



Jesen/zima 2025.
39-40. broj

*Mehanička trombektomija u
produženom vremenskom
prozoru*

Motorna i nemotorna uloga
cerebeluma



Oftalmoplegije: praktični pristup

Neuropatski bol: patogeneza
i savremeni principi lečenja

Laboratorijska medicina –
neuroimunološke metode

Infuzione terapije u lečenju
uznapredovale Parkinsonove
bolesti



Sinapsa znanja: spojimo ideje, stvarajmo pomake

SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 **In memoriam**
PROF. DR MIRJANA JOVIĆEVIĆ
- 5 **Revijalni rad**
MOTORNA I NEMOTORNA ULOGA CEREBELUMA
- 20 **Istorija medicine**
ISTORIJAT KLINIKE ZA NEUROLOGIJU UKC NIŠ
- 24 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA PRVOG SIMPOZIJUMA CRNOGORSKOG UDRUŽENJA ZA MOŽDANI UDAR
- 26 **Granična oblast**
LABORATORIJSKA MEDICINA – NEUROIMUNOLOŠKE METODE
- 33 **Revijalni rad**
MEHANIČKA TROMBEKTOMIJA U PRODUŽENOM VREMENSKOM PROZORU
- 45 **Gost iz inostranstva**
MULTIPLA SKLEROZA I VAKCINACIJA
- 53 **Save the Date**
COURSE NEURO-OPHTHALMOLOGY
- 54 **Da li ste znali?**
JOŽEF MAČAŠ BALO I BALOVA KONCENTRIČNA SKLEROZA
- 59 **Kako se leči?**
INFUZIONI TERAPIJE U LEČENJU UZNA-PREDOVALE PARKINSONOVE BOLESTI
- 66 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 26. EPILEPTOLOŠKE ŠKOLE
- 68 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SKUPA NOVA SAZNAJNA U DISTONIJU I ATAKSIJU: ETIOLOGIJA, KLINIČKI SPEKTAR I TERAPIJA
- 69 **Repetitorijum**
NEUROPATSKI BOL: PATOGENEZA I SAVREMENI PRINCIPI LEČENJA
- 77 **Prikaz slučaja**
PRIMENA SEEG U PREHIRURŠKOJ PRIPREMI PACIJENTKINJE SA NELEZIONOM EPILEPSIJOM DESNOG TEMPORALNOG REŽNJA – PRIKAZ SLUČAJA
- 83 **Sve što ste hteli da znate, a niste smeli da pitate**
SPECIFIČNOSTI I NOVINE U MOLEKULARNO-GENETIČKOJ DIJAGNOSTICI RETKIH NEURODEGENERATIVNIH OBOLJENJA
- 89 **Doktorska disertacija**
POVEZANOST POLINEUROPATIJE SA NEUROLOŠKIM I FUNKCIONALNIM STATUSOM OSOBA OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI
- 96 **Klinički asistent ukazuje**
OFTALMOPLEGIJE – PRAKTIČAN PRISTUP
- 105 **Oglas**
MAYMEDICA D.O.O. – MODERNA PODRŠKA ZDRAVSTVENOM SISTEMU SRBIJE I REGIONA
- 106 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA XIII ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
- 108 **Ulazni/izlazni test**
TEST PROVERE ZNANJA UČESNIKA ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA, PALIĆ, OKTOBAR 2025.
- 111 **Neurologija i umetnost**
DISTONIJA I UMETNOST
- 113 **Dijagnostičke metode**
ZNAČAJ ELEKTROMIONEUROGRAFIJE U DIJAGNOSTICI BOLESTI PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA
- 124 **Izveštaj**
BEOGRAD NA UŠĆU DVA ZNAČAJNA SKUPA – SPOJ NOVIH TOKOVA U NEUROIMUNOLOGIJI
- 125 **Prikaz slučaja**
TALAMIČKI HEMINEGLEKT: AKO KLINIČKA SLIKA LAŽE, DIFUZIJA NE LAŽE
- 131 **Najava**
MOŽDANI UDAR – IZAZOVI IX

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

SINAPSA

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

Urednik Urednici broja

Olivera Tamaš
Tamara Švabić
Željko Živanović

Redakcijski odbor

Dejan Aleksić
Ivo Božović
Maja Budimkić
Katarina Đurđević
Ana Kosać

Srđan Ljubisavljević
Aleksandar Stojanov
Aleksandar Pantović
Milutin Petrović
Dmitar Vlahović

Recenzenti

Vladimir S. Kostić
Ranko Raičević
Dragoslav Sokić

Recenzenti broja

Ivana Basta
Nataša Dragašević
Dejana Jovanović
Aleksandra Kačar
Maša Kovačević
Nikola Kresojević
Vladana Marković

Stojan Perić
Aleksandra Radojičić
Aleksandar Ristić
Lorand Salakaš
Zorica Stević
Aleksandra Tomić Pešić
Nikola Veselinović

Lektor za srpski i engleski jezik

Aleksandra Mešter Trajković

Grafički dizajn

Aniko Olah Lošonc

Tehnička podrška

Štamparija Printex, Subotica



Adresa redakcije

Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 1000 primeraka. *Sinapsa* je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena. Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese mediji@drustvoneurologasrbije.org, naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.

Društvo neurologa Srbije
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

In memoriam

Prof. dr Mirjana Jovičević
(1966-2025)

Dana 9.11.2025. godine napustila nas je naša draga i poštovana profesorka Mirjana Jovičević.

Prof. dr Mirjana Jovičević je bila redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, načelnik Odeljenja za cerebrovaskularne bolesti i zamenik upravnika Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu 1992. godine. Od 1994. godine zaposlena je na Klinici za neurologiju UKC Vojvodine, a 1999. godine je položila specijalistički ispit iz neurologije. Godine 2000. na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu odbranila je magistarsku tezu pod nazivom „Odnos koncentracije antiepileptika u serumu i neželjenih dejstava kod mono ili politerapije epilepsije“. Doktorsku tezu pod nazivom „Etiologija ishemičnog moždanog udara kod mladih ljudi“ odbranila je 2005. godine na istom fakultetu. U najviše nastavno zvanje, redovnog profesora na Katedri za neurologiju, izabrana je 2016. godine.

U svom profesionalnom radu u okviru Klinike za neurologiju UKCV bila je prepoznatljiva po svojoj empatiji, vrhunskom profesionalizmu, pedagoškom zalaganju i

brojnim naučnim istraživanjima iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti, kao i neurološke rehabilitacije i farmakoterapije.

Tokom svoje bogate pedagoške karijere bila je omiljeni profesor, držala je nastavu iz oblasti neurologije studentima medicine, stomatologije, zdravstvene nege i medicinske rehabilitacije. Njena predavanja su bila visokostručna, interaktivna i inspirativna. Među studentima i lekarima na specijalizaciji bila je omiljena zbog svoje energije, entuzijazma, stručnosti i dostupnosti.

U svakodnevnom kliničkom radu sve do samog kraja svoje profesionalne karijere bila je sinonim za posvećenost pacijentima, timski rad i visoke etičke standarde. Njena uloga u organizaciji i razvoju tretmana pacijenata obolelih od cerebrovaskularnih bolesti ostavila je neizbrisiv trag na Klinici za neurologiju UKCV, njenoj drugoj kući. Pored navedenog, kao aktivna članica Društva neurologa Srbije i drugih stručnih udruženja, profesorka Jovičević je dala značajan doprinos razvoju neurologije u Vojvodini i Srbiji. Kao predavač je učestvovala na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim skupovima.

Prof. dr Mirjana Jovičević je za sobom ostavila neprocenjivo stručno, etičko i ljudsko nasleđe koje je uticalo na generacije njenih kolega i učenika. Profesionalizam, toplina, smirenost u izazovnim situacijama, kao i posvećenost pacijentima i učenicima biće nam trajni putokaz. Preranim odlaskom profesorka Jovičević ostala je nenadoknдивa praznina u bolesničkim sobama naše Klinike i u našim srcima.

Draga i poštovana Miro, neka ti je večna slava! Počivaj u miru.

Društvo neurologa Srbije

REVIJALNI RAD**Motorna i nemotorna uloga cerebeluma**

Autori: *Olivera Tamaš^{1,2}, Vladimir Kostić², Nataša Dragašević Mišković^{1,2}*

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Cerebelum

Cerebelum („mali mozak“) je centralna struktura mozga, koja sadrži više neurona nego cela kora velikog mozga i duboko je integrisan u glavne krugove kore velikog mozga, moždanog stabla i kičmene moždine. Istorijski, mali mozak je smatran motornom strukturom, jer oštećenje malog mozga dovodi do poremećaja u motornoj kontroli i držanju tela, a i većina izlaznih puteva malog mozga je usmerena ka delovima motornog sistema. Međutim, poslednjih godina je prepoznato da je uloga cerebeluma mnogo kompleksnija i sve je više dokaza koji potvrđuju njegovo učešće u emocionalnom i asocijativnom učenju, deo je egzekutivne i vizuomotorne kognitivne mreže i učestvuje u socijalnoj kogniciji i kontroli ponašanja. [1,2]

Specifičnost cerebeluma se oslikava u delikatnosti njegove strukture, kompleksnosti veza sa drugim regionima nervnog sistema, kao i karakteristikama neurološkog deficita koji nastaje usled oštećenja njegovih struktura. Stari latinski termin koji se koristio za opis uzdužnog preseka cerebeluma, jasno ukazuje na njegovu centralnu ulogu u ljudskoj prirodi, „arbor vitae“ – drvo života. [3]

Cerebelum ima nekoliko jedinstvenih karakteristika. Prvo, prima veliku količinu senzornih informacija, ali zapravo ne percipira

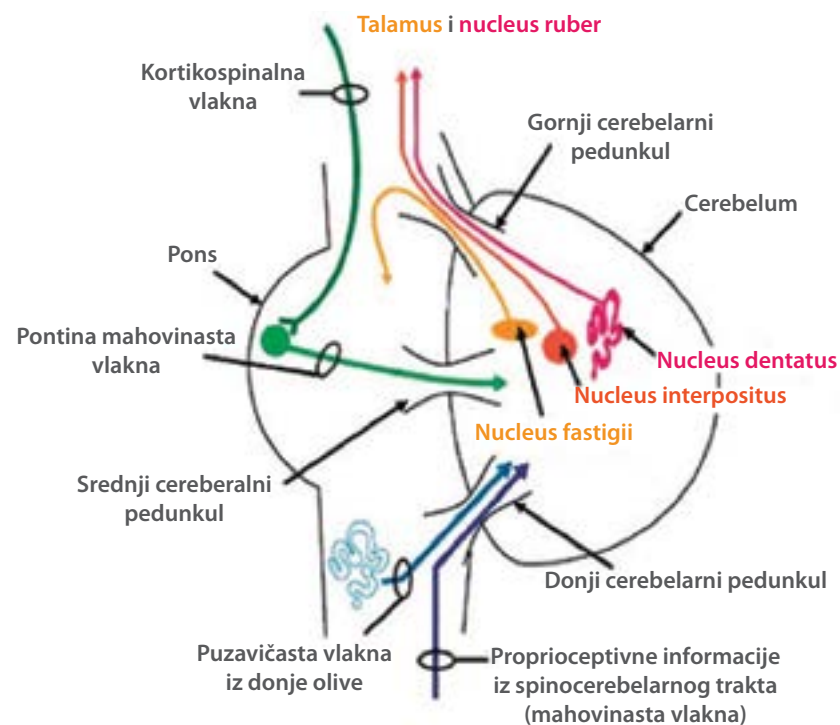
„senzaciju“ onako kako to obično shvatamo. Umesto toga, koristi širok spektar senzornih informacija da proceni, utiče na i modifikuje motornu aktivnost. Drugo, iako cerebelum funkcioniše u somatomotornoj sferi, električna stimulacija cerebelarnog korteksa ne izaziva aktivnost mišića. Treće, takođe vezano za motorni aspekt, cerebelarne lezije ne dovode do paralize, već do lošije koordinacije planiranih i ciljanih pokreta. Četvrto, nedavna otkrića koja se zasnivaju na dobro dokumentovanim vezama između cerebeluma i hipotalamusa ukazuje na to da cerebelum može da modifikuje i visceromotorni sistem, a možda i druge nesomatske krugove, što bi buduća istraživanja mogla da potvrde. [3]

Motorna uloga cerebeluma

Izvođenje pokreta u svakodnevnom životu zahteva integraciju prostornih i vremenskih informacija u vremenskom okviru koji se meri milisekundama. [4] Mali mozak igra važnu ulogu u toj integraciji ostvarujući svoju motornu funkciju, koja podrazumeva kontrolu mišićnog tonusa, položaja tela, ravnoteže, automatske i svesne motorne aktivnosti, autonomnih funkcija, programiranje pokreta i motorno učenje. Mali mozak omogućava izvršavanje glatkih, vremenski usklađenih i preciznih pokreta, uz intenzitet kontrakcije koji odgovara nameravanom pokretu. Takođe, pomaže u kontroli neophodnog prelaza između aktivnosti agonističkih i antagonističkih grupa mišića. [5]

S obzirom na njegove specifične anatomske veze, cerebelum deluje indirektno, vršeci kontrolu funkcija drugih moždanih sistema na različitim nivoima (Slike 1 i 2).

Slika 1 – Aferentne i eferentne veze malog mozga



Glavne aferentne veze malog mozga su puzavičasta vlakna iz donje olive koja ulaze u cerebelum putem donjih nožica i mahovinasta vlakana koja ulaze u cerebelum putem srednjih nožica. Izlazni putevi iz malog mozga polaze od *nc. dentatus*-a i drugih dubokih cerebelarnih jedara i putem gornjih nožica napuštaju mali mozak.

Adaptirano prema: *Ashizawa and Xia, 2016 [6]*.

Cerebelarni motorni sindrom

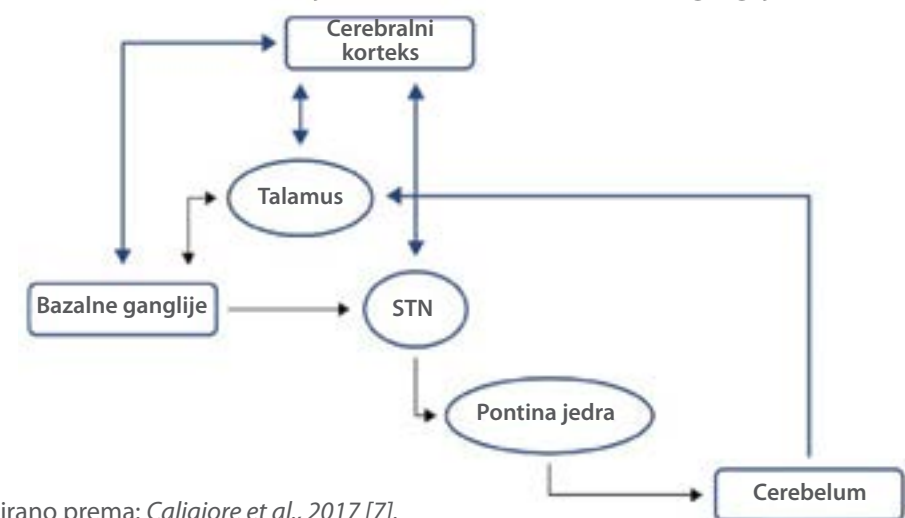
Cerebelarni motorni sindrom (CMS) se javlja pri oštećenju „motornog“ cerebeluma i prezentuje se poremećajem koordinacije voljnih pokreta. Cerebelarni motorni sindrom se obično povezuje sa greškama u metriji (tačnosti pokreta), obimu, brzini voljnih i ciljanih pokreta. CMS je povezan sa pet fundamentalnih kliničkih principa. [8]

1. Fokalne cerebelarne lezije uzrokuju ipsilateralne znakove, ali širenje lezija može proizvesti lažnu lokalizaciju.
2. Motorni ispadi su simetrični u slučaju difuznih cerebelarnih lezija, npr. kod degenerativnih ataksija.

3. U slučaju neprogresivnog poremećaja, neurološki deficit obično postaje manje izražen tokom vremena.
4. Lezije lokalizovane duž aferentnih ili eferentnih cerebelarnih puteva, izvan cerebeluma, mogu imitirati klasičan cerebelarni sindrom.
5. Simptomi cerebelarnih poremećaja više su pod uticajem lokalizacije lezije i brzine napredovanja bolesti nego prirode patološkog procesa.

U širem smislu, disfunkcija „motornog“ cerebeluma podrazumeva: poremećaj stava, hoda, ravnoteže i poremećaj koordinacije ekstremiteta koji se manifestuje kao: dis-

Slika 2 – Bidirekciona komunikacija između cerebeluma i bazalnih ganglija



Adaptirano prema: *Caligiore et al., 2017 [7]*.

Veze između cerebeluma i ponsa prikazane su crnom bojom. Cerebelum se projektuje u strijatum preko talamusa, a subtalamička jedra se projektuju u cerebelum preko pontinih jedara (STN – subtalamično jedro).

metrija, hipermetrija/hipometrija, disdijadohokineza/adijadohokineza, tremor, poremećaj mišićnog tonusa, disinergija, poremećaj očnih pokreta (intruzione sakade, nistagmus, flater, opsoklonus, *square-wave jerks* (SWJ)), poremećaj govora i pisanja.

Ataksija predstavlja stanje poremećene koordinacije i harmonične saradnje različitih mišićnih grupa ili delova tela tokom izvođenja pokreta. Sam naziv se obično odnosi na hod (*ataksični hod*) ili pokrete ekstremiteta (*ataksija ruku ili nogu*). Ataksični hod je hod na široj osnovi, nejednakih koraka i nepredvidljivih skretanja. Trunkalna ataksija se javlja u vidu nestabilnosti trupa u obliku oscilacije tela u sedećem položaju (izraženije kada su ruke ispružene napred) ili tokom stajanja (titubacija).

Dismetrija (pomašivanje) označava nesposobnost adekvatne procene amplitude, brzine i ponekad pravca pokreta čiji je cilj da se dosegne neki predmet. Razlikujemo *hipometriju* (podmašivanje ili neodgovara-

juće malu amplitudu pokreta) i *hipermetriju* (premašivanje ili neodgovarajuće veliku amplitudu pokreta). Dismetrija se najlakše uočava tokom testova prst-nos ili peta-koleno.

Disdijadohokineza označava otežano (*hipodijadohokineza*) ili onemogućeno (*adijadohokineza*) vršenje brzih, naizmeničnih (antagonističkih) pokreta, zbog poremećene sekvence naizmenične aktivacije agonista i antagonista (npr. brzi pokreti supinacije/pronacije šaka). Oštećenje se može primetiti kroz nepravilnost ritma i amplitude pokreta.

Tremor kod cerebelarnog poremećaja može biti: posturalni, kinetički (na početku ili tokom trajanja pokreta), a patognomoničan je intencioni tremor, kao podvrsta akcionog tremora, koga karakteriše oscilovanje ekstremiteta sa karakterističnim povećanjem amplitude pri kraju voljnog pokreta usmerenog ka doseganju cilja (tzv. *tremor pred ciljem* kod probe prst-nos).

Poremećaj mišićnog tonusa. Hipotonija mišića je posledica gubitka facilitirajućeg dejstva na gama-eferentni sistem, a samim tim i na refleksni luk mišićnih refleksa na istezanje. Ređe kod cerebelarnog oštećenja može da se javi i hipertoniya.

Asinergija je izostanak istovremenog, uporednog koordinisanja pojedinih mišića ili mišićnih grupa tokom izvođenja multisegmentnih pokreta. Svaka složena motorna aktivnost podrazumeva istovremeno koordinisano izvođenje više različitih prostih

motornih radnji, što je u domenu funkcije malog mozga. U slučaju njegovog oštećenja nastupa dekompozicija složenih pokreta: segmentne složene motorne radnje bolesnik izvodi u sekvenci (jednu nakon druge), a ne istovremeno.

Poremećaji očnih pokreta. Intruzione sakade su sakadični pokreti očnih bulbusa u horizontalnoj ravni koji onemogućavaju fiksaciju pogleda. Brzina sakada je obično normalna kod oštećenja malog mozga barem na početku bolesti, ali može da se

javi okularna dismetrija koja može da se manifestuje u vidu hiposakada (poput podmašivanja) ili hipersakada (poput premašivanja). Nistagmus je nevoljni trzaj očnih bulbusa. Nistagmus cerebelarnog porekla ima brzu i sporu fazu i može biti usmeren ili multidirekcion. Kod jednostranih oštećenja malog mozga brza komponenta nistagmusa usmerena je prema strani oštećenja. Očni flater kao nepravilan, horizontalni/jednosmerni sakadičan pokret očiju i opsoklonus sličan očnom flateru, ali multidirekcion, viđaju se kod nekih paraneoplastičnih sindroma koji zahvataju i mali mozak. SWJ velikih amplituda je najkarakterističniji nalaz za cerebelarne ataksije. [9]

Dizartrija. Cerebelarna dizartrija se karakteriše usporenošću govora, uz slivanje reči (*sliven govor*) i nemogućnost kontrole procesa artikulacije, uz oklevanje na koje se navodezuje eksplozivno naglašavanje samoglasnika (bolesnik govori kao da skandira: *skandiran govor*).

Disgrafija je nespretnost pri pisanju koja se uglavnom manifestuje makrografijom.

U Tabeli 1 prikazana je klinička prezentacija oštećenja malog mozga na osnovu zahvaćenosti odgovarajućih anatomskih struktura. Razumevanje veze između neuroanatomije i kliničke prezentacije može pomoći u definisanju lokalizacije cerebelarnog oštećenja, iako je preklapanje simptoma vrlo često.

Teorije motorne funkcije malog mozga
Predložene su mnoge teorije o funkciji malog mozga. One se zasnivaju uglavnom na kliničkim dokazima ili na opsežnim anatomskim i fiziološkim informacijama. Zasada nijedna teorija ne uspeva da u potpunosti objasni sva tri aspekta.

Komparator. Prvi predlog je da se mali mozak ponaša kao komparator, koji upoređuje željeni motorni plan i stvarni pokret, odnosno upoređuje nameru sa izvršenjem. Razlika između ovih signala je greška koju treba ispraviti, približavajući pokret sve više i više u skladu sa planom. Na osnovu ove teorije proizilazi objašnjenje npr. za dismetriju kod cerebelarnog oštećenja. [10]

Tajming – kontrolor vremenskih sekvenci. Mali mozak bi mogao da obezbedi mehanizam za vremensko usklađivanje senzornomotornih kontrolnih signala. Ova teorija apostrofira ulogu cerebeluma u vremenskom usklađivanju motorne aktivnosti, odnosno „tajmingu“. Poremećaj ovog mehanizma objašnjava npr. poremećaj vremenske sekvence voljnih pokreta. [10]

Kontrolor parametara. Ova alternativna teorija sugeruje da mali mozak indirektno utiče na motorne funkcije podešavanjem brzine motornih krugova i refleksa. Dokazi za ovu teoriju mogu se pronaći u hipo- i hipertoniya koja nastaje usled cerebelarnih lezija, zbog uticaja na ravnotežu alfa i gama motoneurona ili u kontroli okulovestibularnog refleksa (VOR). [10]

Mašina za učenje. Sve preostale teorije mogu se grupisati u okviru ideje o malom mozgu kao mašini za učenje. Mali mozak je uključen u učenje motornih programa, u učenje voljnih koordinisanih radnji i formiranje prediktivnih internih modela. Cerebelum učestvuje u motornom učenju sa drugim delovima motornog sistema, a sve je više dokaza za sinaptičku plastičnost, posebno u sinapsama između Purkinjeovih ćelija i ćelija jedra malog mozga. [10]

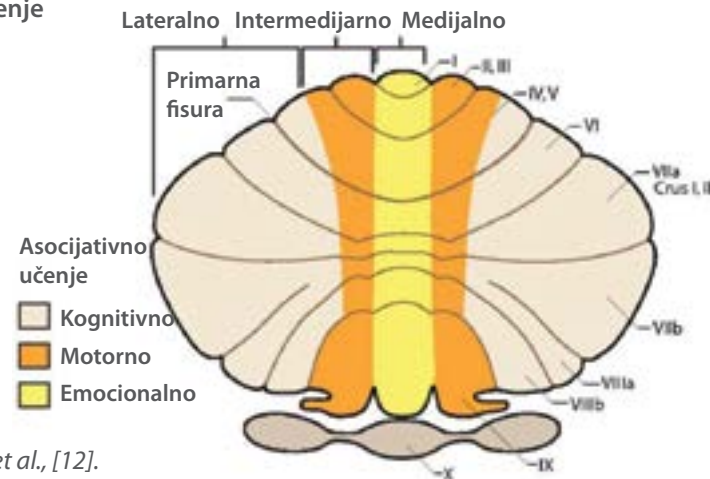
Nove teorije sugeruju da je najznačajnija uloga malog mozga predikcija, kako će telo reagovati na senzorne i motorne stimulse,

Tabela 1 – Neuroanatomija i klinička prezentacija ataksija

| Neuroanatomija | Funkcija | Klinička prezentacija |
|---|---|--|
| Cerebelarne hemisfere i <i>nc. dentatus</i> | Integracija senzornih inputa i motorno planiranje za izvođenje kompleksnih zadataka | Ipsilateralna ataksija ekstremiteta, disdijadohokineza, dismetrija, intencioni tremor, skandiran govor |
| Srednje cerebelarne strukture: <i>vermis, nc. fastigii et interpositus, vestibulocerebellum, paravermis</i> | Motorna egzekucija, brzi i spori pokreti očiju, ravnoteža, koordinacija nogu, vestibularna funkcija | Ataksija hoda, nestabilnost, trunkalna ataksija, dismetrija, vertigo, okularni poremećaj |
| Posteriorni režanj (flokulonodularni režanj) | Integracija informacija iz vestibularnih jedara | Nistagmus, posturalna nestabilnost, ataksija hoda |
| Cerebralni korteks – frontalni režanj | Planiranje i inicijacija hoda | Frontalna ataksija, magnetni hod, frontalne lezije mogu pogoršati ataksiju |
| Moždano stablo (vestibularna jedra, <i>nc. olivaris inferior</i> , jedra ponsa, cerebelarni pedunkuli) | Prenos signala u i iz cerebeluma | Ataksija udružena sa lezijama kranijalnih nerava i senzornim/motorim deficitom |
| Kičmena moždina (<i>fasciculus gracilis et cuneatus, tractus spinocerebellaris</i>) | Prenos senzornih signala | Senzorna ataksija |
| Muskuloskeletni sistem (glutealni mišići) | Stabilizacija kukova | Gegav hod pre nego ataksija, može pogoršati ataksiju |
| Periferni senzitivni sistem i vizuelni sistem | Propriocepcija, vid | Senzorna ataksija, Rombergov znak, može pogoršati ataksiju |
| Vestibularni sistem (labirint, vestibularni nerv i jedra) | Balans i ravnoteža | Disekvilibrjum, gubitak balansa sa nestabilnošću, vertigo, tinitus, oštećenje sluha, nistagmus |

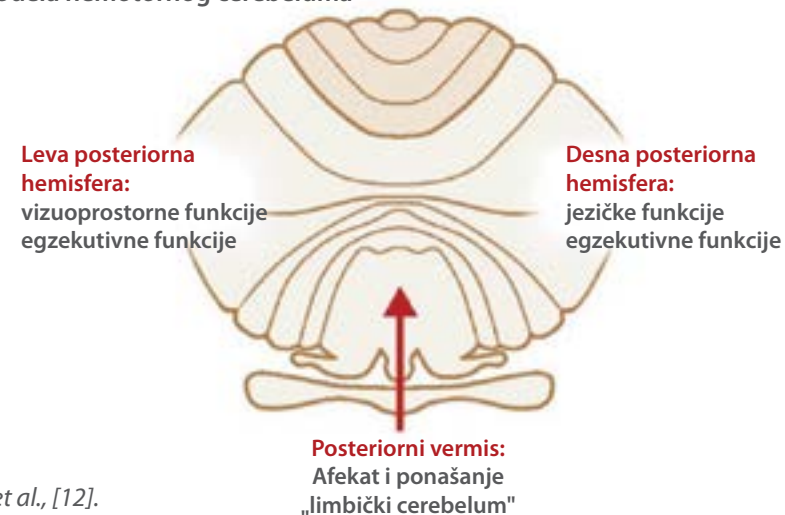
Adaptirano prema: Ashizawa and Xia, 2016 [6].

