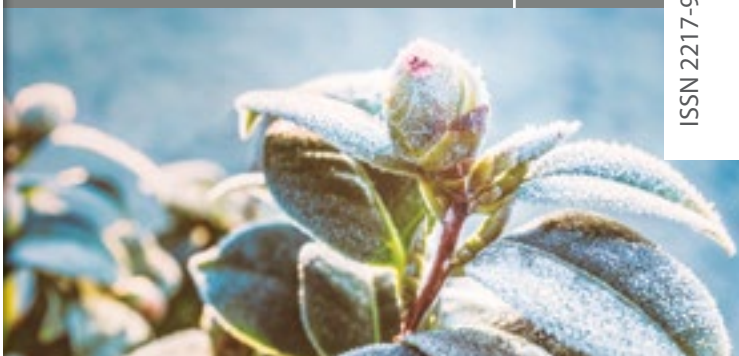




Jesen/zima 2024.
35-36. broj

Lekovi koji modifikuju tok
bolesti kod pacijenata
sa multiplom sklerozom

Higher order motor disorders

Imitatori i kameleoni tranzitor-
nog ishemijskog ataka:
mesto gde vreba opasnost
dijagnostičke greške

Pacijent koji je promenio svoju
kliničku praksu: *stiff person*
sindrom

Neurološke manifestacije
celijačne bolesti

Izveštaj sa XX kongresa Društva
neurologa Srbije



SINAPSA

SADRŽAJ

4	Revijalni rad LEKOVI KOJI MODIFIKUJU TOK BOLESTI KOD PACIJENATA SA MULTIPLOM SKLEROZOM	93	Izveštaj IZVEŠTAJ SA ZIMSKE ŠKOLE ZA MLADE NEUROLOGE
12	Gost iz inostranstva HIGHER ORDER MOTOR DISORDERS	94	Dijagnostički postupci DIJAGNOSTIČKE METODE U PROCENI MOŽDANE SMRTI
22	Neurologija i umetnost NEUROLOGIJA I NEUROLOZI NA FILMU	101	Prikaz slučaja IZAZOVI U POSTAVLJANJU DIJAGNOZE HRONIČNE INFLAMATORNE DEMIJELI- NIZACIONE POLINEUROPATIJE
31	Neurološke manifestacije sistemskih bolesti NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE CELIJAČNE BOLESTI	106	Doktorska disertacija PROCENA UTICAJA GENETIČKIH MODI- FIKATORA NA KLINIČKI TOK DIŠENOVE MIŠIČNE DISTROFIJE
40	Revijalni rad KLINIČKA I ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA DISTONIJE – KAKO IMPLEMENTIRATI NOVE PREPORUKE U KLINIČKU PRAKSU	120	Istorija medicine PROF. DR NEMANJA VURDELJA, OSNIVAČ KLINIKE ZA NEUROPSIHIJATRIJU U NOVOM SADU
51	Kako se leči? LEČENJE ASIMPTOMATSKE KAROTIDNE STENOZE	124	Da li ste znali? OD SKAKAČA IZ MEJNA DO DEČAKA IZ PARIZA: ŽIVOT ŽILA DE LA TURETA I PRVI OPIS BOLESTI TIKOVA
58	Repetitorijum ULOGA OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE U MULTIPLOJ SKLEROZI	127	Izveštaj IZVEŠTAJ SA XII ŠKOLE DRUŠTVA MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
68	Test TEST PROVERE ZNANJA UČESNIKA XII ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA (PALIĆ, 4–5. OKTOBAR 2024. GODINE)	128	Oglas PRIČA O NOVARTISU
70	Granična oblast FUNKCIONALNA REKONSTRUKCIJA KOD SPASTIČNIH PACIJENATA	130	Izveštaj IZVEŠTAJ SA XX KONGRESA DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE
75	Klinički asistent ukazuje IMITATORI I KAMELEONI TRANZITORNOG ISHEMIJSKOG ATAKA: MESTO GDE VREBA OPASNOST DIJAGNOSTIČKE GREŠKE	133	Najava SIMPOZIJUM NOVA SAZNANJA U DISTONJI I ATAKSIJI: ETIOLOGIJA, KLINIČKI SPEKTAR I TERAPIJA
88	Prikaz slučaja PACIJENT KOJI JE PROMENIO MOJU KLI- NIČKU PRAKSU: STIFF PERSON SINDROM		Najava XIII ŠKOLA MLADIH 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 Igor Petrović Aleksandra Tomić Pešić	
Redakcijski odbor	Maja Budimkić Tamara Švabić Ana Podgorac Ana Kosać Milutin Petrović Srđan Ljubisavljević	Dejan Aleksić Aleksandar Pantović Dmitar Vlahović Aleksandar Stojanov Ivo Božović Vanja Radišić Vukomanović
Recenzenti	Vladimir S. Kostić Ranko Raičević Dragoslav Sokić	
Recenzenti broja	Jelena Drulović Marina Svetel Dejana Jovanović Nataša Dragašević Mišković Ivana Basta	Aleksandar Ristić Željko Živanović Gorana Mandić Vladana Marković Nikola Kresojević
Lektor za srpski i engleski jezik	Aleksandra Mešter Trajković	
Grafički dizajn	Aniko Olah Lošonc	
Tehnička podrška	Štamparija Printex, Subotica	
	Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka. Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena. Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese mediji@drustvoneurologasrbije.org, naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.	
Adresa redakcije	Društvo neurologa Srbije Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije Doktora Subotića starijeg br. 6 11000 Beograd Poštanski fah 11129 www.drustvoneurologasrbije.org	

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

REVIJALNI RAD

Lekovi koji modifikuju tok bolesti kod pacijenata sa multiplom sklerozom

Autor: Šarlota Mesaroš ^{1,2}
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Zahvaljujući lekovima koji menjaju prirodni tok bolesti (*disease-modifying treatment* – DMT), prognoza relapsno remitentne (RR) forme multiple skleroze (MS) je u današnje vreme značajno poboljšana. [1–4] Ovi lekovi u manjoj ili većoj meri suprimiraju dva osnovna aspekta RRMS, a to su:

- 1. **Klinička aktivnost bolesti**, koja se meri pomoću dva parametra: a) učestalost relapsa, odnosno godišnja stopa relapsa (*annualized relapse rate* – ARR) i b) progresija onesposobljenosti u neurološkom nalazu, koja se meri EDSS skorom (*Expanded Disability Status Scale*) [5] i
- 2. **Aktivnost na magnetnoj rezonanci (MR) mozga** koja se meri pojavom: a) novih ili uvećanih T2 lezija ili b) pojavom aktivnih lezija koje se prebojavaju kontrastom (gadolijum pozitivne lezije – Gd+).

Pregled DMT lekova koji se danas koriste u terapiji RRMS (način primene leka, efikasnost, neželjeni efekti i praćenje neželjenih efekata) je u najsazetijem mogućem obliku prikazan u Tabelama 1–3. Njihova efikasnost u sposobnosti da suprimiraju kliničku i neuroradiološku aktivnost bolesti koja je pokazana u registracionim studijama pokazana je kroz smanjenje ARR i aktivnosti na MR mozga. [5–24] Ono što nedostaje u tabelama, a čemu težimo u današnjoj kliničkoj praksi kod bolesnika sa RRMS, je da se postigne stanje potpunog odsustva bilo

kakve aktivnosti (*no evidence of disease activity* – NEDA) [26], ali nažalost, ti podaci ne postoje za sve lekove.

Prema efikasnosti u smislu suprimiranja kliničke i neuroradiološke aktivnosti, svi navedeni lekovi se dele na lekove umerene ili visoke efikasnosti. U Tabeli 1 su prikazani lekovi za koje se smatra da su lekovi umerene efikasnosti u RRMS. U Tabelama 2 i 3 su prikazani lekovi za koje se smatra da su visoke efikasnosti, sa napomenom da su monoklonska antitela efikasnija od oralne visokoefektivne terapije (modulatori S1P receptora i kladribin). Kod svih lekova visoke efikasnosti pre započinjanja terapije je neophodno obaviti sledeće analize (a kod kladribina i alemtuzumaba i pre svakog sledećeg ciklusa):

- 1. krvnu sliku sa leukocitarnom formulom, biohemijske analize (posebno hepatogram),
- 2. antitela na *varicella zoster virus* (VZV) (IgG klasa),
- 3. QuantiFERON TBC test (test na tuberkulozu),
- 4. virusološke analize na HIV, hepatitis B i C.

Kod pojedinih postoje i dodatne analize koje treba sprovesti pre započinjanja terapije, i one su naznačene u Tabelama 2 i 3.

Efikasnost terapije se, pored kliničke aktivnosti, obavezno prati i pomoću MR mozga, koju treba uraditi pre započinjanja terapije a zatim kontrolisati jednom godišnje, ali u nekim slučajevima i češće (na primer, kod pacijenata koji se leče natalizumabom, a imaju JCV index >0,9).

Tabela 1 – Imunomodulatorna terapija umerene efikasnosti u multiploj sklerozi

Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
INF-β 1a (Rebif®)	s.c. 22 µg ili 44 µg, 3 x nedeljno	Doza 44 µg vs. placebo: ARR: ↓ 32% Gd+ lezije: ↓ 67% T2 lezije: ↓ 78% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 28%	Blagi: flu-like sindrom; glavobolja; lokalna reakcija na mestu davanja leka; povišenje transaminaza	KKS slika sa LF, biohemijske analize (transaminaze), funkcije štitne žlezde (jednom godišnje)
INF-β 1a (Avonex®)	i.m. 30 µg 1 x nedeljno	vs. placebo ARR: ↓ 18%, Gd+ lezije: ↓ 32%, T2 lezije: ↓ 34% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 36%	Ozbiljni: suicidalne ideje; anafilaksa; disfunkcija jetre; pogoršanje reumatoških stanja; kongestivna srčana insuficijencija; epileptični napadi; autoimunski hepatitis	
INF-β 1b (Betaferon®)	s.c. 0,25 mg svaki drugi dan	vs. placebo ARR: ↓ 34% Gd+ lezije: ↓ 83% T2 lezije: ↓ 75% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 29% (nesignifikantna promena u poređenju sa početkom studije)		
Pegilovani IFN-β 1a (Plegridy®)	s.c. 125 µg jednom u dve nedelje	vs. placebo ARR: ↓ 27% Gd+ lezije: ↓ 86% T2 lezije: ↓ 67% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 38%		
Glatiramer acetat (Copaxone®, Remurel®)	s.c. 20mg svaki dan ili 40mg 2 x nedeljno	vs. placebo ARR: ↓ 29% MR aktivnost: nije adekvatno procenjivana Progresija invaliditeta (EDSS skor): nije bilo značajnog efekta	Blagi: lokalna reakcija na mestu davanja leka; reakcija vazodilatacije nakon primene leka Ozbiljni: lipoatrofija; nekroza kože; anafilaksa	



Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
Teriflu-nomid (Aubagio®)	per os, 14mg jednom dnevno	<i>vs. placebo</i> ARR: ↓32% Gd+ lezije: ↓80% T2 lezije: ↓77% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓26%	Blagi: GIT (mučnina, povraćanje, dijareja); istanjenje ili proređenje kose; gubitak telesne težine Ozbiljni: hepa-totoksičnost; teratogenost; latentna TBC; neuropatija; HTA	KKS slika sa LF, biohemijske analize (trans-aminaze) jed-nom mesečno prvih 6 meseci, zatim periodič-no Pre početka terapije: - VZV IgG - Virusološke analize (HIV, hepatitis B i C) - QuantiFERON TBC test
Dimetil-fu-marat (DMF) (Tecfidera®)	per os titraciona doza: 2x120mg (7 dana), doza održava-nja: 2x240mg	<i>vs. placebo</i> ARR: ↓44–53% Gd+ lezije: ↓74–90% T2 lezije: ↓71–85% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓38%	Blagi: crvenilo lica i tela; GIT (mučnina, pov-raćanje, dijareja) Ozbiljni: hepatotoksič-nost; limfopeni-ja; PML	KKS slika sa LF, biohemijske analize (trans-aminaze) jednom u 6 meseci Pre početka terapije: - VZV IgG - Virusološke analize (HIV, hepatitis B i C) - QuantiFERON TBC test
Diroksi-metil-fumarat (Vumerity®)	per os titraciona doza: 2x231mg (7 dana), doza održava-nja: 2x462mg	<i>nije poređeno sa place-bom</i> Prilagođena ARR: 0,16 Gd+ lezije: ↓77%	Manji rizik od GIT neželjenih efekata u poređenju sa DMF. Ostali kao i kod DMF	
Monometil-fumarat (Bafiertam®)	per os titraciona doza: 95 mg 2 x dnev-no, (7 dana), do-za održavanja: 190mg 2 x dnevno	-	Manji rizik od GIT neželjenih efekata u poređenju sa DMF. Ostalo kao i kod DMF	

Adaptirano prema: Amin and Hersh, 2023 [35].

INF – interferon; s.c. – subkutano; ARR - *annualized relapse rate* (godišnja stopa relapsa); Gd – gado-linijum; EDSS –*Expanded Disability Status Scale* skor; KKS – kompletna krvna slika; LF – leukocitarna formula; i.m. – intramuskularno; GIT – gastrointestinalni; PML – progresivna multifokalna leuko-encefalopatija; HTA – arterijska hipertenzija; VZV – *varicella zoster virus*; TBC – tuberkuloza.

Tabela 2 – Oralna visokoefikasna terapija u multiploj sklerozi

Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
Modulatori sfingozin-1-fosfat receptora (S1Pr)				
Fingolimod (Gylenia®)	per os, tbl. 0,5mg, 1x1	<i>vs. placebo</i> ARR: ↓54% MR aktivnost: Gd+ lezije: ↓82% T2 lezije: ↓75% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓32% <i>vs. i.m. IFN-1a</i> ARR: ↓52% Gd+ lezije: ↓ srednje vrednosti 0,23 vs. 0,51 T2 lezije: ↓ srednje vrednosti 1,7 vs. 2,6 Progresija invaliditeta (EDSS skor): nije posto-jala signifikantna razlika	Blagi: limfopeni-ja (ABL > 200); povišenje trans-aminaza, infek-cije, glavobolja Ozbiljni: bradikardija, srča-ni blokovi, HTA, rizik od infekcija (herpetične, PML, <i>Cryptococcus me-ningitis</i>), limfope-nija (ABL < 200), edem žute mrlje (makule), karci-nomi kože, op-struktivna bolest pluća, PRES	Šestočasovni kardiološki monitoring kod prve doze leka, redovni oftalmološki i dermatološki pregledi, redovno praćenje KKS i LF Pre početka terapije: pregled kardiologa)
Siponimod (Myzent®) Indikacija: SPMS	per os, 2mg ili 1mg na dan (u zaviso-sti od rezultata genotipizacije), titracija doze tokom 5 dana da bi se izbegli kardiološki neželjeni efekti	<i>vs. placebo</i> ARR: ↓55% Gd+ lezije: ↓82% T2 lezije: ↓80% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ rizika za 21% od progresije onesposobljenosti koja se održava 3 meseca, ↓ rizika za 26% od progresije onesposob-ljenosti koja se održava 6 meseci	Blagi: limfopeni-ja (ABL > 200), povišenje trans-aminaza, infekci-je, glavobolja Ozbiljni: bradikardija i bradiaritmija kod prve doze leka, limfopenija (ABL< 200), HTA, edem žute mrlje (makule) reaktivacija VZV, PML	Redovni oftalmološki i dermatološki pregledi, redovno praćenje KKS i LF. Pre početka terapije: genotipizacija CYP2C9, pregled kardiologa

Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
Modulatori sfingozin-1-fosfat receptora (S1Pr)				
Ozanimod (Zeposia®)	per os, 0,92mg na dan, 1x1, titracija doze prvih 8 dana	vs. <i>i.m. IFN-1a</i> ARR: ↓ 48% i 38% Gd+ lezije: ↓ 63% i 53% T2 lezije: ↓ 48% i 42% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 10,8% od progresije onesposobljenosti koja se održava 3 meseca, ↓ 8,6% od progresije onesposobljenosti koja se održava 6 meseci	Blagi: limfopenija (ABL > 200), povišenje transaminaza, infekcije, glavobolja Ozbiljni: bradikardija i bradiaritmija kod prve doze leka, limfopenija (ABL < 200), HTA, edem žute mrlje (makule) reaktivacija VZV, PML	Redovni oftalmološki i dermatološki pregledi, redovno praćenje KKS i LF Pre početka terapije: pregled kardiologa
Ponesimod (Ponvory®)	per os, 20mg na dan, titracija doze tokom dve nedelje	vs. <i>teriflunomid</i> ARR: ↓ 31% MR aktivnost: Kombinovane aktivne lezije: ↓ 56% Progresija invaliditeta (EDSS): ↓ 17%		
Kladribin (Maven-klad®)	per os, preporučena zaživotna kumulativna doza je 3,5mg/kg telesne težine podeljena na dva godišnja ciklusa (svaki ciklus se dozira u dve doze razdvojene periodom od 4 nedelje)	vs. <i>placebo</i> ARR: ↓ 58% Gd+ lezije: ↓ 86% T2 lezije: ↓ 73% Progresija invaliditeta (EDSS): ↓ 47% od progresije onesposobljenosti koja se održava 6 meseci	Blagi: respiratorne infekcije, glavobolja, zamor hepatotoksičnost, hematološki poremećaji, limfopenija, infekcije, rizik od reaktivacije VZV, teratogenost	Redovno praćenje KKS i LF, nakon 2 i 6 meseci od svakog ciklusa, pre prvog ciklusa broj limfocita mora biti normalan, a pre drugog ciklusa (druga godina) mora biti ≥ 800

Adaptirano prema: Amin and Hersh, 2023 [35].

ARR – annualized relapse rate (godišnja stopa relapsa); Gd – gadolinijum; EDSS – Expanded Disability Status Scale skor; ABL – apsolutni broj limfocita; HTA – arterijska hipertenzija; PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija; PRES – posteriorna reverzibilna encefalopatija; VZV – varicella zoster virus, KKS – kompletna krvna slika; LF – leukocitarna formula.

Tabela 3 – Monoklonska antitela u multiploj sklerozi

Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
Natalizumab (Tysabri®)	intravenski, 300 mg, na 28 dana	vs. <i>placebo</i> ARR: ↓ 68% Gd+ lezije: ↓ 92% T2 lezije: ↓ 83% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 42%	Blagi: infuzione reakcije, glavobolja, bolovi u zglobovima, umor Ozbiljni: PML, infekcije respiratornog trakta i urinarne infekcije, herpes zoster; hepatična insuficijencija	Redovno praćenje KKS i LF pre i tokom terapije, praćenje JCV indeksa svakih 6 meseci ako je indeks bio negativan, odnosno na 3 meseca ako je indeks bio pozitivan
Ocrelizumab (Ocrevus®, Corpos®)	intravenski, inicijalna doza: 300mg prvi dan i 300mg nakon 14 dana, zatim 600mg jednom u 6 meseci	vs. <i>IFN-1a</i> za s.c. primenu ARR: ↓ 46% i 47% Gd+ lezije: ↓ 94% i 95% T2 lezije: ↓ 77% i 83% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 40%	Blagi: infuzione reakcije, blage infekcije respiratornog trakta i urinarne infekcije Ozbiljni: infuzione reakcije, reaktivacija HBV, teške i rekurentne infekcije, maligniteti	KKS i LF pre i tokom terapije, nivo imunoglobulina pre početka terapije i periodično tokom terapije
Ofatumumab (Kesimpta®)	s.c. dan 1, 7, 14 i 28 – 20mg, zatim svake 4 nedelje 20mg	vs. <i>teriflunomid</i> ARR: ↓ 51% i 58% Gd+ lezije: ↓ 97% i 94% T2 lezije: 82% i 85% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓ 34%	Blagi: infuzione reakcije, lokalne reakcije na mestu aplikacije leka, sniženje nivoa imunoglobulina, infekcije respiratornog trakta, glavobolje Teške: rekurentne i ozbiljne infekcije, reaktivacija HBV	Kao i kod ocrelizumaba

Ime leka	Način davanja i doza leka	Rezultati registracionih studija	Neželjeni efekti	Praćenje neželjenih efekata
Alemtuzu- mab (Lem- trada®)	intravenski, I ciklus: 12 mg dnevno, 5 dana, II ciklus: nakon godinu dana posle I ciklusa: 12 mg dnevno, 3 dana III ciklus (ako je potrebno): 12 mg dnevno, 3 dana	vs. IFN-1a za s.c. primenu ARR: ↓55% i 49% Gd+ lezije: ↓63% i 61% T2 lezije: 17% i 32% Progresija invaliditeta (EDSS skor): ↓27 (nije značajno) i 34%	Blage: infuzione reakcije Teške: sekundar- ne autoimunske bolesti (poreme- ćaji rada štitne žlezde, ITP, <i>good- pasture</i> sindrom, hepatitis), limfo- penija, infekcije (HSV, VZV, listeri- ja), akutni koro- narni sindrom, hemofagocitna limfohistiocitoza, hemoragijski i ishemijski možda- ni udari, maligni- teti, PML	Pre početka terapije: - HPV tipizacija - <i>Listeria-free</i> dijeta i preven- cija listerозine infekcije anti- bioticima (dve nedelje pre te- rapije i tokom 4 nedelje od primene prve doze leka) - primena aciklovira 4 nedelje od prve doze leka

Adaptirano prema: Amin and Hersh, 2023 [35].

ARR – *annualized relapse rate* (godišnja stopa relapsa); Gd – gadolinijum; EDSS – *Expanded Disability Status Scale* skor; KKS – kompletna krvna slika; LF – leukocitarna formula; JCV – *John Cunningham virus*; INF – interferon; s.c. – subkutano; HBV – hepatitis B virus; ITP – imunska trombocitopenija; HSV – *herpes simplex virusi*; PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija; HPV – humani papiloma virusi.

Odluka o tome kojom terapijom će se započeti lečenje, nakon postavljanja tačne dijagnoze, zavisi od brojnih faktora, među kojima su i prognostički faktori:

- Klinički:** učestalost i težina relapsa bolesti, zahvaćeni sistemi (motorni, senzitivni, cerebelarni, moždano stablo, optički živci) u relapsima, monofokalni/multifokalni relaps, stepen oporavka nakon relapse,
- Neuroradiološki:** ukupan broj lezija u mozgu, broj infratentorijskih lezija, broj lezija u kičmenoj moždini, broj aktivnih lezija.

Međutim, pored prognostičkih faktora vezanih za samu bolest, na odluku o izboru leka utiču i drugi faktori, kao što su, pre svega, bezbedonosni profil leka, zatim planiranje porodice, prisustvo komorbiditeta, ali i način primene leka i potrebe za monitorin- gom, kao i životni stil pacijenta. [27]

Terapija treba da se započne odmah po pos- tavljanju dijagnoze. Brojni su dokazi koji po- kazuju da odlaganje uvođenja terapije nosi sa sobom povećan rizik od nepovoljnog to- ka bolesti i bržeg razvoja sekundarno pro- gresivne forme MS [28,29], dok brojne novi- je studije pružaju dokaze o značajno većoj koristi rane primene visokoefikasne terapi-

je u odnosu na umereno efikasnu terapiju u dugoročnoj prognozi ove bolesti. [30–33]

Za razliku od značajnog napretka koji je ost- varen u terapiji RRMS, terapija progre- sivnih formi bolesti, kako primarne (PP) ta- ko i sekundarno progresivne (SP) forme MS, je značajno skromnijih mogućnosti. Jedini lek koji se primenjuje u PPMS je okrelizu- mab, koji je pokazao da smanjuje rizik od progresije onesposobljenosti koja se odr- žava nakon tri meseca za 24%, odnosno 25% kada je u pitanju progresija onesposob- ljenosti koja se održava nakon šest meseci. [34] Kod aktivne SPMS (klinički ili radiološ- ki), lek siponimod (Tabela 2) je pokazao da može da smanji rizik od progresije onespo- sobljenosti, koja se održava nakon tri mese- ca za 21%, dok je smanjenje rizika od pro- gresije onesposobljenosti koja se održava nakon šest meseci iznosilo 26%. [18]

Literatura

1. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evo- lution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 2016; Oct;80(4):499–510.
2. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Second- ary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019;321(2):175–187.
3. Drulovic J, Kostic J, Mesaroš Š, et al. Interferon-beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(Suppl1):S65–S69.
4. Drulovic J, Ivanović J, Mesaroš Š, et al. Long-term disability outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 10-year follow-up study *Neurol Sci.* 2019; Aug;40(8):1627–1636.
5. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple scler- osis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–1452.
6. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the ran- domized controlled trial. *Neurology.* 1995; 45:1277–1285.
7. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple scler- osis. *Lancet.* 1998; 52:1498–1504.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular in- terferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996; 39:285–294.
9. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated in- terferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (AD- VANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657–665.
10. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relaps- ing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III mul-

ticenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45:1268–1276.
11. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1293–1303.
12. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098–1107.
13. Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A et al. Diroximel fu- marate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler.* 2020;26, 1729–1739.
14. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-con- trolled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
15. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or in- tramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362, 402–415.
16. Comi G, Kappos L, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18:1009–1020.
17. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18:1021–1033.
18. Kappos L, Bar-Or A, Cree BA et al. Siponimod versus pla- cebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018; 391:1263–1273.
19. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a ran- domized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78:558–567.
20. Giovannoni G, Comi G, Cook S. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 416–426.
21. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 54:899–910.
22. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus in- terferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221–234.
23. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383:546–557.
24. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with re- lapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819–1828.
25. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modi- fying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380:1829–1839.
26. Giovannoni G, Tomić D, Bright JR, Havrdová E. “No evident disease activity”: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;Aug;23(9):117–1187.
27. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; May;15(5):287–300.
28. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Ini- tial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019; Jan 15;321(2):175–187.

29. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;Aug;23(9):1233–1240.

30. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307–16.

31. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; May 1;76(5):536–541.

32. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020;Aug 25;95(8):e1041–e1051.

33. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol* 2021;78(10):1197–1204.

34. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376, 209–220.

35. Amin M and Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023; 13(1), 47–70.

GOST IZ INOSTRANSTVA

Higher order motor disorders

Author: Maja Kojović^{1,2}

¹ Department of Neurology, University Medical Center Ljubljana, Slovenia

² Medical Faculty, University of Ljubljana, Slovenia

Abstract

Higher order motor disorders are abnormal motor behaviors that arise from disruptions in the cortical processes that precede execution of the motor action. They are frequently present in patients with neurodegenerative diseases and structural brain lesions. The paper explores the clinical and pathophysiological aspects of higher order motor disorders, focusing on disorders of disinhibition, disorders of motor intention and alien limb syndrome.

Introduction

Nearly all movements performed in everyday life are complex, involving volition, planning, and selection of motor programs for execution, while attentional and motivational factors guide the ultimate goal of the action. Higher order motor disorders can be understood as abnormal motor behaviors resulting from disruptions in the cortical processes that precede motor execution. Although various higher order motor disorders have been extensively studied by renowned neurologists such as Lhermitte, Luria, and Denny-Brown [1–4], these disorders are not typically part of standard neurological assessments. As a result, they may go undetected in clinical practice.

Disinhibited behaviors

Movement control, depending on whether the action is internally or externally guided, is mediated by two primary motor circuits that converge on the primary motor cortex (M1): the preSMA-M1 and parieto-premotor-M1 pathways. [5]

The preSMA-M1 circuit is activated in internally driven tasks, such as self-paced finger movements or gesturing without visual cues. The preSMA, part of the supplementary motor area in the medial premotor cortex, receives inputs from the prefrontal cortex and basal ganglia. [6] With its connections with cognitive prefrontal brain and executive part of the motor circuit, preSMA is in strategic position to transform thoughts into action. Neuroimaging shows stronger preSMA activation during self-initiated movements [8], and even subthreshold stimulation of the preSMA can induce an urge to move. [9]

In contrast, the parieto-premotor-M1 circuit is engaged when actions are driven by external cues like sensory stimuli. Information from sensory cortices is relayed to the posterior parietal cortex, then to the lateral premotor cortex, and finally to M1. The posterior parietal cortex helps create spatial representations for object manipulation under visual control. [11–13] This circuit is essential for object-oriented actions like grasping. [7]

Under normal conditions, the preSMA-M1 and parieto-premotor-M1 circuits are balanced, so that we perform most movements without a conscious thought. Clinical evidence suggests that stimulus-driven actions transmitted by parieto-premotor circuit are inhibited by preSMA, because damage to the preSMA results in automatic execution of actions in response to envi-

ronmental triggers, a condition Lhermitte linked to a loss of inhibitory control, allowing parietal functions to dominate. [1,14] This imbalance leads to environmental dependency syndrome, where individuals become overly reliant on external visual and tactile cues. [1, 2]

Frontal lobe signs are often easily overlooked in clinical settings unless specifically evoked by the examiner. This may be because patients with frontal lobe dysfunction are often the most impaired in situations with minimal external control. In settings like outpatient clinics or hospitals, the provided external structure may suppress these behavioral tendencies, making frontal lobe deficits less apparent during routine assessments. [15]

Grasping, first described by Denny-Brown and Chambers [3], is an automatic tendency to grip objects, even in the absence of a clear volitional intention. It is a stereotyped response characterized by forced hand closure on the object when ascending pressure is applied to the palm (Video 1). Grasping reflects pathology in the frontal lobes, particularly in medial frontal areas and the cingulate gyrus, or in the basal ganglia. [16] Interestingly, grasping often affects both hands, even with unilateral lesions, and there is no hemispheric preference.

Although grasping is involuntary, it is not necessarily a rigid or uncontrollable phenomenon. It can be temporally modified by will, meaning that when a patient is instructed not to grasp, the behavior may diminish temporarily, but it will reappear once their attention is diverted. Grasping can wax and wane, fluctuating from day to day or even within the same day.

**Video 1 – Grasping reflex**

Grasping is present on both sides and consists of forced hand closure over the hammer's handle. After instructed not to grasp, the patient resisted it, showing grasping is not an absolutely forced phenomenon.

**Video 3 – Utilization behaviour**

Several objects were placed in front of a patient with a frontal lobe tumour, without providing any instructions. The patient first used a neurological hammer, then put on gloves, and eventually began eating cookies. When asked by the doctors why he had put the gloves on, the patient was unable to provide an explanation.

Prehension behavior, a more complex form of grasping, involves the patient's hand following an object that is presented as a tactile or visual stimulus in order to seize it (Video 2). Patients may also engage in meaningless, repetitive, and stereotypical actions, such as rubbing or manipulating clothes (e.g. buttons or collars) or bedclothes. Like grasping, prehension is often a bilateral phenomenon, even when the underlying lesion is unilateral.

**Video 2 – Prehension (grasping) behavior**

The patient with corticobasal syndrome follows with hands an object presented as tactile and visual stimulus, in an attempt to seize it. This behavior is spontaneous and occurs while the examiner is talking to the patient's spouse.

Utilization behavior is the automatic tendency to manipulate surrounding objects. [2] Patients exhibit this behavior by using objects correctly, but the context or situation in which the objects are used is clearly inappropriate (Video 3). When confronted about the behavior, the patient often provides rationalizing explanations, such as "You told me to do it" or "I thought I had to do it."

Lhermitte's seminal description of utilization behavior is illustrated by a case involving a 52-year-old female patient who had undergone a left frontal lobotomy. While in Lhermitte's office, she used a blood pressure gauge to measure his blood pressure, a tongue depressor to examine his throat, and a reflex hammer to test his ankle jerks. In another instance, the same patient retrieved a needle and syringe and administered a gluteal injection to Professor Lhermitte himself. [1]

Imitation behavior can be viewed as a form of dependence on the social environment, much like how utilization behavior reflects dependence on the physical environment. [1] Patients with imitation behavior replicate others' gestures or actions, such as head scratching or hand tapping. They may retain the criticism, avoiding imitation of behaviors deemed inappropriate.

Imitation is a primary mode of learning during early development, enabling children to acquire numerous skills efficiently, without relying on the slow process of trial-and-error learning. The persistence or re-appearance of imitation behaviors beyond a certain age may suggest the presence of underlying neurological or psychiatric conditions, including frontal lobe and basal ganglia lesions, Gilles de la Tourette syndrome, autism spectrum disorders, and schizophrenia. [17]

The current understanding of involuntary imitation phenomenon is closely linked to the role of mirror neurons. [18] These neurons, located in the posterior part of the inferior frontal cortex and the anterior part of the inferior parietal lobule, form the mirror neuron system (MNS). The MNS receives visual input and activates when monkeys or humans observe the actions of others. [19,20] These observed actions are encoded by the MNS, but imitation generally does not occur because other brain regions suppress the MNS. In healthy adults, the MNS is believed to be under constant top-down inhibition from the anterior frontomedial cortex, the temporoparietal junction, and the fronto-opercular cortex. [21,22] Imitation behavior can emerge when these areas that inhibit the MNS are damaged or dysfunctional.

Motor perseverations are inappropriate repetitions of a previous action or stimulus. Two main types can be distinguished. [4,23,24] Recurrent perseverations occur when a patient is unable to switch from one action to another. For example, if asked to draw a circle and then a triangle, the patient may continue drawing circles instead of switching to a triangle. Continuous perseverations involve the ongoing repetition of an action after it should have stopped. A common example is the "applause sign," seen in progressive supranuclear palsy (PSP) and other neurodegenerative diseases affecting the frontal lobe. [25,26] In this case, a patient asked to clap three times may continue clapping beyond that number (Video 4). Recurrent perseverations are generally linked to lesions in the mesial frontal lobe, while continuous perseverations are associated with dorsolateral prefrontal cortex pathology. [4]

**Video 4 – Motor perseverations (continuous)**

A patient with progressive supranuclear palsy and a positive applause sign. He was asked to clap three times after the examiner's demonstration, however, he clasped many times.

Paratonia is characterized by involuntary resistance to passive movement, seemingly due to the subject's inability to relax. [27] It appears as if the patient is actively resisting movement, but instructing the patient to relax is typically ineffective and may even worsen paratonia. Paratonia may be demonstrated when the patient's limb remains elevated after being released by the examiner, despite repeated instructions to relax (Video 5). The resistance in paratonia varies based on the speed of the passive movement and is proportional to the force applied. Slow movements elicit low resistance, while faster movements provoke higher resistance. The resistance is uniform in all directions and does not display the clasp-knife phenomenon. Paratonia was first identified in 1910 by French physician Dupré, who noted its association with mental illness. [28] Later, Kleist described "gegenhalten" (meaning "hold against") — an intense muscle tone response during rapid movements — particularly in patients with dementia. [29]

**Video 5 – Paratonia**

Despite repeated suggestion by the examiner, the patient is not able to relax during an examination of the muscle tone. The limb stayed lifted up in the air after a quick release by the examiner.

Paratonia prevalence increases with dementia progression, from 10% in the early stages to 90% in the late stages, leading to contractures and bedridden states in terminal phases. [30] Initially, patients may assist passive movements, known as "Mitgehen" or facilitatory paratonia (Video 6). [31,32] In healthy elderly, paratonia is rare (1%), making it a strong indicator of brain disease. [33,34]



Video 6 – Facilitatory paratonia

A patient with early Alzheimer dementia actively assists the passive movements. When the arm is released, it becomes obvious that the patient is making the same active movements as were the passive movements made by the examiner.

Disorders of intention: Motor neglect and motor impersistence

Healthy individuals can perform nearly any movement at any time because cognitive programs constantly provide the motor system with instructions on how and when to move. According to Heilman [35], there are two main types of cognitive-motor programs: praxis programs and intentional programs. Praxis programs are the "how" programs, which guide the motor system with spatial, temporal, and force-related instructions for actions. Intentional programs are the "when" programs, providing instructions on whether to move, when to start or stop a movement, and when to persist with an action. In right-handed individuals, praxis disorders, such as apraxias, are almost always linked to the dysfunction of the left hemisphere [36], whereas intentional disorders, including motor neglect and motor persistence, tend to involve the right hemisphere. [37]

Motor neglect is characterized by the underuse of a limb on the side opposite a brain lesion which cannot be fully attributed to primary sensory or motor deficits (Video 7). Patients with motor neglect are typically unaware of their impairment [38], but with reinforcement from the examiner, they may show improved strength and movement in the affected limb. Motor neglect is twice as likely to occur following right compared to left hemispheric stroke [39] and can significantly impact a patient's functional performance and recovery. A portion of patients experiences spontaneous improvement in neglect, particularly within the first 12 to 14 weeks post-stroke. [39–41] Although there is limited research on how individuals with motor neglect manage daily activities, increased patient determination and the use of verbal strategies may enable them to eventually complete tasks. [42]



Video 7 – Motor neglect

The patient with right frontoparietal metastasis exhibits signs of motor neglect. When asked to lift both arms, he only raises the right arm. Upon explicit instruction to lift both arms simultaneously, he is able to do so. However, when asked to lower his arms, he releases only the right arm, while continuing to hold the handle with his left arm. He eventually lowers the left arm, but only after being directly prompted by the examiner. It is also evident that he has only shaved the right half of his face, suggesting hemispatial neglect.

A milder form of motor neglect is motor extinction, where the patient can use the contralesional limb effectively when it is used in isolation but struggles during bimanual tasks such as opening a bottle. This

is evident during bedside examination, where the affected limb shows signs of deterioration in tasks involving both hands (Video 8).



Video 8 – Motor extinction

During bimanual movements, the performance of the left (affected) limb is deteriorating until it finally stops moving.

A key feature of motor neglect is that the motor deficit can be at least partially overcome with visual, sensory, or auditory stimulation from the examiner, or when the patient consciously directs attention and volition toward the affected limb. [41,42] This suggests that in motor neglect, automatic or habitual movements are more impaired than goal-directed movements. However, the opposite pattern of dissociation may be observed in patients with right SMA lesion [43], as exemplified by one of our patients who was not able to move her left leg on command, while she could walk almost normally (Video 9).



Video 9 – Motor neglect following right SMA lesion

The patient underwent surgery for cortical dysplasia in the right supplementary motor area (SMA) to treat pharmaco-resistant epilepsy and developed postoperative edema. A few days after the procedure, she was unable to move her left leg on command, both in a supine and sitting position, despite walking nearly normally. She remained fully aware of the problem, which resolved after two weeks.

Positron emission tomography [44] and transcranial magnetic stimulation [45] studies show that in motor neglect, the primary motor cortex remains intact, with the problem stemming from damage to motor association areas and their connections.

Motor impersistence is the inability to sustain a motor act, such as a movement or posture, without repeated prompting. First described by Fisher [46] in patients with right hemispheric stroke, common examples include difficulty keeping the eyes closed, holding the tongue protruded, or maintaining arm extension (Video 10). The "milkmaid sign" refers to the inability to sustain a grip. While motor impersistence is often linked to Huntington's disease [47], it has also been noted in conditions like PSP [48] and in later stages of AD. [49] A similar form, simultanapraxia, involves the inability to perform two simple actions simultaneously, like closing the eyes and sticking out the tongue at the same time.



Video 10 – Gaze impersistence

The patient is unable to maintain fixation on a target, especially when gazing to the left, with the eyes continuously drifting toward the midline. When attempting to look upward, the eyes repeatedly drift downward.

Motor impersistence is commonly seen in bihemispheric or diffuse brain diseases, with right frontal lesions being particularly associated with the symptom. [50] In acute stroke, motor impersistence is more frequent in right hemispheric lesions compared to left (23% vs. 9%) [51], suggesting right hemispheric dominance for motor persistence. Callosal lesions have also been linked to impersistence in the right limbs. [52,53]

Like motor neglect, motor impersistence may be transient in stroke patients, often appearing only in the acute phase. It is important not to confuse motor impersistence with uncooperativeness during rehabilitation. [54]

Alien limb spectrum

Alien limb syndrome (ALS) refers to involuntary limb activity where the patient either reports a loss of control over the affected limb or feels that the limb has become estranged. Doody and Jankovic [55] define alien limb as an involuntary motor activity accompanied by the sensation that the limb is either "foreign" or has "a will of its own." This definition highlights that the feeling of foreignness is not present in all forms of the syndrome. [56] The first description of alien hand syndrome (AHS) dates back to 1908 by Goldstein, who described a woman who grabbed her own throat with her left hand and felt that the hand had a will of its own. [57]

Current consensus in the literature identifies three main variants of AHS: the frontal, callosal (collectively called the anterior variants), and posterior variant. All variants share a common feature — loss of the sense of agency, meaning patients lack subjective awareness of initiating, executing, and controlling their own actions. [58] However, the lack of sense of ownership (the feeling that the limb is foreign) is not universal. Patients with the posterior variant often experience this limb foreignness, which is thought to be associated with co-existing hemineglect. In contrast, patients with the frontal variant typically recognize the limb as their own but acknowledge a loss of control over it.

Pure variants of AHS were initially described in patients with well-defined lesions, such

as stroke or tumors. However, when the underlying pathological process is more widespread, as in neurodegenerative diseases, it becomes challenging to observe isolated AHS phenomena due to the overlap with other motor and cognitive deficits.

The frontal form of AHS most commonly affects the dominant hand and is characterized by impulsive groping and compulsive manipulation of objects, along with difficulty releasing grasped items (Video 11). This form has been referred to as "magnetic apraxia" by Denny-Brown. [59,60] The patient is aware that the arm belongs to them but is unable to control its movements, as if the limb has "a will of its own."



Video 11 – Frontal alien hand syndrome

A patient with corticobasal syndrome follows an object with the dominant hand only and finally forcefully grasps it.

The frontal variant of AHS is most commonly caused by neurodegenerative disorders with significant frontal lobe involvement [57] and is linked to damage in the medial frontal system, particularly the preSMA-M1 circuit, which leaves the contralateral hand dependent on external stimuli processed through the parieto-premotor circuit. [61] Typically, the lesion occurs in the dominant (left) medial frontal lobe. The left hemisphere's dominance in this form is due to the higher likelihood of motor neglect in non-dominant medial frontal lesions, which may obscure the frontal release behavior. [62]

Callosal alien hand

The callosal form of AHS is rare and typically affects the non-dominant hand. The

primary abnormal behavior is intermanual conflict, where the hands work ineffectively together, with the non-dominant hand interrupting or opposing the actions of the dominant hand. [63] Tasks such as tying shoelaces, buttoning a shirt, or using a knife and fork become challenging or even impossible, often accompanied by strong feelings of anger and annoyance. [64]

Callosal AHS may result from isolated injury to the corpus callosum, due to surgical resection, stroke or demyelination. Mixed forms of frontal and callosal AHS occur when the lesion of the mesial frontal cortex extends into the corpus callosum [62], leading to a combination of grasping and intermanual conflict. The pathophysiology behind intermanual conflict is difficult to fully understand. Brainin et al. [64] hypothesized that motor actions typically involve simultaneous activation of inhibitory patterns in the opposite hemisphere. These inhibitory motor programs are normally suppressed by interhemispheric inhibition, where the hemisphere preparing for voluntary movement inhibits the opposite hemisphere. When interhemispheric inhibition fails — due to pathology in the corpus callosum — the conflicting motor programs can escape control, leading to the observed intermanual conflict.

Posterior alien hand

The posterior variant of AHS more commonly affects the non-dominant hand [66], with the lesion typically located in the right parietal lobe. Posterior AHS is associated with strong feelings of estrangement from the affected limb (the "alien limb"), but it often presents with less complex motor activity, such as limb levitation or non-purposeful, non-conflicting movements (Video 12). These abnormal movements likely arise due to the loss of proprioceptive feedback ne-

cessary for proper movement control, while the sense of limb foreignness is often due to coexisting neglect of the same limb. [67]



Video 12 – Alien hand in corticobasal syndrome

Left arm manifests non-purposeful movements, while right arm is held in abnormal posture and the patient does not utilise it (useless hand).

Common causes of posterior AHS include neurodegeneration of the parieto-occipital cortex, as seen in corticobasal syndrome (such as corticobasal degeneration, Creutzfeldt-Jakob disease, and AD), and strokes in the parietal lobe or posterior cerebral artery territory.

Another phenomenon related to the parietal variant of AHS is hand avoidance behavior. In this case, the hand exhibits a withdrawal response when stroked on the palmar surface, which is the opposite pattern seen in the frontal variant. Denny-Brown suggested that the parietal lobes normally mediate approach behavior, and lesions in this region lead to the reverse, causing avoidance behavior.

Arm levitation

Arm levitation consists of the spontaneous elevation of the upper limb. A patient is usually unaware of the abnormal limb posture, but may readily correct it when asked by an examiner, with levitation reappearing when attention is driven away from the affected limb (Video 13).



Video 13 – Arm levitation

The patient has a right parietal lobe stroke. Left arm spontaneously slowly levitates.

In the corticobasal syndrome there may be a clinical continuity between spontaneous arm levitation, alien limb syndrome, and the “useless hand” phenomenon. Spontaneous arm levitation is the most apparent when the patient’s attention is diverted from the limb, such as during walking, conversation, or with eyes closed. Unlike alien limb syndrome, it is not accompanied by a denial of limb ownership. The patient is typically unaware that the arm is assuming an abnormal posture and can bring it down upon command. This disorder likely results from the loss of proprioception due to parietal lobe involvement.

Useless hand

As corticobasal syndrome progresses, a combination of apraxia, dystonia, rigidity, alien hand syndrome, and motor neglect can culminate in the syndrome of the “useless hand.” In this condition, the affected arm is held in an abnormal posture and is not actively used by the patient, despite the absence of paresis, as demonstrated by preserved stereotyped, non-purposeful movements. The hand may still be employed in automatic actions, such as providing support when standing up (Video 14).



Video 14 – Useless hand

Left arm is held in an abnormal flexed posture and the patient does not use it, apart for stereotyped nose pocking. The patient, however, uses his left arm as a support when standing up, suggesting that automatic movements are preserved.

Conclusions

Higher order motor disorders are the “hidden gems” of the brain, offering valuable insight into the interaction between motor and cognitive networks. These abnormal behaviors highlight challenges in generating willed movements or a failure in brain inhibitory functions, revealing the complex top-down modulation of cognitive control over motor systems.

References

1. Lhermitte, F., Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the “environmental dependency syndrome”. *Ann Neurol*, 1986. 19(4):335–43.
2. Lhermitte, F., ‘Utilization behaviour’ and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain*, 1983. 106 (Pt 2):237–55.
3. Denny-Brown, D. and R.A. Chambers, The parietal lobe and behavior. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1958. 36:35–117.
4. Luria, A.R., Two Kinds of Motor Perseveration in Massive Injury of the Frontal Lobes. *Brain*, 1965. 88:1–10.
5. Goldberg, G., Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. *Behavioral and Brain Sciences*, 1985. 17:187–245.
6. Strick, P.L., R.P. Dum, and N. Picard, Motor areas on the medial wall of the hemisphere. *Novartis Found Symp*, 1998. 218:64–75; discussion 75–80, 10–48.
7. Haggard, P., Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9(12):934–46.
8. Deiber, M.P., et al., Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol*, 1999. 81(6):3065–77.
9. Fried, I., et al., Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci*, 1991. 11(11):3656–66.
10. Passingham, R.E., Two cortical systems for directing movement. *Ciba Found Symp*, 1987. 132:151–64.
11. Mountcastle, V.B., et al., Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol*, 1975. 38(4):871–908.
12. Taira, M., et al., Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp Brain Res*, 1990. 83(1):29–36.
13. Jeannerod, M., et al., Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci*, 1995. 18(7):314–20.
14. Pacherie, E., The anarchic hand syndrome and utilization behavior: a window onto agentive self-awareness. *Funct Neurol*, 2007. 22(4):211–7.
15. Mesulam, M.M., Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol*, 1986. 19(4):320–5.
16. De Renzi, E. and C. Barbieri, The incidence of the grasp reflex following hemispheric lesion and its relation to frontal damage. *Brain*, 1992. 115 Pt 1:293–313.
17. Ganos, C., et al., The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2012. 27(10):1222–9.
18. Rizzolatti, G., et al., Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1996. 3(2):131–41.
19. Allison, T., A. Puce, and G. McCarthy, Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci*, 2000. 4(7):267–278.
20. Rizzolatti, G. and L. Craighero, The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 2004. 27:169–92.

21. Brass, M., J. Derrfuss, and D.Y. von Cramon, The inhibition of imitative and overlearned responses: a functional double dissociation. *Neuropsychologia*, 2005. 43(1):89–98.
22. Bien, N., et al., The brain’s intention to imitate: the neurobiology of intentional versus automatic imitation. *Cereb Cortex*, 2009. 19(10):2338–51.
23. Sandson, J. and M.L. Albert, Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*, 1984. 22(6):715–32.
24. Goldberg, E., Varieties of perseveration: a comparison of two taxonomies. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1986. 8(6):710–26.
25. Wu, L.J., et al., Applause sign in Parkinsonian disorders and Huntington’s disease. *Mov Disord*, 2008. 23(16):2307–11.
26. Luzzi, S., et al., Applause sign: is it really specific for Parkinsonian disorders? Evidence from cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(8):830–3.
27. Hobbelen, J.S., et al., Paratonia: a Delphi procedure for consensus definition. *J Geriatr Phys Ther*, 2006. 29(2):50–6.
28. Dupre, E., Débilité mentale et débilité motrice associées. *Rev Neurol*, 1910. 20:54–56.
29. Kleist, K., Gegenhalten (motorischer negativismus) zwangsgreifen und thalamus opticus. *Monatchr Psychiat Neurol*, 1927. 65:317–396.
30. Souren, L.E., E.H. Franssen, and B. Reisberg, Neuromotor changes in Alzheimer’s disease: implications for patient care. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1997. 10(3):93–8.
31. Beversdorf, D.Q. and K.M. Heilman, Facilitory paratonia and frontal lobe functioning. *Neurology*, 1998. 51(4):968–71.
32. Chatterjee, A., Feeling frontal dysfunction: facilitory paratonia and the regulation of motor behavior. *Neurology*, 1998. 51(4):937–9.
33. Benassi, G., et al., Neurological examination in subjects over 65 years: an epidemiological survey. *Neuroepidemiology*, 1990. 9(1):27–38.
34. Hobbelen, J.S., et al., Diagnosing paratonia in the demented elderly: reliability and validity of the Paratonia Assessment Instrument (PAI). *Int Psychogeriatr*, 2008. 20(4):840–52.
35. Heilman, K.M., Intentional neglect. *Front Biosci*, 2004. 9: 694–705.
36. Donkervoort, M., et al., Prevalence of apraxia among patients with a first left hemisphere stroke in rehabilitation centres and nursing homes. *Clin Rehabil*, 2000. 14(2):130–6.
37. Buxbaum, L.J., et al., Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, 2004. 62(5): 749–56.
38. Garbarini, F., et al., Dissociations and similarities in motor intention and motor awareness: the case of anosognosia for hemiplegia and motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(4):416–9.
39. Siekierka-Kleiser, E.M., et al., Quantitative assessment of recovery from motor hemineglect in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis*, 2006. 21(5–6):307–14.
40. Nijboer, T.C., B.J. Kollen, and G. Kwakkel, Time course of visuospatial neglect early after stroke: a longitudinal cohort study. *Cortex*, 2013. 49(8):2021–7.
41. Sampanis, D.S. and J. Riddoch, Motor neglect and future directions for research. *Front Hum Neurosci*, 2013. 7: 110.
42. Laplane, D. and J.D. Degos, Motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983. 46(2):152–8.
43. Bannur, U. and V. Rajsheshkar, Post operative supplementary motor area syndrome: clinical features and outcome. *Br J Neurosurg*, 2000. 14(3): 204–10.
44. von Giesen, H.J., et al., Cerebral network underlying unilateral motor neglect: evidence from positron emission tomography. *J Neurol Sci*, 1994. 125(1):29–38.
45. Classen, J., et al., The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain*, 1997. 120(4):605–19.
46. Fisher, M., Left hemiplegia and motor impersistence. *J Nerv Ment Dis*, 1956. 123(3):201–18.
47. Walker, F.O., Huntington’s disease. *Lancet*, 2007. 369(9557): 218–28.
48. Cambier, J., et al., Frontal syndrome of progressive supra-

- nuclear palsy. *Rev Neurol (Paris)*, 1985. 141(8–9):528–36.
49. Lopez, O.L., J.T. Becker, and F. Boller, Motor impersistence in Alzheimer’s disease. *Cortex*, 1991. 27(1): 93–9.
50. Kertesz, A., et al., Motor impersistence: a right-hemisphere syndrome. *Neurology*, 1985. 35(5): 662–6.
51. De Renzi, E., M. Gentilini, and C. Bazzoli, Eyelid movement disorders and motor impersistence in acute hemisphere disease. *Neurology*, 1986. 36(3): 414–8.
52. Seo, S.W., et al., Dominant limb motor impersistence associated with callosal disconnection. *Neurology*, 2007. 68(11): 862–4.
53. Kim, H.J., et al., Callosal Motor Impersistence: A Novel Disconnection Syndrome. *Cogn Behav Neurol*, 2017. 30(2): 68–72.
54. Rosse, R.B. and C.P. Ciolino, Motor impersistence mistaken for uncooperativeness in a patient with right-brain damage. *Psychosomatics*, 1986. 27(7): 532–4.
55. Doody, R.S. and J. Jankovic, The alien hand and related signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(9):806–10.
56. Goldberg, G. and K.K. Bloom, The alien hand sign. Localization, lateralization and recovery. *Am J Phys Med Rehabil*, 1990. 69(5): 228–38.
57. Hassan, A. and K.A. Josephs, Alien Hand Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016. 16(8):73.
58. Moore, J.W. and P.C. Fletcher, Sense of agency in health and disease: a review of cue integration approaches. *Conscious Cogn*, 2012. 21(1): 59–68.
59. Denny-Brown, D., The nature of apraxia. *J Nerv Ment Dis*, 1958. 126(1): 9–32.
60. Peluso, S., et al., The magnetic apraxia of Denny-Brown. *Neurology*, 2016. 87(6):644.
61. Boccardi, E., et al., Utilisation behaviour consequent to bilateral SMA softening. *Cortex*, 2002. 38(3):289–308.
62. Chan, J.L. and E.D. Ross, Alien hand syndrome: influence of neglect on the clinical presentation of frontal and callosal variants. *Cortex*, 1997. 33(2): 287–99.
63. Sperry, R.W., Hemisphere deconnection and unity in conscious awareness. *Am Psychol*, 1968. 23(10):723–33.
64. Brainin, M., A. Seiser, and K. Matz, The mirror world of motor inhibition: the alien hand syndrome in chronic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(3): 246–52.
65. Feinberg, T.E., et al., Two alien hand syndromes. *Neurology*, 1992. 42(1): 19–24.
66. Assal, F., S. Schwartz, and P. Vuilleumier, Moving with or without will: functional neural correlates of alien hand syndrome. *Ann Neurol*, 2007. 62(3):301–6.
67. Graff-Radford, J., et al., The alien limb phenomenon. *J Neurol*, 2013. 260(7): 1880–8.

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Neurologija i neurolozi na filmu

Autor: Dimitrije Vojnov*

*Diplomirani dramaturg i filmski scenarista

Kratak istorijski pregled

Pre ravno deset godina, časopis *The Lancet* je u januarskom broju objavio tekst [1] u kom se neurolog Elko Vijdiks (*Elco Wijdicks*) veoma kritički osvrnuo na poziciju neurologa u kinematografiji. On je smatrao da neurolozi imaju mahom sporedne uloge lekara koji donose loše vesti porodici o tome kako im je neko drag u ireverzibilnoj komi, saopštavaju pacijentima teške dijagnoze o bolestima kao što je Alchajmerova ili o tumorima, a nisu pošteđeni ni tradicionalnih rola u žanrovima koji se bave strahovima, pa se javljaju kao beskrupulozni eksperimentatori i generalno nemaju tako glamuroznu poziciju kakva je rezervisana za hirurge i psihijatre, pre svih.

Neurolozi kao filmski likovi

Vijdiksova konstatacija nije sasvim tačna, jer on u tekstu navodi čak dva filma u kojima je recimo junak inspirisan stvarnom ličnošću poznatog neurologa Olivera Saksa, od kojih je „Buđenja” (*The Awakenings*, 1990) istinita priča o njegovom radu sa pacijentima koji boluju od bolesti koja se zove *encephalitis lethargica*, a „Porodica čudaka” (*The Royal Tenenbaums*, 2001) preuzima Saksove ekscentričnosti kao materijal za komediju.

Saks je inače bio veliki popularizator medicine, ali je svojom sklonošću ka neobičnim slučajevima koje je opisivao u knjigama uneo i dozu senzacionalizma, zbog čega je danas njegova harizmatična pojava možda i poznatija od njegovih realnih naučnih dostignuća. Međutim, u vreme Saksove

najveće slave, istraživanja su pokazivala da je njegov rad masovno podsticao specijalizante da biraju neurologiju, i to baš na osnovu čitanja njegovih knjiga.

Vijdiks je kao pozitivan primer naveo francuski film „Avgustina” (*Augustine*, 2012), o francuskom neurologu iz devetnaestog veka Žan-Martenu Šarkou i njegovom odnosu sa verovatno najpoznatijom pacijentkinjom iz njegove karijere, sa kojom je došao do novih saznanja o histeriji. Teško je reći da je ovaj film u punoj meri obuhvatio sve značajne Šarkoove naučne doprinose zahvaljujući kojima se smatra jednim od očeva moderne neurologije i koji su mu doneli nadimak – Napoleon neuroze. Štaviše, upravo oni zaključci koje je doneo iz ovog slučaja su kasnije ponajmanje uspeali da opstanu u stručnim krugovima i dosta su osporavani.

Film „Avgustina”



Međutim, Šarko je istorijski gledano svakako neurolog koji je najčešće inspirisao umetnike – recimo, njegove metode se pominju u romanu „Drakula” Brama Stokera (*Dracula*, 1897), ali isto tako može se reći da je glavna privlačnost njegovog rada u svetu umetnosti bila vezana za njen psihijatrijski deo i *stricto sensu* nije bilo dela inspirisanih njegovim izučavanjem dijabetičkih tegoba i neuromotornih bolesti.

