o neurološkim manifestacijama WB (distonija, tremor, nekada i parkinsonizam). [10] Pored osnovnih biohemijskih analiza (transaminaze), specifični dijagnostički testovi za WB uključuju nivo ceruloplazmina u krvi, 24-časovni nivo bakra u urinu, kao i ispitivanje prisustva Kajzer-Flešerovog prstena. [10]

**Tabela 3 – Diferencijalna dijagnoza prve psihotične epizode u starijem životnom dobu**

Centralni nervni sistem	Neurodegenerativna oboljenja	Endokrina oboljenja	Metabolički poremećaji	Supstancama uzrokovana
Cerebrovaskularna oboljenja Povrede Infekcije Tumori	Alchajmerova demencija Demencija sa Levijem telima Frontotemporalna demencija	Hipoglikemija Adisonova bolest Feohromocitom Kušingova bolest Hiper/hipotireoza	Porfirija Niman-Pikova bolest tip C	Jatrogeno prouzrokovana (kortikosteroidi, antiholinergici, antimalarici, antibiotici, antihistaminici)
Delirijum				

Preuzeto i adaptirano prema: BJ Sadock & VA Sadock, 2020. [4]

Možda bismo mogli biti hrabri i preporučiti da se kod svih pacijenata kod kojih se prva psihotična epizoda javlja pre 40. godine urade navedena ispitivanja, analogno preporukama neurologa da se, na WB usmerena ispitivanja, urade svakom pacijentu mlađem od 50 godina sa nevoljnim pokretom ili parkinsonizmom.

### Diferencijalna dijagnoza prve psihotične epizode u starijem životnom dobu

U Tabeli 3 prikazani su mogući uzroci sekundarnih psihotičnih poremećaja u starijem životnom dobu (posle 40. godine života).

Psihoza sa kasnim početkom predstavlja pojavu prve psihotične epizode nakon četrdesete godine. Kao i kod prethodno opisane psihoze u mlađem dobu, može imati veliki broj uzroka. Od uzroka koji se češće javljaju posle 40. godine, izdvojimo psihijatrijske manifestacije frontotemporalne demencije (FTD) i demencije Levijevih tela (DLT), kao i Hašimoto encefalopatiju. Psihotični simptomi javljaju se i u najčešćoj formi demencije, Alchajmerovoj bolesti (AB), ali su ovde psihotični simptomi deo već razvijenog kliničkog toka, dok psihotični simp-

tomi mogu biti upravo prva manifestacija FTD ili DLT, što vodi većoj diferencijalno-dijagnostičkoj dilemi.

Bihevioralna varijanta FTD (bvFTD) – kliničkom slikom bvFTD dominiraju brojna preklapanja sa tegobama iz spektra psihijatrijskih bolesti, što dovodi do pogrešnog dijagnostikovanja i kašnjenja (u proseku oko 5-6 godina) u postavljanju adekvatne dijag-

noze. [11] Do 50% pacijenata koji su kasnije dijagnostikovani kao FTD, primarno su dijagnostikovani kao psihotični poremećaj (shizofrenija, bipolarni ili shizoafektivni poremećaj). [11] Genetska bvFTD uzrokovana ekspanzijom heksanukleotidnih ponovaka u nekodirajućem regionu gena *C9orf72* karakteriše se ranijim početkom bolesti (početak bolesti pre 65. godine života), sporijom progresijom i prominentnijim psihotičnim

simptomima. Naime, 27–56% *C9orf72* pozitivnih pacijenata ima psihotične simptome u poređenju sa 4–12% pacijenata bez ove mutacije. [12]

U skladu sa gore navedenim poteškoćama i dilemama koje se stavljaju pred kliničara, Međunarodni neuropsihijatrijski konzorcijum za frontotemporalnu demenciju (*The Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia* – NIC-FTD) je svoj rad usmerio ka objedinjavanju dosadašnjih znanja i davanju jasnijih preporuka ukoliko se postavi sumnja na bvFTD (Tabela 4).