Slika 3 – Asocijativno učenje



Adaptirano prema: Klein et al., [12].

Slika 4 – Funkcionalna podela nemotornog cerebeluma



Adaptirano prema: Klein et al., [12].

a da onda preostali delovi CNS koriste te predikcije za što bolju kontrolu pokreta. Predikcija je posebno važna u kontroli složenih, brzih i koordinisanih radnji/pokreta, najosjetljivijih na oštećenje malog mozga.

S obzirom na proširenje teorija o ulozi malog mozga sa senzornomotorne kontrole na mnoge druge poput kognitivne, pa čak i autonomne oblasti, skoro ujednačena struktura kore malog mozga nameće da bi trebalo tražiti jednu neuronsku operaciju koja je uključena u sve ove različite procese.

Nemotorna uloga cerebeluma

Pored svoje dobro utvrđene uloge u motornoj kontroli, mali mozak je uključen i u širok spektar kognitivnih i afektivnih funkcija. Naime, rezultati kliničkih, anatomskih i neuropsiholoških ispitivanja, uključujući i napredne neurovizualizacione dijagnostičke metode, ukazuju na specifične karakteristike i klinički značaj malog mozga u kognitivnim procesima i ponašanju. [11]

Regioni uključeni u kogniciju su zadnji režanj cerebeluma, vermis i cerebelarne hemisfere – uključujući lobuluse VI i VII, koji su

recipročno povezani sa asocijativnim i paralimbičkim korteksom. Lobulus VII čine Crus I, Crus II, (koji obrazuju VIIa) i VIIb (Slike 3 i 4). Lobulus VII čini 48% cerebelarnog korteksa kod ljudi. [11]

Pretpostavlja se da mali mozak ima sposobnost univerzalne transformacije koja se koristi u raznim oblastima, tj. motornim, kognitivnim i afektivnim. [11]

Shodno tome, moguće je definisati cerebelarnu funkcionalnu topografiju koja podrazumeva motorni, vestibularni, kognitivni i limbički cerebelarni region. Dok su motorna i vestibularna disfunkcija povezane sa ataksijom, kognitivna i limbička disfunkcija su povezane sa cerebelarnim kognitivnim afektivnim sindromom (CCAS), koji je prvi opisao Džeremi Šmaman početkom devedesetih godina prošlog veka. [13]

CCAS opisuje bitne karakteristike kognitivnih i afektivnih poremećaja kod pacijenata sa cerebelarnim sindromom. [13–15] Karakteristični deficiti se mogu klasifikovati u četiri domena: izvršne funkcije, vizuo-prostorne funkcije, jezičke funkcije i promene ponašanja (ličnosti) [11,13]

Upotreba validirane skale za CCAS koja procenjuje prisustvo i težinu CCAS danas omogućava brz i sveobuhvatan skrining pacijenata sa cerebelarnom bolešću. [15] Skala za CCAS je pokazala značajno veću senzitivnost u otkrivanju kognitivnog oštećenja u odnosu na do sada korišćene baterije testova poput *Mini Mental State Examination* (MMSE) i *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). [16]

Lezije zadnjeg režnja malog mozga (lobulus VII–VIII) dovode do poteškoća u egzekutivnim funkcijama poput onih koje se viđaju kod prefrontalnih lezija i utiču na

planiranje, sekvenciranje, verbalnu fluentnost, radnu memoriju, apstraktno rezonovanje, strateško rešavanje problema, *shifting*, *multitasking* i organizacione aktivnosti. [8,13,16] Pored toga, lezije u navedenim regionima mogu dovesti do poremećaja u vizuo-prostornim (bilateralno Crus I, Crus II i desni lobulus VIII) i jezičkim funkcijama (desni Crus I, Crus II, koji se protežu do lobulusa X). [8,13,16,17]

Kod pacijenata sa degenerativnim cerebelarnim ataksijama (DCA) su dominantno zabeleženi deficiti dizegzekutivnog tipa, u smislu poteškoća inhibitorne kontrole, kognitivne fleksibilnosti, apstraktnog mišljenja i verbalnog rezonovanja. [18,19] Pokazalo se da npr. kognitivni pad kod pacijenata sa spinocerebelarnom ataksijom (SCA) [19,20], posebno sposobnost pamćenja i učenja, nastaju nezavisno od motorne funkcije i funkcionalne onesposobljenosti ili pak depresije. [21]

Zaključno, sagledavajući sva nova saznanja o funkciji cerebeluma koja su zasnovana na anatomskim i neuroimidžing studijama, sugerisana je nova funkcionalna podela cerebelarnog sindroma na tri domena: CMS, vestibulocerebelni sindrom (VSC) i CCAS. [22] Ovaj koncept sugerise i nameće mnogo šire sagledavanje svakog pacijenta sa ataksijom.

Cerebelum i emocije

Anatomska istraživanja potvrdila su recipročne veze cerebeluma sa onim delovima velikog mozga koji učestvuju u kontroli i percepciji emocija. Naime, utvrđene su veze cerebeluma sa posteriornim parijetalnim i prefrontalnim delovima korteksa [23–26] i sa limbičkim strukturama, uključujući amigdalnu, hipokampus i septalna jedra. [27–30] Pored toga, cerebelum je povezan sa moždanim stablom, dopaminergičkim, sero-

tonergičkim i noradrenergičkim putevima koji učestvuju u regulaciji raspoloženja. [31,32] „Emocionalni cerebelum“ se nalazi u posteriornom vermisu i paravermijalnom delu malog mozga, a povezan je i sa dubokim jedrima, posebno sa *nc. fastigii*. [33–35] Pokazano je da različiti delovi cerebeluma obrađuju različite vrste emocije, tačnije, da je kontrola emocija topografski organizovana [33,36] Rezultati metaanalize koja se bazirala na ispitivanjima funkcionalnom magnetnom rezonancijom (fMR) ukazali su da se tokom „emocionalnih“ doživljaja aktiviraju različiti regioni malog mozga, a to su vermis, medijalni deo leve cerebelarne hemisfere, levi lateralni *Crus I* i desni lateralni cerebelarni lobulus VI. [37] Zapaženo je da različite subregije cerebeluma procesuiraju različite primarne emocije, koje mogu biti pozitivne i negativne [33], sa značajnijim uključenjem cerebeluma u obradu negativnih emocija [38,39], kako na svesnom tako i na nesvesnom nivou. [33,40] Pored toga, dokazana je aktivacija cerebeluma i tokom paničnog ataka [41], tuge [42–44] i bola [34,45,46]. Primećena je funkcionalna segregacija u zavisnosti od vrste bolne stimulacije. Naime, kada ispitanici obrađuju sopstveno bolno iskustvo, aktivira se posteriorni vermis, a kada ispitanici iskazuju empatiju prema tuđoj boli, aktivira se zadnji deo malomoždane hemisfere (lobulus HVI). [34]

Empatija zahteva više kognitivnih operacija i aktivira malomoždane hemisfere koje su povezane sa asocijativnim korteksom. S druge strane, doživljaj sopstvene boli podrazumeva više angažovanje autonomnih funkcija, što aktivira posteriorni vermis koji je povezan sa limbičkim sistemom. [35] Uzimajući sve u obzir, ovi nalazi ukazuju da su posteriorni lobulusi cerebeluma ključni za obradu aferentnih impulsa vezanih za emociju.

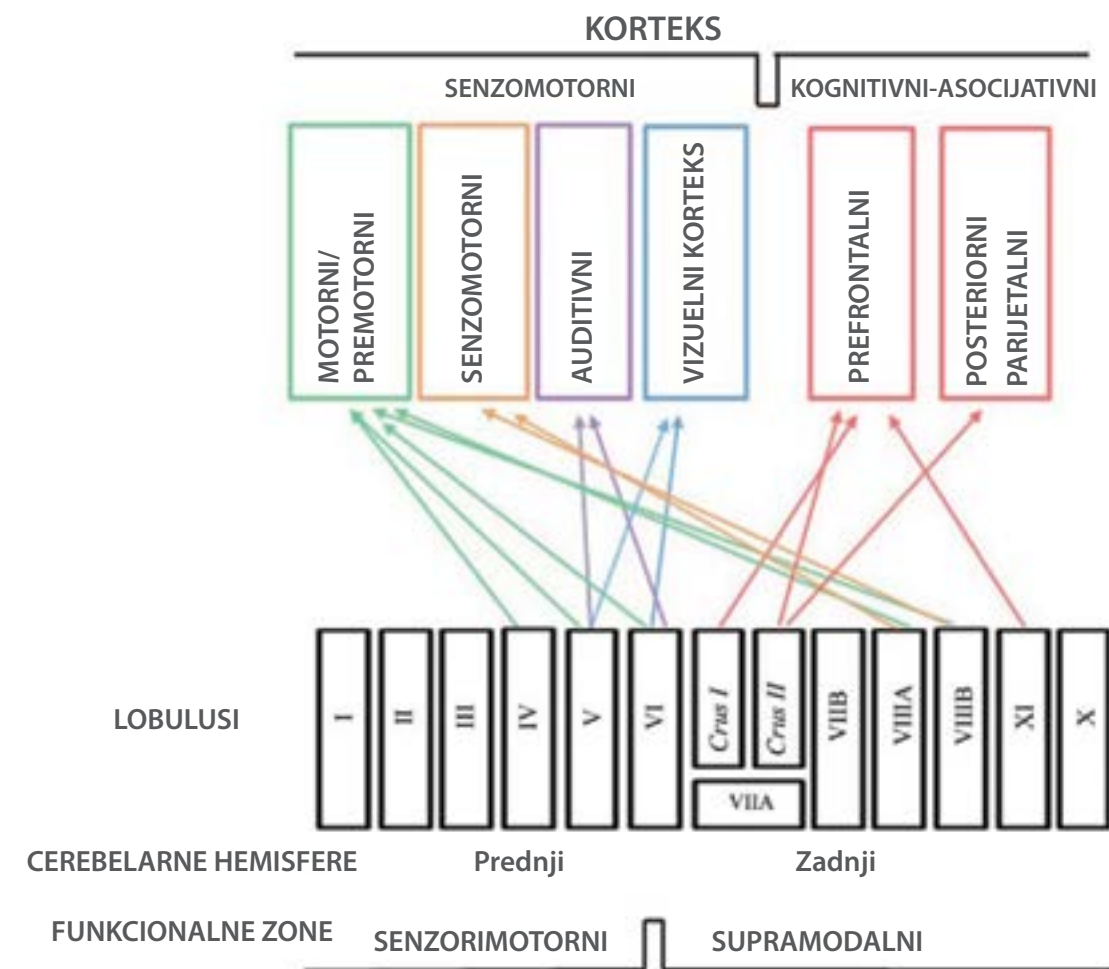
Konačno, rezultati kliničkih, anatomskih i funkcionalnih ispitivanja ukazuju da postoje odvojeni, posebno organizovani topografski cerebelo-cerebralni podsistemi koji su uključeni ne samo u obradi senzori-motornih i kognitivnih stimulusa, već i u obradi afektivnih stimulusa i da je „limbički cerebelum“ u posteriornom cerebelumu, posebno u vermisu, ključan za emocije. [47]

Cerebelum i socijalna kognicija

Socijalna kognicija podrazumeva skup mentalnih procesa koje ljudi koriste da bi razumeli društveno ponašanje. [48] Razumevanje kognitivnog i emocionalnog statusa drugih ljudi je preduslov uspešne društvene interakcije. [49] Sposobnost prepoznavanja uverenja, namera, želja, planova drugih ljudi, koji značajno mogu da se razlikuju od sopstvenih, naziva se *teorija uma* (u daljem tekst *ToM, theory of mind*) ili mentalizacija. [50] Dve glavne karike društvene kognicije su prepoznavanje emocija i *ToM*. [51] Dok prepoznavanje emocija prevashodno podrazumeva spoznaju auditivnih i vizuelnih signala, *ToM* podrazumeva obradu kontekstualnih informacija. [52] Kako su emocije tesno povezane sa socijalnom kognicijom, cerebelum ima značajnu ulogu i u mentalizaciji. [53,54] Neuroimidžing studije ukazale su na nekoliko moždanih regiona koji su uključeni u socijalnu kogniciju, a to su: medijalni prefrontalni korteks i frontolimbicke veze [48,55] temporoparijetalni spoj, lateralni deo temporalnog korteksa, posteriorni cingulatni korteks, donji frontalni girus [56], amigdala [57] i insula [58]. Veze između cerebeluma i ovih asocijativnih i paralimbicnih struktura potvrđene su u nekoliko studija. [24,47,59–61]

Posteriorni vermis i paravermis (lobulusi VI–IX) povezani sa amigdalom i hipokampusom predstavljaju „medijalni limbički“ cerebelum i aktiviraju se tokom kontrole

Slika 5 – Cerebelarna funkcionalna podela na senzori-motorne i supramodalne zone



Shematski prikazi cerebro-cerebelarnih veza koji pokazuje da su senzori-motorne cerebelarne zone u prednjoj hemisferi funkcionalno povezane s motornim, premotornim, somatosenzornim, slušnim i vizuelnim korteksom, dok su supramodalne zone u posteriornom delu hemisfere malog mozga funkcionalno povezane sa prefrontalnim i posteriornim delom parijetalnog korteksa.

Adaptirano prema: Klein et al., [12].

primarnih emocija poput sreće, tuge, straha, ljutnje i gađenja. [33] S druge strane, lateroposteriorne cerebelarne hemisfere, lobulusi VI–VIII, posebno *Crus I* i *II* čine „lateralni limbički“ cerebelum i aktiviraju se pri kontroli emocija koje zahtevaju uključenje viših kognitivnih funkcija. Najveća metaanaliza fMR koja je uključila 350 ispitanika

ukazala je na aktivaciju posteriornih delova lobulusa VI i VII tokom *ToM* zadatka. [54] U ovim studijama identifikovana je aktivacija cerebeluma tokom različitih oblika društvenog funkcionisanja kao što su: *mirroring* oponašanje (posmatranje govora tela), mentalizacija događaja (mentalizacija o namerama i verovanjima druge osobe),

mentalizacija osobe (zaključivanje o osobinama druge osobe) i apstraktnost (projektovanje budućnosti). [47]

U poslednjih nekoliko godina, napredne tehnike uz pomoć kojih se izučava funkcionalna povezanost (u daljem tekstu FC, od engleskog izraza *functional connectivity*), pokazale su se vrlo korisnim za izučavanje cerebeluma i značajno su doprinele boljem razumevanju cerebelarne segregacije, funkcionalne organizacije, uključujući emocionalne i društveno-kognitivne domene. [47]

FC se odnosi na mehanizam koji odražava sinhronu aktivaciju prostorno odvojenih regiona mozga. [62] Na osnovu rezultata FC, ljudski cerebelum je podeljen na dve glavne funkcionalne zone: primarnu senzomotornu zonu, koja ima konekcije sa motornim i somatosenzornim korteksom, i supramodalnu zonu (*Crus II*), koja ima konekcije sa prednjim prefrontalnim i zadnjim parijetalnim korteksom (Slika 5). [63]

Zaključno, ovo topografsko mapiranje cerebelarne funkcionalne segregacije u kontroli emocija sugerise da je cerebelum uključen u različite emocionalne dimenzije, uključujući autonomnu, izvršnu, kognitivnu komponentu i ponašanje i značajno doprinosi kontroli emocija, kako u fazi opažanja emocija tako i u integraciji multimodalnih informacija za procenu emocija, uključujući izraze tuđih lica i tela. Klaus i saradnici ukazali su da pacijenti sa DCA imaju poteškoće u socijalnoj kogniciji, a njihovo oštećenje povezali su sa smanjenjem SM (sive mase) u vermisu i *Crus I/II* i oštećenjem cerebelo-kortikalnih puteva koji su uključeni u mentalizaciju. [1] Tome u prilog govore i rezultati studije Tamaš i saradnika koja je ukazala na poremećaj socijalne kognicije kod SCA1, SCA2 i ILOCA (idiopatska cerebelarna ataksija kasnog početka, od eng-

leskog izraza *late onset cerebellar ataxia*). [64] Poremećaj socijalne kognicije opisan je i kod drugih neurodegenerativnih bolesti kod kojih se javljaju strukturalne ili funkcionalne promene malog mozga, poput Alchajmerove i Parkinsonove bolesti. [11]

Cerebelum i jezik

Smatra se da je cerebelum uključen u jezičke funkcije na sličan način kao i u motorne funkcije putem nadgledanja i koordinacije kortikalnih funkcija, koje ostvaruje mehanizmima vremenskog usklađivanja i sekvenciranja. [65] Uloga cerebeluma u različitim jezičkim funkcijama potvrđena je nizom neurovizualizacionih ispitivanja. Tako su kasnih osamdesetih godina prošlog veka Petersen i saradnici, koristeći pozitron emisionu tomografiju (PET), prvi put potvrdili aktivaciju desnog cerebeluma tokom jezičkih zadataka. Studli i Šmama su sprovedli metaanalizu svih studija baziranih na fMR u periodu od 1998. do 2006. godine, radi procene motorne aktivacije cerebeluma tokom jezičkih zadataka. Za sve jezičke zadatke, uočena je aktivacija u lobulusu VI, *Crus I/II* i srednjem delu lobulusa VII desnog cerebeluma. [37]

SPECT studijama je potvrđen funkcionalni uticaj cerebeluma na udaljeno (strukturno netaknuto) jezičko područje velikog mozga, tako da je mogući patofiziološki mehanizam jezičkih poremećaja, kod stečenih i razvojnih cerebelarnih oboljenja, oblik cerebelo-cerebralne „dijašize“.

Prisustvo kongenitalnih malformacija, oštećenja cerebeluma kod prevremeno rođenih beba i sindroma zadnje lobanjske jame u ranom detinjstvu dovode do značajnih promena u strukturi i funkciji cerebro-cerebelarnih sistema sa dugoročnim posledicama na jezik. [66–70]

Oštećenje cerebeluma kod odraslih može dovesti do različitih vrsta motornih i nemotornih poremećaja jezika i to od čisto motorno-govornih do mnogo kompleksnijih poremećaja jezika, poput ataksične dizatrije, disprozodije, oštećenja verbalne fluentnosti, agramatizma i poremećaja sintakse, disleksije i agrafije.

S obzirom da je kod velike većine desnorukih (97%) i kod većine levorukih (70%) leva hemisfera dominantna za govor [72] pretpostavlja se da je uključenost cerebeluma u jezičke funkcije snažno lateralizovana na desnu hemisferu, dok leva cerebelarna hemisfera uglavnom doprinosi funkcionisanju desne hemisphere. [37,65] Ove spoznaje dovele su do koncepta *jezičke lateralizacije cerebeluma*.

Klinički, ovo je potvrđeno studijom u kojoj su ispitivani pacijenti sa primarnim cerebelarnim lezijama primenom različitih neuropsiholoških testova. Iako su poremećaj pažnje, izvršnih funkcija i pamćenja bili najčešći, detaljna analiza rezultata podržala je hipotezu o funkcionalnoj jezičkoj lateralizaciji cerebeluma, pri čemu je desni cerebelum povezan sa logičkim zaključivanjem i obradom jezika, a levi cerebelum sa pažnjom i vizuo-prostornim veštinama. [73]

Cerebelum i ponašanje

Koncept nemotorne uloge malog mozga potkrepljen je učešćem malog mozga u nekoliko psihijatrijskih poremećaja. [74] Prvi opis devijantnog i aberantnog ponašanja osobe sa cerebelarnim anomalijama datira iz 1800. godine. [26] Kasnije su Kuper i saradnici ukazali na vezu između strukturalnih abnormalnosti cerebeluma i psihoze. [75] Šmaman i Šerman su u svom prvom opisu CCAS opisali poremećaj ponašanja kod 20 pacijenata sa cerebelarnim oštećenjem koji su se ispoljavali od poremećaja afekta do

ozbiljnog poremećaja ponašanja. Nekoliko autora [76,26] je sugerisalo da cerebelum reguliše mentalne funkcije na isti način kao što reguliše i pokrete. [77]

Danas postoje sigurni dokazi da su rana oštećenja cerebelarnog vermisa relevantna za kasniji nastanak neuropsihijatrijskih simptoma ili bolesti u detinjstvu kao što je shizofrenija. Tokom razvojnog doba, kongenitalne cerebelarne malformacije ili rane cerebelarne lezije zadnjeg dela vermisa mogu dovesti do poremećaja ponašanja i afektivnih poremećaja, što vidimo kod dece sa poremećajima iz spektra autizma. [78,79]

Prisustvo shizofrenije ili simptoma shizofrenije potvrđeno je kod nekih oblika degenerativnih ataksija. Pored toga, prisutni su i drugi psihijatrijski i bihevioralni poremećaji, posebno kod SCA1 [80], SCA2 [81] i SCA10 [82,83], a cerebelarna disfunkcija može biti povezana i sa psihijatrijskim poremećajima, poput psihoze. [84,85]

Pet najčešćih bihevioralnih domena koja se viđaju kod cerebelarne disfunkcije su: poremećaj pažnje, poremećaj kontrole emocija, poremećaj socijalnog ponašanja, spektar poremećaja ASD i psihoza. [86] U skladu s hipotezom o dismetriji misli, simptomi unutar svakog domena mogu se smatrati odrazom ili preteranog (hipermetrije) ili smanjenog (hipometrije) odgovora na unutrašnje ili spoljašnje okruženje. [87] Danas znamo da su neuropsihijatrijske bolesti i poremećaji kontrole ponašanja povezani s disfunkcijom neuronske mreže koja uključuje ne samo limbički cerebelum (vermis *nc. fastigii*), već i *nc. interpositus* [88] i sistem oliva-kortikopontinske projekcije. [89] Olivo-cerebelarni sistem ima ulogu u prebacivanju voljnog u potpuno automatizovano ponašanje i ima kontrolu tokom izvođenja radnji da bi se izvele na što preciz-

niji način. S kliničke tačke gledišta, ova „prebacivanja“ mogu biti disfunkcionalna kod dece sa razvojnim poremećajima, odnosno hiperkinetskim poremećajima (ADHD) i poremećajima iz spektra autizma (ASD), koji se oslanjaju na rutinu i ne pokazuju fleksibilnost u ponašanju. [90]

Neuroimidžing studija tokom koje je korišćena morfometrija zasnovana na vokselu (u daljem tekstu VBM, od engleskog izraza *voxel-based morphometry*) pokazala je vezu između promene volumena SM malog mozga (vermis i Crus II) kod dece sa ASD i sa intelektualnom ometenošću. [91]

Stoga ometanje neuronskih krugova koji učestvuju u socijalnoj kogniciji [79] tokom razvoja cerebeluma [91] mogu predstavljati faktor rizika za razvoj poremećaja ponašanja [17,68]

Sve navedeno je u skladu sa dokazima da se cerebelum razvija tokom relativno dugog vremenskog perioda i da su cerebro-cerebelarne konekcije tek delimično oformljene u srednjem detinjstvu. [93] To ukazuje da bi integritet cerebro-cerebelarnih krugova koji su uključeni u emocionalne i socijalne funkcije mogao biti posebno važan u ranijim fazama razvoja [94], kada rano oštećenje cerebeluma može dovesti do značajnih i dugotrajnih strukturnih i funkcionalnih promena, u zavisnosti od lokalizacije cerebelarnog oštećenja [17,92] Cerebro-cerebelarni krugovi imaju strogu funkcionalnu segregaciju i nastavljaju sa diferencijacijom od detinjstva i adolescencije do odraslog doba, sa sličnim razvojnim putanjama koje su ključne za zdravo sazrevanje mozga [17,93] Snažna funkcionalna integracija cerebeluma u kortikalne mreže tokom detinjstva [93] ukazuje na to da cerebelum deluje na oblikovanje funkcija drugih delova mozga od ranog života,

posebno onih koje se odnose na kogniciju i afekat, a ujedno i ponašanje [94], sa važnim kliničkim implikacijama. [90]

Zaključak

Cerebelum, tradicionalno posmatran kao centar motoričke koordinacije, danas se prepoznaje i kao ključni regulator kognitivnih i emocionalnih procesa. Njegove veze sa kortikalnim i limbičkim strukturama ukazuju na značajnu ulogu u pažnji, učenju, jezičkim funkcijama, socijalnoj kogniciji i emocionalnoj kontroli. Razumevanje ovih nemotornih aspekata menja klasičnu sliku cerebeluma i otvara nove perspektive u dijagnostici i terapiji neuroloških i psihijatrijskih poremećaja.