Vijdiks u svojoj analizi zanemaruje psihološku percepciju neurologa kao lekara

koji donosi loše vesti u filmu, jer bez loših vesti nema drame. Naime, zapostavio je činjenicu da se neurolozi bave organskim osnovama onoga što percipiramo kao naše biće, naš psihološki život, naše kognitivne mogućnosti, odnosno da tretiraju isto to kod fizičkih sposobnosti po kojima merimo svoj kvalitet života, mogućnost samostalne brige o sebi pa i njegovo dostojanstvo. Naravno, mogli bi i drugi specijalisti koji se bave tom problematikom biti slično tretirani, ali je psihijatrija umnogome kulturalno uslovljena i prošla je velike transformacije, dočim su druge specijalnosti koje se tiču sposobnosti kretanja i samostalnog života posvećene tkivima koja se lakše regenerišu i leče. Zato je moguće imati komediju o psihijatru ali ne i o neurologu, ako bi se ticala kliničke prakse. Svaka karakterizacija neurologa je u tom pogledu delikatna, jer junaci i gledaoci zajedno ne žele da veruju vestima koje donosi. Otud lekar koji je ekscentričan i nosi leptir mašnu deluje kao šarlatan, lekar koji jede i zagubi rezultat u papirima deluje skroz nezainteresovano, a lekar koji je upitan nad dijagnozom kao neznalica. U kontekstu druge specijalizacije, svaki takav karakter bi nosio drugačiji predznak.

Neurološki problemi u filmskoj praksi

Ipak, i sam Elko Vijdiks u svom značajnom delu *Neurocinema: When Cinema Meets Neurology* [2] priznaje da neurološki problemi itekako inspirišu filmske autore. U ovoj vrlo zanimljivoj knjizi on je pobrojao ključne neurološke tegobe obrađene na filmu. Elko Vijdiks je inače u svojoj kliničkoj praksi između ostalog specijalista za Gijen-Bareov sindrom (*Guillain-Barré syndrome*). Možda deo nezadovoljstva prikazom neurologa proističe iz toga što u najuverljivijem prikazu Gijen-Bareovog sindroma koji sam video na ekranu u francuskoj seriji *Hippocrate*, junaka koji boluje pregledaju stažisti i penzi-

oner na ispomoći a ne neurolog, u skladu sa konvencijom priče da je bolnica u vanrednim uslovima rada. Uzeo sam primer ove serije kao jednog specifičnog aspekta prikaza medicine na filmu – čak i u veoma uverljivom sadržaju, a ovu seriju je napisao i režirao Tomas Lilti (*Thomas Lilti*), lekar koji se posvetio režiji – naprosto nema dovoljno prostora da se prikažu svi aspekti lečenja pacijenta. Uostalom, sasvim je uverljivo zamisliti da je posle dijagnoze pacijenta kasnije lečio i neurolog, a ne samo ovi lekari, stažista i penzionisani internista.

Isto tako, medicinske serije se po svom prikazu bolničke svakodnevice ugrubo dele na dva tipa: one o prizemlju, dakle serije o prijemu i urgentnoj medicini i one o višim spratovima, dakle o događajima na bolničkom odeljenju.

Činjenica je da specijalnosti nisu toliko definisane među lekarima u prvom tipu serija, među kojima je najpoznatija *E.R.*, a kod nas rimejkovana pod naslovom „Urgentni centar”. Ako imamo u vidu značaj urgentne neurologije u reagovanju na veoma masovne tegobe kao što je moždani udar, činjenica je da ove specijalnosti ima manje na ekranu nego u stvarnosti. No, osnovna karakteristika ovih serija jeste u tome da su lekari urgentne medicine stalno sami suočeni sa pacijentima koji imaju različite tegobe i da se iz toga gradi njihov dramski i socijalni iskaz.

Ipak, neurolozi će na jesen 2024. dobiti svog junaka u seriji *Brilliant Minds* u kojoj je glavni junak inspirisan harizmatičnom ličnošću već pomenutog Olivera Saksa, a televizijska mreža NBC ima velika očekivanja od ovog projekta.

Vijdiks se fokusira na sledeće neurološke poremećaje na filmu – komu, traumatsku



povredu mozga, moždani udar, pseudokomu, tumor na mozgu, meningitis, bolest spavanja, povrede kičmene moždine, poliomijelitis, bolest motornog neurona, lepru, amneziju, glavobolju, poremećaje sna, nervne ispade, cerebralnu paralizu, autizam, Turetov sindrom, demenciju, Parkinsonovu bolest i neurogenetiku.

Iz spiska oboljenja i poremećaja potpuno je jasno da se Vijdiks bavi jednim širokim zahvatom i sagledava razna neurološka oboljenja, a treba imati na umu da većina njih nema isti tretman na filmu.

Neurologija u autorskoj praksi

Recimo, u svom autorskom radu sam od neuroloških problema imao priliku da se dotaknem lepre, kao jedne drevne, simbolički snažne bolesti, u filmu „Montevideo, vidimo se” (2014). Njeno pominjanje u filmu koji je baziran na istinitoj priči nije imalo apsolutno nikakvo utemeljenje u istoriji. Reditelj je želeo da se pojavi lik monaha sa kukuljicom čija će mračna osobnost biti nekakva slutnja koja muči lik Blagoja Moše Marjanovića tokom boravka na prvom Mundijalu u fudbalu. Kako je taj lik trebalo razrešiti, postavilo se pitanje kuda će ga odvesti odnos sa tim monahom. Predložio sam da se ispostavi kako monah radi u koloniji leprozne dece i da prateći ga, Marjanović to otkrije i da tamo igrajući lopte sa tom decom doživi jedno katarzično iskustvo.

Nema nikakve sumnje da je upotreba jedne vrlo ozbiljne bolesti kao što je lepra ovde bila veoma upadljiv kič, da je u sebi nosila jednu dozu predrasude prema ambijentu Južne Amerike u kom tada tobože još uvek postoje neke kod nas neprisutne bolesti. U odnosu na samo oboljenje, ovaj esteti-zovani kič prizor nije ulazio u detalje njenih simptoma i sl. Veoma je zanimljivo da je

sam Blagoje Marjanović u starosti doživeo moždani udar i da nije bio u stanju da govori, ali taj neurološki događaj iz njegovog života nije obrađen u filmu.

Ovim samokritičnim viđenjem jednog sumnjivog etičkog i estetskog izbora želim da ukažem na to kako vrlo često funkcioniša odlučivanje oko načina na koji će biti prikazane bolesti, pa samim tim i medicinske procedure.

Svakako da je na filmu vrlo često Turetov sindrom korišćen kao komičko sredstvo, a možda je najparadoksalnije da je jedan od najkarikiranih prikaza Turetovog sindroma u filmu *Crank: High Voltage*, klinički među ispravnijim. Naime, u njemu jedan od sporednih junaka, uvrnutih ubica, ima nešto što on definiše kao *full body Tourettes*. Igror slučaja, to je jedan od retkih slučajeva gde je mimo nekontrolisane verbalizacije, prikazano kako se ovaj sindrom manifestuje na celom telu. Nažalost, to je naravno karikirano i nije medicinski ubedljivo.

Demencija je vrlo često bila korišćena kao povod za komične scene kroz likove izlupelih staraca, ali senzibilnost prema toj problematici raste iz godine u godinu, pa ima sve više veoma uverljivih prikaza demencije. Međutim, Alchajmerova bolest i demencija takođe ulaze na velika vrata i u kriminalistički film. Do sada su već snimljeni filmovi o detektivu koji u staračkom domu rešava slučaj ubistva iako tone u bolest i sve teže se snalazi u stvarnosti („Korteks” (*Cortex*) Nikolasa Bukrifa iz 2008. godine) i o ubici (belgijski „Slučaj Alchajmera” (*De zaak Alzheimer*) iz 2003. godine Erika van Loja, koji je rimejkovan kao „Sećanja ubice” (*Memory*) 2022. godine u režiji Martina Kembela).

Traumatske povrede mozga i amnezija

Možda najzanimljivije za stručno sagledavanje jesu traumatske povrede mozga koje su veoma česta tema u filmovima. Počev od svakog nokauta na filmu koji zapravo jeste traumatska povreda mozga. Sa ovim slučajevima su autori najmanje konzistentni u pogledu prikaza. Ta tema bi bila praktično u domenu nekakve bizarnosti ili trivijalne rasprave, da zapravo filmovi nisu veoma značajan društveni agens, i da se ljudi i o tegobama koje mogu proizaći ali i o načinu nanošenja povreda najpre obaveštavaju iz filmova. Kao što su se ljudi manje ljubili pre nastanka filma, tako su se sasvim sigurno i drugačije povređivali u tuči, različite rekvizite koristili za nanošenje povreda, iako vrlo često fizika prikazana na filmu nije ni blizu onoga što se zbiva u realnosti.

Isto tako postoji i jedan veoma popularan nusefekat traumatske povrede mozga, a to je amnezija. Amnezija sama po sebi jeste velika nepoznanica za laičku javnost, predmet spekulacija i radoznalosti, a mogućnost da se junak nečega ne seća prisutna je kao motiv od antičke drame do danas. Jedan od najpopularnijih bioskopskih junaka današnjice je Džejson Born, izvorno iz romana Roberta Ladmara, koji je isprva tokom osamdesetih ekranizovan u televizijskom filmu sa Ričardom Čemberlenom u glavnoj ulozi, da bi ga kasnije, od početka dve hiljadite, u nizu bioskopskih filmova igrao Met Dejmon.

Dejmonov Born je u četiri filma imao nekoliko objašnjenja svog neurološkog problema. U prvom filmu amnezija je izazvana traumatskom povredom mozga, da bi se u kasnijim nastavcima njegova anamneza proširila na agresivne tretmane psihološke transformacije kojima je bio podvrgnut kao mlad momak.

Za osobu koja je pretrpela takve teške povrede mozga i intervencije, Born ima veoma dobro očuvanu motoriku. Zanimljivo je da u filmovima on usled povreda koštano-mišićnih tkiva ima degradiranu sposobnost kretanja, ali da mu neurološke povrede praktično ne stvaraju nikakve tegobe sa kretanjem, refleksima, sposobnostima percepcije i sl.

Born je reinterpetiran i kod nas u filmu „Četvrti čovek”. U njemu je prikazan rehabilitacioni proces, doduše, pre svega onaj fizikalni posle buđenja junaka iz kome. Te fizikalne tegobe kao što je ponovno savladavanje šeme hoda su dosta uverljive. U tom filmu praktično imamo identičnu postavku, operativac tajne službe doživeo je amneziju i ne seća se traumatskog događaja koji je doveo do toga. Znamo da je reč o fizičkoj traumi, povredi mozga vatrenim oružjem, i ovde junak ima određene tegobe posle povrede. Međutim, u socijalnom domenu, film je neuverljiv jer prikazuje junaka koji živi u nesvojstvenoj otuđenosti za naše podneblje, pa deluje da je cela njegova familija imala amneziju i zaboravila na njega.

Pored trilera, amnezija je tradicionalni motiv u romantičnoj komediji. Ima više filmova o problemu ljubavnika koje je amnezija razdvojila, poremetila im odnose ili ih uvela u neke zanimljive zgode i zamene identiteta. Zanimljiv je slučaj veoma specifičnog socijalnog aspekta istinite priče u filmu „Zavet ljubavi” (*The Vow*, 2012), u kom su Rejčel Mekadams i Čening Tejtum odigrali mladi par čiji se odnos raspada kada žena doživi amneziju. Ova kompleksna životna, medicinska i etička situacija nažalost je data veoma pojednostavljeno, ali svakako da popularnost filma može podstaći gledaoce da sami istraže stvari.



Film „Večni sjaj besprekornog uma“



Film „Memento“ Kristofera Nolana prikazao je jednu novu dimenziju amnezije. Naime, on se bavio amnezijom koja se obnavlja, i govori o junaku koji je posle traume izgubio ne samo pamćenje nego i mogućnost da pamti, što je jedan potpuno novi nivo problematike i u dramskom i u medicinskom pogledu. Zato junak koristi podsetnike kojima se svakog dana vraća u život koji je ranije vodio i u ono što je radio prethodnog dana, iako više nema načina da zna da li je išta više pouzdano. Ovaj film je dao jedno zanimljivo egzistencijalističko i identitetsko sagledavanje problema ne samo sećanja već i sposobnosti pamćenja.

Identičan motiv svakodnevnog gubitka pamćenja iskorišćen je i u romantičnoj komediji „50 poljubaca za pamćenje“ (*50 First Dates*, 2004) u kojoj momak izvodi devojkicu svakoga dana na prvi sastanak. Međutim, u filmu „Večni sjaj besprekornog uma“ (*Eternal Sunshine of the Spotless Mind*, 2004) ima mo ljubavni zaplet u kom ljubavnici posle bolnog razlaza odlaze na nepostojeću medicinsku proceduru brisanja sećanja, ali ih sudbina i naklonost ponovo povežu.

Amnezija je popularan dramski motiv, ali je njen skrupulozan prikaz na filmu veoma redak. Iako ima puno zapleta sa tim aspektom, reč je zapravo o veoma složenom stanju koje je na filmu jako teško prikazati. Kod traumatskih povreda mozga, ima i poznatih filmova koji pokušavaju da se verodostojno bave oporavkom pacijenata, kao što je recimo „Staranje o Henriju“ (*Regarding Henry*, 1991; film se pominjao i pod naslovom „Priča o Henriju“) sa Robertom de Niro u glavnoj ulozi koja iziskuje veliku transformaciju. Međutim, reč je o filmovima gde su autori svesno opredeljeni da u okviru svojih moći rekonstruišu klinički slučaj, i diskusija o medicinskim aspektima takvih filmova nalazi se pre svega na terenu lekara koji treba da ih procene. Zato je moj fokus veći upravo na one teme koje su spojile neurološki poremećaj sa dramskim konvencijama i maštom publike koju takve pojave dodatno stimulišu.

Film kao sredstvo informisanja i dezinformisanja i primeri autizma

Interesovanje za pojedine stvarne medicinske pojave može nastati i kroz potpunu fikciju, kao što možda baš takva fikcija može biti način za približavanje pojedinih stanja recimo deci kao specifičnoj vrsti pacijenata. [3]

Na primer, razni horor filmovi donose razne izmišljene bolesti, ali donose i vrlo radikalne fikcionalizacije postojećih, usled kojih se relativno masovna publika može dovesti u zabludu. Na posebnom udaru jesu neurološka stanja koja nose arhetipske strahove publike.

Otud postoje određene bolesti o kojima je fikcija stvorila potpuno iskrivljenu sliku, velikim delom koristeći arhetipske strahove ljudi. Recimo, besnilo je bolest o kojoj veći deo populacije ima veoma iskrivljenu sliku kad je reč o simptomima, velikim delom zbog upotrebe besnila i izmišljenih besnilolikih bolesti u fikciji.

Film „Kišni čovek“



Tema autizma je najveći podsticaj u kulturalnom pogledu dobila kroz film „Kišni čovek“ (*Rain Man*, 1988), u kom je reditelj Bari Levinson uspeo da izgradi jedan monument ljudima iz ovog spektra i pre svega da im stvori pozitivni stereotip u najširoj javnosti. Promene dijagnostičkih procedura i sve dostupnija zdravstvena zaštita dovele su do toga da incidencija [4] autizma

postane veća i da to postane prvorazredna društvena tema koja privlači pažnju kako stručne tako i laičke javnosti. Kultura u tom pogledu ima veliki uticaj. Dok je „Kišni čovek“ priča o jednom mega savantu koji uprkos genijalnosti u pojedinim oblastima ipak nije u stanju da živi van institucije, lik detektivke Sage Noren u dansko švedskoj seriji „Most“ (*Bron*) izuzetno je pomogao u trenutku kada je Aspergerov sindrom dobio novi status u medicinskoj praksi. Ona je prikazana kao junakinja koja prevashodno ima problem socijalne imaginacije, ali je u potpunosti sposobna da uz malu asistenciju brine o sebi. Ona jeste jedan od brojnih detektiva sa raznim ekscentričnostima i ima svoju žanrovsku dimenziju, ali je njeno medicinsko stanje tom liku dalo socijalni značaj.

U seriji „Dobri doktor“ (*The Good Doctor*, 2017–2024), imali smo čak i lik lekara koji je u spektru autizma. Ipak, zanimljivo je da je opet specijalizant mnogo dramski prijemčivije hirurgije.

Naravno, izgradnja pozitivnog stereotipa može da ima dvojaki efekat, jer može stvoriti potcenjivački odnos prema težim formama, kao i ulazak nekih medicinskih definicija u sleng, iako su obično potpuno pogrešno korišćene. Recimo, ljudi koriste epite autističan ili šizofren u javnom životu za pojave koje karakterišu neka potpuno druga oboljenja.

Egzistencijalna nelagoda neuroloških problema

Sugestivnost pojedinih neuroloških problema veoma često je prisutna u istinitim pričama. Recimo, film „Moje levo stopalo“ (*My Left Foot*, 1989) Džima Šeridana doneo je oskara Danijelu Dej Luisu za ulogu čoveka pogođenog cerebralnom paralizom koji je naučio da slika levim stopalom, jer mu je

to bio jedini pokretan deo tela. Hendikepi i uopšte teškoće proistekli iz neuroloških tegoba naglašeno su prisutni u herojskim pričama o ljudima koji su uprkos bolesti postigli velike rezultate u životu.

Film „Moje levo stopalo“



Prvi koji pada na um jeste Stiven Hoking, koji je imao jednu formu amiotropične lateralne skleroze, koja se u njegovom slučaju pojavila rano i napredovala sporo. U televizijskoj ekranizaciji njegovog života, sa Benediktom Kamberbačom u glavnoj ulozi, bolest se javlja pred kraj priče, kada je njegova briljantnost kao naučnika već uspostavljena i prikazana je kao nagoveštaj teškog stanja koje će kasnije doći. U sledećoj, u kojoj ga igra Edi Redmejn, „Teorija svega“ (*The Theory of Everything*, 2014), bolest je veoma bitan deo narativa i prikazuje njegov naučni rad uporedo sa razvojem bolesti i degradacijom njegovih sposobnosti, uključujući i neke druge probleme (gubitak moći govora posle traheotomije) izazvane tim stanjem.

Film „Teorija svega“



Narativi o velikanima koji prevazilaze fizička ograničenja su češći od onih o teškim

psihičkim tegobama kao što je „Blistavi um“ (*A Beautiful Mind*, 2001) o nobelovcu Džonu Nešu koji je bolovao od šizofrenije. Prema psihijatrijskim oboljenjima, čak i najtežim kao što je šizofrenija, i dalje vlada izvesna vrsta kulturalno određene ambivalencije.

Otud, naravno, u dramaturgiji fikcije razni neurološki problemi koriste se kao način da se sugerišu stanja junaka ili motiviše radnja.

Problem sa spavanjem je veoma čest način da se prikaže nemir junaka, i u tom pogledu filmski autori ga koriste kao sugestivan način da prikažu krizu, vrlo često zanemarujući kliničke implikacije takvog stanja. Isto tako iz dugog nespavanja pored prikaza nemira često se razvijaju razni poremećaji u percepciji stvarnosti junaka što su veoma filmični detalji.

U žargonu dramaturgije, tumor na mozgu je mahom percipiran kao smrtna presuda koja u ključnom trenutku može pokrenuti priču, ali i otvoriti mogućnost da junak ima psihofizičke teškoće u završnici priče.

Neurolog Elko Vjidski u svojoj knjizi posebno tretira natprirodne i visokoestetizovane prikaze pojedinih pojava kao što su svet sna, vidovitost nastala iz kome i slične teme, ali kad je reč o natprirodnom ili nepostojećem, to ipak spada u sfere povezanosti filma i psihijatrije.

Koma

Malo ko je mirno otišao na operaciju sa totalnom anestezijom posle izlaska filma „Koma“ (*Coma*), koji je 1978. godine napisao i režirao Majkl Krajton, inače po struci lekar, i kasnije prilično uspešan filmski reditelj, danas najpoznatiji kao pisac bestseler. Krajton je diplomirao medicinu na Harvardu, ali je već tokom studija shvatio da

se njome neće baviti, a tokom stažiranja je razvio skepsu i prema lekarima i prema pacijentima, tako da na kraju nije ni tražio licencu za medicinsku praksu.

Roman po kom je sniman film „Koma“ napisao je Robin Kuk, takođe lekar, koji je za razliku od Krajtona ušao u praksu i bio veoma značajan na polju gasnih analiza krvi, i u civilnim i u vojnim bolnicama.

Zaplet se tiče fundamentalnog straha čoveka da usled greške u anesteziranju ne završi u ireverzibilnoj komi, a u ovom filmu ispostavlja se da je povećan broj takvih pacijenata delo lekara. Film je upravo karakterističan po tome što kod gledaoca proizvodi snažan, gotovo arhetipski, primordijalni strah od ulaska u to stanje, što ostale filmove o komama ne karakteriše.

Naprotiv, filmovi o komi su po pravilu priče o svima ostalima koji okružuju pacijenta, pre svega dragim osobama, porodici, i izrazito su udaljeni ne samo od onoga što je medicinska praksa tretiranja pacijenta u komi, već su mnogo više fokusirani na socijalne, naročito situacione aspekte.

Film kao Almodovarovo remek-delo „Pričaj s njom“ (*Habla con ella*, 2002) bavi se pričom u kojoj pacijentkinja u vegetativnom stanju zatrudni, nečim što je medicinski nemoguće, ali autoru to nije važno jer priča nije o medicini već o neobičnoj životnoj i moralnoj situaciji u kojoj se junaci nađu.

U filmu „Zbogom, Lenjine!“ (*Goodbye, Lenin!*, 2003) majka se budi posle osam meseci kome, i pošto je lekar rekao da ne sme da doživljava stres, sin kreće da joj gradi iluziju da Berlinski zid još nije pao i da Istočna Nemačka (*Deutsche Demokratische Republik* – DDR) još uvek postoji. Film se

bavi komom kao socijalnom pojavom; majka je kad se probudi odmah lucidna, orijentisana i ideološki opredeljena, što je takođe autoru poznato kao medicinski nemoguće. Dakle, koma je iskorišćena kao konvencija kako neko može da ne sazna da se nešto značajno desilo.

Postoje filmovi poput „Potomaka“ (*The Descendants*, 2011) Aleksandera Pejna obrađujući realna pitanja medicinske etike kao što je ukidanje održavanja života pacijentima koji su prošli moždanu smrt. Međutim, iako je koma veoma specifično neurološko stanje, takvi naslovi su dosta retki, pa su pacijenti u filmovima na tu temu vrlo često poznati glumci koji ne gube mišićnu masu u komi, junaci se bude i brzo stupaju u akciju, vrlo često osvetničku – kao recimo u filmu *Kill Bill*.

Čak i kada biraju istinite priče o komi, autori se mahom opredeljuju za medicinska čuda, mnogo pre nego za tipične situacije, ako se ta tema stavlja u prvi plan. Mnoga danas već napuštena medicinska razmišljanja o komunikativnosti pacijenata u komi na filmu još uvek važe, tako da ti filmovi obiluju situacijama u kojima porodica pušta pacijentu omiljenu pesmu i time utiče na stanje i sl.

Odnos prema komi možda ponajbolje ilustruje duboku egzistencijalnu nelagodu koju stvaraju pojedina neurološka stanja.

Moždani udar

U svojoj meditaciji o kraju života dvoje starijih ljudi u filmu „Ljubav“ (*Amour*, 2012), Majkl Haneke bira moždani udar kao simbol životne završnice sa kojom junakinja ne može da se pomiri. Međutim, veoma je zanimljiva anamneza glavne junakinje koja je zapravo veoma uverljiva i nije nimalo jednostavna, ali je gotovo sasvim naturalistička.

Naime, posle stresne situacije doživljene uveče, osamdesetogodišnja penzionerka ujutru za doručkom doživljava moždani udar i upada u katatonično stanje. Suprug zove pomoć, ali ona, kada malo dođe sebi, ne priznaje da je imala bilo kakav incident i ne želi da ode kod lekara, sve dok ne shvati da nije u stanju da sebi sipa piće.

Kod lekara se konstatuje da mora na operaciju zapušene karotide, koja ne uspeva, i ostavlja je u hemiplegičnom stanju, u invalidskim kolicima. Zavetuje supruga da je ne šalje u bolnicu, a potom doživljava novi moždani udar koji rezultira demencijom i gubitkom moći govora.

Dalje se priča razvija svojim putem, dilema junaka ima li ovakav život smisla, pokušajima samoubistva, pseudoeutanazije, sukobima sa porodicom oko odlaska u dom itd. Ono što je, međutim, zanimljivo, jeste socijalna i psihološka dimenzija bolesti, gde zapravo pogoršavanje stanja proističe iz nespremnosti starih ljudi da odu kod lekara i suoče se sa svojim stanjem, gde moždani udar ne samo da budi arhetipski nemir kod gledalaca, već biva postavljen u jedan prepoznatljiv kontekst.

Borba za terapije

Zanimljivo je da je najpoznatiji lekar među savremenim rediteljima, Australijanac Džordž Miler, najpoznatiji po serijalu „Pobesneli Maks“ (*Mad Max*), svoj jedini film o medicini i jedinu istinitu priču, snimio na temu neurološke problematike. Reč je o filmu „Lorencovo ulje“ (*Lorenzo's Oil*, 1994), u kom je prikazao priču o roditeljima deteta obolelog od adenoleukodistrofije, koji su sami finansirali istraživanje i proizvodnju leka za tu bolest, i na kraju napravili jedinstvenost koje može da uspori njeno napredovanje.

Film „Lorencovo ulje“



Kada je naslovni junak preminuo dan nakon tridesetog rođendana, svetski mediji su preneli tu vest, sasvim sigurno zahvaljujući Milerovom filmu koji je podigao svest o tom problemu.

Bitno je napomenuti da filmovi ne moraju samo da dokumentuju postojeće procese lečenja, već i da anticipiraju nove. Trend transhumanizma na filmu u kom se već odavno snimaju filmovi o ljudima koji se „poboljšavaju“ ugradnjom raznih danas nepostojećih mašinskih dodataka, svakako da može kulturalno senzibilizirati javnost za razvoj takvih uređaja i intervencija u stvarnosti, gde je verovatno neurologija ponovo najinteresantnija oblast za same građane.

Istorija filma i istorija filmske priče

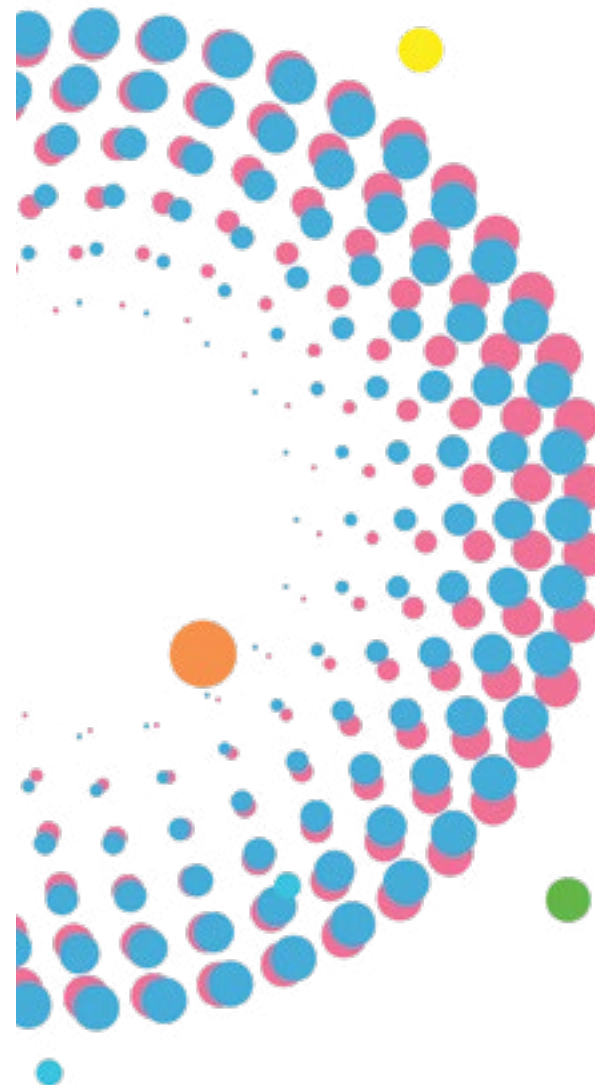
U određenom smislu, možemo reći da je istorija filma, a naročito televizije, istorija glorifikacije hirurga i psihijatara.

Isto tako možemo reći da je istorija filmske i televizijske priče, i njenih pozorišnih prethodnika, od antike do danas – istorija neurologije, u svim njenim formama, sa svim njenim istorijskim razvojem, lutanjima, zabludama, usponima i ispravnim zaključcima.

Možda šarmantni lekar zavodnik u seriji neće biti neurolog, ali nema boljeg pokretača priče od junaka koji se više ničega ne seća.

Literatura

1. Eelco W.M. Wijdicks, *The Neurologist on Film: from Sacks to Charcot*, *The Lancet*, Volume 13, Issue 1, Januar 2014.
2. Eelco F.M. Wijdicks, *Neurocinema: When Neurology Meets Cinema*, CRC Press, 2015.
3. Matthew Alexander, *Cinemedication: A Comprehensive Guide to Using Film in Medical Education*, Radcliffe Publishing, 1999.
4. Elisabeth O'Nions, Irene Petersen, Joshua E.J. Buskman, Rebecca Charlton, Claudia Cooper, Anne Corbett, Francesca Happe, Jill Manthorpe, Marcus Richards, Rob Saunders, Cathy Zanker, Will Mandy, Joshua Stott, *Autism in England: Assessing underdiagnosis in population-based cohort study of prospectively primary care data*, *Lancet*, 2023.



NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

Neurološke manifestacije celijačne bolesti

Autor: Dejan Aleksić^{1,2}

¹ Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

² Klinika za neurologiju UKC Kragujevac

Sažetak

Celijačna bolest (CB) je hronična, imunološki posredovana enteropatija u kojoj gluten u ishrani izaziva inflamatornu reakciju tankog creva kod genetski predisponiranih osoba. Gastrointestinalne tegobe su hronična dijareja sa gubitkom težine, steatoreja, bol u stomaku i nadimanje. Neurološke manifestacije mogu biti glutenska ataksija (GA), glutenska neuropatija (GN), epilepsija, glavobolja, kognitivni poremećaji. Najefikasnija i prva linija terapije za CB je dijeta bez glutena (*gluten-free diet* – GFD), što podrazumeva neunošenje žitarica (raž, ječam, pšenica). Imunosupresija i IV imunoglobulini se mogu razmotriti kod pacijenata koji su striktno pratili GFD najmanje jednu godinu bez poboljšanja ataksije. Trenutno postoji nekoliko nedijetalnih terapija (NDT) u kliničkim ispitivanjima. NDT od trenutnog interesa uključuju integritet čvrstog spoja (larazotid acetat), oralne dodatke enzima (latigluinaza), inhibiciju TG2 i indukciju tolerancije na gluten sa Nektar2 vakcinom. Urađene su i druge studije da bi se poboljšalo, na primer, funkcionisanje Purkinjeovih ćelija lekovima kao što su Riluzol, Troriluzol, CAD-1883 i TAK-831 Riluzol. U prisustvu sledećih neuroloških manifestacija dijagnostičkom obradom treba isključiti ili potvrditi CB: periferna neuropati-

ja (često), Daunov i Tarnerov sindrom, hronični zamor, epilepsija ili ataksija, tzv. *brain fog*, rekurentna glavobolja ili migrena (retko). Savet o ishrani koja ne sadrži gluten može biti odgovarajući iako se dijagnostičkim testovima isključi CB, a pacijent ima GI smetnje.

Uvod

Celijačna bolest (CB) je hronična, imunološki posredovana enteropatija kod koje gluten u ishrani izaziva inflamatornu reakciju tankog creva kod genetski predisponiranih osoba. [1] Gastrointestinalne (GI) smetnje su hronična dijareja sa gubitkom težine, steatoreja, bol u stomaku i nadimanje. CB je multisistemski poremećaj i uključuje više organa, pored GI zahvata i kožu [2], pankreas [3], štitnu žlezdu [4], jetru [5], srce [6], mišiće, kosti [7], zglobove, ali česte su i manifestacije u centralnom nervnom sistemu (CNS) i u perifernom nervnom sistemu (PNS). [8–11] Neurološki sindromi koji su opisani u vezi sa CB su ataksija, periferna neuropatija, epilepsija, glavobolja, kognitivno oštećenje. Retko se CB može manifestovati mioklonusom, internuklearnom oftalmoplegijom, multifokalnom leukoencefalopatijom. [12,13]

Neurološke manifestacije CB

Glutenska ataksija

Glutenska ataksija (GA) je najčešća neurološka manifestacija CB, međutim, njeno prisustvo nije preduslov za dijagnozu CB. [14,15] GA najčešće pogađa žene srednjih godina. [14] Posledica je autoimunog oštećenja zadnjih rogova kičmene moždine, perifernih nerava i malog mozga. Simptomi su obično hronične prirode. [16,17] Skoro svi pacijenti sa GA imaju ataksiju hoda ili posturalni deficit. Pored toga, do 70% pacijenata ima dizatriju, nistagmus i ataksiju ekstremiteta. [18] HLA-DQ2 lokus se detektuje kod približno 70% pacijenata, pri čemu

su IgG i IgA antiglijadin, antitransglutaminaza (TG) 6 i antiTG 2 antitela otkrivena u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti (CST). [14] U retkim slučajevima, oligoklonalne trake se otkrivaju u CST. Kod 10% pacijenata su otkriveni HLA-DQ8/DQ4 lokusi. [16,17]

Razgrađeni peptidi glutena se unakrsno povezuju i deaminiraju uz pomoć TG2, formirajući imunostimulirajući epitop za HLA-DQ2/DQ8 na ćelijama koje predstavljaju antigen. [14] Epitopi se zatim predstavljaju CD4+ T-ćelijama, koje oslobađaju citokine i tako stimulišu proizvodnju antitela, posebno protiv glijadina i TG. Anti-TG antitela ciljaju tkivnu TG2, koja je ubikvitarna, i TG6, koja se nalazi u CNS i povezana je sa diferencijacijom neurona. [19] Istraživanja su pokazala da anti-TG2 antitela indukuju apoptozu neurona. [20] Anti-TG6 je najspecifičnije antitelo za neurološke manifestacije GA. [21]

Najefikasnija i prva linija terapije za GA je dijeta bez glutena (*gluten-free diet* – GFD). [22] Čini se da se strogo pridržavanje GFD sa serološkim dokazima eliminacije antitela stabilizuje i izaziva delimični preokret imunološki posredovanog oštećenja CNS. [15] Međutim, poboljšanje ataksije nije zagarantovano, pošto atrofija malog mozga i gubitak Purkinjeovih ćelija nisu reverzibilni. Imunosupresija i IV imunoglobulini se mogu razmotriti kod pacijenata koji su striktno pratili GFD najmanje jednu godinu bez poboljšanja simptoma, jer se neurološke koristi od GFD možda neće manifestovati sve do kraja prve godine od uvođenja, ili ako ataksija nastavi da napreduje. [15,22]

Glutenska neuropatija

Glutenska neuropatija (GN) je druga najčešća neurološka manifestacija CB. [23] Prikazuje se bolom, utrnutošću, stezanjem, pečenjem i peckanjem, koji pogađaju gor-

nje i donje ekstremitete. [24] Srednji uzrast početka je 55 godina. Procene prevalencije GN su čak 39%, sa povećanim rizikom kod starijih žena. [25] Simetrična senzomotorna aksonalna periferna neuropatija je glavni tip GN, međutim, u studijama je primećena i senzorna ganglionopatija. CB je povezana sa dva i po puta povećanim rizikom od neuropatije (95% CI, 2,1–3,0; $p < 0,001$). Takođe je povećan rizik od hronične inflamatorne demijelinizirajuće neuropatije (2,8; 1,6–5,1; $p = 0,001$), autonomne neuropatije (4,2; 1,4–12,3; $p = 0,009$) i mononeuritisa multipleksa (7,6; 1,8–32,4; $p = 0,006$). [23,26] Simptomi GN se poboljšavaju kada pacijenti prate GFD, iako možda neće biti potpuno reverzibilni. [27]

Epilepsija

Dugo je poznato da je učestalost epilepsije povećana kod CB i iznosi oko 5% kod odraslih pacijenata. [28] Druga istraživanja pokazuju da postoji 1,4 puta povećan rizik od epilepsije kod CB. Ova podgrupa pacijenata je podložnija različitim kalcifikacijama u okcipitalnom ili parijetalnom režnju. [29,30] Patogeneza epilepsije se pripisuje različitim faktorima, uključujući malapsorpciju vitamina B12, lokalno taloženje antitela, što dovodi do poremećene funkcije imunih kompleksa i vaskulitisa. [29] Patofiziologija ove udruženosti nije u potpunosti jasna. Trenutno, GFD i suplementi folata su široko prihvaćeni tretmani i pokazali su obećavajuće rezultate u smanjenju učestalosti napada. [31]

Glavobolja

Glavobolje su česte kod pacijenata sa CB (oko 30% pacijenata sa CB ima hronične glavobolje). [32] Glavobolja je dominantna kod 26% odraslih i 18,3% pedijatrijskih pacijenata. [33] Druga studija otkrila je da su glavobolje značajno češće kod žena (kod 71,9% žena i 28% muškaraca). [34] CB

je komorbiditet tenziona glavobolje u 52%, migrene bez aure u 32,5% i migrene sa aurem kod 15,4% pacijenata sa CB. [35] Stoga se može pretpostaviti da povišeni TNF-alfa i interleukin-1 beta igraju ulogu u izazivanju migrene. [36] Ipak, nakon uvođenja GFD i kontrolisanja simptoma CB, pacijenti nisu pokazivali recidiv glavobolje. [35]

Kognitivno oštećenje

Kod većine pacijenata sa CB primećuju se različita kognitivna oštećenja (amnezija, akalkulija, konfuzija i promene ličnosti). [37,38] Kognitivno oštećenje je blago tokom početnih stadijuma CB i pogoršava se vremenom. [39] Većina pacijenata sa CB sa kognitivnim oštećenjem takođe ima generalizovanu atrofiju mozga ili atrofije frontalnih, kortikalnih, supkortikalnih ili talamičkih regiona. [38] Pacijenti mogu imati različite demencije kao što su Alchajmerova, vaskularna demencija i frontotemporalna demencija. [37] Na kraju, moždana magla (*brain fog*) je takođe prijavljena kod pacijenata sa CB. Manifestuje se poteškoćama u pronalaženju reči, pokretanju novih pokreta i zadržavanju koncentracije, orijentacije i pažnje. Moždana magla potpuno nestaje pridržavanjem GFD i ponovo se pojavljuje izlaganjem gluten. [38,39]

Daunov sindrom i Tarnerov sindrom

Epidemiološke studije su potvrdile da je CB u velikoj meri povezana sa Daunovim sindromom (DS). Simptomatska forma CB kod DS je češća od asimptomatskih oblika. Međutim, poremećaj rasta, anemija, intermitentna dijareja i konstipacija su simptomi i znaci tipični za decu sa DS bez CB. Kasna identifikacija bolesti može dovesti do raznih komplikacija, ponekad čak i veoma teških. Stoga je predlagan sistematski skrining na CB kod dece i adolescenata sa DS. Međutim, trenutne preporuke variraju i još uvek postoji potreba za uspostavljanjem je-



dinstvenih dijagnostičkih kriterijuma. [40] Skoro jedan od 22 pacijenta sa Tarnerovim sindromom (TS) (3,8%) ima CB. Redovni skrining na CB kod pacijenata sa ovim sindromom može olakšati ranu dijagnozu i terapiju, kako bi se sprečile neželjene posledice CB kao što su nedovoljna težina i osteoporoza. [41]

Dijagnoza CB

U sledećim grupama pacijenata se savetuje ispitivanje prisustva CB:

1. Pacijenti sa simptomima, znacima ili laboratorijskim dokazima koji ukazuju na malapsorpciju, kao što je hronična dijareja sa gubitkom težine, steatoreja, bol u stomaku i nadimanje.
2. Pacijente sa simptomima, znacima ili laboratorijskim dokazima za koje je CB uzrok koji se može lečiti treba uzeti u obzir za testiranje na CB.
3. Pacijenti sa članom porodice prvog stepena srodstva koji ima potvrđenu dijagnozu CB treba da budu testirani ako pokazuju moguće znake ili simptome ili laboratorijske dokaze o CB.
4. Razmisliti o testiranju asimptomatskih rođaka prvog stepena srodstva koji ima potvrđenu dijagnozu CB.

Takođe, konsenzus eksperata za postavljanje dijagnoze CB savetuje:

1. Višestruke biopsije duodenuma (jednu ili dve iz bulbosa duodenuma i četiri iz distalnog duodenuma) koje su neophodne za dijagnozu CB.
2. Ezofagogastroduodenoskopija i biopsije duodenuma takođe mogu biti korisne za diferencijalnu dijagnozu drugih poremećaja malapsorpcije ili enteropatija.
3. Limfocitni duodenitis (≥ 25 intraepitelijalnih limfocita na 100 epitelnih ćelija) u odsustvu atrofije vilusa nije specifičan za CB i treba uzeti u obzir druge uzroke. [1]

Ako se kod pacijenta sa CB jave neurološki simptomi, potrebno je sprovesti detaljno ispitivanje u skladu sa dominantnom neurološkom prezentacijom. Od dijagnostičkih testova se sprovode serološke analize, neurofiziološke, neuropsihološke i neuroradiološke dijagnostičke metode.

U najnovijem konsenzusu o dijagnostikovanju i lečenju CB savetuje se da se u prisustvu sledećih neuroloških manifestacija dijagnostičkom obradom isključi ili potvrdi CB: periferna neuropatija (često se javlja u sklopu CB), Daunov i Tarnerov sindrom, hronični zamor, epilepsija ili ataksija, *brain fog*, rekurentna glavobolja ili migrena (retko su deo kliničke slike CB). [1]

Terapija CB GFD

GFD je dijetalni plan ishrane koji isključuje hranu koja sadrži gluten. Gluten je protein koji se nalazi u pšenici, ječmu, raži. Pored CB, GFD se može savetovati i kod osetljivosti na gluten bez CB, jer izaziva neke znake i simptome povezane sa celijakijom – uključujući bolove u stomaku, nadimanje, dijareju, zatvor, *brain fog*, osip ili glavobolju – iako nema patohistološkog oštećenja tankog creva. GFD je takođe popularna među ljudima kojima nije dijagnostifikovano zdravstveno stanje povezano sa glutenom. U prednosti dijeta koje se pominju a nisu naučno dokazane ubrajaju se poboljšanje zdravlja, gubitak telesne težine i povećana energija. [42]

GFD podrazumeva da je dozvoljena sveža hrana: voće i povrće, pasulj, seme, mahunarke i orašasti plodovi, jaja, nemasno, neprerađeno meso, riba i živina, većina mlečnih proizvoda sa niskim sadržajem masti, određene vrste skroba ili brašna označeni da su bez glutena.

Žitarice nisu dozvoljene. Savetuje se izbegavanje sve hrane i pića koja sadrži pšenicu, ječam, raž, zob (u nekim slučajevima). Iako je ovas prirodno bez glutena, tokom proizvodnje može biti kontaminiran pšenicom, ječmom ili ražom. Ovas i proizvodi od ovasa označeni bez glutena nisu unakrsno kontaminirani.

Kada se kupuje prerađena hrana, na etiketi se može pročitati da li sadrži gluten. Hrana koja sadrži pšenicu, ječam, raž ili kombinaciju mora biti označena. Prema pravilima američke Uprave za hranu i lekove (FDA), hrana koja je označena da je bez glutena mora imati manje od 20 delova na milion glutena. Hranu sa ovim oznakama može uključivati:

1. prirodna hrana bez gluten,
 2. pripremljena hrana koja nema sastojak koji sadrži gluten,
 3. hrana koja tokom proizvodnje nije unakrsno kontaminirana sastojcima koji sadrže gluten,
 4. hrana sa sastojkom koji sadrži gluten koji je obrađen da bi se uklonio gluten.
- Alkoholna pića napravljena od prirodnih sastojaka bez glutena, kao što su grožđe ili bobice kleke, mogu se označiti da su bez glutena.

Alkoholno piće napravljeno od žitarica koje sadrže gluten (pšenica, ječam, raž i hibridna zrna kao što je tritikale) može nositi etiketu na kojoj se navodi da je piće „obrađeno“, „tretirano“ ili „izrađeno“ da bi se uklonio gluten. [43]

Pacijentima sa CB potrebna je alternativna terapija da bi se izbegla oštećenja; međutim, dok se ne odobre nova pomoćna sredstva i preventivne strategije, GFD će i dalje biti oslonac lečenja. [44]

Pacijente sa CB je neophodno pažljivo ambulantno pratiti, kako bi se pregledala usklađenost sa ishranom, komorbiditeti i kvalitet života. Pored toga, rutinski laboratorijski testovi treba da procene nedostatke mikronutrijenta i kardiovaskularne faktore rizika. Preporučljivo je pratiti pacijente jednom godišnje. [45]

Trenutno postoji nekoliko nedijetalnih terapija (NDT) u kliničkim ispitivanjima. Nedi-jetarna terapija od trenutnog interesa uključuje integritet čvrstog spoja (larazotid acetat) [46], oralne dodatke enzima (latigululinaza) [47], inhibiciju TG2 [48] i indukciju tolerancije na gluten sa Nektivak2 vakcinom. [49]

Integritet čvrstog spoja (tight junctions)

Larazotid acetat (LA) (ranije AT-1001) funkcioniše kao inhibitor antizonulin receptora koji minimizira propustljivost crevne barijere u i oko uskih spojeva. Takođe je utvrđeno da LA aktivira aktinske filamente citoskeleta, promovirajući sklapanje tesnog spoja, kao i aktivnu supresiju kinaze lakog lanca miozina, stimulišući čvrsto zatvaranje spojeva. [50]

U sistematskom pregledu i metaanalizi randomizovanih kontrolisanih studija o LA, uključene su četiri studije koje su obuhvatale više od šest stotina pacijenata, koje su pokazale dobar bezbedonosni profil i superiornost larazotida u odnosu na placebo u ublažavanju GI simptoma izazvanih glutenom. [46] Ova studija, kao i prethodna klinička ispitivanja, pokazuju da LA značajno smanjuje GI simptome. [51–54] Dodatna klinička ispitivanja nisu pokazala značajnu zaštitu u odnosu na placebo. Tretman u ovim studijama je takođe pokazao inverzni efekat doze, pri čemu su niže doze bile efikasnije od viših doza. [55] Pretpostavlja se da je ovaj odnos posledica desenzibi-

lizacije receptora ili agregacije leka. Terapija dozom od 0,5 mg larazotida značajno je smanjila ne samo GI simptome, već i ekstraintestinalne manifestacije, uključujući glavobolju i umor. [53]

Oralne enzimske terapije

Oralne enzimske terapije, kao alternativne terapijama za CB, veoma su obećavajuće. Glutenaze, enzimi koji razgrađuju gluten koji su endoproteaze specifične za prolin i glutamin, mogu biti najkorisnije u ublažavanju efekata izazvanih glutenom. [56] Peptaze moraju da pokažu stabilnost u GI traktu (nizak pH, otpornost na proteolitičku degradaciju), sposobnost da razgrađuju imunogene peptide prisutne u glutenu i da nemaju štetno dejstvo na pacijenta. [57]

Jedan od najistraženijih enzima je latigulinaza, poznata i kao ALV003, gluten-specifična proteaza iz Ep-B2 cistein endopeptidaze iz endosperma klijavog ječma, i prolil endopeptidaza (PEP) iz kapsule *Sphingomonas*, koja je stabilna i oralno aktivna. [58] Latigulinaza razgrađuje glijadin na male fragmente u želucu pre nego što prođe u duodenum i ošteti crevnu sluznicu. Studija je pokazala da ALV003 smanjuje oštećenje sluznice tankog creva izazvano glutenom. [47] Međutim, nedavna studija faze 2b je pokazala da ALV003 nije poboljšao histološke rezultate i rezultate simptoma kod 494 pacijenta sa CB sa umerenim do teškim simptomima u odnosu na placebo. [59] *Post hoc* analiza je otkrila da pacijenti koji su bili seropozitivni, a koji su primali najveću dozu ALV003, pokazuju simptomatsko poboljšanje nadimanja i zamora. [60] Kuma30 smanjila je imunogeni gluten prisutan u želudačnim stanjima za >99,9% u odnosu na ALV003, koji razgrađuje gluten za 84,4%. [61] Iako primena glutenaza verovatno neće zameniti GFD, pojačani nivo degradacije Kuma30 je obećavajuće i nada

da će pružiti dodatnu zaštitu ako se unose velike količine glutena.

Inhibicija TG2

TG se pokazala kao ključni faktor u patogenezi CB. Dakle, inhibicija TG2 može sprečiti predstavljanje peptida od strane HLA-DQ2/DQ8 i smanjiti proliferativni odgovor gluten-reaktivnih T-ćelija. [62]

Najviše je proučavan ireverzibilni inhibitor ZED1227 koji je specifičan i usmeren na sluznicu tankog creva. Rezultati su pokazali efikasnost, bezbednost i podnošljivost. [48] Merkaptamin, ili cistamin, je jedini drugi komercijalno dostupan inhibitor TG2. [63, 64] Zanimljivo je da disulfiram, lek koji je FDA odobrila za zloupotrebu alkohola, ima isti mehanizam kao cistamin, i prvo je klinički odobreno jedinjenje koje pokazuje inhibitornu aktivnost humanog tTG. [65] Iako nije odobren za CB, trebalo bi da se sprovedu dalja istraživanja za potencijalnu terapijsku upotrebu.

Imunološka terapija i vakcine

Tehnike imunoterapije se trenutno razvijaju, kako bi se smanjila inflamatorna reakcija nakon unošenja glutena kod pacijenata sa CB. Cilj imunoterapijskih tretmana je postizanje potpune tolerancije na uneseni gluten ciljanjem CD4+ T-ćelija u crevima, tako što će se one inaktivirati kada su izložene gluten. [66]

NekVak2 je vakcina specifična za epitop, koji pomaže utišavanju inflamatorne kaskade kod pacijenata sa genotipom HLA-DQ2.5. [49] NekVak2 vakcina sadrži pet sintetičkih glutenskih peptida koji su najzastupljeniji u HLA-DQ2.5 CB. Uvođenje sintetičkih peptida koji su uključeni u inflamatorni proces CB pomaže u tolerisanju inflamatornih T ćelija specifičnih za njih i inaktivira reakciju koja se obično viđa kada se gluten proguta.

ta. [66] Smanjenjem inflamatorne reakcije, kao što je proizvodnja IFN- γ , neurološke manifestacije CB se mogu lečiti ili sprečiti.

Lečenje neuroloških manifestacija CB

Urađene su i druge studije da bi se poboljšalo, na primer, funkcionisanje Purkinjeovih ćelija, lekovima kao što su Riluzol, Troriluzol, CAD-1883 i TAK-831 Riluzol. [67] Oni deluju tako što promovisu otvaranje kalijumskih kanala male provodljivosti aktiviranih kalijumom i povećavaju glutamatne transportere. Troriluzol je prolek (*pro-drug*) riluzola i trenutno je u fazi 3 ispitivanja koja se fokusiraju na lečenje spinocerebelarne ataksije. [68] CAD-1883 je alosterični modulator kalijumskih kanala. TAK-831 funkcioniše povećanjem nivoa D-serina u plazmi, cerebelumu i malom mozgu, inhibicijom D-aminokiselinske oksidaze. Povećani nivoi D-serina u ovim regionima, koji deluju na glutamatne receptore, dovode do regulacije sinteze u cerebelumu [67] i tako smanjuju oštećenje Purkinjeovih ćelijskih vlakana, čime se smanjuju simptomi ataksije. Mnogi od ovih lekova su još uvek u kliničkim ispitivanjima, pa se moraju podvrgnuti daljim istraživanjima da bi se videlo da li ima koristi od ovih tretmana.

Zaključak

U prisustvu sledećih neuroloških manifestacija dijagnostičkom obradom treba isključiti ili potvrditi CB: periferna neuropatija (često), Daunov i Tarnerov sindrom, hronični zamor, epilepsija ili ataksija, *brain fog*, rekurentna glavobolja ili migrena (retko). Savet o ishrani koja ne sadrži gluten može biti odgovarajući, iako se dijagnostičkim testovima isključi CB a pacijent ima GI smetnje.

Literatura

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59–76.
2. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23–31.
3. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):265–71.
4. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1):43–8.
5. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):515–8.
6. Emilsson L, Carlsson R, Holmqvist M, James S, Ludvigsson JF. The characterisation and risk factors of ischaemic heart disease in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(9):905–14.
7. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1705–16.
8. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005 Feb 15;142(4):289–98.
9. Gala D, Scharf S, Kudlak M, Green C, Khawaja F, Shah M, et al. A Comprehensive Review of the Neurological Manifestations of Celiac Disease and Its Treatment. *Diseases*. 2022;10(4):111.
10. Wills AJ. The neurology and neuropathology of coeliac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000;26(6):493–6.
11. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, et al. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15564.
12. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2):380.
13. Brücke T, Kollegger H, Schmidbauer M, Müller C, Podreka I, Deecke L. Adult coeliac disease and brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Mar;51(3):456–7.
14. Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol*. 2006 Apr;34(4):312–4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.034. PMID: 16638509.
15. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17(1):33–58.
16. Hadjivassiliou M, Grünwald RA, Sanders DS, Shanmugarajah P, Hoggard N. Effect of gluten-free diet on cerebellar MR spectroscopy in gluten ataxia. *Neurology*. 2017;89(7):705–709.
17. Hadjivassiliou M, Grünwald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*. 1998;352(9140):1582–5.
18. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis*. 2015;33(2):264–268.
19. Hadjivassiliou M, Grünwald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003;126(Pt 3):685–91.
20. Thomas H, Beck K, Adamczyk M, Aeschlimann P, Langley M, Oita RC, et al. Transglutaminase 6: a protein associated with central nervous system development and motor function.

Amino Acids. 2013;44(1):161–77.

20. Cervio E, Volta U, Verri M, Boschi F, Pastoris O, Granito A, et al. Sera of patients with celiac disease and neurologic disorders evoke a mitochondrial-dependent apoptosis in vitro. *Gastroenterology*. 2007;133(1):195–206.

21. Hadjivassiliou M. Advances in Therapies of Cerebellar Disorders: Immune-mediated Ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(6):423–431.

22. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1221–4.

23. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318–30.

24. Shen TC, Lebowitz B, Verma H, Kumta N, Tennyson C, Lewis S, et al. Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13(3):137–45.

25. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, Hernandez L, McMahon DJ, Shane EJ, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3147–53.

26. Thawani SP, Brannagan TH 3rd, Lebowitz B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of Neuropathy Among 28,232 Patients With Biopsy-Verified Celiac Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):806–11.

27. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75–79.

28. Chapman RW, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J*. 1978;2(6132):250–1.

29. Casciato S, Morano A, Albini M, Fanella M, Lapenta L, Fatouch J, et al. Cryptogenic focal epilepsy and “hidden” celiac disease in adulthood: a causal or accidental link? *Int J Neurosci*. 2015;125(12):913–7.

30. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(1):90–3.

31. Lea ME, Harbord M, Sage MR. Bilateral occipital calcification associated with celiac disease, folate deficiency, and epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(7):1498–500.

32. Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebowitz B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 2013;53(2):344–55.

33. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache Associated with Coeliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1445.

34. Fanaeian MM, Alibeik N, Ganji A, Fakheri H, Ekhlesi G, Shahbazkhani B. Prevalence of migraine in adults with celiac disease: A case control cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259502.

35. Ameghino L, Farez MF, Wilken M, Goicochea MT. Headache in Patients with Celiac Disease and Its Response to the Gluten-Free Diet. *J Oral Facial Pain Headache*. 2019;33(3):294–300.

36. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia*. 2001;21(5):549–57.

37. Makhlof S, Messelmani M, Zaouali J, Mrissa R. Cognitive impairment in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity: review of literature on the main cognitive impairments, the

imaging and the effect of gluten free diet. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(1):21–27.

38. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1440–6.

39. Longarini G, Richly P, Temprano MP, Costa AF, Vázquez H, Moreno ML, et al. Prospective Study on Cognitive Impairment in Middle-aged Adults With Newly Diagnosed Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(4):290–294.

40. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas. *World J Clin Cases*. 2017;5(7):264–269.

41. Al-Blawi GSM, AlNababteh AH, Östlundh L, Al-Shamsi S, Al-Rifai RH. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:674896.

42. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(11):3993.

43. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/gluten-free-diet/art-20048530-pristupljeno> 13.10.2024

44. Vaquero L, Bernardo D, León F, Rodríguez-Martín L, Alvarez-Cuenillas B, Vivas S. Challenges to drug discovery for celiac disease and approaches to overcome them. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(10):957–968.

45. Valitutti F, Trovato CM, Montuori M, Cucchiara S. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight. *Adv Nutr*. 2017;8(2):356–361.

46. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101782.

47. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1649–58.

48. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al; CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(1):35–45.

49. Daveson AJM, Ee HC, Andrews JM, King T, Goldstein KE, Dzuris JL, et al. Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study. *EBioMedicine*. 2017;26:78–90.

50. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Jun 1;320(6):G983–G989.

51. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(5):757–66.

52. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, Arterburn LA, Paterson BM, Lan ZH, Murray JA. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1554–62.

53. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled

trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311–9.e6.

54. Kelly CP, Green PH, Murray JA, Dimarino A, Colatrella A, Leffler DA, et al; Larazotide Acetate Celiac Disease Study Group. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):252–62.

55. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37–49.

56. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, Mothes T, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(6):741–7.

57. Bethune MT, Khosla C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Methods Enzymol*. 2012;502:241–71.

58. Gass, J.; Bethune, M.T.; Siegel, M.; Spencer, A.; Khosla, C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007, 133, 472–480.

59. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, Marcantonio A, Wu TT, Mäki M, et al; CeliAction Study Group of Investigators. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(4):787–798.e2.

60. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2428–2432.

61. Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, Camarca A, Gianfrani C, Paski S, et al. Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc*. 2015;137(40):13106–13.

62. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol*. 2001;31(5):1317–23.

63. Hsu, T.C.; Huang, C.Y.; Chiang, S.Y.; Lai, W.X.; Tsai, C.H.; Tzang, B.S. Transglutaminase inhibitor cystamine alleviates the abnormality in liver from NZB/W F1 mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2008, 579, 382–389.

64. Jeitner TM, Pinto JT, Cooper AJL. Cystamine and cysteamine as inhibitors of transglutaminase activity in vivo. *Biosci Rep*. 2018;38(5):BSR20180691.

65. Stamnaes J, Pinkas DM, Fleckenstein B, Khosla C, Sollid LM. Redox regulation of transglutaminase 2 activity. *J Biol Chem*. 2010;285(33):25402–9.

66. Di Sabatino A, Lenti MV, Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine Immunotherapy for Celiac Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:187.

67. Perlman SL. Update on the Treatment of Ataxia: Medication and Emerging Therapies. *Neurotherapeutics*. 2020; 17(4):1660–1664.

68. Liu J, Wang LN. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis. *Drug Deliv*. 2018;25(1):43–48.

REVIJALNI RAD

Klinička i etiološka klasifikacija distonije – kako implementirati nove preporuke u kliničku praksu

Autor: Aleksandra Tomić Pešić^{1,2}
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Posle Parkinsonove bolesti i esencijalnog tremora, distonija predstavlja treću najčešću bolest poremećaja pokreta. [1] Iako prema mišljenju mnogih autora distonija predstavlja „najuzbudljivije i najgrotesknije neurološko oboljenje” [2], radi se o konceptu koji je u nozološkom i etiološkom smislu najčešće osporavan, dominantno kao posledica sada već viševjekovne nemoći da se prodre u patofiziološku osnovu ovog oboljenja.

Distonija je vrsta nevoljnog pokreta, ali se pod ovim terminom podrazumeva i širok spektar heterogenih bolesti sa kliničkom slikom koja varira od izolovanih oblika distonije preko kombinovanih formi u kojima je distonija jedan od nevoljnih pokreta kojim se bolest manifestuje do kompleksnih multisistemskih poremećaja u kojima je centralni nervni sistem samo jedan od zahvaćenih sistema u organizmu. Definicija, nomenklatura i klasifikacije ovog stanja više puta su revidirane i usavršavane kako bi reflektovale nova saznanja i sve veće razumevanje kliničkih, etioloških i patofizioloških karakteristika distonije.

Danas prihvaćena klasifikacija definiše bolest kroz dve ose. [3] Prva osa analizira kliničku prezentaciju nevoljnog pokreta sa

osvrtnom na uzrast u momentu početka bolesti, distribuciju distonije, vremenski obrazac pojave simptoma i njihovo variranje, kao i pridružene neurološke ili neneurološke kliničke karakteristike. Druga osa klasifikacije usmerena je na etiologiju, i diferencira stanja prema patološkim nalazima, obrascima nasleđivanja ili potencijalnom stečenom uzroku (Slika 1 i Slika 2). [1]

Brojne kombinacije koje nudi ova klasifikacija obezbeđuju značajne informacije o pacijentu, što može da postane osnova za razvoj istraživačkih i budućih terapijskih strategija. Glavne novine u ovoj klasifikaciji su dopunjena definicija distonije i razdvajanje kliničkih karakteristika od etiologije.

Definicija distonije

Distonija je poremećaj pokreta koji karakteriše kontinuirana ili intermitentna mišićna kontrakcija koja uzrokuje abnormalne, često repetitivne pokrete i/ili položaje. Distonički pokreti imaju karakterističan obrazac, dovode do uvrtnja i mogu biti praćeni tremorom.

Distonija je često inicirana ili pogoršana voljnom akcijom i udružena je sa prelivanjem mišićne aktivnosti i drugim motornim fenomenima koji su opisani u Tabeli 1. [3]

Nomenklatura distonije

Za tipove distonije sa sumnjom na genetsku etiologiju, prvobitno je uvedena oznaka „DYT” (npr. DYT1), kako bi se označile hromozomske regije koje su bile povezane sa porodičnim poremećajem, dok sam uzročni gen još uvek nije bio identifikovan. Tokom vremena, akumulirali su se brojni problemi u vezi sa ovim sistemom nomenklature, što je dalje zahtevalo upotrebu precizne i ujednačene terminologije.

Slika 1 – Fenotip (Osa I)

KLINIČKE KARAKTERISTIKE (Osa I)				
Kliničke karakteristike distonije				Udružene karakteristike
Uzrast na početku	Distribucija distonije	Vremenski obrazac		
		Tok	Varijabilnost	
Rano detinjstvo	Fokalna	Statičan tok	Perzistentna	Izolovana
Detinjstvo	Segmentna		Paroksizmalna	
Adolescencija	Multifokalna	Progresivan tok	Diurnalne fluktuacije	Kombinovana
Rano odraslo doba	Generalizovana ± noge		Specifična za aktivnost	Kompleksna
Kasno odraslo doba	Hemidistonija			

Adaptirano prema: Albanese et al., 2013 [3]; Grütz K, Klein C., 2021 [1].

Slika 2 – Etiologija (Osa II)

ETIOLOGIJA (Osa II)			
Patologija nervnog sistema	Nasledne ili stečene		
	Nasledne	Stečene	Nepoznato
Prisutna neurodegeneracija	Autozomno dominantno	Perinatalna trauma	Sporadično
Prisutna strukturna (često statična) lezija	Autozomno recesivno	Infekcija/inflamacija	
Nema dokaza o neurodegeneraciji niti o strukturnoj leziji	X-vezano	Droge	Familijarno
	Mitohondrijalno	Toksini	
		Vaskularni poremećaji	
		Maligniteti	
		Povrede mozga	
		Funkcionalni	

Adaptirano prema: Albanese et al., 2013 [3]; Grütz K, Klein C., 2021[1].

Aktuelna nomenklatura genetskih poremaćaja pokreta označava se na sledeći način [4]:

a) Prefiks treba da se odnosi na najizraženiji fenotip poremećaja, tj. DYT u slučaju distonije. Ukoliko su dva fenotipa jednako istaknuta, može se koristiti dvostruki prefiks, kao što je slučaj sa DYT/PARK-ATP1A3;

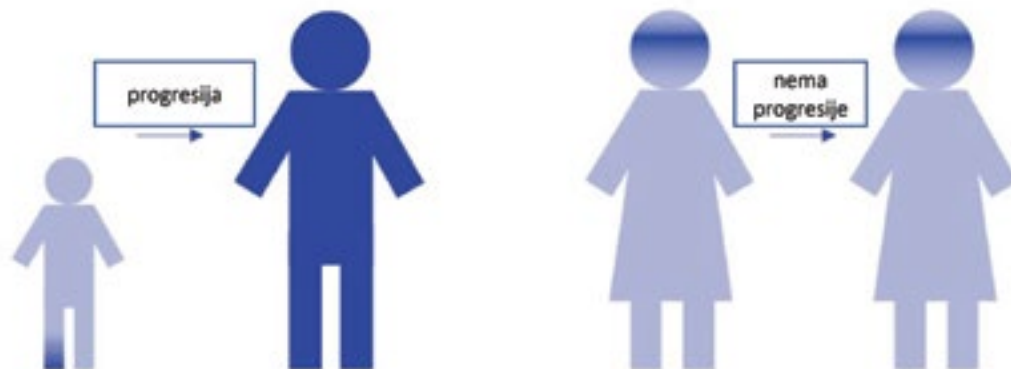
b) Zbog grešaka u numeričkom navođenju i identifikacije sve većeg broja uzročnih gena, numerički sufixi treba da budu zamenjeni imenom gena. Na primer, za distoniju sa ranim početkom uzrokovanu mutacijama u genu TOR1A, oznaka je promenjena iz DYT1 u DYT-TOR1A;

c) Oznaka treba da se dodeli samo za monogeneske poremećaje, dok se geni faktora rizika navode odvojeno.

Klinička klasifikacija (Osa I)

Četiri karakteristike bi trebalo koristiti za ilustrovanje fenomenologije distonije: uzrast na početku bolesti, distribuciju distonije, vremenski obrazac javljanja nevoljnog pokreta i pridružene karakteristike. Klinička klasifikacija, odnosno Osa I [3], šematski je prikazana na Slici 1.

Slika 3 – Progresija distonije u zavisnosti od uzrasta na početku



Preuzeto iz: Gürtz K, Klein C, 2021[1].

Uzrast na početku bolesti

Uzrast na početku bolesti od velike je važnosti za postavljanje dijagnoze specifične forme distonije, ali često daje i ključ za predviđanja mogućeg toka bolesti u vremenu. Deca koja boluju od distonije verovatnije će imati poznati uzrok (najčešće genetički) i tendenciju ka generalizaciji distonije, dok su distonični simptomi kod odraslih osoba skloni da ostanu fokalni (Slika 3). Ova dva primera predstavljaju dva ekstrema u širokom spektru prezentacije bolesti.

Prepoznato je da se određeni fenotipovi distonije češće javljaju u određenim uzrasnim grupama, što je posledično dovelo do upotrebe uzrasta na početku kao nominalnog kriterijuma klasifikacije. Albaneze i saradnici (3) predložili su shemu za grupisanje uzrasta na početku distonije, sličnu onoj koja se koristi u drugim neurološkim poremećajima:

- 1) Rano detinjstvo (od rođenja do 2 godine);
- 2) Detinjstvo (3–12 godina);
- 3) Adolescencija (13–20 godina);
- 4) Rano odraslo doba (21–40 godina);
- 5) Kasno odraslo doba (> 40 godina).

Ipak, fenotipska varijabilnost ne može uvek biti strogo definisana u ovim vremenskim okvirima. Kod monogenetskih oblika distonije, klasteri uzrasta se mogu uočiti za pojedinačne mutacije. Na primer, DYT-TOR1A prosečno počinje oko devete godine (detinjstvo), dok bi uzrast na početku DYT-GNAL oblika distonije bio klasifikovan na gornjem kraju grupe ranog odraslog doba, sa prosečnim uzrastom od 38 godina. Kada se različiti oblici monogenetskih izolovanih distonija grupišu zajedno, srednje vreme uzrasta na početku varira od šest do 38 godina, dok kombinovani oblici distonije pokrivaju raspon od nula do 40 godina u pogledu uzrasta pri početku (*MDS Gene*, www.mdsgene.org). Ovi podaci dodatno naglašavaju važnost povezivanja kliničkog opisa sa uzrastom na početku bolesti, kako bi se prepoznali obrasci ili određene karakteristike koje mogu pomoći u postavljanju specifične, nekada i etiološke dijagnoze ili određivanju optimalne terapije.

Distribucija distonije

Distonični znaci mogu se javiti u bilo kom regionu tela. Regioni zahvaćeni distonijom uključuju gornji ili donji kranijalni region, cervikalni region, larinks, trup, gornje ili donje ekstremitete. Različiti delovi tela mogu biti zahvaćeni pojedinačno ili u mogućim kombinacijama. Distribucija distonije ne mora ostati statična, već je moguća progresija sa uključivanjem prethodno nezahvaćenih mesta. Dijagnoza, kao i efikasna terapija, u velikoj meri zavise od ekstenzivnosti zahvaćenih regiona tela. Uprkos složenosti i brojnim podtipovima distonije, većina pacijenata ima na raspolaganju efikasne tretmane, uključujući oralne lekove (uglavnom za generalizovane forme), botulinski toksin (fokalne i segmentne forme) i hirurške intervencije (duboka moždana stimulacija GPI za generalizovane forme bolesti). [5] Iako bolest može da se

širi, obrazac distoničnog pokreta na već zahvaćenim delovima tela ostaje uniforman, jer je to upravo jedna od karakteristika distonične diskinezije.

Slika 4 – Tipični fenotip izolovane distonije



Karakterističan uzrast početka i distribucije distonije u AD naslednim formama:

a) DYT-TOR1A; b) DYT-THAP1

Na Slici 4 predstavljene su pacijentkinje sa distribucijom tegoba tipičnom za uzrast. Prema distribuciji tegoba distonija se klasifikuje kao [3]:

Fokalna distonija, u kojoj je zahvaćen samo jedan region tela (blefarospazam, oromandibularna distonija, cervikalna distonija, laringealna distonija i grč pisanja);

Cervikalna distonija se smatra oblikom fokalne distonije, iako se tradicionalno distonički pokret može videti i na glavi i vratu (Slike 5a i 5b);

Segmentna distonija, u kojoj su zahvaćena dva susedna regiona tela. Tipični primeri segmentnih oblika su kranijalna distonija (blefarospazam sa zahvatanjem donjeg dela lica, vilice ili jezika – Mežov sindrom (*Meige syndrome*)) ili bibrachijalna distonija;

Multifokalna distonija podrazumeva zahvaćenost dva nesusedna regiona tela;

Generalizovana distonija se dijagnostikuje u slučajevima u kojima je zahvaćen trup i najmanje dva druga regiona tela. Generalizovani oblici sa zahvatanjem nogu razlikuju se od onih u kojima noge nisu zahvaćene;

Hemidistonija je prisutna u slučajevima u

Slika 5 – Izolovane fokalne distonije



a) gornja kranijalna distonija (blefarospazam); b) cervikalna distonija; c) distonija specifična za zadatak (grč pisanja – grafospazam)

kojima je distoničkim pokretom zahvaćena polovina tela. Tipično, hemidistonija nastaje kao posledica stečenih lezija mozga u suprotnoj hemisferi.

Vremenski obrazac pojave distonije

Znakovi i težina distonije mogu se značajno menjati tokom vremena. Na primer, distonija može napredovati i proširiti se (kao što je pomenuto u prethodnom odeljku), što omogućava razlikovanje statičnih i progresivnih oblika. Fenomenologija distonije može pokazivati trenutne i dnevne varijacije, sa fluktuacijama iz dana u dan ili čak

u toku jednog dana, kao što je to slučaj kod dopa reaktivne distonije. Varijabilnost fenotipa takođe omogućava razlikovanje oblika sa konzistentnom pojavom, kao što su distonija specifična za zadatak ili distonija u mirovanju, od oblika koje pokreću okidači (npr. paroksizmalna distonija).

Dodatni faktori koji modifikuju fenotip, pored voljnih pokreta i spoljašnjih okidača, uključuju kompenzatorne fenomene, senzorni trik (*gestes antagonistes*) ili psihološko stanje pacijenta (Tabela 1). [3]

Tabela 1 – Motorna fenomenologija značajna za distoniju

Voljna aktivnost	Voljni, smislen, anticipiran, ciljem vođen pokret. Distonija je tipično pod uticajem voljnog pokreta ili voljnog održavanja položaja, kao u antigravitacionom položaju.
Distonički tremor	Spontan, oscilatorni, ritmičan, iako često nekonzistentan pokret koji nastaje zbog kontrakcije distonijom zahvaćenih mišića, a često se pogoršava pri pokušaju zauzimanja normalnog (primarnog) položaja. Distonički tremor može nestati u „nultoj tački“ (kada nema suprotstavljanja distoničkom pokretu). Teško ga je razlikovati od esencijalnog tremora.
Prelivanje (Overflow)	Motorno prelivanje predstavlja mišićnu kontrakciju udaljenog dela tela koja prati primarni distonički pokret. Uglavnom se javlja na vrhuncu distoničkog pokreta.
Mirror distonija	Mirror distonija je unilateralni položaj ili pokret koji je sličan ili isti distoničkom pokretu, a koji je izazvan na drugom delu tela. Obično se javlja na više zahvaćenoj strani (ruci) pri izvođenju kontralateralnih pokreta.
Senzorni trik (Gestes antagonistes)	Voljna aktivnost koja specifično koriguje abnormalni položaj ili olakšava distonički pokret. To su obično jednostavni pokreti (npr. lagani dodir brade) koji uključuju ili su usmereni ka zahvaćenom delu tela.

Klinički, vremenski obrazac, je posebno važan za definisanje specifične dijagnoze, ali i za odabir odgovarajućih terapijskih opcija. Vremenska varijabilnost fenotipa može se kategorizovati u četiri grupe:

- Perzistentna:** distonija je prisutna tokom celog dana sa približno istim intenzitetom;
- Paroksizmalna:** epizode distonije su ograničenog trajanja, obično izazvane nekim okidačem. Između epizoda, distonički pokreti se najčešće ne uočavaju;
- Dnevne fluktuacije:** fenomenologija, težina i prisustvo distonije variraju u skladu sa cirkadijalnim ritmom;
- Specifičnost za zadatak:** distonični pokreti se javljaju samo tokom izvršavanja vrlo specifičnog zadatka (npr. pisanje, sviranje instrumenta, govor) (Slika 5c).

Dodatni znaci

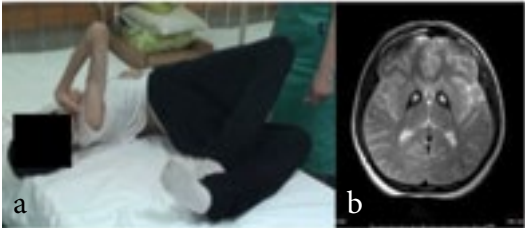
Distonija može biti jedino prisutna diskinezija ili se može javiti u kombinaciji sa drugim poremećajima pokreta. Ranije su sindromi koji se manifestuju samo distonijom smatrani „primarnim“. [6,7]

U nastojanju da se proširi dihotomna šema (izolovana i kombinovana distonija) [3], predlaže se upotreba uz izolovanu i kombinovanu i kompleksne distonije. [1,8]

Izolovana distonija opisuje fenotipove u kojima je distonija jedini motorni znak, uz moguće prisustvo tremora. U slučaju kombinovane distonije, distonija se pojavljuje u kombinaciji sa drugim poremećajima pokreta, kao što su parkinsonizam, mioklonus ili druge diskinezije. [9] Pored toga, zabeležena je kombinacija distonije i sa nemotornim simptomima. [10,11] Kompleksna distonija opisuje sindrome u kojima se distonija javlja zajedno sa drugim neurološkim ili sistemskim simptomima. U mnogim od ovih sindroma, distonija može biti samo povremeni znak ili manje istaknuta

manifestacija bolesti, pri čemu postoji velika fenotipska varijabilnost među pacijentima. Ovi sindromi uključuju, ali nisu ograničeni na različite neurodegenerativne bolesti, poremećaje koji dovode do kalcifikacije mozga, poremećaje metabolizma teških metala, neurodegeneraciju sa nakupljanjem gvožđa u mozgu (NBIA) (Slika 6), poremećaje skladištenja lipida, mitohondrijske poremećaje, organske acidurije i poremećaje metabolizma tijamina. [9] U kompleksnim distonijama mogu biti zahvaćeni i drugi sistemi u organizmu. Na primer, distonija u Vilsonovoj bolesti se prezentuje u kombinaciji sa neurološkim ili psihijatrijskim simptomima, kao i sa disfunkcijom jetre. [12] Distonija se često javlja i kao klinički znak u sklopu drugih bolesti, kao što je Parkinsonova bolest, ili kao neželjeni efekat primene antagonista dopaminskih receptora, koji se često koriste za lečenje psihijatrijskih bolesti (Slika 7). [13] Značaj topografije i distribucije distonije u predviđanju potencijalne etiologije prikazan je na Slici 8.

Slika 6 – Fenotip kompleksne distonije

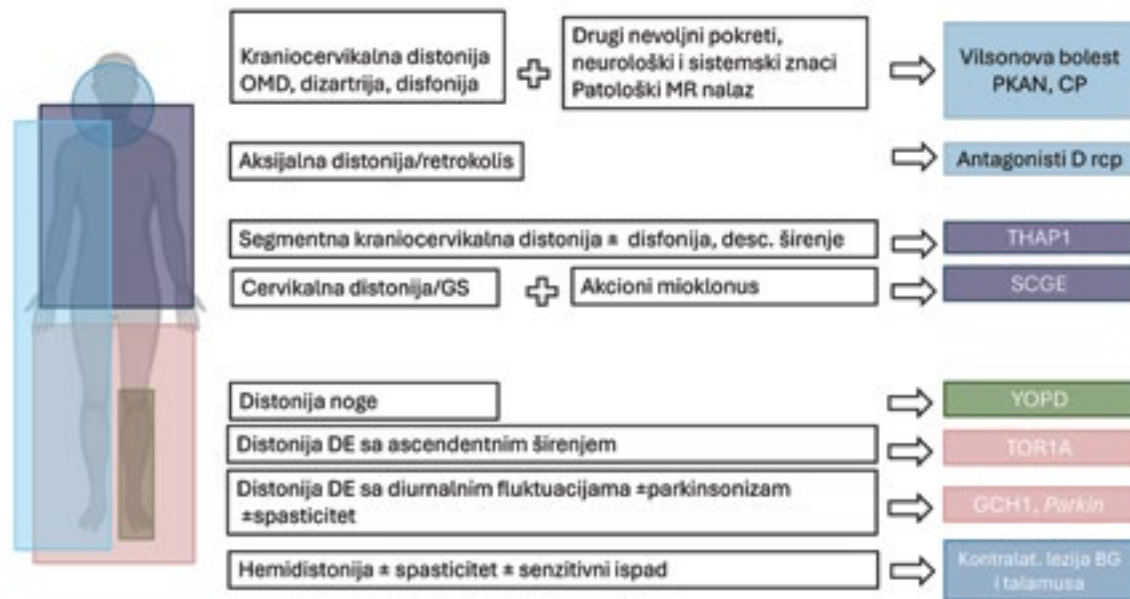


a) neurodegeneracija udružena sa pantotenat kinazom (PKAN); b) znak „eye of the tiger“ na MR

Slika 7 – Tardivna distonija (retrokolis)



Slika 8 – Distribucija distonije sugerše etiologiju



OMD – oromandibularna distonija; PKAN – neurodegeneracija udružena sa pantotenat-kinazom; CP – cerebralna paraliza, GS – grafospazam; YOPD – Parkinsonova bolest ranog početka (*young onset Parkinson's disease*).

Etiologija (Osa II)

Druga osa klasifikacije distonije zasniva se na etiologiji bolesti. Šematski prikaz ove klasifikacije nalazi se na Slici 2. Iako je naše razumevanje etiologije distonije evoluiralo tokom vremena, većina formi distonije još uvek nema etiološko objašnjenje. Klasifikacija distonije zasnovana na etiologiji moraće da se stalno prilagođava novim kliničkim, genetičkim i informacijama iz bazičnih nauka. Termin „primarna“, koji je ranije korišćen ili se još uvek koristi kao etiološka kategorija za genetski potvrđene izolovane distonije bez drugih patoloških nalaza [6], više se ne preporučuje. [3]

Patološki nalazi CNS

S obzirom na svoju heterogenost i širok spektar kliničkog ispoljavanja, koji uključuje i degenerativne i (verovatno) nedegenerativne poremećaje, distonija nema jedinstven anatomske zapis. Postoje dokazi da u

izolovanoj distoniji nema očigledne makroskopske degeneracije ili nepravilnosti u mozgu. [14] Ovo se razlikuje od oblika distonije sa neurodegenerativnim obrascem, kao što je DYT/PARK-TAF1 (*Lubag syndrome*). [15] S druge strane, neuroimidžing studije identifikovale su suptilnije promene, poput razlika u debljini korteksa i volumenu sive mase u kortikalnim regionima, bazalnim ganglijama, talamusu, hipokampusu i amigdali kod fokalne distonije [16], kao i u suptalamusnoj oblasti moždanog stabla kod miokloničke distonije. [17] Pored toga, verifikovane su neuronske inkluzije u jedrima moždanog stabla kod pacijenata sa DYT-TOR1A [18], što ukazuje na abnormalnosti na ćelijskom nivou. Ovi nalazi zahtevaju dodatne potvrde. Takođe, potrebna su istraživanja cerebelarne disfunkcije u distoniji, na koja upućuje gubitak Purkinjeovih ćelija i edem aksona u cerebelumu pacijenata sa cervikalnom distonijom. [19]

Sa daljim istraživanjima koja bi mogla identifikovati specifične ćelijske promene, terminologija patoloških promena moraće da bude prilagođena u budućim klasifikacijama. Ipak, identifikacija degeneracije, bilo da je makroskopska, mikroskopska ili na molekularnom nivou, pruža dragocenu pomoć za razlikovanje različitih oblika distonije sa aspekta patoloških abnormalnosti. Danas znamo da postoji podgrupa obolelih od distonije kod kojih je prisutna degeneracija sa progresivnim abnormalnostima, na primer, gubitkom neurona. Druga podgrupa ima statične lezije, bilo neprogresivne anomalije ili stečene lezije, dok u trećoj podgrupi nema dokaza o degeneraciji ili strukturnim lezijama. [3]

Nasledne distonije

Nasledni oblici distonije zahtevaju potvrđeno genetsko poreklo i mogu se dodatno podeliti u više grupa prema obrascu nasleđivanja. [20,21]

Autozomno dominantno: nekoliko oblika, kao što su DYT-TOR1A, DYT/PARK-GCH1, DYT-THAP1, DYT-SGCE i DYT/PARK-ATP1A3, spadaju u kategoriju autozomno dominantno naslednih distonija.

Autozomno recesivno: ova podgrupa uključuje oblike kao što su DYT-ATP7B, poznata i kao Vilsonova bolest, NBIA/DYT-PANK2 ili neurodegeneracija udružena sa pantotenat kinazom (PKAN), i NBIA/DYT/PARK-PLA2G6 ili neurodegeneracija udružena sa PLA2G6 (PLAN). Takođe, mnogi metabolički poremećaji mogu se naći u ovoj kategoriji.

X-vezano recesivno: ova podgrupa uključuje poremećaje kao što su DYT/PARK-TAF1, DYT/CHOR-HPRT ili Leš-Najanov sindrom (*Lesch-Nyhan syndrome*) i DYT-TIMM8A, poznat i kao Mor-Tranebjargov sindrom (*Mohr-Tranebjærg syndrome*).

Mitohondrijalno: nasledni oblici sa mutacijama u mitohondrijalnom genomu uključuju, na primer, Lijev sindrom (*Leigh syn-*

drome) ili DYT-mt-ND6 (Leberova optička atrofija i distonija).

Važno je napomenuti da se veliki deo recesivnih oblika (autozomnih i X-vezanih), kao i mitohondrijalnih oblika, klasifikuju kao kompleksne forme distonije, dok su sve izolovane distonije sa poznatom genetskom uzročnošću nasledne po autozomno dominantnom obrascu. [1,9]

Stečeni uzroci distonije

Do sada je prepoznato nekoliko uzročnih faktora distonije. Korisna kategorizacija prikazana je u sledećoj listi [1,3]:

Perinatalna povreda mozga: distonična cerebralna paraliza, distonija sa odloženim početkom;

Infekcija/zapaljenje: virusni encefalitis, *encephalitis lethargica*, subakutni sklerozirajući panencefalitis, HIV infekcija, autoimuni uzroci, ostali (tuberkuloza, sifilis, itd.);

Lekovi: neuroleptici (blokatori dopaminskih receptora), levodopa i dopaminski agonisti, antikonvulzivi i blokatori kalcijumskih kanala;

Toksični uzroci: mangan, kobalt, ugljen-disulfid, cijanid, metanol, disulfiram i 3-nitropropionska kiselina;

Vaskularni uzroci: ishemija, hemoragija i arteriovenske malformacije (uključujući aneurizme);

Neoplastični uzroci: tumor mozga i paraneoplastični encefalitis;

Povreda mozga: povreda glave, operacija mozga (uključujući stereotaktičke ablacije) i povrede izazvane električnom strujom;

Funkcionalni uzroci.

Distonija nepoznatog uzroka

Distonija sa nepoznatim uzrokom može se dalje podeliti na sporadične i porodične forme. U slučaju porodičnih formi, pretpostavlja se da postoji potencijalni genetski uzročni faktor. Sa otkrićem novih gena po-



vezanih sa distonijom, kao što su GNAL, ANO3, KCTD17 i KMT2B, ovi podtipovi se sada mogu svrstati u grupu naslednih formi distonije. [20,22]

Implementacija nove klasifikacije u kliničkoj praksi – kako definisati distoničke sindrome?

Klinička evaluacija pacijenta sa distonijom prolazi kroz nekoliko koraka. Prvi korak podrazumeva prepoznavanje forme distonije (da li se radi o izolovanoj ili kombinovanoj/ kompleksnoj formi bolesti), uz dalje sagle-

davanje ključnih kliničkih karakteristika, što nam pomaže u poslednjem koraku – razmatranju etiologije, tj. definisanju eventualnog patološkog supstrata u CNS ili genetske osnove distonije ili stečenog uzroka distonije. [23] Kako se broj distoničkih sindroma i prepoznatih različitih uzroka (dominantno genetičkih) stalno povećava, dijagnostički postupak postaje pravi izazov. Definisanje distoničkog sindroma zahteva integrisanje kliničkih karakteristika (tj. fenotipa), neuroimidžinga, laboratorijskih i neurofizioloških nalaza (Tabela 2). [21]

Tabela 2 – Distonički sindromi prema kliničkim karakteristikama i etiologiji

SINDROM IZOLOVANE DISTONIJE	
Distonija ± tremor	Genetički uzroci (AD): DYT-TOR1A, DYT-THAP1, DYT-GNAL, DYT-ANO3, DYT-CIZ, DYT-TUBB4A1
	Stečeni uzroci: tardivna distonija
	Idiopatska forma: fokalna distonija (gornja i donja kranijalna, cervikalna, grafospazam, spazmodična distonija, distonija muzičara)
SINDROM KOMBINOVANE DISTONIJE	
Distonija ± tremor + Parkinsonizam/mioklonus/horeja	Genetički uzroci: (AD): DYT- GCH1, DYT-SCGE, DYT/PARK-ATP1A3 (AR): Parkin, DJ-1, PINK, PRKRA (X-vezano): DYT/PARK-TAF (Lubag)
	Stečeni uzroci: Parkinsonova bolest ranog početka (distonija noge), atipični parkinsonizmi (apraksija otvaranja kapaka, „alien limb“)
SINDROM KOMPLEKSNE DISTONIJE	
Distonija ± tremor + Parkinsonizam/mioklonus/horeja + Drugi neurološki i/ili sistemski znaci	Genetički uzroci: DYT-ATP7B (Wilsonova bolest)), DYT/NBIA (PANK2, PLA2G6), DYT/PARK- NPC, DYT/CHOR-SL2A1 (Glut1), DYT/CHOR-HPRT (Leš-Najanov sindrom (Lesch-Nyhan syndrome)); organske acidurije, AD i AR ataksije, mitohondrijalna oboljenja, leukodistrofije, DYT-mt-ND6 (Leberova optička atrofija i distonija)
	Stečeni uzroci: perinatalno oštećenje mozga (cerebralna paraliza), infekcije, postinfektivna stanja, autoimuna oboljenja, metabolički poremećaji, vaskularna oboljenja, trauma, intoksikacija

Najznačajnija konceptualna promena aktuelne klasifikacije je u prepoznavanju činjenice da različiti klinički sindromi ne moraju striktno podrazumevati različitu etiologiju, već da su moguća fenotipska i etiološka preklapanja, što je od posebne važnosti za genetski determinisana oboljenja (fenotip-sko-genotipska preklapanja). [24]

Dijagnostički proces kod pacijenta sa distonijom [21]

Definisanje fenomenologije nevoljnog pokreta

1. Da li je prisutni nevoljni pokret distonija?
2. Da li je distonija izolovana ili kombinovana/kompleksna?

Definisanje distoničkog sindroma

1. Prisustvo dodatnih hipo (parkinsonizam) ili hiperkinetskih (mioklonus, horeja) poremećaja pokreta
2. Koji je dominantan poremećaj pokreta
3. Prisustvo dodatnih neuroloških znakova (kognitivno oštećenje, ataksija, spasticitet, polineuropatija, oštećenje vida i sluha, epilepsija itd.)
4. Kakav je tok bolesti (uzrast na početku, redosled javljanja neuroloških simptoma, stepen progresije itd.)
5. Da li su prisutni sistemski znaci (organo-megalija, katarakta itd.)
6. Kakav je nalaz neuroimidžinga
7. Kakvi su osnovni laboratorijski nalazi ili specifični testovi (npr. metabolički skrining urina, analiza likvora, neurofiziologija itd.)

Definisanje etiološke diferencijalne dijagnoze na osnovu:

1. Distoničkog sindroma
2. Specifičnih testova (npr. genetičke analize, biopsije tkiva itd.)

Zaključak

Trenutne klasifikacije kombinuju najvažnija zapažanja do sada napravljena u vezi sa distonijom. Ipak, nisu svi podaci uključeni ili čak identifikovani. Jedan od ključnih aspekata je stalno prilagođavanje svake klasifikacione šeme najnovijim saznanjima. [1] Klinička kategorizacija može dovesti do bolje definisanog genetskog testiranja, dok specifična dijagnoza može pomoći u određivanju obrasca progresije i boljoj predikciji odgovora na terapiju, kao što su duboka stimulacija mozga, dopaminergički lekovi i sl. [25] Dakle, odgovor na terapiju može predstavljati još jedan aspekt klasifikacije.

S druge strane, predlaže se nova klasifikacija distonije koja bi bila zasnovana na molekularnim mehanizmima gena, a ne na kliničkoj prezentaciji. Zanimljivo je da, iako molekularni uzrok patogeneze može da varira između različitih podtipova distonije, jasno je da postoji konvergencija na ćelijskom i anatomskom nivou. Različiti molekularni defekti na kraju dovode do abnormalne aktivnosti strijatalnih ili cerebelarnih neurona, ometajući moždane krugove uključene u kontrolu pokreta. U kontekstu personalizovane medicine, klasifikacija bazirana na molekularnim putevima može značajnije doprineti kategorizaciji distonija u biološki smislene podtipove. [20,22]

Primeri opisa fenotipa i etiologije korišćenjem klasifikacije distonije:

Primer 1: Izolovana distonija sa početkom u adolescenciji, generalizovane distribucije, perzistentnog obrasca i progresivnog toka (descendentno širenje distonije), bez strukturnog oštećenja mozga i sa poznatim AD načinom nasleđivanja – DYT-THAP1.

Primer 2: Izolovana fokalna distonija vrata, adultnog početka, perzistentnog obrasca i statičkog toka, nepoznatog uzroka, sporadičnog javljanja – cervikalna distonija.

Primer 3: Kombinovana generalizovana distonija sa zahvatanjem donjih ekstremiteta, sa početkom u dečjem uzrastu, udružena sa parkinsonizmom, fluktuirajućeg obrasca i progresivnog toka, bez strukturnog oštećenja mozga i sa poznatim AD načinom nasleđivanja – DYT-GCH1 (dopa responzivna distonija).

Literatura

1. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Apr;128(4):395–404.
2. Denny-Brown D. Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movement. Part II. *Lancet*. 1960;2(7161):1155–62.
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863–73.
4. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorders society task force. *Mov Disord*. 2016;31(4):436–57.
5. Jinnah HA. Medical and Surgical Treatments for Dystonia. *Neurol Clin*. 2020;38(2):325–348.
6. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:1–10.
7. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord*. 2011;26(6):947–57.
8. Herzog R, Weissbach A, Bäumer T, Münchau A. Complex dystonias: an update on diagnosis and care. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(4):431–445.
9. Lohmann K, Klein C. Update on the Genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(3):26.
10. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, Pena Pereira MA, de Oliveira DS, Macruz et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:596.11.
11. Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, Baione V, Concolato C, Belvisi D, Fabbrini G, Defazio G BA. Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *J Neurol*. 2019;216(11):2780–2785.
12. Czlönkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21.
13. Mulroy E, Balint B BK. Tardive syndromes. *Pr Neurol*. 2022;20(5):368–76.
14. Paudel R, Hardy J, Revesz T, Holton JL HH. Review: genetics and neuropathology of primary pure dystonia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(6):520–34.
15. Hanssen H, Prasuhn J, Heldmann M, Diesta CC, Domingo A, Göttlich M, Blood AJ, Rosales RL, Jamora RDG, Münte TF,

Klein C BN. Imaging gradual neurodegeneration in a basal ganglia model disease. *Ann Neurol*. 2019;86(4):517–26.

16. Tomić A, Agosta F, Sarasso E, Svetel M, Kresojević N, Fontana A, Canu E, Petrović I, Kostić VS FM. Brain Structural Changes in Focal Dystonia — What About Task Specificity? A Multimodal MRI Study. *Mov Disord*. 2021;36(1):196–205.

17. van der Meer JN, Beukers RJ, van der Salm SM, Caan MW, Tijssen MA. White matter abnormalities in gene-positive myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2012;27(13):1666–72.

18. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, Jengelly TA, Jnobaptiste R, Shashidharan P, Perl DP, Pasik P. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):540–7.

19. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience*. 2014;260:23–35.

20. Juan I, Sarmiento K, Mencacci NE. Genetic Dystonias: Update on classification and new genetic discoveries. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;(21):8.

21. Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K VM. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Mov Disord*. 2014;28(7):889–98.

22. Thomsen M, Lange LM, Zech M. Genetics and pathogenesis of dystonia. 2024;99–131.

23. Jinnah HA AA. The new classification system for the dystonias: Why was it needed and how was it developed? *Mov Disord Clin Pr*. 2014;(1(4)):280–4.

24. Fung VSC. Bringing order to the twists and turns of dystonia. *Mov Disord Clin Pr*. 2019;6:346–7.

25. Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Da Prat G, de Koning TJ, et al. GEIPDMDSF on RMD. Treatable inherited rare movement disorder. *Mov Disord*. 2019;33(1):21–35.

KAKO SE LEČI?

Lečenje asimptomatske karotidne stenozе

Autori: Milija Mijajlović ^{1,2}, Mirjana Ždraljević ^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Moždani udar je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta, a ateroskleroza karotidne arterije ostaje jedan od glavnih lečivih uzroka moždanog udara. Iako najveći broj pacijenata sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije (AKAS) najčešće ima relativno mali rizik od budućeg moždanog udara, većinu kompletiranih moždanih udara nastalih na terenu AKAS je teško predvideti. Stoga, identifikacija, redovno praćenje i odgovarajući tretman pacijenata sa AKAS ostaju suštinski deo ukupne strategije prevencije moždanog udara. Dijagnoza karotidne bolesti najčešće se postavlja karotidnom dupleks sonografijom, a po potrebi i dodatnim snimanjima karotidnog lumena i samih plakova korišćenjem naprednijih imidžing tehnika, da bi se obezbedile dodatne anatomske informacije i stratifikovao rizik od nastanka moždanog udara. Svi pacijenti sa dokumentovanim stenookluzivnom karotidnom bolešću treba da dobiju optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT) koja podrazumeva primenu odgovarajuće antiagregacione terapije, statina ili drugih lekova za snižavanje lipida u krvi, kao i adekvatnu kontrolu vaskularnih faktora rizika. Selektovani pacijenti sa AKAS sa povećanim rizikom od budućeg moždanog udara na osnovu stepena stenozе i drugih neuroimi-

džing ili karakteristika povezanih sa samim pacijentom mogu biti kandidati za revaskularizaciju (karotidnom endarterektomijom, stentingom ili transkarotidnom arterijskom revaskularizacijom).

Ključne reči: asimptomatski, stenoza karotidne arterije, stentiranje karotidne arterije; karotidna endarterektomija, optimalna medikamentozna terapija

Uvod

Suženje zajedničke ili unutrašnje karotidne arterije usled ateroskleroze predstavlja stenozu karotidne arterije. Stenoza je asimptomatska ako difuzno ponderisana magnetna rezonanca (DWI-MRI) ne otkrije akutnu ili subakutnu, klinički nemu ishemiju ili ukoliko pacijenti nemaju simptome i znake retinalne (*amaurosis fugax*) ili moždane ishemije u poslednjih šest meseci. [1] AKAS pogađa oko 7% žena i više od 12% muškaraca starijih od 70 godina. [2] Oko 30% svih moždanih udara nastaje zbog karotidne tromboembolije (ekstra- ili intrakranijalne). [1–3] AKAS nosi rizik za ipsilateralni moždani udar koji je manji od 1% godišnje sa manje od 50% stenozе i 1–5% godišnje ukoliko je stepen karotidne stenozе veći od 50%. [3]

Klinička slika simptomatske karotidne stenozе uključuje tranzitorne ishemijske atake (TIA)/ishemijske moždane udare ili ishemijsku retinu, tako da tipične manifestacije ekstrakranijalne karotidne stenozе uključuju *amaurosis fugax* (prolazno bezbolno slepilo na jednom oku, unilateralno sa karotidnom stenozom), hemiparezu/hemiplegiju, jednostrane senzitivne poremećaje, afaziju i ređe dizatriju. Važno je napomenuti da razvoj simptoma i težina stenozе nisu nužno direktno povezani, zbog kolateralne cirkulacije iz kontralateralne karotidne arterije i iz vertebrobazilarnog sliva. [1–3]



Cilj lečenja AKAS je prevencija pojave gore opisanih simptoma retinalne i/ili moždane ishemije, a zbog optimizovanja medikamentozne primarne i sekundarne prevencije arterioskleroze, ohrabrujuće je da je rizik od moždanog udara povezan sa karotidnom stenozom opao tokom poslednjih godina. Time se istovremeno i značajno smanjuje rizik od tzv. vaskularne smrti bilo kog vaskularnog uzroka. [1–3]

Dijagnoza

Početni koraci u proceni pacijenta sa potencijalnom AKAS su adekvatna anamneza i fizikalni pregled. Karotidna stenozna, koronarna stenookluzivna bolest i okluzivna bolest perifernih arterija dele slične vaskularne faktore rizika kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, gojaznost, pušenje i povišeni nivoi lipida u krvi, ali mogu uključivati i starost i pol pacijenta. Zato je preporučena procena karotidne cirkulacije kod pacijenata koji na terenu vaskularnih faktora rizika već imaju potvrđenu aterosklerozu u nekom drugom arterijskom slivu (koronarnom, perifernom arterijskom). Početni korak može biti auskultacija karotidnih arterija, mada karotidni šum često i ne mora nužno da ukazuje na karotidnu stenozu i obrnuto, odsustvo karotidnog šuma ne isključuje karotidnu stenozu, te se savetuju naprednije dijagnostičke procedure. [1–4]

Karotidna kolor dupleks sonografija (CDS) može adekvatno da kvantifikuje stepen stenozе, što je jedan od najvažnijih faktora u određivanju rizika povezanih sa karotidnom stenozom. [4] Heterogeni plakovi su hipoehogeni na CDS (često jako bogati lipidima ili sa hemoragijom u plaku), potencijalno su nestabilni i povezani sa značajno većim rizikom od moždane ili retinalne ishemije. [5] Pacijenti sa progresivno rastućom karotidnom stenozom (porast dijametra stenozе za najmanje 20% tokom pe-

rioda praćenja od godinu dana) su u najvećem riziku od ishemijskog događaja u cerebralnoj, koronarnoj ali i perifernoj arterijskoj cirkulaciji. Transkranijalna dopler ultrasonografija (TCD) se može koristiti kao zlatni standard za identifikaciju prisustva cerebralnih mikroembolijskih signala (MES). Pacijenti sa detektovanim MES imaju najmanje 5–6 puta veću verovatnoću da dožive ipsilateralni TIA i/ili moždani udar. [6]

Histološke analize karotidnih plakova i studije magnetne rezonance (MR) visoke rezolucije su pokazale da su prisustvo karotidnih plakova bogatih lipidima, centralna nekroza plaka, prisustvo tanke ili rupturirane fibrozne kapice ili krvarenje u plaku povezani sa značajno povećanim cerebrovaskularnim rizikom. [7, 8]

U poređenju sa CDS, MR angiografija (MRA) i CT angiografija (CTA) mogu ponuditi bolju definiciju anatomije, nekada i morfologije plaka, što je od pomoći u planiranju opcija lečenja, posebno ako se razmatra revaskularizacija, dok digitalna suptrakciona angiografija više nije rutinski indikovana, osim u posebnim slučajevima (npr. kada postoji značajno neslaganje u prethodnim nalazima drugih neuroimaging metoda). Kada je nejasno na konvencionalnim snimanjima da li pacijent sa AKAS treba da se podvrgne intervenciji ili da ostane na OMT, može se razmotriti upotreba jednofotonske emisije kompjuterizovane tomografije (SPECT) sa primenom acetazolamida radi objektivne procene moždane vazomotorne reaktivnosti (VMR), koja je važan prediktor pojave moždane ishemije (snižena VMR nosi do deset puta povećan rizik za razvoj moždane ishemije u AKAS). [7–9] Adekvatan pandan gorenavedenoj skupoj metodi za procenu VMR može biti TCD test „zadržavanja daha“ (*breath holding*), na osnovu kojeg se indirektno procenjuje VMR

izračunavanjem indeksa zadržavanja daha (*breath-holding index*) pre i nakon perioda apneje od 30 sekundi. [7–9]

Važno je istaći da se ne preporučuje univerzalni skrining na prisustvo karotidne stenozе. [9] Glavni razlog je taj što bi previše ljudi niskog rizika bilo podvrgnuto nepotrebnim i eventualno štetnim intervencijama. Skrining je razuman za osobe sa prisutnim vaskularnim faktorima rizika (posebno kod onih koji imaju dva i više vaskularnih faktora rizika). Postoje jasne preporuke za ponovnu procenu pacijenata sa poznatom karotidnom stenozom svakih šest do 12 meseci.

Terapijske opcije AKAS uključuju: samo OMT, karotidnu endarterektomiju (KEA) ili karotidni stenting (KAS) uz istovremenu OMT.

Optimalna medikamentozna terapija (OMT)

Godišnja stopa moždanog udara povezana sa AKAS se značajno smanjila, posebno zbog poboljšanja medikamentozne terapije u poslednjih 20 godina. Istraživanja su pokazala da je desetogodišnji rizik od moždanog udara kod pacijenata sa AKAS koji su bili podvrgnuti KEA bio 10,8% u poređenju sa 16,9% kod onih koji su lečeni OMT. [10, 11] Abot je još 2009. predložila OMT kao najbolju opciju za većinu pacijenata sa AKAS, zbog visokih troškova hirurške intervencije i često neprihvatljivo visoke stope perioperativnih komplikacija. [12] Svakako se ističe da postoji podgrupa pacijenata sa AKAS kod kojih je rizik za razvoj moždane ishemije povećan i koji su kandidati za revaskularizacione tehnike, međutim, i ovi pacijenti moraju biti sve vreme na OMT.

Trenutna OMT za stenozu karotidne arterije podrazumeva kombinovanu terapiju odgovarajućim antitrombocitnim-antiagregacionim lekovima, antihipertenzivima, antidijabetičkim agensima i hipolipemicima, zajedno sa prestankom pušenja. [12–14]

Agresivno lečenje vaskularnih faktora rizika može značajno smanjiti kardio- i cerebrovaskularne događaje kod pacijenata sa karotidnom stenozom. Neophodno je da krvni pritisak bude ispod 130/85 mm Hg, za dijabetičare ispod 130/80 mm Hg. Zatim, preporučljivo je održavati lipoprotein niske gustine (LDL) – vrednost holesterola manju od 2,59 mmol/L, nivo triglicerida manji od 1,69 mmol/L i povećati nivo HDL više od 1,03 mmol/L primenom statina, a po potrebi, uz konsultaciju sa endokrinologom, i drugih hipolipemika (fibrata, ezetimiba ili inhibitora proprotein konvertaze *subtilisin/kexin* tip 9-PSCK9). Tretman statinima smanjuje rizik od moždanog udara za približno 30%, a svako smanjenje LDL od 10% smanjuje rizik od moždanog udara za oko 15%. [13] Najvažniji efekat statina je stabilizacija plaka, verovatno rastvaranjem kristala holesterola, antiinflamatornim efektom, smanjenjem stepena neovaskularizacije, redukcijom rizika za krvarenje u plaku i stabilizacijom fibrozne kapice plaka. [14]

Neophodna je adekvatna glikoregulacija (preporučene su vrednosti HbA1c <7%), prestanak pušenja, redovna fizička aktivnost (najmanje 30 minuta fizičke aktivnosti bar 3 puta nedeljno) i redukcija gojaznosti (preporučeni BMI je ispod 25kg/m²). [13–15]

Antiagregaciona terapija smanjuje incidenciju moždanog udara za 25% i preporučuje se svim pacijentima sa AKAS. [15] Većina dokaza podržava upotrebu aspirina u rasponu od 75 do 325 mg dnevno za prevenciju vaskularnih događaja kod ovih pa-



cijenata. Niske do srednje doze aspirina (100–325 mg dnevno) su superiornije u odnosu na veće doze (> 350 mg dnevno) u prevenciji rekurentnih vaskularnih događaja kod pacijenata koji su podvrgnuti KEA. U slučaju alergije na aspirin ili rezistencije može se preporučiti klopidogetrel 75 mg dnevno, a u retkim situacijama kada je pacijent alergičan ili rezistentan i na klopidogetrel, preporučuje se dipiridamol dva puta 200 mg dnevno.

Dvojna antiagregaciona terapija se ne preporučuje rutinski u lečenju AKAS, kao ni kombinacija antiagregacione i bilo koje antikoagulantne terapije. [15]

Za pacijente sa AKAS podvrgnutim karotidnom stentiranjem, preporučuje se kombinovana antiagregaciona terapija aspirinom (75–325 mg dnevno) i klopidogetrelom (75 mg dnevno). Klopidogetrel (75 mg dnevno) treba započeti najmanje tri dana pre stentiranja ili kao pojedinačna udarna (*loading*) doza od 300 mg, koja se daje u hitnim slučajevima. Aspirin i klopidogetrel treba nastaviti najmanje četiri nedelje nakon stentiranja i zatim antiagregacionu monoterapiju treba nastaviti doživotno. [16–18]

Kratkotrajni tretmani dvojnog antiagregacionom terapijom aspirin+dipiridamol (25+200 mg) u fiksnoj kombinaciji dva puta dnevno ili aspirin+klopidogetrel su podjednako efikasni u smanjenju MES na TCD-u kod pacijenata sa $\geq 50\%$ (a)simptomatskom karotidnom stenozom i preporučuju se u ograničenom vremenskom periodu dok se MES ne izgube na TCD-u. [16–18]

OMT je korisna za dugoročnu povoljnu prognozu ovih pacijenata nezavisno od prisustva AKAS, pošto je njeno prisustvo prediktor vaskularnih bolesti u drugim delovima arterijske, ali i venske cirkulacije. [17]

Karotidna endarterektomija (KEA) i karotidni stenting (KAS)

KEA znači uklanjanje plaka sa krvnih sudova i smanjenje rizika od moždanog udara kod pacijenata poboljšanjem cerebralne perfuzije i predložena je ranih 1950-ih. Preporuke za hirurško lečenje AKAS su i dalje kontroverzne, ali se generalno navodi da operacija može biti korisna verovatno samo za pacijente sa očekivanim životnim vekom od najmanje 5 godina. Postoje podaci koji sugerišu da je u slučaju hirurških metoda petogodišnji rizik od moždanog udara bio 5–6%, u poređenju sa 11% kod konzervativnog lečenja primenom OMT, mada treba spomenuti i perioperativni rizik koji i u najboljim centrima iznosi do 3%. [15–17]

Rezultati prvih randomizovanih kontrolisanih studija (ACAS i ACTS-1) koje su poređale primenu OMT i KEA za perioperativni i petogodišnji rizik od moždanog udara ili smrtnog ishoda kod pacijenata sa AKAS su uspostavile KEA kao zlatni standard u lečenju AKAS. [18–19] Spor oko KEA i KAS u lečenju AKAS su podržali rezultati još tri randomizovane kontrolisane studije (SAPPHIRE, CREST-1 i ACT-1), a analiza udruženih podataka ovih studija je pokazala da ove dve metode imaju sličan zbirni ishod u perioperativnom periodu. Međutim, značajno je istaći da dizajn i uključujući kriterijumi ovih studija nisu bili u potpunosti identični. CREST-1 i ACT-1 studije su uključile pacijente sa AKAS većom od 70% koje su pratili od pet do deset godina, dok je u SAPPHIRE studiji granica za uključivanje pacijenata sa AKAS iznosila više od 80%. Ova striktnija granica je potencijalno napravila pristranost ka težim slučajevima, usled čega su rezultati pokazali bolji efekat KAS u poređenju sa ostalim studijama u kojima je KEA bila preferencijalni metod tokom trogodišnjeg perioda praćenja. [20–23]

Tokom poslednje dve decenije OMT i re-vaskularizacioni tretman su se razvijali različitim tempom, usled čega rezultati najnovijih randomizovanih kontrolisanih studija sugerišu da OMT doseže efekte re-vaskularizacionih metoda u lečenju AKAS. Kejhani i saradnici su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika između KEA i OMT u petogodišnjem riziku od moždanog udara, kao ni mortalitetu. Ista grupa istraživača je pokazala da ne postoji razlika između KAS i OMT u lečenju AKAS tokom petogodišnjeg praćenja u grupi starijih muškaraca. [24,25] Rezultati najnovije SPACE 2 studije sprovedene na grupi pacijenata sa umerenom do teškom AKAS su pokazali da ni kombinovana primena KEA i OMT, kao ni KAS i OMT nisu superiorniji u odnosu na samo OMT u pogledu rizika od bilo kog moždanog udara i smrtnog ishoda unutar 30 dana, kao i ipsilateralnog moždanog udara tokom petogodišnjeg perioda praćenja. [26]

U aktuelnoj kliničkoj primeni je nekoliko vodiča za lečenje AKAS koji preporučuju hirurško lečenje (KEA ili KAS) samo u jasno definisanim situacijama:

Vodič Evropske organizacije za moždani udar (European Stroke Organisation – ESO) [27]

- Kod pacijenata sa $\geq 60\%$ AKAS za koje se smatra da imaju povećan rizik od moždanog udara samo uz OMT, preporučuje se KEA (kvalitet dokaza: umeren; jačina preporuke: jaka za KEA). Ova preporuka je nezavisna od pola i težine karotidne stenozе.

- Kod pacijenata sa AKAS, ne preporučuje se KAS kao rutinska alternativa samoj OMT (kvalitet dokaza: veoma nizak; jačina preporuke: slaba protiv KAS).

- Kod pacijenata sa AKAS kod kojih se re-vaskularizacija smatra odgovarajućom, predlaže se KEA kao trenutni tretman izbora (kvalitet dokaza: umeren; jačina preporuke: slaba za KEA).

Mišljenja eksperata koji su učestvovali u pisanju ESO vodiča

- Odabranim pacijentima starijim od 75 godina sa $\geq 60\%$ AKAS i očekivanim životnim vekom od najmanje pet godina, za koje se smatra da imaju povećan rizik od moždanog udara samo uz OMT, predlaže se KEA nakon pažljivog razmatranja rizika i koristi na sastanku multidisciplinarnog tima.

- Kod pacijenata sa AKAS kod kojih se re-vaskularizacija smatra odgovarajućom i koji su manje pogodni za operaciju, može se predložiti KAS. Preporučuje se pažljivo razmatranje rizika i koristi od intervencije na sastanku multidisciplinarnog tima.

- Nezavisno procenjeni rizik od perioperativnog moždanog udara ili smrti nakon KEA ili KAS zbog AKAS treba da bude što je moguće niži, idealno ispod 2%.

Uporedni prikaz vodiča Evropskog društva za vaskularnu hirurgiju (European Society for Vascular Surgery – ESVS) [28] i Udruženja za vaskularnu hirurgiju (Society for Vascular Surgery – SVS) [29]

Ključna razlika između ESVS i SVS smernica je u ulozi invazivnog/proceduralnog tretmana (KEA/KAS) za lečenje pacijenata sa AKAS.

Prema SVS vodiču, KEA + OMT se snažno preporučuje u odnosu na samo OMT kod pacijenata sa niskim hirurškim rizikom sa $> 70\%$ AKAS za dugoročnu prevenciju moždanog udara i smrti (nivo preporuke: jak; kvalitet dokaza: umeren).



Nasuprot tome, ESVS smernice su identifikovale specifične kliničke i imidžing karakteristike koje su povezane sa povećanim rizikom od kasnog ipsilateralnog moždanog udara kod pacijenata sa AKAS stepena stenoze 50–99% (npr. nemi ipsilateralni moždani udar na CT/MR, progresija stenoze, velika površina plaka, velika jukstaluminalna crna površina na kompjuterizovanoj analizi plaka, ehoulucencija plaka, krvarenje u plaku na MR, oštećena cerebrovaskularna rezerva/vazomotornareaktivnost, spontana embolizacija na TCD monitoringu i drugo).

Slično ranijim preporukama ESVS iz 2017. godine, smernice ESVS iz 2022. godine preporučuju da se kod pacijenata sa „prosečnim hirurškim rizikom” sa 60–99% AKAS i jednom ili više imidžing ili kliničkih karakteristika koje mogu biti povezane sa povećanim rizikom od kasnog moždanog udara, KEA (Klasa IIa; nivo dokaza: B) i KAS (Klasa IIb; nivo dokaza: B) mogu uzeti u obzir pod uslovom da je očekivani životni vek pacijenta duži od pet godina i tridesetodnevne stope moždanog udara/smrtnosti su $\leq 3\%$.