*Demencija sa Levijevim telima (DLT)* – Psihotičnu fenomenologiju obično karakteriše prisustvo rekurentnih, kompleksnih vizuelnih halucinacija (za razliku od primarnih psihoza gde su perceptivne obmane najčešće u sferi sluha, ili kombinovane). To su jasno formirane slike ljudi i životinja sa dosta detalja, ponekad praćene srodnim fenomenima (osećaj prisustva ili prolazne halucinacije). Pacijenti ih prijavljuju svojim bliskim osobama (emocionalno reagovanje na njihovo prisustvo varira, čak i do potpune nezainteresovanosti, za razliku od primarnih psihotičnih poremećaja). Znaci koji ukazuju na DLT pre nego na primarni poremećaj su i poremećaji u REM fazi sna (parasomnije), najčešće u vidu ponavljanih pokreta koji oponašaju sadržaj samog sna, te odsustva normalne atonije. Takođe, pre, istovremeno ili posle razvoja kognitivnih poremećaja u DLT javljaju se i simptomi i znaci parkinsonizma. [13] Tipično, kod pacijenta sa DLT pogrešno dijagnostikovanim kao psihotični poremećaj, uvođenje anti-psihotika sa predominantnim dejstvom blokadom D2 receptora vodi razvoju vrlo izraženih, potencijalno životno ugrožavajućih ekstrapiramidnih simptoma koji se mogu pogrešno protumačiti kao maligni neu-

roleptički sindrom kod osobe sa primarno psihotičnim poremećajem (može se javiti povišena telesna temperatura, variranje vitalnih parametara, rigiditet i izmena stanja svesti). [14] Iz tog je razloga prilikom postavljanja dijagnoze neophodan oprez i detaljno analiziranje prisutnih simptoma, te korišćenje dopunskih dijagnostičkih metoda koje mogu ukazati na organsku osnovu poremećaja (SPECT/PET – smanjeno preuzimanje dopaminskih transportera u bazalnim ganglijama; odsustvo atonije u REM fazi sna). [13]

*Hašimoto encefalopatija (HE)* – Javlja se četiri do pet puta češće kod žena, najčešće u četrdesetim godinama života. Postoje dva tipična klinička oblika – sa dominantno fokalnim neurološkim simptomima i sa dominantnim psihotičnim simptomima i kognitivnim oštećenjem. Oblik sa dominantnim psihijatrijskim simptomima uvek treba imati na umu kada se posle 40. godine života jave prvi psihijatrijski, a pre svega psihotični simptomi. Početak ne mora biti nagao, opisani su slučajevi vrlo postepenog razvoja, prevashodno sa socijalnim povlačenjem i gubitkom apetita, da bi se u kasnijem toku razvili i simptomi kao što su otežano kognitivno funkcionisanje, agitacija, halucinacije. [15] Povišen titar tiroidnih antitela neophodan je za postavljanje dijagnoze. U preglednom radu, kojim je obuhvaćeno 105 pacijenata sa HE, anti-TPO antitela (tiroidna peroksidaza) su bila povišena u 100%, slučajeva, a antitiroglobulinska (TG) u 48%. [16] Titar antitela ne korelira sa težinom kliničke slike. Takođe, prisustvo tiroidnih antitela nije specifično – oko 10% opšte populacije ima povišen nivo anti-TPO. Najveći broj pacijenata sa HE je eutiroidan, iako može postojati i hipo ili hipertireoza. Većina pacijenata ima uredan ili nespecifičan MR nalaz mozga. Najčešće abnormalnosti u likvoru su proteinorahija (u oko 75%

Tabela 4 – NIC-FTD smernice za lakše razlikovanje bvFTD od primarno psihotičnih bolesti (PPB) [17]