Literatura

1. Clausi, S., Olivito, G., Lupo, M., Siciliano, L., Bozzali, M., Leggio, M., 2018a. The Cerebellar Predictions for Social Interactions: Theory of Mind Abilities in Patients With Degenerative Cerebellar Atrophy. *Front Cell Neurosci* 12, 510. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>
2. Leggio, M.G., Chiricozzi, F.R., Clausi, S., Tedesco, A.M., Molinari, M., 2011. The neuropsychological profile of cerebellar damage: The sequencing hypothesis. *Cortex* 47, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.011>
3. Haines, D.E., Dietrichs, E., 2012. The cerebellum - structure and connections. *Handb Clin Neurol* 103, 3–36. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00001-2>
4. Broersen, R., Onuki, Y., Abdelgabar, A.R., Owens, C.B., Picard, S., Willems, J., Boele, H.-J., Gazzola, V., Van der Werf, Y.D., De Zeeuw, C.I., 2016. Impaired Spatio-Temporal Predictive Motor Timing Associated with Spinocerebellar Ataxia Type 6. *PLoS One* 11, e0162042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162042>
5. Bastian, A.J., 2006. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol* 16, 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.08.016>
6. Ashizawa, T., Xia, G., 2016. Ataxia. *Continuum (Minneapolis Minn)* 22, 1208–1226. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362>
7. Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A.C., Strick, P.L., Doya, K., Helmich, R.C., Dirks, M., Houk, J., Jörntell, H., Lago-Rodriguez, A., Galea, J.M., Miall, R.C., Popa, T., Kishore, A., Verschure, P.F.M.J., Zucca, R., Herrerias, I., 2017. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *Cerebellum* 16, 203–229. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3>
8. Manto, M., 2018. Cerebellar motor syndrome from children to the elderly. *Handb Clin Neurol* 154, 151–166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00009-6>
9. Shemesh, A.A., Zee, D.S., 2019. Eye Movement Disorders and

- the Cerebellum. *J Clin Neurophysiol* 36, 405–414. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000579>
10. Ohyama, T., Nores, W.L., Murphy, M., Mauk, M.D., 2003. What the cerebellum computes. *Trends Neurosci* 26, 222–227. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00054-7)
 11. Jacobi, H., Faber, J., Timmann, D., Klockgether, T., 2021. Update cerebellum and cognition. *J Neurol* 268, 3921–3925. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10486-w>
 12. Klein, A.P., Ulmer, J.L., Quinet, S.A., Mathews, V., Mark, L.P., 2016. Nonmotor Functions of the Cerebellum: An Introduction. *AJNR Am J Neuroradiol* 37, 1005–1009. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4720>
 13. Schmahmann, J.D., Sherman, J.C., 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 (Pt 4), 561–579. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
 14. Ahmadian, N., van Baarsen, K., van Zandvoort, M., Robe, P.A., 2019. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome—a Meta-analysis. *Cerebellum* 18, 941–950. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01060-2>
 15. Hoche, F., Guell, X., Vangel, M.G., Sherman, J.C., Schmahmann, J.D., 2018. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain* 141, 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>
 16. Argyropoulos, G.P.D., van Dun, K., Adamaszek, M., Leggio, M., Manto, M., Masciullo, M., Molinari, M., Stoodley, C.J., Van Overwalle, F., Ivry, R.B., Schmahmann, J.D., 2020. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. *Cerebellum* 19, 102–125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>
 17. Stoodley, C.J., Limperopoulos, C., 2016. Structure-function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. *Semin Fetal Neonatal Med* 21, 356–364. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.010>
 18. Cooper, F.E., Grube, M., Elsegood, K.J., Welch, J.L., Kelly, T.P., Chinnery, P.F., Griffiths, T.D., 2010. The contribution of the cerebellum to cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Behav Neurol* 23, 3–15. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0265>
 19. Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hübsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wüllner, U., Helmstaedter, C., 2010. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 9, 433–442. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0183-8>
 20. Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., Dichgans, J., 2003. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 250, 207–211. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>
 21. Roeske, S., Filla, I., Heim, S., Amunts, K., Helmstaedter, C., Wüllner, U., Wagner, M., Klockgether, T., Minnerop, M., 2013. Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* 28, 1435–1438. <https://doi.org/10.1002/mds.25512>
 22. Manto, M., Gandini, J., Feil, K., Strupp, M., 2020. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 33, 150–160. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000774>
 23. Dum, R.P., Strick, P.L., 2003. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 89, 634–639. <https://doi.org/10.1152/jn.00626.2002>
 24. Kelly, R.M., Strick, P.L., 2003. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23, 8432–8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
 25. Middleton, F.A., Strick, P.L., 2001. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21, 700–712.

- <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-02-00700.2001>
26. Schmahmann, J.D., 1991. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 48, 1178–1187. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.0053023006029>
 27. Anand, B.K., Malhotra, C.L., Singh, B., Dua, S., 1959. Cerebellar projections to limbic system. *J Neurophysiol* 22, 451–457. <https://doi.org/10.1152/jn.1959.22.4.451>
 28. Annoni, J.-M., Ptak, R., Caldara-Schnetzer, A.-S., Khateb, A., Pollermann, B.Z., 2003. Decoupling of autonomic and cognitive emotional reactions after cerebellar stroke. *Ann Neurol* 53, 654–658. <https://doi.org/10.1002/ana.10549>
 29. Harper, J.W., Heath, R.G., 1973. Anatomic connections of the fastigial nucleus to the rostral forebrain in the cat. *Exp Neurol* 39, 285–292. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90231-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90231-8)
 30. Snider, R.S., Maiti, A., 1976. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res* 2, 133–146. <https://doi.org/10.1002/jnr.490020204>
 31. Dempsey, C.W., Tootle, D.M., Fontana, C.J., Fitzjarrell, A.T., Garey, R.E., Heath, R.G., 1983. Stimulation of the paleocerebellar cortex of the cat: increased rate of synthesis and release of catecholamines at limbic sites. *Biol Psychiatry* 18, 127–132.
 32. Marcinkiewicz, M., Morcos, R., Chrétien, M., 1989. CNS connections with the median raphe nucleus: retrograde tracing with WGA-apoHRP-Gold complex in the rat. *J Comp Neurol* 289, 11–35. <https://doi.org/10.1002/cne.902890103>
 33. Baumann, O., Mattingley, J.B., 2012. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *Neuroimage* 61, 805–811. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.044>
 34. Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>
 35. Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D., 2010. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 46, 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
 36. Moulton, E.A., Elman, I., Pendse, G., Schmahmann, J., Berra, L., Borsook, D., 2011. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 31, 3795–3804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6709-10.2011>
 37. Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D., 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44, 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
 38. Ferrucci, R., Giannicola, G., Rosa, M., Fumagalli, M., Boggio, P.S., Hallett, M., Zago, S., Priori, A., 2012. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot* 26, 786–799. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.619520>
 39. Park, J.-Y., Gu, B.-M., Kang, D.-H., Shin, Y.-W., Choi, C.-H., Lee, J.-M., Kwon, J.S., 2010. Integration of cross-modal emotional information in the human brain: an fMRI study. *Cortex* 46, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.06.008>
 40. Turner, B.M., Paradiso, S., Marvel, C.L., Pierson, R., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., Robinson, R.G., 2007. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia* 45, 1331–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.023>
 41. Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Mintun, M.A., Fusselman, M.J., Fox, P.T., Price, J.L., Hackman, K.A., 1989. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 46, 493–500. <https://doi.org/10.1001/>

- archpsyc.1989.01810060013003.
42. Beaugregard, M., Leroux, J.M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgoin, P., Stip, E., 1998. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9, 3253–3258. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00022>.
43. Gündel, H., O'Connor, M.-F., Littrell, L., Fort, C., Lane, R.D., 2003. Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 160, 1946–1953. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1946>.
44. Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J., Schwartz, G.E., 1997. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35, 1437–1444. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00070-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00070-5).
45. Becerra, L.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, R.G., Borsook, D., 1999. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41, 1044–1057. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2594\(199905\)41:5<1044::aid-mrm25>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2594(199905)41:5<1044::aid-mrm25>3.0.co;2-m).
46. Borsook, D., Moulton, E.A., Schmidt, K.F., Becerra, L.R., 2007. Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. *Mol Pain* 3, 25. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-25>.
47. Leggio, M., Olivito, G., 2018. Topography of the cerebellum in relation to social brain regions and emotions. *Handb Clin Neurol* 154, 71–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00005-9>.
48. Beer, J.S., Ochsner, K.N., 2006. Social cognition: a multi level analysis. *Brain Res* 1079, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>.
49. Völlm, B.A., Taylor, A.N.W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F.W., Elliott, R., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>.
50. Mothersill, O., Kneez-Zaska, C., Donohoe, G., 2016. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia- Investigating the Role of the Cerebellum. *Cerebellum* 15, 357–368. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0696-2>.
51. Mier, D., Lis, S., Neuthe, K., Sauer, C., Esslinger, C., Gallhofer, B., Kirsch, P., 2010. The involvement of emotion recognition in affective theory of mind. *Psychophysiology* 47, 1028–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01031.x>.
52. Schnell, K., Bluschke, S., Konrad, B., Walter, H., 2011. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage* 54, 1743–1754. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.024>.
53. Hoche, F., Guell, X., Sherman, J.C., Vangel, M.G., Schmahmann, J.D., 2016. Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum* 15, 732–743. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>.
54. Van Overwalle, F., Baetens, K., Mariën, P., Vandekerckhove, M., 2014. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. *Neuroimage* 86, 554–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>.
55. Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7, 268–277. <https://doi.org/10.1038/nrn1884>.
56. Mar, R.A., 2011. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol* 62, 103–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>.
57. Calder, A.J., Lawrence, A.D., Young, A.W., 2001. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2, 352–363. <https://doi.org/10.1038/35072584>.
58. Kipps, C.M., Duggins, A.J., McCusker, E.A., Calder, A.J., 2007. Disgust and happiness recognition correlate with anteroventral insula and amygdala volume respectively in preclinical Huntington's disease. *J Cogn Neurosci* 19, 1206–1217. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1206>.
59. Schmahmann, J.D., 1996. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp* 4, 174–198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0).
60. Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 1997. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 41, 31–60. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60346-3).
61. Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 1989. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 289, 53–73. <https://doi.org/10.1002/cne.902890105>.
62. Damoiseaux, J.S., Rombouts, S. a. R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>.
63. O'Reilly, J.X., Beckmann, C.F., Tomassini, V., Ramnani, N., Johansen-Berg, H., 2010. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex* 20, 953–965. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp157>.
64. Tamaš, O., Kostić, M., Kačar, A., Stefanova, E., Đokić, B.S., Stanisavljević, D., Milovanović, A., Đorđević, M., Glumbić, N., Dragašević-Mišković, N., 2021. Social Cognition in Patients With Cerebellar Neurodegenerative Disorders. *Front Syst Neurosci* 15, 664223. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.664223>.
65. Marien, P., Pickut, B.A., Engelborghs, S., Martin, J.J., De Deyn, P.P., 2001. Phonological agraphia following a focal anterior insulo-opercular infarction. *Neuropsychologia* 39, 845–855. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00006-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00006-9).
66. Davis, E.E., Pitchford, N.J., Jaspán, T., McArthur, D., Walker, D., 2010. Development of cognitive and motor function following cerebellar tumour injury sustained in early childhood. *Cortex* 46, 919–932. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.001>.
67. Kirschen, M.P., Davis-Ratner, M.S., Milner, M.W., Chen, S.H.A., Schraedley-Desmond, P., Fisher, P.G., Desmond, J.E., 2008. Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behav Neurol* 20, 39–53. <https://doi.org/10.3233/BEN-2008-0216>.
68. Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson, R.L., Sullivan, N.R., Benson, C.B., Avery, L., Stewart, J., Soul, J.S., Ringer, S.A., Volpe, J.J., duPlessis, A.J., 2007. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 120, 584–593. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1041>.
69. Riva, D., Giorgi, C., 2000a. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 123 (Pt 5), 1051–1061. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1051>.
70. Scott, R.B., Stoodley, C.J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J.F., Sugden, E.M., Mitchell, C.D., 2001. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43, 685–691. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001232>.
71. Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., Borgatti, R., 2007. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain* 130, 2646–2660. <https://doi.org/10.1093/brain/awm201>.
72. Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C.H.S., Beaton, A., Desmond, J., De Witte, E., Fawcett, A.J., Hertrich, I., Küper, M., Leggio, M., Marvel, C., Molinari, M., Murdoch, B.E., Nicolson, R.I., Schmahmann, J.D., Stoodley, C.J., Thüring, M., Timmann, D., Wouters, E., Ziegler, W., 2014. Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum* 13, 386–410. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0540-5>.
73. Baillieux, H., De Smet, H.J., Dobbeleir, A., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., Mariën, P., 2010. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex* 46, 869–879. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.002>.
74. Phillips, J.R., Hewedi, D.H., Eissa, A.M., Moustafa, A.A., 2015. The cerebellum and psychiatric disorders. *Front Public Health* 3, 66. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>.
75. Cooper, L.A., 1978. Perceptual modes. *Science* 201, 805–806. <https://doi.org/10.1126/science.201.4358.805>.
76. Bower, T.G., 1997. Contingencies, logic, and learning. *Behav Anal* 20, 141–148. <https://doi.org/10.1007/BF03392771>.
77. Andreasen, N.C., Pierson, R., 2008. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003>.
78. Becker, E.B.E., Stoodley, C.J., 2013. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int Rev Neurobiol* 113, 1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0>.
79. Stoodley, C.J., MacMore, J.P., Makris, N., Sherman, J.C., Schmahmann, J.D., 2016. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *Neuroimage Clin* 12, 765–775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>.
80. Joo, E.J., Lee, J.H., Cannon, T.D., Price, R.A., 1999. Possible association between schizophrenia and a CAG repeat polymorphism in the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) gene on human chromosome 6p23. *Psychiatr Genet* 9, 7–11. <https://doi.org/10.1097/00041444-199903000-00002>.
81. Rottnek, M., Riggio, S., Byne, W., Sano, M., Margolis, R.L., Walker, R.H., 2008. Schizophrenia in a patient with spinocerebellar ataxia 2: coincidence of two disorders or a neurodegenerative disease presenting with psychosis? *Am J Psychiatry* 165, 964–967. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020285>.
82. Trikarnji, B., Singh, P., Mishra, S., 2015. Spinocerebellar ataxia-10 with paranoid schizophrenia. *Ann Indian Acad Neurol* 18, 93–95. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144285>.
83. Wexler, E., Fogel, B.L., 2011. New-onset psychosis in a patient with spinocerebellar ataxia type 10. *Am J Psychiatry* 168, 1339–1340. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11050737>.
84. Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S., 1998. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24, 203–218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>.
85. Schmahmann, J.D., 2004. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>.
86. Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B., Sherman, J.C., 2007. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum* 6, 254–267. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>.
87. Schmahmann, J.D., 2010. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20, 236–260. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9142-x>.
88. Perciavalle, V., Apps, R., Bracha, V., Delgado-García, J.M., Gibson, A.R., Leggio, M., Carrel, A.J., Cerminara, N., Coco, M., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., 2013. Consensus paper: current views on the role of cerebellar interpositus nucleus in movement control and emotion. *Cerebellum* 12, 738–757. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0464-0>.
89. Dias-Ferreira, E., Sousa, N., Costa, R.M., 2010. Frontocerebellar Connectivity: Climbing through the Inferior Olive. *Front Neurosci* 4, 37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00037>.
90. Molinari, M., Masciullo, M., Bulgheroni, S., D'Arrigo, S., Riva, D., 2018. Cognitive aspects: sequencing, behavior, and executive functions. *Handb Clin Neurol* 154, 167–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00010-2>.
91. Riva, D., Annunziata, S., Contarino, V., Erbetta, A., Aquino, D., Bulgheroni, S., 2013. Gray matter reduction in the vermis and CRUS-II is associated with social and interaction deficits in low-functioning children with autistic spectrum disorders: a VBM-DARTEL Study. *Cerebellum* 12, 676–685. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0469-8>.
92. D'Mello, A.M., Crocetti, D., Mostofsky, S.H., Stoodley, C.J., 2015. Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage Clin* 7, 631–639. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.007>.
93. Kipping, J.A., Tuan, T.A., Fortier, M.V., Qiu, A., 2017. Asynchronous Development of Cerebellar, Cerebello-Cortical, and Cortico-Cortical Functional Networks in Infancy, Childhood, and Adulthood. *Cereb Cortex* 27, 5170–5184. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw298>.
94. Wang, P.-S., Wu, H.-M., Lin, C.-P., Soong, B.-W., 2011. Use of diffusion tensor imaging to identify similarities and differences between cerebellar and Parkinsonism forms of multiple system atrophy. *Neuroradiology* 53, 471–481. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0757-7>.

ISTORIJA MEDICINE

Istorijat Klinike za neurologiju UKC Niš

Autori: Slobodan Vojinović^{1,2}, Stefan Todorović¹

¹ Klinika za neurologiju UKC Niš

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod

Klinika za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš predstavlja jednu od centralnih neuroloških ustanova jugoistočne Srbije, sa dugom i slojevitom tradicijom koja se nadovezuje na više od jednog veka razvoja medicinske službe u Nišu. Istorija Klinike obuhvata kontinuirani proces institucionalnog širenja, stručnog usavršavanja i modernizacije, koji je započeo još krajem XIX veka i u značajnoj meri oblikovao savremenu neurologiju u ovom regionu.

Rani razvoj neurološke i neuropsihijatrijske službe u Nišu (1878–1953)

Razvoj organizovane medicinske zaštite započeo je neposredno po oslobođenju Niša od Osmanskog carstva. Već 11. januara 1878. godine, pod rukovodstvom dr Vladana Đorđevića, otvorena je prva Vojna bolnica, koja je brinula i o civilnom stanovništvu. Dolaskom prvog civilnog lekara, dr Antona Zajičeka, 1879. godine, a zatim osnivanjem Niške civilne bolnice 1881. godine, stvoren je temelj institucionalne zdravstvene zaštite. U to vreme nije bilo posebno izdvojenog neuropsihijatrijskog odeljenja, ali su prvi upravnici, dr Mladen Janković i dr Pavle Jeftić, imali ključnu ulogu u razvoju bolnice i kasnijem formiranju specijalizovanih službi.

Slika 1 – Snimak iz 1878. godine sa ulazne kapije tvrđave na Trgu oslobođenja



Slika 2 – Snimak ulazne kapije tvrđave iz 1878. godine



Izgradnja velike Okružne bolnice (1908–1910) obeležila je prvi značajan napredak: bolnica je imala kapacitet od 170 postelja, električno osvetljenje i organizovanu strukturu koja je omogućila razvoj specijalističkih oblasti. Nakon Prvog svetskog rata, 1918. godine, formira se i prvo odeljenje za posmatranje bolesnika s poremećajima mentalnog zdravlja.

Paralelno sa tim, doneta je odluka o izgradnji duševne bolnice u Gornjoj Toponici, koja je otvorena 1924. godine i ubrzo postala referentna ustanova. Prvi pacijent primljen je 1926. godine, a njen prvi upravnik bio je dr Jovan Klicov. Ova bolnica igraće kasnije presudnu ulogu u razvoju neuropsihijatrije u ovom regionu.

Slika 3 – Izveštaj o broju bolesnika i najčešćim dijagnozama na Odeljenju za posmatranje Opšte državne bolnice iz 1938. godine – (podaci iz Istorijskog arhiva)

| УПРАВА ДРЖАВНЕ БОЛНИЦЕ | |
|--|---|
| И И Д | |
| Извештај о броју болесника и осталих на збрани од 10 марта 1938 до 20 јуна 1938. године и 1931 | |
| Преглед болесника (болесника је болничка дула од 10 марта 1938 до 20 јуна 1938. године) | |
| | <p><i>28.</i></p> <p><i>Manis acuti</i></p> <p><i>Melancholia</i></p> <p><i>Dementia praecox</i></p> <p><i>Dementia senilis</i></p> <p><i>Paralyticus progressiva</i></p> |
| У Б О Д Е Л Ј Е Н Ј У О П С М А Т Р А Н Ј Е БОЛЕСНИКА | |

Formiranje neuropsihijatrijskih odeljenja i razvoj do 1990. godine

Nakon Drugog svetskog rata započinje organizovani razvoj neurološke službe. Godine 1953. osnovano je prvo nervno odeljenje Gradske bolnice u Nišu, na čelu sa dr Dragoslavom Rakonjcem. Proširenje neuropsihijatrijske službe dovodi do formiranja prvog neuropsihijatrijskog odeljenja 1958. godine, smeštenog u baraci između današnje Očne klinike i Dečje interne klinike. Odeljenje je imalo 20 postelja i 15 zaposlenih pod rukovodstvom dr Trifuna Cvetkovića.

Zbog povećanja broja pacijenata i sve većih očekivanja, Neuropsihijatrijsko odeljenje je 1963. godine preseljeno u nove prostorne kapacitete, postajući nastavna baza Medicinskog fakulteta u Nišu. U tom periodu pokrenute su i specijalizacije iz neuropsihijatrije. Godine 1968. Odeljenje je preseljeno u Gornju Toponicu, gde ulazi u sastav Psihijatrijske bolnice, što kasnije prerasta u Institut za neuropsihijatriju, a zatim Neuropsihijatrijsku kliniku. Uoči reorganizacije 1990. godine, Klinika je imala 223 postelje, od čega 100 za neurološke bolesnike.

Slika 4 – Kolektiv prvog nervnog odeljenja Gradske bolnice u Nišu ispred barake



Slika 5 – Deo kolektiva prvog nervnog odeljenja



Osnivanje Klinike za neurologiju (1990) i period preseljenja (1994–2018)

Klinika za neurologiju zvanično je osnovana 30. juna 1990. godine, formiranjem Univerzitetskog kliničkog centra Niš. U početku je imala sedište u Gornjoj Toponici, kao potpuno samostalna organizaciona jedinica.

U januaru 1994. godine, zbog potreba multidisciplinarnog rada, blizine dijagnostičkih resursa i bolje integracije, Klinika se seli u Niš i privremeno smešta u prostor Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Preseljenjem je došlo do znatnog smanjenja kapaciteta – sa 100 na 40 postelja. Kasnije, 2001. godine, fond se povećava na 65 bolesničkih postelja.

Ovaj privremeni smeštaj trajao je punih 14 godina, sve do velikog preseljenja u novu zgradu Kliničkog centra u januaru 2018. godine, čime Klinika konačno dobija savremene uslove rada i kapacitet od 85 postelja.

Slika 6 – Klinika za neurologiju UKC Niš nakon preseljenja u novu zgradu



Rukovodioci Klinike

Razvoj Klinike obeležili su brojni direktori čiji je rad dao prepoznatljiv pečat njenoj organizaciji, stručnom radu i statusu:

- Prof. dr Dragoljub Vojinović (osnivač, 1990–1996)
- Prof. dr Stojanka Đurić (1996–2000)
- Prof. dr Miroslava Živković (2000–2001; 2005–2007; 2017–2020)
- Dr Dragiša Lukić (2001–2004)

- Prof. dr Mirjana Spasić (2007–2017)
- Prof. dr Slobodan Vojinović – aktuelni direktor Klinike za neurologiju UKC Niš (2020–)

Slika 7 – Prof. dr Dragoljub Vojinović, direktor Klinike za neurologiju od osnivanja do 1996. godine



Slika 8 – Prof. dr Stojanka Đurić, direktor Klinike za neurologiju od 1996. godine do 2000. godine



Slika 9 – Dr Dragiša Lukić, direktor Klinike za neurologiju od 2001. do 2004. godine



Slika 10 – Prof. dr Mirjana Spasić, direktor Klinike za neurologiju od 2007. do 2017. godine



Slika 11 – Prof. dr Miroslava Živković, direktor Klinike za neurologiju u tri mandata: 2000–2001; 2005–2007; 2017–2020



Slika 12 – Prof. dr Slobodan Vojinović, aktuelni direktor Klinike za neurologiju UKC Niš (2020–)



Savremena organizacija i delatnosti Klinike Klinika za neurologiju danas je visokospecijalizovana ustanova sa razvijenim kliničkim, nastavnim i naučno-istraživačkim delatnostima.

Zdravstvena delatnost

Klinika pruža kompletnu neurološku zdravstvenu zaštitu stanovništvu regiona, uz primenu savremenih dijagnostičkih i terapijskih metoda. Struktura zaposlenih obuhvata 16 lekara specijalista neurologije, 15 lekara na specijalizaciji, pet doktora medicine, dva klinička psihologa i 53 medicinskih sestara i tehničara.

Organizacione jedinice

Danas su na Klinici organizovana sledeća odeljenja i odseci:

1. Odeljenje za epilepsije i demijelinizacione bolesti
2. Odeljenje za neuromišićne bolesti i poremećaje pokreta

3. Neurointenzivno lečenje i terapija
4. Jedinica za moždani udar
5. Odeljenje za cerebrovaskularne bolesti i glavobolje
6. Dnevna bolnica sa odsecima za kognitivne poremećaje i neurofiziologiju

Broj pregleda, konsultacija i prijema kontinuirano raste, a Klinika je danas centralna institucija za neurološko zbrinjavanje na jugoistoku Srbije.

Nastava i nauka

Klinika je nastavna baza Medicinskog fakulteta u Nišu za diplomsku i postdiplomsku nastavu iz neurologije, ali i drugih medicinskih oblasti. Uključena je u brojne domaće i međunarodne istraživačke projekte, kliničke studije i edukaciju specijalizanata i studenata doktorskih akademskih studija.

Zaključak

Istorijat Klinike za neurologiju UKC Niš odražava razvoj cele neurološke službe na jugoistoku Srbije — od skromnih početaka u vojnoj i civilnoj bolnici XIX veka, preko formiranja specijalizovanih neuropsihijatrijskih odeljenja, do savremene visokospecijalizovane neurološke ustanove.

Danas Klinika predstavlja centar stručnosti, edukacije i istraživanja, nastavljajući tradiciju dugu više od jednog veka i igrajući ključnu ulogu u savremenoj neurologiji Srbije.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa Prvog simpozijuma Crnogorskog udruženja za moždani udar



U Budvi je od 9. do 11. maja 2025. godine održan Prvi simpozijum Crnogorskog udruženja za moždani udar, u organizaciji Crnogorskog udruženja za moždani udar (CUMU). Okupilo se oko 200 učesnika, među kojima su bili ljekari različitih specijalnosti (neurologija, radiologija, anesteziologija, fizijatrija, interna medicina, kardiologija), medicinske sestre-tehničari, fizioterapeuti, logopedi i predstavnici farmaceutske industrije. Pored zemlje-domaćina, učesnici su bili iz Srbije, Sjeverne Makedonije, Hrvatske, Bosne i Hercegovine te i kolege iz Albanije, Francuske, Velike Britanije i Švajcarske.

Cilj simpozijuma bio je razmjena znanja, unapređenje kliničke prakse i jačanje regionalne saradnje u oblasti cerebrovaskularnih bolesti. Bogat program i multidisciplinarni sastav učesnika omogućili su sveobuhvatan uvid u najvažnije savremene teme u dijagnostici i liječenju moždanog udara.

Organizacija Prvog simpozijuma predstavljala je značajan izazov, uprkos velikom entuzijazmu lokalnog organizacionog odbora i snažnoj podršci crnogorske neurološke zajednice. Posebnu vrijednost imala je sve-srdna podrška profesora i lidera u oblasti

cerebrovaskularnih bolesti iz Srbije, Hrvatske i Sjeverne Makedonije, koja je pratila čitav proces – od prvih idejnih koraka do konačne realizacije skupa, na čemu smo neizmjereno zahvalni.

Simpozijum je obuhvatio širok spektar tema organizovanih u plenarna predavanja, stručne sesije, diskusije, prikaze slučajeva i praktične kurseve. Naglasak je bio na integrisanom pristupu svim fazama zbrinjavanja moždanog udara.

U uvodnom dijelu razmatrani su prehospitalno prepoznavanje moždanog udara i izazovi diferencijalne dijagnostike, uključujući identifikaciju imitatora i procjene akutnih neuroloških simptoma. Istaknuta je važnost efikasnog prehospitalnog sistema, edukacije osoblja u hitnim službama i standardizacije postupaka u inicijalnoj procjeni pacijenata.