Drugim rečima, ESVS preporuke usvajaju konzervativniji (ili selektivniji) pristup za invazivno lečenje pacijenata sa AKAS od SVS smernica. [28–30]

Lečenje AKAS u specifičnim kliničkim situacijama [28–30]

- Kod pacijenata sa teškom (70–99%) bilateralnom AKAS ili teškom AKAS i kontralateralnom okluzijom, predlaže se sprovođenje karotidne revaskularizacije (prednost se daje KEA) pre ili istovremeno sa koronarnim bajpas graftom (*coronary artery bypass grafting* – CABG) (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: C – nizak).

- Za pacijente sa koronarnom bolešću koji zahtevaju CABG, a koji imaju unilateralnu

AKAS 70–99%, ne preporučuje se sinhrona karotidna intervencija za prevenciju postoperativnog moždanog udara (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: C – nizak).

- Kod pacijenata kojima je potrebna karotidna revaskularizacija, pre ili istovremeno sa CABG, predlaže se da se odluka o načinu revaskularizacije (KEA ili KAS) odredi vremenom procedure, potrebom za antikoagulantnom ili antitrombocitnom terapijom, anatomijom pacijenta i karakteristikama pacijenta (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: B – umeren).

- Za pacijente sa 70–99% AKAS, karotidne intervencije se ne preporučuju za prevenciju kognitivnog oštećenja, osim ako se ne dokaže jasna uzročna povezanost između teške AKAS i kognitivnog pada (nivo preporuke: veoma slab; kvalitet dokaza: B – umeren).

- Za pacijente sa asimptomatskim izolovanim koilingom ili kinkingom karotidne arterije hirurška korekcija nije preporučena (nivo preporuke: veoma slab; kvalitet dokaza: C – nizak).

- Za pacijente lečene KEA sa asimptomatskom karotidnom restenozom od 70–99%, može se razmotriti ponovna intervencija nakon detaljne evaluacije od strane multidisciplinarnog tima (nivo preporuke: jak; kvalitet dokaza: A – visok).

- Za pacijente lečene KAS koji razviju asimptomatsku karotidnu restenozu $>70\%$, preporučuje se samo OMT (nivo preporuke: veoma jak; kvalitet dokaza: A – visok).

- Za pacijente sa AKAS koji su podvrgnuti nekardijalnoj hirurgiji, rutinsko snimanje karotida se ne preporučuje (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: B – umeren).

- Za pacijente sa AKAS 50–99% koji su podvrgnuti velikim nekardiohirurškim operacijama ne preporučuje se prekid terapije statinima pre operacije. Prestanak anti-trombocitne terapije treba da se individualizovano zasniva na proceni tromboembolijskih i hemoragijskih rizika (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: B – umeren).

- Za pacijente sa AKAS 50–99% koji se podvrgavaju velikoj nekardijalnoj hirurškoj intervenciji profilaktička KEA ili KAS se ne preporučuju (nivo preporuke: slab; kvalitet dokaza: B – umeren).

Zaključak

Optimalna medikamentozna terapija je neophodna za sve pacijente sa AKAS, bez obzira da li će im na kraju biti ponuđena revaskularizacija. Specifične podgrupe pacijenata sa visokim rizikom od moždanog udara uprkos OMT treba multidisciplinarno razmotriti za neku od procedura revaskularizacije karotida. To su pacijenti sa visokostepenom AKAS, detektovanim prisustvom MES na TCD-u, prisustvom ehoulucenčnih plakova na CDS-u, nemim infarktima mozga, smanjenom cerebrovaskularnom rezervom, ulceracijom karotidnog plaka i krvarenjem u plaku. Lečenje pacijenata sa AKAS treba da bude individualizovano, uzimajući u obzir lične preferencije i potrebe pacijenata, komorbiditete, kliničke i imidžing karakteristike AKAS, kao i kulturne, etničke i društvene faktore.

Literatura

1. Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2021; 50(11):821–825.
2. Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, Lancaster E, Faruqi RM, Kuang HC, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention. *JAMA.* 2022; 327(20):1974–1982.
3. Zétola VF, Rundek T. Carotid artery stenosis: to infinity and beyond. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022; 80(4):327–338.
4. Harish KB, Speranza G, Rockman CB, Sadek M, Jacobowitz GR, Garg K, et al. Natural history of internal carotid artery stenosis progression. *J Vasc Surg.* 2024; 79(2):297–304.
5. Fernández-Alvarez V, Linares-Sánchez M, Suárez C, López F, Guntinas-Lichius O, Mäkitie AA, et al. Novel Imaging-Based Biomarkers for Identifying Carotid Plaque Vulnerability. *Biomolecules.* 2023; 13(8):1236.
6. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Rehill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010:663–671.
7. Pierro A, Modugno P, Iezzi R, Cilla S. Challenges and Pitfalls in CT-Angiography Evaluation of Carotid Bulb Stenosis: Is It Time for a Reappraisal? *Life (Basel).* 2022; 12(11):1678.
8. Salem MK, Sayers RD, Bown MJ, West K, Moore D, Robinson TG, et al. Features of unstable carotid plaque during and after the hyperacute period following TIA/stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45(2):114–20.
9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140(11):e596–e646.
10. Turan TN, Voeks JH, Chimowitz MI, Roldan A, LeMatty T, Haley W, et al. Rationale, design, and implementation of intensive risk factor treatment in the CREST2 trial. *Stroke.* 2020; 51:2960–2971.
11. Abbott AL. Extra-Cranial Carotid Artery Stenosis: An Objective Analysis of the Available Evidence. *Front Neurol.* 2022; 13:739999.
12. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 40, 2009:e573–e583.
13. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Veith FJ, Spence JD. Definition of Best Medical Treatment in Asymptomatic and Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Angiology.* 2016; 67(5):411–9.
14. Paraskevas KI, Veith FJ, Eckstein HH, Ricco JB, Mikhailidis DP. Cholesterol, carotid artery disease and stroke: what the vascular specialist needs to know *Ann Transl Med.* 2020; 8(19):1265.
15. Constância Oliveira V, Oliveira P, Silva E, Nunes C, Silva M, Baldaia L, Antunes L, Vale Pereira R, Fonseca M. Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Myth or Reality? *Ann Vasc Surg.* 2023; 96:125–131.
16. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; (3): CD001458.
17. Goessens BMB, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 38, 2007:1470–1475.

18. Walker MD. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of the American Medical Association* 1995;273:1421–1428.
19. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
20. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1572–1579.
21. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 2010;363(1):11–23.
22. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 2016;374:1011–1020.
23. Moresoli P, Habib B, Reynier P, Secrest MH, Eisenberg MJ, Filion KB. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2150–2157.
24. Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt KJ, Austin PC, Madden E, Herbert PL, et al. Comparative effectiveness of carotid endarterectomy vs initial medical therapy in patients with asymptomatic carotid stenosis. *JAMA Neurology* 2020;77(9):1110–1121.
25. Keyhani S, Cheng EM, Hoggatt K, Austin PC, Madden E, Herbert PL, et al. Comparative effectiveness of carotid stenting to medical therapy among patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2022;53(4):1157–1166.
26. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, et al (SPACE-2 Investigators). Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2022;21(10):877–878.
27. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, de Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021; 6(2):I–XLVII.
28. Naylor AR, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023; 65:7–111.
29. AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, Darling RC 3rd, Duncan AA, Forbes TL, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg*. 2022; 75(1S):4S–22S.
30. Paraskevas KI, Brown MM, Lal BK, Myrcha P, Lyden SP, Schneider PA, et al. Recent advances and controversial issues in the optimal management of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2024; 79(3):695–703.

REPETITORIJUM

Uloga optičke koherentne tomografije u multiploj sklerozi

Autori: Aleksandar Pantović^{1,3}, Katarina Pasovski^{2,3}, Evica Dinčić^{1,3}

1 Klinika za neurologiju VMA, Beograd

2 Klinika za oftalmologiju VMA, Beograd

3 Medicinski fakultet VMA Univerziteta odbrane u Beogradu

Uvod

Optička koherentna tomografija (*optical coherence tomography* – OCT) je neinvazivna i visokosenzitivna tehnologija snimanja strukture mrežnjače. Uvidom u dinamiku i karakteristike promena na mrežnjači, metoda doprinosi razumevanju patofiziologije multiple skleroze (MS) i drugih demijelinizacionih i neurodegenerativnih bolesti. [1] Gubitak sloja retinalnih nervnih vlakana i debljine sloja ganglijskih ćelija koreliraju sa kliničkim i parakliničkim parametrima kao što su vizuelna funkcija, onesposobljenost i nalaz na magnetnoj rezonanci. OCT se pokazala veoma korisnom metodom za istraživanje i praćenje progresije bolesti, predviđanje progresije onesposobljenosti i oštećenja vida kod obolelih od multiple skleroze. [2–4] Skorašnjom revizijom, prema do sada prezentovanom od strane prof. Montalbana na ECTRIMS 2024. godine, afekcija optičkog nerva uvrštena je u dijagnostičke kriterijume za MS. Ovom revizijom oštećenje optičkog nerva, pored kliničke slike, nalaza na magnetnoj rezonanci i vizuelnih evociranih potencijala, će biti moguće proceniti i nalazom na OCT. Razlike u lokalizaciji i intenzitetu promena detektovanih OCT treba da omoguće mesto ove metode i u diferencijalnoj dijagnozi između MS i drugih autoimunih bolesti centralnog

nervnog sistema koje se klinički ispoljavaju promenama na optičkom nervu.

Multiplu sklerozu karakteriše inflamacijom posredovana demijelinizacija i degeneracija aksona. Vizuelni simptomi su česti, a optički neuritis (ON) je početni simptom kod 20% pacijenata sa MS. Netačna dijagnoza ON doseže 60% u periodu kada se simptomi prvi put ispolje i prijave [5,6], a greške u prikupljanju i interpretaciji kliničkih karakteristika sa protokom vremena su najčešći razlog za pogrešnu dijagnozu. [5] Za definitivnu dijagnozu ON potrebna je potvrda parakliničkim testovima. [7] Ipak, treba imati na umu da ne postoji patognomoničan nalaz na bilo kom od testova i da se nalazi preklapaju između različitih etiologija. [8] Dakle, celishodna procena koja podrazumeva detaljnu istoriju i kliničko ispitivanje kako bi se povećala specifičnost parakliničkih testova neophodna je da bi se definisala optička neuropatija koja je posledica MS. [8,9] Trebalo bi pomenuti da je ON takođe česta manifestacija drugih inflamatorno-demijelinizacionih bolesti poput neuromijelitis optika spektra bolesti (NMOSD), bolesti povezane sa antitelima prema mijelin oligodendrocitnom glikoproteinu (MOGAD), sistemskih bolesti vezivnog tkiva i sarkoidoze.

Oboleli od MS, koji nisu imali subjektivno iskustvo ON, sa velikom verovatnoćom će imati promene na vidnom putu. Postmortem studije pokazuju da je to slučaj za 90% pacijenata bez obzira na istoriju ON. [10]

Početak vidnog puta čine ganglijske ćelije retine, njihova tela nalaze se u ganglijskom sloju retine (*ganglion cell layer* – GCL). Aksoni ganglijskih ćelija formiraju sloj nervnih vlakana retine (*retinal nerve fibre layer* – RNFL), ova vlakna su bez mijelina sve dok ne napuste oko. Aksoni ganglijskih ćelija

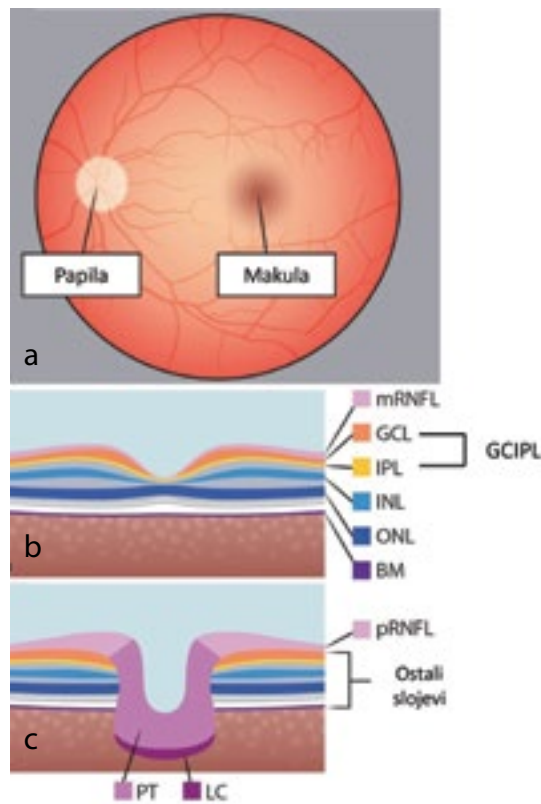
formiraju optički nerv, koji preko optičkog kanala putuje do optičke hijazme, gde se nazalna vlakna ukrštaju, a većina vlakana zatim pruža do interneurona u lateralnom genikulativnom jedru. Peripapilarni retinalni sloj nervnih vlakana (*peripapillary retinal nerve fibre layer* – pRNFL) i GCL su malog promera, ali se mogu izmeriti pomoću OCT tehnologije, koja koristi svetlosni snop blizak infracrvenom za kreiranje slike mrežnjače. Ovaj princip je neinvazivan, brz i jednostavan za upotrebu. Štaviše, slike dobijene putem OCT tehnologije su veoma visoke rezolucije i sa visokim procentom ponovljivosti. Procena RNFL i GCL korišćenjem OCT nam posredno omogućava da procenimo stepen degeneracije aksona i neurona u centralnom nervnom sistemu. Brojna istraživanja su pokazala da su i RNFL i GCL statistički značajno manjeg promera – „istanjeni” kod pacijenata sa MS, i sa (MSON) i bez (MS-NON) klinički ispoljenog ON. [11,12] U ovom preglednom repetitorijumu razmatramo mogućnosti ovog principa i njegovu korist u proučavanju, praćenju, lečenju i diferencijalnoj dijagnozi. Vaskularne promene se sve više prepoznaju kao važan faktor u patofiziologiji neuroinflamatornih bolesti, posebno kod MS. Relativno nova tehnologija, optička koherentna tomografija sa angiografijom (*optical coherence tomography angiography* – OCTA) daje informacije o vaskulaturi mrežnjače i sudovnjače na neinvazivan način. OCTA kvantifikuje oštećenje mrežnjače merenjem vaskularne gustine, za razliku od strukturalne atrofije, kako to čini OCT. [13]

Optička koherentna tomografija (OCT)

Prvi OCT uređaji su koristili tehnologiju vremenskog domena, koja je mogla da meri debljinu RNFL. Kao takav, ovaj sloj je bio u žiži većine istraživanja. Međutim, sa pojavom OCT tehnologije spektralnog dome-

na, došlo je do mogućnosti procene drugih slojeva retine, kao što je sloj ganglijskih ćelija. Većina aktuelnih algoritama segmentacije ne može precizno da meri debljinu GCL samu po sebi, već umesto toga meri debljinu kompozitnog ganglionarnog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja (*ganglion cell-inner plexiform layer* – GCIPL). Drugi slojevi retine kao što su fotoreceptorski

Slika 1 – Konzistentna terminologija slojeva retine



a) Zadnji segment oka sa makulom i papilom; b) OCT makule; c) OCT peripapilarnog regiona. OCT – optička koherentna tomografija; mRNFL – makularni sloj retinalnih vlakana; GCL – sloj ganglijskih ćelija; IPL – unutrašnji pleksiformni sloj; INL – unutrašnji nuklearni sloj; ONL – spoljašnji nuklearni sloj; BM – Bruhova membrana; pRNFL – peripapilarni sloj retinalnih vlakana; PT – prelaminarno tkivo; LC – lamina cribrosa. Adaptirano prema: Aytulun A. et al., 2022 [14].

sloj i spoljašnji nuklearni sloj takođe su bili predmet istraživanja u poslednjih nekoliko godina. Preporučuje se konzistentna terminologija slojeva retine (Slika 1). [14]

Patofiziološki uvidi

OCT se može koristiti za merenje slojeva mrežnjače u kojim se nalaze neuronska tela i nemijelinizovana aksonska vlakna, a zbog ovih mogućnosti i kao model za proučavanje neurodegeneracije koja je posledica autoimunog mehanizma demijelinizacije. Visok stepen ponovljivosti i neinvazivni karakter čini OCT posebno pogodnom za istraživačke svrhe.

Patološki mehanizam smanjenja debljine pRNFL i GCIPL kod pacijenata sa MS sa i bez prethodnog ON nije u potpunosti jasan. Kod pacijenata sa prethodnim ON, najverovatnije objašnjenje je gubitak aksona usled retrogradne degeneracije nakon ON. Međutim, kod pacijenata sa MS koji nisu imali klinički ON, a koji pokazuju gubitak RNFL i GCIPL [12], predloženo je nekoliko različitih mehanizama. Jedno od objašnjenja ukazuje da je gubitak debljine GCIPL i RNFL uzrokovan retrogradnom degeneracijom nakon blagog, supkliničkog ON. Postoje i pretpostavke da bi promene mogle biti uzrokovane primarnom degeneracijom GCIPL neurona zbog prirodnog toka demijelinizacije kod MS. Trećim objašnjenjem bi lezije u optičkoj radijaciji putem transsinaptičke degeneracije mogle dovesti do gubitka ganglijskih ćelija mrežnjače i njihovih aksona. U radu, Putenparampil i saradnici [15] su otkrili inverznu korelaciju između debljine temporalne pRNFL i broja lezija bele mase ipsilateralne optičke radijacije kod pacijenata sa MSON. Štaviše, primetili su inverznu korelaciju između nazalnog RNFL i lezija bele mase kontralateralne optičke radijacije i za gornji i za donji nazalni kvadrant.

Pored prethodno navednih veza između OCT promena na optičkom nervu i moždanim strukturama, pronađena je i povezanost između serumskih markera neurodegeneracije i OCT parametara. Naime, nivoi lakog lanca neurofilamenta (*serum neurofilament light chain* – sNfL) i teškog lanca (*heavy chain* – NfH) u serumu su u obrnutoj korelaciji sa promerom spoljnog pleksiformnog sloja i pRNFL. Podgrupa pacijenata sa sekundarno progresivnom MS (SPMS) pokazala je više nivoa NfH i manju debljinu pRNFL u poređenju sa relapsnom MS (RMS). [16] Pored toga, smanjeni nivoi amiloida β u cerebralnoj kičmenoj tečnosti kao faktor rizika za lošiji klinički ishod kod pacijenata sa MS povezani su sa smanjenom debljinom RNFL. [17]

Dijagnostički značaj i diferencijalna dijagnoza

Promene na GCIPL i pRNFL, u zavisnosti od faze inflamatornog procesa na optičkom nervu, odražavaju edem ili neurodegeneraciju. Navedene promene nisu specifične za MS i dobijeni nalazi se moraju tumačiti u odgovarajućem kontekstu. Postoje brojni istraživački podaci koji ukazuju da vremenski razvoj, težina i distribucija promena u GCIPL i pRNFL mogu biti od pomoći za razlikovanje MS i oboljenja koja se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi.

OCT promene u akutnoj fazi su mera akutnog zapaljenja. Akutno nastale promene na optičkim nervima koje definiše MR razlikuju se kod MS, NMOSD i MOGAD. Izvesna analogija različitih obrazaca postoji i za promene definisane OCT pregledom.

Tokom epizode akutnog ON debljinapRNFL se povećava u poređenju sa nezahvaćenom stranom, ova promena odgovara akutnom edemu mrežnjače. Edem se tokom vremena smanjuje i zaostaje promer

pRNFL, koji je sada manji od početnog i mera je gubitka nervnih vlakana. Istanje-nje pRNFL je vidljivo nakon dva meseca od akutne ON epizode i dalje se nastavlja tokom vremena u poređenju sa okom bez klinički ispoljenog ON. Takođe, pokazano je da akutne promene GCIP nakon prvog meseca od početka ON predviđaju oštrinu vida šest meseci nakon početka epizode. [18] U publikaciji Čena i saradnika poređena je debljina pRNFL u akutnoj fazi ON kod pacijenata sa MS i MOGAD, izračunata je granična vrednost pRNFL (Judenov indeks (*Youden index*)) 118 μm , što je obezbedilo osetljivost od 74% i specifičnost od 82% u korist MOGAD ukoliko su vrednosti iznad granične. [19] Na nedavno održanomECTRIMS 2024. grupa Pakeratan T. i saradnici (*Pakeerathan T. et al*, nepublikovani podaci) pokazala je, koristeći statistički metodologiju ROC (*receiver operating characteristic*) krive, da granična vrednost pRNFL u akutnom ON veća od 110,5 μm ima senzitivnost 64,6% i specifičnost 92,6% za dijagnozu MOGAD u odnosu na NMOSD.

Sa druge strane, OCT promene na optičkom nervu u hroničnoj fazi odnosno dva meseca nakon optičkog neuritisa pokazuju statistički značajno smanjenje debljine GCL. Smanjenje promera ovog sloja meri se i na očima bez prethodno klinički ispoljenog ON, što odražava supklinička strukturna oštećenja. Postoje istraživanja prema kojima promene slojeva retine merenih pomoću OCT na oku bez prethodnog ON mogu biti prediktor za definitivnu dijagnozu MS kod pacijenata koji su imali epizodu ON na jednom oku. Čorić i saradnici [20] su istraživali da li procentualna razlika u atrofiji retinalnih slojeva RNFL i GCIPL između očiju pojedinaca (*inter-eye percentage difference* – IEPD) može biti korisna u razlikovanju pacijenata sa MS od zdravih kontrola. Dijagnostička osetljivost GCIPL IEPD bila je

70%, sa specifičnošću od 97% za razlikovanje jednostranog MSON od zdravih kontrola. IEDP ima potencijal da bude klinički veoma koristan parametar, a upravo zbog merenja relativnog odnosa prevazilaze se problemi sa korišćenjem različitih uređaja, algoritama segmentacije i interindividualne razlike.

Poredeći nalaze na optičkim nervima između MS i MOGAD u hroničnoj fazi, šest meseci nakon epizode ON, grupa Pakeratan i saradnici [21] nalazi da je pRNFL atrofija izražena u svim segmentima kod MOGAD u poređenju sa pretežno temporalnom atrofijom pRNFL u MS. Debljina pRNFL u svim osim u temporalnim segmentima bila je pogodna za razlikovanje MOGAD i MS. Simultani bilateralni ON i kritična atrofija u nazalnim segmentima ($< 58,5 \mu\text{m}$) i temporalnom superiornom segmentu ($< 105,5 \mu\text{m}$) su tri nezavisna prediktora koja se izdvajaju za MOGAD. Slično, kod poremećaja iz neuro-

mijelitis optika spektra (NMOSD), smanjenje debljine GCIPL i RNFL je obično mnogo izraženije i difuzno raspoređeno, za razliku kod obolelih od MS (Slika 2). [22]

Praćenje bolesti i OCT fenotip

Rezultati različitih istraživačkih grupa pokazuju korelaciju između parametara OCT i kliničkih i parakliničkih nalaza obolelih od MS. Ovo sugerise da je OCT koristan alat za praćenje MS kako u kliničkom radu tako i praćenju efekata u kliničkim istraživanjima.

OCT bi mogla biti od pomoći u razlikovanju podtipova MS. Jedna multicentrična studija [2] je procenjivala OCT nalaze na 571 oku pacijenata sa MS bez prethodnog ON. Izmerena je manja debljina RNFL kod pacijenata sa SPMS u poređenju sa RMS. Štaviše, ukupni volumen makule je smanjen u pacijenta sa SPMS i primarno progresivne MS (PPMS) u poređenju sa RMS. Slično tome, Kostelo i saradnici [23] su otkrili značajno

niže debljine RNFL na mrežnjačama očiju bez prethodnih kliničkih znakova ON kod pacijenata sa SPMS u odnosu na RMS i sa RMS u odnosu sa klinički izolovanim sindromom. Sličan trend se mogao otkriti u očima sa prethodnim ON. U grupi MS pacijenata sa i bez prethodnog ON, Saida i saradnici [24] primetili su niže vrednosti GCIPL i RNFL u SPMS u poređenju sa RRMS. Međutim, nakon korekcije za trajanje bolesti, ovo je bilo značajno samo u pogledu GCIPL. Nekoliko istraživača ukazuje na statistički značajnu inverznu korelaciju između trajanja bolesti i debljine GCIPL. [17,18,19]

Onesposobljenost, vid i kognitivni deficit

Podaci o povezanosti retinalne atrofije i funkcionalne onesposobljenosti su oprečni. Nekoliko istraživanja pokazuje značajnu inverznu korelaciju između GCIPL promera i EDSS-a [17,18,20,21,22], dok druge publikacije nisu našle ovu vezu. [30,31] Jedna studija [26] je takođe pokazala vezu između povećane stope GCIPL istanjenja i progresije EDSS-a, što druge nisu uspele da ponove. [3] Promeri GCIPL i pRNFL su takođe povezani sa kognitivnim performansama, prvenstveno u domenima pažnje, izvršnih funkcija i brzine obrade informacija. [32] Za korelaciju između debljine GCIPL i RNFL sa jedne strane i oštine vida sa druge postoje brojni dokazi. [24,33,34] Jedno istraživanje je ukazalo na umerenu, statistički značajnu korelaciju između dishromatsije i debljine GCIPL na očima MS pacijenta bez prethodno ispoljenog ON. [35]

OCT, MR i VEP – komplementaran odnos?

Nedavno revidiranim dijagnostičkim kriterijumima predloženim od straneECTRIMS-ovog komiteta optički put je novouvrštena lokalizacija u proceni diseminacije MS u prostoru. Ovim predlogom je definisano da se metode kao što su MR, VEP i OCT koriste u proceni oštećenja optičkog nerva.

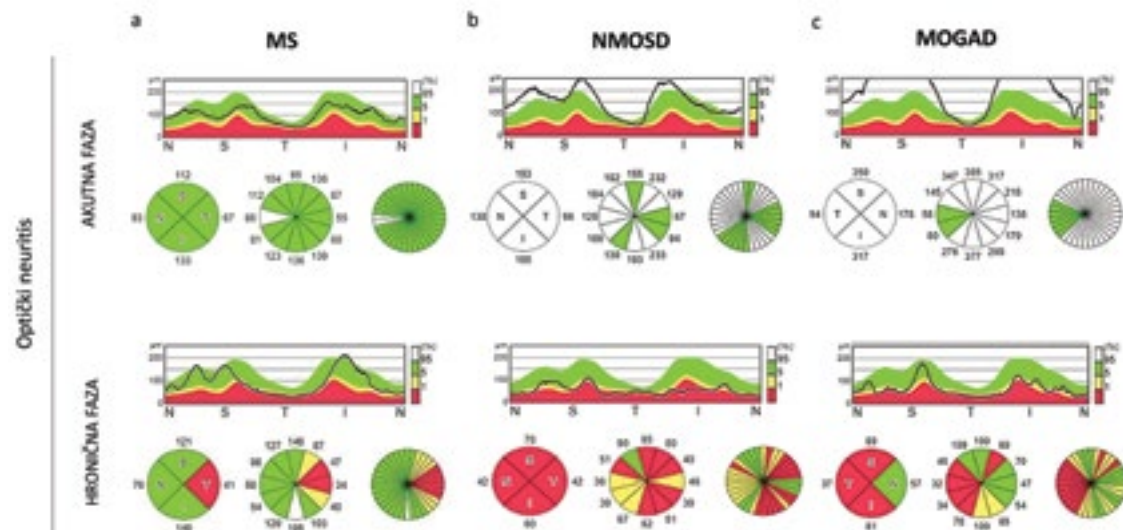
Pored procene optičkog nerva, analiza MR nalaza pokazuje povezanost između debljine RNFL i MR parametara kod obolelih od MS na nekoliko načina. [3,36,37] Štaviše, postoje podaci koji ukazuju na korelaciju između debljine GCIPL i zapremine talamusa [4,38], zapremine parenhima mozga [35], zapremine kortikalne sive mase [3] i broja i zapremine kortikalnih lezija. [38] Pored toga, istraživanja pokazuju povezanost između povećanog smanjenja debljine GCIPL i T2 lezija [26] sa povećanjem zapremine lezija u optičkoj radijaciji [39] i broja i površine lezija koje pojačavaju vezivanje kontrasta. [40,41] Stopa smanjenja promera GCIPL povezana je sa atrofijom bele mase, kortikalne sive mase, talamusa, moždanog stabla i celog mozga. [41] Na MS očima bez prethodno ispoljenog ON pronađena je korelacija između debljine GCIPL i zapremine sive materije [39], zapremine bele mase [39,42], zapremine nukleusa kaudatusa [29] i volumena mozga. [33]

Povezanost sa neurofiziološkim nalazima je nađena u istraživanju koje pokazuje inverznu korelaciju između debljine GCIPL sa latencom multifokalnog VEP na očima pacijenata sa MS bez prethodnog ON. [4] Slično, Bebehani i saradnici [43] primetili su značajne inverzne korelacije između prosečne debljine RNFL i GCL i latence VEP celokupnog polja kod pacijenata sa RMS.

Uloga OCT u prognozi bolesti

OCT parametri se mogu koristiti za predviđanje progresije motorne onesposobljenosti i vizuelne funkcije kod pacijenata sa MS i CIS. Istraživanje Beštea i saradnika [44] pokazuje da je debljina RNFL ispod 88 μm nezavisno povezana sa trostruko povećanim rizikom od progresije EDSS i 2,7 puta povećanim rizikom od kognitivnog deficita u naredne tri godine. Druga grupa istraživača [45] primećuje da osnovna de-

Slika 2 – OCT kvantifikovan nalaz promera pRNFL u akutnoj i hroničnoj fazi optičkog neuritisa



a) Multipla skleroza; b) NMOSD; c) MOGAD.

OCT – optička koherentna tomografija; pRNFL – peripapilarni sloj nervnih vlakana; NMOSD – neuromijelitis optika spektra bolesti; MOGAD – mijelin oligodendrocitni protein antitelom posredovana bolest.



bljina RNFL u MS-NON očima od $\leq 87 \mu\text{m}$ približno udvostručuje rizik od pogoršanja invaliditeta tokom druge i treće godine merenja. Pokazano je da pacijenti sa MS i niskim GCIPL vrednostima imaju 6,4 puta povećan rizik od pogoršanja invaliditeta u naredne tri godine. [46] Nekoliko istraživanja je otkrilo korelaciju između OCT merenja i vizuelne funkcije nakon akutnog ON u odnosu na MS i CIS. Gabilondo i saradnici [18] su pokazali da smanjenje dijametra GCIPL od $\geq 4,5 \text{ mm}$ od početne vrednosti nakon mesec dana predviđa loš oporavak na testu 2,5% oštine vida sa niskim kontrastom (*low-contrast visual acuity* – LCVA), a nakon šest meseci na testu 1,25% LCVA. Rezultati su pokazali visoku osetljivost i specifičnost. Takođe, smanjenje debljine GCIPL od $\geq 7 \text{ mm}$ od početne vrednosti nakon mesec dana bilo je loš prognostički znak za oporavak u nalazu vidnog polja i kolornog vida nakon šest meseci. [47]

OCT i terapija

Kako su OCT parametri u korelaciji sa ustanovljenim markerima ishoda za MS kao što su onesposobljenost ili stopa relapsa, oni su i od sve većeg značaja za klinička ispitivanja lekova. Terapija koja modifikuje bolest sa poznatim efektom na vizuelni put je fingolimod. Ovaj prvoodobreni S1P modulator je poznat po tome što izaziva makularni edem, stoga upotreba ovog leka zahteva redovne oftalmološke preglede. Učestalost makularnog edema u kliničkoj praksi je oko 1%, sa dobrim ishodom nakon prestanka uzimanja leka. [48] Štaviše, fingolimod blago povećava ukupni volumen makule u populaciji MS pacijenata. [49] Iz grupe visokoefektivnih terapija koje modifikuju bolest, natalizumab je pokazao značajan uticaj na smanjenje degeneracije pRNFL u poređenju sa prvom terapijskom linijom. [50] Alemtuzumab je pokazao stabilne RNFL i GCIPL parametre, dokazujući

određeni neuroprotektivni efekat. Rituksimab je pokazao povećanu stopu atrofije GCIPL tokom prvih 12 meseci lečenja, ali je u nastavku praćenja stopa atrofije smanjena. [51,52] OCT je postao od veće važnosti kao dodatni marker ishoda za moguće neuroprotektivne ili remijelinizirajuće terapije. Interesantni će biti rezultati OCT parametara za imunorekonstitutivne modalitete terapije i procena njihovog protektivnog uticaja. Od supstanci koje su pokazale izvestan stepen protekcije izdvajaju se ibudilast i 4-aminopiridin. Pacijenti koji su dobijali ibudilast su imali manji stepen smanjenja zapremine makule i moždane atrofije, a kod pacijenata na 4-aminopiridinu primećen je manji stepen atrofije makularnog RNFL. [53,54]

OCT sa angiografijom

OCTA omogućava merenje gustine kapilarne mreže na mrežnjači i protok krvi do kapilarnog nivoa. Ova metoda je potpuno neinvazivna, za razliku od konvencionalne angiografije. Ponovljeni skenovi iste lokacije detektuju signale koje reflektuju eritrociti u krvnim sudovima mrežnjače i sudovnjače. [13] OCTA meri vaskularne promene kapilarnih spletova – površnog, središnjeg i dubokog. Površni kapilarni splet nalazi se unutar sloja ganglijskih ćelija, središnji između unutrašnjeg pleksiformnog i unutrašnjeg nuklearnog sloja i duboki između unutrašnjeg nuklearnog i spoljašnjeg pleksiformnog sloja. [55] Takođe, OCTA može da izmeri površinu sa i bez perfuzije (*flow i non-flow area*), gustinu kapilara i avaskularne zone u foveolama. [56] Praćenjem promena krvnih sudova retine pacijenata sa MS izmereno je smanjenje gustine u poređenju sa kontrolama, kao i inverzna korelacija gustine krvnih sudova i EDSS skora. [57] Drugo istraživanje [58] koristilo je OCTA za merenje indeksa protoka kroz optički nerv, brzinu protoka i gustinu krv-

nih sudova u kapilarnim mrežama retine. Pokazano je smanjenje indeksa protoka kroz optički nerv kod pacijenata sa MS sa i bez prethodnog ON, u odnosu na zdrave kontrole. Smanjenje protoka kroz optički nerv kod pacijenata sa MS bilo je posebno izraženo kod onih sa prethodnim ON. Nije pronađena korelacija između indeksa protoka kroz optički nerv i strukturnih parametara kao što su RNFL i sloj ganglijskih ćelija. U nedavno objavljenoj publikaciji identifikovan je gubitak krvnih sudova male veličine (prečnika $< 10 \mu\text{m}$) u površinskom vaskularnom spletu na očima, bez obzira na njihovu istoriju ON. Ova promena je bila povezana sa dužinom trajanja bolesti i stepenom onesposobljenosti od MS i nezavisna je od gubitka ganglijskih ćelija retine. Nasuprot tome, uočeno smanjenje krvnih sudova srednje veličine (prečnik $10\text{--}20 \mu\text{m}$) bilo je specifično za oči sa istorijom ON i bilo je usko povezano sa atrofijom ganglijskih ćelija. [59]

OCTA se izgleda može koristiti za identifikaciju razlika u vaskulaturi obolelih od MS i srodnih bolesti. Za bolje razumevanje značaja ovih promena i potencijalnu upotrebljivost kao prognostičkog ili dijagnostičkog markera potrebni su nam novi istraživački podaci.

Zaključak

Optička koherentna tomografija je doprinela boljem uvidu u patofiziologiju MS. Gubitak debljine pRNFL i GCIPL korelira sa kliničkim i parakliničkim parametrima kao što su onesposobljenost, vizuelna funkcija, biomarkeri i magnetna rezonanca. Neke studije pokazuju da OCT parametri mogu biti u stanju da predvide progresiju onesposobljenosti i vizuelnu funkciju kod obolelih od MS. Ova tehnologija pruža brz, lak i relativno jeftin način za dijagnozu, praćenje i predviđanje progresije MS. Biće zanim-

ljivo videti kako će OCT angiografija doprineti razumevanju degenerativnih procesa na zadnjem segmentu oka.

Literatura

1. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner C V., Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain: a journal of neurology*. 2011 Feb;134(Pt 2):518–33.
2. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Kaser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Multiple sclerosis international*. 2012;2012:1–10.
3. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical Coherence Tomography Reflects Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: A Four-Year Study. *Annals of neurology*. 2015 Nov 1;78(5):801.
4. Sriram P, Wang C, Yiannikas C, Garrick R, Barnett M, Parratt J, et al. Relationship between optical coherence tomography and electrophysiology of the visual pathway in non-optic neuritis eyes of multiple sclerosis patients. *PLoS one*. 2014 Aug 28;9(8).
5. Stunkel L, Kung NH, Wilson B, McClelland CM, Van Stavern GP. Incidence and Causes of Overdiagnosis of Optic Neuritis. *JAMA Ophthalmology*. 2018 Jan 1;136(1):76.
6. Horwitz H, Friis T, Modvig S, Roed H, Tsakiri A, Laursen B, et al. Differential diagnoses to MS: Experiences from an optic neuritis clinic. *Journal of Neurology*. 2014 Jan 25;261(1):98–105.
7. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, Alroughani R, Alshowaier D, Alvarenga R, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet Neurology*. 2022 Dec 1;21(12):1120–34.
8. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biouesse V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *The Lancet Neurology*. 2023 Jan 1;22(1):89–100.
9. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *The Lancet Neurology*. 2014 Jan 1;13(1):83–99.
10. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. 1976;26(6 Pt 2):26–8.
11. Petzold A, Balcer L, Calabresi PA, Costello F, Frohman T, Frohman E, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2017 Oct 1;16(10):797–812.
12. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017 Sep 1;264(9):1837–53.
13. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengli G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*. 2018 May 1;64:1–55.
14. Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, Balcer LJ, Balk L, Barboni P, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology*. 2021 Jul 13;97(2):68–79.
15. Puthenparampil M, Federle L, Poggiali D, Mian S, Signori A, Pilotto E, et al. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis. *PLoS one*. 2017 Aug 1;12(8).

16. Uzunköprü C, Yüceyar N, Güven Yılmaz S, Afrashi F, Ekmekçi Ö, Taşkıran D. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Correlates with Serum and Cerebrospinal Fluid Neurofilament Levels and is Associated with Current Disability in Multiple Sclerosis. *Noro psikiyatri arsivi*. 2021;58(1):34–40.
17. Pietroboni AM, Carandini T, Dell'Arti L, Bovis F, Colombi A, De Riz MA, et al. Evidence of retinal anterograde neurodegeneration in the very early stages of multiple sclerosis: a longitudinal OCT study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020 Nov 1;41(11):3175–83.
18. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Annals of Neurology*. 2015 Mar 1;77(3):517–28.
19. Chen JJ, Sotirchos ES, Henderson AD, Vasileiou ES, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022 Feb 1;58.
20. Coric D, Balk LJ, Uitdehaag BMJ, Petzold A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography inter-eye percentage difference for optic neuritis in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2017 Dec 1;24(12):1479–84.
21. Pakeerathan T, Havla J, Schwake C, Salmen A, Ringelstein M, Aktas O, et al. Rapid differentiation of MOGAD and MS after a single optic neuritis. *Journal of Neurology*. 2024 Sep 9;1–10.
22. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Banwell B, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Feb 6;21(6):678–88.
23. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Journal of the neurological sciences*. 2009 Jun 15;281(1–2):74–9.
24. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(12):1449–63.
25. González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell-Inner Plexiform and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measures by Cirrus and Spectralis Optical Coherence Tomography in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *BioMed Research International*. 2014 Sep 14;2014.
26. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013 Jan 1;80(1):47.
27. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014 Feb;121(2):573–9.
28. Outteryck O, Majed BILAL, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Pêphir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015 Dec 1;21(14):1781–93.
29. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Retinal axonal and neuronal measures in multiple sclerosis reflect global CNS pathology. *JAMA neurology*. 2013 Jan;70(1):34.
30. Álvarez-Cermeño JC, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, De La Maza SS, Villar LM, Rebolledo G. Intrathecal lipid-specific oligoclonal IgM synthesis associates with retinal axonal loss in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2016 Jan 15;360:41–4.
31. Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, Keser N, Dietlein T, Lappas A, et al. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(10):1422–9.
32. Dreyer-Alster S, Gal A, Achiron A. Optical Coherence Tomography Is Associated With Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2022 Mar 1;42(1):E14–21.
33. Sotirchos ES, Seigo MA, Calabresi PA, Saidha S. Comparison of Point Estimates and Average Thicknesses of Retinal Layers Measured Using Manual Optical Coherence Tomography Segmentation for Quantification of Retinal Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Current eye research*. 2013 Jan;38(1):224.
34. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1250.
35. Lampert EJ, Andorra M, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, Llufríu S, Sepúlveda M, et al. Color vision impairment in multiple sclerosis points to retinal ganglion cell damage. *Journal of neurology*. 2015 Nov 1;262(11):2491–7.
36. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS one*. 2011;6(4).
37. Cilingir V, Batur M, Bulut MD, Milanlioglu A, Yilgor A, Batur A, et al. The association between retinal nerve fiber layer thickness and corpus callosum index in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2017 Jul 1;38(7):1223–32.
38. Petracca M, Cordano C, Cellerino M, Button J, Krieger S, Vancea R, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017 Jan 1;23(1):43–50.
39. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015 Apr 1;86(4):419–24.
40. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013 Jan 1;80(1):47–54.
41. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Annals of neurology*. 2015 Nov 1;78(5):801–13.
42. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(4):443–50.
43. Behbehani R, Ahmed S, Al-Hashel J, Rousseff RT, Alroughani R. Sensitivity of visual evoked potentials and spectral domain optical coherence tomography in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017 Feb 1;12:15–9.
44. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, Amprosi M, Berek K, Ladstätter F, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019 Feb 1;25(2):196–203.
45. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: A cohort study. *The Lancet Neurology*. 2016 May 1;15(6):574–84.
46. Knier B, Leppenietier G, Wetzlmair C, Aly L, Hoshi MM, Pernpeintner V, et al. Association of retinal architecture, intrathecal immunity, and clinical course in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*. 2017 Jul 1;74(7):847–56.
47. Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang JK, Durbin M, Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Multiple Sclerosis*. 2016 Apr 1;22(5):641–8.
48. Goh L, Kirthi V, Silber E, JHMS and, 2020 undefined. Real-world incidence of fingolimod-associated macular oedema. ElsevierLY Goh, V Kirthi, E Silber, JP Harvey, TL Jackson Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2020-Elsevier.
49. Nørgaard T, Andersen C, CHB& C, 2020 undefined. Macular oedema and changes in macular thickness in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. Wiley Online LibraryTL Nørgaard, CU Andersen, C Hilt, CU Andersen Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2020-Wiley Online Library. 2020 Jun 1;126(6):492–7.
50. Jakimovski D, Zivadinov R, Vaughn C, OOJ of the, 2021 undefined. Clinical effects associated with five-year retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. Elsevier.
51. Chan JK, Hernandez Martínez De Lapiscina E, Taylor C, Nguyen AL, Alba-Arbalat S, Devonshire V, et al. Long-Term Stability of Neuroaxonal Structure in Alemtuzumab-Treated Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2020 Mar 1;40(1):37–43.
52. Lambe J, Risher H, Filippatou AG, Murphy OC, Sotirchos ES, Ehrhardt H, et al. Modulation of Retinal Atrophy With Rituximab in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 May 18;96(20):E2525–33.
53. Bermel RA, Fedler JK, Kaiser P, Novalis C, Schneebaum J, Klingner EA, et al. Optical coherence tomography outcomes from SPRINT-MS, a multicenter, randomized, double-blind trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Aug 1;27(9):1384–90.
54. Dietrich M, Koska V, Hecker C, Göttle P, Hilla AM, Heskamp A, et al. Protective effects of 4-aminopyridine in experimental optic neuritis and multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Apr 1;143(4):1127–42.
55. Hwang TS, Miao Z, Bhavsar K, Xinbo Z, Campbell JP, Lin P, et al. Visualization of 3 Distinct Retinal Plexuses by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology*. 2016 Dec 1;134(12):1411–9.
56. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016 Jul 1;57(9):OCT211–23.
57. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2018 Nov 1;24(13):1706–14.
58. Spain RI, Liu L, Zhang X, Jia Y, Tan O, Bourdette D, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *The British journal of ophthalmology*. 2018 Apr 1;102(4):520–4.
59. Wicklein R, Kreitner L, Wild A, Aly L, Rueckert D, Hemmer B, et al. Retinal small vessel pathology is associated with disease burden in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024 Jun 1;30(7):812–9.

TEST

Test provere znanja učesnika XII Škole mladih neurologa (Palić, 4–5. oktobar 2024. godine)

1. Ukoliko pacijent ima problem sa prepoznavanjem lica u odsustvu problema sa procesiranjem ostalih vizuelnih stimulusa, gde se očekuje lezija na učinjenom neuroimidzingu:

- a) gyrus fusiformis
- b) posteriorni okcipitalni korteks
- c) bilateralna parijetalna lezija
- d) gyrus precentralis

2. U Antonovom sindromu očuvan je:

- a) uvid u deficit
- b) desni okcipitalni režanj
- c) prednji vizuelni put
- d) levi okcipitalni režanj

3. Aleksija bez agrafije je diskonekcionni sindrom koji najčešće nastaje:

- a) usled okluzije ACM
- b) usled okluzije desne ACP
- c) usled okluzije leve ACP
- d) usled okluzije a. basilaris

4. Šta od navedenog nije deo Papezovog kruga:

- a) neuroni entorinalnog Korteksa
- b) neuroni CA1 sektora hipokampusa
- c) amigdaloidni kompleks
- d) neuroni globusa pallidusa

5. Kliver-Bjusijev sindrom čine:

- a) perceptivna i receptivna agnozija
- b) hiperoralnost, hiperseksualnost, vizuelna agnozija
- c) kortikalno slepilo, receptivna agnozija i disnomija
- d) agitacija i promene u ritmu uzimanja hrane

6. Ukoliko pacijent nije u mogućnosti da prilikom izvođenja pokreta postavi ekstremitet u odgovarajući položaj, u pitanju je:

- a) ideaciona apraksija
- b) kinetička apraksija
- c) apraksija specifična za zadatak
- d) ideomotorna apraksija

7. Ukoliko pacijent ima intrakranijalnu neoplazmu u prednjoj lobanjskoj jami, kao posledicu intrakranijalne HTA, razviće:

- a) Foster-Kenedijev sindrom
- b) Kliver-Bjusijev sindrom
- c) Antonov sindrom
- d) Balintov sindrom

8. Usled oštećenja fasciculosa arcuatusa, oštećeno je:

- a) razumevanje
- b) fluentnost
- c) prozodija
- d) repeticija

9. Afazije mogu biti (zaokruži netačan odgovor):

- a) fluentne i nefluentne
- b) prednje i zadnje
- c) motorne i senzorne
- d) gornje i donje

10. Od čega zavisi uspeh hirurškog lečenja epilepsije:

- a) preciznog definisanja epileptogene zone
- b) prirode lezije
- c) tehnike resekcije
- d) trajanja epilepsije pre hirurškog lečenja

11. Deo kliničke slike Balintovog sindroma je i optička nespretnost, koja se drugačije zove:

- a) optička ataksija
- b) okulomotorna apraksija
- c) simultagnozija
- d) perceptivna agnozija

12. U kom procentu je inteligencija nasledna:

- a) 50%
- b) 30%
- c) 70%
- d) 100%

13. U kojoj nedelji nakon začeca počinje primarna neurulacija:

- a) četvrta na petu nedelju
- b) deseta na dvanaestu nedelju
- c) druga nedelja
- d) dvadeset i druga nedelja

14. Ukoliko pacijent boluje od Klajn-Levinovog sindroma, veća je verovatnoća:

- a) da se uspava usred dnevne aktivnosti
- b) da ne vidi automobil koji nailazi
- c) da ne može da se orijentiše
- d) da ne može da koristi desnu ruku precizno

15. Lezija desnog donjeg parijetalnog režnja dovodi do:

- a) simultagnozije
- b) Balintovog sindroma
- c) levog hemispacijalnog neglektu
- d) diskalkulije

16. Prediktor ishoda nakon frontalne lobektomije nije/nisu:

- a) inkompletna resekcija
- b) febrilni napadi u anamnezi pacijenta
- c) akutni postoperativni napadi
- d) komorbidni status pacijenta

17. Ukoliko pacijent ne zna kojoj vrsti psa pripada njegov ljubimac, oštećeno je:

- a) semantičko pamćenje
- b) epizodičko pamćenje
- c) kratkoročno pamćenje
- d) verbalno pamćenje

18. Najvišu senzitivnost u cilju lokalizacije napada koristeći SPECT ima:

- a) kasni postiktalni period
- b) interiktalni period
- c) rani postiktalni period
- d) iktalni period

19. Hešlov girus nalazi se u:

- a) posteriornom regionu superiornog temporalnog girusa
- b) inferiornom frontalnom girusu
- c) superiornoj regiji parijetalnog lobusa
- d) regiji insule

20. Semiološka manifestacija u vidu hiperomotornog napada najpre odgovara lokalizaciji u:

- a) temporalnom regionu
- b) okcipitalnom regionu
- c) frontalnom regionu
- d) parijetalnom regionu

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

GRANIČNA OBLAST

Funkcionalna rekonstrukcija kod spastičnih pacijenata

Autori: Ivana Glišović Jovanović^{1,3}, Nema-
nja Jovanović^{2,3}

1 Klinika za ortopedsku hirurgiju i trauma-
tologiju UKCS, Beograd

2 Klinika za neurohirurgiju UKCS, Beograd

3 Medicinski fakultet Univerziteta u Beo-
gradu

Uvod

Spasticitet u sklopu lezije centralnog mo-
tornog neurona značajno remeti senzo-
motoru kontrolu pokreta. Klinički se pre-
zentuje povremenom ili dugotrajnom ne-
voljnom mišićnom aktivnošću.

Klinički zahvaćeni deo ili ekstremitet u celi-
ni trpi izvesne strukturne i funkcionalne pro-
mene. Dolazi do bola, pojave promena na
zglobovima (otok, bol, smanjenje obima
pokretljivosti ili ukočenost), te različitog
spektra mišićnih manifestacija (gubitak
funkcije, zauzimanje neželjenih položaja,
pojava kontraktura i trajnih deformiteta),
kao i do maceracije kože i potencijalnih in-
fekcija. Pacijenti su funkcionalno oštećeni,
te vrlo često nisu u stanju da sami obavlja-
ju čitav niz osnovnih životnih aktivnosti.
Sve navedeno u značajnoj meri remeti bilo
samostalno funkcionisanje pacijenata (npr.
narušavanjem mogućnosti pružanja ruke i
funkcije hvatanja šakom), bilo održavanje
higijene i nege, naročito kod onih koji nisu
u stanju da se sami brinu o sebi, a može biti
značajno poremećen hod ili pasivni trans-
fer bolesnika.

Lečenje treba da počne što je pre moguće.
Ono treba da bude multidisciplinarno, i da

sem neurologa budu uključeni i fizijatri, te-
rapeuti, psihijatri, psiholozi, ali i ortopedski
hirurzi i neurohirurzi.

Sem neoperativnog lečenja (medikamen-
tozno, fizikalna rehabilitacija, psihološka
potpora, primena botulinskog toksina i
nervnih blokova), primenjuje se i operativ-
no lečenje, koje ima za cilj da koriguje pos-
tojeću lošu poziciju ekstremiteta i, ukoliko
je moguće, poboljša funkcionalni status.
Operativno lečenje može biti fokusirano
bilo samo na meka tkiva ili na koštano tki-
vo. Ipak, najčešće se koriste kombinovane
operacije kako mekotkivne, tako i koštane.

Od mekotkivnih treba napomenuti da se
operacije izvode uglavnom **na tetivama:**
tenoliza – oslobađanje tetiva od adhezija;
tenotomija – presecanje tetiva; tenodeza
– ukočenje tetive; elongacija – produženje
tetiva; translokacija – prebacivanje tetive na
drugo mesto (može biti udružena sa pret-
hodnim splintingom – razdvajanjem tetive);
transpozicija – vezivanje tetive za drugu ne-
aktivnu tetivu kako bi nadomestila njenu
funkciju.

Koštane operacije mogu biti usmerene na
promenu dužine same kosti i to njeno pro-
duženje –elongaciju ili skraćanje – abrevi-
jaciju, što se može postići različitim vrstama
korektivnih osteotomija (presecanje kosti i
njena fiksacija u korigovanoj poziciji).

Operacije na zglobovima uglavnom se
sastoje od kombinacije mekotkivnih proce-
dura kao što je artroliza – oslobađanje zglo-
bova presecanjem kapsule ili okolnog me-
kog tkiva, ali mogu podrazumevati i koš-
tane operacije kao što je artrodeza – uko-
čenje zgloba. Kod ovih pacijenata ređe se
koristi artroplastika zgloba ugradnjom en-
doproteza.

Metoda koja se u poslednje vreme izdvaja
kao najaktuelnija podrazumeva **operacije
na perifernim nervima** u vidu neurekto-
mija – presecanja određenih nervnih grana,
parcijalno ili potpuno, bilo da je selektivna
ili hiperselektivna (delimično ili kompletno
odgovarajućih grana, bilo da su motorne ili
senzitivne ili u kombinaciji).

Operativno lečenje: kada, preduslovi, kod koga i koje?

Kada – ukoliko je prošlo bar godinu dana
od početka i kada ne očekujemo neurološki
oporavak, iako su prethodno primenjeni
svi modaliteti neoperativnog lečenja.

Preduslovi – bitno je da postoji odgovara-
jući stepen pasivne pokretljivosti zglobo-
va (najbolje pun opseg pasivnih pokreta),
kako bi se operacijama mogao postići mak-
simalan mogući efekat. Takođe je bitno da
pacijent sarađuje i shvata tip i cilj operacije,
kako bi u očekivanoj meri mogao da učest-
vuje u postoperativnom toku.

Kod koga – Kod svih onih pacijenata kojima
bi korigovanje postojeće pozicije ekstre-
miteta u celini ili njegovog dela u značajnoj
meri poboljšalo bilo funkciju, bilo da bi olak-
šalo ili eliminisalo tegobe ili olakšalo negu
kod nepokretnih pacijenata i sprečilo dalji
razvoj fiksiranih kontraktura i daljih defor-
miteta.

Koji tip – U zavisnosti od preoperativnog
nalaza i procene o željenom cilju same ope-
racije, koriste se različite prethodno nave-
dene metode, samostalno ili u kombinaciji.
Lečenje spasticiteta gornjeg i donjeg eks-
tremiteta nosi određene specifičnosti. Kli-
nički mogu biti zahvaćeni bilo samo GE ili
DE, bilo svi ili samo ekstremiteti određene
strane tela. Lečenje spasticiteta ruke je
kompleksnije s obzirom na samu funkciju
ruke u celini, kao dominantno dinamičke

strukture. Sa druge strane, adekvatno leče-
nje spasticiteta donjeg ekstremiteta zahte-
va očuvanje statike i davanje stabilne pot-
pore telu. U najvećem broju slučajeva samo
operativno lečenje se vrlo često ponavlja i
stalno dopunjava. To se naročito odnosi na
gornji ekstremitet, gde je potrebno sačeka-
ti nekoliko meseci kako bi se video pun efe-
kat prethodne operacije i sačekalo na novo
pozicioniranje distalnih delova ekstremiteta.
Tako se korekcija na ruci uglavnom radi
od ramena nadole, a u regiji same šake se
savetuje da korekcija palca bude poslednja.

Lečenje spasticiteta gornjeg i donjeg eks-
tremiteta nosi određene specifičnosti. Kli-
nički mogu biti zahvaćeni bilo samo gornji
ekstremiteti (GE) ili donji ekstremiteti (DE),
bilo svi ili samo ekstremiteti određene str-
ane tela. Lečenje spasticiteta ruke je kom-
pleksnije s obzirom na samu funkciju ruke
u celini, kao dominantno dinamičke struk-
ture. Sa druge strane, adekvatno lečenje
spasticiteta donjeg ekstremiteta zahteva
očuvanje statike i davanje stabilne potpore
telu. U najvećem broju slučajeva samo ope-
rativno lečenje se vrlo često ponavlja i stal-
no dopunjava. To se naročito odnosi na
gornji ekstremitet, gde je potrebno sačeka-
ti nekoliko meseci kako bi se video pun efe-
kat prethodne operacije i sačekalo novo po-
zicioniranje distalnih delova ekstremiteta.
Tako se korekcija na ruci uglavnom radi od
ramena nadole, a u regiji same šake se sa-
vetuje da se korekcija palca radi poslednja.

Gornji ekstremitet

Funkcionalna pozicija gornjeg ekstremiteta
podrazumeva mogućnost abdukcije rame-
na, fleksije lakta, ekstenzije ručnog zgloba,
palca i prstiju. Najveći broj spastičnih paci-
jenata ima određeni stepen kontraktura u
navedenim zglobovima.

Kontrakture obično rešavamo tenotomijama odgovarajuće mišićne grupe (presecanjem prezategnute muskulature), što u značajnoj meri čak i imedijatno doprinosi povećanju obima pokreta.

Bitna je očuvana voljna fleksija lakta, kako bi se šaka mogla prineti licu. Ukoliko nedostaje, rade se operacije fleksoroplastike lakta, obično transpozicijom odgovarajućih antagonističkih mišićnih grupa. S druge strane, nije poželjna fleksiona kontraktura lakta, koja otežava higijenu i oblačenje samog pacijenta. Nju operativno teško rešavamo, a koriste se uglavnom operacije **tenotomije** i **tenodeza**, kao i **artrolize** i **artrotomije** samog lakta.

Najčešće viđamo fleksionu kontrakturu ručnog zgloba, koja može biti udružena sa spastičnim pokretima prstiju šake. Kod ovakvih pacijenata cilj je da se pozicioniranjem ručnog zgloba u fiziološki položaj, dorzifleksiju od oko 15–30 stepeni, dobije funkcionalno stabilna šaka. Najčešće koristimo **artrodezu**, tj. ukočenje ručnog zgloba uz fiksaciju dorzalno plasiranim pločama. Ovoj operaciji obično prethodi tenotomija ili elongacija tetiva fleksora, a kod veoma izražene rigidnosti ručja nekada i proksimalna karpektomija (uklanjanje kostiju proksimalnog reda karpusa).