<b>Precizno uzimanje anamnestičkih podataka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• početak, okolnosti početka i razvoj simptoma</li> <li>• zabrinutost pacijenta za sopstveno zdravlje (odsustvo zabrinutosti za sopstveno stanje pretpostavlja bvFTD)</li> <li>• detaljno ispitivanje postojanja neuroloških simptoma koji su karakteristični za neki drugi tip demencije</li> <li>• detaljno ispitivanje postojanja psihijatrijskih simptoma iz spektra anksiozno-depresivnih, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, bipolarnog afektivnog poremećaja, sumanutosti, halucinacija (većina bvFTD ne ispunjava sve dijagnostičke kriterijume za primarno psihijatrijsku bolest)</li> <li>• podaci o nivou edukacije i premorbidnom nivou funkcionisanja</li> <li>• porodična istorija neuropsihijatrijskih poremećaja (podatak o obolelim rođacima od psihijatrijskih bolesti – ne odbacivati bvFTD)</li> </ul>
<b>Kognitivni testovi (iako nijedan nije specifičan za postavljanje dijagnoze, neke stavke testa mogu usmeriti u dalju dijagnostičku obradu)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The Stereotypy Rating Inventory</i> (SRI) (stereotipije i repetitivno ponašanje pokazuju veću učestalost u okviru bvFTD)</li> <li>• <i>The Frontal Behavioral Inventory</i> (FBI) sa akcentom na afaziju/verbalnu apraksiju, indiferentnost i emocionalnu zaravnjenost kod demencija, dok iritabilnost ide više u prilog primarnom psihijatrijskom poremećaju</li> <li>• <i>the FTD versus PPD checklist</i></li> </ul>
<b>Neurološki nalaz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tražiti znake frontalne dezinhibicije, znakove parkinsonizma i bolesti motornog neurona</li> </ul>
<b>Neuroimidžing</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MR endokranijuma (normalan MR nalaz govori u prilog psihijatrijskoj etiologiji ali ne isključuje bvFTD, jer u inicijalnim fazama bolesti promene ne moraju biti vidljive)</li> <li>• FDG-PET (negativan FDG-PET isključuje bvFTD, dok pozitivan možemo videti i kod obe vrste poremećaja)</li> </ul>
<b>Genetsko testiranje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otkrivanje poznatih genskih mutacija koje se nalaze u etiologiji bvFTD i testiranje na <i>C9orf72</i></li> </ul>

Preuzeto i adaptirano prema: *Ducharme et al., 2020. [17]*

slučajeva), kao i blaga pleocitoza (do 25%). Najčešće EEG promene su nespecifične, uglavnom kao usporenje koje je prisutno u do čak 90% osoba sa HE. [15] Postavljanje dijagnoze HE je izuzetno značajno, s obzirom na dobar odgovor na primenu terapije (kortikosteroidi i imunosupresivni lekovi). Takođe, bez obzira na dužinu trajanja neotkrivenog stanja, neurološki i psihijatrijski simptomi su uglavnom u potpunosti reverzibilni. [15]

### Zaključak

Pacijenti sa prvom psihotičnom epizodom zahtevaju vrlo pažljivu procenu, koja uključuje detaljnu anamnezu i analizu simptoma, fizikalni pregled, kao i laboratorijska ispitivanja [4], posebno sa idejom isključivanja sekundarnog psihotičnog poremećaja.

Iako je teško detaljno prikazati sve uzroke sekundarnih psihotičnih poremećaja, nadamo se da je ovim kratkim prikazom ukazano na izuzetan značaj stalnog promišljanja o potencijalnim sistemskim ili neurološkim uzrocima naizgled psihijatrijskih simptoma.

### Literatura

1. National Institute of Mental Health. (2023). *Understanding psychosis*. (NIH Publication No. 23-MH-8110). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, preuzeto sa <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/understanding-psychosis>.
2. *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*, World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11>.
3. B.J. Sadock & V.A. Sadock. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry* (11th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
4. Skikic M, Arriola JA. *First Episode Psychosis Medical Workup: Evidence-Informed Recommendations and Introduction to a Clinically Guided Approach*. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020;29(1):15–28.
5. Griswold KS, Del Regno PA, Berger RC. *Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care*. *Am Fam Physician* 2015;91(12):856–63.
6. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, et al. *Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin*. *Lancet Psychiatry* 2020;7(1):93–108.
7. Rita CG, Nieto Gañan I, Jimenez Escrib A, Carrasco Sayalero A. *Anti-N-Methyl-D-Aspartate Encephalitis as Paraneoplastic Manifestation of Germ-Cells Tumours: A Case Report and Literature Review*. *Case Reports Immunol* 2019;2019:4762937.
8. Moura M, Silva-Dos-Santos A, Afonso J, Talina M. *First-episode psychosis in a 15 year-old female with clinical presentation of anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and review of the literature*. *BMC Res Notes* 2016;9:374.
9. Freund B, Ritzl EK. *A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis*. *J Neuroimmunol* 2019;332:64–68.
10. Zimbrea P, Seniów J. *Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease*. *Handb Clin Neurol* 2017;142:121–140.
11. Hall D, Finger EC. *Psychotic symptoms in frontotemporal dementia*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(7):46.
12. Gossink FT, Vijverberg EG, Krudop W, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA, Dols A. *Psychosis in behavioral variant frontotemporal dementia*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1099–1106.
13. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. *Neurology* 2017;89(1):88–100.
14. Morris SK, Olichney JM, Corey-Bloom J. *Psychosis in Dementia With Lewy Bodies*. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998;3(1):51–60.
15. Chaudhuri J, Mukherjee A, Chakravarty A. *Hashimoto's Encephalopathy: Case Series and Literature Review*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023;23(4):167–175.
16. Weetman AP. *An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis*. *J Endocrinol Invest* 2021;44:883–890.
17. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F. *Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders*. *Brain* 2020;143(6):1632–1650.