Veliki dio programa posvećen je reperfuzionim terapijama. U panelima o intravenskoj trombolizi diskutovani su aktuelni međunarodni vodiči, mogućnosti unapređenja dostupnosti terapije i organizacione prepreke. Predavači su prikazali praktične algoritme odlučivanja, kao i iskustva centara iz regiona. U sesijama o mehaničkoj trombektomiji predstavljeni su savremeni pristupi, dileme oko indikacija, kao i specifični izazovi u primjeni ove metode u manjim zdravstvenim sistemima. Razmjena regionalnih iskustava naročito je bila od koristi u sagledavanju realnih mogućnosti za unapređenje sistema hitnog zbrinjavanja.

Etiologija ishemijskog moždanog udara analizirana je kroz predavanja o kardioembolijskim uzrocima, ulozi fibrilacije atrija, dijagnostičkim dilemama u slučaju disekcija i rijetkih vaskularnih oboljenja, kao i savremenim smjernicama u primjeni anti-



trombocitne i antikoagulantne terapije. Istaknuto je da precizna etiološka klasifikacija predstavlja temelj za pravilnu sekundarnu prevenciju i dugoročno smanjenje rizika od ponovnog udara.

Posebna tematska cjelina odnosila se na intracerebralne hemoragije, gdje su prikazana iskustva iz neurohirurške prakse, indikacije za hirurške intervencije, kao i protokoli zbrinjavanja u jedinicama intenzivne njege. Prikazi kompleksnih slučajeva pružili su uvid u izazove kliničkog odlučivanja i važnost koordinisanog multidisciplinarnog pristupa.

Simpozijum je obuhvatio i predavanja o rijetkim uzrocima moždanog udara, uključujući vaskulitise, hematološke poremećaje i koagulopatije, kao i stanja povezana s migrenom.

Posebnu vrijednost imale su sesije zasnovane na prikazima slučajeva, koje su omogućile razmjenu praktičnih iskustava, kao i diskusiju o rješavanju kompleksnih kliničkih situacija. U okviru sesije mladih neurologa predstavljeni su interesantni i edukativni slučajevi, uključujući rijetke etiologije, atipične hemoragije i izazovne scenarije mehaničke trombektomije.

Simpozijum je uključivao i dva stručna kursa: kurs o primjeni botulinog toksina u *post-stroke* spastičnosti i kurs ultrazvučne dijagnostike cerebrovaskularnih oboljenja, usmjeren ka praktičnom prikazu savremenih dijagnostičkih tehnika.

Prvi simpozijum Crnogorskog udruženja za moždani udar predstavljao je značajan iskorak u unapređenju znanja i prakse u oblasti cerebrovaskularnih bolesti u Crnoj Gori. Multidisciplinarni pristup, internacionalno učešće i bogat program omogućili su razmjenu iskustava i formulisanje jasnih smjernica za unapređenje sistema zbrinjavanja moždanog udara. Učesnici su istakli da postoji potreba za daljim razvojem nacionalnih protokola, jačanjem prehospitalne organizacije, povećanjem dostupnosti reperfuzione terapije i boljom integracijom rehabilitacionih servisa u tretman pacijenata. Posebno je naglašeno da kontinuirana edukacija i povezivanje stručnjaka različitih profila ostaju ključni faktori za unapređenje ishoda liječenja.

Zato ostaje da sada vrijedno radimo na organizaciji sljedećeg simpozijuma, kao i programa za mlade neurologe fokusiranih na unapređenje znanja i vještina u cerebrovaskularnim bolestima.

Sandra Vujović,
Klinika za neurologiju KCCG, Podgorica

GRANIČNA OBLAST

Laboratorijska medicina – neuroimunološke metode

Autor: Milica Vukojević¹

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Pol Kolinson je u svom članku objavljenom u Žurnalu za medicinsku biohemiju (*Journal of Medical Biochemistry*) 2017. godine napisao: „Laboratorijska medicina i klinička medicina su međusobno zavisne grane medicine.“ [1] U svakodnevnom radu, svaki specijalizant neurologije bar nekoliko puta pomisli: „Zašto moram da napišem sve ove upute?“ Autor se nada da će u ovom tekstu u više navrata dati odgovor na to pitanje.

Najvažniji zadatak neurologa u okviru laboratorijske dijagnostike jeste da, na osnovu detaljne anamneze i neurološkog pregleda, suzi izbor potencijalnih laboratorijskih analiza na one koje su zaista neophodne za konkretnog pacijenta. U skladu sa principima dobre kliničke prakse, imperativ je izbegavati nepotrebne i invazivne dijagnostičke postupke, ali je poznato da uzorak periferne krvi često nije dovoljan za postavljanje tačne dijagnoze mnogih neuroloških bolesti. Zbog toga se u velikom broju slučajeva sprovodi analiza cerebrospinalne tečnosti (likvora), koja se dobija invazivnijom procedurom – lumbalnom punkcijom. [2,3]

U savremenoj neurološkoj praksi koriste se različite laboratorijske tehnike za analize krvnih derivata (serum i plazma) i cerebrospinalne tečnosti, koje se mogu podeliti u sledeće grupe:

1. Citološke analize

Ova grupa obuhvata procenu ćelijskog sastava krvi i cerebrospinalne tečnosti. Uključuje kompletnu krvnu sliku sa leukocitnom formulom, broj i tip ćelija u likvoru, kao i citološki pregled sedimenta likvora. Citološke analize su od suštinskog značaja za razlikovanje infektivnih, neoplastičnih i hemoragijskih procesa u nervnom sistemu. Kod sumnje na malignu infiltraciju (npr. leptomeningealnu karcinomatozu ili limfom), u okviru ove grupe sprovodi se i citomorfološka i imunocitohistohemijska analiza likvora.

2. Biohemijske analize

Obuhvataju određivanje osnovnih metaboličkih i enzimskih parametara u krvi i likvoru. Najčešće se ispituju ukupni proteini, albumin, glukoza, laktat, zatim enzimi kao što su angiotenzin-konvertujući enzim (ACE), hitotriozidaza, kreatin kinaza (CK), LDH, ALT/AST u kontekstu sistemskih bolesti sa neurološkim manifestacijama.

3. Imunološke analize

U ovu grupu spadaju kvantifikacija imunoglobulina (IgG, IgA, IgM) u serumu i likvoru, određivanje slobodnih lakih lanaca kapa i lambda tipa, izoelektrično fokusiranje (IEF) likvora i seruma, kao i detekcija autoantitela usmerenih protiv različitih nervnih struktura. U kliničkoj praksi posebno su značajna antitela povezana sa različitim oboljenjima CNS (npr. AQP4-IgG, MOG-IgG), antitela povezana sa paraneoplastičnim neurološkim sindromima (anti-Hu, anti-Yo, anti-LGI1, anti-NMDAR), kao i antitela povezana sa perifernim neuropatijama (anti-MAG, anti-GM1, anti-GQ1b).

4. Mikrobiološke analize

Ove metode omogućavaju etiološku potvrdu infekcija nervnog sistema. Najčešće se koriste PCR paneli za detekciju neurotrop-

nih virusa (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, enterovirusi, JC virus), bakterijskih uzročnika (npr. *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*), kao i serološke metode za dokaz specifičnih antitela u serumu i/ili likvoru. Značajnu ulogu imaju mikrobiološke kulture (posebno kod gljivičnih i određenih bakterijskih infekcija).

5. Biomarkeri

Ova grupa obuhvata savremene laboratorijske parametre koji odražavaju neuronalno i aksonalno oštećenje, a često imaju i prognostički značaj. Među njima su laki i teški lanci neurofilamenata, čije se koncentracije određuju u likvoru i/ili serumu. Pored neurofilamenata, u ovu grupu sve češće se uključuju i glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP), tau protein, β-amiloid, α-sinuklein i drugi biomarkeri koji doprinose ranom prepoznavanju neurodegenerativnih, traumatskih i upalnih procesa u CNS-u. [2,3]

Osnovu laboratorijske dijagnostike čine citološke i biohemijske analize, koje su brzo dostupne i relativno jednostavne za interpretaciju, a zajedno sa kliničkim nalazom često omogućavaju preciznije usmeravanje dijagnostičkih procedura i planiranje daljih ispitivanja kako bi se odredio uzročnik oboljenja. [2,3]

U nastavku, rad će biti usmeren na prikaz i analizu dijagnostičkih procedura koje se rutinski sprovode u neuroimunološkoj laboratoriji Klinike za neurologiju UKCS, sa posebnim osvrtom na njihov klinički značaj i dijagnostičku vrednost.

Izoelektrično fokusiranje likvora i seruma

Izoelektrično fokusiranje (*Isoelectric focusing* - IEF) u našoj laboratoriji koristimo prevashodno za detekciju oligoklonalnih traka. Oligoklonalne trake su imunoglobu-

lini klase G (IgG). Svaka traka je produkt jednog klona B limfocita, koji je u datom trenutku aktivan. [4,5,6]

Izoelektrično fokusiranje (IEF) je elektroforetska tehnika koja razdvaja proteine prema njihovoj izoelektričnoj tački, tj. pH vrednosti pri kojoj protein ima nulti neto naboj i prestaje da se kreće u električnom polju. Svaki protein migrira kroz stabilan pH gradijent dok ne dostigne svoju tačku izoelektriciteta, čime se postiže razdvajanje proteina sličnih osobina. Ovo razdvajanje vrši se na gelu sa pH gradijentom (poliakrilamidni, ređe agarozni). Kada na ovaj način razdvojimo proteine potrebno je izdvojiti one koji su nama od značaja. Proces kojim ovo postizemo naziva se imunofiksacija. Imunofiksacija je metoda kojom nanosimo specifična antitela na željeni protein (u našem slučaju na imunoglobuline klase G), te na taj način formiramo komplekse koji su postojani na gelu. U završnoj fazi sa gela ispiramo sve ostale proteine, a pomoću imunofluorescence vizuelizujemo IgG proteine iz uzorka. [4,5,6]

Rezultati izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma interpretiraju se na osnovu poređenja distribucije IgG trake u oba uzorka. Prema međunarodno prihvaćenoj klasifikaciji [7], razlikuje se pet tipova (1–5) oligoklonalnih obrazaca:

Tip 1 – Normalan nalaz: nema oligoklonalnih traka ni u likvoru ni u serumu.

Tip 2 – Oligoklonalne IgG trake u likvoru, serum normalan. Nalaz govori u prilog intratekalne sinteze IgG : tipičan nalaz za multiplu sklerozu i druge hronične inflamatorne bolesti CNS-a (neuroboreliozu, neurosifilis, limfomi).

Tip 3 – Oligoklonalne IgG trake u likvoru, manji broj oligoklonalnih IgG traka u serumu. Nalaz govori u prilog kombinovane

intratekalne sinteze IgG i sistemske imunске aktivacije. Ovakav nalaz se može javiti u multiploj sklerozu neuroboreliozu, autoimunim encefalitisima.

Tip 4 – Paralelne oligoklonalne IgG trake u likvoru i serumu identičnog broja i inteziteta. Nalaz govori u prilog sistemske imunске aktivacije, bez dokaza intratekalne sinteze. Ovakav nalaz se javlja u akutnim infekcijama sa oštećenjem krvno-moždane barijere, reaktivnim procesima.

Tip 5 – Monoklonski obrazac: tri do pet IgG traka u likvoru i serumu čiji crtež odgovara monoklonskim IgG trakama. Nalaz govori u prilog monoklonske IgG gamopatije (npr. paraproteinemiju, multipli mijelom).

Izoelektrično fokusiranje se danas smatra zlatnim standardom za dokazivanje intratekalne sinteze IgG. Osim u multiploj sklerozu, pozitivan nalaz oligoklonalnih traka može se naći i kod hroničnih infekcija CNS-a (npr. neuroboreliozu, neurosifilis, hronični meningitis), autoimunih encefalitisu i nekih paraneoplastičnih sindroma. [4–7]

Istina je da IEF omogućava detekciju veoma niskih koncentracija oligoklonalnih traka, ali ova metoda je zahtevna za izvođenje, te je fokus istraživača u proteklih godina bio na pronalaženju metode koja je adekvatna alternativa. Surogat biomarker za intratekalnu sintezu pronađen je u kapa indeksu (*kappa index*) slobodnih lanaca. Kapa slobodni laki lanci (kFLC) predstavljaju polipeptidne lance imunoglobulina koje proizvode B limfociti/plazma ćelije. Njihovo povećano prisustvo u likvoru (i odnosu likvor/serum) ukazuje na intratekalnu sintezu imunoglobulina. kFLC indeks je kvantitativna mera za procenu intratekalne sinteze: u osnovi se računa kao odnos kFLC koncentracije u likvoru prema serumu, uz korekciju za albumin likvora/seruma. Ono što ide u prilog ovoj analizi je daleko jed-

nostavnija metodologija (nefelometrijski i turbidimetrijski) koja će ubrzati dobijanje rezultata, a dostupna je u standardnim biokemijskim laboratorijama. Revidirani McDonaldovi kriterijumi (*McDonald criteria*) za 2024. godinu su izjednačili kFLC sa oligoklonalnim trakama u postavljanju dijagnoze multiple skleroze. [8,9]

Antitela na akvaporin 4

Akvaporin 4 (AQP4) je glavni protein kanala vode u centralnom nervnom sistemu. Deo je proteinskog kompleksa astrocita koji su u sastavu hematoencefalne barijere. Njegova osnovna uloga je regulacija osmotske ravnoteže i homeostaze vode. U neuromijelitis optika spektru bolesti (NMOSD) ovaj kanal postaje meta autoimunskog napada. Vezivanje antitela za AQP4 na površini astrocita pokreće komplement-posredovanu citotoksičnost i aktivaciju antitelo-zavisne ćelijske citotoksičnosti. Posledično dolazi do oštećenja i gubitka astroglialnih ćelija, sa sekundarnom demijelinizacijom i aksonalnim oštećenjem. Antitela na AQP4 uz karakterističnu kliničku sliku i isključenje alternativnih dijagnoza predstavljaju osnov za dijagnozu seropozitivnog NMOSD-a. [10,11]

U laboratorijskoj dijagnostici koriste se sledeće metode za dokazivanje AQP4-IgG u serumu:

Test zasnovan na ćelijskim linijama (*cell-based assay* – CBA) koristi transfekovane žive HEK293 ćelije koje ekspimiraju humani akvaporin-4. AQP4 se prezentuje na površini živih ćelija u prirodnoj konformaciji, što omogućava detekciju svih relevantnih antitela, pa čak i onih sa niskim afinitetom. Ovo je zlatni standard za dokazivanje AQP4 antitela sa specifičnošću do 99%.

Indirektni imunofluorescentni test (IFF) zasniva se na sposobnosti antitela iz seruma pacijenta da se vežu za ciljani antigen, u ovom slučaju akvaporin-4, koji je prezentovan na fiksiranim ćelijama/tkivu. Nakon inkubacije uzorka seruma sa preparatom, dodaje se fluoresceinom obeleženo sekundarno antitelo koje se vezuje za humani IgG. Prisustvo specifičnih AQP4 antitela vizuelizuje se pomoću fluorescentnog mikroskopa kao karakteristična membranska fluorescencija na ćelijama koje ekspimiraju AQP4 protein. Ograničenje ovog testa je što je antigen (AQP4) često denaturisan ili delimično modifikovan fiksjacijom tkiva ili ćelija, zbog čega antitela koja prepoznaju trodimenzionalne epitope mogu izostatiti.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) je kvantitativna metoda, ali manje osetljiva, te nije preporučljiva za postavljanje dijagnoze, ali se može koristiti za praćenje titra antitela tokom bolesti. [10,11]

Paraneoplastični neurološki sindromi

Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS)

definišu se kao neurološki poremećaji koji: 1) mogu zahvatiti bilo koji deo nervnog sistema, često se manifestujući stereotipnim kliničkim slikama, 2) se javljaju udruženo sa malignitetom, 3) imaju imunološki posredovanu patogenezu, što je potkrepljeno čestom prisutnošću specifičnih neuronalnih antitela.

Sama definicija daje nam jasnu sliku o kriterijumima koje je potrebno ispuniti za uspostavljanje ovakve dijagnoze. Prvenstveno kao kliničari moramo definisati da li pacijent ima karakterističnu kliničku sliku. PNS su podeljeni na fenotipe visokog, intermedijernog i niskog rizika u odnosu na svoju povezanost sa karcinomima. Svaki od ovih fenotipova je povezan sa karakterističnim karcinomom i karakterističnim autoantitelom (Tabela 1). Za dijagnozu paraneoplastičnog neurološkog sindroma u idealnim uslovima potrebno je da pacijent ima karakterističnu kliničku sliku, dokaz o prisustvu antitela koje je povezano sa ovom kliničkom slikom i prisustvo tumora, koji je takođe povezan sa antitelom. Bitno je znati da samo kada imamo prisustvo

Tabela 1 – Fenotipovi prema riziku za nastanak maligniteta (specifična antitela, karakteristična klinička slika i udruženi tumori)

| Rizik od maligniteta | Antitela | Tipični sindromi | Najčešći tumori |
|-------------------------------|---|--|---|
| Visok rizik (>70%) | Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Ma2, Anti-CV2/CRMP5, Anti-Amfifizin | Limbički encefalitis, brzoprogresivni cerebelarni sindrom, senzorna neuronopatija, gastrointestinalna pseudoopstrukcija, opsoklonus-mioklonus, encefalomijelitis | Sitnoćelijski karcinom pluća, Ca dojke, ovarijuma, testisa, timom |
| Intermedijerni rizik (30–70%) | Anti-NMDA, Anti-GABA B, Anti-AMPA, Anti-CASPR2 | Limbički encefalitis praćen psihozom/epileptičnim napadima, Morvanov sindrom, druge vrste encefalitisa | Timom, teratom, sitnoćelijski karcinom pluća, Hodžkinov limfom |
| Nizak rizik (<30%) | Anti-GluR, Anti-DPPX, Anti-GABA A, Anti-LGI1, antiGAD65 | Limbički encefalitis, cerebelarna ataksija, <i>stiff person</i> sindrom, limbički encefalitis sa neuromiotonijom | Timom, limfom, neuroendokrini tumori |

antitela koji su povezani sa karakterističnim fenotipom i tumorom govorimo o PNS. Dijagnoza paraneoplastičnog neurološkog sindroma zahteva isključenje drugih mogućih uzroka, koji su često znatno češći u opštoj populaciji. Nakon toga u postavljanju dijagnoze nam može pomoći PNS skor (*PNS Care-Score*). Ovaj skor predlaže tri nivoa dijagnostičke sigurnosti – mogući, verovatni i definitivni PNS – na osnovu sistema bodovanja, koji uzima u obzir tip kliničkog fenotipa, prisustvo ili odsustvo antitela i prisustvo ili odsustvo tumora (Tabela 2). [12]

Tabela 2 – PNS skor

| PNS skor | |
|--|---|
| Klinički nivo | |
| Fenotip visokog rizika | 3 |
| Fenotip srednjeg rizika | 2 |
| Fenotip koji nije udružen sa karcinomom | 0 |
| Laboratorijski nivo | |
| At visokog rizika (>70% povezanost sa karcinomom) | 3 |
| At srednjeg rizika (30–70% povezanost sa karcinomom) | 2 |
| At niskog rizika (<30 povezanost sa karcinomom ili negativna At) | 0 |
| Karcinom | |
| Detektovan (u korelaciji sa fenotipom i At ili pokazana Ag prezentacija) | 4 |
| Nije detektovan karcinom, ali u toku dvogodišnje praćenje | 1 |
| Nije detektovan karcinom ni nakon dvogodišnjeg praćenja | 0 |
| Dijagnostički nivo | |
| Definitivan ≥ 8 | |
| Verovatan 6–7 | |
| Moguć 4–5 | |
| Nije PNS ≤ 3 | |

Patogeneza paraneoplastičnih neuroloških sindroma (PNS) zasniva se na autoimunom odgovoru pokrenutom prisustvom maligniteta, u kojem organizam prepoznaje antigene koje tumorsko tkivo eksprimira, a koji

su inače prisutni i u nervnom sistemu. Ovaj mehanizam molekularne mimikrije dovodi do unakrsne reakcije imunskog sistema protiv neurona, što rezultira inflamatornim oštećenjem centralnog, perifernog ili autonomnog nervnog sistema. U normalnim okolnostima, proteini karakteristični za neurone (tzv. neuronski autoantigeni) nisu dostupni imunskom sistemu. Međutim, kada tumorsko tkivo ektopično eksprimira te antigene, dolazi do njihove prezentacije antigen-prezentujućim ćelijama (APĆ). APĆ aktiviraju CD4+ pomoćne T-limfocite, koji zatim stimulišu B-limfocite da proizvode specifična antineuronalna antitela, dok CD8+ citotoksični T-limfociti mogu direktno napadati neurone. Ovaj proces često započinje u perifernim limfnim organima, a autoimuni efektori potom prelaze krvnomoždanu barijeru i izazivaju inflamaciju u CNS-u. [12–14].

Imunopatogeneza PNS-a razlikuje se u zavisnosti od vrste ciljnih antigena, što u velikoj meri određuje klinički fenotip i reverzibilnost bolesti. Postoje dva tipa antitela: antitela na intracelularne antigene i antitela na površinske antigene neurona.

1. Antitela na intracelularne antigene (antineuronalna antitela) nisu direktno patogena, već predstavljaju serološki marker T-ćelijski posredovane neurodegeneracije. CD8+ citotoksični limfociti infiltriraju nervno tkivo, prepoznaju MHC I komplekse sa neuronalnim antigenima i izazivaju apoptozu neurona. Histopatološki, karakteristično je prisustvo perivaskularnih T-limfocitnih infiltrata i gubitak neurona bez izraženog demijelinizacionog procesa.

2. Antitela na površinske antigene neurona se direktno vezuju za ciljne receptore, dovodeći do funkcionalne blokade, internalizacije ili poremećaja signalizacije. Za

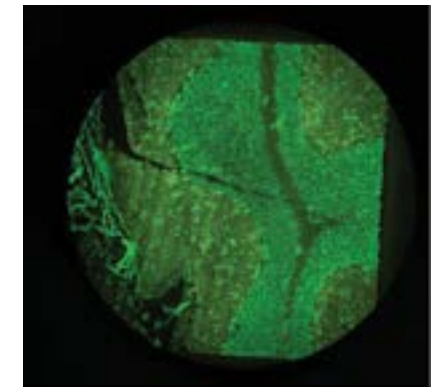
razliku od intracelularnih antigena, ovde je mehanizam antitelo-zavisne disfunkcije, bez destrukcije neurona, što objašnjava reverzibilnost kliničkih manifestacija uz adekvatnu imunoterapiju. [12–14]

Iako se paraneoplastični neurološki sindrom (PNS) može dijagnostikovati i bez testiranja na antitela, ne može se osporiti značaj njihovog dokazivanja. [12]

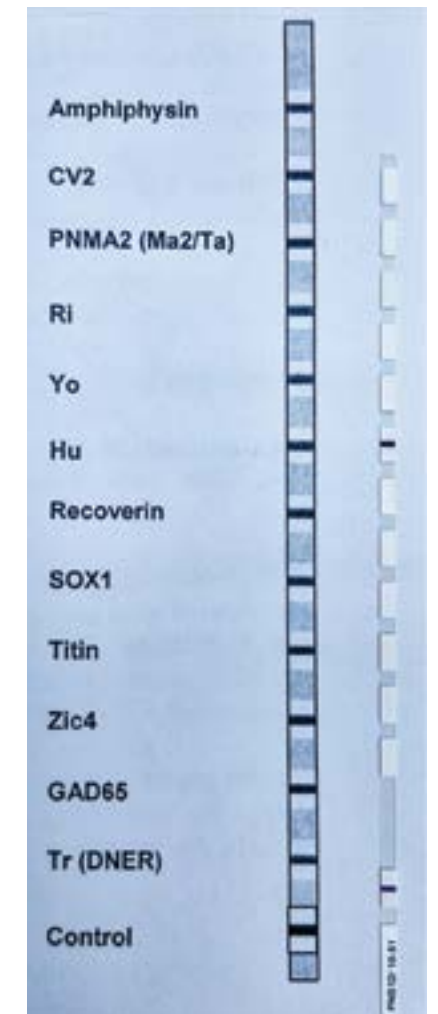
Detekcija antineuronalnih antitela vrši se metodom indirektno imunofluorescence (IIF) uz potvrdu imunoblotom. Indirektna imunofluorescenca se zasniva na vezivanju antitela iz seruma pacijenta za unapred pripremljene tkivne preseke (cerebelum miša, pacova, majmuna), što se vizualizuje dodavanjem sekundarnog antitela obeleženog fluorohromom, koje omogućava vidljivost pod fluorescentnim mikroskopom (Slika 1). Na ovakav način nije moguće identifikovati tačno o kojoj vrsti antitela se radi, već se samo dokazuje prisustvo antitela. Nakon dobijanja pozitivnog rezultata na IIF radi se imunoblot sa rekombinantnim proteinima. Ova metoda se zasniva na vezivanju autoantitela iz seruma pacijenta za tačno određeni protein. Na ovaj način se dobija informacija o specifičnom antitelu koje pacijent poseduje (Slika 2). Uzorak koji je potreban za ovo testiranje u našoj laboratoriji je serum, sa izuzetkom antitela na GAD65, kada je neophodno da uzorak bude cerebrospinalna tečnost, zbog mogućeg prisustva ovog antitela u serumu pacijenata koji nemaju PNS, ali imaju druge bolesti (npr. dijabetes melitus). Kako su metode koje radimo komercijalne, postoje određena antitela koja je moguće dokazati u našoj laboratoriji, a to su: Hu, Yo, Ri, CV2-CRMP5, Ma2-Ta, GAD 65, amfifizin. [12–14]

Za detekciju antitela prema površinskim neuronima se koristi test zasnovan na ćelij-

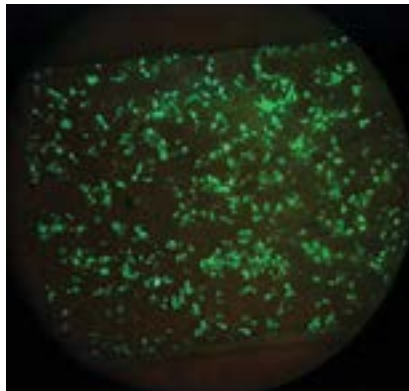
Slika 1 – Pozitivan nalaz antineuronalnih At na IIF



Slika 2 – Pozitivan nalaz antiHu antitela na imunoblotu



Slika 3 – Pozitivan nalaz antitela prema površinskim antigenima metodom CBA



skim linijama. Kao što je već opisano, ovaj test koristi transfekovane HEK293 ćelije koje ekspimiraju različite antigene na svojoj površini, u njihovoj nativnoj, trodimenzionalnoj konformaciji. Pacijentov likvor inkubira se sa ovim ćelijama, a ako u uzorku postoje antitela specifična za taj antigen, ona će se vezati za površinu ćelije. Zatim se dodaje sekundarno antitelo obeleženo fluorohromom, koje omogućava vizuelizaciju pod fluorescentnim mikroskopom (Slika 3). Uzorak koji je potreban za ovo testiranje u našoj laboratoriji je likvor. Kako su metode koje radimo takođe komercijalne, postoje određena antitela koja je moguće dokazati u našoj laboratoriji, a to su: NMDA, AMPA 1/2, DPPX, CASPR2, LGI1, GABA-R 1/2. [12–14]

Zaključak

Laboratorijska medicina zauzima sve značajnije mesto u savremenoj neurologiji, omogućavajući preciznije postavljanje dijagnoze, praćenje toka bolesti i procenu terapijskog odgovora. Analize koje smo danas u mogućnosti da dobijemo postale su značajno oruđe u svakodnevnom radu, tako da je potrebno da naučimo da ih iskoristimo na najbolji mogući način.