Na prstima postoji više različitih tehnika, koje su uglavnom mekotkivne. Na samom kraju se radi korekcija palca, koji kod nekih može ostati zaglavljen u šaci, te je potrebno njegovo novo pozicioniranje, kako bi šaci omogućili rekonstrukciju hvata i, ako je moguće, formiranje pesnice.

Inače, kod najvećeg broja pacijenata, pogotovo onih sa ireparabilnim promenama na perifernim nervima ili kod takvih kliničkih manifestacija, koristimo operacije te-

tivnih transpozicija u cilju funkcionalne rekonstrukcije. Koristimo transfere u cilju vraćanja onih funkcija koje pacijent nema, uz pomoć preraspodele snage antagonističke mišićne grupe, menjajući pravac pružanja tetiva.

Donji ekstremitet

Na donjim ekstremitetima imamo za cilj da olakšamo stajanje i hod pacijenata koji su u stanju za to, postignemo bolju stabilnost i, ukoliko je moguće, preveniramo dalji razvoj fiksiranih deformiteta i kontraktura. Kod nepokretnih pacijenata treba povećati pasivnu pokretljivost i postići samu poziciju tela koja olakšava održavanje stabilnosti u kolicima, ali i samu negu i higijenu pacijenta.

Često viđamo kukove koji su u poziciji unutrašnje rotacije i adukcije, kao posledice hiperaktivnosti aduktorne grupe. Navedeno stanje se relativno lako rešava tenotomijama mišića aduktora kuka. Fleksione kontrakture kolena takođe zahtevaju tenotomije fleksora u poplitealnoj regiji, nekada i elongaciju iliotibijalnog traktusa.

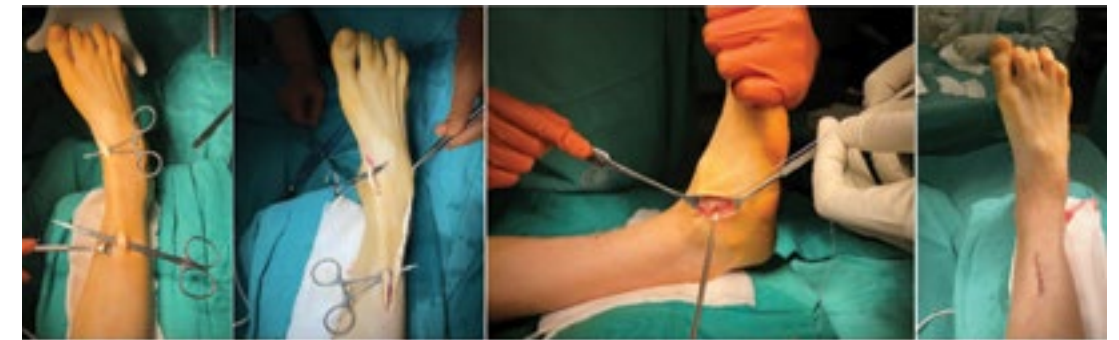
Najčešća manifestacija spastičnog stopala je **ekvinus pozicija**, odnosno **stečeni spastični ekvinovarus deformitet**, gde postoji spazam zadnje lože potkolenice, koji rešavamo elongacijom Ahilove tetive ili resekcijom, oslobađanjem medijalne glave gastroknemijusa. Nekada je sa njim udružen i **cavovarus stopala**, a često se može javiti i samostalno. On predstavlja varus pete, sa inverzijom i elevacijom srednjeg stopala. Klinički razlikujemo korektibilan ili fleksibilan i rigidan tj. fiksiran deformitet. Kod fleksibilnih deformiteta možemo koristiti bilo samo mekotkivne procedure na tetivama kao što je SPLATT (*split tibialis anterior tendon transfer*, razdvajanje tetive m. TA u regiji proksimalno od pripoja, njena preorijentacija i transpozicija lateralnog

dela u spoljašnji deo stopala, uglavnom u kuboidnu kost). Druga opcija rešavanja fleksibilnih deformiteta je kombinacija mekotkivnih i koštanih procedura, uglavnom osteotomija kalkaneusa u kombinaciji sa transpozicijama tetiva ili njihovim tenodezama. S druge strane, kod rigidnih odnosno fiksiranih deformiteta samo koštane procedure daju očekivani efekat. Najčešće se koristi tripla atrodeza (ukočenje subtalarnog – ST,

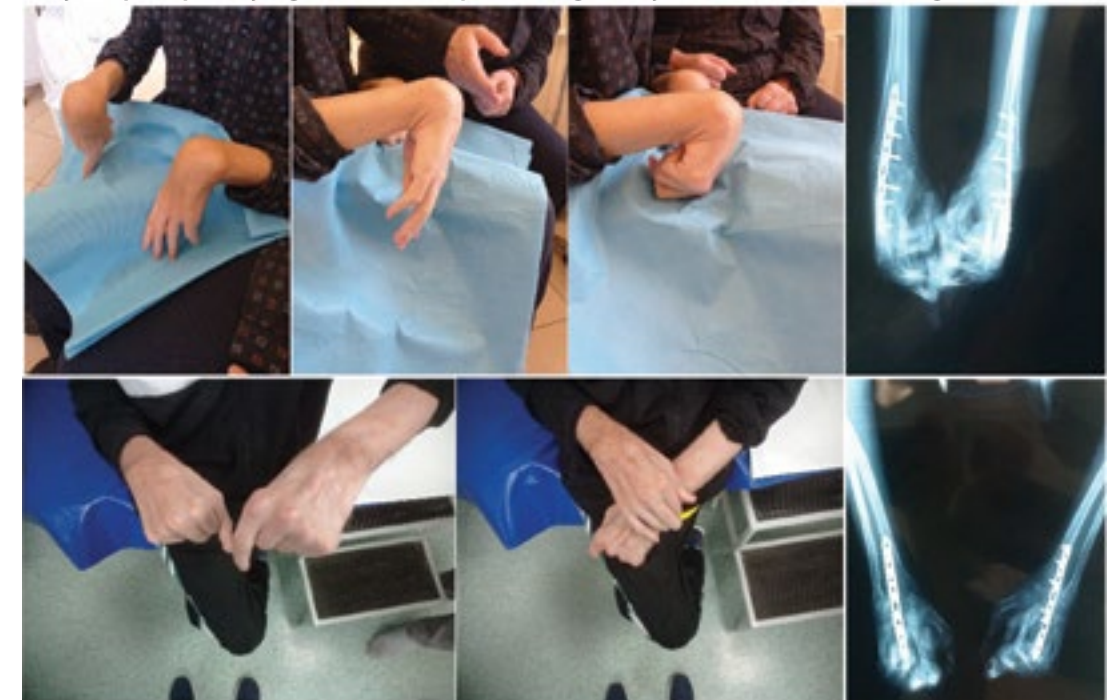
talonavikularnog – TN i kalkaneokuboidnog – CC zgloba), zatim osteotomije, korekcije i fuzije u regiji srednjeg stopala (inter-tarzne ili tarzometatarzne), dopunjene sa tenotomijama, tenodezama ili transpozicijama tetiva prstiju.

Kod pojave slabosti i nemogućnosti dorzifleksije stopala značajno je poremećen hod. Kod takvih pacijenata imamo za cilj

Slika 1 – SPLATT operacija (identifikacija tetive m TA, njeno razdvajanje i reinsercija lateralnog dela u spoljašnji deo stopala u cilju korekcije ekvinovarus kod pacijentkinje sa distonijom



Slika 2 – Fleksiona kontraktura ručja kod mladića sa cerebralnom paralizom udruženom sa distonijom, pre operacije (gore) i nakon operativnog lečenja artrodeze oba ručna zgloba (dole)



da podignemo stopalo, uglavnom koristeći snagu *m. tibialis posteriora* (TP), i to prednjom transpozicijom *m. TP* i statičkom tenodezom ili dinamičkom transpozicijom za distalni deo tetive *m. TA*.

Zaključak

Multidisciplinarnim pristupom i individualno planiranim i izvršenim hirurškim intervencijama gotovo kod svih pacijenata se može postići funkcionalno poboljšanje, sa uglavnom posledičnim psihološkim ojačanjem samog pacijenta. Iako se često čini da lečenje ovih pacijenata nema kraja, efekat koji se postiže hirurgijom može dati značajan funkcionalni napredak, popraviti kvalitet života i ostvariti pozitivan uticaj kako na samog pacijenta tako i na njegovo okruženje.

Slika 3 – Pacijent sa fleksionom kontrakturom ručja i prstiju, kao i kontrakturama na DE. Urađena operacija tenotomijom *FCR*, *FCU*, *FDS II-V* uz proksimalnu karpektomiju (*PRC*) i artrodezu – fuziju ručja. Na DE urađena tenotomija aduktora oba kuka.



Slika 4 – Fuzija – artrodeza ručnog zgloba, nakon tenotomije fleksora (*FCR*, *FCU*, *FDS II-V*, *PL*), u cilju rešavanja fleksibilne spastične kontrakture ručnog zgloba kod pacijentkinje sa kvadriplegijom kao posledicom encefalopatije nakon spontane asistolije.



Literatura

1. Bhatia M. (ed), *Essentials of Foot and Ankle Surgery*, CRC Press, 2021.
2. Hentz V.R., Leclercq C., *Surgical rehabilitation of the upper limb in tetraplegia* (2nd edition), American Society for Surgery of the Hand, 2023.
3. Rasulić L. (ed.) *Hirurgija perifernog nervnog sistema-multidisciplinarni pristup*. Beograd. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, JP Zavod za udžbenike i Udruženje neurohirurga; 2020.
4. Hashemi M, Sturbois-Nachef N, Keenan MA, Winston P, *Surgical Approaches to Upper Limb Spasticity in Adult Patients: A Literature Review*. *Front Rehabil Sci*. 2021 Aug 31;2:709969. doi: 10.3389/fresc.2021.709969. eCollection 2021.
5. Jarratt Barnham I, Alahmadi S, Spillane B, Pick A, Lamyman M., *Surgical interventions in adult upper limb spasticity management: a systematic review*. *Hand Surg Rehabil*. 2022 Sep;41(4):426-434. doi: 10.1016/j.hansur.2022.04.006. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35490985.
6. Chan B, Salib M, Faggianelli F, Marque P, Cormier C, Gasq D. Ann., *Selection criteria for surgical correction of equinovarus foot in adults with brain damage: A systematic scoping review*. *Phys Rehabil Med*. 2023 Mar;66(2):101651. doi: 10.1016/j.rehab.2022.101651. Epub 2022 Dec 2. PMID: 35240327.

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Imitatori i kameleoni tranzitnog ishemijskog udara: mesto gde vreba opasnost dijagnostičke greške

Autor: Tamara Švabić Međedović^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Dijagnostička greška: „slepa mrlja” savremene medicine

Nacionalna akademija za medicinu Sjedinjenih Američkih Država proglasila je dijagnostičku grešku „slepom mrljom” savremene medicinske prakse, a uspostavljanje dijagnostičke tačnosti moralnom i profesionalnom obavezom imperativnom za javno zdravlje. [1] Shvatajući važnost ovog problema, pod pokroviteljstvom Agencije za istraživanje i kvalitet javnog zdravlja, grupa autora je sproveda i 2022. godine objavila sistematski pregled literature, sa posebnim osvrtom na najsenzitivnije mesto nastanka dijagnostičke greške, urgentne službe. [2]

Uprkos visokoj dijagnostičkoj tačnosti u urgentnim službama, kod jednog od 18 pacijenata se postavi pogrešna dijagnoza, zbog čega 1 od 50 pacijenata doživi komplikaciju, a 1 od 350 pacijenata doživi trajnu onesposobljenost ili ima smrtni ishod. [2] Više od trećine svih ozbiljnih komplikacija nastaju usled dijagnostičke greške pet medicinskih stanja – moždanog udara, infarkta miokarda, aneurizme/disekcije aorte, kompresivne/traumatske lezije kičmene moždine i venskog tromboembolizma. Među ovim stanjima, najvišu stopu dijagnostičke greške ima spinalni apsces (56%), dok najniža (1,5%) pripada infarktu miokarda.

U odnosu na infarkt miokarda, dijagnostička greška je deset puta češća kod ishemijskog moždanog udara (IMU) i tranzitnog ishemijskog udara (TIA). [2] U eri savremenog koncepta prevencije i lečenja ishemijskog moždanog udara, jasno je da pogrešno postavljanje dijagnoze ovih urgentnih stanja nosi rizik od ozbiljnih, svakako i medicinsko-pravnih posledica.

Tranzitorni ishemijski atak: „kamen spoticanja”

Najjači prediktori nastanka dijagnostičke greške vezani su za kliničke manifestacije u vidu atipičnih, blagih i/ili tranzitornih simptoma i znakova akutne bolesti. [2] Definicija TIA bazira se na rezoluciji simptoma unutar jednog časa, dok sama klinička prezentacija nije precizno definisana. [3] Dodatno, magnetna rezonanca (MR) mozga po pravilu treba da je negativnog nalaza, premda i tranzitorni simptomi mogu za sobom ostaviti dokaz perzistentne ishemijske na DWI sekvenci (35–65%: *minor stroke*). [4]

Zato ne iznenađuje da upravo TIA neretko predstavlja kamen spoticanja kliničarima, istovremeno svesnih važnosti njegovog pravovremenog dijagnostikovanja.

Naime, poznato je da jednoj četvrtini IMU prethodi tranzitorni ishemijski atak. [5] Dodatno, metaanalizom je utvrđeno da nakon doživljenog TIA kumulativni rizik za nastanak IMU unutar sedam dana iznosi 5,2%, sa najvišim rizikom u prva 24 časa. [6,7] Upravo zato, prema najvišem stepenu preporuka Evropskog udruženja za moždani udar, kod pacijenta sa tranzitornim ishemijskim atakom neophodno je sprovesti hitnu dijagnostičku evaluaciju u prva 24 časa. [8] Shodno organizovanosti nacionalnih zdravstvenih sistema, ovu grupu pacijenata potrebno je uputiti u ambulantne TIA klinike ili

hospitalizovati u jedinice za moždani udar (JMU).

Široko prihvaćeni vodiči dijagnostike i lečenja TIA daju jasne preporuke za brzu evaluaciju ovih pacijenata, selektovanje visokorizičnih i primenu terapijskih modaliteta. Međutim, kako kod pacijenata sa tranzitornim neurološkim simptomima brzo i tačno postaviti dijagnozu TIA, u vodičima izostaju eksplicitne smernice.

Premda ne postoji konsenzus, u skorijem pregledu literature Ficpatrik sa saradnicima je istakao da zlatni standard dijagnoze TIA za sada predstavlja klinička ekspertiza. [9] Stoga, dijagnoza TIA obično počiva sa jedne strane na opisu prolaznih simptoma od strane pacijenta i sa druge, na sposobnosti kliničara da ih ispravno interpretira kao simptome vaskularnog porekla (kardidna ili vertebrobazilarna TIA). Činjenica da kod čak jedne trećine pacijenata izostaje slaganje neurologa oko definitivne TIA dijagnoze, ukazuje da ovaj dijagnostički proces zaista predstavlja svojevrsan izazov.

U samom dijagnostičkom procesu tranzitornog ishemijskog ataka, dve su potencijalne greške: lažno negativne („kameleoni“) i lažno pozitivne TIA dijagnoze („imitatori“). Kako bi se smanjila stopa lažno pozitivnih, tj. lažno negativnih TIA dijagnoza, neophodno je unaprediti znanje kliničara o akutnim vaskularnim manifestacijama i sposobnost uzimanja i pravilne interpretacije anamnestičkih podataka.

Za početak, krucijalni anamnestički podaci korisni u procesu evaluacije tranzitornih neuroloških simptoma odnose se na: socio-demografske podatke, prirodu simptoma (pozitivni ili negativni), početak i tok, trajanje, precipitirajuće faktore i pridružene simptome/znake. [11] Klasične kliničke od-

rednice TIA su sledeće: stariji pacijenti sa vaskularnim faktorima rizika, negativni simptomi/znaci (deficiti) određene vaskularne teritorije, nagli početak sa brzim maksimumom ispoljavanja simptoma i trajanjem od nekoliko minuta do jednog sata, recidiviranje unutar par dana ili nedelja (ređe u kraćim intervalima od nekoliko sati), ređe prisutni precipitirajući faktori (osim kod posebnih tipova TIA) i pridruženi simptomi i znaci (npr. glavobolja, ugriz jezika, konfuznost). Upravo poznavanje ovih odrednica u praksi donekle olakšava diferencijaciju TIA od drugih tranzitornih neuroloških entiteta (Tabela 1).

TIA „imitatori“

Kliničari su neretko skloni da tranzitorne neurološke simptome olako proglase za vaskularni događaj. Neretko se, pri razmatranju dijagnoze TIA, koriste ABCD2 skorom (starost, krvni pritisak, klinička slika, trajanje, dijabetes) kao dijagnostičkom alatom, što je najčešće pogrešan postupak. Pokazano je da jedna trećina TIA imitatora ima ABCD2 ≥ 4, te se tako ovaj skor isključivo može koristiti u prediktivne svrhe (predikcija rizika za IMU), iako se i ova njegova primena sve više dovodi u pitanje. [12]

Stoga, nimalo ne čude rezultati jednog istraživanja koji pokazuju da kod skoro 60% pacijenata upućenih u TIA klinike nakon dijagnostičke evaluacije definitivna dijagnoza nije TIA. [11] Uobičajeni imitatori ove akutne cerebrovaskularne bolesti su: migrenska aura, epileptički napad, funkcionalni poremećaj, metabolički poremećaji (hipoglikemija), paroksizmalni demijelinizacioni simptomi i drugo. U ovom tekstu pažnja će biti posvećena najčešćim imitatorima u kliničkoj praksi.

Tabela 1 – Kliničke karakteristike TIA imitatora

	TIA	Migrenska aura	Epileptički napad	FNP
Demografske karakteristike	Starije osobe; vask. faktori rizika	Mlađe osobe; češće žene	Bilo koji uzrast	Mlađe osobe, češće žene
Neurološki simptomi	Negativni češće, odgovara-ju vask. terito-riji; maksimum ispoljavanja unutar 1 min; simultani raz-voj svih simp-toma; retko poremećaj svesti	Pozitivni češće, mogu da ih slede i negativni; pos-tepen razvoj (unutar više minuta); vizuelni uobičajeno; sukcesivni sled drugog modali-teta; retko pore-mećaj svesti	Pozitivni češće; fiziološka propa-gacija simptoma; poremećaj sves-ti; postiktalni negativni traju danima (Tod)	Pozitivni ili nega-tivni; nefiziološ-ka distribucija; nekonzistent-nost; sugestibil-nost; često pret-hode stresogeni činioci; pozitivni specifični testovi
Vreme (početak, trajanje, tok)	Naglo; trajanje maks. do 1h; recidivantnost u par dana/ne-delja	Postepeno; traja-nje obično do 30 min; recidi-variantnost u par meseci/godina	Naglo; kratkog trajanja (obično do 2 min.); reci-divantnost tokom par sati/godina	Postepeno; produženo trajanje; stereotipno ponavljanje
Pridruženi simptomi	Retko glavo-bolja, mučnina, povraćanje	Glavobolja (pov-raćanje, fotofo-bija) u toku aure/ češće sledi auru	Ugriz jezika; inkontinencija; iscrpljenost; postiktalna kon-fuznost/amnezija	Anksioznost; emotivne reakcije

1. Migrenska aura

Kod petine pacijenata sa sumnjom na TIA definitivna dijagnoza je migrena sa aurom. [13] Iz više razloga ovaj TIA imitator predstavlja poseban izazov. Naime, ne samo da mogućnost postojanja aure bez glavobolje otežava diferencijalno dijagnostički proces, već ga dodatno komplikuje i činjenica da migrena sa aurom nosi povećan rizik za razvoj moždanog udara, a posebnu brigu stvara i koncept migrenskog moždanog udara. [11] Upravo iz ovih razloga kliničari moraju biti veoma obazrivi prilikom susreta sa pacijentom koji se prezentuje tranzitornim neurološkim simptomima, a ujedno ima pozitivnu anamnezu za migrenu.

Aura (sa ili bez glavobolje) češća je kod mlađih žena, simptomi su češće pozitivni, za kojima mogu zaostati ispadi funkcije.[11,14] Vizuelni simptomi specifičnog obrasca su uobičajeni (scintilirajući skotomi, cikcak linije), a za njima sukcesivno mogu slediti senzitivni, motorni ili jezički ispadi. Obično je trajanje simptoma do 30 minuta, iza čega sledi glavobolja ili se oni razvijaju u toku samog ataka glavobolje (Tabela 1). Međutim, u praksi nije uvek tako jednostavno napraviti distinkciju TIA i migrenske aure. Između ostalog, glavobolja može biti pra-teći simptom TIA, a aura se može razviti i bez glavobolje.



Do sada je bilo više pokušaja eksperata da se klinički što preciznije definiše TIA i kreiraju eksplicitni dijagnostički kriterijumi sa visokom senzitivnošću (Sn) i specifičnošću (Sp). Jedan od takvih je dijagnostički kriterijum Lebedove i saradnika koji je pokazao visoku Sn i Sp i to prema migreni sa aurom, Sn 99%, Sp 96%. [14] Nakon par godina kriterijumi su modifikovani kako bi se postigla veća specifičnost za njihovu primenu prema raznim drugim tranzitornim neurološkim stanjima u urgentnim službama (Tabela 2). [15] U ovim kriterijumima treba obratiti posebnu pažnju na nekoliko kategorija. Najpre, C1 podkriterijum najpreciznije definiše pojam akutnog toka TIA. Naime, akutni tok je karakteristika i aure i TIA. Međutim, akutni tok TIA karakteriše razvoj svih simptoma u punom stepenu unutar jednog minuta, za razliku od aure, kod koje se simptomi razvijaju postepeno unutar više minuta. Ukoliko je prisutno više simptoma, kod TIA je njihov razvoj simultani, za razliku od aure, gde je sukcesivan, reflektuje širenje talasa kortikalne depolarizacije (od okcipitalnih regiona ka frontalnim – vizuelna aura, sledi senzitivna, motorna, jezički poremećaj). Druge dve kliničke odrednice u okviru C kriterijuma najčešće jesu odlika TIA, ali ne moraju ekskluzivno to i biti. Kriterijum D se odnosi na izolovane simptome koji su isključujući simptomi, iako retko TIA pacijenti mogu imati upravo takve manifestacije. Svesni poslednje činjenice, autori ističu da dijagnostički kriterijumi ne mogu biti maksimalno senzitivni, već moraju predstavljati kompromis senzitivnosti i specifičnosti. [15]

2. Epileptički napadi

Afazija i hemipareza kao epileptički fenomen, bilo iktalni ili postiktalni, predstavljaju još jedan dijagnostički izazov kliničarima, posebno u grupi pacijenata koji nemaju postavljenu dijagnozu epilepsije.

Tabela 2 – Eksplicitni dijagnostički kriterijumi za TIA (visoka Sn i Sp prema migrenskoj auri)

A Nagli nastanak reverzibilnih retinalnih ili neuroloških simptoma (hemipareza, hemihipestezija, afazija, neglekt, *amaurosis fugax*, hemianopsija ili hemiataksija)

B Trajanje < 24h

C Najmanje 2 od 4:

- 1. Maksimalni razvoj svih simptoma unutar 1 min. (bez postepenog širenja)
- 2. Simultani razvoj svih simptoma
- 3. Svi simptomi su deficiti (nema iritativnih simptoma – **fotopsija, parestezija i sl.**)
- 4. Bez glavobolje koja prati simptome ili ih sledi unutar 1 sata

D Nijedan od izolovanih simptoma (mogu zajedno sa tipičnim simptomima): diplopije, vrtoglavica, nestabilnost, sinkopa, konfuznost, amnezija, poremećaj stanja svesti, hiperventilacijom indukovane parestezije

E Bez dokaza akutne ishemije u relevantnoj regiji na neuroimidžingu

F Ne postoji bolje objašnjenje za simptome

Kada se hemipareza i afazija registruju kod pacijenta sa pridruženim znacima kao što su ugriz jezika, inkontinencija, iscrpljenost uz amneziju za događaj, postoji visok stepen sumnje na postiktalnu hemiparezu (Todovu parezu), koja predstavlja postiktalni fenomen jednog od deset bilateralnih motornih napada, i postiktalnu afaziju. [11] Dodatno, sumnju potkreplju obavezni heteroanamnestički podaci očevidaca koji svedoče o inicijalnim konvulzivnim motornim manifestacijama.

Međutim, ekstremno je teško razlikovati iktalnu hemiparezu od TIA, a dijagnostičko kašnjenje je neminovnost. [16] Identično je i sa izolovanim afazičnim napadom. [17] U zavisnosti od lokalizacije generatora pražnjenja, automatizmi, kvalitativni poremećaj stanja svesti uz očuvanu budnost su najčešće prateći znaci iktalne hemipareze/

afazije, premda mogu i da izostanu. [16,17] Za razliku od TIA, trajanje epileptičkog napad ovog tipa može biti veoma kratko (1-2 minute) sa stereotipnim i rekurentnim ponavljanjem u kraćim razmacima (unutar par sati) ili prolongirano (po više sati) (Tabela 1). [11,17] Svest neurologa o ovoj diferencijalnoj dijagnozi prema TIA mora da postoji, jer izvođenjem elektrofiziološke dijagnostike može se blagovremeno postaviti definitivna dijagnoza. Ukoliko EEG nije dostupan, što je najčešće slučaj u urgentnim ambulantama, svrsishodna je empirijska primena antiepileptičke terapije, koja u tom smislu može poslužiti i kao dijagnostički test. [17]

Potrebno je pomenuti i tranzitorne hemisenzitivne poremećaje, posebno pozitivnog tipa (parestezije), iza kojih mogu da zaostanu ispadi (hemihipestezija), zbog čega je neretko teško dokučiti njihovo poreklo. Fokusiranje anamneze na distribuciju i evoluciju pozitivnih senzitivnih simptoma (Džeksonov senzitivni marš) može imati dijagnostičku korist.

3. Amiloidni spells

Nije neuobičajen klinički scenario u kome se u urgentnoj ambulanti starijoj osobi sa leukoencefalopatijom i recidivantnim tranzitornim neurološkim simptomima postavi dijagnoza TIA i propiše dvojna antiagregaciona terapija. Međutim, bez prethodno urađene MR mozga, ovakav scenario lako bi mogao postati recept za katastrofu!

Naime, opisana grupa pacijenata nosi rizik skrivanja cerebralne amiloidne angiopatije sa sklonošću ka intrakranijalnim krvarenjima. Amiloidni *spells* su jedna iz širokog spektra prezentacija ove bolesti i čine stereotipne, rekurentne, tranzitorne epizode pozitivnih ili negativnih simptoma (parestezija, utrnulosti ili slabosti polovine tela) sa

postepenim razvojem unutar par sekundi ili minuta i istim tolikim trajanjem. [18] One predstavljaju klinički korelat superficijalne kortikalne sideroze ili manjih akutnih subkustnih hemoragija i u tom smislu smatraju se upozoravajućim znakom ozbiljnih intrakranijalnih krvarenja. [19] Svest kliničara o postojanju ovog entiteta od ključne je važnosti, jer bi olako postavljanje TIA dijagnoze moglo da ima katastrofične posledice primene antiagregacione terapije. [11]

Zato u kliničkom promišljanju treba obzirivo posmatrati pacijente starije dobi (≥ 55 godina) sa leukoencefalopatijom, neretko i kognitivnim poremećajem, kod kojih su tranzitorni simptomi kratki, ali stereotipno rekurentni i pre primene antiagregacione terapije sprovesti specifično neuroradiološko ispitivanje – MR mozga sa hemosiderinskim sekvencama (T2* ili SWI).

4. Tranzitorni simptomi u demijelinizacionim bolestima

Nasuprot prethodnom, tranzitorni neurološki simptomi kod mladih bez vaskularnih faktora rizika uvek treba da pobude sumnju na demijelinizacionu bolest CNS-a (relaps/paroksizmalni simptomi). [11] Paroksizmalni simptomi su retko prva manifestacija multiple skleroze (< 1%), a u tim slučajevima po pravilu su imitatori TIA. [20]

Opisano je nekoliko kliničkih tipova paroksizmalnih simptoma: paroksizmalna dizartrija sa ataksijom, paroksizmalne diplopije, parestezije, paroksizmalna hemipareza, tonični spazmi. [20,21] Sve ih odlikuje kratkotrajnost (sekunde do par minuta), rekurentnost (više desetina do stotinu na dan) i stereotipnost ispoljavanja. [11,20] Njihova patogeneza podrazumeva efaptičku transmisiju na nivou moždanog stabla/kičmene moždine, a dobar terapijski odgovor na karbamazepin potvrđuje njihovo poreklo. [20]



U diferencijalno dijagnostičkom procesu novonastalih tranzitornih simptoma u okviru demijelinizacionih bolesti CNS-a ciljano vođenje anamneze i minuciozan neurološki pregled su od krucijalnog značaja. Neophodan je fokus anamneze na ranije tranzitorne neurološke simptome, dok je neurološkim pregledom potrebno utvrditi afekciju drugih sistema CNS-a, sve sa ciljem kliničkog definisanja diseminacije u vremenu i prostoru.

5. Funkcionalni neurološki poremećaji
Funkcionalni neurološki poremećaji (FNP) nisu neuobičajeni TIA imitatori (motorni i senzitivni deficiti, poremećaji govora). [11] Dve velike studije sprovedene u Londonu i Dohi pokazuju stopu funkcionalnih TIA/IMU od oko 8%. [22,23]

Tradicionalno, dijagnoza FNP bila je dijagnoza *pre exclusionem*, sve dok nisu ustanovljeni dijagnostički kriterijumi ovih poremećaja zasnovani na svojevrsnoj kliničkoj ekspresiji, podržanoj specifičnim kliničkim znacima i testovima. [24]

Poznavanje specifičnih tehnika pregleda i izvođenja testova pruža mogućnost neurolozima da dijagnozu ispadnih FNP postave brzo i lako još u urgentnim ambulantama, pod uslovom da pacijente evaluiraju u momentu postojanja ispada, što u ovim stanjima najčešće i jeste slučaj (po pravilu, deficit se prikazuje lekaru).

Neophodno je istaći da apriori vezivanje FNP za pol, godine ili socioekonomski status predstavljaju stereotipnu pristranost koja neretko vodi u stranputicu. [24] Takođe, ne treba se u punoj meri oslanjati ni na komorbidna psihijatrijska stanja, kao ni na poznat *la belle indifference*. Na primer, pokazano je da panični napad jeste „crvena zastavica” za FNP, ali isto tako simptomi

Tabela 3 – Testovi za ispadne funkcionalne poremećaje

Testovi za motorne funkcionalne poremećaje	Opis testa
Huverov znak	Slabost ekstenzije u kuku koja se oporavlja tokom kontralateralne fleksije noge protiv otpora
Znak abduktora	Slabost abdukcije u kuku koja se oporavlja tokom kontralateralne abdukcije u kuku protiv otpora
Motorna nekonzistentnost	Variranje slabosti u ponavljanom testu
Tonjenje ruke bez pronacije	Slaba ruka tone, ali ne pronira
Give-way slabost	Nagli kolaps ruke iz normalnog položaja nakon latence
Arm drop	Slaba ruka pada na glavu kod organske, a promašuje kod funkcionalne pareze
Test abdukcije prstiju	Abdukcija prstiju protiv otpora tokom 2 minuta dovodi do sinkinetske abdukcije malog prsta suprotne ruke kod zdravih i kod funkcionalne, ali ne i organske slabosti
Testovi za senzitivne funkcionalne poremećaje	Opis testa
Granica taktilnog senzibiliteta	Granica hemihipestezije na sredini trupa (oprez kod čisto senzitivnih lakunarnih moždanih udara!)
Granica vibracionog senzibiliteta	Hemipalanestezija na sredini čela/grudne kosti (pouzdanije od prethodnog)
Senzitivna nekonzistentnost	Variranje senzitivnog ispada u ponavljanom testu

paničnog napada se prijavljuju i kod skoro 60% pacijenata sa IMU. [25,26] Najjače determinante FNP su nekonzistentnost i nekongruentnost ispada, a poznavanje izvođenja i interpretacije specifičnih testova za funkcionalne ispade od krucijalnog su značaja za dijagnozu (Tabela 3). [24,27]

Funkcionalne hemihipestezije su veoma čest funkcionalni poremećaj, obično udružen sa funkcionalnim motornim ispadima, ali se sreću i izolovano. U literaturi se pominje nekoliko testova za ovaj tip poremećaja (Tabela 3), međutim, treba biti obazriv pri njihovoj interpretaciji, jer pojedini lakunarni IMU (kapsularni ili talamični) mogu imati identičnu distribuciju ispada. [27]

TIA „kameleoni”
Opšte je poznato da ukoliko se TIA na vreme prepozna, utvrdi njen uzrok i primeni terapija sekundarne prevencije prema etiologiji, smanjuje se tromesečni rizik nastanka IMU za skoro 80%! [28]

Kako bi se izbegla kognitivna greška u procesu zaključivanja i TIA na vreme prepoznao, preporučena praktična metoda je dijagnostički *time-out* postupak. [29] Zapravo, u atipičnim kliničkim scenarijima, neophodno je zastati sa pitanjem: „Da li bi ovo mogao biti tranzitorni ishemijski atak?” Ovakav *time-out* postupak u akutnim stanjima mogao bi da uslovi odlaganje urgentne terapije, te je zato obavezno postojanje prisnosti kliničara sa listom alternativnih dijagnoza i TIA kameleona.

1. Izolovani atipični fokalni deficiti: nekonsenzus TIA
Prema starim NINDS kriterijumima ustanovljenim konsenzusom eksperata, unilateralna slabost lica i/ili tela, unilateralni senzitivni deficit, afazija, dizartrijska, homonimna hemianopsija, monokularno slepilo (*ama-*

urosis fugax) su simptomi najsugestivniji za TIA. [30]

Sa druge strane, dugo se smatralo da izolovani atipični simptomi, kao što su: vrtoglavica, nestabilnost, diplopije, parcijalni senzitivni ispadi, pojedini kortikalni vizuelni fenomeni, ne mogu biti vaskularne manifestacije. [30] Sve većom primenom MR mozga i drugih dijagnostičkih procedura znanje kliničara značajno je napredovalo i opovrglo ovakve stavove.

Prema kliničkoj prezentaciji u velikom prospektivnom Oksfordskom vaskularnom istraživanju (*Oxford Vascular Study*), tranzitorni ishemijski atak je klasifikovan na konsenzus (klasična) TIA i nekonsenzus TIA (Tabela 4). [31,32] Nekonsenzus TIA podrazumevaju određene (atipične) izolovane fokalne neurološke ispade naglog nastanka i neprogresivnog toka. [32]

U studiji je pokazano da su u odnosu na pacijente sa klasičnom TIA prezentacijom, pacijenti sa nekonsenzus TIA nešto mlađi, sa manje vaskularnih faktora rizika i ređom pojavom ranijih IMU, te kao takvi imaju niži ABCD2 skor. [32] Stoga, ova grupa pacijenata najčešće ne biva odmah klinički prepoznata kao TIA, a posebno ne kao visokorizični TIA (nizak prediktivni ABCD2 skor). Rezultati studija upozoravaju na poseban oprez. Naime, pokazano je da stanja koja nose visok rizik za nastanak IMU, kao što su atrijska fibrilacija i signifikantna intra/ekstrakranijalna stenoza (preko 50%) slično zastupljena među pacijentima sa nekonsenzus i konsenzus TIA manifestacijama. [32] Dodatno, stenookluzivna bolest vertebro-bazilarnog sliva je češća u grupi nekonsenzus TIA! U jednoj grupi pacijenata sa IMU u zadnjem slivu, 16% je imalo TIA kao prethodni vaskularni događaj, a kod čak 92% njih TIA se manifestovao izolovanim simp-



Tabela 4 – Klasifikacija TIA prema kliničkim simptomima i znacima (Oxford Vascular Study)

Klasična (konsenzus) TIA
Motorni deficit
Naglo nastala tranzitorna motorna slabost jednog ili više segmenata tela (lice/ruka ili šaka/noga)
Afazija/disfazija
Naglo nastao tranzitorni poremećaj jezičkih funkcija po tipu motorne i/ili senzorne disfazije
Senzitivni deficit
Naglo nastao tranzitorni senzitivni ispad dva ili više segmenata tela (lice/ruka/noga)
Hemianopsija ili kvadrantanopsija
Naglo nastao tranzitorni ispad širine vidnog polja
Monokularni gubitak vida
Naglo nastali tranzitorni gubitak vida na jednom oku
Vrtoglavica plus
Naglo nastala tranzitorna vrtoglavica plus drugi TIA simptomi
Diplopije plus
Dizartrijska plus
Ataksija plus
Nekonsenzus TIA
Izolovana vrtoglavica
Nagla novonastala nerekurentna vrtoglavica sa mučninom/povraćanjem ili bez, neprecipitirana traumom ili pokretom glave, bez udruženih auditivnih simptoma (isključene su omaglice, nespecifične vrtoglavice)
Izolovana ataksija
Naglo nastala tranzitorna nestabilnost pri hodu bez drugih očitih uzroka
Izolovane diplopije
Naglo nastale tranzitorne binokularne diplopije bez očitog očnog ili neuromišićnog uzroka
Izolovana dizartrijska
Izolovan binokularni gubitak vida
Naglo nastali tranzitorni binokularni gubitak vida (isključujući hemianopsiju) bez pridruženih pozitivnih simptoma
Izolovani monosegmentni senzitivni ispad
Naglo nastala tranzitorna unilateralna utrnulost jednog segmenta tela (lice/ruka ili šaka/noga) bez senzitivnog marša

tomima moždanog stabla. [33] Iz ovoga se nedvosmisleno može zaključiti da klinički ABCD2 skor nije pouzdana ni prediktivna, a posebno se ne sme koristiti kao dijagnostička alatka.

Izolovana vrtoglavica: najčešća „noćna mora“!

Zasigurno najčešću i najveću „noćnu moru“ u urgentnim neurološkim ambulantom predstavljaju tranzitorne izolovane vrtoglavice, koje u odnosu na motorni deficit nose 14 puta veći rizik da se promaši dijagnoza ozbiljne akutne bolesti – vertebro-bazilarna TIA. [2] Zato ovoj nekonsenzus TIA manifestaciji treba posvetiti dodatnu pažnju u tekstu.

Važno je naglasiti se da pojam „izolovana“ odnosi samo na isključivanje pridruženih značajnih sistemskih/neuroloških simptoma i znakova, ali ne i uobičajeno za ovaj sindrom prateću glavobolju, vegetativnu simptomatologiju (mučnina, povraćanje), tipične otološke (gubitak sluha, tinitus) ili neurološke manifestacije (nestabilnost hoda/ataksija). [34]

Noviji kliničko-dijagnostički pristup vertiginoznom sindromu pod akronimom TiTrATE (Timing, Triggers, And Targeted Exams) predstavila je grupa eksperata za vestibularnu patologiju. [34] Ovaj pristup ima fokus na vremenskoj odrednici vestibularnog sindroma (početak, trajanje i evolucija simptoma); provokacionim faktorima (provociran pokretom, položajem, okolnostima), kao i na kliničkim bedside testovima. Veoma je važno naglasiti da kliničari moraju biti obazrivi prilikom interpretacije „triger“ faktora, tj. da naprave distinkciju između provocirajućih i potencirajućih faktora. [29] Potenciranje simptoma je karakteristika mnogih akutnih stanja koja se manifestuju vestibularnim simptomima, među njima i akutnim

cerebrovaskularnim bolestima. Zapravo, koncept pripisivanja pogoršanja vrtoglavice pokretom glave benignoj perifernoj vestibularnoj patologiji najopasnija je klinička zabluda. Takođe, potencijalnu zamku predstavljaju i pridružene auditivne smetnje kakva je akutna gluvoća, koja se neretko pripisuje perifernoj patologiji, a zapravo može biti posledica značajne stenoze bazilarne arterije te sledstvene tromboze AICA i infarkta unutrašnjeg uha. [35]

Prema početku i toku, kao i provokacionim faktorima, novonastao vestibularni sindrom se svrstava u jednu od četiri kliničke kategorije:

1. epizodični provocirani,
2. epizodični spontani,
3. akutni spontani i
4. akutni postekspozicioni (trauma, toksini, lekovi). [34]

Svaka od ove četiri kategorije ima svoj diferencijalno dijagnostički spektar. TIA je najčešće u spektru epizodičnog spontanog i akutnog spontanog vestibularnog sindroma. Poštujući TiTrATE algoritam, primenom specifičnih bedside testova i dodatnih dijagnostičkih procedura, kliničar lako može izbeći zamke i potencijalne dijagnostičke greške. Za epizodični i spontani akutni vertiginozni sindrom od posebnog je značaja poznavanje kliničkih bedside testova kakvi su Diks-Holpajkov test (Dix-Hallpike Test) i HINTS (Head Impulse Test, tip nistagmusa i skew devijacija) (Slika 1). [34,36] Posebno je klinički relevantan HINTS test i on se primenjuje samo ukoliko pacijent ima simptome u momentu pregleda. Podaci istraživanja upućuju da je za isključivanje IMU ovaj klinički test pouzdaniji od rane MR mozga (za MRI-DWI u prva 24 časova od nastanka simptoma – Sn 80% i Sp 96%; za HINTS test – Sn 99%, Sp 97%). [36,37] Poznavanje izvođenja i interpretacije HINTS-a, ali

i Diks-Holpajkovog testa, od izuzetnog su dijagnostičkog značaja i njihova primena mora postati obavezna u urgentnim neurološkim ambulantom! Dodatno, iz studija izdvojeni jaki prediktori za TIA/IMU mogu poslužiti kliničarima kao „crvene zastavice“ u diferencijalno dijagnostičkom postupku (Tabela 5). [35,38]

Tabela 5 – „Crvene zastavice“ za centralni vestibularni sindrom

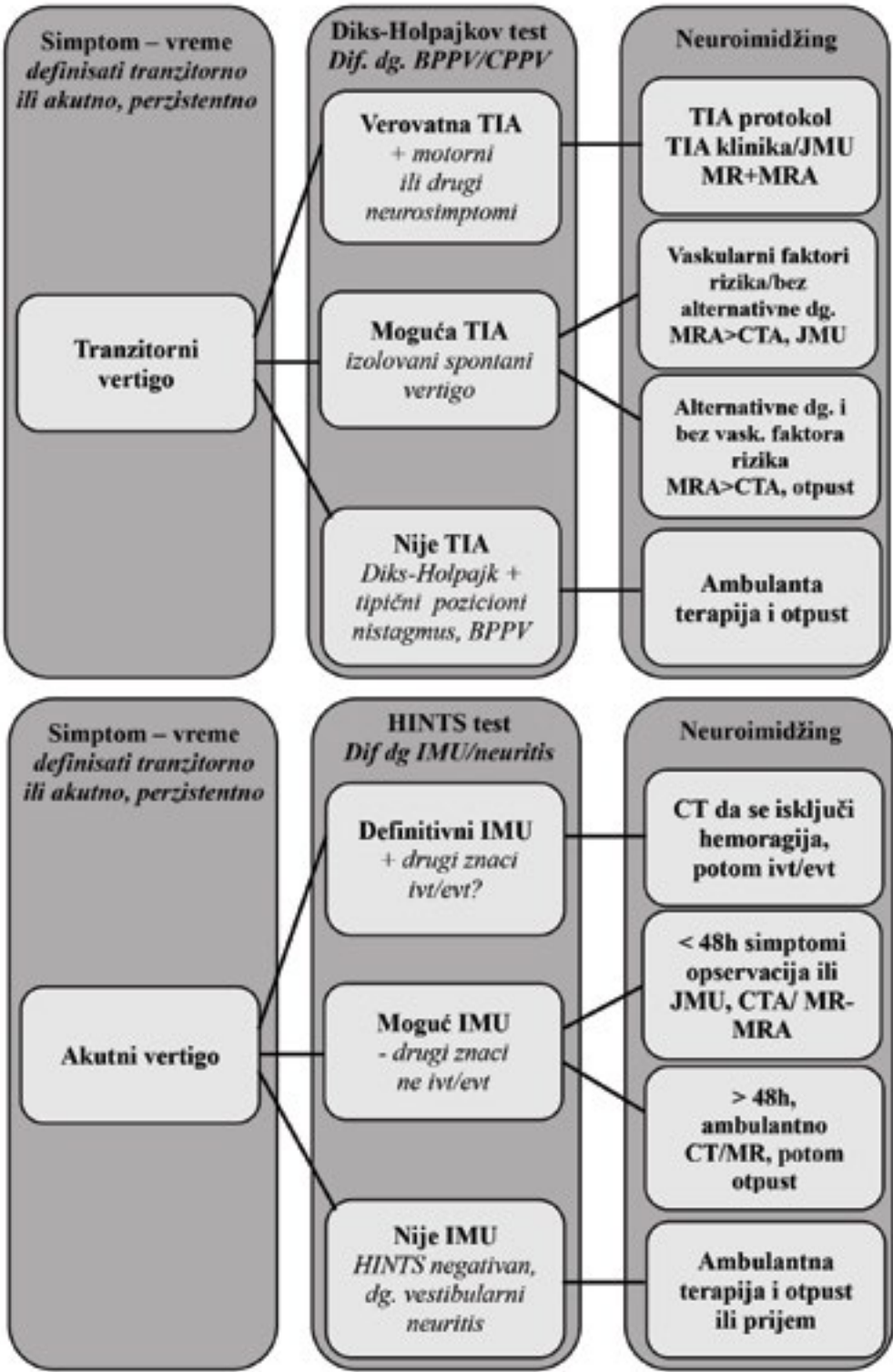
Starost > 50 godina
Vaskularni faktori rizika
Multiple epizode vrtoglavice unutar prethodnih par nedelja/6 meseci
Perzistentna i progresivna vrtoglavica
Pridruženi kraniocervikalni bol
Novonastala akutna unilateralna gluvoća
Teška ataksija sa astazijom-abazijom
Normalan (negativan) head impulse test – izostanak korektivne sakade
Skew devijacija
Multidirekciono gaze-evoked nistagmus
Vertikalni downbeat/upbeat nistagmus

2. TIA nije uvek fokalni deficit: seizure-like TIA

Tradicionalno se TIA prezentuje negativnim neurološkim simptomima i znacima. Međutim, kliničari moraju biti svesni da postoje i odstupanja od ovog postulata, kada se TIA manifestuje paroksizmalnim nevoljnim pokretima nalik epileptičkom napadu (bilo fokalnom ili bilateralnom motornom). [11] Najčešće takve TIA prezentacije su limb-shaking TIA i bilateralne toničke kontrakcije ekstremiteta. Prva je karotidna, a druga bazilarna TIA, obe podjednako opasna akutna neurološka stanja koja zahtevaju brzo prepoznavanje.

Limb-shaking karotidna TIA
Limb-shaking TIA je hemodinamski TIA koji nastaje usled signifikantne stenoze karotidne arterije. [11] Manifestuje se nevoljnim,

Slika 1 – Protokol diferencijalne dijagnostike vestibularnog sindroma



intermitentnim, disritmičkim pokretima ekstremiteta, najčešće ruke, kratkog trajanja (< 5 min), koji se gotovo po pravilu pogrešno shvate kao fokalni motorni napad. [39] Glavne kliničke odrednice koje omogućavaju razlikovanje vaskularnog od epileptičkog fenomena su: postojanje precipitirajućih faktora, izostanak Džeksonovog marša i izostanak zahvatanja muskulature lica kod *limb-shaking* TIA. [11] Dodatno, EEG ne registruje epileptiformnu aktivnost u ovim stanjima, dok antiepileptička terapija ostaje bez efekta. [40] Ovaj tip TIA je najčešće, ali ne i obavezno, precipitiran faktorima koji uslovljavaju dodatno iscrpljenje cerebralnih autoregulacionih mehanizama i sledstvenu hipoperfuziju *watershed* regiona (promena položaja tela –vertikalizacija, vežbanje, kašljanje, obimni obroci itd.). [41]

Tiseo sa saradnicima je predložio dijagnostički postupak u cilju rane dijagnoze *limb-shaking* sindroma koji, osim anamnestičke procene postojanja precipitirajućih faktora, opservacije i evaluacije semiologije, elektrofiziološkog ispitivanja, podrazumeva i obaveznu procenu neurovaskularnog statusa. [40] Blagovremeno identifikovana preokluzivna bolest karotidne arterije omogućava sprovođenje rane hirurške ili endovaskularne intervencije, a time prevenciju malignog ishemijskog moždanog udara.

Seizure-like bazilarna TIA

Paroksizmalni, ritmični, bilateralni nevoljni pokreti ekstremiteta praćeni poremećajem stanja svesti, koji nalikuju epileptičkom napadu, mogu biti manifestacija bazilarne TIA, tj. ishemije moždanog stabla. [11] Najčešće je u pitanju hipoperfuzija regije ponsa, koja se manifestuje ili ponavljanim bilateralnim, toničkim pokretima ekstremiteta, iza kojih neretko slede i kratkotrajni klonički trzajevi, ili decerebracionim spazmima. Takva

klinička prezentacija može lako da zavaća, što vodi dijagnostičkom kašnjenju stanja sa najvišim stepenom hitnosti u lečenju –okluzije bazilarne arterije. [42]

Warning sindromi – lakunarna TIA

Kapsularni i pontini *warning* sindrom su među najdramatičnijim akutnim stanjima u neurologiji. Ove fenomene karakterišu rekurentni i stereotipni ataci hemipareze/hemiataksije sa dizatrijom bez kortikalnih ispada, koji se u kratkom vremenu (tokom 24–48 časova) ponavljaju po više puta. [43] Kako je u osnovi ovog entiteta okluzija penetrantnog krvnog suda, sprovedenim angiografskim procedurama se po pravilu ne detektuje stenookluzivna bolest velikog krvnog suda, te se u diferencijalno dijagnostičkom procesu često razmatra fokalni (atonični) epileptički napad, pa čak i funkcionalni poremećaj. S obzirom da ovi sindromi nose visok rizik za rani lakunarni IMU, mora biti prisutna svest kliničara o njihovom postojanju. [11]

Tranzitorna globalna amnezija: „vuk u jagnjećoj koži“

Tranzitorna globalna amnezija (TGA) se uobičajeno smatra benignim neurološkim poremećajem. Naglo nastali poremećaj pamćenja, sa slikom anterogradne amnezije i spacio-temporalne dezorijentacije odlikuje spontani oporavak unutar 24 sata. [44] Iako etiopatogeneza nije razjašnjena, izdvojeni precipitirajući faktori u literaturi odnose se na skokove krvnog pritiska, emotivne stresove i stanja koja odgovaraju Valsalva manevru, a posebno su ovom mnestičkom poremećaju sklone osobe starije životne dobi. Zbog karakteristike paroksizmalnosti, najčešće diferencijalno dijagnostičko razmatranje predstavlja tranzitorna epileptička amnezija (TEA). [45] Međutim, činjenica da područje relevantno za nastanak TGA, CA1 sektor hipokampusa

predstavlja *watershed* region dva vaskularna sliva (zadnja moždana i prednja horoidalna arterija), čine ovaj sektor posebno osetljivim na ishemiju!

Sve češće u literaturi objavljeni prikazi vertebrobazilarne TIA sa kliničkom prezentacijom TGA ukazuju da ovaj „benigni” entitet mora biti shvaćen sa više opreza. [46–48]. Stoga, u diferencijalno dijagnostičkom postupku ove grupe pacijenata mandatorna je angiografska evaluacija neurovaskularnog statusa, a u cilju isključenja stenoze arterija zadnjeg moždanog sliva.

Zaključak

U eri kada nam sve dostupnije unapređene neurovizuelizacije metode pružaju mogućnost da brzo i lako „zavirimo u mozak”, postajemo sve više skloni zaboravu da uzimanje i razumevanje anamneze predstavlja svojevrsnu umetnost, a opservacija pacijenta uz sposobnost izvođenja neuroloških testova nezamenljivu alatku kliničara u dijagnostičkom procesu.

Kako TIA „kameleoni” ne bi nosili rizik izostanka pravovremene primene preventivne terapije, a TIA „imitatori” vodili bespotrebno opsežnoj dijagnostici i riziku hemoragijskih komplikacija dugotrajnog lečenja, moramo biti osposobljeni za sagledavanje TIA na tradicionalan klinički način. Dodatne procedure angiografije ili MR mozga sa specifičnim sekvencama (DWI, T2* i SWI) u diferencijalno dijagnostičkom postupku treba primenjivati svrsishodno, u posebnim kliničkim scenarijima.

Literatura

1. National Academies of Science Engineering and Medicine. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.
2. Newman-Toker DE, Peterson SM, Badihian S, et al. *Diagnostic Errors in the Emergency Department: A Systematic Review* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 Dec.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke* 2009;40:2276–93.
4. Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA: the uses and limitations of DWI in acute ischaemic cerebrovascular syndromes. *Neurology* 2004;62:359–60.
5. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009;72:1941–7.
6. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817–20.
7. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063–72.
8. Fonseca AC, Merwick A, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, Lal A, Ois A, Olivot JM, Purroy F. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2)
9. Fitzpatrick T, Gocan S, Wang CQ, Hamel C, Bourgoin A, Dowlatshahi D, et al. How do neurologists diagnose transient ischemic attack: a systematic review. *Int J Stroke*. 2019
10. Castle J, Mlynash M, Lee K, Caulfield AF, Wolford C, Kemp S, et al. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. *Stroke*. 2010;41:1367–1370.
11. Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014 Feb;14(1):23–31.
12. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention. Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology* 2015; 85: 373–380.
13. Schrock JW, Glasenapp M, Victor A, et al. Variables associated with discordance between Emergency Physician and Neurologist Diagnoses of transient ischaemic attacks in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2012;59:19–26.
14. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Christensen AF, Olesen J. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1463–1470.
15. Göbel CH, Karstedt SC, Münte TF, Göbel H, Wolfrum S, Lebedeva ER, Olesen J, Rojl G. Explicit Diagnostic Criteria for Transient Ischemic Attacks Used in the Emergency Department Are Highly Sensitive and Specific. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):62–67.
16. Kang MJ, Choi JY, An YS, Park KH, Park HM, Lee YB, Shin DJ, Sung YH, Shin DH. A patient with atonic seizures mimicking transient ischemic attacks. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015 Apr 2;3:30–2.

17. Marques Mendes E, Mendes A, Ribeiro C, Guerra D. Adult-onset epileptic aphasia. *BMJ Case Rep*. 2018 Jun 29;2018: bcr2018225563.
18. Charidimou A, Law R, Werring DJ. Amyloid “spells” trouble. *32 Lancet* 2012;380:1620.
19. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and 33 meta-analysis. *Stroke* 2012;43:2324–30.
20. Zhang Y, Fan S, Han F, Xu Y. Paroxysmal Symptoms As the First Manifestation of Multiple Sclerosis Mimicking a Transient Ischemic Attack: A Report of Two Cases. *Front Neurol*. 2017 Nov 3;8:585.
21. Perren F, Gschwind M, Landis T, Kremer C, Lalive P. Multiple sclerosis relapse mimicking a transient ischemic attack. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:27–8.
22. Gargalas S, Weeks R, Khan-Bourne N, Shotbolt P, Simblett S, Ashraf L, et al. Incidence and outcome of functional stroke mimics admitted to a hyperacute stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:2–6.
23. Wilkins SS, Bourke P, Salam A, Akhtar N, D'Souza A, Kamran S, et al. Functional stroke mimics: incidence and characteristics at a primary stroke center in the Middle East. *Psychosom Med*. 2018;80:416–421.
24. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: A Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke*. 2020 May;51(5):1629–1635.
25. Stone J, Warlow C, Sharpe M. Functional weakness: clue to mechanism from the nature of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:67–69.
26. Koksall EK, Gazioglu S, Boz C, Can G, Alioglu Z. Factors associated with early hospital arrival in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2014;35:1567–1572.
27. Anderson JR, Nakhate V, Stephen CD, Perez DL. Functional (Psychogenic) Neurological Disorders: Assessment and Acute Management in the Emergency Department. *Semin Neurol*. 2019 Feb;39(1):102–114.
28. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1933–1941.
29. Wallace EJC, Liberman AL. Diagnostic Challenges in Outpatient Stroke: Stroke Chameleons and Atypical Stroke Syndromes. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 May 13;17:1469–1480.
30. Advisory Council for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institute of Health, Bethesda, Maryland. A classification and outline of cerebrovascular diseases II. *Stroke* 1975; 6: 564–16.
31. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; Jun 12;363(9425):1925–33.
32. Tuna MA, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):902–912.
33. Paul NL, Simoni M, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013;12:65–71.
34. Newman-Toker DE, Edlow JA. TITRATE: a novel, evidence-based approach to diagnosing acute dizziness and vertigo. *Neurol Clin*. 2015;33(3):577–599.
35. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ*. 2011 Jun 14;183(9):E571–92.

36. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, Gold DR, Zee DS, Urrutia VC, Newman-Toker DE. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):788–795.
37. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, et al. Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology*. 2014; Jul 8;83(2):169–73.
38. Agarwal K, Harnett J, Mehta N, Humphries F, Kaski D. Acute vertigo: getting the diagnosis right. *BMJ*. 2022 Aug 12;378:e069850.
39. Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010;133(Pt3): 915–22.
40. Tiseo C, Ornello R, Degan D, Notturmo F. Not all intermittent shakings are epilepsy. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug;12(5):705–708.
41. Baumgartner RW, Baumgartner I (1998) Vasomotor reactivity is exhausted in transient ischaemic attacks with limb shaking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:561–564.
42. Wilson LK, Benavente OR, Woolfenden AR, et al. Spontaneous limb movements and posturing secondary to acute basilar artery occlusion: a potentially devastating seizure mimic. *Pract Neurol* 2014;14:42–4.
43. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993;24:957–62.
44. Jovanović ZB, et al. Incompetence of internal jugular vein valve in patients with transient global amnesia. *Vojnosanit Pregl*. 2011 Jan;68(1):35–40.
45. Lanzzone J, Ricci L, Assenza G, Ulivi M, Di Lazzaro V, Tombini M. Transient epileptic and global amnesia: Real-life differential diagnosis. *Epilepsy Behav*. 2018 Nov;88:205–211.
46. Taylor RA, Wu GF, Hurst RW, Kasner SE, Cucchiara BL. Transient global amnesia heralding basilar artery thrombosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Dec;108(1):60–2.
47. Yokota H, Yokoyama K, Iwasaki S. Transient global amnesia with intracranial vertebral artery dissection and hippocampal CA1 lesion. *Neurol India*. 2015 Jul-Aug;63(4):604–5.
48. Mayerhofer E, Kanz D, Avci T, Taschner C, Strecker C, Niesen WD. Basilar Artery Embolism Mimicking Transient Global Amnesia in a 61-Year-Old Female: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2022 Feb 1;14(1):19–24.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent koji je promenio moju kliničku praksu: stiff person sindrom

Autori: Nina Mazalica¹, Maksim Šarčević¹, Igor Petrović^{1,2}

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

Uvod

Prvi opis *stiff person* sindroma (*stiff person syndrome* – SPS) datira iz 1956. godine, kada su doktori Merš i Voltman opisali pacijenta sa izraženim i fluktuirajućim mišićnim rigiditetom i spazmima, hiperrefleksijom i dobrim (iako kratkoročnim) odgovorom na diazepam. [1] Skup njegovih simptoma nazvali su sindromom ukočenog muškarca (*stiff man syndrome*). I pored povremenih opisa sličnih slučajeva u literaturi, tek trideset godina nakon inicijalnog opisa, u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti pacijenata sa SPS detektovana su antitela usmerena protiv enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (*glutamic acid decarboxylase* – GAD), ista ona koja su prisutna i kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip I, što je definisalo Merš-Voltmanov sindrom kao imunski posredovan poremećaj uzrokovan poremećajem transmitterskog puta gama-aminobuterne kiseline (GABA). S obzirom da se SPS češće javlja kod osoba ženskog pola (slično drugim imunski posredovanim bolestima), naziv je preinačen u *stiff person syndrome* (sindrom ukočene osobe). [2,3]

Klasična prezentacija SPS podrazumeva ukočenost mišića donjeg dela leđa i proksimalnog dela nogu, sa karakterističnom hiperlordozom lumbalnog dela leđa i otežanim „spastičnim” hodom. Rigiditet posebno u početku može biti ograničen na jedan ek-

stremitet, što je u literaturi opisano kao fokalna forma SPS (*stiff limb syndrome*). Otkriće specifičnih antitela rezultiralo je prepoznavanjem i ostalih neuroloških ispoljavanja udruženih sa anti-GAD antitelima kakvi su cerebelarna ataksija i sindrom progresivnog encefalomijelitisa sa izraženom hiperekspleksijom, mioklonusom, generalizovanim rigiditetom, znacima oštećenja moždanog stabla i disautonomijom (PERM sindrom). [4] Dijagnostički kriterijumi za SPS prikazani su u Tabeli 1. [5,6]

Tabela 1 – Dijagnostički kriterijumi za *stiff person* sindrom

1. Ukočenost	Najizraženija je na abdominalnim i torakolumbalnim paraspinalnim mišićima i dovodi do karakteristične hiperlordoze, kao i otežanog okretanja i savijanja, otežanog hoda i padova.
2. Spazmi mišića	Javljaju se epizodično i često su praćeni bolom, obično ih trigeruju jaki spoljašnji ili unutrašnji (emocionalni) stimulusi. Mogu da se jave na trupu ili ekstremitetima, a ponekada dominiraju u kliničkoj slici, pa tako mogu dovesti i do karakteristične prezentacije SPS – <i>stiff face</i> sindrom ili <i>stiff trunk</i> sindrom.
3. EMNG nalaz	Karakteristična kontinuirana mišićna aktivnost motorne jedinice u miru, i agonista i antagonista.
4. GAD antitela	Kada su prisutna u serumu u visokom titru ili se njihovo postojanje detektuje u cerebrospinalnoj tečnosti, ukazuju na veliku verovatnoću za SPS.
5. Odsustvo drugog boljeg objašnjenja za simptome i znake kod pacijenta.	

Adaptirano prema: Dalakas MC et al. [5]; Dalakas MC et al. [6].

Zbog neobičnog kliničkog spektra simptoma, uključujući i mogućnost preklapanja simptoma SPS i PERM sindroma, akutnog i/ili subakutnog početka, fluktuirajućeg kli-

ničkog toka sa spontanim remisijama, neretko se oboleli razmatraju kao funkcionalni (psihogeni) neurološki poremećaj. Odložena dijagnoza i primena specifične terapije uzrok su ireverzibilnih sekvela. [4]

U radu će biti prikazana serija slučajeva obolelih od SPS sa različitim kliničkom prezentacijom koji su inicijalno dijagnostikovani kao funkcionalni (psihogeni) neurološki poremećaj, sa posebnim osvrtom na kliničke karakteristike koje mogu biti od pomoći u razlikovanju SPS od fenomenološki sličnih funkcionalnih neuroloških poremećaja.

Prikaz 1 – Sindrom „fiksne distonije”

Bolesnica starosti 68 godina sa neupadljivom ranijom medicinskom istorijom svoje prve tegobe primećuje u 64. godini, najpre u vidu epizoda iznenadne ukočenosti vilice i jezika u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati, koji su prolazili spontano ili na primenu diazepama. Početak simptoma je dovodila u vezu sa stresnom porodičnom situacijom, a epizode su spontano prestale nakon šest nedelja. Nakon tri godine od inicijalnih smetnji, tokom kojih nije imala neurološke simptome, bolesnica počinje da oseća bolnu ukočenost mišića vrata i levog ramena, koju opisuje kao utisak „drvenog” vrata. Tokom prvih nekoliko nedelja simptomi su imali epizodični karakter, sa inicijalno dobrim terapijskim odgovorom na primenu diazepama. Vremenom ukočenost vrata i levog ramena postaju stalni i na prvom pregledu na Klini-

ci za neurologiju UKCS kod bolesnice se registruje ukočenost vrata uz ograničenu i pasivnu i aktivnu pokretljivost, izražena hipotrofija *m. supraspinatusa* i drugih proksimalnih mišića ramenog pojasa, uključujući i subluksaciju skapulohumeralnog zgloba (Slika 1a). Prinudni položaj leve ruke (abdukcija leve nadlaktice do nivoa ramena), koja je imala karakter „fiksne” distonične posturalnosti, pri čemu su pokreti leve šake i prstiju bili očuvani i bez znakova distonije (Slika 1b i Slika 1c). Takođe, opserviran je i izražen spazam mišića levog ramena i paravertebralne muskulature (Slika 2). Bolesnica je inicijalno razmatrana kao sindrom funkcionalne („fiksne”) distonije, bez značajnog poboljšanja nakon ponavljanih primena botulinuskog toksina. U okviru dijagnostičkog ispitivanja, detektovan je značajno povišen titar anti-GAD antitela u serumu (>2000 U/ml, referentni opseg <10 U/ml), a nalaz elektromioneurografije je ukazao na postojanje koaktivacije u antagonističkim mišićima. Primena „pulsne” kortikosteroidne terapije i dugoročne primene prednisona (1mg/kk/tt), a potom i intravenskih imunoglobulina je dovela do značajnog subjektivnog i objektivnog poboljšanja neuroloških simptoma, ali ne i sekvela koštano-zglobnih promena na skapulohumeralnom zglobu. Tokom praćenja naredne četiri godine, pokušaj smanjenja ili obustave imunosupresivne terapije bio je praćen ponovnom pojavom simptoma, zbog čega je bolesnica na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji.

Slike 1a, 1b, 1c – Prinudni položaj leve ruke – *stiff arm syndrome* (karakter fiksne distonije)



Slika 2 – Spazam paravertebralne muskulature**Prikaz 2 – Lumbalni bolni sindrom i „parapareza“**

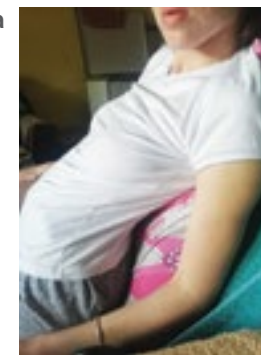
Bolesnica starosti 50 godina sa prethodnom istorijom delimične tireoidektomije u mladosti, prve tegobe primećuje u svojoj 41. godini života nakon zadesnog pada. Inicijalne tegobe u vidu epizoda bolova i ukočenosti u donjem delu leđa su nakon godinu dana progredirale, sa pojavom ukočenosti leve noge uz otežan hod i zauzimanje abnormalnog položaja levog stopala. Za kratko vreme dolazi do progresivnog pogoršanja tegoba te utiska da je desna noga „kao u gipsu“, što je dovodilo do čestih padova, nakon kojih je bolesnica počela da se kreće uz pomoć pomagala. Tokom hospitalne opservacije kod bolesnice je uočena varijabilnost tegoba, od mogućnosti samostalnog hoda sa povlačenjem leve noge do izrazito otežanog hoda koji je bio moguć samo uz pomoć hodalice. U neurološkom nalazu nisu konstatovani znaci oštećenja centralnog motornog neurona. Inicijalnim dijagnostičkim ispitivanjima koja su obuhvatila MR endokranijuma, MR kičme, elektromioneurografiju, kao i lumbalnu punkciju, nije objašnjena etiologija tegoba, te je pacijentkinja razmatrana u daljem toku kao funkcionalna distonija, s obzirom da je u neurološkom nalazu registrovana fiksna distonija levog stopala uz otežan hod, sa povlačenjem leve noge uz izostanak fleksije u zglobo kolena. Usled dalje progre-

sije tegoba, pre svega proksimalne ukočenosti noge praćene hiperlordozom lumbalnog dela leđa, sprovedeno je dopunsko ispitivanje kojim je detektovan značajno povišen titar anti-GAD antitela u serumu. Primena „pulsne“ kortikosteroidne terapije dovela je do inicijalnog poboljšanja hoda, a dugoročna primena kortikosteroida do normalizacije hoda.

Prikaz 3 – „Napadi“ aksijalnih spazama

Bolesnica starosti 34 godine sa prethodnom istorijom vitiliga i operacije valgusa stopala u ranom detinjstvu, prve tegobe primećuje u 30. godini života i dominantno ih povezuje sa stresnim situacijama koje dovode najpre do ukočenosti desne noge i otežanog hoda. Nakon višestrukih pregleda kod neurologa i fizijataru bolesnica je shvaćena kao lumboišijalgija, a simptomatska terapija diazepamom, NSAID i kortikosteroidima je dovela do kratkotrajnog poboljšanja. Nakon godinu dana od početka tegoba kod bolesnice dolazi do pojave spazama i grčeva aksijalne muskulature do položaja opistotonusa, u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko desetina minuta, koji su prolazili spontano ili na primenu benzodiazepina. Tokom jedne od pomenutih epizoda bolesnica je pregledana u Urgentnom centru UKCS, a potom i hospitalno zbrinuta na Odeljenju urgentne neurologije, pri čemu se opserviraju paroksizmi u vidu grčenja prvo desne, a potom i leve noge, uz krajnji položaj opistotonusa. Neurološkim nalazom verifikuje se spazam paravertebralne muskulature uz hiperlordozu (Slika 3), spazam desne noge, kao i pojačani mišićni refleksi na donjim ekstremitetima, otežan govor, znaci izražene disautonomije u vidu tahikardije i preznajavanja, uz očuvanu svest. Tokom narednih nekoliko nedelja bolesnica postaje nepokretna, uz učestale epizode spazama koji su se javljali spontano, ali su posebno bili provocira-

ni taktilnim stimulusima (npr. sestrinskom negom), uz pojavu ataksije na gornjim i donjim ekstremitetima. Dijagnostičkim ispitivanjem titra anti-GAD antitela preko 5000 U/ml u serumu, i uz prethodno isključenje drugih alternativnih uzroka, postavljena je sumnja na poremećaj iz spektra SPS i započeti su imunosupresivna terapija, aplikacija botulinskog toksina kao i terapijska izmena plazme, ukupno sedam ciklusa, pri čemu nakon trećeg ciklusa dolazi do značajnog poboljšanja u smislu redukcije broja napada spazma, redukcije bolnih grčeva kao i mogućnosti samostalnog hoda.

Slika 3 – Hiperlordoza**Prikaz 4 – Čovek koji se bojao ulice**

Bolesnik starosti 55 godina sa prethodnom operacijom povrede levog kolena, svoje prve tegobe primetio je u 43. godini života, nakon saobraćajne nesreće u kojoj je zadobio povredu levog kolena koja je operativno lečena. Nakon duge imobilizacije javljaju se probadajući bolovi u donjem delu leđa sa propagacijom niz desnu nogu, koji su praćeni grčevima cele noge i desnog stopala. Nakon nekoliko meseci pojavljuju se smetnje pri hodu, tokom kojih bolesnik iznenada oseti ukočenost u nogama, pada put napred ili oseća kočenje u mišićima tokom kojih ne može da započne hod. Epizode iznenadnog kočenja pri hodu i iznenadnih padova put napred dešavale su se bez prethodne najave, zbog čega bolesnik počinje da izbegava izlazak iz kuće i prijavljuje strah od otvorenog prostora i prelaže-

nja ulice. U neurološkom nalazu se konstatuje nespecifična ukočenost u nogama bez spasticiteta i drugih znakova oštećenja centralnog motornog neurona. Pacijent je razmatran kao mogući funkcionalni poremećaj hoda sve do pojave ukočenosti desne noge uz nemogućnost fleksije u zglobo kolena i ograničenu fleksiju u zglobo kolena. Analiza anti-GAD antitela iz seruma pokazala je značajno povišen titar (preko 2000 U/ml). Primena pet intravenskih ciklusa humanih imunoglobulina u trajanju od po pet dana u dozi od 35g/dan dovela je do značajnog poboljšanja ukočenosti uz mogućnost hoda sa pomagalom, nakon čega je pacijent izgubljen iz daljeg praćenja jer se nije javljao na zakazane kontrolne preglede.

Kod svih bolesnika ponavljana dopunska ispitivanja, uključujući i pozitronsku emisiju tomografiju celog tela, nisu ukazala na paraneoplastičnu etiologiju bolesti.

Diskusija

Stiff person sindrom je imunski posredovano oboljenje CNS-a koje spada u grupu GAD antitelima posredovanih oboljenja. Procenjena učestalost ovog oboljenja je 1 na 1 milion ljudi. [2] Kao i druge autoimunske bolesti, i SPS je češći kod osoba ženskog pola. [2] Antitela usmerena protiv enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline su najčešće detektovana antitela u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti pacijenata sa ovim sindromom. GAD antitela vezivanjem za GAD enzim onemogućavaju sintezu gammaaminobuterne kiseline (GABA), čime dovode do patološke hiperekscitacije CNS-a. Međutim, pored GAD antitela kod pacijenata sa SPS detektuju se i antitela protiv sa GABA receptorom povezanog proteina, antitela protiv alfa 1 subjedinice glicinskog receptora (GlyRα1), amfifizinska i geferinska antitela. GlyRα1 antitela su najčešća i

prisutna su kod oko 70% svih pacijenata. Oko 5% pacijenata ima pozitivna amfifilna antitela i ti pacijenti predstavljaju podgrupu pacijenata kod kojih je SPS zapravo paraneoplastični sindrom udružen sa malignitetom (najčešće dojka, timus, pluća, kolon, Hodžkinov limfom). Sva navedena antitela izuzev GlyRa1 vezuju se za citoplazmatske antigene i stoga je njihova patogenost nejasna. [3]

Svi prikazani bolesnici su lečeni na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju UKCS u periodu od januara 2022. do oktobra 2024. godine. Predstavili smo četiri različite kliničke prezentacije SPS, što su opisane varijante ovog sindroma. Ipak, svima je zajedničko da je dijagnoza postavljena sa značajnim zakašnjenjem, zbog razmatranja drugih dijagnoza. S obzirom na neobičnu kliničku prezentaciju, varijabilan klinički tok, odsustvo strukturne lezije, kod ovih bolesnika se najčešće razmatra funkcionalni neurološki poremećaj, što je bio slučaj i u našoj grupi. Ženski pol je bio dominantan i u našem uzorku. Jedna bolesnica je imala fokalni oblik sa zahvatanjem gornjih ekstremiteta – *stiff limb* sindrom (Prikaz 1). Bolesnica iz Prikaza 2 imala je klasičnu formu SPS sa spasticitetom nogu i hiperlordozom. Prikaz 3 predstavlja tešku formu koja podseća na PERM sindrom. Pacijenti sa tegobama na donjim ekstremitetima imali su učestale i iznenadne padove rano na početku bolesti, što jeste jedna od ključnih kliničkih manifestacija oboljenja. Naš bolesnik sa neobičnim poremećajem hoda (Prikaz 4) je zbog straha od padova razvio agorafobiju. Jedna od karakteristika *stiff person* sindroma koja se retko sreće u drugim oboljenjima je i pojava hiperlordoze, koja je bila prisutna kod tri naše bolesnice. Svi naši bolesnici imali su visokopozitivan titar anti-GAD antitela u serumu, lečeni su humanim

imunoglobulinima i pulsnom kortikosteroidnom terapijom. Detaljno sprovedenim ispitivanjem po protokolu za paraneoplastične sindrome, kao i daljim praćenjem, do sada nije verifikovan malignitet ni kod jednog našeg bolesnika.

Terapijske opcije za lečenje SPS podrazumevaju primenu pulsne kortikosteroidne terapije, terapijsku izmenu plazme, kao i biološku i imunosupresivnu terapiju. U okviru simptomatske terapije primenjuju se benzodiazepini. [7,8]

Zaključak

Stiff person sindrom predstavlja veoma retko oboljenje koje dovodi do teške funkcionalne onesposobljenosti usled progresivne rigidnosti i posturalne nestabilnosti. Često je neprepoznato, zbog neobične kliničke prezentacije ili preklapanja sa drugim oboljenjima. Rana dijagnoza i pravovremena terapija ključni su za usporavanje progresije bolesti, kontrolu simptoma i povoljan dugoročni ishod.

Literatura

1. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiffman" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31(15):421–427.
2. Continuum (minneapolis minn) 2024;30(4, autoimmune neurology):1110–1135.
3. Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders - insights and challenges. *Nat Rev Neurol* 2020;16(7):353–365. doi:10.1038/s41582-020-0359-x.
4. Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders – new insights. *Curr Opin Neurol* 2016;29(4):496–506. doi:10.1097/WCO.0000000000000351.
5. Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000; 55(10):1531–1535. doi:10.1212/wnl.55.10.1531.
6. Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM. Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology* 2001;57(5):780–784. doi:10.1212/wnl.57.5.780.
7. Dalakas MC. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies. *Neurotherapeutics* 2022;19(3):832–847. doi:10.1007/s13311-022-01188-w.
8. Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with stiff person syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(1): 48–55. doi:10.1007/s11910-008-0009-y.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa **Zimске škole za mlade neurologe**



Ovogodišnja Zimska škola za mlade neurologe u organizaciji Međunarodnog društva za nevoljne pokrete (*Movement Disorder Society – MDS*) održana je na Šafarikovom univerzitetu u Košicama, Slovačka, u periodu od 18. do 20. aprila 2024. godine. Među polaznicima i stipendistima Škole bili su i dr Maksim Šarčević (Klinika za neurologiju UKCS) i dr Vladimir Čukić (Opšta bolnica „Pančevo“).

Svake godine MDS organizuje zimsku i letnju Školu namenjenu mladim neurolozima sa posebnim interesovanjem za nevoljne pokrete. Tokom trajanja ovogodišnje Škole, polaznici su imali prilike da slušaju predavanja stručnjaka iz renomiranih evropskih centara za poremećaje pokreta, a kasnije da stečena znanja primene kroz praktičan rad sa pacijentima obolelim od neurodegenerativnih bolesti, da zajedno sa profesorima prođu kroz dijagnostički pristup i terapijske opcije, te da kasnije, u manjim



grupama, diskutuju o diferencijalnim dijagnozama i svojim ličnim iskustvima u radu.

Organizovano je i takmičenje polaznika koji su predstavili interesantne prikaze obolelih sa poremećajima pokreta iz matičnih ustanova. Dr Maksim Šarčević je pod mentorstvom prof. dr Nataše Dragašević Mišković najuspešnije prikazao slučaj „Distonija-ataksija sindrom ranog početka kao manifestacija POLR3a vezane leukodistorfije“ i osvojio prvo mesto u finalu, u video izazovu.

Vladimir Čukić,
Opšta bolnica „Pančevo“

DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Dijagnostičke metode u proceni moždane smrti

Autor: Marko Ercegovac ^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Definicija smrti u medicinskom i patofiziološkom smislu je evoluirala tokom proteklih sto godina, pre svega u smislu da se fokus preusmerio od „stanja srca na stanje mozga“. Moždana smrt se definiše kao potpuni, ireverzibilni gubitak funkcija moždanog stabla i korteksa, ako se isključe stanja koja klinički mogu imitirati znake moždane smrti.

Dijagnoza moždane smrti se postavlja posle sprovedenog kliničkog pregleda (neurološki pregled i apneja test), a potvrđuje se jednom od konfirmacionih dijagnostičkih procedura (EEG, TCD, MSCT angiografija, PET itd.).

Postavljanje dijagnoze moždane smrti od strane lekara sa stečenim kliničkim iskustvom je od krucijalnog značaja, s obzirom da neprepoznavanje artefakata, kako kliničkih tako i artefakata dopunskih dijagnostičkih procedura, može odložiti finalnu dijagnozu moždane smrti.

Moždana smrt je ireverzibilno stanje, a dijagnoza moždane smrti se poistovećuje sa smrtnim ishodom, kada se isključi postojanje bilo kog drugog stanja koje može klinički imitirati znake moždane smrti.

Ključne reči: moždana smrt, klinički pregled, konfirmacioni testovi

Uvod

Definicija smrti u medicinskom i patofiziološkom smislu je evoluirala tokom proteklih sto godina, pre svega u smislu da se fokus preusmerio od „stanja srca na stanje mozga“. [1–3] Pre pedesetih godina XX veka, koncept smrti se zasnivao na prestanku rada kardiorespiratornog sistema, što je dalje vodilo prestanku moždanih funkcija usled prekida disanja i cirkulacije, zbog čega se gubitak moždane aktivnosti smatrao kritičnom komponentom smrti. [4] U narednim godinama, sa razvojem mera za održavanje pacijenata u životu, kao što su kardiopulmonalna reanimacija (*cardiopulmonary resuscitation* – CPR) i ventilacija pozitivnim pritiskom (*positive pressure ventilation* – PPV), pomenuta međuzavisnost rada sistema organa i tradicionalna definicija smrti su dovedene u pitanje.

Molaret i Gulon su 1959. godine postavili teoriju koncepta moždana smrt/smrt na osnovu neuroloških kriterijuma kao *le coma depasse*, kada su opisali apneičnog, komatoznog pacijenta, bez refleksa moždanog stabla i elektroencefalografske (EEG) aktivnosti. [4] Nakon toga, neurolozi su počeli da potenciraju činjenicu da je neurološka funkcija podjednako značajna, ili čak možda i značajnija od kardiopulmonalne funkcije, čime je započeto neurološko postavljanje dijagnoze smrti, nezavisno od funkcije drugih vitalnih organa. Tako je davne 1968. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta Harvard formiran *ad hoc* komitet koji je predložio prvu kliničku definiciju moždane smrti (MS) odnosno ireverzibilne kome, koja se zasnivala na kliničkim i EEG kriterijumima, kao „odsustvo reaktivnosti i gubitak osetljivosti, odsustvo pokreta i disanja, odsustvo refleksa moždanog stabla i koma nepoznatog porekla, sa izoelektričnim elektroencefalografskim nalazom“. [5] Nakon toga je usledilo uvođenje zakon-

skih akata za neurološku potvrdu moždane smrti u Sjedinjenim Američkim Državama, koji su izdati 1995. godine za adultnu populaciju, a zatim revidirani 2010. godine od strane Američke akademije za neurologiju (*American Academy of Neurology* – AAN). [6–8] Kada je u pitanju pedijatrijska populacija, radna grupa je izdala vodič 1987. godine [9], koji je revidiran 2011. godine. [11,12] Nakon revizija vodiča u Velikoj Britaniji, prošle godine su ponovo revidirani vodiči u SAD i Kanadi, i izdat je kombinovani vodič za postavljanje dijagnoze MS u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji u SAD.

Prihvatanje koncepta moždane smrti i dalje potencira brojna pitanja kako sa etičkog tako i sa moralnog aspekta, naročito u toku procesa kadaverične transplantacije sa dilemom: 1) poistovećivanje pojma moždane smrti sa biološkom smrću; 2) sigurnost kliničke dijagnoze i konfirmacionih testova sa naučnog aspekta i 3) prihvatanje pojma smrti sa teološkog aspekta (odvajanje tela od duše). [10]

Definicija moždane smrti

Prema trenutnim vodičima koji su u upotrebi širom sveta, moždana smrt se definiše kao potpuni, ireverzibilni gubitak funkcija moždanog stabla i korteksa. Sam proces postavljanja dijagnoze moždane smrti predstavlja sistematičan, zakonski i medicinski prihvaćen način za utvrđivanje smrti. Klinička evaluacija moždane smrti mora započeti utvrđivanjem ireverzibilnog uzroka kome, kod koje nijedna medicinska ili hirurška intervencija ne bi mogla da pomogne. Takođe, u cilju sigurnog postavljanja dijagnoze moraju se isključiti svi značajni faktori koji mogu doprineti nastanku ovog stanja, kao što su hipotermija, intoksikacija lekovima, trovanje, dejstvo agenasa iz grupe neuromišićnih blokatora i metabolički poremećaji. Kada su ispunje-

ni ovi preduslovi, pristupa se detaljnom neurološkom pregledu u cilju potvrde odsustva refleksa moždanog stabla na svim nivoima, odsustva motornog odgovora, kao i verifikacija apneje (trajnog prestanka disanja). Smatra se da dodatni testovi nisu neophodni, ali mogu biti korisni u slučaju da nije moguće izvođenje apneja testa [13], ali zakonska regulativa većine država osim anglosaksonskih, zahteva sprovođenje jednog konfirmacionog testa radi potvrde kliničke dijagnoze moždane smrti.

Definicija moždane smrti u Srbiji zasniva se na konceptu „smrti celog mozga“, što podrazumeva prestanak svih funkcija kompletnog mozga. Ovo se donekle razlikuje od pristupa u Velikoj Britaniji, gde je ključna potvrda smrti moždanog stabla, dok potvrda gubitka kortikalnih funkcija ne zahteva potvrdu. [2]

Kada je u pitanju postavljanje dijagnoze moždane smrti u Srbiji, radi se o multidisciplinarnom procesu, koji podrazumeva obaveznu primenu konfirmatornih testova. Dijagnoza moždane smrti se postavlja u jedinicama intenzivne nege, a pregled sprovode dva lekara (neurolog ili neurohirurg, i anesteziolog). Tokom postavljanja dijagnoze, klinički pregled mora potvrditi prisustvo najdublje kome sa Glazgov koma skorom (eng. *Glasgow coma score*, GCS) od 3, odsustvo refleksa moždanog stabla i odsustvo voljnog disanja.

Dijagnostičke metode za potvrdu moždane smrti

U cilju potvrde da je stanje pacijenta ireverzibilno, klinički pregled je krucijalan i izvođa se dva puta (sa vremenskim intervalom od minimum sat vremena) radi postavljanja dijagnoze moždane smrti, a praćen je obaveznim konfirmatornim testovima za potvrdu odsustva elektrokortikalne aktiv-

nosti (elektroencefalogram, EEG i evocirani potencijali moždanog stabla, EP) ili prekid cerebralne cirkulacije (ultrazvučni transkranijski dopler – TCD, kompjuterizovana tomografska angiografija – CTA ili panangiografija). [14]

Kao što je pomenuto, dijagnoza moždane smrti je primarno klinička dijagnoza i neophodno je da se utvrdi da je oštećenje mozga perzistirajuće i nepovratno, odnosno, da je gubitak funkcija celog mozga potpun i konstantan tokom vremena. U cilju izbegavanja bilo kakvih nedoumica, preporučuje se izvođenje čitavog niza testova. [2] Procena gubitka **refleksa moždanog stabla** podrazumeva gubitak odgovora zenice na svetlost, kornealnog, okulocefaličnog, okulovestibularnog i refleksa kašlja, kao i nagona na povraćanje, odsustvo facijalnog odgovora na draži i cerebralno posredovanog odgovora na stimulaciju ekstremiteta. [8,15,16]

Testiranje motornog odgovora podrazumeva primenu dubokog pritiska na kondile na nivou temporomandibularnih zglobova, supraorbitalne i sternalne šupljine i sva četiri ekstremiteta, proksimalno i distalno. [17–19]

Poseban problem može predstavljati postojanje kliničkih artefakata u formi nevoljnih pokreta pacijenta, tokom kliničke procene moždane smrti. Nevoljni pokreti se prema literaturi mogu javiti u 39% (u prva 24 sata, nikad posle 72 sata). Najčešće se manifestuju u formi trzaja prstiju, fleksije tri ekstremiteta, fleksionog plantarnog odgovora, uvrtnja palca, facijalne miokimija, a retko u formi pokreta ruku, slično decerebracionim pokretima usled inspirijuma tokom asistirane ventilacije ili pritiskom na ruke, grudi i abdomen (ne glava i vrat). [18] Kliničko iskustvo neurologa, prilikom

pregleda, jasno može pomoći u definisanju opisanih pokreta kao spinalnih refleksnih reakcija, a ne voljnih cerebralnih reakcija. [8]

Poseban značaj pridaje se izvođenju apneja testa. Cilj samog testa je postizanje koncentracije CO₂ koja će maksimalno stimulirati respiratorne centre kičmene moždine, koje će konačno aktivirati kisela pH likvora. Zbog činjenice da apneja test može dovesti do hemodinamskih i pulmonarnih komplikacija, izvodi se kao poslednji klinički test prilikom postavljanja dijagnoze moždane smrti. Potencijalne komplikacije prilikom izvođenja apneja testa obuhvataju hipotenziju, hipoksemiju, aritmiju, barotraumu i zastoj rada srca, zbog čega je pokazano da se izvođenje testa obustavlja u 1,6–4,8% slučajeva. [20–22] Postojanje retke pojave u formi Lazarusovog znaka (antefleksija trupa sa fleksijom ruku) tokom sprovođenja apneja testa može postaviti sumnju o validnosti kliničke dijagnoze moždane smrti. Prepoznavanje ovakve pojave od strane iskusnog anesteziologa ne isključuje dijagnozu moždane smrti. [18]

Konfirmacioni testovi

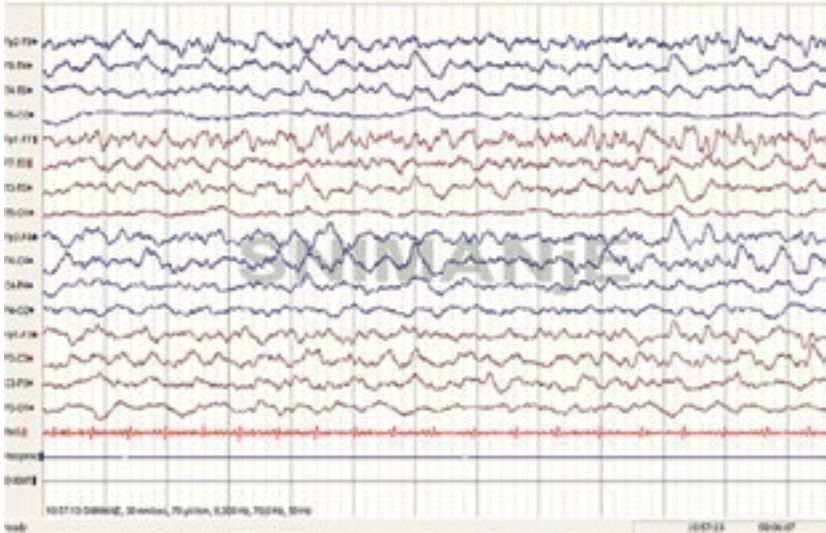
Elektroencefalografski pregled (EEG) je najčešće korišćen konfirmacioni pregled – „odsustvo električne aktivnosti kore mozga u trajanju od minimalno 30 minuta snimanja u uslovima koji ispunjavaju tehničke kriterijume za EEG snimanje ukazuje na elektrokortikalnu afunkciju“. Neophodno je ispuniti sve, u celom svetu uniformne, standarde EEG snimanja (Tabela 1) [23], radi relevantnog interpretiranja EEG snimka. Elektrokortikalna disfunkcija ima svoj progresivni tok, sa usporenjem osnovne aktivnosti celog mozga do potpune elektrokortikalne afunkcije (izoelektrični nalaz), koja može trajati i 24 sata, retko duže (Slika 1a i Slika 1b).

Tabela 1 – Standardi za EEG snimanje kod postavljanja dijagnoze moždane smrti

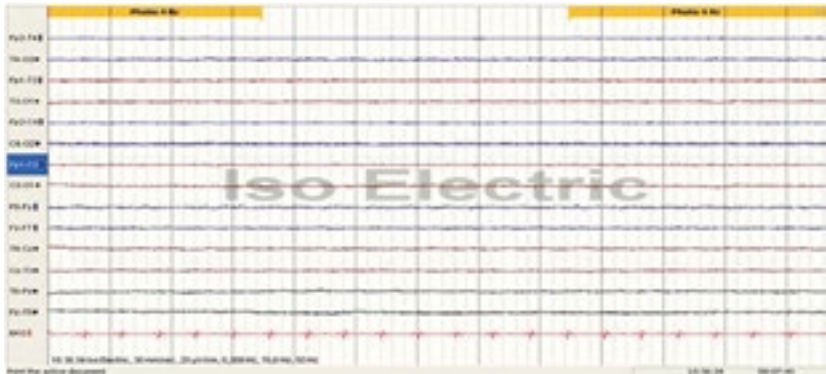
STANDARDI ZA EEG SNIMANJE
• Najmanje 8 skalp i referentnih elektroda
• Interelektrodna impedanca 100–10000 ohms
• Rastojanje između elektroda najmanje 10 cm
• Povećana osetljivost na 20 mikroV/mm
• Vremenska konstanta od 0,3-0,4 sekunde
• Korišćenje simultanog EKG
• Test EEG osetljivosti na spoljne stimulse
• Dužina snimanja najmanje 30 minuta
• Snimanje od strane kvalifikovanog osoblja
• Ponavljanje snimanja za 6 do 24 časa

Neophodno je iskustvo, kako medicinskih tehničara tako i lekara, radi prepoznavanja EEG artefakata (biopotencijal elektroda i gela (elektrolita) (Slika 2a), pokret aparata za asistiranu ventilaciju, EKG artefakti (Slika 2b), puls artefakti), koji mogu postaviti sumnju na validnost izoelektričnog EEG nalaza. Osnovni nedostaci kod primene EEG snimanja su da primenjena metoda ne registruje električnu aktivnost moždanog stabla, da nalaz može biti izoelektričan kod očuvane supkortikalne funkcije, kao i da se nalaz menja pod dejstvom lekova (barbitu-

Slika 1a – Elektroencefalogram pacijenta sa subarahnoidalnom hemoragijom na dan postavljanja kliničke dijagnoze moždane smrti – globalna elektrokortikalna disfunkcija



Slika 1b – Ponovljeni EEG pacijenta sa subarahnoidalnom hemoragijom nakon 24 sata – izoelektrični nalaz

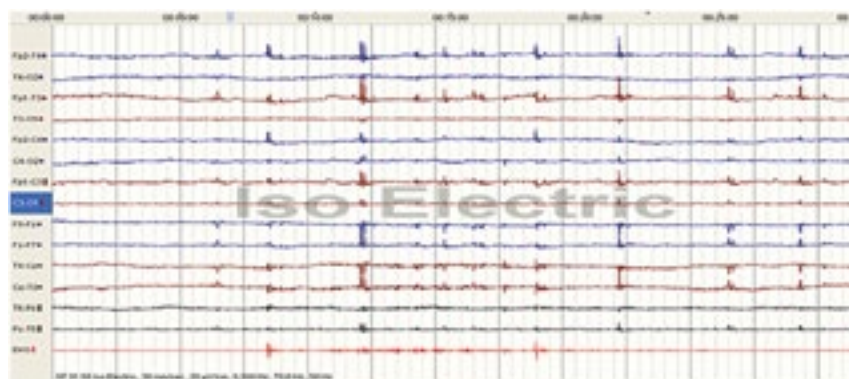


rata), sedativa, hipotermije, toksičnih i metaboličkih agenasa.

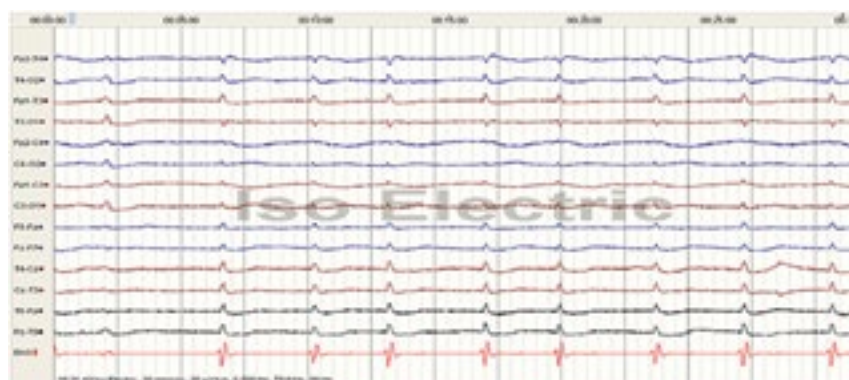
Transkranijalni dopler (TCD) je metoda kojom se sa visokim stepenom senzitivnosti ukazuje na odsustvo cerebralne cirkulacije sa malim sistolnim pikovima u ranoj sistoli bez dijastolnog protoka ili reverberantnog (*to and fro*) protoka (Slika 3). [24]

Nedostaci TCD-a su nemogućnost sprovođenja pregleda kod nedostatka temporalnog prozora (anatomska varijacija ili osifikacija temporalne kosti) ili zbog nemogućnosti pristupa temporalnom prozoru (povreda, operativno polje itd.), kao i pojava lažno prisutne perfuzije (defekt kosti lobanje, ventrikularni dren, masivna lezija moždanog stabla uz očuvan protok prednje cirkulacije tokom dijasole). [24]

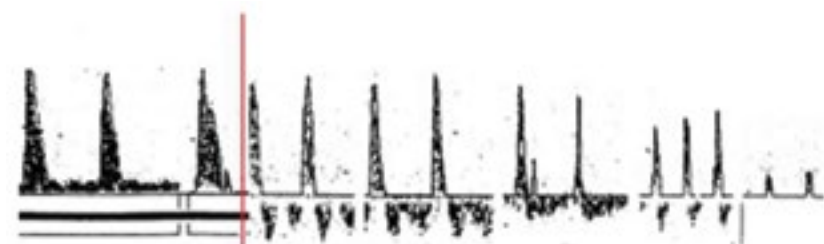
Slika 2a – EEG artefakti, artefakti elektroda i gela



Slika 2b – EKG artefakti



Slika 3 – TCD nalaz – nedostatak cirkulacije kroz temporalni prozor



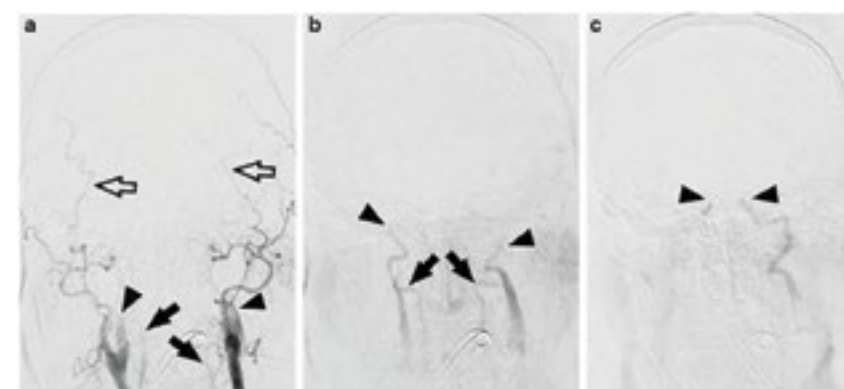
CT angiografija predstavlja najsigurniju konfirmacionu metodu potvrde moždane smrti, „verifikuje se nalaz bez intracerebralnog punjenja u nivou karotidne bifurkacije ili Vilisovog kruga“ (Slika 4). [8] Iako je ova metoda najsenzitivnija za potvrdu dijagnoze MS, postoje i nedostaci u smislu neophodnog transporta hemodinamski nestabilnog pacijenta do same dijagnostike, kao i činjenica da je u pitanju invazivna metoda koja zahteva aplikaciju kontrasta, koji može imati nefrotoksični efekat. Zbog navedenih nedostataka, najčešće korišćene metode za potvrdu kliničke dijagnoze moždane smrti su EEG i TCD kao *bedside* metode, jer se obavljaju pored kreveta pacijenta. [25]

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je metoda kojom se ukazuje na nedostatak metaboličke aktivnosti mozga u celini (Slika 5). Pored angiografije, PET predstavlja najsigurniju metodu za potvrdu moždane smrti, ali takođe zahteva transport nestabilnog pacijenta do samog aparata, kao i primenu radioaktivnih izotopa, zbog čega predstavlja i najskuplju metodu. [26]

Zaključak

Kada je u pitanju koncept moždane smrti, njegovo razumevanje, prihvatanje i način postavljanja kliničke dijagnoze, moždana smrt se treba posmatrati kao ireverzibilno stanje i finalna dijagnoza koja je jednaka

Slika 4 – Nalaz MSCT angiografije bez protoka iznad Vilisovog šestougla



Slika 5 – Različiti nalazi PET: kod pacijenata sa dijagnozom moždane smrti (bez metaboličke aktivnosti mozga), kod pacijenta sa dijagnozom perzistirajućeg vegetativnog stanja (minimalno očuvana metabolička aktivnost kore mozga), kod pacijenta sa dijagnozom minimalno očuvanog stanja svesti (minimalno očuvana metabolička aktivnost kore i supkortikalnih struktura) i kod zdrave osobe.



dijagnozi smrti, kada se isključi postojanje bilo kog drugog stanja koje može klinički imitirati znake moždane smrti (hipotermija, intoksikacija itd.) i kada se klinička dijagnoza potvrdi jednim od dostupnih konfirmacionih dijagnostičkih procedura. Važno je napomenuti da je Republika Srbija i sa stručnog i sa zakonskog aspekta u potpunosti usklađena sa drugim zemljama sveta kada su u pitanju definicija i postavljanje dijagnoze moždane smrti.

Literatura

1. Settergren G. Brain death: an important paradigm shift in the 20th century. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003; 47:1053–1058.
2. Spears W, Mian A, Greer D. Brain death: a clinical overview. *J Intensive Care*, 2022; 10(1):16.
3. Abdelbari Mattar, M., Mohamed Zakwan, Z. Brain death: a review. *Egypt J Neurosurg*, 2024; 39:14.
4. Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). *Rev Neurol (Paris)*, 1959; 101:3–15.
5. A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*, 1968; 205:337–340.
6. Wijdicks EF. The Diagnosis of Brain Death. *N Engl J Med*, 2001; 344 (16):1215–1221.
7. Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*, 2002; 58(1):20–5.
8. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010; 74(23):1911–8.
9. Report of special Task Force. Guidelines for the determination of brain death in children. *American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children*. *Pediatrics*, 1987; 80:298–300.
10. Verheijde JL, Rady MY, Potts M. Neuroscience and Brain Death Controversies: The Elephant in the Room. *Journal of Religion and Health* (2018) 57:1745–1763.
11. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics, Child Neurology Society. Clinical report—Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics*, 2011; 128:e720–740.
12. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, Committee For Determination Of Brain Death In Infants Children. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations—executive summary. *Ann Neurol*, 2012; 71:573–85.
13. Junn C. 5 - Brain death criteria, in *Brain Injury Medicine*, Eds Blesken C. Eapen, David X. Cifu. Elsevier, 2021, Pages 53–58.
14. Službeni glasnik. Zakon o presađivanju ljudskih organa: 57/2018-12, 111/2021-19 (<https://pravno-informacioni-sistem.rs/eli/rep/sgrs/skupstina/zakon/2018/57/2/reg>).
15. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the

- determination of death. *Intensive Care Med*, 2014; 40:788–97.
16. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: the world brain death project. *JAMA*, 2020; 324:1078–97.
 17. Jain S, DeGeorgia M. Brain death-associated reflexes and automatisms. *Neurocrit Care*, 2005; 3:122–6.
 18. Saposnik G, Maurino J, Saizar R, Bueri JA. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *Am J Med*, 2005; 118:311–4.
 19. Greer DM, Lewis A, Kirschen MP. New developments in guidelines for brain death/death by neurological criteria. *Nat Rev Neurol*, 2024; 20:151–161.
 20. Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdicks EF. Predictors of apnea test failure during brain death determination. *Neurocrit Care*, 2010; 12:352–5.
 21. Datar S, Fugate J, Rabinstein A, Couillard P, Wijdicks EFM. Completing the apnea test: decline in complications. *Neurocrit Care*, 2014; 21:392–6.
 22. Kramer AH, Couillard P, Bader R, Dhillon P, Kutsogiannis DJ, Doig CJ. Prevention of hypoxemia during apnea testing: a comparison of oxygen insufflation and continuous positive airway pressure. *Neurocrit Care*, 2017; 27:60–7.
 23. Lee SY, Kim WJ, Kim JM, Kim J, Park S, and on behalf of the Korean Society of Clinical Neurophysiology Education Committee. Electroencephalography for the diagnosis of brain death. *Ann Clin Neurophysiol*, 2017; 19(2):118–124.
 24. Kasapoğlu US, Haliloğlu M, Bilgili B, Cinel I. The Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Brain Death. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2019; 47(5): 367–74.
 25. Zampakis P, Panagiotopoulos V, Kalogeropoulou C, Karachaliou M, Aretha D, Sioulas N, Dimoulia S, Karnabatidis D & Fligou F. Computed tomography angiography scoring systems and the role of skull defects in the confirmation of brain death. *Scientific Reports*, 2021; 11:15081.
 26. Ozdemir S, Tan YZ, Ozturk FK, Battal F. Confirmation of Brain Death with Positron Emission Tomography. *J Pediatr Intensive Care*, 2020; 9(1): 51–53.

PRIKAZ SLUČAJA

Izazovi u postavljanju dijagnoze hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije

Autori: Mihailo Svetozarević¹, Gordana Đorđević^{1,2}, Isidora Janković³

¹ Klinika za neurologiju UKC Niš

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

³ Centar za radiologiju UKC Niš

Uvod: Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) je stečena neuropatija sa velikom heterogenošću. Pacijenti sa akutnim početkom CIDP (A-CIDP) mogu imati kliničke i elektrofiziološke sličnosti sa akutnim demijelinizacionim oblikom bolesti.

Prikaz bolesnika: Pacijent ženskog pola, starosti 23 godine, upućena neurologu marta 2023. godine zbog bolova u donjem delu leđa, trnjenja dlanova, stopala i potkolenica, slabosti ruku i nogu, uz nestabilnost pri stajanju i hodu. Tegobama je prethodio infektivni sindrom. U neurološkom nalazu evidentirani su znaci disocirane kvadripareze sa ugašenim mišićnim refleksima i bez jasnog ispada senzibiliteta. Likvorološko ispitivanje je pokazalo proteino-rahiju od 2,33 g/L. Elektromioneurografija (EMNG) je pokazala znake senzomotorne polineuropatije, demijelinizacionog tipa. Lečena je terapijskim izmenama plazme i intravenskim imunoglobulinima sa delimičnim odgovorom. Druga hospitalizacija realizovana je novembra 2023. zbog slabosti nogu sa smetnjama pri hodu, nestabilnosti pri stajanju. Likvorološkim ispitivanjem evidentirana je proteino-rahija od 1,5g/L. EMNG ispitivanjem registrovana je demijelinizaciona polineuropatija. Lečena je puls-

nom kortikosteroidnom terapijom 1000 mg dnevno, pet dana. Po otpustu je nastavljena terapija pronizonom 20 mg na drugi dan. Na kontrolnom neurološkom pregledu januara 2024. godine bez remisija, uređan neurološki nalaz, te je obustavljena dalja terapija.

Zaključak: Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija sa akutnim početkom je varijanta CIDP koja se sreće kod čak 16% svih pacijenata sa CIDP. Akutna inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija je bolest monofaznog toka, moguća su pogoršanja i do osam nedelja nakon početka tegoba. Visoka sumnja na A-CIDP trebalo bi da postoji ukoliko postoje tri ili više relapsa bolesti nakon dostizanja platoa i remisije ili ukoliko postoji progresija neuroloških tegoba nakon osam nedelja.

Uvod

Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) je stečena, autoimuna inflamatorna neuropatija sa izraženom kliničkom i elektrofiziološkom heterogenošću. Tipična forma CIDP manifestuje se u vidu simetrične senzomotorne polineuropatije koja počinje postepeno i razvija se tokom osam ili više nedelja. Ovakva forma bolesti predstavlja 50–60% svih prijavljenih slučajeva. [1] Međutim, signifikantan broj pacijenata (20%) može imati akutni početak bolesti sa izraženim neurološkim deficitom u prvih osam nedelja ili manje. [2] Ovi pacijenti, koji se označavaju kao *acute-onset CIDP* (A-CIDP), mogu imati kliničke i elektrofiziološke sličnosti sa akutnim demijelinizacionim oblikom Gijen-Bareovog sindroma (*Guillain-Barré syndrome*) (AIDP). [3] Prikazujemo ključne kliničke karakteristike dvadesetogodišnjeg pacijenta kojem je prvobitno postavljena dijagnoza A-CIDP.

Prikaz bolesnika

Pacijent ženskog pola, starosti 23 godine, primljena je na Odsek za neuromišićne bolesti Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu marta 2023. godine, zbog postepenog razvoja bolova u donjem delu leđa, trnjenja dlanova, stopala i potkolenica, postojanja slabosti ruku i nogu, udruženo sa nestabilnošću pri stajanju i hodu. Prve tegobe su se javile sedam dana pre prijema, pre svega u vidu bolova u donjem delu leđa, iza čega primećuje trnjenje tabana, a potom i potkolenica. Narednog dana pojavljuju se slabost nogu i nestabilnost pri hodu, a ubrzo nije bila u mogućnosti ni da stoji samostalno. Pacijentkinja je dala podatak da je tri nedelje pre pojave neurološke simptomatologije imala infektivnu epizodu praćenu suvim kašljem. Od podataka iz lične anamneze od značaja je napomenuti da je leta 2022. godine imala ujed krpelja praćen razvojem karakterističnog osipa na koži (*target rash*), iza čega se više meseci održavao pozitivan serološki test na *B. Burgdorferi*. U neurološkom nalazu registrovani su znaci diskretne slabosti distalnih mišićnih grupa gornjih ekstremiteta (GE) i globalne slabosti srednje teškog stepena svih mišićnih grupa donjih ekstremiteta (DE), sa mogućom elevacijom nogu do 30 stepeni u postelji, ugašenim mišićnim refleksima (MTR). Bez objektivnih izmena senzibiliteta. Samostalni hod je bio moguć, ali otežan. Elektromioneurografskim pregledom registrovani su znaci senzomotorne polineuropatije, izraženije na DE, pretežno demijelinizacionog tipa sa usporenim motornim brzinama provođenja (MBP), produženim distalnim latencama ularnog, medijalnog, tibijalnog i peronealnog nerva, uz redukovane senzitivne brzine provođenja suralnog, medijalnog i ularnog nerva. Pregled likvora koji je urađen dve nedelje od početka tegoba ukazao je na postojanje hiperproteinorahije

od 2,33 g/L (referentne vrednosti). Inicijalno je lečenje započeto terapijskim izmenama plazme, sprovedena su tri ciklusa. U nastavku je lečena intravenskim imunoglobulinima u dozi od 30 g dnevno, ukupno pet dana, a zbog povišenog titra IgM antitela na *B. Burgdorferi* primenjena je i odgovarajuća antibiotska terapija. Nalaz likvora na *B. Burgdorferi* je bio negativan. Po otpustu je ambulantno sprovedena fizikalna terapija u matičnoj zdravstvenoj ustanovi.

Druga hospitalizacija realizovana je novembra 2023. zbog slabosti nogu udruženo sa smetnjama pri hodu u vidu nestabilnosti pri stajanju i hodu. U neurološkom nalazu se evidentiraju znaci diskretne slabosti distalnih mišićnih grupa gornjih ekstremiteta i diskretna slabost svih mišićnih grupa donjih ekstremiteta uz ugašene MTR. Hod je bio na široj osnovi, samostalno moguć na kraćim relacijama, uz pozitivan Rombergov test. Tokom hospitalizacije ponovljena su laboratorijska ispitivanja, uključujući i pregled likvora, evidentirana je proteinorahija od 1,5 g/L. Elektrofiziološko ispitivanje pokazuje denervacionu aktivnost po tipu pozitivnih oštih talasa i fibrilacija u mišićima donjih ekstremiteta. Za reme voljnih kontrakcija registrovana je neurogena krivulja u ispitivanim mišićima (*m. tibialis*, *m. abductor pollicis brevis*). Neurografski nalaz pokazuje niže M potencijale pri stimulaciji levog *n. peroneusa* uz uredne motorne brzine provođenja. Dalje su evidentirane produžene distalne latence ispitanih živaca donjih ekstremiteta. Smanjena perzistencija *F* talasa uz produženje latence istih. Nalaz je u celini ukazao na demijelinizacionu polineuropatiju, te je doneta odluka o primeni pulsne kortikosteroidne terapije metilprednizolonom u dozi od 1000 mg dnevno tokom pet dana. Nakon terapije došlo je do značajnog poboljšanja objektivnog nalaza te se na otpustu evidentira očuva-

na snaga ruku uz diskretnu slabost donjih ekstremiteta, predominantno proksimalnih mišićnih grupa sa otežanim ustajanjem iz čučnja. Ambulantno nastavljena kortikosteroidna terapija pronizonom 20 mg na drugi dan, koja je sprovedena do poslednjeg kontrolnog pregleda januara meseca 2024. godine, kada je evidentiran uredan neurološki nalaz, te je kortikosteroidna terapija postepeno redukovana do potpunog isključenja.

Diskusija

Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija je najčešća od svih hroničnih stečenih imunski posredovanih neuropatija, i karakteriše se progresivnim razvojem simetričnog senzomotornog deficita koji zahvata sva četiri ekstremiteta. Osnovna klinička karakteristika ove neuropatije je da se neurološki simptomi i znaci razvijaju tokom perioda od osam nedelja ili duže, nekada i tokom nekoliko meseci. Međutim, pokazano je da kod oko 16% obolelih bolest može imati akutni početak, kada govorimo o CIDP sa akutnim početkom. [2] Akutni početak CIDP treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se klinička simptomatologija koja odgovara Gijen Bareovom sindromu (*Guillain Barré syndrome* – GBS) razvija u periodu dužem od osam nedelja nakon početka prvih simptoma, ukoliko postoji progresija tegoba nakon dostizanja platoa nakon četiri nedelje od početka bolesti ili ukoliko postoje najmanje tri recidiva bolesti. [4] U našem slučaju, inicijalna prezentacija pacijentkinje je upućivala na akutnu inflamatornu demijelinizacionu polineuropatiju (AIDP). Njene tegobe su nastale dve nedelje nakon prodromalne, febrilne epizode, uz dalju progresiju tegoba tokom perioda kraćeg od četiri nedelje, uz pozitivan nalaz likvora i elektrofiziološko ispitivanje koje je ukazivalo na postojanje demijelinizacione polineuropatije.

U dosadašnjim istraživanjima sprovedeno je više studija koje su za cilj imale definisanje kliničkih karakteristika pacijenata sa AIDP i A-CIDP u cilju njihove preciznije diferencijacije. Jedna od najopsežnijih studija obuhvatila je 170 pacijenata i pokazala da se A-CIDP češće javlja kod muškaraca, prosečne starosti od 50 godina na početku bolesti. [5] Pokazano je takođe da infektivni sindrom veoma retko prethodi razvoju A-CIDP, za razliku od pacijenata sa AIDP, kod kojih respiratorna ili gastrointestinalna infekcija veoma često prethodi pojavi neurološke simptomatologije. [6] U prikazanom slučaju naše pacijentkinje postojao je anamnestički podatak o infektivnom sindromu koji je prethodio pojavi neuroloških tegoba.