## NAJAVA

### XII Škola mladih neurologa

**Datum:** 4–5. oktobar 2024.

**Mesto održavanja:** Palić, Srbija



**Repetitorijum:  
Najčešći simptomi i sindromi  
u neurologiji – II deo**  
Režnjevci, kognicija i ponašanje

Palić, 4–5. oktobar 2024.

Drage kolege,

Veliko nam je zadovoljstvo da najavimo XII Školu društva mladih neurologa Srbije, koja će se održati na Paliću 4. i 5. oktobra 2024. godine. Škola predstavlja sada već tradicionalno okupljanje mladih nada neurologije i iskusnih doajena ove grane medicine koji nas zajedničkim snagama svake godine vešto provedu kroz pojedine oblasti, čineći da svi naučimo nešto novo. Prvih 10 sastanaka bili su posvećeni velikim oblastima u neurologiji, dok smo prethodnom Školom nakratko prekinuli taj niz kako bismo se posvetili najčešćim sindromima i simptomima u neurologiji. Ove godine nastavljamo u istom ritmu, tamo gde smo prošle stali... Ponovo ćemo podstaći moždane vijuge na aktivan rad tokom sesija, uživati u lepotama Paličkog jezera obasjanog oktobarskim suncem, zaplesati uz ritmove omiljenih muzičkih numera. Kineska poslovice kaže: „Učitelji otvaraju vrata znanja, ali moramo sami preći preko praga“, stoga dođite da zajedno prekoračimo i ovaj prag.

Do skorog viđenja...



## PROGRAM DAN I

Satnica	Tema	Metod obuke	Moderator / Predavač
08:40-09:00h	Uvodna reč: Režnjevi, kognicija i ponašanje	Predavanje	Dragoslav Sokić Nikola Vojvodić Aleksandar Ristić
09:00-09:20h	Determinante razvoja kognitivnog funkcionisanja	Predavanje	Biljana Salak Đokić
09:20-09:40h	Sinhronizacija EEG aktivnosti u razvojnom dobu kao ilustracija okcipito-frontalne trajektorije sazrevanja mozga	Predavanje	Smiljana Mihailović
<b>Okcipitalni režanj (100 minuta)</b>			
09:40-10:00h	Anatomija okcipitalnog režnja	Predavanje	Aleksandar Maliković
10:00-10:20h	Savremene metode vizuelizacije funkcionalne specifičnosti okcipitalnog režnja: elektroosenzitivne boje vs. direktna električna stimulacija korteksa	Predavanje	Aleksandar Ristić
10:20-11:20h	Prikazi kliničkih slučajeva; Antonov sindrom; prozopagnozije; Balintov sindrom	Rešavanje kliničkog problema	Svi učesnici
11:20-11:50h	Pauza		
<b>Temporalni režanj (130 minuta)</b>			
11:50-12:10h	Anatomija temporalnog režnja (morski konjić, plovka i rog ovna)	Predavanje	Aleksandar Maliković
12:10-12:30h	Neuropsihološke funkcije temporalnog režnja: od Klajn-Levina, preko Kliver-Bjusija, Pola Broke i Karla Vernikea	Predavanje	Biljana Salak Đokić