Literatura

1. Collison P. Laboratory medicine is faced with the evolution of medical practice. *J. Med. Biochem.* 2017; 36: 211–215.
2. Fleming C, Russcher H, Lindemans J, de Jonge R. Clinical relevance and contemporary methods for counting blood cells in body fluids suspected of inflammatory diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53:1689–1706.
3. Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. *Medicinska naklada.* 2018: 240–271.
4. Andersson, M., Alvarez-Cermeño, J., Bernardi, G. et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1994; 57(8): 897–902.
5. Dobson, R., & Giovannoni, G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 2019; 26(1): 27–40.
6. Disanto, G, Barro, C, Benkert, P, Naegelin, Y, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin patterns in multiple sclerosis: a multicentre study and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2020; 19(10): 936–947.
7. Andersson et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1994 Aug;57(8): 897–902.
8. Presslauer, S, Milosavljevic, D, Huebl, W, Bruecke, T, Bayer, P, & Parigger, S. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a multicenter study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016; 22(4): 502–510.
9. Montalban X et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025 Oct;24(10): 850–865.
10. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106–2112.
11. Wingerchuk DM et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177–189.
12. Graus F, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Lancet Neurol.* 2021 May 18;8(4):e1014.
13. Höftberger R, Ricken G, Schwaiger C, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2018 Oct. 10:9:841.
14. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J. Clin. Neurol.* 2016 Jan;12(1):1–13.

REVIJALNI RAD

Mehanička trombektomija u produženom vremenskom prozoru

Autori: Predrag Stanarčević^{1,2}, Ivan Vukašinić³, Željko Živanović^{4,5}

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

3 Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu UKCS, Beograd

4 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad

5 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod

Mehanička trombektomija (MT) predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća moderne vaskularne neurologije i terapijsku metodu koja je fundamentalno promenila prirodni tok teškog akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) usled okluzije velikog krvnog suda (*large vessel occlusion* – LVO). Prva iskustva sa endovaskularnim lečenjem nastala su iz intraarterijske trombolize i razvoja tehnologija u interventnoj kardiologiji, što je otvorilo mogućnost mehaničkog uklanjanja tromba kao potencijalno efikasnijeg modaliteta rekanalizacije. [1,2] Iako je rana generacija uređaja omogućila tehnički uspešnu rekanalizaciju u značajnom broju slučajeva, klinička korist je izostala — komplikacije su bile relativno česte, a funkcionalni ishod pacijenata nije bio bolji od standardne medicinske terapije. Zbog toga su prva randomizovana ispitivanja MT, zasnovana na starijim tehnološkim rešenjima i nedovoljno definisanim kriterijumima selekcije, dala pretežno negativne rezultate (IMS III, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE) [3–5], što je inicijalno ograničilo širu primenu ove metode.

Drugi veliki preokret nastao je pojavom *stent-retriever* tehnologije, koja je omogućila brže, sigurnije i potpunije uklanjanje tromba. U periodu od 2014. do 2015. godine objavljeno je šest velikih randomizovanih kliničkih studija – MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT i THRACE – koje su ispitivale primenu MT u terapijskom prozoru do 6–8 sati, sa ili bez prethodne intravenske trombolize (IVT). [6–11] Rezultati ovih ispitivanja bili su toliko ubedljivi da je nekoliko studija prekinuto ranije nakon intermedijarnih analiza: MT je značajno povećala stopu uspešne rekanalizacije (najčešće >70–80%), kao i verovatnoću povoljnog funkcionalnog ishoda (mRS 0–2 kod 40–50% pacijenata). Broj pacijenata koji je potrebno lečiti (*number needed to treat* – NNT) da bi se postigao jedan dodatni povoljan ishod iznosio je manje od tri, što predstavlja rezultat izuzetne kliničke vrednosti. [12,13] Metaanaliza HERMES konzorcijuma dodatno je potvrdila efikasnost MT, uključujući i pacijente starije životne dobi, one sa kontraindikacijama za IVT, kao i one tretirane relativno kasnije u okviru ranog prozora. [12] Ova metaanaliza dodatno je pokazala da se terapijski benefit MT zadržava i kod pacijenata tretiranih kasnije od tradicionalnih šest sati, pri čemu je medijana vremena od početka simptoma do reperfuzije iznosila 7,3 sata, jasno potvrđujući da efektivni terapijski prozor može biti duži od 7 sati.

Iako se primena MT u prvih šest sati od nastanka simptoma nametnula kao standard zbrinjavanja za LVO u prednjoj cirkulaciji, postavljalo se pitanje da li se benefit može proširiti i na pacijente koji se javljaju kasnije, ali imaju povoljne fiziološke i radiološke karakteristike. Klinička zapažanja o heterogenosti progresije ishemijskog oštećenja, zajedno sa razvojem naprednih modaliteta neuroimidžinga, ukazala su da pos-



toji grupa tzv. „sporih progresora“ kod kojih infarktno jezgro raste znatno sporije, uz očuvanu penumbriu i dobre kolaterale. [14,15] Ova hipoteza bila je polazna osnova za ispitivanja u produženom vremenskom prozoru (6–24 sati, a kasnije i >24sata), koja su u narednim godinama redefinisala granice reperfuzione terapije i postavila novu paradigmu zasnovanu na konceptu *tissue over time*, koja potencira biološki, a ne vremenski terapijski prozor.

Patofiziološka osnova produženog vremenskog prozora

Razumevanje dinamike ishemijskog oštećenja i koncepta moždane penumbrie predstavljaju osnov za proširenje terapijskog prozora MT izvan klasičnih šest sati. Akutna cerebralna ishemija je proces u kojem se formira centralno infarktno jezgro okruženo zonom metabolički kompromitovanog, ali potencijalno reverzibilnog tkiva – penumbrom. [14,15] Sudbina penumbrie zavisi od nivoa perfuzije i efikasnosti kolateralne cirkulacije, a ne samo od proteklog vremena od početka simptoma.

Ključni koncept koji je omogućio razumevanje produženog prozora jeste činjenica da progresija ishemijskog oštećenja nije uniformna. Neurovaskularna jedinica reaguje na ishemiju u skladu sa kvalitetom kolateralnog protoka, prethodnim vaskularnim statusom i individualnim anatomskim i metaboličkim karakteristikama. [16] Kod pacijenata sa dobro razvijenim leptomeningealnim kolateralama infarktno jezgro raste znatno sporije, jer kolaterale obezbeđuju minimalni, ali održavajući dotok krvi i kiseonika. Kod tzv. sporih progresora, infarktno jezgro se povećava manje od 3 ml na sat, što su pokazale perfuzione analize u studiji DEFUSE-2. [17] Nasuprot tome, kod pacijenata sa lošim kolateralama („brzi progresori“) infarktno jezgro može napredova-

ti i >10–20 ml/h, što rezultira brzim gubitkom reverzibilnog tkiva. [17,18]

Ove razlike imaju ogroman klinički značaj: dok brzi progresori brzo gube penumbriu, spori progresori mogu imati očuvanu penumbriu i nakon 10–18 sati od početka simptoma, što ih čini potencijalnim kandidatima za reperfuziono lečenje u produženom vremenskom prozoru. [19] Napredni neuroimidžing (CT i MR perfuzija) je postao ključni alat u objektivizaciji ovih fizioloških razlika. Perfuzione mape omogućavaju razdvajanje jezgra i penumbrie, određivanje volumetrijskog odnosa ova dva regiona i identifikaciju pacijenata sa očuvanim perfuzionim *mismatch*-om, nalazom koji ukazuje na postojanje značajne količine tkiva koje se može spasiti. [14–16] Upravo ova procena, a ne isključivo vreme, predstavljala je osnovu za selekciju pacijenata u pivotalnim studijama MT u produženom vremenskom prozoru.

Zahvaljujući razumevanju kolateralne fiziologije, kvantifikaciji rasta jezgra i napretku u perfuzionom imidžingu, postalo je jasno da vreme nije apsolutna granica reperfuzije, već da terapijska odluka treba biti zasnovana na „biologiji tkiva“, odnosno na konceptu „tkivo ispred vremena“ (*tissue over time*), te je ova paradigmatička promena postavila temelje savremenog pristupa MT u produženom vremenskom okviru.

Napredni neuroimidžing u selekciji pacijenata za mehaničku trombektomiju

Napredni neuroimidžing ima ključnu ulogu u identifikaciji pacijenata koji imaju očuvanu moždanu penumbriu i kod kojih reperfuziono lečenje može biti efikasno i u značajno produženom vremenskom prozoru. Za razliku od standardnog nativnog CT-a, koji pruža isključivo anatomske informacije, perfuzione tehnike (CTP i MR perfuzija)

omogućavaju procenu hemodinamskih i metaboličkih parametara mozga, razdvajajući zone ireverzibilnog oštećenja od područja tkiva koje je funkcionalno ugroženo, ali potencijalno reverzibilno. [20]

CT perfuzija prevazilazi klasični anatomski prikaz i kvantifikuje fiziološke parametre moždane cirkulacije zasnovane na prolasku intravenskog kontrasta kroz mozak. Na osnovu ovih podataka formiraju se kolorodirane mape koje prikazuju tri ključna parametra: cerebralni volumen krvi (*cerebral blood volume* – CBV), cerebralni protok krvi (*cerebral blood flow* – CBF) i vremenske perfuzione pokazatelje kao što su srednje vreme tranzita (*mean transit time* – MTT), vreme do vrha (*time to peak* – TTP) i, najvažnije, kašnjenje dolaska krvi (*Tmax*). Smanjeni CBV je visokospecifičan pokazatelj infarktnog jezgra, dok smanjeni CBF (<30% u odnosu na kontralateralnu hemisferu) takođe pouzdano identifikuje zonu ireverzibilnog oštećenja. Produžen *Tmax* (>6 sekundi) označava područje hipoperfuzije koje obuhvata i jezgro i penumbriu. [20,21]

Centralni koncept je perfuzioni *mismatch* – nesklad između male zone jezgra (smanjen CBV ili CBF <30%) i veće zone hipoperfuzije definisane produženim *Tmax*-om. [20] Ovaj *mismatch* predstavlja direktan marker postojanja tkiva penumbrie, odnosno tkiva koje se još uvek može spasiti, i glavni je kriterijum selekcije pacijenata u produženom vremenskom prozoru. Koncept „tkivnog prozora“ (*tissue clock*) proistekao iz CTP-a naglašava da je reperfuzioni potencijal određen pre svega fiziološkim statusom mozga, a ne proteklom satima od početka simptoma.

Magnetna rezonanca, posebno difuziono-oteženo snimanje (*diffusion-weighted imaging* – DWI), predstavlja najosetljiviji moda-

litet za rano otkrivanje ishemijskog infarkta, često unutar nekoliko minuta od nastanka AIMU. [22] DWI prikazuje zone restrikcije difuzije vode koje odgovaraju citotoksičnom edemu i čine infarktno jezgro. Sekvenca FLAIR, koja prikazuje vazogeni edem, obično postaje pozitivna tek nakon 4,5–6 sati. Kombinacija ove dve tehnike omogućava identifikaciju tzv. DWI–FLAIR *mismatch*-a, nalaza u kojem postoji DWI lezija bez odgovarajućeg FLAIR signala, što sugeriše da je moždani udar nastao unutar prethodnih 4,5 sati. Ovaj nalaz predstavlja validni surogat „tkivnog sata“ kod pacijenata sa nepoznatim vremenom nastanka simptoma, što je potvrđeno u WAKE-UP studiji, gde je korišćen kao kriterijum za primenu IVT. [22] MR perfuzija (MRP) koristi iste fiziološke parametre kao CTP (CBF, CBV, MTT, *Tmax*), sa često većom osetljivošću na rane promene u mikrocirkulaciji i boljom korelacijom sa metaboličkim statusom tkiva. [21,22] Kombinacija DWI i MRP omogućava izuzetno precizno razlikovanje jezgra i penumbrie, što je posebno važno u selekciji pacijenata sa produženim ili nepoznatim terapijskim prozorom.

Ključne studije produženog vremenskog prozora: DAWN, DEFUSE-3

Objavlivanjem studija DAWN i DEFUSE-3 2018. godine [23,24] došlo je do temeljne promene u pristupu reperfuzionom AIMU. Obe studije su pokazale da MT može obezbediti izrazitu kliničku korist i u vremenskom prozoru od 6 do 24 sata, ali samo kod pažljivo selektovanih pacijenata. Najznačajnija inovacija bila je uvođenje koncepta kliničko–radiološkog *mismatch*-a, koji podrazumeva istovremenu procenu težine neurološkog deficita i volumena infarktnog jezgra i penumbrie, procenjenih naprednim metodama neuroimidžinga, čime je tradicionalni model zasnovan isključivo na vremenu od početka simptoma postao sekunda-

ran u odnosu na vitalnost moždanog tkiva. DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention*) bila je multicentrična, randomizovana i kontrolisana studija koja je obuhvatila 206 pacijenata sa okluzijom intrakranijalne karotidne arterije (ACI) ili M1 segmenta srednje moždane arterije (ACM). [23] Pacijenti su bili uključeni u vremenskom intervalu od 6 do 24 sata od poslednjeg viđenja bez simptoma, ukoliko su imali minimalno ili umereno razvijeno infarktno jezgro (ASPECT skor ≥ 6) uz istovremeno prisutan težak neurološki deficit, što je omogućilo primenu koncepta kliničko–radiološkog *mismatch*-a. Kriterijumi selekcije zasnivali su se na kombinaciji starosti, početnog NIHSS skora i volumena jezgra. Bolesnici stariji od 80 godina morali su imati NIHSS ≥ 10 i infarktno jezgro < 21 ml, dok su mlađi od 80 godina bili uključeni ukoliko su imali NIHSS ≥ 10 uz jezgro < 31 ml ili NIHSS ≥ 20 ukoliko je jezgro iznosilo između 31 i 51 ml. Svi učesnici morali su imati pre-morbidni mRS 0–1.

Rezultati su bili izuzetno ubedljivi i doveli su do prevremenog prekida studije na osnovu pozitivne interim analize. Nakon 90 dana, povoljan funkcionalni ishod (mRS 0–2) postignut je kod 49% pacijenata lečenih trombektomijom, u poređenju sa 13% u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$). Apsolutna razlika od 36% odgovarala je NNT od 2,8, što predstavlja jedan od najjačih terapijskih efekata ikada zabeleženih u neurologiji. Ordinalna analiza mRS takođe je pokazala statistički značajan pomak ka boljim ishodi-ma u MT grupi ($p < 0,001$). Bezbednosni profil bio je povoljan: stopa simptomatskog intracerebralnog krvarenja (*symptomatic intracerebral hemorrhage* – sICH) nije se razlikovala između grupa (6% naspram 3%; $p=0,75$), a ni mortalitet nije pokazao

statistički značajne razlike (19% prema 18%; $p=0,90$). Ovakvi rezultati potvrdili su da primena MT u kasnom terapijskom prozoru može biti efikasna bez povećanja rizika po bezbednost pacijenata. [23]

DEFUSE-3 (*Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*) je bila multicentrična, randomizovana, kontrolisana studija u kojoj su učestvovala ukupno 182 pacijenta sa okluzijom ACI ili proksimalnog M1 segmenta ACM. [24] Studija je obuhvatila bolesnike prezentovane u vremenskom intervalu od 6 do 16 sati od poslednjeg viđenja bez simptoma, a selekcija je zasnivana isključivo na perfuziono-analizi primenom automatizovanog RAPID softvera. Uključeni su samo pacijenti sa infarktnim jezgrom manjim od 70 ml, očuvanom penumbrom od najmanje 15 ml i odnosom penumbra/jezgro $\geq 1,8$, uz neophodni ASPECTS ≥ 6 , što je omogućilo prepoznavanje bolesnika sa značajnim volumenom održivog moždanog tkiva nezavisno od proteklog vremena.

Rezultati DEFUSE-3 studije pokazali su da MT u ovom vremenskom okviru pruža izrazitu kliničku korist. Nakon 90 dana, povoljan funkcionalni ishod (mRS 0–2) postignut je kod 45% pacijenata u MT grupi, u poređenju sa 17% u kontrolnoj grupi, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$). Ordinalna analiza mRS dodatno je potvrdila jasan pomak ka boljim ishodi-ma u korist MT ($p < 0,001$). Bezbednosni profil bio je zadovoljavajući: incidencija sICH nije se značajno razlikovala između grupa (7% prema 4%; $p=0,75$), a iako je mortalitet bio numerički niži u MT grupi (14% prema 26%), razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0,05$). Kao i DAWN, i DEFUSE-3 je prekinuta pre planiranog završetka zbog jasno dokazanog terapijskog benefita u intervencijskoj grupi. [24]

Podaci iz velikih multicentričnih registara pružili su dragocene uvide u efikasnost i bezbednost mehaničke trombektomije u realnim kliničkim uslovima, potvrđujući da se rezultati randomizovanih studija uspešno reprodukuju u svakodnevnoj praksi. STRATIS (*Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke*) registar pokazao je da pacijenti selektovani na osnovu perfuzione analize postižu visoke stope uspešne reperfuzije (TICI 2b–3 u preko 80% slučajeva) i povoljnog funkcionalnog ishoda na 90 dana. [25] Registar ETIS (*Endovascular Treatment in Ischemic Stroke*) je potvrdio da je MT bezbedna i efikasna čak i u populacijama sa povećanim rizikom, uključujući starije pacijente, one sa multimorbiditetom ili u lošijem premorbidnom stanju. [26] Rezultati su pokazali i to da se funkcionalni ishod ne smanjuje značajno u kasnom prozoru ukoliko su kolaterale očuvane i inicijalno infarktno jezgro malo, čime je dodatno validiran koncept individualizovane, fiziologijom vođene selekcije. Podaci MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke, observational arm*) registra demonstrirali su da se kliničke koristi primećene u randomizovanim studijama mogu postići i u rutinskoj praksi, čak i u bolnicama sa različitim nivoima iskustva i tehnoloških kapaciteta. [27] Ovaj registar obuhvatio je više od 1.600 pacijenata i pokazao da ranija reperfuzija, kvalitet kolaterala i niža inicijalna težina deficita ostaju najvažniji prediktori dobrog ishoda, potvrđujući da su ključni principi selekcije univerzalni i primenljivi u širokom spektru kliničkih okruženja.

Važne uvide u selekciju pacijenata za MT u produženom vremenskom prozoru pružile su i velike metaanalize zasnovane na individualnim podacima pacijenata. Metaanaliza Kembela i saradnika iz 2019. godine

obuhvatila je ukupno 1.764 bolesnika iz sedam randomizovanih studija i detaljno je procenila prognostičku ulogu perfuzione analize u AIMU. [28] Rezultati su pokazali da volumen infarktnog jezgra predstavlja snažan i nezavisan prediktor funkcionalnog oporavka (svaki porast jezgra za 10 ml smanjivao je verovatnoću postizanja funkcionalne nezavisnosti; OR 0,77 u CTP kohorti; OR 0,87 u DWI kohorti). Ipak, veličina jezgra nije umanjila terapijski efekat MT, čime je potvrđeno da perfuzioni parametri imaju prognostičku, ali ne i restriktivnu ulogu u odluci o endovaskularnom lečenju. Istraživanje je takođe naglasilo da kombinovanje volumena jezgra sa starošću i očekivanim vremenom do reperfuzije može unaprediti kliničku selekciju kandidata. Dodatnu potvrdu nalaza iz studija DAWN i DEFUSE-3 pružila je i metaanaliza AURO-RA [29], koja je objedinjavanjem podataka iz šest randomizovanih studija (uključujući DAWN i DEFUSE-3) potvrdila da MT obezbeđuje stabilnu i klinički značajnu korist u produženom terapijskom prozoru do 24 sata. U ovoj metaanalizi, koja je obuhvatila ukupno 505 pacijenata, MT je bila povezana sa značajno boljim funkcionalnim oporavkom, uz više nego dvostruko veće šanse za povoljnu distribuciju mRS rezultata (OR 2,42; 95% CI: 1,76–3,33; $p < 0,0001$). Stopa funkcionalne nezavisnosti (mRS 0–2) bila je približno tri puta viša u intervencijskoj grupi nego u kontrolnoj (45,9% naspram 19,3%; $p < 0,0001$), dok rizik od sICH nije bio povećan, a mortalitet je bio numerički niži u MT grupi. Posebno je značajan nalaz da terapijski efekat MT nije opadao ni u podgrupi pacijenata tretiranih između 12 i 24 sata, što dodatno potvrđuje postojanje „*slow-progressor*” fenotipa i naglašava da je održivost penumbre važnija determinanta ishoda od proteklog vremena samo po sebi. AURORA je time pružila visok nivo dokaza da pažljivo selektovani pacijenti mogu

imati izuzetnu korist od endovaskularne terapije i u veoma kasnim fazama ishemijskog procesa, čime je dodatno učvršćen koncept tissue-based selekcije za reperfuziju u produženom vremenskom prozoru. [29] Kumulativni dokazi dobijeni iz studija DAWN i DEFUSE-3, potkrepljeni rezultatima multicentričnih registara i velikih meta-analiza zasnovanih na individualnim podacima pacijenata, stvorili su čvrst naučni temelj za redefinisavanje terapijskog pristupa u produženom vremenskom prozoru. Ovi rezultati ubrzano su integrirani u savremene smernice, koje su po prvi put sistematski uvele preporuke za MT do 24 sata kod pažljivo selektovanih pacijenata. Evropska organizacija za moždani udar (*European Stroke Organization – ESO*) u svojim preporukama iz 2019. godine daje snažnu, visokokvalitetnu preporuku za trombektomiju između 6 i 24 sata kod bolesnika koji ispunjavaju kriterijume DAWN ili DEFUSE-3 studije. [30] Slično tome, AHA/ASA smernice ažurirane 2019. godine takođe preporučuju primenu MT u vremenskom okviru od 6 do 24 sati kod pacijenata selektovanih na osnovu perfuzione analize ili kliničko–radiološkog *mismatch*-a definisanog ovim ključnim studijama (kvalitet dokaza I, nivo preporuke A). [31] Time je koncept *tissue-based* selekcije postao zvanični standard kliničke prakse i centralni element savremenog algoritma zbrinjavanja pacijenata sa LVO u prednjoj cirkulaciji. Oba vodiča takođe naglašavaju da se MT u vremenskom prozoru 6–24 sati ne može razmatrati bez perfuzionog neuroimidžinga, odnosno da nije indikovana samo na osnovu nativnog CT pregleda mozga.

Tabela 1 – Praktična selekcija pacijenata za mehaničku trombektomiju u produženom prozoru (u kliničkoj praksi)

| Vremenski prozor | Kriterijumi selekcije |
|---------------------------------|--|
| 6–16časova (DEFUSE-3) | <ul style="list-style-type: none"> • Okluzija intrakranijalne ACI ili M1 ACM • ASPECTS ≥ 6 • Infarktno jezgro (CBF <30%): <70 ml • Penumbra ($T_{max} > 6$ s): ≥ 15 ml • Perfuzioni <i>mismatch</i>: $\geq 1,8$ |
| 16–24časa (DAWN) | <ul style="list-style-type: none"> • Okluzija intrakranijalne ACI ili M1 ACM • ASPECTS ≥ 6 Tri potkategorije radiološko-kliničkog <i>mismatch</i> -a: 1) ≥ 80 godina \rightarrow infarktno jezgro <21 ml + NIHSS ≥ 10 2) <80 godina, jezgro <31 ml + NIHSS ≥ 10 3) <80 godina, jezgro 31–51 ml + NIHSS ≥ 20 |

Mehanička trombektomija u prvih 24 časa od nastanka simptoma kod pacijenata sa velikim infarktnim jezgrom: novi dokazi i kliničke implikacije

Tradicionalno, bolesnici sa velikim infarktnim jezgrom (>70 ml ili ASPECTS ≤ 5) smatrani su nepovoljnim kandidatima za MT, pre svega zbog ograničenog potencijala za oporavak i povećanog rizika od hemoragijskih komplikacija. Međutim, napredak u neuroimidžingu, automatizovanoj volumetriji i AI–baziranim softverima (RAPID, *e-Stroke*) omogućio je preciznije definisanje jezgra i penumbre, čime je otvoren prostor za promenu paradigme u pristupu ovoj populaciji. Tokom poslednjih nekoliko godina, nekoliko velikih randomizovanih studija pokazalo je da MT može obezbediti jasnu kliničku korist i kod pacijenata sa značajno većim početnim oštećenjem mozga nego što se ranije pretpostavljalo.

RESCUE–Japan LIMIT (*Randomized Evaluation of Stroke Therapy Using Clot Retrieval in Early Japanese Patients With Large Ischemic Cores*) bila je prva randomizovana kontrolisana studija koja je demonstrirala benefit MT kod pacijenata sa ASPECTS 3–5. [32] Uključila je 203 bolesnika sa okluzijom ACI ili M1 segmenta ACM. Funkcionalna nezavisnost (mRS 0–3) nakon 90 dana postignuta je kod 31% pacijenata u MT grupi naspram 12,7% u kontrolnoj, uz značajno smanjenje mortaliteta (28% naspram 57%). Ovi rezultati prvi su jasno ukazali da i pacijenti sa većim infarktnim jezgrima mogu ostvariti kliničku korist od reperfuzije.

ANGEL–ASPECT (*Endovascular Therapy in Acute Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Patients With Large Ischemic Regions*) dodatno je proširila ove nalaze, uključujući bolesnike sa ASPECTS 3–5 ili volumetrijski definisanim infarktnim jezgrima 70–100 ml. [33] U MT grupi 47% pacijenata je postiglo povoljan ishod (mRS 0–3), naspram 33% u grupi optimalne medicinske terapije. Iako je zabeležen nešto viši rizik sICH (6,1% naspram 2,7%), ukupni balans koristi jasno je favorizovao MT.

SELECT2 (*A Randomized Controlled Trial to Optimize Patient’s Selection for Endovascular Treatment*), međunarodna multicentrična studija, uključila je bolesnike sa ASPECTS 3–5 ili volumetrijom jezgra ≥ 50 ml procenjenom automatizovanim softverom. [34] Rezultati su pokazali da 20% MT bolesnika postiže funkcionalnu nezavisnost (mRS 0–2), u poređenju sa samo 7% kontrolnih. Razlika u mortalitetu bila je u korist MT, bez statistički značajnog porasta sICH, što je dodatno potvrdilo bezbednost intervencije i u ovoj populaciji.

Preliminarni rezultati TENSION studije (*Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Ischemic Neurons*), objavljeni 2024. godine, takođe su ukazali na jasnu korist trombektomije kod pacijenata sa ASPECTS 3–5 u prvih 12 sati. [35] Studija je pokazala višu stopu funkcionalne nezavisnosti u MT grupi, bez povećanja hemoragijskih komplikacija i uz povoljan odnos koristi i rizika.