Rano prepoznavanje i diferenciranje A-CIDP od AIDP, kao i drugih akutnih neuropatija, je od značaja zbog razlika u terapijskom pristupu i dugoročnom ishodu obolelih. [7] Imajući u vidu da je AIDP imunski posredovana neuropatija monofaznog toka, poznato je da je osnov lečenja primena imunoterapije, imunoglobulina primenjenih u intravenskoj infuziji ili terapijskih izmena plazme. Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da se pozitivan odgovor na pomenutu terapiju prve linije beleži kod 60–80% pacijenata. [8] Za razliku od AIDP, oboleli sa CIDP, shodno hroničnom toku neuropatije, pored inicijalne imunoterapije, zahtevaju i primenu dugoročne imunoterapije. Inicijalna imunoterapija se odnosi naprimenu konvencionalnih vidova imunoterapije prve linije, intravenskih imunoglobulina, terapijskih izmena plazme ili kortikosteroida. Imajući u vidu hronični i progresivni tok CIDP, kod većine obolelih je neophodno nastaviti lečenje dugoročnom imunoterapijom održavanja nekim od pomenutih vidova imunoterapije prve linije tokom perioda od nekoliko meseci (najčešće šest ili više

meseci), do postizanja značajnog poboljšanja ili kompletnog oporavka obolelih. Međutim, važno je napomenuti da kod 8–16% slučajeva sa AIDP može doći do pogoršanja stanja nakon inicijalnog povoljnog odgovora na primenjenu imunoterapiju, što se označava kao fluktuirajući odgovor na primenjenu terapiju (*treatment-related fluctuations* – TRF), i to može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na moguću dijagnozu CIDP. [9] Smatra se da je TRF posledica farmakokinetike imunoglobulina, te je u tim slučajevima indikovana alternativna imunoterapijska opcija. Diferencijacija AIDP od A-CIDP je od značaja imajući u vidu dobro poznatu činjenicu da se u lečenju obolelih sa AIDP ne primenjuje kortikosteroidna terapija, za razliku od CIDP, kod kojih ovaj vid imunoterapije ima jednaku efikasnost sa alternativnim terapijskim opcijama prve linije, imunoglobulinima i terapijskim izmenama plazme. Upravo zbog toga se kod pacijenata koji se klinički prezentuju kao AIDP i kod kojih se nakon sprovođenja imunoterapije registruje postojanje tri ili više TRF postavlja dijagnoza CIDP, što zahteva primenu dugoročne imunoterapije održavanja. U našem slučaju, pacijentkinja je imala inicijalno dobar odgovor na terapijske izmene plazme. Terapija je obustavljena zbog pozitivnog serološkog testa, nakon konsultacije infektologa. Zatim je lečenje nastavljeno intravenskim imunoglobulinima u dozi od 30 g dnevno tokom pet dana, što je dovelo do delimičnog ali nepotpunog oporavka. U daljem toku potencirane su tegobe u dva navrata, od kojih je jedan zahtevao hospitalizaciju, te je dijagnoza AIDP preinačena u A-CIDP. Dijagnoza je preinačena zbog progresije tegoba nakon četvrte nedelje, nepotpunog odgovora na sprovedenu imunoterapiju i zbog postojanja recidiva bolesti, od kojih je jedan zahtevao hospitalizaciju.

Našem pacijentu je nakon druge hospitalizacije ordinirana kortikosteoridna terapija pronizonom u dozi od 20 mg jednom dnevno, svakog drugog dana. Ovu terapiju je uzimala redovno do poslednjeg kontrolnog pregleda, januara 2024. godine, kada je doneta odluka o postepenoj redukciji kortikosteroidne terapije do potpunog uklanjanja.

Za razliku od pacijenata sa AIDP, kod kojih su u kliničkoj prezentaciji veoma često prisutni ispadi površnog senzibiliteta, kod obolelih sa A-CIDP češće postoji izražena senzorna ataksija kao posledica oštećenja proprioceptivnog senzibiliteta, što nije bio slučaj kod naše pacijentkinje, koja je dominantno imala oštećenje motornih nerava sa prisutnim slabostima mišića ekstremiteta. Generalno, kod pacijenata sa A-CIDP retko postoji bulbarna simptomatologija, kao i slabost respiratorne muskulature. [10] Elektromioneurografija nije od značaja u razlikovanju A-CIDP od AIDP u ranoj fazi bolesti, ali pomenuti dijagnostički test može biti od koristi u daljem praćenju obolelih. Naime, samo kod 25% pacijenata sa AIDP registruju se znaci demijelinizacionog oštećenja nerava na neurografiji, 26–35 nedelja nakon rezolucije tegoba, dok su kod pacijenata sa A-CIDP uspojene motorne brzine provođenja prisutne i nakon dužeg vremenskog perioda, što je bio slučaj i kod naše pacijentkinje. [11] U slučaju naše pacijentkinje, one su se održavale sedam meseci nakon inicijalne hospitalizacije.

Jedan od dijagnostičkih testova koji nam može biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi AIDP i A-CIDP je i ultrazvučni pregled perifernih nerava. Uvećanje perifernih nerava sa klinički manifestnim kompresivnim neuropatijama se najčešće viđa kod AIDP, kao posledica njihovog edema i inflamacije, dok se kod hroničnog oštećenja nerava

u CIDP može videti fibroza, multifokalna demijelinizacija ili aksonsko oštećenje sa edemom odgovarajućih nerava. [12] Nažalost, pomenuta dijagnostička procedura se ne primenjuje u rutinskoj dijagnostici neuropatija u našoj sredini.

Zaključak

Vreme nastanka tegoba, klinička prezentacija, kao i tok i ishod bolesti na primenjenu terapiju od značaja su u diferencijalnoj dijagnozi akutne i hronične forme stečene demijelinizacione polineuropatije. AIDP se tipično prezentuje progresivnim razvojem mišićne slabosti, sa dostizanjem stabilnog stanja tj. platoa nakon četiri nedelje od početka prvih tegoba. Iako najčešće ima monofazni tok, moguća su pogoršanja stanja i do osam nedelja nakon početka bolesti. Visoka sumnja na A-CIDP treba da postoji ukoliko se jave tri ili više relapsa nakon poboljšanja stanja na primenjenu imunoterapiju ili ukoliko postoji progresija tegoba nakon osam nedelja od početka neurološke simptomatologije.

Literatura

1. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. *Neurology*. 2024 Mar 26;102(6):e209130.
2. Mansour M, Ouerdiene A, Bedoui I, Kacem A, Zaouali J, Mrissa R. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerves and respiratory tract involvement: A case report. *Clin Case Rep*. 2020 Jul 24;8(11):2199–2203.
3. Alessandro L, Rueda JMP, Wilken M, et al. Differences between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (A-CIDP) and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) in adult patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23:154–158.
4. Anadani M, Katirji B. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an electrodiagnostic study. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):900–905.
5. Ruts L, Drenth J, Jacobs BC, Van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome A prospective study. *Neurology*. 2010;74(21):1680–1686.
6. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):202–207.
7. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):435–446.
8. Kuwabara S, Iose S, Mori M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(10): 1054–1059.
9. Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Pulsed Oral Steroids. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1460–1464.
10. Živković SA, Peltier AC, Iacob T, Lacomis D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and ventilatory failure: report of seven new cases and review of the literature. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:59–63.
11. Kerasnoudis A, Pitarokoli K, Gold R, Yoon MS. Nerve Ultrasound and Electrophysiology for Therapy Monitoring in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuroimaging*. 2015 Nov-Dec;25(6):931–9.
12. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, Schubert V, Ruschil C, Axer H, Winter N. Differentiation Between Guillain-Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis-a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):838–847.

DOKTORSKA DISERTACIJA

Procena uticaja genetičkih modifikatora na klinički tok Dišenove mišićne distrofije

Autor: Ana Kosać^{1,2}

1 Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Uvod: Varijabilnost kliničkog toka Dišenove mišićne distrofije (DMD) je delom objašnjena lokalizacijom mutacije u *DMD* genu, kao i varijantama u genima modifikatorima bolesti. U ovom radu je procenjen efekat varijanti gena *SPP1*, *CD40* i *LTBP4* i lokalizacije mutacije u *DMD* genu na gubitak hoda.

Metode: Genotipizovane su varijante u *SPP1*-rs28357094 i *CD40*-rs1883832, kao i haplotip u *LTBP4*-rs2303729, rs1131620, rs1051303, rs10880, testom alelne diskriminacije kod 95 bolesnika. Kao mera ishoda u studiji korišćeno je vreme gubitka hoda. Pojedinačni efekat varijanti procenjen je analizom preživljavanja, a udruženi efekat hijerarhijskom klaster analizom.

Rezultati: Pacijenti koji su lečeni kortikosteroidnom (KS) terapijom gubili su sposobnost hoda godinu dana kasnije u odnosu na obolele koji nisu dobijali KS terapiju ($p = 0,04$). Učestalost ređih alela za analizirane varijante bila je u skladu sa njihovom učestalošću u evropskoj populaciji. Modifikujući efekat varijanti *SPP1* i *CD40*, kao i *LTBP4* haplotipova nije registrovan korišćenjem *log-rang* testa i multivarijantne Koksove regresione analize (*Cox regression analysis*). Klaster analiza je identifikovala dve podgrupe sa statističkim trendom u razlici u godinama u vreme gubitka hoda. Skoro svi pacijenti u klasteru sa starijim

uzrastom u vreme gubitka hoda imali su zaštitni IAAM *LTBP4* haplotip i statistički značajno manje *CD40* genotipova sa štetnim T alelom i „distalnim“ *DMD* mutacijama. **Zaključci:** Modifikujući efekat *SPP1*, *CD40* i *LTBP4* na klinički tok DMD nije opisan u populaciji srpskih bolesnika, iako je po tipu mutacija u *DMD* genu, frekvenciji varijanti odabranih gena modifikatora i pozitivnom efektu KS terapije kohorta bila uporediva sa drugim evropskim kohortama. Klaster analiza je omogućila identifikaciju podgrupa pacijenata koji nose kombinaciju genetičkih varijanti koje modifikuju uzrast u vreme gubitka hoda obolelih od DMD.

Ključne reči: Dišenova mišićna distrofija; varijante gena; *LTBP4*; *SPP1*; *CD40*

Uvod

Dišenova mišićna distrofija (DMD) je najčešća nasledna bolest mišića sa početkom u dečjem dobu. Bolest ima progresivan klinički tok, sa smrtnim ishodom u uzrastu od druge do četvrt decenije života usled razvoja srčane i respiratorne insuficijencije. Bolest je uzrokovana potpunim nedostatkom proteina distrofina usled mutacija koje dovode do gubitka funkcije u *DMD* genu. Multidisciplinarni pristup u nezi pacijenata sa DMD produžio je njihov životni vek. [1–5] Međutim, međuindividualne razlike u progresiji bolesti u smislu stepena težine motornih, respiratornih i kardioloških manifestacija bolesti dokumentovane su u dosadašnjoj literaturi. [6–9] Na opisane razlike fenotipa DMD utiče primena mera standardne nege, kortikosteroidne (KS) terapije, kao i tip i lokalizacija mutacija u *DMD* genu i uticaj varijanti gena modifikatora bolesti. [10–13]

Uzrast u vreme gubitka hoda je najočigledniji i najlakše merljiv marker progresije bolesti kod DMD. Koristi se za praćenje prirodnog toka bolesti ili poređenje bilo ko-

je primenjene intervencije, od mera uobičajene svakodnevne nege obolelih do primene inovativnih lekova. Gubitak sposobnosti hoda kod pacijenata sa DMD nastaje kao posledica hronične upale, neuspeha regeneracije i fibroze u mišićima. Ovi procesi su rezultat kaskade događaja izazvanih gubitkom integriteta sarkoleme usled nedostatka proteina distrofina. [14] Jedina simptomatska terapija za sve obolele od DMD koja usporava progresiju mišićne slabosti je KS terapija. [15,16] Prosečna uzrast u vreme gubitka hoda kod bolesnika koji nisu koristili KS terapiju je deset godina, za razliku od pacijenata lečenih KS, koji su gubili sposobnost hoda sa 13 godina. [16] Pokazano je, takođe, da upotreba KS terapije u periodu dužem od godinu dana ima kumulativni efekat koji odlaže pojavu miljokaza progresije bolesti za 2,1 do 4,4 godine u poređenju sa kraćim periodom lečenja kortikosteroidima (kraće od jednog meseca). [17] Poznato je da kortikosteroidi postižu svoj efekat vezivanjem za regulator zapaljenja, NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), u aktiviranim B ćelijama, i smanjenjem proliferacije imunih ćelija putem zaustavljanja ćelijskog ciklusa, verovatno preko NFAT5 (*nuclear factor of activated T-cells 5*). [18] Nekatere mutacije van okvira čitanja u *DMD* genu omogućavaju ekspresiju distrofina u tragovima, te se kod ovih pacijenata beleži nešto blaži fenotip. [19] Kod pacijenata sa delecijom egzona 3 do 7 u *DMD* genu, prosečni uzrast u vreme gubitka hoda iznosio je 15 godina, dok je kod obolelih sa mutacijama podobnim za preskakanje egzona 44 prosečni uzrast u vreme gubitka hoda iznosio 14,8 godina. [20] Ova poslednja grupa uglavnom uključuje pacijente sa izolovanom delecijom egzona 45 u *DMD* genu.

Prva opisana varijanta koja modifikuje tok DMD nalazi se u promotru gena *SPP1* (se-

creted phosphoprotein 1), koji kodira osteopontin, citokin uključen u procese regeneracije, inflamacije i tumorske progresije. [21] Osteopontin je prekomerno eksprimiran u fibroblastima mišića koji ne ekspiriraju distrofin [22], i reguliše ekspresiju kolagena podsticanjem TGF β signalnog puta indukcijom MMP9 proteinaze. [23] G alel varijante rs28357094 promotora *SPP1* gena je po dominantnom modelu udružen sa ranijim gubitkom hoda kod obolelih od DMD. [21,24] U *in vitro* testu luciferaze, G alel je smanjio aktivnost promotora. [25] Iako je smanjena transkripcija *SPP1* otkrivena kod pacijenata sa DMD koji nose jedan ili dva G alela, nije registrovana značajna razlika u nivou osteopontina. Sa druge strane, kod pacijenata sa G alelom je registrovan smanjen broj ćelija koje infiltriraju CD68+ makrofage [11,26], što sugeriše da postoji složeniji mehanizam koji leži u osnovi modifikujućeg efekta rs28357094. U literaturi se opisana varijanta *SPP1* gena naknadno tumači više kao marker farmakodinamskog odgovora na KS terapiju, nego kao direktan gen modifikator DMD. [10]

Gen *LTBP4* (*latent transforming growth factor- β binding protein 4*) je opisan kao gen modifikator DMD. [27] Identifikovan je zaštitni IAAM haplotip varijanti rs2303729–rs1131620–rs1051303–rs10880 (posebno T alel rs10880) koji je u homozigotnom obliku bio povezan sa odloženim gubitkom hoda i to za skoro dve godine u grupi obolelih od DMD koji su koristili KS terapiju i skoro 1,5 godinu kod bolesnika kod kojih KS terapija nije primenjivana. [27] *LTBP4* protein je deo TGF- β signalnog puta i pokazano je da učestvuje u procesu fibroze. [28] Zaštitni efekat IAAM haplotipa je povezan sa rezistencijom latentnog TGF- β kompleksa na proteolizu, dovodeći do smanjenja TGF- β signalizacije, smanjenja permeabilnosti sarkoleme i fibroze. [11]



Kod mdx miševa sa zaštitnim alelom *LTBP4* (sa umetanjem od 36 baznih parova – bp) i mdx miševa koji eksprimiraju humani *LTBP4* gen postoji povećano zadržavanje TGF- β unutar latentnog kompleksa i pokazano je da oni imaju bolji ishod u pogledu fibroze i fenotipskog ispoljavanja u poređenju sa mdx kontrolama. [29,30]

CD40 gen kodira TNFRSF5 (*tumor necrosis factor receptor superfamily member 5*), koji je važan kostimulacioni protein eksprimiran na antigen prezentujućim ćelijama, i ima ulogu u aktivaciji T ćelija, koje dovode do aktivacije NF- κ B puta u širokom spektru bioloških procesa. [11] Uloga *CD40* u mišićima sa nedostatkom distrofina nije dovoljno jasna, ali je poznato da deplecija T ćelija modulira fibrozu i odgovor na KS terapiju. Pacijenti sa DMD koji su bili nosioci T alela rs1883832 u genu *CD40* gubili su mogućnost hoda godinu dana ranije u odnosu na obolele nosioce C alela rs1883832. [31] Iako T alel smanjuje transkripcionu aktivnost *CD40 in vitro*, povećan nivo *CD40* transkripta i smanjen nivo *CD40* proteina otkriveni su u biopsiji mišića obolelih od DMD sa T alelom. [11]

U ovoj studiji procenili smo uticaj varijanti gena *SSP1*, *LTBP4* i *CD40* na progresiju bolesti kod pacijenata sa DMD u Srbiji, korišćenjem podataka iz referentnih kliničkih registara, a uzimajući u obzir primenu KS terapije, kao i tip i lokalizaciju mutacije u *DMD* genu.

Materijal i metode

U ovom istraživanju učestvovalo je 95 pacijenata sa DMD lečenih u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu i Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2020. do 2022. godine. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: uz-

rast stariji od pet godina, dijagnoza DMD potvrđena na molekularno-genetičkom nivou, postojanje podataka o upotrebi KS terapije i dostupnost uzoraka DNK. Prednost su imali oboleli od DMD koji su izgubili sposobnost hoda, imajući u vidu da je cilj istraživanja bio uticaj varijanti gena modifikatora na uzrast u vreme gubitka samostalnog hoda. Gubitak hoda definisan je kao nemogućnost samostalnog hoda na distanci od deset metara. U grupu pacijenata koji su lečeni KS terapijom ubrajali su se oni koji su primenjivali terapiju (prednizon ili deflazakort dnevno) najmanje godinu dana pre nego što su izgubili mogućnost hoda. Tri pacijenta sa delecijom egzona 45 i jedan pacijent sa delecijom egzona 3 do 7 isključeni su iz studije, pošto je pokazano da su ove mutacije povezane sa starijim uzrastom u proseku u vreme gubitka hoda. [20,32–34] Na osnovu mesta mutacija u *DMD* genu, pacijenti su podeljeni u dve grupe: „proksimalnu“ ako se mutacija nalazi uzvodno od introna 44 i utiče samo na duge izoforme distrofina Dp427 i Dp260 i „distalnu“ ako mutacija obuhvata intron 44 i regione nizvodno od njega, utičući na duže, kao i na jednu ili više kraćih izoformi (Dp140, Dp116 i Dp71). [13]

Analiza genotipizacije za varijante rs28357094 u *SPP1* genu, rs2303729, rs1131620, rs1051303 i rs10880 u *LTBP4* genu i rs1883832 u genu *CD40* načinjena je testom alelne diskriminacije koristeći odgovarajuće *TaqMan* probe C__1840809_10, C__22271866_10, C__8714829_10, C__8714838_20, C__2936821_1_ i C__11655919_20, redom (*ThermoFisher Scientific*, SAD). Reakcija je sprovedena u *StepOnePlus™ Real-Time PCR* sistemu (*ThermoFisher Scientific*, SAD).

Analizirane varijante su testirane na Hardi-Vajnbergov (*Hardy-Weinberg*) ekvilibrijum

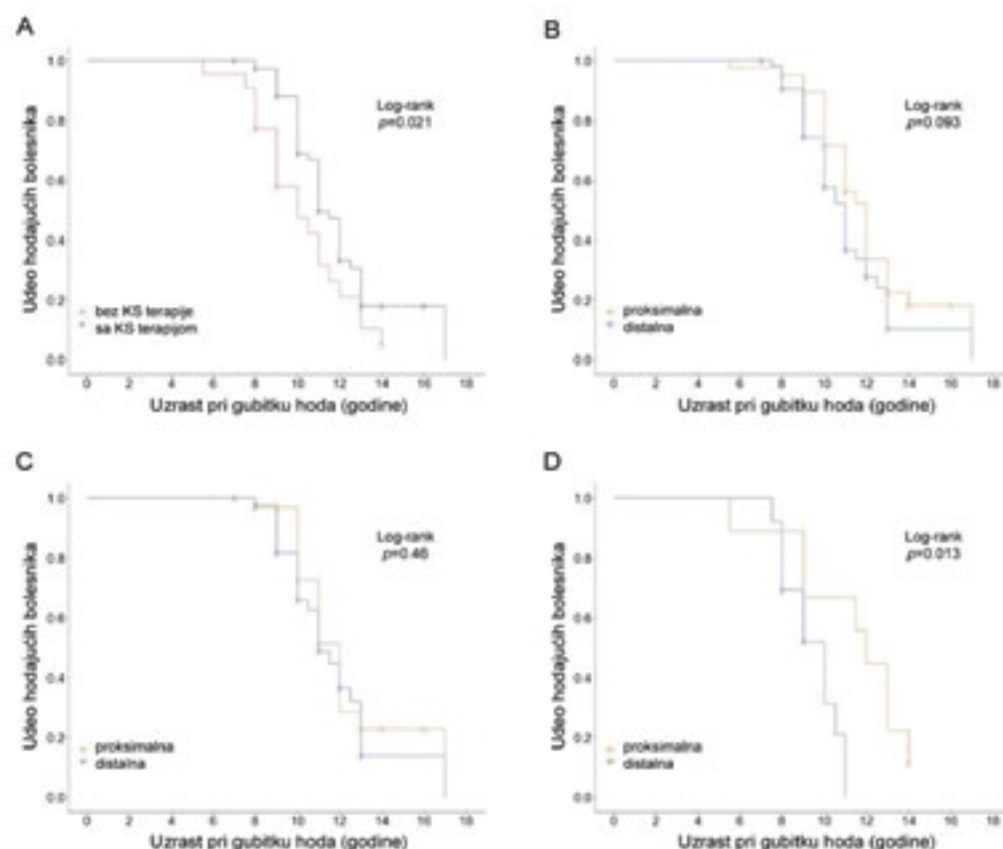
pomoću Hardi-Vajnberg paketa u R. Analize preživljavanja sprovedene su kako bi se ispitao uticaj različitih faktora na uzrast u vreme gubitka hoda. Da bi se procenio efekat jednog faktora na vreme gubitka hoda, procenjen je prosečni uzrast ispitanika u vreme gubitka hoda i upoređen između različitih grupa obolelih od DMD koristeći Kaplan-Majerove krive (*Kaplan-Meier curve*) i *log-rank* test. Za varijante *SPP1* i *CD40*, korišćen je dominantan model za odgovarajuće ređe alele. [21,31] *LTBP4* haplotipovi su rekonstruisani upotrebom *haplo.stats* paketa u R. Za haplotipove *LTBP4*, razmatran je recesivni i dominantni model za IAAM haplotip. [27] Pored najčešćih haplotipova (VTTT i IAAM), svi ostali haplotipovi su imali pojedinačne frekvencije na ili ispod 10% i grupisani su zajedno kao jedna kategorija u analizi, koja je označena kao „Drugo“. Da bi se istovremeno procenio efekat ispitivanih varijabli na uzrast u vreme gubitka hoda, načinjena je multivarijantna Koksova regresiona analiza. Da bi se otkrile kategorije obolelih koje bi dodatno mogle da objasne varijabilnost u progresiji bolesti, izvršena je klaster analiza. Klaster analiza, koja je oblik mašinskog učenja bez nadzora, predstavlja skup multivarijantnih statističkih alata i algoritama dizajniranih u cilju otkrivanja obrazaca u složenim podacima i omogućava organizaciju informacija u relativno homogene grupe. [35] Za razliku od metoda klasične statistike koja obezbeđuje uzročnu vezu između datih varijabli, grupisanje je više usmereno na opisivanje podataka kroz otkrivanje obrazaca i pravilnosti. [36] Klaster analiza je urađena na 64 obolela koji su izgubili mogućnost da samostalno hodaju. Primijenjen je hijerarhijski algoritam klasterovanja. [35] Fišerov (*Fisher*) egzaktan test nezavisnosti je korišćen za poređenje kategoričkih varijabli između dobijenih klastera. Da bi se uporedio uzrast u vreme gubitka hoda između dobijenih

klastera, primenjen je Vilkokson-Man-Vitnijev test (*Wilcoxon-Mann-Whitney Test*) nakon testiranja normalnosti podataka pomoću Šapiro-Vilk (*Shapiro-Wilk*) testa. Analiza i evaluacija grupisanja obavljena su u *Python3* (3.9.0). Statističke analize su obavljene u R ver. 4.0.4 (*R Core Team*, 2020). [37] Dvostrana p-vrednost na 0,05 se smatrala značajnom u svim testovima.

Rezultati

Ukupno je iz dva klinička registra odabrano 99 obolelih od DMD, muškog pola. Četiri bolesnika su isključena iz istraživanja zbog postojanja delecije egzona 3–7 ili delecije egzona 45 u *DMD* genu. U ovoj studiji je učestvovalo 95 obolelih od DMD, prosečnog uzrasta $15,8 \pm 7,2$ godina. Među njima, 64 bolesnika (67,4%; prosečnog uzrasta $18,7 \pm 7,1$ godina) bilo je zavisno od invalidskih kolica, a 31 oboleli (32,6%; prosečnog uzrasta $10 \pm 2,2$ godine) je bio pokretan. KS terapija je primenjena kod 73 bolesnika (76,84%) uključenih u studiju. Spektr mutacije u *DMD* genu bio je sledeći: delecije kod 65 pacijenata (68,4%), duplikacije kod devet pacijenata (9,5%) i male mutacije kod 21 bolesnika (22,1%). Mutacije su bile „proksimalne“ kod 40 bolesnika (42,1%) i „distalne“ kod 55 (57,9%) ispitanika analizirane kohorte. Pacijenti koji su dobijali KS terapiju izgubili su sposobnost hoda kasnije od pacijenata koji nisu lečeni kortikosteroidima (prosečni uzrast u vreme gubitka hoda 11,14 i 9,95 godina, redom). Ova razlika je bila statistički značajna ($p = 0,021$) (Slika 1A). Poređenjem prosečnog uzrasta u vreme gubitka hoda kod pacijenata sa „proksimalnim“ i „distalnim“ mutacijama u *DMD* genu (11,08 i 10,59 godina, redom), uočen je statistički trend porasta prosečnog uzrasta u trenutku gubitka hoda u grupi obolelih sa „proksimalnim“ mutacijama u *DMD* genu ($p = 0,093$) (Slika 1B). Kada se posmatraju samo pacijen-

Slika 1 – Kaplan-Majerovi dijagrami koji pokazuju efekat KS terapije i lokalizacije mutacije na uzrast u vreme gubitka hoda za 95 bolesnika sa Dišenovom mišićnom distrofijom



ti na KS terapiji, nije zabeležena razlika u prosečnoj starosti u vreme gubitka hoda između pacijenata sa „proksimalnim” i „distalnim” mutacijama (11,17 i 11,13 godina, redom) ($p = 0,46$) (Slika 1C). Međutim, u grupi pacijenata koji nisu lečeni kortikosteroidima, oboleli sa „distalnim” mutacijama su u ranijem uzrastu imali probleme sa hodom u smislu nemogućnosti samostalnog hoda u odnosu na pacijente sa „proksimalnim” mutacijama u *DMD* genu (9,27 i 10,88 godina, redom) ($p = 0,013$) (Slika 1D).

Sve testirane varijante nisu pokazale odstupanje od Hardy-Vajnbergove ravnoteže (rs28357094 $p = 0,82$; rs1883832 $p = 0,52$; rs2303729 $p = 0,92$; rs1131620 $p = 0,86$; rs1051303 $p = 0,86$; rs10880 $p = 0,85$).

Učestalost ređih alela za analizirane varijante bila je u skladu sa uočenom učestalošću za evropsku populaciju iz baze podataka genoma gnomAD r3.0. Izuzetak je bio ređi alel za *CD40* rs1883832, sa većom frekvencom, koja je iznosila 0,330 u poređenju sa prijavljenom frekvencom za isti alel od 0,276 u bazi podataka genoma gnomAD r3.0. Iz naše kohorte, 93 obolela su uspešno genotipizovana za *SPP1* rs28357094. TT genotip je detektovan kod 55, a TG i GG genotipovi kod 38 bolesnika od DMD. Prilikom stratifikacije nepokretnih bolesnika ($n = 62$) prema dominantnom modelu za ređi G alel, bolesnici sa TT genotipom ($n = 36$) nisu bili u mogućnosti da samostalno hodaju na prosečnom uzrastu od 10,94 godina, a bolesnici sa TG i GG genotipovima

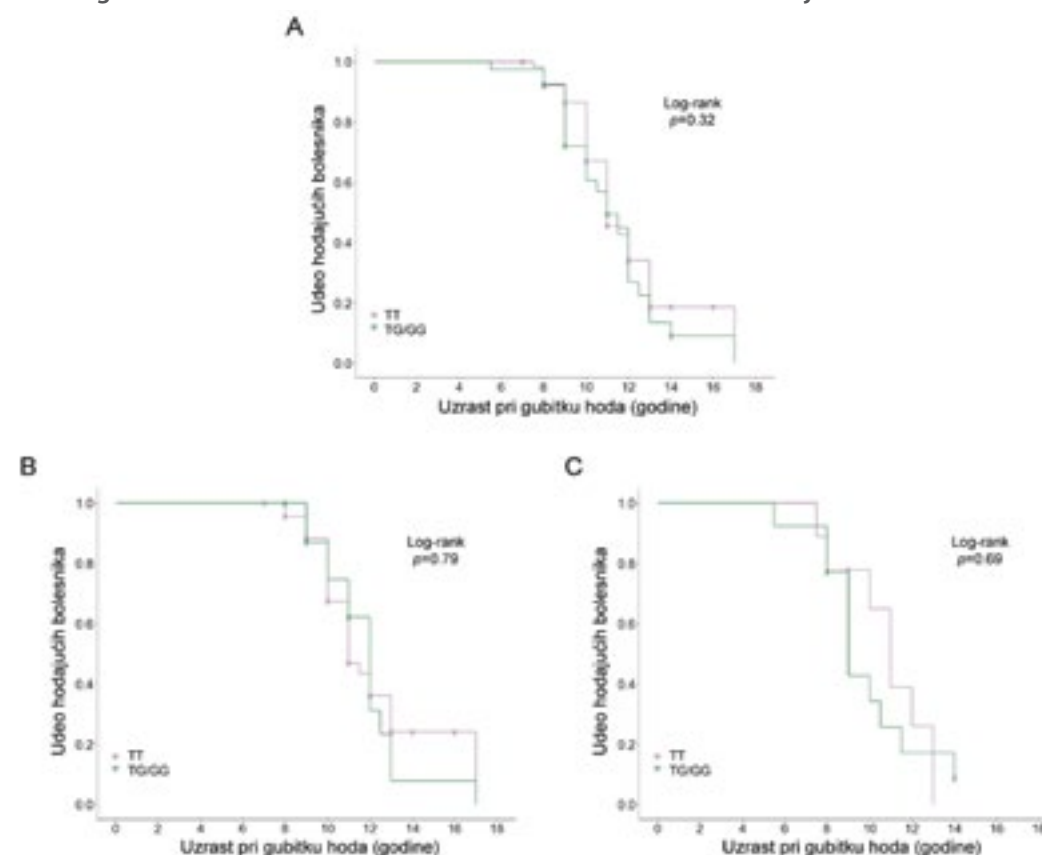
($n = 26$) na prosečnom uzrastu od 10,62 godina ($p = 0,32$) (Slika 2A). Ispitani *SPP1* genotipovi nisu imali uticaj na uzrast u trenutku nastanka problema sa hodom u smislu nemogućnosti samostalnog hoda, kako u grupi pacijenata koji su dobijali KS terapiju ($p = 0,79$), tako i u grupi pacijenata koji nisu lečeni kortikosteroidima ($p = 0,69$) (Slika 2B, Slika 2C).

CD40 rs1883832 je genotipizovan kod svih 95 bolesnika od DMD uključenih u studiju. Četrdeset pacijenata je imalo CC genotip, dok je 55 imalo CT ili TT genotip. Bolesnici koji su izgubili sposobnost hoda ($n = 64$) stratifikovani su prema dominantnom modelu za ređi T alel. Prosečna vrednost uzrasta u vreme nemogućnosti samostal-

nog hoda kod pacijenata sa CC genotipom iznosila je 10,69 godina, dok je kod pacijenata sa CT i TT genotipovima ona iznosila 10,88 godina ($p = 0,24$) (Slika 3A). Slično kao *SPP1* genotip, ispitivani *CD40* genotipovi nisu imali uticaja na uzrast u vreme nemogućnosti hoda, kako u grupi pacijenata lečenih KS terapijom ($p = 0,45$), tako u grupi onih koji nisu primali ovu terapiju ($p = 0,80$) (Slika 3B, Slika 3C).

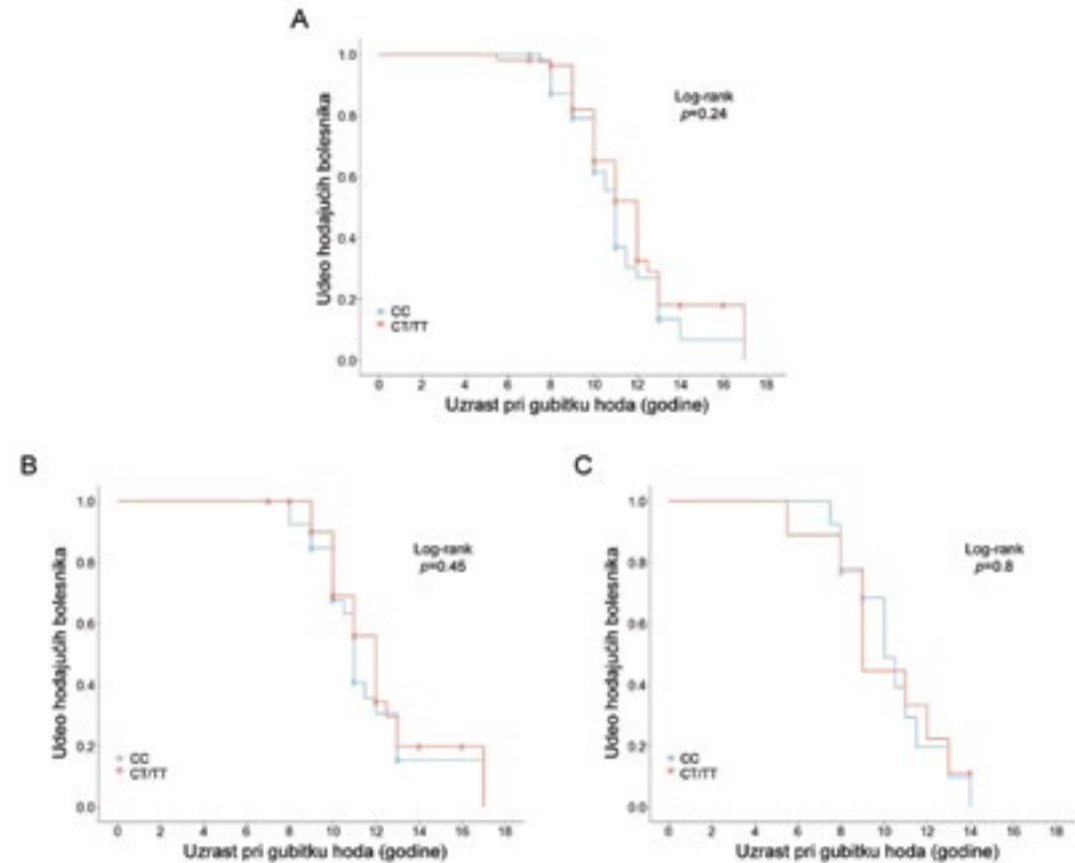
LTBP4 haplotip rs2303729, rs1131620, rs1051303 i rs10880 je rekonstruisan kod 89 bolesnika. Raspodela učestalosti posmatranih haplotipova bila je sledeća: VTTT 52,8%, IAAM 31,5%, IAAT 10,1%, ITTT 3,9%, VAAM 1,1% i VTMM 0,6%. Analiziran je efekat IAAM haplotipa kod 58 nepokretnih

Slika 2 – Kaplan-Majerovi grafikoni koji pokazuju efekat rs28357094 u genu *SPP1* na uzrast u vreme gubitka hoda za 93 bolesnika sa Dišenovom mišićnom distrofijom





Slika 3 – Kaplan-Majerovi grafikoni koji pokazuju efekat *rs1883832* u genu *CD40* na uzrast u vreme gubitka hoda za 95 bolesnika sa Dišenovom mišićnom distrofijom



bolesnika koristeći dominantne i recesivne modele. Kod pacijenata bez IAAM haplotipa ($n = 27$), srednja vrednost uzrasta u vreme gubitka hoda bila je 10,39 godina, dok je kod pacijenata sa najmanje jednim IAAM haplotipom ($n = 31$) ona iznosila 10,69 godina ($p = 0,61$) (Tabela 1). Pacijenti homozigotni za IAAM haplotip ($n = 5$) nisu bili u mogućnosti da se kreću samostalno na prosečnom uzrastu od 11,5 godina, dok su pacijenti sa svim ostalim kombinacijama ispitivanog haplotipa izgubili pokretljivost na prosečnom uzrastu od 10,46 godina ($p = 0,29$) (Tabela 1). Nije bilo razlike u prosečnom uzrastu u vreme nemogućnosti hoda pri stratifikaciji pacijenata prema IAAM haplotipu i KS terapiji po dominant-

nom, niti recesivnom modelu. Konstruisan je multivarijantni Koksov regresioni model sa uzrastom u vreme nemogućnosti hoda kao promenljivom ishoda i KS terapijom, lokalizacijom mutacije u *DMD* genu, *SPP1* genotipom, *CD40* genotipom, i *LTBP4* haplotipom kao kovarijantama (Tabela 2). Kortikosteroidna terapija je pokazala protektivni efekat ($HR = 0,44$, $p = 0,01$), dok je distalna lokalizacija mutacije u *DMD* genu značajno povećala rizik od ranijeg gubitka hoda ($HR = 1,92$, $p = 0,03$). Nije bilo značajnih efekata *SPP1* varijante, *CD40* varijante i *LTBP4* haplotipa na uzrast u vreme nemogućnosti samostalnog hoda ($HR = 1,03$, $p = 0,9$; $HR = 0,86$, $p = 0,59$; $HR = 0,72$, $p = 0,25$, redom). Ukupan model je pokazao

Tabela 1 – Prosečni uzrast u vreme gubitka hoda kod obolelih od Dišenove mišićne distrofije, stratifikovana terapijom kortikosteroidima (KS) i haplotipovima *LTBP4*

	KS terapija	Broj (događaj)	Srednji uzrast gubitka hoda godine (95% CI)	KM long-rank p
<i>LTBP4</i> (haplotip)		89 (58)		
Drugo / Drugo	/	41 (27)	10,39 (9,50–11,28)	0,61
Drugo / IAAM + IAAM/IAAM		48 (31)	10,69 (10,12–11,26)	
Drugo / Drugo	Da	34 (22)	11,02 (10,16–11,88)	0,43
Drugo / IAAM + IAAM/IAAM		33 (17)	10,62 (9,9–11,34)	
Drugo / Drugo	Ne	7 (5)	7,60 (5,99–9,21)	0,43
Drugo / IAAM + IAAM/IAAM		15 (14)	10,79 (9,77–11,81)	
Drugo / Drugo + Drugo / IAAM	/	81 (53)	10,46 (9,93–10,99)	0,29
IAAM / IAAM		8 (5)	11,5 (9,74–13,26)	
Drugo / Drugo + Drugo / IAAM	Da	62 (37)	10,86 (10,27–11,45)	0,43
IAAM / IAAM		5 (2)	10,5 (4,15–16,85)	
Drugo / Drugo + Drugo / IAAM	Ne	19 (16)	9,53 (8,44–10,62)	0,34
IAAM / IAAM		3 (3)	12,17 (8,58–15,76)	

trend ka značajnosti ($p = 0,068$, konkordanca = 0,64). U Koksovom regresionom modelu koji je uključivao termine interakcije, postojala je statistički značajna interakcija između KS terapije i distalne lokalizacije mutacije u *DMD* genu ($HR = 0,21$, $p = 0,02$). Sa druge strane, termin interakcije između KS terapije i genetskih varijanti nije bio značajan: sa *SPP1* varijantom ($HR = 0,69$, $p = 0,58$), *CD40* varijantom ($HR = 0,68$, $p = 0,55$), kao i *LTBP4* haplotipom ($HR = 1,25$, $p = 0,76$). Ukupni model je bio na graničnom nivou značajnosti ($p = 0,056$, konkordanca = 0,68).

Optimalan broj klastera određen *elbow* metodom i dendrogramom ukazao je na postojanje dva ili četiri klastera, sa sličnim indeksima unutrašnje mere. Pošto se ceo skup podataka sastojao od samo 64 bolesnika, razdvajanje obolelih u četiri klastera bi sigurno dovelo do preteranog uklapanja, jer bi broj slučajeva u jednom klasteru bio

prilično mali. Iz tog razloga je izvršena naknadna klaster analiza na dva veća klastera – Klaster 1 koji je obuhvatio 41 bolesnika i Klaster 2 sa 23 bolesnika. Profili klastera su dati u Tabeli 3. Dobijeni klasteri nisu pokazali značajnu razliku u distribuciji genotipova *rs28357094* u *SPP1* genu prema dominantnom modelu ($p = 1$). Međutim, postojala je statistički značajna razlika u distribuciji genotipova *rs1883832* u *CD40* genu ($p = 5,7E-04$) i *LTBP4* haplotipovima ($p = 2,8E-06$). Klaster 2 je imao pet puta manje genotipova *rs1883832* sa *CD40* štetnim ređim alelom T, dok je frekvencija zaštitnog IAAM haplotipa bila značajno veća od očekivanog. Samo je jedan slučaj bez IAAM haplotipa primećen u ovom klasteru. Pored toga, dobijeni klasteri su se razlikovali značajno u distribuciji lokalizacije mutacije u *DMD* genu ($p = 0,02$). Na kraju, Klaster 2 je imao tri puta manje pacijenata koji su izgubili sposobnost hoda ranije od prosečne starosti od 10,75 godina. Kada

Tabela 2 – Uticaj kortikosteroidne (KS) terapije, lokalizacije mutacije u *DMD* genu i *SPP1*, *CD40* i *LTBP4* gena na uzrast u vreme nemogućnosti hoda

	N (događaj)	HR (95% CI)	Z skor	P vred- nost	Cox P vrednost
KS terapija					0,068*
bez terapije	22 (19)	1		0,01	
sa terapijom	73 (45)	0,44 (0,23–0,83)	-2,51		
DMD lokalizacija mutacije					
proksimalna	40 (26)	1		0,03	
distalna	55 (38)	1,92 (1,07–3,47)	2,18		
SPP1 (rs28357094)	93 (62)				
TT	55 (36)	1		0,9	
TG + GG	38 (26)	1,03 (0,60–1,78)	0,12		
CD40 (rs1883832)	95 (64)				
CC	40 (31)	1		0,59	
CT + TT	55 (33)	0,86 (0,5–1,48)	-0,54		
LTBP4 (haplotip)	89 (58)				
Drugo / Drugo	41 (27)	1		0,25	
Drugo / IAAM + IAAM / IAAM	48 (31)	0,72 (0,41–1,26)	-1,15		
Interakcija					
KS terapija x DMD lokalizacija (distalna)	42 (27)	0,21 (0,06–0,74)	-2,42	0,02	0,056*
KS terapija x <i>SPP1</i> rs28357094 (TG + GG)	25 (15)	0,69 (0,19–2,55)	-0,56	0,58	
KS terapija x <i>CD40</i> rs1883832 (CT + TT)	46 (25)	0,68 (0,19–2,38)	-0,6	0,55	
KS terapija x <i>LTBP4</i> (Drugo / IAAM + IAAM / IAAM)	33 (17)	1,25 (0,29–5,4)	0,3	0,76	

Tabela 3 – Klaster profili nepokretnih bolesnika sa Dišenovom mišićnom distrofijom prema genetskim faktorima i uzrastu u vreme nemogućnosti hoda

Varijabla	Opis	Klaster 1 N = 41	Klaster 2 N = 23	p-vrednost
<i>SPP1</i>	TT	24	14	1**
rs28357094*	TG + GG	17	9	
<i>CD40</i>	CC	13	18	5,7E-04**
rs1883832*	CT + TT	28	5	
<i>LTBP4</i> haplotip*	Drugo / Drugo	26	1	2,8E-06**
	Drugo / IAAM + IAAM / IAAM	15	22	
lokalizacija mutacije u <i>DMD</i> genu	Proksimalna	12	14	0,018**
	Distalna	29	9	
uzrast gubitka hoda	≤ 10,75 godina	24	8	0,06***
	> 10,75 godina	17	15	

*dominantni efekat ređeg alela/haplotipa; **Fišerov test (*Fischer exact test*); ***Vilkokson-Man-Vitni-jev test (*Wilcoxon-Mann-Whitney test*)

se upoređi distribucija stvarne starosti u vreme gubitka hoda između dva klastera, uočen je trend ka značajnosti ($V = 339$, $p = 0,06$). Kada se sagledaju sve statistički značajne varijable iz klaster analize, uporedili smo bolesnike koji nose sve štetne (rs1883832 CT/TT genotipovi, drugi/drugi *LTBP4* haplotipovi i distalna lokalizacija mutacija) sa onima koji sadrže zaštitne faktore (rs1883832 CC genotip, ostalo/IAAM i IAAM/IAAM *LTBP4* haplotipovi i proksimalna lokalizacija mutacije). Zanimljivo je da je prvu grupu činilo osam bolesnika iz prvog klastera, a drugu osam pacijenata iz drugog klastera. U grupi iz Klastera 1, pet od osam bolesnika je izgubilo mogućnost samostalnog hoda ranije od prosečnog uzrasta od 10,75 godina, dok je u grupi iz Klastera 2 šest od osam bolesnika kasnije bilo onesposobljeno za samostalni hod. Prethodno je u klaster analizi izabran prag od 10,75 godina, na osnovu sličnih vrednosti medijane i srednje vrednosti uzrasta u vreme gubitka hoda sva 64 odabrana bolesnika sa DMD, koji je transformisan u binarni format i kao takav korišćen u klaster analizi.

Diskusija

U ovoj studiji je ispitan pojedinačni i udruženi uticaj tri gena modifikatora *SPP1*, *LTBP4* i *CD40* na klinički tok DMD, prvi put u populaciji obolelih pripadnika jugoistočno-evropskih naroda. Kohorta je uključila 95 bolesnika sa DMD. Svim bolesnicima je potvrđena dijagnoza DMD na molekularno-genetičkom nivou, a distribucija tipa mutacije u *DMD* genu bila je uporediva sa opisanim u drugim populacijama. [6,19,38,39] Pošto je uzrast u vreme nemogućnosti hoda korišćen kao glavni miljokaz progresije, iz istraživanja su isključeni bolesnici sa delecijom egzona 3 do 7 i egzona 45 u *DMD* genu, za koje je pokazano da imaju sporiju progresiju bolesti. [20,33,40] Iako je broj ispitanih bolesnika uporediv sa nekim

ranije objavljenim studijama [41], veličina uzorka naše kohorte je jedno od ograničenja za studiju genetske asocijacije. Prema našim rezultatima, KS terapija je produžila prosečno vreme starosti u vreme gubitka hoda za 1,2 godine kod bolesnika sa DMD koji primaju KS terapiju godinu dana ili duže, pre gubitka samostalnog hoda. Isti kriterijum za primenu KS terapije korišćen je u studiji na 440 bolesnika koja je pokazala da je prosečna starost u vreme gubitka hoda nastajala kasnije, na uzrastu od 2,1 do 4,4 godine, a da je bolji ishod registrovan kod pacijenata koji su dobijali deflazakort. [17] Mogući razlozi izostanka povoljnog efekta KS terapije u našoj grupi ispitanika bi mogli biti kasnije započinjanje kortikosteroidne terapije, češća primena prednizona u odnosu na deflazakort, primena, kod pojedinih pacijenata, nižih doza prednizona od 0,75 mg/kg odnosno 0,9 mg/kg deflazakorta, kao i različita dužina lečenja (godinu dana i više) pre gubitka samostalnog hoda. Primetili smo sličnu prevagu „distalnih” mutacija u *DMD* genu kod naših bolesnika, kao u italijanskoj kohorti i kooperativnoj međunarodnoj neuromišićnoj istraživačkoj grupi – *Duchenne Natural History Study* (CINRG-DNHS). [10,12] U našoj kohorti, oboleli koji nisu lečeni KS terapijom sa „distalnim” mutacijama izgubili su sposobnost hoda ranije od onih sa „proksimalnim” mutacijama, ukazujući na značaj blagovremenog započinjanja lečenja KS za sve obolele, posebno za bolesnike sa „distalnim” mutacijama u *DMD* genu. U italijanskoj kohorti, efekat „distalnih” mutacija na gubitak samostalnog hoda nije bio ispitan, ali je studija istakla distalnu mutaciju kao faktor rizika za lošije rezultate u testovima plućne funkcije. Ovaj nalaz je delimično objašnjen upitnom saradnjom, znajući da su kod obolelih od DMD sa „distalnim” mutacijama zahvaćene izoforme distrofina, prisutne u centralnom nervnom sistemu,



te samim tim i postoji mogućnost problema u kognitivnom funkcionisanju kod ovih pacijenata. [12,13,42] Prva studija koja je pokazala modifikujući efekat rs28357094 u genu *SPP1* sprovedena je na dve DMD kohorte sačinjene od 106 bolesnika iz Padove i 156 bolesnika iz kohorte CINRG. Ređi G alel rs28357094 prisutan kod 35% bolesnika bio je povezan sa godinu dana ranijim gubitkom hoda u kohorti iz Padove i slabijim stiskom šake, što se procenjivalo u CINRG kohorti, među kojima je najočigledniji uticaj registrovan kod bolesnika koji nisu lečeni KS terapijom. [21] U ovom istraživanju nije potvrđen značajan uticaj genotipa *SPP1* na uzrast u vreme nemogućnosti samostalnog hoda. Slično, nije primećena povezanost između genotipa *SPP1* i prosečne starosti obolelih u vreme nemogućnosti samostalnog hoda ni u kohortama iz pet evropskih centara (London, Njukasl, Monpelje, Lajden i Ferara). [41] Prema učestalosti od 41% rs28357094 G alel i bez odstupanja od Hardi-Vajnbergove ravnoteže, naša grupa obolelih je uporediva sa grupama iz drugih studija, u kojima se frekvencija G alela kretala od 29% u italijanskoj kohorti do 47,7% kod bolesnika u Lajdenskoj grupi. [10,21,24,41] Iako gorepomenute grupe, uključujući i našu, obuhvataju manje od 100 pacijenata, nedostatak povezanosti između *SPP1* genotipa i uzrasta u vreme nemogućnosti hoda opisani su i kod 254 nepokretna pacijenta iz kohorte projekta Ujedinjene distrofinopatije. [27] Kod bolesnika koji su pokretni, u prospektivnoj studiji od 80 obolelih od DMD (94% na KS terapiji) stratifikovanih u dve grupe prema *SPP1* genotipu (TT vs. TG/GG), procenjivani su testovi motornih funkcija. Dostignuća na NSAA i šestominutnom testu hoda praćeni su 12 meseci, a podgrupa obolelih sa alelom G imala je značajan pad funkcionalne onesposobljenosti. [24] Povoljni efekti genotipa

SPP1 rs28357094 opisani su vezano za primenu KS terapije, sugerišući da *SPP1* gen može biti potencijalni farmakodinamski marker odgovora na KS terapiju, pre nego što se može smatrati direktnim modifikatorom DMD. [10,24,41,43] U kineskoj kohorti *SPP1* efekat rs28357094 nije bio proučavan jer je učestalost alela G bila niža od 0,01, ali je opisan rs11730582 kao novi genski modifikator KS terapije koji je testiran na 326 bolesnika. [43] Naša studija nije potvrdila interakciju genotipa rs28357094 *SPP1* i KS terapije, što bi moglo biti povezano sa uvođenjem terapije u kasnijoj životnoj dobi i heterogenošću u dužini lečenja ispitanika naše kohorte. Distribucija specifičnih *LTBP4* haplotipova kod naših bolesnika bila je slična onoj u drugim ispitivanim kohortama, pri čemu su VTTT i IAAM najčešće i čine više od 80% haplotipova. [27,41,44] Nije uočena povezanost IAAM haplotipa sa uzrastom u vreme nemogućnosti hoda, prema dominantnim i recesivnim modelima, kao što je to bio slučaj i u studiji kineskih autora koja je sprovedena u populaciji od 326 bolesnika sa DMD. [43] S druge strane, statistički značajan efekat pokazan je kroz mnoga istraživanja, počev od Flanigena i saradnika koji su prvi opisali *LTBP4* haplotip kao genski modifikator DMD u kohorti projekta Ujedinjene distrofinopatije od 254 bolesnika. [27] IAAM haplotip, u recesivnom modelu, bio je povezan sa 1,5–2 godine starijim uzrastom u vreme gubitka hoda. Sve četiri varijante, rs2303729, rs1131620, rs1051303 i rs10880, u *LTBP4* genu su bile povezane sa starijim uzrastom u vreme nemogućnosti hoda, ali je varijanta rs10880 pokazala najznačajniji pojedinačni efekat. [27,45] Rezultati su potvrđeni u multicentričnoj studiji koja je uključila 265 ispitanika iz pet evropskih centara, naglašavajući zaštitni efekat IAAM haplotipa na vreme nastanka poremećaja hoda. [41] Modifikujući efekat *LTBP4* je procenjen u multietničkoj CIN-

RG-DNHS kohorti, sa pozitivnim trendom, ali bez dostizanja statistički značajne povezanosti IAAM haplotipa sa uzrastom u vreme nemogućnosti hoda na nivou cele grupe. Kada su podaci analizirani odvojeno u manjoj podgrupi belaca, recesivni T genotip u rs10880 bio je značajno povezan sa produženom mobilnošću, odlažući srednji uzrast u vreme gubitka hoda za 2,4 godine. [10] Naprotiv, u italijanskoj multicentričnoj studiji, koja je imala za cilj da proceni vezu između genetskih modifikatora DMD i dilatativne kardiomiopatije, recesivni IAAM haplotip bio je povezan sa ranijim uzrastom u vreme gubitka hoda (IAAM/IAAM 9,7 godina u poređenju sa 10,8 godina za druge haplotipove i 11,1 godina za VTTT/VTTT). [44] U našoj kohorti nije otkriven značajan efekat T alela rs1883832 u *CD40* genu na vreme nastanka nemogućnosti samostalnog hoda obolelih od DMD, prema dominantnom modelu. Kao gen modifikator DMD, *CD40* je opisan 2016. godine u studiji asocijacije varijanti egzona na nivou genoma, koja je uključila varijante 384 odabrana gena, koristeći aditivni model. [31] Validacija je izvršena kod 660 bolesnika iz više nezavisnih DMD kohorti, koristeći i aditivni i dominantni model, sa statistički značajnim zaključkom da je nemogućnost samostalnog hoda nastajala u proseku godinu dana ranije kod bolesnika sa ređim T alelom. Metaanaliza dve studije koje su analizirale efekat genotipa *CD40* rs1883832 kod pacijenata sa DMD na poremećaj plućne funkcije pokazala je negativan efekat ređeg T alela rs1883832 na niži FVC i raniji nastanak nemogućnosti hoda. [12] Tri ispitivana DMD gena modifikatora su uključena u raskršće NF-κB i TGF-β puteva, koji imaju ulogu u patogenezi DMD. Pored toga, pokazano je da i osteopontin i *LTBP4* direktno modifikuju reparaciju sarkoleme u miofibrilima zdravih i distrofičnih mišića. [46] Može se pretpostaviti da modifikujući

efekat varijanti *SPP1*, *LPTB4* i *CD40* nije izolovan jedan od drugog, što može dalje da oblikuje njihov udruženi efekat. U našoj studiji smo izvršili klaster analizu u cilju definisanja moguće podgrupe nepokretnih bolesnika sa DMD prema genetičkim faktorima. Iako nismo primetili povezanost pojedinačne varijante u uobičajenim analizama preživljavanja, profil dva dobijena klastera bio je u skladu sa uočenim pojedinačnim efektima varijanti u drugim DMD kohortama. [21,27,31] Važno je napomenuti da je razlika u uzrastu obolelih u vreme nemogućnosti hoda između klastera pokazala statistički trend, izdvojivši Klaster 2, koji su činili oboleli sa kasnijim prosečnim uzrastom gubitka hoda i koji su ređe bili nosioci štetnih varijanti gena modifikatora. Konkretno, skoro svi bolesnici iz Klastera 2 imali su najmanje jednu kopiju zaštitnog IAAM *LPTB4* haplotipa, bili su ređe nosioci alela T u *CD40* genu i distalne mutacije u *DMD* genu. Naš rezultat klaster analize implicira da je efekat ispitivanih DMD modifikatora verovatno udružen a ne izolovan, s obzirom na činjenicu da su ovi modifikatori uključeni u iste patološke procese. Nepostizanje statistički značajne razlike u starosti u vreme nemogućnosti hoda između klastera registrovana je verovatno zbog činjenice da izabrane varijante nisu jedini modifikatori DMD [45,47,48], pored ograničenja u vezi sa veličinom analiziranog uzorka.

Zaključci

Ovo je prva studija o genima modifikatorima DMD u populaciji obolelih u Jugoistočnoj Evropi. Učestalost tipova mutacija u *DMD* genu u našoj kohorti uporediva je sa do sada publikovanim rezultatima u populaciji obolelih iz drugih evropskih centara. Kortikosteroidna terapija značajno odlaže starost u vreme nemogućnosti hoda u našoj grupi obolelih od DMD. Oboleli sa zah-

vaćenim i kraćim formama distrofina, koji nisu koristili KS terapiju, gubili su sposobnost kretanja statistički značajno ranije od onih kod kojih su bile zahvaćene samo duže izoforme distrofina. Nije pokazan statistički značajan efekat odabranih varijanti gena modifikatora na progresiju DMD koristeći analize preživljavanja. Međutim, rezultat klaster analize implicira da je efekat ispitivanih DMD modifikatora verovatno udružen i da klaster analiza može identifikovati podgrupe bolesnika koje nose kombinaciju genskih varijanti koje modifikuju uzrast u vreme nemogućnosti hoda. Verujemo da bi multicentrične studije koje bi uključile bolesnike iz više centara Jugoistočne Evrope pružilo bolji uvid o uticaju gena modifikatora DMD na progresiju bolesti i doprinelo donošenju zaključaka.