12:30-12:50h	Od Viktora Horslija, do današnjih dana: umešnost, sposobnost i tehnike u resekciji temporalnog režnja	Predavanje	Vladimir Baščarević
12:50-14:00h	Dismnestički sindromi leve, desne i obe hemisfere. Klajn-Levin, Kliver-Bjusij	Rešavanje kliničkog problema	Svi učesnici
14:00-15:00h	Ručak		
<b>Parijetalni režanj (120 minuta)</b>			
15:00-15:20h	Anatomija parijetalnog režnja: šta je to fronto-parijetalni region?	Predavanje	Aleksandar Maliković
15:20-15:40h	Neuropsihološke funkcije parijetalnog režnja: prostor je u centru svega	Predavanje	Gorana Mandić
15:40-16:00h	Apraksije u neurologiji	Predavanje	Tanja Stojković
16:00-17:00h	Od lezije do operacije: prikazi slučajeva epilepsije parijetalnog režnja kao ilustracija funkcija	Rešavanje kliničkog problema	Svi učesnici
17:00-17:30h	Završna reč za prva tri režnja	Predavanje	Nikola Vojvodić

## PROGRAM DAN II

Satnica	Tema	Metod obuke	Moderator / Predavač
<b>Frontalni režanj (140 minuta)</b>			
09:00-09:20h	Anatomija frontalnog režnja i prosencefalona	Predavanje	Aleksandar Maliković
09:20-09:40h	Sвето trojstvo frontalnog režnja: vruće, hladno i beznadno	Predavanje	Vladana Marković
09:40-10:00h	Epilepsija frontalnog režnja: od utihnutih jaganjaca, do plesa sa vukovima	Predavanje	Nikola Vojvodić

10:00-10:20h	U potrazi za lezijom: hirurgija frontalnog režnja	Predavanje	Ivan Bogdanović
10:20-11:20h	Foster-Kenedijev sindrom, lezija oba F režnja, epilepsija motornog korteksa, SMA sindrom, disegzekutivni sindrom	Rešavanje kliničkog problema	Svi učesnici
11:20-11:50h	Pauza		
<b>Nervni putevi i neuronske mreže (140 minuta)</b>			
11:50-12:10h	Konekcije velikog mozga: autoputevi, komisura i kozje staze	Predavanje	Aleksandar Maliković
12:10-12:30h	Neuronske mreže, nodovi i habovi	Predavanje	Aleksandar Ristić
12:30-12:50h	Afazije	Predavanje	Vuk Milošević
12:50-13:10h	Diskonekcionni sindromi: od sindroma haotičnih ruku do aleksije bez agrafije	Predavanje	Dragoslav Sokić
13:10-14:10h	Prikazi kliničkih slučajeva: konduktivna i transkortikalna disfazija, sindrom aleksije bez agrafije	Rešavanje kliničkog problema	Svi učesnici
14:10-14:30h	Završna reč: Umor posle 12 sati kognitivnog angažmana	Predavanje	Dragoslav Sokić Nikola Vojvodić Aleksandar Ristić
14:30-15:00h	Evaluacija sastanka	Diskusija	Svi učesnici
15:00-16:30h	Ručak		

## Repetitorijum: Najčešći simptomi i sindromi u neurologiji – II deo

Režnjevi, kognicija i ponašanje

Palić, 4–5. oktobar 2024.



## NAJAVA

*Nacionalni kongres Društva neurologa Srbije*

**Datum:** 14–16. novembar 2024.

**Mesto održavanja:** Beograd, Srbija



Poštovane kolegice i kolege,  
Sa velikim zadovoljstvom vas pozivamo da budete deo XX Kongresa Društva neurologa Srbije, koji će se od 14. do 16. novembra 2024. godine održati u „Sava Centru“ u Beogradu. Ovo je dvadeseti po redu nacionalni skup u organizaciji Društva neurologa Srbije i prvi na čelu sa novim predsednikom Društva, prof. dr Dragoslavom Sokićem.

Sadržaj ovogodišnjeg sastanka će obuhvatiti sve najznačajnije oblasti neurologije. Učesnici će imati priliku da se upoznaju sa najnovijim naučnim dostignućima, da unaprede znanja iz čestih i važnih neuroloških poremećaja, da obnove poznavanje prob-