Najobuhvatniju analizu do sada predstavlja ATLAS metaanaliza (*Analysis of Mechanical Thrombectomy for Large-Core Ischemic Stroke*), predstavljena na Svetskom kongresu o moždanom udaru 2025. godine. [36] Objedinjujući dostupne podatke iz RKS, ATLAS je pokazao da je MT kod pacijenata sa velikim infarktnim jezgrima povezana sa značajno boljim funkcionalnim ishodom (aGenOR 1,63; 95% CI 1,42–1,87) i gotovo tri puta većim izgledima za funkcionalnu nezavisnost (19,5% naspram 7,5% u kontrolnoj grupi). Iako je stopa sICH bila nešto viša, ukupna smrtnost bila je značajno niža u MT grupi, što ukazuje na stabilan i klinički relevantan terapijski benefit. Posebno je značajan nalaz da je korist postojala i kod ekstremno velikih jezgara, sve do 150 ml – što predstavlja dosad najšire definisan prag u randomizovanim studijama. Rezultati su bili konzistentni u svim ključnim podgrupama, uključujući starije pacijente, različite lokalizacije okluzija i sve vremenske intervale, uključujući 6–24 sata.

Zajednički zaključak ovih studija jeste da veliko infarktno jezgro više ne treba da predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za MT. Umesto toga, ono predstavlja dijagnostičko–terapijski izazov koji zahteva individualizovanu, fiziologijom vođenu selekciju pacijenata, sa osloncem na napredni imidžing i automatizovanu volumometriju. Uprkos nešto većem riziku od hemoragijskih komplikacija, ukupni funkcionalni is-

hod i preživljavanje ostaju bolji kod pacijenata lečenih MT u poređenju sa konzervativnim pristupom.

Mehanička trombektomija u produženom vremenskom prozoru kod distalnih okluzija u prednjem slivu

Okluzije M2 segmenta ACM dugo su predstavljale terapijsku „sivu zonu“ u endovaskularnoj neurologiji. Iako klinički često uzrokuju značajan neurološki deficit, njihova distalnija lokalizacija i manji kalibar grana čine intervenciju tehnički zahtevnijom i potencijalno rizičnijom. Rani dokazi poticali su uglavnom iz analiza podskupina ranijih RKS studija, a HERMES metaanaliza je pokazala numerički bolji ishod kod M2 okluzija tretiranih MT, ali bez statističke značajnosti i uz široke intervale pouzdanosti zbog heterogene populacije (proksimalne spram distalnije M2 grane, dominantne spram nedominantne grane). [37]

Dve nove velike randomizovane studije iz 2025. godine (DISTAL i ESCAPE-MeVO) po prvi put su sistematski i primarno ispitale efekat endovaskularnog tretmana u populaciji sa okluzijama srednjih i distalnih arterija (M2, M3 segment ACM, ACA), uključujući i značajan broj M2 okluzija. [38,39] U DISTAL (*Endovascular Treatment for Stroke Due to Occlusion of Medium or Distal Vessels*) studiji, gde je prema protokolu dozvoljavano uključivanje pacijenata unutar 24 časa od nastanka simptoma AIMU, nije pokazano poboljšanje funkcionalnog ishoda primenom MT uz optimalnu medicinsku terapiju, uz raspodelu mRS nakon 90 dana koja je bila gotovo identična kontrolnoj grupi. [38] Studija ESCAPE-MeVO (*Endovascular Treatment of Stroke Due to Medium-Vessel Occlusion*) je potvrdila ove nalaze: endovaskularni tretman nije vodio boljoj funkcionalnoj nezavisnosti, a bio je

povezan sa većom učestalošću ozbiljnih neželjenih događaja, uključujući sICH. [39]

Iako pojedine *post hoc* analize sugerišu mogućnost koristi u usko definisanim podgrupama (pre svega kod okluzije dominantne M2 grane, izraženog neurološkog deficita i prisutnog perfuzionog *mismatch-a*), ovi podaci nisu dovoljni da podrže rutinsku primenu MT. [37] Na osnovu trenutnog nivoa dokaza, MT kod izolovanih M2 okluzija ne treba da bude standard terapije. Intervencija se može razmotriti samo kod pažljivo selektovanih bolesnika, u centrima sa visokim tehničkim iskustvom i idealno u okviru istraživačkih protokola. U svakodnevnoj kliničkoj praksi odluka mora biti individualizovana, timska i zasnovana na proceni odnosa koristi i rizika, a ne na rutinskim algoritmima.

Mehanička trombektomija kod okluzije bazilarne arterije

Okluzija bazilarne arterije (*basilar artery occlusion* – BAO) čini svega 1–2% svih AIMU, ali je praćena izuzetno visokom smrtnošću i teškim invaliditetom. [40] Uprkos dugogodišnjem kliničkom iskustvu, kvalitet dokaza za reperfuzioni tretman u posteriornoj cirkulaciji decenijama je bio ograničen, ponajviše zbog retkosti stanja i etičkih izazova randomizacije. Podaci su dobijani uglavnom iz opservacionih studija, dok su preporuke za IVT i MT dugo počivale na ekspertskom mišljenju. [30,31] Objavljivanjem novih randomizovanih studija između 2020. i 2023. godine ova oblast je konačno dobila visokokvalitetne dokaze, koji sada omogućavaju znatno sigurnije donošenje terapijskih odluka.

Prve randomizovane studije nisu pokazale statistički značajnu korist MT u odnosu na BMT kod BAO. [41,42] Za razliku od njih, ATTENTION je obezbedila ključan preokret:

u prozoru do 12 sati, a naročito u prvih 6 č, dobar funkcionalni ishod postignut je kod 46% bolesnika u MT grupi naspram 23% u kontrolnoj. Strogi imidžing kriterijumi (pc-ASPECTS $\geq 6-8$ prema starosti) poboljšali su selekciju i doprineli jasno izraženom terapijskom efektu. [41] Multicentrična randomizovana klinička studija sprovedena u Kini (BAOCHE) uključila je selektovane bolesnike sa očuvanom penumbrom i bez opsežnih početnih infarkta, uz početni NIHSS ≥ 10 . [42] Reperfuzija postignuta u MT grupi bila je izuzetno visoka (TICI $\geq 2b$ u 88%), a klinički ishodi su jasno favorizovali intervenciju. Povoljan ishod (mRS 0–3) ostvaren je u 46% naspram 24% u BMT grupi ($p < 0,001$), dok je funkcionalna nezavisnost (mRS 0–2) bila gotovo trostruko češća. Iako je sICH bila nešto učestalija nakon MT, to se nije odrazilo na mortalitet, koji je bio numerički niži u intervencijskoj grupi. Studija je prekinuta ranije zbog izrazite efikasnosti. U obe ove studije (ATTENTION i BAOCH), zabeležen je određen rizik pristrasnosti zbog nemogućnosti maskiranja intervencije, povremenih odstupanja od plana lečenja i konzistentno male zastupljenosti IVT, što utiče na generalizaciju nalaza. Ipak, metaanaliza podataka iz ovih studija pokazala je značajno veću verovatnoću postizanja mRS 0–3 nakon MT u odnosu na BMT (RR 1,90; 95% CI 1,41–2,57), bez heterogenosti. [45]

Efikasnost reperfuzione terapije kod BAO značajno varira u odnosu na težinu neurološkog deficita, prisustvo kome i nivo okluzije (proksimalna, srednja, distalna), što je detaljno analizirano u metaanalizi koju je sprovedla radna grupa ESO. [45] Četiri randomizovane studije su procenjivale uticaj početnog NIHSS skora. U studiji BEST, efekat MT bio je sličan u podgrupama različite težine ($p=0,79$). [41] U ATTENTION studiji, korist MT bila je veća kod težih bolesnika

(NIHSS ≥ 20). [43] Studija BASICS je pokazala da MT nema koristi kod NIHSS < 10 , ali postoji jasna korist kod NIHSS 10–19. [42] BAOCH studija je pokazala sličnu korist MT u širokom opsegu NIHSS vrednosti (≥ 6), pod uslovom da ne postoje opsežne ishemijske lezije. [44] Kombinovana analiza BASICS i BAOCH podataka za NIHSS < 10 potvrdila je da MT u ovoj podgrupi ne donosi korist i nosi veći rizik od sICH. Podaci iz velikih registara [45] takođe ukazuju da EVT ima smisla gotovo isključivo kod NIHSS ≥ 10 , dok kod blagih formi nema dokazane koristi. Kod pacijenata sa komom, MT može biti opravdana, ali je ishod značajno lošiji i snažno zavisi od opsega ranih ishemijskih promena. Topografija okluzije takođe modifikuje efekat: okluzija proksimalnog i srednjeg segmenta bazilarne arterije imaju veću korist od MT, dok distalnog (*top-of-basilar*) često daju blaži deficit i manji infarktni volumen, zbog čega se u tim slučajevima IVT češće razmatra kao primarni modalitet [45] Sastav BMT-a značajno utiče na relativni efekat MT. U studijama sa visokom primenom IVT [42] razlika između MT i BMT se smanjuje, dok u studijama sa minimalnom upotrebom IVT [41,43,44] MT pokazuje izrazitije efekte. Postojeći dokazi podržavaju koncept da je kombinovana terapija (IVT + MT) superiorna u prvih 4,5 časa kada nisu prisutne kontraindikacije. Sveukupno, kombinacija podataka iz randomizovanih studija i metaanaliza jasno ukazuje da MT kod BAO donosi korist u produženom vremenskom prozoru (6–24 časa) gotovo isključivo kod pacijenata sa težim neurološkim deficitom (NIHSS ≥ 10), dok se kod NIHSS < 10 ne pokazuje efikasnijom od optimalne medicinske terapije i povećava rizik od komplikacija. Prisustvo kome nije apsolutna kontraindikacija, ali ograničava očekivani benefit i zahteva striktno zasnovanu individualnu odluku.



Procena obima ishemijskih promena u zadnjoj cirkulaciji predstavlja ključni element u odlučivanju o reperfuzionoj terapiji kod BAO, pri čemu je pc-ASPECTS najpouzdaniji dostupni alat. [46] Niže vrednosti pc-ASPECTS-a dosledno korelišu sa većim infarktним volumenom, mortalitetom i slabijim funkcionalnim ishodom, što je potvrđeno u svim relevantnim RCT-ovima [42–44] koji su uglavnom uključivali bolesnike sa pc-ASPECTS ≥ 7 , dok su pacijenti sa bilateralnim ili difuznim moždanostabilnim lezijama (pc-ASPECTS ≤ 6) bili retko zastupljeni ili potpuno isključeni. Opservacione serije takođe potvrđuju izrazito lošu prognozu pri pc-ASPECTS ≤ 6 . [40] Za razliku od prednje cirkulacije, perfuzioni parametri (CTP/MRP *core-penumbra* modeli) i kolateralni skorovi nisu validirani kao kriterijumi selekcije kod BAO. Stoga pc-ASPECTS ostaje centralni kriterijum za donošenje terapijskih odluka.

Sledeći ovakve zaključke, prema preporukama ESO vodiča MT je indicovana kod BAO u prva 24 časa od nastanka simptoma. Ipak, u produženom prozoru od 6 do 24 sata, MT se preporučuje samo kod bolesnika sa NIHSS ≥ 10 i relativno očuvanim moždanim parenhimom, što podrazumeva pc-ASPECTS ≥ 7 . Pacijenti sa nižim NIHSS skorom (< 10) ili sa značajno smanjenim pc-ASPECTS skorom ne pokazuju benefit od trombektomije, a imaju i veći rizik od komplikacija.

Mehanička trombektomija nakon 24 časa od nastanka simptoma

Koncept reperfuzije vođene isključivo vremenom sve više se napušta u korist *tissue-based* selekcije zasnovane na očuvanoj penumbri i fenotipu sporog progresora. Uprkos tome, primena MT nakon 24 sata od poslednjeg viđenja bez simptoma ostaje kontroverzna oblast, jer je kvalitet dokaza znatno slabiji u odnosu na interval od

6–24 sata. Randomizovanih studija koje bi direktno ispitivale MT u ovom vremenskom okviru nema, ali su se tokom poslednjih godina pojavili ohrabrujući podaci iz više registara i multicentričnih opservacionih serija.

Najveći izvor *real-world* podataka dolazi iz SELECT Late [47], STAR [48], TRACK-LVO [49] i drugih registara, koji su dosledno pokazali da oko 10–20% pažljivo selektovanih pacijenata i nakon 24 sata ima održano moždano tkivo, povoljan perfuzioni *mismatch* i nisko infarktno jezgro procenjeno CT perfuzijom, MR-DWI/FLAIR *mismatch*-om ili naprednim AI softverima. U ovim populacijama MT je bila povezana sa boljom ordinalnom distribucijom mRS, višom stopom funkcionalne nezavisnosti i nižim mortalitetom, uz prihvatljiv rizik sICH. Ipak, heterogenost metodologije i selekcije pacijenata čini da ovi rezultati ne mogu biti osnova za snažne preporuke.

Najpouzdaniji podaci potiču iz metaanaliza opservacionih studija, koje ukazuju da je MT kod izabраниh pacijenata > 24 časa povezana sa povoljnim ishodom, posebno kod malog infarktne jezgra (< 50 ml), dobrih kolaterala i visokog NIHSS na prijemu. [50] Zaključno, MT nakon 24 sata nije standardna terapija, ali može predstavljati smislenu opciju za mali broj izuzetno dobro odabranih bolesnika. Eventualnu odluku treba donositi timski, uz integraciju kliničkih podataka, volumena jezgra, perfuzione analize i kolateralnog statusa, s obzirom na odsustvo randomizovanih kliničkih studija u ovom vremenskom prozoru. U praksi, ključ ostaje precizna identifikacija sporih progresora uz potvrđeno očuvano moždano tkivo, što zahteva visoku dijagnostičku tačnost i adekvatnu organizaciju zbrinjavanja.

Diskusija

Mehanička trombektomija je u poslednjoj deceniji redefinisala lečenje AIMU usled LVO, a savremeni dokazi jasno pokazuju da njena korist nije striktno ograničena klasičnim vremenskim prozorom. Razumevanje patofiziologije penumbre, heterogenosti rasta infarktne jezgra i uloge kolateralne cirkulacije dovelo je do pomeranja paradigme sa *time-based* na *tissue-based* selekciju, u kojoj je vitalnost moždanog tkiva ključni determinant terapijske odluke. Pivotalne studije DAWN i DEFUSE-3 uvele su kliničko–radiološki *mismatch* kao osnovni princip selekcije i nepobitno potvrdile da pažljivo odabrani pacijenti mogu imati izraziti benefit od MT do 24 sata od poslednjeg viđenja bez simptoma. [23,24] Ovi nalazi, potkrepljeni registrima i metaanalizama, postali su temelj savremenih smernica i rutinske kliničke prakse.

U isto vreme, nova randomizovana ispitivanja proširila su indikacije i na pacijente sa velikim infarktne jezgrom u prva 24 sata, pokazujući da *large core* više ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju, već zahtev za strogo individualizovanom, imidžing-vođenom procenom koristi i rizika. [32–36] Nasuprot tome, kod distalnih (MeVO) okluzija, naročito izolovanih M2 lezija, najnovije RKS nisu potvrdile rutinsku korist trombektomije, pa odluka ostaje rezervisana za retke, jasno onesposobljavajuće i fiziološki povoljne slučajeve. [37–39] U posteriornoj cirkulaciji, naročito kod okluzije bazilarne arterije, novije studije napokon su obezbedile visokokvalitetne dokaze da MT do 24 sata može značajno poboljšati ishod, ali uz naglašenu potrebu za selekcijom prema težini deficita (NIHSS ≥ 10) i očuvanoj strukturi zadnjeg sliva (pc-ASPECTS ≥ 7). [43–45] Konačno, iako podaci za prozor > 24 sata ostaju opservacioni i heterogeni, oni sugerišu da mali broj „sporih progresora“ sa očuvanom penumbrom može imati korist i u ovom ekstremno kasnom periodu, što predstavlja važan pravac budućih istraživanja.

Sveukupno, savremena endovaskularna terapija ulazi u fazu precizne medicine: terapijski prozor se ne određuje satima, već biologijom ishemijskog procesa, naprednim neuroimidžingom i individualnim profilom pacijenta. Dalji napredak zahteva standardizaciju kriterijuma selekcije u različitim podgrupama (*large core*, MeVO, BAO, > 24 časa), validaciju novih imidžing i AI alata, kao i randomizovane studije u još uvek nedovoljno istraženim vremenskim i etiološkim okvirima. U takvom kontekstu, ključni izazov i cilj ostaje isti: pravovremeno prepoznati pacijente sa održivim moždanim tkivom i obezbediti im reperfuziju koja donosi maksimalnu funkcionalnu korist uz prihvatljiv rizik.

Zaključak

Prema preporukama aktuelnih vodiča evropskog (ESO) i američkog (AHA/ASA) udruženja za moždani udar [30,31,45], u produženom vremenskom prozoru (do 24 časa od nastanka simptoma), MT je jasno indicovana kod pacijenata sa okluzijom proksimalnih intrakranijalnih arterija (ACI, M1 segment ACM i AB), poštujući pre svega koncept kliničko–radiološkog neslaganja. Naime, kada je u pitanju LVO, u prednjem slivu neophodno je držati se kriterijuma studija DEFUSE 3 i DAWN (ASPECT skor ≥ 6 , malo jezgro infarkta, značajan NIHSS skor). [23,24] Kod okluzije AB takođe je značajno ovo pravilo, što u praksi znači NIHSS skor ≥ 10 i pc-ASPECT skor ≥ 7 . [45] Kada su u pitanju pacijenti sa većim jezgrom infarkta (ASPECT skor < 6) postoje ohrabrujući podaci velikih randomizovanih studija [32–36], ali ovi rezultati još uvek nisu implementirani u vodiče dobre kliničke prakse. Za-

okluzije distalnih arterija rezultati randomizovanih studija nisu pokazali jasnu korist MT [38,39], dok za tretman pacijenata nakon 24 časa još uvek ne postoje randomizovane kliničke studije.

Literatura

- Furlan AJ, Higashida RT, Wechsler L, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(23):1781–1787.
- Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, et al. Comparison of intravenous thrombolysis with combined intravenous and intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37(2):418–423.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. The IMS III trial. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(10):893–903.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. The SYNTHESIS Expansion trial. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(10):904–913.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. MR RESCUE. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(10):914–923.
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. MR CLEAN. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(1):11–20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. ESCAPE. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(11):1019–1030.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. EXTEND-IA. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(11):1009–1018.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. SWIFT PRIME. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(24):2285–2295.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. REVASCAT. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(24):2296–2306.
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase vs. alteplase alone after stroke. THRACE. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138–1147.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. HERMES. *Lancet.* 2016;387(10029):1723–1731.
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomized, parallel-group trial. *Stroke.* 2016;47(1):188–195.
- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the EPITHET trial: a placebo-controlled, randomized trial. *Ann. Neurol.* 2008;58(3):467–477.
- Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion. *Ann. Neurol.* 2006;60(5):508–517.
- Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, et al. Geography, structure, and evolution of the ischemic penumbra. *Stroke.* 2009;40(8):2934–2939.
- Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2).

Lancet Neurol. 2012;11(10):860–867.

- Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Diffusion and perfusion MRI in acute stroke: the DEFUSE study. *Ann. Neurol.* 2005;58(3):508–517.
- Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, et al. Refining the definition of the malignant profile: insights from DEFUSE 2. *Stroke.* 2011;42(5):1270–1275.
- Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2648–2653.
- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multi-modal MRI. *Stroke.* 2003;34(11):2729–2735.
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset (WAKE-UP). *N. Engl. J. Med.* 2018;379(7):611–622.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct (DAWN). *N. Engl. J. Med.* 2018;378(1):11–21.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging (DEFUSE 3). *N. Engl. J. Med.* 2018;378(8):708–718.
- Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, et al. The STRATIS Registry: real-world experience with mechanical thrombectomy in stroke. *Stroke.* 2017;48(10):2764–2771.
- Consoli A, Nannoni S, Rosi A, et al. Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Registry: outcomes in extended time windows. *J. Neurointerv. Surg.* 2020;12(3):240–245.
- Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn RJB, et al. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: MR CLEAN Registry results. *Stroke.* 2019;50(8):2055–2062.
- Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, et al. Penumbra imaging and functional outcome in anterior circulation ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):46–55.
- Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient-data meta-analysis. *Lancet.* 2022;399(10321):249–258.
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO)–European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Eur. Stroke J.* 2019;4(1):6–12.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344–e418.
- Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(14):1303–1313.
- Huo X, Ma G, Tong X, et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct core (ANGEL-ASPECT). *N. Engl. J. Med.* 2023;389(1):89–99.
- Sarraj A, Hassan AE, Savitz SI, et al. Endovascular thrombectomy for large ischemic strokes: a randomized controlled SELECT2 trial. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(20):1791–1802.
- Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2023;402(10414):1753–1763.
- Sarraj A, et al. Analysis of mechanical thrombectomy for

large-core ischemic stroke: the ATLAS individual-patient-data meta-analysis. Presented at: 17th World Stroke Congress; 22–24 Oct 2025; Barcelona, Spain. *Int. J. Stroke.* 2025; (Abstract)

- Menon BK, Hill MD, Dávalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J. Neurointerv. Surg.* 2019;11(11):1065–1069.
- Psychogios MN, Brehm A, Ribo M, et al. Endovascular treatment for stroke due to occlusion of medium or distal vessels. *N. Engl. J. Med.* 2025;392(14):1374–1384.
- Goyal M, Ospel JM, Ganesh A, et al. Endovascular Treatment of Stroke Due to Medium-Vessel Occlusion. *N. Engl. J. Med.* 2025;392(14):1385–1395.
- Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, et al. Basilar artery occlusion: a prospective registry and systematic analysis of 592 patients. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):724–732.
- Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):115–122.
- Langezaal LCM, van der Hoeven EJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion (BASICS): a randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1910–20.
- Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(15):1361–1372.
- Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(15):1373–1384.
- Strbian D, Tsvigoulis G, Ospel J, et al. European Stroke Organisation and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy guideline on acute management of basilar artery occlusion. *Eur. Stroke J.* 2024;9(4):835–884.
- Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, et al. Posterior circulation Alberta Stroke Program early CT Score in CT angiography-source images predicts outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke.* 2008;39(8):2485–2490.
- Sarraj A, Kleinig TJ, Hassan AE, et al. Association of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management With Functional and Safety Outcomes in Patients Treated Beyond 24 Hours of Last Known Well: The SELECT Late Study. *JAMA Neurol.* 2023;80(2):172–182.
- Shaban A, Al Kasab S, Chalhoub RM, et al. Mechanical thrombectomy for large vessel occlusion strokes beyond 24 hours. *J. Neurointerv. Surg.* 2023;15(e3):e331–e336.
- Xu Y, Liu S, Qureshi AI, et al. Endovascular Thrombectomy Versus Best Medical Management in Patients with Large Vessel Occlusion Stroke Presenting Beyond 24 Hours: Results From the TRACK-LVO Late Multicentre Cohort. *Stroke Vasc. Interv. Neurol.* 2025;5:e001609.
- Kobeissi H, Ghozy S, Adusumilli G, et al. Endovascular Therapy for Stroke Presenting Beyond 24 Hours: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2023;6(5):e2311768.

GOST IZ INOSTRANSTVA

Multipla skleroza i vakcinacija

Autor: Milovan Roganović^{1,2}

1 Klinika za neurologiju KCCG, Podgorica
2 Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica

Sažetak

Multipla skleroza (MS) je hronično, imunski posredovano oboljenje mozga i kičmene moždine čiji tok i liječenje povećavaju osjetljivost na infekcije. Ovaj pregledni rad sumira savremene dokaze i praktične preporuke o vakcinaciji pacijenata oboljelih od MS. Studije ne pokazuju porast rizika od relapsa niti progresije onesposobljenosti nakon vakcinacije, nezavisno od primjene terapija koje modifikuju tok bolesti (DMT). Efikasnost imunizacije varira u odnosu na DMT: inaktivisane vakcine su generalno bezbjedne i preporučene MS pacijentima, dok žive atenuisane zahtijevaju pažljivo planiranje prije početka ili nakon prekida većine DMT. Kao i kod liječenja, i u imunizaciji MS pacijenata naglašava se personalizovan pristup koji uključuje provjeru vakcinalnog statusa, optimalno vrijeme imunizacije u odnosu na DMT te, po potrebi, serološki monitoring. Posebne populacione grupe u kontekstu vakcinacije su stariji pacijenti i trudnice. Istraživanja o primjeni vakcina protiv Epstein-Barovog (Epstein-Barr) virusa kao preventivnoj mjeri razvoju MS su u toku. Do njihovog definitivnog odobrenja, fokus pacijenata i kliničara ostaje na dosljednoj primjeni nacionalnih programa imunizacije i individualno prilagođenim strategijama zaštite od potencijalno fatalnih infekcija. **Ključne riječi:** multipla skleroza, vakcinacija, individualizovan pristup, terapija koja modifikuje tok bolesti, bezbjednost.

Uvod

Aktivna imunizacija posredstvom vakcinacije podrazumijeva unošenje u organizam mrtvih ili živih oslabljenih (atenuisanih) prouzrokovaca infektivnih bolesti, njihovih djelova ili toksina, čime se imunološki sistem pojedinca podstiče na stvaranje antitijela. Ovim se postiže prevencija potencijalno fatalnih infekcija. Multipla skleroza (MS) je hronično neurološko oboljenje, imunski-posredovana demijelinacija centralnog nervnog sistema (CNS), čija etiologija i patofiziologija još uvijek nijesu sasvim jasne, a pojedini slučajevi razvoja ove bolesti nakon vakcinacije pokrenuli su brojna istraživanja o mogućoj uzročno-posljedičnoj vezi koja nije dokazana do sada. Nadalje, era novih lijekova koji se koriste u liječenju MS (*disease-modifying therapy* – DMT), a koji moduliranjem aktivnosti imunskog sistema povećavaju rizik od razvoja različitih infekcija, vakcinaciju MS pacijenata uzdiže kao važno pitanje u svakodnevnom radu kliničara. Nedavno završena pandemija SARS-CoV-2 dodatno je naglasila potrebu za preciznim smjernicama o optimalnom terminu vakcinacije i očekivanom odgovoru na istu u odnosu na primijenjenu DMT. Na kraju, novija saznanja o etiologiji MS – uloga infekcije Epstein-Barovim virusom (EBV) – pokrenula su niz istraživanja o mogućoj primjeni vakcine protiv EBV kao preventivne mjere u razvoju MS. Cilj ovog preglednog rada je prikazati aktuelna saznanja iz ove oblasti, te sumirati praktične preporuke za vakcinaciju MS pacijenata.

Da li vakcinacija povećava rizik od razvoja relapsa/pogoršanja onesposobljenosti?