Literatura

- Emery, A.E.H. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002, 359, 687–695.
- Baxter, P. Treatment of the heart in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006, 48, 163.
- Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Apkon, S.D.; Blackwell, A.; Brumbaugh, D.; Case, L.E.; Clemens, P.R.; Hadjiyannakis, S.; Pandya, S.; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018, 17, 251–267.
- Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Alman, B.A.; Apkon, S.D.; Blackwell, A.; Case, L.E.; Cripe, L.; Hadjiyannakis, S.; Olson, A.K.; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018, 17, 347–361.
- Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Apkon, S.D.; Blackwell, A.; Colvin, M.K.; Cripe, L.; Herron, A.R.; Kennedy, A.; Kinnett, K.; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018, 17, 445–455.
- Muntoni, F.; Torelli, S.; Ferlini, A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003, 2, 731–740.
- Desguerre, I.; Christov, C.; Mayer, M.; Zeller, R.; Becane, H.M.; Bastuji-Garin, S.; Leturcq, F.; Chiron, C.; Chelly, J.; Gherardi, R.K. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): Definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *PLoS ONE* 2009, 4, e4347.
- Humbertclaude, V.; Hamroun, D.; Bezzou, K.; Bérard, C.; Boespflug-Tanguy, O.; Bommelaer, C.; Campana-Salort, E.; Cances, C.; Chabrol, B.; Commare, M.C.; et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012, 16, 149–160.
- Huften, M.; Roper, H. Variations in Duchenne muscular dystrophy course in a multi-ethnic UK population: Potential influence of socio-economic factors. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017, 59, 837–842.
- Bello, L.; Kesari, A.; Gordish-Dressman, H.; Cnaan, A.; Morgenroth, L.P.; Punetha, J.; Duong, T.; Henricson, E.K.; Pegoraro, E.; McDonald, C.M.; et al. Genetic modifiers of ambulation in the Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study. *Ann. Neurol.* 2015, 77, 684–696.
- Bello, L.; Pegoraro, E. The “Usual Suspects”: Genes for Inflammation, Fibrosis, Regeneration, and Muscle Strength Modify Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 649.
- Bello, L.; D’Angelo, G.; Villa, M.; Fusto, A.; Vianello, S.; Merlo, B.; Sabbatini, D.; Barp, A.; Gandossini, S.; Magri, F.; et al. Genetic modifiers of respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020, 7, 786–798.
- Milic Rasic, V.; Vojinovic, D.; Pesovic, J.; Mijalkovic, G.; Lukic, V.; Mladenovic, J.; Kosac, A.; Novakovic, I.; Maksimovic, N.; Romac, S.; et al. Intellectual ability in the duchenne muscular dystrophy and dystrophin gene mutation location. *Balkan J. Med. Genet.* 2015, 17, 25–35.
- Duan, D.; Goemans, N.; Takeda, S.; Mercuri, E.; Aartsma-Rus, A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021, 7, 13.
- Manzur, A.Y.; Kuntzer, T.; Pike, M.; Swan, A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, 1, CD003725.
- Koeks, Z.; Bladen, C.L.; Salgado, D.; van Zwet, E.; Pogorelova, O.; McMacken, G.; Monges, S.; Foncuberta, M.E.; Kekou, K.; Kosma, K.; et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017, 4, 293–306.
- McDonald, C.M.; Henricson, E.K.; Abresch, R.T.; Duong, T.; Joyce, N.C.; Hu, F.; Clemens, P.R.; Hoffman, E.P.; Cnaan, A.; Gordish-Dressman, H.; et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort study. *Lancet* 2018, 391, 451–461.
- Herbelet, S.; De Paepe, B.; De Bleecker, J.L. Description of a Novel Mechanism Possibly Explaining the Antiproliferative Properties of Glucocorticoids in Duchenne Muscular Dystrophy Fibroblasts Based on Glucocorticoid Receptor GR and NFAT5. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9225.
- Aartsma-Rus, A.; Van Deutekom, J.C.; Fokkema, I.F.; Van Ommen, G.J.; Den Dunnen, J.T. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* 2006, 34, 135–144.
- Bello, L.; Morgenroth, L.P.; Gordish-Dressman, H.; Hoffman, E.P.; McDonald, C.M.; Cirak, S.; CINRG investigators. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* 2016, 87, 401–409.
- Pegoraro, E.; Hoffman, E.P.; Piva, L.; Gavassini, B.F.; Cagnin, S.; Ermani, M.; Bello, L.; Soraru, G.; Pacchioni, B.; Bonifati, M.D.; et al. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011, 76, 219–226.
- Pagel, C.N.; Wasgewatte Wijesinghe, D.K.; Taghavi Esfandouni, N.; Mackie, E.J. Osteopontin, inflammation and myogenesis: Influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle. *J. Cell Commun. Signal.* 2014, 8, 95–103.
- Kramerova, I.; Kumagai-Cresse, C.; Ermolova, N.; Mokhonova, E.; Marinov, M.; Capote, J.; Becerra, D.; Quattrocelli, M.; Crosbie, R.H.; Welch, E.; et al. Spp1 (osteopontin) promotes TGF β processing in fibroblasts of dystrophin-deficient muscles through matrix metalloproteinases. *Hum. Mol. Genet.* 2019, 28, 3431–3442.
- Bello, L.; Piva, L.; Barp, A.; Taglia, A.; Picillo, E.; Vasco, G.; Pane, M.; Previtali, S.C.; Torrente, Y.; Gazzero, E.; et al. Importance of SPP1 genotype as a covariate in clinical trials in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2012, 79, 159–162.
- Giapopoli, F.; Marciano, R.; Pistorio, A.; Catarsi, P.; Canini, S.; Karsenty, G.; Ravazzolo, R. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity. *Physiol. Genomics* 2004, 20, 87–96.
- Piva, L.; Gavassini, B.F.; Bello, L.; Fanin, M.; Soraru, G.; Barp, A.; Ermani, M.; Angelini, C.; Ho, E.P.; Pegoraro, E. TGF β 2 but not SPP1 genotype modulates osteopontin expression in Duchenne muscular dystrophy muscle. *J. Pathol.* 2012, 228, 251–259.
- Flanigan, K.M.; Ceco, E.; Lamar, K.M.; Kaminoh, Y.; Dunn, D.M.; Mendell, J.R.; King, W.M.; Pestronk, A.; Florence, J.M.; Mathews, K.D.; et al. LTBP4 genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2013, 73, 481–488.
- Heydemann, A.; Ceco, E.; Lim, J.E.; Hadhazy, M.; Ryder, P.; Moran, J.L.; Beier, D.R.; Palmer, A.A.; McNally, E.M. Latent TGF β -binding protein 4 modifies muscular dystrophy in mice. *J. Clin. Invest.* 2009, 119, 3703–3712.
- Lamar, K.-M.; Bogdanovich, S.; Gardner, B.B.; Gao, Q.Q.; Miller, T.; Earley, J.U.; Hadhazy, M.; Vo, A.H.; Wren, L.; Molken- tin, J.D.; et al. Overexpression of latent TGF β binding protein 4 in muscle ameliorates muscular dystrophy through myostatin and TGF β . *PLoS Genet.* 2016, 12, e1006019.
- Ceco, E.; Bogdanovich, S.; Gardner, B.; Miller, T.; DeJesus, A.; Earley, J.U.; Hadhazy, M.; Smith, L.R.; Barton, E.R.; Molken- tin, J.D.; et al. Targeting latent TGF β release in muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 259.
- Bello, L.; Flanigan, K.M.; Weiss, R.B.; Dunn, D.M.; Swoboda, K.J.; Gappmaier, E.; Howard, M.T.; Sampson, J.B.; Bromberg, M.B.; Butterfield, R.; et al. Association Study of Exon Variants in the NF- κ B and TGF β Pathways Identifies CD40 as a Modifier of Duchenne Muscular Dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2016, 99, 1163–1171.
- Van den Bergen, J.C.; Ginjaar, H.B.; Niks, E.H.; Aartsma-Rus, A.; Verschuuren, J.J.G.M. Prolonged ambulation in Duchenne patients with a mutation amenable to exon 44 skipping. *J. Neuromuscul. Dis.* 2014, 1, 91–94.
- Winnard, A.V.; Mendell, J.R.; Prior, T.W.; Florence, J.; Burghes, A.H. Frameshift deletions of exons 3–7 and revertant fibers in Duchenne muscular dystrophy: Mechanisms of dystrophin production. *Am. J. Hum. Genet.* 1995, 56, 158–166.
- Wang, R.T.; Barthelemy, F.; Martin, A.S.; Douine, E.D.; Eskin, A.; Lucas, A.; Lavigne, J.; Peay, H.; Khanlou, N.; Sweeney, L.; et al. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum. Mutat.* 2018, 39, 1193–1202.
- Everitt, S.B.; Landau, S.; Leese, M.; Stahl, D. Cluster Analysis, 5th ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, 2011; pp. 73–110.
- Bzdok, D.; Altman, N.; Krzywinski, M. Statistics versus machine learning. *Nat. Methods* 2018, 15, 233–234.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2022. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 27 June 2022).
- Aartsma-Rus, A.; Ginjaar, I.B.; Bushby, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016, 53, 145–151.
- Bladen, C.L.; Salgado, D.; Monges, S.; Foncuberta, M.E.; Kekou, K.; Kosma, K.; Dawkins, H.; Lamont, L.; Roy, A.J.; Cham- ova, T.; et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum. Mutat.* 2015, 36, 395–402.
- Gualandi, F.; Rimessi, P.; Trabianelli, C.; Spitali, P.; Neri, M.; Patarnello, T.; Angelini, C.; Yau, S.C.; Abbs, S.; Muntoni, F.; et al. Intronic breakpoint definition and transcription analysis in DMD/BMD patients with deletion/duplication at the 50 mutation hot spot of the dystrophin gene. *Gene* 2006, 370, 26–33.
- Doorenweerd, N.; Mahfouz, A.; van Putten, M.; Kaliyaperu- mal, R.; T’Hoen, P.A.C.; Hendriksen, J.G.M.; Aartsma-Rus, A.M.; Verschuuren, J.J.G.M.; Niks, E.H.; Reinders, M.J.T.; et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne mus- cular dystrophy. *Sci. Rep.* 2017, 7, 12575.
- Van den Bergen, J.C.; Hiller, M.; Böhringer, S.; Vijffhuizen, L.; Ginjaar, H.B.; Chaouch, A.; Bushby, K.; Straub, V.; Scoto, M.; Cirak, S.; et al. Validation of genetic modifiers for Duchenne muscular dystrophy: A multicentre study assessing SPP1 and LTBP4 variants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015, 86, 1060–1065.
- Chen, M.; Wang, L.; Li, Y.; Chen, Y.; Zhang, H.; Zhu, Y.; He, R.; Li, H.; Lin, J.; Zhang, Y.; et al. Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy in Chinese Patients. *Front. Neurol.* 2020, 11, 721.
- Barp, A.; Bello, L.; Politano, L.; Melacini, P.; Calore, C.; Polo, A.; Vianello, S.; Soraru, G.; Semplicini, C.; Pantic, B.; et al. Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy and Dilated Cardiomyopathy. *PLoS ONE* 2015, 10, e0141240.
- Weiss, R.B.; Vieland, V.J.; Dunn, D.M.; Kaminoh, Y.; Flan- igan, K.M.; United Dystrophinopathy Project. Long-range genomic regulators of THBS1 and LTBP4 modify disease severity in duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2018, 84, 234–245.
- Quattrocelli, M.; Capote, J.; Ohiri, J.C.; Warner, J.L.; Vo, A.H.; Earley, J.U.; Hadhazy, M.; Demonbreun, A.R.; Spencer, M.J.; McNally, E.M. Genetic modifiers of muscular dystrophy act on sarcolemmal resealing and recovery from injury. *PLoS Genet.* 2017, 13, e1007070.
- Hogarth, M.W.; Houweling, P.J.; Thomas, K.C.; Gord- ish-Dressman, H.; Bello, L.; Cooperative International Neuro- muscular Research Group (CINRG); Pegoraro, E.; Hoffman, E.P.; Head, S.I.; North, K.N. Evidence for ACTN3 as a genetic modi- fier of Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Commun.* 2017, 8, 14143.
- Spitali, P.; Zaharieva, I.; Bohringer, S.; Hiller, M.; Chaouch, A.; Roos, A.; Scotton, C.; Claustres, M.; Bello, L.; McDonald, C.M.; et al. TCTEX1D1 is a genetic modifier of disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020, 28, 815–825.

ISTORIJA MEDICINE

Prof. dr Nemanja Vurdelja, osnivač Klinike za neuropsihijatriju u Novom Sadu

Autor: Milorad Žikić*

**Autor teksta je neuropsihijatar, konsultant Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika „Global prevent“ u Novom Sadu, redovni profesor neurologije u penziji, nekadašnji direktor Klinike za neurologiju KVC i član brojnih stručnih udruženja.*

Nemanja Vurdelja rođen je u Ličkom Petrovom Selu, gde je završio osnovnu i građansku školu, a u Senju kultnu Franjevačku gimnaziju. Studije medicine pohađao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, gde je, kao student generacije, diplomirao 1933. godine.

Željan avantura, tokom 1933. i 1934. godine bio je lekar na brodovima mediteranske plovidbe. Prvi je lekar u Kraljevini Jugoslaviji koji je 1938. godine pred komisijom jugoslovenskih profesora koju su činili Stjepan Betlhajm, Nikola Peršić, Sergije Dogan i Radoslav Lopašić, položio specijalistički ispit iz neuropsihijatrije.

Do emigracije u Beograd 1941. godine zbog progona od strane ustaškog poglavarstva Nezavisne Države Hrvatske, radio je na Klinici za neuropsihijatriju u Zagrebu i Bolnici za duševne bolesti u Vrapču, kada ga ustaše, kao viđenog srpskog intelektualca, odvođe u fašistički logor NDH iz koga je pobjegao, a njegovo rodno selo 1942. godine biva spaljeno i celokupno stanovništvo pobijeno.

Tokom Drugog svetskog rata angažovan je u Vrhovnoj komandi Jugoslovenske vojske u otadžbini, u Obaveštajnom odeljenju

i Sanitetskom odseku Štaba đenerala Dragoljuba Draže Mihailovića – u stvari je bio Dražin psihijatar, a inkognito je dostavljao informacije partizanima.



Po oslobođenju je radio na Klinici za neuropsihijatriju u Beogradu i privatno u svojoj ordinaciji, a nakon 1945. godine, „po kazni“, u Bosni (Zavidovići, Bosanski Petrovac, Sarajevo), potom svojom odlukom u Makedoniji, gde je habilitirao 1947. godine na Medicinskom fakultetu u Skoplju i stekao zvanje Naslovnog docenta.

Od 1947. do 1951. godine na Klinici za neuropsihijatriju u Skoplju sa prof. dr Boškom Niketićem i oftalmologom dr Ludvigom radi na istraživanju neuro-oftalmoloških znakova *encephalitis larvatae* (Ludvig-Vurdeljin znak), a u Zborniku drugog naučnog sastanka neuro-psihijatara FNRJ održanom u Opatiji 1949. godine objavljuje grupni istraživački rad o paranoidnim malaričnim psihozama i zapažanjima pri elektrošok terapiji (*Medicinska knjiga*, Beograd, 1951; Edicija *Kongresni zbornici*).

U Novi Sad dolazi 1951. godine, otvara privatnu neuropsihijatrijsku ordinaciju i volontira kao „sekundarac“ na Internom odeljenju Glavne pokrajinske bolnice, kojom rukovodi izuzetni poznavalac struke, lekar dr Đorđe Ognjanović, koji ga je oduševljavao poznavanjem kliničke neurologije. Istovremeno radi na osnivanju Odeljenja za neuropsihijatriju Glavne pokrajinske bolnice, kojim i rukovodi od 1952. do 1953. godine.

Već 1953. godine predsedava trećim Naučnim sastankom neurologa i psihijatara Jugoslavije, održanom u Novom Sadu, kada arbitira beogradsko-zagrebačko nadmetanje oko uspostavljanja medicinskog entiteta *encephalitis larvatae* – „čedom“ profesora Vladimira F. Vujića.

I pored dokazanih stručnih, naučnih i pedagoških kvaliteta i sposobnosti, Komisija SLD za unapređenje u zvanje primarijusa ga odbija sa obrazloženjem da je društveno-politički *persona non grata*, da bi odluku ubrzo revidirali i dodelili mu to zvanje 1955. godine, a potpunu rehabilitaciju postiže u dodeli petočlane uloge potpisnika Matičarske komisije za osnivanje Medicinskog fakulteta u Novom Sadu 1960. godine, na kome je tada izabran i za vanrednog profesora i šefa Katedre za neuropsihijatriju sa medicinskom psihologijom, dok je za redovnog profesora izabran 1966. godine.



Neumorno je držao „narodna“ predavanja po Vojvodini, sa ciljem razobličavanja „fame“ o psihijatrijskim i neurološkim bolestima, aktivno učesvovao u otvaranju odeljenja za neurološke i psihijatrijske bolesnike pri vojvođanskim bolnicama, obezbedio uslove za formiranje i izgradnju Klinike za neuropsihijatrijske bolesti u Novom Sadu, koja je i zvanično useljena i počela sa radom 1964. godine, i sve do odlaska u penziju 1976. godine, formirao zdravstvene i naučne kadrove.

Po usvajanju Zakona o radničkom samoupravljanju, bio je u jednom mandatu i predsednik Saveta Medicinskog fakulteta i sa 42 godine radnog staža i 25 godina aktivnog rada u Novom Sadu zaslužio sva stručna i društvena priznanja i zavredao status urbane legende.

Bio je predsednik Komisije za polaganje specijalističkih i ispita iz sudske psihijatrije (1963–1976), predavač, voditelj praktične nastave i ispitivač studentima medicine i postdiplomcima iz neurologije, psihijatrije i medicinske psihologije, mentor u izradi osam doktorskih disertacija, predao u štampu rukopis „Udžbenik iz neuropsihijatrije“, objavio „Priručnik za socijalne radnike“ i publikovao više od 80 stručnih i naučnih radova u domaćim i inostranim publikacijama.

Sećamo ga se među prvoizabranim profesorima i osnivačima Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, korifeja i utemeljivača Klinike i Katedre za neuropsihijatriju i medicinsku psihologiju u Novom Sadu, doslednog učesnika sastanaka članova novosadske podružnice Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, dugogodišnjeg člana i predsednika Redakcijskog odbora Medicinskog pregleda, laureata mnogih visokih stručnih, naučnih i društvenih priznanja: godišnje nagrade za naučnoistraživački rad Društva lekara Vojvodine, Oktobarske nagrade Novog Sada, nosioca zlatne značke Crvenog krsta Jugoslavije, zvanja počasnog predsednika Udruženja neurologa i Udruženja psihijatara Jugoslavije, nagrade za životno delo DLV-SLD, počasnog člana Udruženja nastavnika i naučnih radnika Srbije, počasnog doktora Univerziteta u Novom Sadu...

Iako mu ni genetika ni društveno-istorijski period u kome je živio nisu bili naklonjeni,

adaptabilnošću i korišćenjem velikog medicinskog znanja uspostavio je kontrolu nad životom i aktivno dosegao duboko u desetku dekadu života.

Učio nas je da znati slušati ne znači da se savet mora i poslušati, da je u potrazi za srećom veliki domet dostizanje osećanja zadovoljstva, da se sreća ne može dati, uzeti ni imati, a samo retko i nakratko se može i osetiti.



I pred sam kraj života bio je sposoban da u trajanju akademskog časa održi sažeto, razgovetno i ubedljivo predavanje svakoj publici. Duboko je verovao da je korektan i opšterasprostranjen dobar međuljudski odnos temelj svakog daljeg napretka u društvenim zajednicama bilo kog formata i geografije. Takođe, i da je neophodan stalni ulog u njegovom negovanju i unapređivanju, ali i izražavanje zahvalnosti za primanje dobrih dela. Voleo je stvaralački rad i smatrao ga sastavnim delom i esencijom svakodnevnog života, neodvojivog od suptilnog emotivnog života ljudi, jer čoveka samo takav život ispunjava radošću i zadovoljstvom. Za čoveka koji radi i stvara govorio je da ga onda svi znaju, i ko je, šta je i koliko vredi. Da je život bez rada puko životarenje, a neradnik stradalnik i emotivni siromah, jer je osoba bez životne radosti.

Na proslavi 97. rođendana, u svom stanu je, stojeći uz radni sto 45 minuta pred predstavnicima novinskih, radio i televizijski izveštača, održao legendarno predavanje brojnim visokim zvanicama novosadskog univerziteta i zdravstvenih ustanova, oduševljavajući ih latinskim i srpskim poslovičama.

Tom prilikom je izjavio da volje za životom ima, ali da ga izdaje fizička snaga, i proročki poručio da rođendanske proslave naredne godine neće biti: „Smrt će me ostaviti tamo gde mi je već odavno mesto! Nemojte me žaliti, nemojte mi to nikako raditi! Tamo gde idem jada nema – istina je da tamo nema daha, ali nema ni uzdaha... svima je tamo sve isto i jednako. Ne bojte se svršetka života, nije strašno umreti, strašno je ne živeti! Dok ste živi i dok možete, uložite sve sposobnosti da ga proživite što zadovoljniji, koliko god se bolje i više može, u radostima koje samo život može da nosi. Radujte mu se i mislite uvek na istinu da je život jako lep i interesantan, da je svakom srećniku koji ga je dobio neuporedivo najlepši dar!”

Nakon 53 godine boravka u Novom Sadu, umro je zadovoljan životom u 98. godini, u svom stanu u Ulici Vase Stajića, jednoj od najlepših oaza mira, nadomak centra grada. Kao što mu je sudbinski bio određen simbolični datum rođenja, 6.6.1906, umesto nastavka bitke sa Životom, u već prepoznatljivom stilu je, pet minuta pre nego mu je došao kraj, 25.5. u 5 časova, pozvao Smrt, rekavši: „Idem sada iz Života”, okrenuo leđa prisutnim svedocima događaja i otišao u Večnost. Toga dana je u novinama osvanuo naslov da je „Na Dan mladosti u Novom Sadu umro najstariji sugrađan”. Prvi je bio i među kremiranim Novosađanima, a urna sa pepelom njegovih zemnih ostataka nalazi se smeštena u prvom odeljku prvog ko-

lumbarijuma novosadskog Gradskog groblja na Rumenačkom putu.

Bio je i ostao u sećanjima mnogih sugrađana, pacijenata, a posebno njegovih đaka, poštovaoca i sledbenika, snažan svetionik pokolenjima: savestan i odgovoran čovek i lekar, human i čestit, odmeren i mudar sagovornik, uporan i studiozan naučnik, dosledan i dovitljiv prijatelj, uspešan pedagog i talentovan predavač, elokventan i obrazovan, ozbiljan i pravičan, elegantan i gospodstven, čarobnjak reči i tumač večnih tajni ljudske duše, mađioničar dosetki, virtuoz govora i mudrac pronalaženja jednostavnih rešenja složenim problemima i u najtežim okolnostima. Isticao je vrednost u sposobnosti rešavanja problema, a ne od problema.

Bio je umetnik struke i ponosimo se kao nastavljajući njegovog rada i dela, dela velikog lekara, predavača, naučnika i narodnog prosvetitelja, korifeja i legende srpske, vojvođanske i jugoslovenske neurologije i psihijatrije. Poštovaoci profesorovog lika i dela, njegovi đaci i sledbenici, sa izrazima najveće zahvalnosti za sve što je učinio za naše struke, sećaće ga se sa zasluženim pijetetom i uverenjem da nema boljeg načina da mu se odužimo, negoli nezaboravom i čuvanjem uspomena na njega i njegovo veliko delo.

U znak večnog pamćenja na velikana među učiteljima brojnih generacija studenata medicine, specijalizanata i specijalista neurologije i psihijatrije, stručnu gromadu vojvođanske medicine, posvećenog narodnog prosvetitelja i urbanu legendu Novog Sada, povodom 111. godišnjice rođenja, 6. juna 2017. godine, u holu Instituta sadašnjih Klinika za neurologiju i psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine, postavljena je nje-



gova bista, čiji je autor i donator prijatelj dr Vurdelje, prim. dr Vladimir T. Jkanović.

Gde god da je bio, ostavio je velikog traga, osnivao je struku a narod obrazovao. Psihijatrija je u njegovo vreme bila anatemisana od strane društva, bila je sramota imati psihijatrijsku bolest. Rušio je te predrasude neumorno radeći da to dokaže ljudima. Osnivao je službu i kadrove, za te zasluge dobio sva moguća priznanja i dosegao položaj koji mu je pripadao. Na kraju života je zadovoljan otišao u stručnu i urbanu legendu: legendarni je narodni lekar, legendarni predavač, legendarni naučnik, legendarni lider struke, i, po svemu, zaslužio je da i ustanova koju je osnovao u budućnosti ponese njegovo ime.

Sećanja su spomenik tvrđi od kamena, a nezaborav najbolji način da se potomci oduže precima. Sećanje na njega spomenik je Njemu, ali i svim od struke i naroda zaslužnim pregaocima, svakako i čuvarima slave njihovih legendi!

DA LI STE ZNALI?

Od skakača iz Mejna do dečaka iz Pariza: život Žila de la Tureta i prvi opis bolesti tikova

Autor: Radomir Damjanović¹
1 Klinika za neurologiju UKC Niš

Francuski neuropsihijatar Žil de la Turet prvi je 1885. godine opisao *maladie des tics* (bolest tikova), što mu je donelo veliku slavu u medicinskim krugovima širom sveta. Tokom svoje karijere, postavio je temelje za razumevanje neuropsihijatrijskih poremećaja, koji uključuju tikove i kompulsivne radnje. Ovaj članak se fokusira na njegov život i put ka otkriću sindroma koji danas, njemu u čast, nosi naziv Turetov sindrom.

Detinjstvo i mladost

Žil de la Turet je rođen kao najstariji od četvoro dece, 30. oktobra 1857. godine, u mestu Sen Žerve le Troa Kloš (fran. Saint-Gervais-les-Trois-Clochers) u Francuskoj. Njegovo puno ime je Žorž Alber Eduar Brutus Žil de la Turet (*Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette*). [1] Iako je njegov otac bio trgovac, više članova šire familije se bavilo medicinom. [1,2] Ne zna se mnogo o njegovom detinjstvu sem da je bio briljantan ali nestašan učenik koji je voleo izazove, pa je, između ostalog, dva razreda srednje škole završio tokom jedne školske godine. [2] Zbog toga je već sa šesnaest godina upisao Medicinski fakultet u Poatjeu, a neviđeni naučni, umetnički i industrijski razvoj koji se odvijao u Parizu na vrhuncu „Lepog doba“ (*Belle Époque*, mirnodopski period u Francuskoj od 1871. do 1914. godine) verovatno je motivisao mladog i ambicioznog Francuza da se što pre pridruži pariškoj književnoj i medicinskoj eliti. [2]

Neuropsihijatrijska karijera

Odmah nakon diplomiranja 1881. godine, otišao je u Pariz na dodatnu obuku. [3] Tri godine kasnije započinje staž pod mentorstvom jednog od najvećih neurologa toga doba, Žan-Martena Šarkoa (*Jean-Martin Charcot*), u čuvenoj bolnici „Salpetrijer“ (*Salpêtrière*) u Parizu. [4,5] Uporan i marljiv, dobijenu priliku nije želeo da propusti. Radio je „brzinom koja je prelazila ljudske mogućnosti, objavljujući, predajući i praktikujući kliničku medicinu“, a posebna interesovanja pokazao je za histeriju, psihoterapiju i hipnotizam. [1] Prijatelji su ga opisivali kao veselog i živahnog mladog čoveka, pomalo arogantnog ponašanja i neprefinjenog načina govora, koji je strastveno i bez strpljenja za tuđe mišljenje ulazio u bučne rasprave. [6] Bilo je i onih koji su otvoreno kritikovali Žila de la Tureta, njegovo ponašanje, odnos sa kolegama, pa čak i spoljašnji izgled. Jedan od najoštrijih kritičara bio je Leon Dode (*Léon Daudet*), francuski novinar i pisac, koji je u jednom svom tekstu naveo da Žil de la Turet „nije bio ni dobar ni loš, ni marljiv ni lenj, ni inteligentan ni glup“, da je imao „hrapav i istrošen glas, nagle gestove, čudan hod“. [7] Smatrao ga je „čudakom koji skače sa jedne zanimljive teme na drugu, zbunjujući svoje učitelje ponašanjem koje je postajalo sve gore i manje zabavno“. [7] Iako je Dodeova kritika bila poprilično oštra, verovatno je bio u pravu u vezi sa tendencijom Žila de la Tureta da započinje mnoge projekte istovremeno. Za vreme proučavanja poremećaja pokreta pod nadzorom Šarkoa, napisao je knjigu o spiritualizmu, nekoliko knjiga iz istorije, a bio je i naučni saradnik i dramski kritičar u jednom francukom književnom časopisu, u kojem je pisao pod pseudonimom Paracelsus. [2] Jedan od njegovih članaka o histeriji u nemačkoj vojsci razbesneo je i čuvenog Ota fon Bizmarka (*Otto von Bismarck*), u to doba kancelara Nemačkog carstva. [8]

Slika 1 – Žil de la Turet (portret)



Opis sindroma

Nakon što mu je Šarko dodelio zadatak da klasifikuje poremećaje pokreta, Žil de la Turet se vratio članku pod naslovom „Eksperimenti sa ‘skakačima iz Mejna’“, koji je preveo na francuski jezik nekoliko godina ranije. U ovom članku, američki psihijatar Džordž Bird (*George Beard*) opisao je ljude iz američke države Mejn koji su tokom ekstremne uzbuđenosti „skakali, proizvodili neobične zvuke i imitirali tuđe pokrete“. [9] (Danas se zna da je to kulturološki specifičan startl sindrom, različit od bolesti tikova). Žil de la Turet je smatrao da bi ljudi sa ovim poremećajem, osim u Sjedinjenim Američkim Državama, morali postojati i u drugim delovima sveta. Započeo je pretragu literature i naišao na još dva članka koja su opisivala naizgled slične poremećaje. Zbog kulturnih specifičnosti, imena su preuzimana iz lokalnih jezika. Prvi poremećaj, nazvan latak, što je termin preuzet iz malajskog jezika jer je poremećaj prvenstveno zabeležen u Jugoistočnoj Aziji, sastojao se iz intenzivnih reagovanja na uzbuđenje i nepristojnog govora (koprolalija). [10] Drugi poremećaj je imao ruski naziv, mirjačit (engleska transkripcija *myriachit*), jer su oboleli bili iz Sibira, a imali su kliničku sliku sličnu „skakačima iz Mejna“. [11] Nakon što je proučio ove radove, Žil de

la Turet je zaključio da se svi opisi verovatno odnose na isti poremećaj sličan horeji. Zato je 1884. godine odlučio da napiše članak o ovim neobičnim sindromima, opisujući dečaka iz Pariza za kojeg je tvrdio da ima isto stanje. [2,12] Ovo je, u stvari, Žil de la Turetovo prvo lično susretanje sa sindromom koji danas nosi njegovo ime. [2] Na redne, 1885. godine, objavio je još još devet slučajeva koristeći naziv *maladie des tics* (bolest tikova) za ovaj poremećaj, koji je kasnije, po svome učeniku, Šarko nazvao Žil de la Turetova bolest tikova (skraćeno Turetova bolest). [2,13] Žil de la Turet je kao dodatne znake novog poremećaja opisao neartikulisane zvuke, eholaliju i koprolaliju (bez pratećih nepristojnih gestova). Ispravno je primetio da sindrom počinje u detinjstvu, da pretežno pogađa muški pol, kao i da su inteligencija i senzorne funkcije kod obolelih unutar normalnog raspona. [2] Štaviše, opšteprihvaćeno mišljenje je i dalje u skladu s njegovom tvrdnjom da je bolest nasledna, iako se danas zna da i drugi faktori mogu igrati ulogu u nastanku ove bolesti. [14] Tako je, samo nekoliko godina pre nego što je svet ugledao Ajfelov toranj na Svetskoj izložbi u Parizu, medicinska javnost saznala za bolest tikova.

Slika 2 – Ilustracija napada na Žila de la Tureta



Događaji iz 1893. godine, „silazna putanja” i smrt

Godina 1893. bila je od velike važnosti za Žila de la Tureta. Doživio je tri velike nesreće. Prvo je umro njegov sin, a ubrzo nakon toga i njegov cenjeni učitelj Šarko. Potom, iste godine, u njega je pucala pacijentkinja koja je tvrdila da je bila hipnotisana protiv svoje volje od strane jednog od Žil de la Turetovih kolega. [1] Iako povrede nisu bile ozbiljne, ovaj napad na njega je imao druge negativne posledice. Incident je izazvao veliku pažnju, koju je pratilo opširno i senzacionalističko novinsko izveštavanje, što je narušilo Žil de la Turetovu reputaciju. [1] Nakon oporavka, uspešno je organizovao medicinski kongres koji je bio održan tokom Svetske izložbe u Parizu 1900. godine. [15] Nažalost, ubrzo posle ovog događaja njegovo zdravstveno stanje se naglo pogoršalo, te je, protiv svoje volje, smešten u psihijatrijsku bolnicu na zapadu Švajcarske, gde mu je postavljena dijagnoza terciarnog sifilisa. [5,16] Tokom celog perioda bolničkog lečenja njegova porodica je bila uz njega. [1] Žil de la Turet je preminuo u maju 1904. godine, u 47. godini života. [1,4]

Pronicljiv i posvećen, ali prgav i arogantan, Žil de la Turet je bio nadahnut lekar i učitelj, koji je izazivao snažne reakcije kod svojih savremenika. Iza sebe je ostavio bogat naučni opus, a proučavanje nevoljnih pokreta i opisivanje sindroma koji će postati poznat kao Turetov sindrom predstavlja samo deo njegovog doprinosa iz oblasti neurologije i psihijatrije.

Literatura

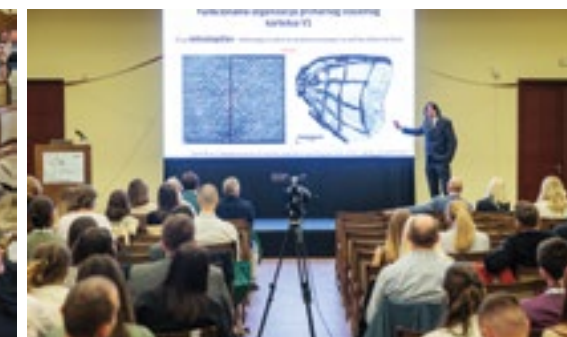
1. Rickards, H.; Cavanna, A.E. Gilles de La Tourette: The Man behind the Syndrome. *J Psychosom Res* 2009, 67, 469–474, doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2009.07.019.
2. Lajonchere, C.; Nortz, M.; Finger, S. Gilles de La Tourette and the Discovery of Tourette Syndrome. Includes a Translation of His 1884 Article. *Arch Neurol* 1996, 53, 567–574, doi:10.1001/ARCHNEUR.1996.00550060111024.
3. Lees AJ Georges Gilles de La Tourette, the Man and His Times. *Rev Neurol* 1986, 808–816.
4. Krämer, H.; Daniels, C. *Pioneers of Movement Disorders: Georges Gilles de La Tourette*. *J Neural Transm (Vienna)* 2004, 111, 691–701, doi:10.1007/S00702-004-0113-3.
5. Bogousslavsky, J.; Walusinski, O.; Veyrunes, D. *Crime, Hysteria and Belle Époque Hypnotism: The Path Traced by Jean-Martin Charcot and Georges Gilles de La Tourette*. *Eur Neurol* 2009, 62, 193–199, doi:10.1159/000228252.
6. Daudet L Les Morticoles; Paris: Charpentier, 1894; 160-162.
7. Guilly P Gilles de La Tourette. In *Historical Aspects of the Neurosciences*; Rose FC, Bynum WF, Eds.; Raven Press: New York, NY, 1982; pp. 397–413.
8. Lees, A.J.; Robertson, M.; Trimble, M.R.; Murray, N.M.F. A Clinical Study of Gilles de La Tourette Syndrome in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47, 1–8, doi:10.1136/JNPP.47.1.1.
9. Beard GM Experiments with the Jumpers or Jumping Frenchman of Maine. *J Nerv Ment Dis* 1880, 7, 487–490.
10. O'Brien HA Latah. *J Straits Br Asiat Soc* 1883, 6, 145–158.
11. Hammond WA Miryachit: A Newly Described Disease of the Nervous System and Its Analogs. *NY Med J* 1884, 39, 191–192.
12. Dana CL, W.W. On Convulsive Tic with Explosive Disturbances of Speech (so-Called Gilles de La Tourette's Disease). *J Nerv Ment Dis* 1886, 13, 407–412.
13. Gilson F Gilles de La Tourette: De Geschiedenis van de Man En Zijn Ziekte [Gilles de La Tourette: The History of the Man and His Illness; a Medical Historical Study]. *Tijdschr Psychiatr* 2012, 54, 427–436.
14. Ramteke, A.; Lamture, Y. Tics and Tourette Syndrome: A Literature Review of Etiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects. *Cureus* 2022, 14, doi:10.7759/CUREUS.28575.
15. Cavanna, A.; Seri, S. Georges Gilles de La Tourette and His Legacy. *Archives of Medicine and Health Sciences* 2019, 7, 303, doi:10.4103/AMHS.AMHS_121_19.
16. Adanır, S.S.; Bahşi, İ. Life and Works of Gilles de La Tourette (1857–1904). *Child's Nervous System* 2021, 37, 2955–2958, doi:10.1007/S00381-019-04327-5/FIGURES/2.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa XII Škole Društva mladih neurologa Srbije

Dana 4. i 5. oktobra 2024. godine na Velikoj terasi na Paliću održana je XII Škola mladih neurologa u organizaciji Društva neurologa Srbije, a pod rukovodstvom prof. dr Dragoslava Sokića, prof. dr Nikole Vojvodića i prof. dr Aleksandra Ristića. Ovogodišnja Škola pod nazivom „Repetitorijum: Najčešći simptomi i sindromi u neurologiji – II deo. Režnjevi, kognicija i ponašanje” predstavlja drugi 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 ove godine ugostila rekordnih 228 učesnika.



Stručni program održan je tokom dva dana, kroz šest sesija u kojima je učestvovalo 12 renomiranih predavača, koji su ujedno i mentorisali rad 47 mladih neurologa kroz pripremu prikaza slučajeva. Škola je započeta obraćanjem prof. dr Dragoslava Sokića, predsednika Društva neurologa Srbije, prof. dr Nikole Vojvodića i prof. dr Aleksandra Ristića. U ime Organizacionog odbora Škole, prisutnima se obratio dr Ivo Božović, predsednik Društva mladih neurologa Srbije i član Organizacionog odbora. Usledilo je šest sesija posvećenih reznjevima (okcipitalni, temporalni, frontalni, parijetalni), neuronskim putevima i neuronskoj mreži, kogniciji i ponašanju.

Osim edukativnog i stručnog aspekta, koji su kao i uvek bili na visokom nivou, Škola je tradicionalno uključila i bogat društveni program, kroz svečanu večeru i muzički program u „Vinariji Zvonko Bogdan“, svečani ručak u „Vili Viktorija“, kao i radnu večeru u „PalatiPaligo“. Posebnu zahvalnost dugujemo dugogodišnjim prijateljima Škole – tehničkom organizatoru, agenciji „NovaNika“, kao i svim farmaceutskim kućama koje su podržale organizaciju ovog skupa: *Actavis Teva, ADOC, Alkaloid, Amicus, Goodwill, Hemofarm, makpharm, Medis, Medicon, Merck, Nobel, Novartis, PharmaSwiss, Roche, Salus, Vemax 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.

Katarina Đurđević,
Dajana Orlović,
Klinika za neurologiju UKCS

OGLAS

Priča o Novartisu



Novartis globalno

Novartis je inovativna farmaceutska kompanija. Naše prethodne kompanije vuku korene više od 250 godina unazad, sa istorijom razvoja inovativnih proizvoda u bojama, hemikalijama i lekovima. Tokom godina, više puta smo transformisali naše poslovanje u skladu sa napredima u nauci i tehnologiji i tako se trudili da pružimo nove mogućnosti za dobrobit ljudi i društva. Od 2015. godine napravili smo ciljane akvizicije i fokusirali se na našu svrhu da pružimo nove terapijske mogućnosti i poboljšali i produžili živote ljudi, uključujući jačanje naših kapaciteta u radioligandskoj terapiji, terapiji zasnovanoj na RNK, kao i genskoj i ćelijskoj terapiji. U ovoj novoj eri za Novartis, naša alokacija kapitala i upravljanje su sada potpuno fokusirani na inovativne lekove. Dobro smo pozicionirani za održiv rast prihoda i profita, i posvećeni smo razvijanju novih lekova u cilju poboljšanja ishoda lečenja i života ljudi. Više od 250 miliona ljudi širom sveta koristi naše lekove. Naša svrha – unaprediti zdravstveni sistem u cilju poboljšanja kvaliteta i produženja života ljudi. Naša vizija – postati najcenjenija i najpouzdanija farmaceutska kompanija na svetu. Naša strategija – razvoj inovativnih terapija za najčešća oboljenja kao i za ona za koja nema terapijskih mogućnosti. Fokusiramo se na osnovne terapeutske oblasti sa visokim nezadovoljenim potrebama pacijenata: kardiovaskularne, bubrežne, metaboličke, neurološke, imunološke i maligne bolesti.

Novartis u Srbiji

Novartis Srbija je predstavništvo švajcarske kompanije Novartis AG i osnovano je 1997. godine u Beogradu. U predstavništvu je zaposleno preko 50 ljudi u četiri grada. U Republici Srbiji registrovano je preko 100 Novartisovih lekova (podatak iz septembra 2022. godine), a oko 100 000 pacijenata godišnje u Srbiji leči se Novartisovim lekovima.

Kao kompanija koja se zasniva na inovaciji u zdravstvu, težimo da inovativnu terapiju učinimo dostupnom što većem broju ljudi, kako bi pacijenti u Srbiji imali jednake mogućnosti lečenja kao i pacijenti u najrazvijenijim zemljama sveta.

Istovremeno ulažemo u unapređenje kapaciteta zdravstva u našoj zemlji, kroz edukaciju zdravstvenih radnika, razmenu informacija o naučnim dostignućima u oblasti savremene medicine i farmacije, podršku zdravstvenoj infrastrukturi, uključujući inicijative digitalizacije u zdravstvu i pomoć u sprovođenju programa koji za cilj imaju zdravstveno prosvetčivanje stanovništva i podršku pacijentima.

Među brojnim inicijativama u zajednici, pružamo podršku zdravstvenim ustanovama, stručnim udruženjima i organizacijama pacijenata u njihovoj težnji da poboljšaju pristup zdravstvenoj zaštiti, kako kroz unapređenje dostupnosti inovativne terapije, tako i kroz projekte kao što su telemedicina, pomoć u kreiranju registra u različitim terapijskim oblastima, dostupnost magnetne rezonance za reumatološke bolesnike ili besplatni prevoz pacijenata do zdravstvenih centara tokom COVID-19 pandemije, kada smo kao zdravstvena kompanija sa velikom odgovornošću pružili doprinos rešavanju hitnih potreba javnog zdravlja.

Novartis i multipla skleroza

U poslednjoj deceniji pojavile su se brojne revolucionarne nove terapije za lečenje MS, a Novartis je na čelu nekih od ovih inovacija, uključujući:

- omogućavanje prve oralne terapije koja modifikuje bolest (DMT) za odrasle osobe sa relapsnom MS (2011. godine);
- registrovanje prvog i jedinog oralnog leka odobrenog za lečenje dece i adolescenata uzrasta od 10 do manje od 18 godina sa relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) (2018. godine);
- uvođenje prve i jedine oralne terapije specifično indikovane za pacijente sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) sa aktivnom bolešću, iscrpljujućim oblikom MS sa ograničenim opcijama lečenja (2019. godine);
- omogućavanje prve i jedine samoadministrirajuće, ciljane B-ćelijske terapije dostupne za širok spektar RMS pacijenata koja se može samostalno primeniti od strane pacijenta (2020. godine).

Novartis je posvećen pružanju terapijskih rešenja za pacijente sa MS zasnovanih na najnovijim naučnim saznanjima i nastaviće da pomera granice vodeći u novim načinima procene aktivnosti bolesti, sprovođenju istraživanja i merenja ishoda lečenja za osobe koje žive sa MS širom sveta.



IZVEŠTAJ

Izveštaj sa XX kongresa Društva neurologa Srbije

Poštovane kolegice i kolege,

Kao treptaj oka, kao sve što je lepo, prošao je XX kongres Društva neurologa Srbije, u spoju iskustva i mladosti. Pripremali smo ga temeljno, a iščekivali nestrpljivo. Kada je počeo, deo po deo, strah od neuspeha su zamenjivali iznenađenje zbog talentovanih mladih predavača i korisnih sadržaja, ponos zbog zadovoljne publike, prijatnost zbog lepih sala i udobnih stolica, sitost od ukusnih obroka, uzbuđenost pri iščekivanju nagrada za najbolje postere, opuštenost tokom svečane večere i dobre muzike i radost zbog susreta sa starim znancima i novim prijateljima i poznanicima.

Ideja raznovrsnog i bogatog programa bez „glavne“ teme je očigledno uspela. Devet serija predavanja o veštini lečenja (što je suština lekarske profesije) najvažnijih neuroloških poremećaja (serija epileptičkih napada, principi jedinice za moždani udar, akutni nevoljni pokreti, mijastenička kriza, intravenska trombolitička terapija, vitaminske deficijencije i metabolički poremećaji, mehanička trombektomija, epileptički status i neuroinfekcije), bilo je dobro posećeno i pametno iskorišćeno za unapređivanje veština i znanja, bez obzira što su predavanja, po mišljenju specijalizanata, počinjala „sabajle“ (od turske reči *sabahile*, što znači zorom).

Tri plenarne grupe predavanja („Tajne moždane kore“, „Predsednički simpozijum: Novine u terapiji neuroloških bolesti“ i „Sesija neurologa Zapadnog Balkana“) bile su inovativne, edukativne, inspirativne i začimje-

ne vrhunskim interpretacijama umešnih iskusnih predavača. Teme su izabrane pažljivo, a aplauzi slušalaca su bila najbolja ocena dostignutog kvaliteta.

Simpozijum posvećen preminuloj prof. dr Jasni Zidverc Trajković je odisao dostojanstvenom analizom evolutivnog koncepta primarnih glavobolja. Simpozijumi posvećeni doajenima srpske neurologije koji su otišli u zasluženu penziju, prof. dr Dragani Lavrnić (mijastenija gravis), prof. dr Marini Svetel (Parkinsonova bolest), prof. dr Vidosavi Rakočević Stojanović (miotonička distrofija), prof. dr Zorici Stević (bolest motornog neurona), prof. dr Elki Stefanovoj (Alchajmerova demencija) i naučnom savetniku dr Eleonori Džoljić (cerebrovaskularne bolesti), bili su savremeni prikazi modernog koncepta bolesti koje su ovi učitelji mnogih đaka i naše časne kolege predano razvijali tokom svog profesionalnog života.

Turnir mladih neurologa, koga su specijalizanti sami osmislili i ostvarili, je iskoristio inteligentno i suptilno duhovito smišljena pitanja koja su prošarala mnoge oblasti neurologije, a ekipe Becovih i Purkinijevih ćelija su se srčano borile da daju tačne odgovore. Turnir je prevazišao očekivanja, uključujući i nerealizovanu ideju da ga urede i sprovedu malo iskusniji docenti i profesori.

Serija minisimpozijuma o neurooftalmologiji i neurootologiji, psihijatriji u neurologiji, urgentnim neurološkim stanjima, neurohirurgiji za neurologe, magnetnoj rezonanci u imunološkim bolestima CNS, dečjoj neurologiji, multiploj sklerozi, osnovnim neurološkim dijagnostičkim metodama, moždanom udaru i epilepsijama su imala veliku naučnu i edukativnu vrednost i kao novine predstavljaju neophodnu dopunu udžbeničkoj literaturi. Neizbežno vremensko preklapanje po tri minisimpozijuma je



onemogućilo praćenje svih ovih zanimljivih tema, ali uvođenje modula MojDNS na sajtu Društva neurologa Srbije, kojem će moći da pristupi svaki član Društva, omogućiće pregled snimaka svih predavanja sa ovog Kongresa, kao i sa ranijih aktivnosti DNS u prethodnih 15 godina.

Prezentacije postera su dobile zapaženo mesto, iako se oko njih nije stvarala gužva kao oko sala za predavanja ili kafe stanica. Prikazano je malo manje od 130 postera i vredne komisije profesora su pažljivo analizirale sve radove po EAN kriterijumima. Tri jednake prve nagrade (plaćena kotizacija za EAN kongres u Helsinkiju 2025.) dobili su Aleksandra Đ. Ilić („Vaskularna disfunkcija nakon Covid-19“), Anja Novović („Verbalno pamćenje pacijenata sa epilepsijom temporalnog režnja pre i nakon resekcije“) i Marko Andabaka („Asocijacija AQP-4 polimorfizama sa fenotipskim karakteristikama obolelih od NMOSB“).

Izložba sponzora sa praktičnim i funkcionalnim štandovima i korisnim sadržajem je bila estetski zanimljivo inkorporirana u zoni za obedovanje, kafe pauze i posterske prezentacije, gde su se delegati najviše zadržavali. Ukusne čokoladice su prijele tokom razgledanja štandova i razgovora sa saradnicima farmaceutskih kompanija. Satelitski simpozijumi sponzora su se održavali pri kraju dana i bili su osrednje posećeni, iako su po sadržaju mogli da se porede u nekim delovima sa naučnim programom Kongresa. Bolje umetanje pratećeg programa u matriks programa zadatak je koji nam predstoji za naredni Kongres u novembru 2025. godine.

Sigurno je da će biti delegata koji će imati primedbe na delove ili čak ceo kongres. Mladi predavači koji su uvedeni možda nisu pokazali dovoljno rutiniranosti i utrenira-

nosti, ili su iskusniji kao kontrast mladima bili dosadni i previše bezlični. Verujemo da će loša ocena pripadati ekstremnoj manjini učesnika i da će većina sa zahvalnošću oceniti Kongres najpovoljnijim ocenama i epitetima.

Dragoslav Sokić,
Predsednik Društva neurologa Srbije

Pozivamo Vas da i dalje budete član Društva neurologa Srbije (DNS) i time ostvarite višestruke prednosti članstva:

- 1) **Otvaranje naloga MojDNS** na sajtu DNS sa svim pogodnostima;
- 2) **Značajna redukcija kotizacije** za sve stručne aktivnosti u organizaciji DNS;
- 2) **Dostava časopisa DNS „Sinapsa“** u elektronskoj ili štampanoj formi;
- 3) Uplata članarine tokom januara/februara **omogućava članstvo u EAN-u za tekuću godinu**;
- 4) **Stipendije za obuku/usavršavanje** u zemlji i inostranstvu, stručnu razmenu između neuroloških ustanova unutar Srbije;
- 5) **Multicentrična naučna saradnja** i mnogo drugih pogodnosti.

Iznosi članarine:

- 1) Za studente, volontere, nezaposlene (lekare, farmaceute, psihologe): **besplatno** (potrebna je prijava svake godine);
- 2) Za kliničke lekare, specijalizante: **3000 dinara** godišnje;
- 3) Za specijaliste i članove koji ne pripadaju prethodnim grupama **6000 dinara** godišnje.

Detaljnije informacije potražite na:
<https://www.drustvoneurologasrbije.org/clanstvo.html>.

Najbolji način da unapredimo neurološku budućnost jeste da je gradimo zajedno. Budite važan impuls u signalu naše neurološke mreže!

NAJAVA

Simpozijum **Nova saznanja u distoniji i ataksiji: etiologija, klinički spektar i terapija**

Datum: 16–17. maj 2025.

Mesto održavanja: Beograd, Srbija

Poštovane kolegice i kolege,

Sa velikim zadovoljstvom vas pozivamo da učestvujete u Simpozijumu „Nova saznanja u distoniji i ataksiji: etiologija, klinički spektar i terapija“ sa internacionalnim učešćem, koji organizuje Četvrta klinička služba Klinike za neurologiju, UKCS. Simpozijum je zakazan za 16. i 17. maj 2025. godine u Beogradu, Srbija. Ovo je prvi put da se u Beogradu održava skup koji će obuhvatiti bolesti udružene sa distonijom ili ataksijom, sa naglaskom na novine u spomenutim oblastima. Takođe, učesnici će imati priliku da čuju o sprezi između ova dva nevoljna pokreta, koja je u novije vreme atraktivna tema u naučnoj zajednici. Učesnici skupa slušaće predavanja koja će držati prof. Asef Šaik (*Aasef Shaikh, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, USA*), prof. Hajder Džina (*Hyder Jinnah, Emory University, Atlanta, USA*) prof. Hiroši Mitoma (*Hiroshi Mitoma, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan*), kao i niz drugih stručnjaka iz ovih oblasti. Skup će biti akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije, a zvanični jezik sastanka je engleski.

Srdačno Vas očekujemo!

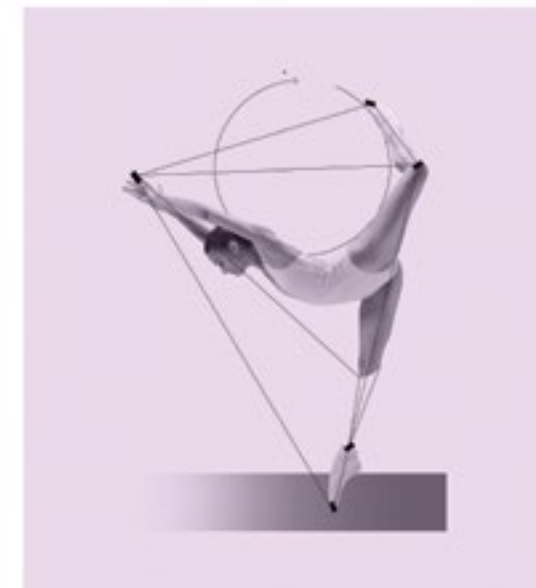
Nataša Dragašević Mišković

NAJAVA

XIII Škola mladih neurologa Srbije

Datum: 3–4. oktobar 2025.

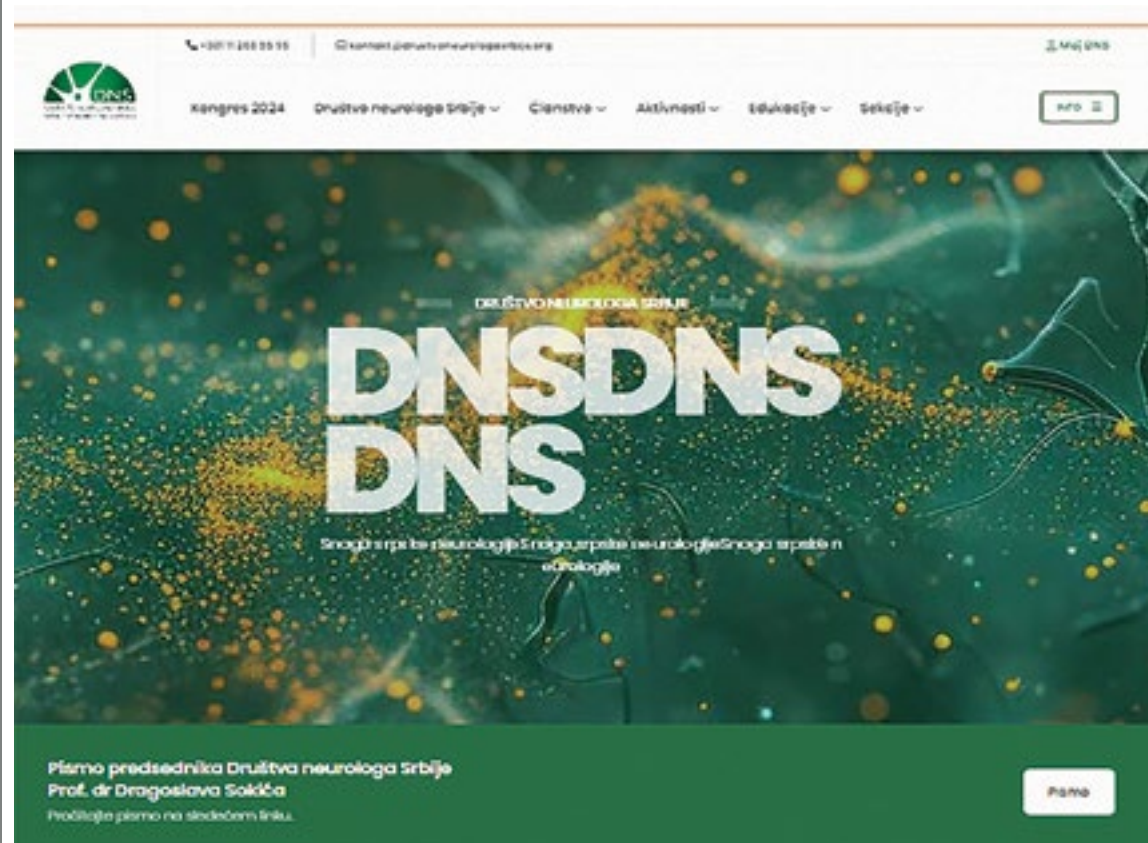
Mesto održavanja: Palić, Srbija



**Repetitorijum:
najčešći simptomi i sindromi
u neurologiji - III deo**

Palić, 3–4. oktobar 2025.

POSETITE NOVU WEB PREZENTACIJU DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE!



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

 Pronađi nas na
Facebook-u

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