lema srodnih disciplina, kao i da učestvuju u društvenim aktivnostima, zabavnom programu i jačanju povezanosti između članova Društva neurologa. Predavači će biti renomirani eksperti iz Srbije i regiona. Pristup pojedinim temama će biti multidisciplinarni i naše uvažene kolege drugih specijalnosti će nam predstaviti svoju perspektivu pojmova neuroloških bolesti. Program sastanka će biti realizovan kroz plenarne sesije, mini simpozijume i satelitske simpozijume, uz uvek dobrodošlu diskusiju. Deo programa će pripasti i posebnim radionicama pod nazivom „Kako se leči neurološka bolest?“. U ovim sesijama eksperti će pokušati da polaznicima prenesu svoje znanje i iskustva u pogledu lečenja kriznih i urgentnih stanja u neurologiji. Takođe, mladi neurolozi će imati priliku da u prisustvu eksperata prezentuju svoje naučne radove. Ove godine će se po prvi put održati i „Turnir mladih neurologa“. U okviru ove sesije, učesnici će kroz akademsku kompeticiju i na uzbudljiv način moći da pokažu svoje znanje i dopune ga novim činjenicama. U subotu, 16. novembra, biće održana svečana večera u hotelu „Hyatt“.

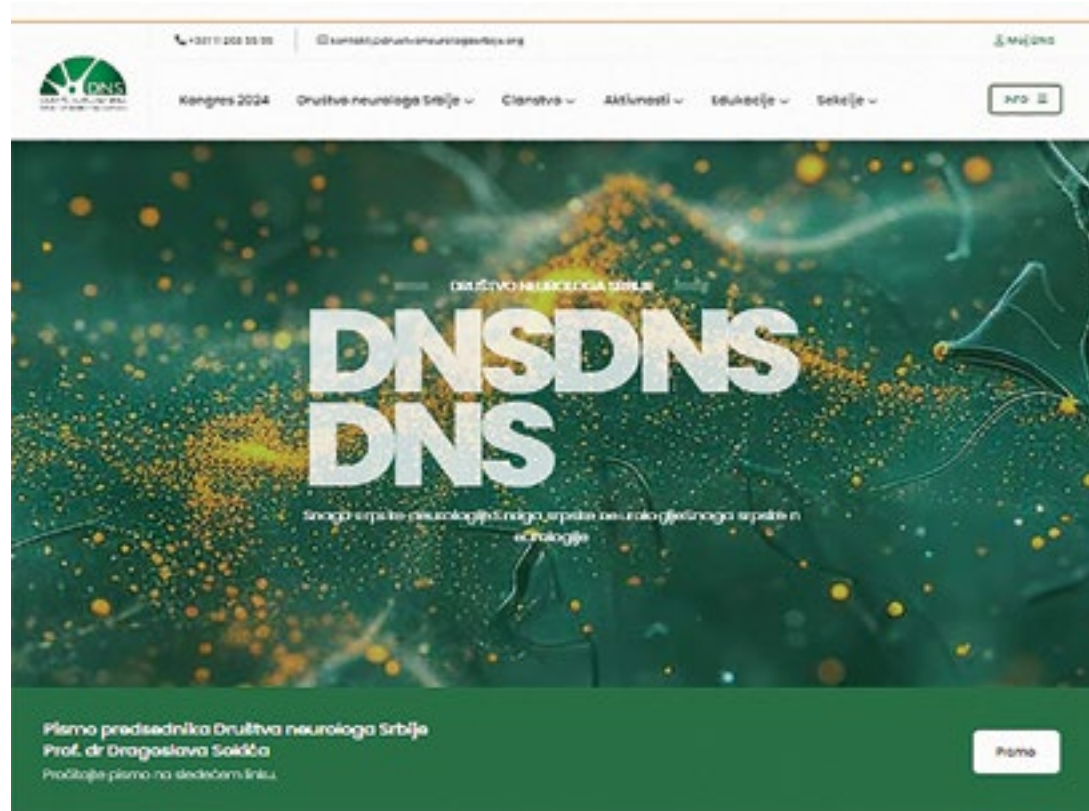
Skup je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije, a zvanični jezici sastanka su srpski i engleski.

Prijava za Kongres i slanje sažetka se može izvršiti preko veb-sajta [www.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org), gde se mogu pronaći i sve detaljnije informacije.

Sa velikim zadovoljstvom vas obavestavamo da će se u nedelju, 17. novembra 2024. godine, u „Sava Centru“ održati još dva nacionalna skupa. To su XXV Epileptološka škola i VIII Kongres Udruženja medicinskih sestara Srbije.

Srdačno,  
Mladen Janković  
Član Organizacionog odbora

## POSETITE NOVU WEB PREZENTACIJU DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE!



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

 Pronađi nas na  
**Facebook-u**

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