Brojne studije ispitivale su eventualnu povezanost vakcinacije sa rizikom od razvoja relapsa, odnosno pogoršanja onesposobljenosti kod MS pacijenta, kako terapijski-naivnih, tako i onih koji su na DMT. [1,2] Za

razliku od nekih drugih neuroloških oboljenja, nijedna studija nije dokazala ovakvu povezanost kod MS pacijenata, pa je tako ECTRIMS/EAN (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology*) konsenzus [3] dao sljedeće stavove i preporuke:

1. Vakcinacija MS pacijenata nije povezana sa povećanim rizikom od razvoja relapsa, nezavisno od toga da li su pacijenti na DMT ili ne.
2. Vakcinacija MS pacijenata ne povećava rizik od progresije onesposobljenosti, nezavisno od toga da li su pacijenti na DMT ili ne.

Kakva je efektivnost vakcina u odnosu na DMT?

Veliki broj dostupnih DMT i njihov različit mehanizam dejstva nameću kao važno pitanje kakav odgovor nakon vakcinacije možemo očekivati u kontekstu primijenjene DMT. Najveći broj istraživanja je rađen na vakcini protiv sezonskog gripa [4], pneumokoka i meningokoka, a nakon pojave SARS-CoV-2 infekcije/pandemije, uslijedio je impozantan broj istraživanja sa vakcinama novije generacije. Pregled dosadašnjih istraživanja i zaključaka dat je u Tabeli 1, uz napomenu da u sprovedenim studijama nijesu detektovani posebni bezbjednosni signali nakon administriranja vakcina u odnosu na opštu populaciju.

Vakcina prije, tokom i nakon primjene DMT

Prve preporuke o imunizaciji MS pacijenata objavljene su 2002. godine [5], ali nijesu obuhvatale specifične preporuke u odnosu na pojedinačne terapijske opcije. U godinama koje su uslijedile, sprovedena su brojna istraživanja koja su omogućila jasno definisanje najoptimalnijeg termina vakcinacije i vrste vakcina u odnosu na konkretne DMT, procjene bezbjednosti i očekivanog

Tabela 1 – DMT i odgovor na vakcinaciju

| Lijek | Sprovedene studije | Rezultati/zaključci | Reference |
|---------------------------------|--|---|-----------|
| Interferoni i glatiramer-acetat | Veći broj studija, ispitivan odgovor na vakcinu protiv sezonskog gripa | Imunski odgovor na primijenjenu vakcinu je isti kao kod zdrave populacije. | [16–18] |
| Teriflunomid | Dvije studije, u jednoj ispitivan odgovor na vakcinu protiv sezonskog gripa, u drugoj na vakcinu protiv bjesnila | Može se očekivati slabiji imunski odgovor na vakcinaciju, ali većina pacijenata postiže dovoljnu seroprotekciju. | [19–22] |
| Dimetilfumarat | Ispitivan odgovor pacijenata na primjenu sljedećih vakcina: difterija-tetanus, vakcina protiv pneumokoka, vakcina protiv meningokoka | | |
| Natalizumab | Veći broj studija, ispitivan odgovor na vakcinu protiv sezonskog gripa | | |
| S1P-modulatori | Nekoliko studija sa fingolimodom i jedna sa siponimodom (vakcina protiv sezonskog gripa, pneumokoka) | Produkcija antitijela je manja u poređenju sa zdravima i pacijentima koji primaju interferone. Dakle, redukovana je seroprotekcija nakon vakcinacije. | [23,24] |
| Anti-CD20 terapija | Veći broj studija sa okrelizumabom (različite vakcine: protiv sezonskog gripa, tetanusa, pneumokoka), jedna studija sa ofatumumabom (vakcina protiv sezonskog gripa) | | [25,26] |
| Alemtuzumab | Manji broj studija | S obzirom na mehanizam dejstva ova dva lijeka (imunorekonstitucija) može se očekivati smanjen odgovor na primijenje vakcine, sve do postizanja kompletne rekonstitucije | [27] |
| Kladribin | Manji broj studija (vakcina protiv varicele, sezonskog gripa) | | [28,29] |

S1-P – sfingozin-1-fosfat

imunološkog odgovora, kao i uloge serološkog monitoringa.

Nove preporuke su objavljene 2019. godine (Američka asocijacija neurologa [6]) i, kako je već rečeno,ECTRIMS/EAN 2023. godine [3], uz napomenu da, kao i kod liječenja MS pacijenta, i kod imunizacije ovih pacijenata važi princip personalizovanog pristupa: treba uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta, vrstu vakcine, karakteristike propisane/planirane DMT, rizik od suboptimalnog odgovora na vakcinaciju kao i potencijalni rizik od neželjenih efekata vakcine, te preferencije i lične stavove pacijenta. Tabela 2 sumira dosadašnja znanja o preporučanim vakcinama kod MS pacijenata, uz napomenu da je neophodno pratiti nacionalne strategije i preporuke za vakcinaciju i prilagođavati se istima.

Generalne preporuke za vakcinaciju MS pacijenata prije, tokom i nakon primjene DMT su sljedeće:

1. Vakcinaciju je potrebno obaviti prilikom postavljanja dijagnoze, odnosno u periodu od postavljanja dijagnoze do početka primjene DMT.
2. U slučaju da je pacijent u relapsu, vakcinaciju je potrebno odložiti do rezolucije/stabilizacije simptoma relapsa.
3. Ukoliko je pacijent primao pulsnu kortikosteroidnu terapiju:
 - a. Primjenu živih atenuisanih vakcina treba odložiti do isteka perioda od 30 dana.
 - b. administraciju inaktivisanih vakcina takođe treba, ukoliko je moguće, odložiti do isteka perioda od 30 dana; ukoliko klinički interes zahtijeva, mogu se primijeniti i ranije.
4. Plazmafereza, kao terapijska procedura kod teškog relapsa, ne utiče na vrijeme vakcinacije. Nakon primjene intravenskih imunoglobulina vakcinaciju treba odložiti do isteka perioda od tri mjeseca.

5. Prije početka primjene DMT (sem interferona i glatiramer-acetata) neophodno je izvršiti uvid u vakcinalni karton/status pacijenta.

6. Za pacijente kojima je indikovano uvođenje bilo koje DMT, sem interferona i glatiramer-acetata, potrebno je prilagoditi vrijeme vakcinacije, i to na sljedeći način:

- a. Inaktivisane vakcine se mogu primijeniti bilo kada, ali idealno najkasnije dvije sedmice prije početka liječenja, kako bi se obezbijedio kompletan imunski odgovor,
- b. Žive atenuisane vakcine treba primijeniti najkasnije četiri sedmice prije početka primjene DMT (šest sedmica prije početka primjene anti-CD20 lijekova i alemtuzumaba). Standardna šema imunizacije protiv varicele i MMR podrazumijeva primjenu dvije doze vakcina u razmaku od po 4 sedmice, što znači da pacijenti odlažu započinjanje liječenja minimum dva mjeseca. Kao jedna od alternativnih mjera predlaže se vakcinisanje pacijenata jednom dozom, uz praćenje prisustva antitijela. [7]

7. Žive atenuisane vakcine se mogu bezbjedno primjenjivati kod pacijenta koji nisu na DMT i kod onih koji koriste interferone ili glatiramer-acetat.

8. Žive atenuisane vakcine bi trebalo izbjegavati kod MS pacijenata koji koriste ostale DMT. Kod pacijenata koji koriste dimetil-fumarat i natalizumab primjena živih atenuisanih vakcina se može razmotriti u specifičnim situacijama – ako je potencijalni rizik razvoja infekcije veći od rizika razvoja vakcinom – indukovane infekcije. Ovo se naročito odnosi na one pacijente koji žive u endemskim područjima. [8]

9. Ako pacijent prima DMT a nije imunizovan protiv VZV i morbila, u slučaju izlaganja infektivnom agensu (morbili/varicela), treba razmotriti postekspozicionu profilaksu (imunoglobulini).

10. Ukoliko je primjena inaktivisanih vakcina neophodna pacijentima koji su na tera-

Tabela 2 – Vakcine: vrste, doziranje i preporuke za MS pacijente

| Vakcina | Vrsta | Doziranje | Preporuka za MS pacijente |
|--|--|---|--|
| Influenza (vakcina protiv sezonskog gripa) | Inaktivisana, sadrži fragmentisani virus | Intramuskularno ili subkutano jednom godišnje | Vakcinacija se preporučuje svim MS pacijentima, naročito starijim pacijentima, onima sa većim stepenom onesposobljenosti i onima kojima se planira uvođenje ili je već uvedena DMT |
| Pneumokokna polisaharidna vakcina (polivalentna) | Inaktivisana, sadrži više serotipova pneumokoknog polisaharida | Intramuskularno ili subkutano, najčešće jednokratno | Razmotriti u slučaju duže imunosupresije, kod starijih pacijenata, pacijenata sa većim stepenom onesposobljenosti |
| Vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DTP) | Inaktivisana, difterija i tetanus toksoid | Intramuskularno, 3 doze vakcine, uz primjenu buster doze kad protekne jedna godina od potpune vakcinacije, a najkasnije do navršenih pet godina života djeteta, odnosno, u skladu sa nacionalnim preporukama + Buster doza spram indikacije | Iste kao u opštoj populaciji |
| MMR vakcina (morbili, mumps, rubela) | Živa atenuisana | Intramuskularno ili subkutano, 2 doze u razmaku od 4 sedmice | Preporučuje se kod seronegativnih pacijenata (pogledati pasus: <i>Vakcinacija prije, tokom i nakon primjene DMT</i>) |
| Vakcina protiv varicele (VZV) | Živa atenuisana | Intramuskularno ili subkutano, 2 doze u razmaku od 4 sedmice | Preporučuje se kod VZV seronegativnih pacijenata (pogledati pasus: <i>Vakcinacija prije, tokom i nakon primjene DMT</i>) |
| Vakcina protiv humanog papilomavirusa (HPV) | Inaktivisana, rekombinantna | Intramuskularno, u 3 doze: 0, 2. i 6. mjesec | Razmotriti primjenu kod svih pacijenata (bez obzira na pol i starost) koji će biti tretirani nekim od sljedećih DMT: alemtuzumab, S1-P modulatori, kladribin, anti-CD20 lijekovi |
| Vakcina protiv herpes zostera | Inaktivisana, rekombinantna | Intramuskularno, u 2 doze, u razmaku od 2-6 mjeseci | Razmotriti primjenu kod svih pacijenata koji će biti tretirani nekim od sljedećih DMT: alemtuzumab, S1-P modulatori, kladribin, anti-CD20 lijekovi, natalizumab |

Tabela 2 – Vakcine: vrste, doziranje i preporuke za MS pacijente (2. deo)

| Vakcina | Vrsta | Doziranje | Preporuka za MS pacijente |
|---|-----------------------------|--|---|
| Vakcina protiv hepatitis B virusa (HBV) | Inaktivisana, rekombinantna | Intramuskularno, u 3 doze: 0, 1. i 6. mjesec | Razmotriti kod pacijenata kod kojih se planira primjena anti-CD20 terapije, kao i kod svih seronegativnih pacijenata koji su u povećanom riziku od razvoja infekcije (profesionalna izloženost – zdravstveni radnici, pacijenti sa hroničnim komorbiditetima, pacijenti na hroničnom programu hemodijalize i sl.) |

S1-P – sfingozin-1-fosfat

Tabela 3 – Preporučeni bezbjednosni interval između obustave DMT i primjene žive atenuisane vakcine

| Obustavljeni lijek | Vrijeme do primjene žive atenuisane vakcine |
|-------------------------------|--|
| Interferoni/glatiramer-acetat | Nije potrebno čekati |
| Dimetil-fumarat | Do normalizacije broja limfocita |
| Teriflunomid | 3,5–24 mjeseca |
| Fingolimod | >2 mjeseca |
| Siponimod | 4 sedmica |
| Natalizumab | >3 mjeseca |
| Alemtuzumab | Do normalizacije broja limfocita (oko 12 mjeseci) |
| Kladribin | Do normalizacije broja limfocita (30–90 sedmica nakon posljednje doze) |
| Okrelizumab | >18 mjeseci |
| Ofatumumab | >10 mjeseci |

piji okrelizumabom, a kliničko stanje dozvoljava, vakcinaciju je potrebno sprovesti nakon isteka perioda od tri mjeseca od posljednje aplikacije lijeka, a najkasnije 4–6 sedmica prije sljedeće aplikacije.

11. Preporučuje se monitoring titra antitijela na hepatitis B, tetanus, morbile, varicelu, *mumps* 1–2 mjeseca nakon primjene odgovarajuće vakcine, a u slučaju izostanka formiranja antitijela, treba razmotriti administraciju booster doze.

12. Ukoliko dođe do prestanka primjene DMT, inaktivisane vakcine se mogu primijeniti odmah potom, a žive atenuisane vakcine se mogu primijeniti po isteku vremena

koji je definisan u Tabeli 3.

Grafikon 1 daje pojednostavljeni prikaz svih navedenih preporuka.

Vakcinacija posebnih populacionih grupa

Imajući u vidu da je MS česta bolest među ženama reproduktivne dobi, posebnu pažnju treba posvetiti pitanju vakcinacije kod žena koje planiraju trudnoću i trudnica oboljelih od MS. Generalno govoreći, inaktivisane vakcine se smatraju bezbjednim tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, a vakcina protiv sezonskog gripa se smatra bezbjednom tokom cijele trudnoće.

Grafikon 1 – Imunizaciona strategija MS pacijenata

| Prije DMT | | Tokom primjene DMT | | Neposredno nakon prekida DMT | Post-DMT period |
|---|-----------------------------|---|----------------------------|--|---|
| Evaluirati vakcinalni status | Početak primjene DMT | Inaktivisane vakcine se mogu primjenjivati tokom primjene DMT. | Prekid primjene DMT | Inaktivisane vakcine se mogu primjenjivati odmah po prestanku primjene DMT. | Mogu se primijeniti i inaktivisane i žive atenuisane vakcine. |
| Vakcinisati MS pacijente u vrijeme postavljanja dijagnoze ili do započinjanja DMT - inaktivisane: 2 sedmice pred početak DMT - žive atenuisane: 4 sedmice prije početka primjene DMT (6 sedmica za anti-CD 20 i alemtuzumab) | | Žive atenuisane vakcine treba uvijek izbjegavati; razmotriti ako je pacijent na dimetilfumaratu ili natalizumabu a rizik od infekcije je procijenjen kao veliki. | | Žive atenuisane vakcine se mogu primijeniti nakon isteka perioda iz Tabele 3. | |

U slučaju pojave **relapsa**, odložiti vakcinaciju do kliničke rezolucije/stabilizacije.

Imajući u vidu da influenza može imati loš ishod na trudnoću [9], preporuka je da se svaka trudna pacijentkinja sa MS na početku sezone gripa vakciniše vakcinom protiv sezonskog gripa.

Imajući u vidu da je pertusis i dalje važan uzročnik morbiditeta i mortaliteta odojčadi, u pojedinim zemljama vakcinacija protiv ovog patogena je postala rutinska kod svih trudnica. [10] Trudnicama oboljelim od MS treba savjetovati primjenu vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa krajem drugog ili u trećem trimestru trudnoće, po mogućnosti između 20. i 36. sedmice (osim ako nacionalne preporuke glase drugačije), kako bi se omogućio najveći maternofetalni transfer antitijela protiv pertusisa. Ova vakcinacija treba da se sprovede tokom svake trudnoće, bez obzira na to da li je ova vakcina ranije primijenjena.

Zbog rizika od perinatalne infekcije, ne preporučuje se primjena živih atenuisanih vakcina tokom trudnoće. Ako je neophod-

na vakcinacija ovim vakcinama, onda ju je potrebno završiti najkasnije 30 dana prije koncepcije.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena anti-CD20 lijekovima tokom trudnoće ili prije trudnoće, treba izmjeriti nivo CD19+ B-limfocita i odgoditi primjenu živih atenuisanih vakcina do postizanja optimalnog broja B-limfocita. Kod MS pacijentkinja koje doje, vakcine se smatraju bezbjednim osim vakcine protiv žute groznice.

Sljedeća populaciona grupa od posebnog interesa u kontekstu vakcinacije su stariji pacijenti, i to iz minimum dva razloga:

1. Stariji MS pacijenti su pod povećanim rizikom od razvoja infekcija zbog prirodnog slabljenja aktivnosti imunskog sistema (*immunosenescence*) ili zbog slabljenja efekta prethodne imunizacije. [11]

2. Iz istih razloga, odgovor na imunizaciju može biti slabiji kod ove populacije MS pacijenata.

U nedostatku randomizovanih studija, ovoj populaciji se preporučuje da se striktno pridržava nacionalnih epidemioloških preporuka za vakcinaciju, uz prioritet na sezonsku vakcinu protiv influence.



Da li će vakcinacija spriječiti pojavu MS?

Teorija o nastanku MS kao rezultat molekularne mimikrije antigena CNS-a i EBV prisutna je u naučnoj javnosti više decenija. Cilj više istraživačkih grupa iz svijeta je da razvojem EBV-vakcine i njenom primjenom spriječe pojavu MS. [12] Trenutno ne postoji odobrena EBV vakcina, a kao glavne prepreke razvoju navode se:

1. nedovoljno definisani zaštitni antigeni EBV – najčešće se ističe gp350, ali sve je više podataka da je potreban multivalentni pristup (npr. uključivanje gB, gH/gL, gp42),
2. neizvjesnost oko optimalnog puta primjene, ali i eventualne potrebe za booster dozama. [13–15]

U narednom periodu očekuju se nastavak i intenziviranje ovih istraživanja.

Zaključak

Vakcinacija pacijenata oboljelih od MS ne povećava rizik od relapsa niti progresije onesposobljenosti i predstavlja ključnu mjeru prevencije infekcija, naročito kod pacijenata na DMT. Optimalna strategija imunizacije MS pacijenata zasniva se na personalizovanom pristupu: pravovremeno planiranje u odnosu na DMT (prioritet inaktivisanim vakcinama, uz izbjegavanje/pažljivo tempiranje živih atenuisanih vakcina), poštovanje nacionalnih preporuka i, po potrebi, serološki monitoring.

Literatura

1. Grimaldi L, Papeix C, Hamon Y, et al. Vaccines and the Risk of Hospitalization for Multiple Sclerosis Flare-Ups. *JAMA Neurol.* 2023;80(10):1098–1104. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2968.
2. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71(12):1506–1513. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633.
3. Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, et al. ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult. Scler.* 2023;29(8):904–925. doi:10.1177/13524585231168043.
4. Nguyen J, Hardigan P, Kesselman MM, Demory Beckler M. Immunogenicity of The Influenza Vaccine in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;48:102698. doi:10.1016/j.msard.2020.102698.
5. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB; Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS [RETIRED]: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 2002;59(12):1837–1843. doi:10.1212/wnl.59.12.1837.
6. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2019;93(13):584–594. doi:10.1212/WNL.00000000000008157.
7. Carvajal R, Tur C, Martínez-Gómez X, et al. A single-dose strategy for immunization with live attenuated vaccines is an effective option before treatment initiation in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2023;29(14):1841–1848. doi:10.1177/13524585231200303.
8. Correale J, Marrodan M. Live-attenuated vaccines for multiple sclerosis patients living in regions with endemic infections: A complex decision. *Mult. Scler.* 2025 Feb;31(2):131–139. doi: 10.1177/13524585241305956. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39691069.
9. Vousden N, Bunch K, Knight M; UKOSS Influenza Co-Investigators Group. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244986. Published 2021 Jan 15. doi:10.1371/journal.pone.0244986.

10. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 2015;125(1):212–226. doi:10.1097/AOG.0000000000000581.
11. DiMauro KA, Swetlik C, Cohen JA. Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J. Neurol.* 2024;271(7):3794–3805. doi:10.1007/s00415-024-12384-3.
12. Aloisi F, Giovannoni G, Salvetti M. Epstein-Barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy. *Lancet Neurol.* 2023;22(4):338–349. doi:10.1016/S1474-4422(22)00471-9.
13. Escalante GM, Mutsunguma LZ, Muniraju M, Rodriguez E, Ogembo JG. Four Decades of Prophylactic EBV Vaccine Research: A Systematic Review and Historical Perspective. *Front. Immunol.* 2022;13:867918. Published 2022 Apr 14. doi:10.3389/fimmu.2022.867918.
14. Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, et al. A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci. Transl. Med.* 2022;14(643):eabf3685. doi:10.1126/scitranslmed.abf3685.
15. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front. Immunol.* 2021;12:734471. Published 2021 Oct 8. doi:10.3389/fimmu.2021.734471.
16. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur. J Neurol.* 2018;25(3):527–534. doi:10.1111/ene.13537.
17. Metzke C, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci. Ther.* 2019;25(2):245–254. doi:10.1111/cns.13034.
18. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2019;93(13):584–594. doi:10.1212/WNL.00000000000008157.
19. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(6):552–558. doi:10.1212/WNL.0b013e31829e66fb.
20. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;2(2):e70. Published 2015 Feb 12. doi:10.1212/NXI.0000000000000070.
21. von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017;5(1):e409. Published 2017 Nov 15. doi:10.1212/NXI.0000000000000409.
22. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2014;341(1-2):22–27. doi:10.1016/j.jns.2014.03.035.
23. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(9):872–879. doi:10.1212/WNL.0000000000001302.
24. Ufer M, Shakeri-Nejad K, Gardin A, et al. Impact of siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017;4(6):e398. Published 2017 Sep 13. doi:10.1212/

- NXI.0000000000000398.
25. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology.* 2020;95(14):e1999–e2008. doi:10.1212/WNL.00000000000010380.
26. Steingo B, Subei A, Riser E, et al. Immune response to influenza vaccine in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab: Results from an open-label, multicenter, phase 4 study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2025;97:106382. doi:10.1016/j.msard.2025.106382.
27. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(10):872–876. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a35215.
28. Rolfes L, Pfeuffer S, Skuljec J, et al. Immune Response to Seasonal Influenza Vaccination in Multiple Sclerosis Patients Receiving Cladribine. *Cells.* 2023;12(9):1243. Published 2023 Apr 25. doi:10.3390/cells12091243.
29. Schmierer K, Wiendl H, Oreja-Guevara C, et al. Varicella zoster virus and influenza vaccine antibody titres in patients from MAGNIFY-MS who were treated with cladribine tablets for highly active relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022;28(13):2151–2153. doi:10.1177/13524585221099413.

SAVE THE DATE



COURSE
NEURO-
OPHTHALMOLOGY

JUNE 12-13, BELGRADE

2026

DA LI STE ZNALI?

Jožef Mačaš Balo i Balova koncentrična skleroza

Autor: Dejan Aleksić^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju UKC Kragujevac

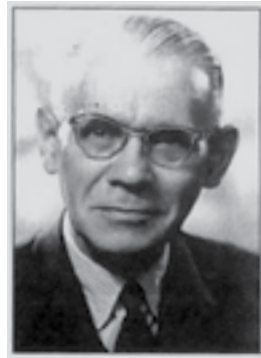
² Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Uvod

Jožef Mačaš Balo (*József Mátyás Baló*) (Slika 1) rođen je 10. novembra 1895. godine u Budimpešti, u plemićkoj porodici poreklom iz Transilvanije. Studije medicine završio je na Katoličkom univerzitetu Peter Pazmanj u Budimpešti. Tokom 1923–1924. godine, kao stipendista Rokfelerove fondacije, usavršavao se u oblasti virusologije i imunologije u Baltimoru i Bostonu (SAD), kao i u više evropskih zemalja. Već 1927. godine postao je profesor i direktor Katedre za patologiju Univerziteta nauka Jožef Ferenc u Segedinu, gde je dvaput obavljao funkciju dekana Medicinskog fakulteta, te rektora Univerziteta. Bio je član Mađarske akademije nauka (dopisni član od 1940, redovni od 1946, isključen 1948, ponovo primljen kao dopisni član 1956, a zatim kao redovni 1973. godine). Tokom Staljinove ere (oko 1948–1956.) Balo je iz političkih razloga bio isključen iz Mađarske akademije nauka. U tom periodu, zajedno sa svojom suprugom, biohemičarkom Ilonom Banga, otkrio je i izolovao enzim elastazu iz pankreasa, koji razgrađuje elastin. Za to otkriće oboje su 1955. godine nagrađeni prestižnom Košut nagradom. Balo je bio predsednik Mađarskog udruženja patologa i član različitih međunarodnih udruženja patologa, anatomata i neuroanatomata u Nemačkoj, Francuskoj, Engleskoj, Sovjetskom Savezu. Objavio je više od 350 naučnih radova i nekoliko monografija. Tokom svog naučnoistraživač-

kog rada upoznao je svoju buduću suprugu i iz njihovog braka rođen je sin Mačaš mlađi, koji je postao dermatolog u Budimpešti. Jožef Mačaš Balo je preminuo 9. oktobra 1979. godine u Budimpešti. [1,2]

Slika 1 – Jožef Mačaš Balo



Balo je najpoznatiji po opisu retke demijelinizacione bolesti mozga, koju je prvobitno nazvao *leukoencephalitis periaxialis concentrica*. Svoj detaljni prikaz, zasnovan na nalazima obdukcije, objavio je 1927. godine na mađarskom jeziku u časopisu *Magyar Orvosi Archivum* [3], a 1928. godine i na engleskom jeziku u *Archives of Neurology and Psychiatry* (sada *JAMA Network*). Klinički slučaj odnosio se na mladog studenta prava sa fulminantnim tokom bolesti koja se završila smrtnim ishodom. Balo je već u svom radu prepoznao sličnosti sa MS i Šilderovom bolešću, ali je istakao da se njegova forma razlikuje zbog fokalnog, koncentričnog oštećenja. BCS je jedna od demijelinizacionih bolesti koje su, uz radove Devica, Marburga i Šildera, definisale spektar varijanti MS. Njegov rad je ključan jer je uveo pojam koncentrične demijelinizacije kao specifičan patološki entitet. [4–6]

Nakon ovog ključnog rada, Balo je nastavio istraživanja u oblasti patologije nervnog sistema. Njegovo najvažnije delo u ovoj oblasti je knjiga *Die Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks (Bolesti bele mase mozga i kičmene moždine)*,

objavljena 1940. godine. U ovoj knjizi Balo je detaljno analizirao različite oblike demijelinizacije, i pružio sveobuhvatan pregled patologije bele mase u CNS-u. [7,8]

Balova koncentrična skleroza

Balova koncentrična skleroza (*Baló concentric sclerosis* - BCS) je izuzetno retka demijelinizaciona bolest (manje od 400 prijavljenih slučajeva), procenjene učestalosti od približno 1 slučaja na 1.000–10.000 osoba sa MS, odnosno znatno ispod 1% u većini kliničkih serija. U literaturi se opisuje kroz manje kohorte i pojedinačne slučajeve, što odražava njenu nisku prevalenciju u opštoj populaciji. Nešto je češća kod mladih odraslih osoba (20–40 godina) i postoji blaga predominacija ženskog pola, slična MS-u, ali manje konzistentna zbog malog broja slučajeva. Takođe je primećena veća učestalost u istočnoazijskim populacijama u odnosu na očekivanu prevalenciju prema MS epidemiologiji, što sugerše da BCS može predstavljati specifičan patobiološki fenotip. Ukupno gledano, BCS se najbolje shvata kao retka tumefaktivna varijanta MS-a, sa incidencijom i distribucijom koja je neuporedivo niža od one viđene u MS, ali sa delimičnim preklapanjem u demografskim karakteristikama. [9]

Patohistološki nalaz bolesti *leukoencephalitis periaxialis concentrica* Balo je još davno definisao na sledeći način: *leukoencephalitis* se odnosi na zapaljenje bele mase mozga i obično ukazuje na opštu demijelinizacionu bolest; *periaxialis* znači oko aksona (cilindara), naglašavajući da zapaljenje i oštećenje prvenstveno utiču na mijelin; *concentrica* se odnosi na specifičan i jedinstven oblik lezija – oštećenja se javljaju u koncentričnim krugovima (prstenovima), sličnim godovima drveta ili meti. Patološki, lezije su bile različite veličine, naizmenično građene od normalne i omekšane mase, uz

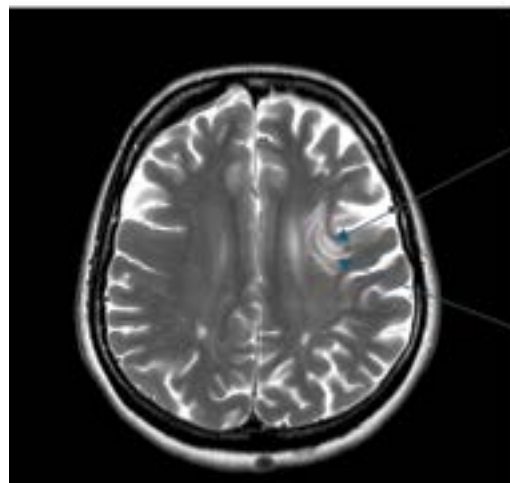
masnu degeneraciju mijelina, proliferaciju neuroglije i formiranje džinovskih glijalnih ćelija. [4]

Balo-like lezije, BCS, tumefaktivna demijelinizacija (TD) i MS predstavljaju inflamatorne demijelinizacione poremećaje CNS-a, ali se razlikuju po morfologiji i prezentaciji. *Balo-like* lezije su veliki, prstenasti demijelinizujuć plakovi koji pokazuju naizmenične trake demijelinizacije i očuvani mijelin na MR ili patohistologiji, često se vide kao varijanta unutar MS spektra. BCS je specifičan, redak podtip MS koji karakterišu ovi prepoznatljivi koncentrični prstenovi i fulminantniji klinički tok, mada ponekad monofazni tok koji odlično reaguje na kortikosteroidnu (KS) terapiju. TD se odnosi na solitarne ili nekoliko velikih (>2 cm) demijelinizacionih lezija koje radiološki imitiraju tumor mozga, obično sa *mass* efektom i nepotpunim pojačanjem prstena, i mogu se javiti kao izolovani događaj ili deo MS. MS, nasuprot tome, je hronična, tipično relapsno remitentna demijelinizaciona bolest sa multiplim diseminovanim lezijama u vremenu i prostoru, bez koncentrične ili tumefaktivne morfologije. [9] Aktuelno se BCS najbolje razume kao TD unutar spektra MS (od asimptomatskih slučajeva shvaćenih kao radiološki izolovani sindrom, preko monofaznog toka bolesti koji odlično reaguje na KS terapiju, recidivantne BCS do klinički definitivne MS). [9,10]

U studiji *Behrens et al.* autori su koristili 7T MRI za poređenje morfoloških karakteristika lezija kod BCS i klasične MS, sa posebnim fokusom na prisustvo znaka centralne vene (*central vein sign* – CVS). CVS je identifikovan u svim osim jedne tipične Balove lezije, što ukazuje da i ove lezije dele ključni patoanatomski marker demijelinizacije posredovane perivenularnim inflamatornim procesima, karakterističnim za MS.

Pored Balovih lezija, kod istih pacijenata su identifikovane i dodatne, netipične lezije, od kojih je samo 37% pokazivalo CVS, što je značajno manje nego u uobičajenim MS lezijama. Ovi nalazi sugerišu da BCS lezije pripadaju spektru MS, jer pokazuju sličnu perivenularnu patogenezu (visoka učestalost CVS), ali da kod istih pacijenata mogu postojati i lezije sa manje tipičnim vaskularnim obrascem. Niža učestalost CVS u dodatnim lezijama može odražavati heterogenost inflamatornih i demijelinizacionih procesa kod BCS u odnosu na klasičnu MS. [11] Postoje i radovi koji ukazuju da se nalaz likvora razlikuje u odnosu na MS (nedostatak OCB kod 66%–82% i podatak da su OCB nestale kod polovine početno OCB-pozitivnih pacijenata) [12], tako da za sada ostaje otvoreno pitanje da li je BCS varijanta MS ili zaseban entitet. Međutim, publikovana je histopatološka studija Balovih lezija koja pokazuje ekstenzivan gubitak AQP4 ekspresije u aktivnim lezijama (što je nalik onome što se viđa u NMOSD). Rad podržava hipotezu da kod nekih Balovih lezija postoji astrociopatični/AQP4-povezani mehanizam (pojedini slučajevi mogu biti na spektru AQP4-astrociopatija/NMOSD). [13]

Slika 2 – Prikaz BCS-MS na T2/FLAIR sekvenci MR mozga



Hiperintenzni slojevi (svetli na T2/FLAIR) predstavljaju zone demijelinizacije — mesta gde je mijelin uništen, a voda i zapaljenske ćelije dominiraju.

Hipointenzni slojevi (tamni na T2/FLAIR) odgovaraju relativno očuvanim zonama mijelina ili delimično demijelinizovanim područjima.

(Iz arhive autora)

Dijagnostički pristup BCS

MR kod BCS pokazuje karakteristične koncentrične prstenove naizmenične demijelinizacije i očuvanog mijelina. Na T2 i FLAIR sekvencama vide se koncentrični hiper- i hipointenzni slojevi (*onion bulb* ili *target-like* izgled), najizraženiji na FLAIR-u. Na T1W snimcima lezija je uglavnom hipointenzna, dok se na T1 postkontrastnim sekvencama vidi prstenasto, često nepotpuno gadolinijumsko pojačanje, obično periferno, što označava aktivnu demijelinizaciju. Lezije su najčešće solitarne, supratentorijalne i tumefaktivne, a tokom praćenja gube kontrastno pojačanje, uz očuvane slojeve na T2/FLAIR (Slika 2).

Kod BCS analiza likvora često pokazuje blago ili minimalno odstupanje od normale. OCB su prisutne u samo 30–40% slučajeva, znatno ređe nego kod MS (>85%), dok su ćelijski sastav i proteini obično normalni ili blago povišeni. IgG indeks može ukazivati na intratekalnu sintezu, ali odsustvo tih promena ne isključuje dijagnozu. CSF takođe pomaže u diferencijaciji BCS od infekcija, tumora i NMOSD/MOGAD spektra, pri čemu se preporučuje serološko testiranje na

MOG i AQP4 antitela. Ovi nalazi sugerišu da BCS ima specifičnu imunopatologiju, koja se razlikuje od klasične MS i ukazuje na lokalizovani, akutni demijelinizacioni proces.

Biopsija mozga kod BCS indikovana je retko i obično samo kod atipičnih slučajeva, kada lezija može simulirati tumor, limfom, apsces ili drugu infekciju. Takođe se razmatra ako su CSF nalazi nespecifični, serološki testovi na MOG i AQP4 negativni ili kada postoji brzo progresivno neurološko pogoršanje koje zahteva histopatološku potvrdu. [12,14]

Algoritam lečenja BCS

Usaglašenost postoji da akutni atak demijelinizacije treba lečiti pulsnom KS terapijom, s tim da se kod BCS, za razliku od MS, u slučaju izostanka povoljnog efekta KS, mogu primeniti i intravenski imunoglobulini (IVIG), koji zajedno sa terapijskom izmenom plazme (TIP) predstavljaju drugu terapijsku liniju ataka. Postoji kontroverza oko toga da li terapiju održavanja treba primenjivati kako bi se sprečio relaps. Ako su na MR prisutne i MS-tipične lezije, odnosno pacijent ispunjava dijagnostičke kriterijume za MS, treba primeniti DMT. Međutim, analizom literature, DMT se primenjuje i

kod pacijenata sa BCS koji ne ispunjavaju kriterijume za dijagnozu MS, a sa rizikom od recidiva. Pokazano je da su umereno efektivne DMT, kao što su interferon beta-1a i dimetil-fumarat, prikladne. [14–17] Fingolimod treba primenjivati sa oprezom, jer su prijavljene TD lezije tokom njegove primene ili nakon ukidanja kod nekoliko pacijenata sa atipičnim demijelinizacionim lezijama. [17] Izveštaji o slučajevima su pokazali da su monoklonska antitela, kao što su natalizumab i rituksimab, potencijalno efikasna u prevenciji relapsa BCS. [16,18,19] Alemtuzumab možda nije toliko efikasan kao druga monoklonska antitela, jer humoralni imunitet ne igra centralnu ulogu u patogenezi BCS, ali je prijavljen u teškom slučaju recidivirajuće BCS, što je dovelo do potpune radiološke remisije tokom pet godina. [20] Anti-CD20 terapije (najviše je ordiniran rituksimab, ali i okrelizumab, ofatumumab) pokazale su efikasnost u lečenju BCS, sa izveštajima o smanjenju lezija i kliničkoj stabilnosti (Tabela 1). [21–23]

Prognoza

Mortalitet BCS je istorijski bio visok, ali savremeni podaci pokazuju da uz ranu dijagnozu i agresivno lečenje visokim dozama KS većina pacijenata preživljava akutnu epizodu. Potpuni ili gotovo potpuni oporavak

Tabela 1 – Sažeti pregled terapije BCS i mogućeg algoritma lečenja

| Fenotip | Terapija ataka, prvi izbor | Terapija ataka, dodatna | Prevenција recidiva/relapsa |
|-----------------------------|----------------------------|--|---|
| Akutni napad (prva epizoda) | IV KS | TIP/IVIG | / |
| Monofazni tok | IV KS | TIP/IVIG | / |
| Recidivantni tok BCS | IV KS | Rituksimab, azatioprin, mikofenolat mofetil, TIP | Ciklofosamid, metotreksat, mikofenolat mofetil, DMT (najčešće rituksimab) |
| BCS-MS | IV KS | TIP | Dugoročna DMT prema aktivnosti |

KS – kortikosteroidi; TIP – terapijska izmena plazme; IVIG – intravenski imunoglobulini; BCS – Balova koncentrična skleroza; MS – multipla skleroza.

nakon prvog ataka postiže se u 50–70% slučajeva. [9,12] Ipak, 10–30% pacijenata može razviti relapsnu formu bolesti ili ona može postepeno prerasti u kliničku sliku nalik RRMS, naročito kod pacijenata sa novim lezijama na MR, pozitivnim OCB ili novim kliničkim relapsima. [11,12] Dugoročni ishod ostaje heterogen – od potpune remisije do perzistentnog neurološkog deficita – pri čemu su monofazni tok, brz odgovor na terapiju i odsustvo tipičnih MS lezija najvažniji pozitivni prognostički faktori. [9,11,12] Kontinuirano praćenje i individualizovana terapijska strategija ključni su za optimizaciju dugoročnog ishoda.

Zaključak

BCS predstavlja retku, ali klinički i patološki značajnu varijantu demijelinizacionih bolesti CNS-a. Zahvaljujući savremenim neuroradiološkim tehnikama, sve češće se prepoznaje i tokom života, što omogućava adekvatnu terapijsku intervenciju i povoljniji ishod u poređenju sa ranije fatalnim slučajevima opisanim na autopsijama. Dalja istraživanja su neophodna radi boljeg razumevanja imunopatogeneze, optimalnog terapijskog pristupa i dugoročne prognoze.

Literatura

1. Markó L, Burucs K, Balogh M, Hay D. A Magyar Tudományos Akadémia tagjai 1825–2002. Budapest: MTA Társadalomkutatató Központ; 2003.
2. Lapis K: Dr Jozsef Baló (1895–1979). Orv. Hetil. 1979; 120: 2902–2904.
3. Baló J. Leucoencephalitis periaxialis concentrica. Magy. Orvosi Arch. 1927;28:108–124.
4. Baló J. Encephalitis periaxialis concentrica. Arch. Neur. Psych. 1928;19:242–264.
5. Ferraro A. Primary demyelinating processes of the central nervous system: an attempt at unification and classification. Arch. Neur. Psych. 1937;37(5):1100–1160.
6. Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, Morris PP, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Tobin WO. Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis. Neurology. 2021;97(4):e414–e422.
7. List of the publications of Dr Josef Baló. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung. 1968;16:7–18.
8. Baló J. Die diffuse Sklerose des Gehirns: Encephalitis periaxialis diffusa, schildersche Krankheit. Acta Litterarum ac Scien-

tiarum Regiae Universitatis Hungaricae Francisco-Josephinae, Sectio Medicorum. 1940;10(1):77–109.

9. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. Mult. Scler. 2016;22(8):986–92.

10. Nouri H, Mirmosayyeb O, Badhian S, Shaygannejad V. Radiologically Isolated Syndrome: An Atypical Presentation of Baló's Concentric Sclerosis in a Patient with the Meniere's Disease. Neurol. India. 2022;70(1):439–440.

11. Behrens JR, Wanner J, Kuchling J, Ostendorf L, Harms L, Ruprecht K, et al. 7 Tesla MRI of Baló's concentric sclerosis versus multiple sclerosis lesions. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2018;5(8):900–912.

12. Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, Wanner J, Haas J, Paul F, et al. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J. Neuroinflammation. 2018;15(1):22.

13. Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. Acta Neuropathol. 2010;120(5):651–660.

14. Mihailescu G, Mitrea DA, Vladila A, Nica SM, Diaconu E, Baetu C, et al. Baló's Concentric Sclerosis in a Young Female Patient: Case Report and Review of the Literature. Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Sciences. 2015; 4(12): 514–519.

15. Tso AC, Tsao WL, Chen CY, Yang CF, Peng GS. Combination treatment of interferon β -1b and warfarin for a patient with Baló's concentric sclerosis and antiphospholipid syndrome. Neurologist. 2015;19(2):46–8.

16. Tzanetakos D, Vakrakou AG, Tzartos JS, Velonakis G, Evangelopoulos ME, Anagnostouli M, et al. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. BMC Neurol. 2020;20(1):400.

17. Kania K, Ambrosius W, Kozubski W, Kalinowska A. Case Report: Baló's Concentric Sclerosis-Like Lesion in a Patient With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Dimethyl Fumarate. Front. Neurol. 2022;13:891113.

18. Sharifi P, Moradi A, Moghadasi AN. Fingolimod-associated Baló's concentric sclerosis in multiple sclerosis: A case report. Clin. Case Rep. 2024;12(8):e9266.

19. Okar L, Canibano BG, Deleu D. Management of Baló concentric sclerosis with rituximab: A case study with long-term follow-up. Neuroimmunol. Rep. 2023;4(6):100177.

20. Elias S, Hardy TA, Khan A, Redgrave J, Hoggard N, Coley S, et al. Baló's concentric sclerosis successfully treated with alemtuzumab: Long-term follow-up. Mult. Scler. 2025;13524585251331536.

21. Suzuki D, Suzuki Y, Sato D, Kikuchi K, Akasaka M, Nishida A, et al. A case of Baló's concentric sclerosis showing the attenuation of the Baló lesion after ofatumumab treatment: A case report. J. Neurol. Sci. 2023;450:120694.

22. Raghbi MF, Bao F, Tessema S, Martinez CS, Rube J, Bernitsas E. The effect of ocrelizumab on Baló's tumefactive lesion: A case report. Radiol. Case Rep. 2024;19(6):2328–2331.

23. Peraza H, Rees J, Kresak J, Montalvo M, Rempé T. Baló's concentric sclerosis: A retrospective case series. Mult. Scler. Relat. Disord. 2025;103:106712.

KAKO SE LEČI?

Infuzione terapije u lečenju uznapredovale Parkinsonove bolesti

Autor: Milica Ječmenica Lukić^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Kako definišemo uznapredovalu Parkinsonovu bolest?

Uznapredovala Parkinsonova bolest (UPB) predstavlja kliničku fazu Parkinsonove bolesti (PB) u kojoj standardna peroralna terapija levodopom i dopaminergičkim agonistima više ne obezbeđuje stabilnu kontrolu motornih i nemotornih simptoma. [1,2] Iako termin „uznapredovala“ budi asocijaciju na dugo trajanje bolesti, dužina trajanja bolesti sama po sebi ne definiše ovu fazu. Radi se, zapravo, o stanju u kojem, uprkos optimizaciji terapijskih šema peroralne antiparkinsonske terapije, dolazi do izraženih motornih fluktuacija, pojave diskinezija i progresije nemotornih simptoma koji značajno narušavaju svakodnevno funkcionisanje, samostalnost i kvalitet života pacijenta. [3]

U svakodnevnoj praksi, jednostavan i validiran alat za identifikaciju pacijenata sa potencijalno uznapredovalom bolešću predstavlja pravilo 5–2–1. [4] Prema ovom kriterijumu, pacijent može imati uznapredovalu PB ako ispunjava sledeće uslove:

| Pravilo 5–2–1 | Opis |
|---------------|---|
| 5 | 5 i više dnevnih doza levodope |
| 2 | Više od 2 sata <i>off</i> vremena dnevno |
| 1 | Više od 1 sata dnevno sa ometajućim diskinezijama |

Primena ovog pravila omogućava ranu identifikaciju pacijenata kod kojih je potrebno razmotriti napredne terapije koje obezbeđuju bolju kontrolu motornih simptoma bolesti.

U novije vreme, kliničari koriste i algoritam MANAGE-PD (*Movement Disorder Society Algorithm for Needs Assessment to Guide Evaluation of Parkinson's Disease*), digitalni alat razvijen radi strukturisane i standardizovane procene stepena kontrole bolesti i potrebe za naprednim terapijama. [5]

Patofiziološka osnova uznapredovale Parkinsonove bolesti i koncept kontinuirane dopaminergičke stimulacije

Na patofiziološkom nivou, uznapredovala bolest je posledica progresivnog gubitka dopaminergičkih neurona u *substantia nigra pars compacta*, što dovodi do pulsne, neprirodne stimulacije dopaminskih receptora usled kratkog poluživota levodope diskontinuirane peroralne primene i neujednačene resorpcije leka u gastrointestinalnom traktu. Ova neregularna stimulacija dopaminergičkih puteva uzrokuje oscilacije u koncentraciji dopamina u sinapsi, što se klinički manifestuje kao *on-off* fluktuacije i diskinezije. Upravo iz tog razloga razvijen je koncept kontinuirane dopaminergičke stimulacije (*continuous dopaminergic stimulation* – CDS), koji ima za cilj da imitira fiziološku, stalnu dopaminsku aktivnost u strijatumu, čime se ublažavaju motorne fluktuacije i sprečava nastanak diskinezija. [6,7]

O kojim lekovima je reč? Utemeljenost infuzione terapije u kliničkim studijama

Koncept CDS je doveo do razvoja terapijskih modaliteta koji oponašaju ravnomerno oslobađanje dopamina tokom 24 sata, kao što su sa jedne strane duboka moždana stimulacija (*deep brain stimulation* –

DBS), a sa druge strane infuzioni modaliteti lečenja:

| | Način primene | Preparati |
|-----------|---|---|
| levodopa | Intrajejunalna kontinuirana infuzija levodope | Levodopa/karbidopa gel (LCIG, Duodopa pumpa) |
| | | Levodopa/entakapon/karbidopa gel (LECIG, Lecigon pumpa) |
| | Supkutana kontinuirana infuzija levodope | Foslevodopa/foskarbidopa gel (Produodopa pumpa) |
| apomorfin | Supkutana kontinuirana primena apomorfina | Apomorfin hidroklorid hemihidrat (APO-go POD pumpa) |
| | Supkutana intermitentna primena apomorfina | Apomorfin hidroklorid (Apo-go PEN) |

Kada je reč o infuzionim preparatima levodope, kliničari – naročito neurolozi sa iskustvom u lečenju bolesnika sa Parkinsonovom bolešću – se osećaju komforno u njihovoj primeni jer im je farmakodinamski profil levodope, odnosno reakcija pacijenta na lek, već dobro poznata iz ranijih faza bolesti i dugogodišnje oralne terapije.

Međutim, ključna razlika i istovremeno glavni benefit infuzione terapije leži u farmakokinetici. Za razliku od oralne primene, kod koje postoji izražena varijabilnost apsorpcije, zavisnost od pražnjenja želuca i fluktuacije koncentracije levodope u plazmi, kontinuirana intrajejunalna (LCIG/LECIG) ili supkutana (foslevodopa/foskarbidopa) infuzija obezbeđuju stabilnu i predvidivu plazmatsku koncentraciju levodope, čime se postiže CDS.

Ovaj farmakokinetički profil direktno se prevodi u kliničku korist, koja je potvrđena kroz randomizovane studije, kao i prospektivne studije dugoročnog praćenja: smanjenje *off* vremena, redukcija ometajućih diskinezija izazvanih pikovima koncentracije levodope, poboljšanje određenog broja nemotornih simptoma i ukupnog kvaliteta života. [8] Ne manje važni su i indirektni benefiti kod pacijenata na monoterapiji infuzionim preparatima levodope, koji se ogledaju u redukciji polipragmazije, smanjenju mogućih interakcija lekova, naročito kod starijih bolesnika sa komorbiditetima. [9]

Za razliku od levodope, apomorfin predstavlja lek sa posebnim farmakodinamskim i farmakokinetičkim profilom, čime se unosi „novi“ princip u lečenje UPB. Apomorfin je potentni, brzodelujući dopaminski agonista sa kombinovanim D₁/D₂ receptornim profilom, najbliži endogenom dopaminu po farmakodinamici (*levodopa-like* profil). Za razliku od drugih D₂/D₃-selektivnih agonista, apomorfin deluje na širi receptorski spektar, uključujući serotoninске i adrenergičke receptore, što objašnjava njegova neželjena dejstva poput hipotenzije, pospanosti, halucinacija. Nema afinitet za opioidne receptore, iako se sintetiše iz morfina.

Farmakokinetika apomorfina, koja se odlikuje izuzetno brzim početkom delovanja i kratkim poluživotom, u kombinaciji sa visokom lipofilnošću koja omogućava brz i efikasan prolazak kroz krvno-moždanu barijeru, određuje njegovu dvojaknu kliničku poziciju u terapiji uznapredovale Parkinsonove bolesti.

S jedne strane, navedene osobine apomorfina pozicioniraju kao tzv. *rescue* terapiju – lek izbora za naglo prekidanje iznenadnih *off* epizoda zbog mogućnosti da u roku od nekoliko minuta uspostavi on stanje, a s

druge strane, kao osnovu za kontinuiranu supkutanu apomorfinsku infuziju (*continuous subcutaneous apomorphine infusion* – CSAI) koja omogućava stabilnu i predvidivu dopaminergičku stimulaciju kod bolesnika sa izraženim fluktuacijama u uznapredovaloj fazi bolesti.

Utemeljenost primene CSAI i apomorfinskog pena potvrđena je kroz randomizovane i kroz višegodišnje opservacione studije, koje dosledno pokazuju značajno smanjenje *off* vremena, poboljšanje *on* vremena bez ometajućih diskinezija i unapređenje kvaliteta života u UPB. [10] Pri dugotrajnoj primeni, ovaj efekat se održava, uz dobru podnošljivost leka.

Pozicija infuzione terapije u vodičima za lečenje PB

Prema preporukama Evropske federacije neuroloških udruženja (EFNS, 2013), Međunarodnog udruženja za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete (MDS, 2018) i Smernicama Evropske sekcije Društva za poremećaje pokreta pri Evropskoj akademiji neurologa (EAN/MDS-ES, 2022), infuzione terapije levodopom i apomorfinom imaju dokazanu efikasnost u lečenju motornih komplikacija Parkinsonove bolesti, uz prihvatljiv rizik i potrebu za specijalizovanim monitoringom pacijenata. [11–13]

U praktičnim vodičima, kao što je NICE vodič za lečenje Parkinsonove bolesti (NG71, 2017), apomorfin se eksplicitno pozicionira kao *bridging* terapija – prelazno rešenje za bolesnike sa izraženim motornim fluktuacijama i *off* epizodama koje se ne mogu kontrolisati oralnim lekovima, pre nego što se razmotri hirurška intervencija kao što su duboka moždana stimulacija ili intrajejunalna infuzija levodope (Slika 1). [14] Ovakav pristup omogućava postepeno uvođenje naprednih terapija, uz procenu podnoš-

ljivosti, efikasnosti i spremnosti pacijenta i njegovog negovatelja za dugoročno održavanje složenijih infuzionih sistema.

Studije pokazuju da u svakodnevnoj praksi i lekar i pacijent odlažu primenu terapije mnogo posle definisanih kriterijuma, što nosi rizik da sama procedura ne da očekivane rezultate koje vidimo iz sprovedenih studija.

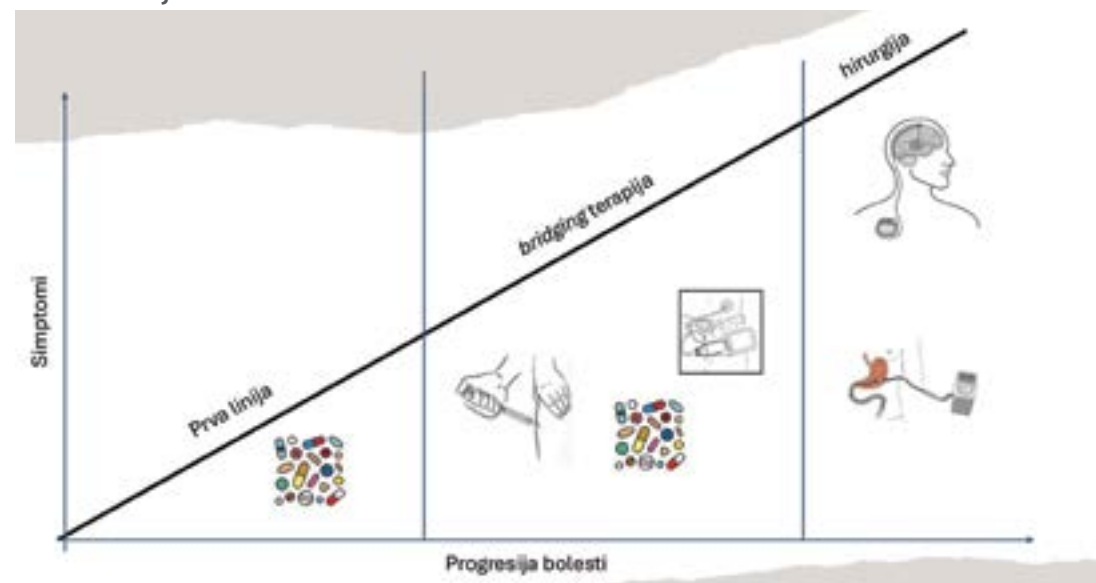
Kako određujemo najoptimalniji modalitet lečenja uznapredovale Parkinsonove bolesti?

Kao što je više puta naznačeno, UPB predstavlja klinički konstrukt koji se primarno bazira na motornim simptomima PB, i u tom pogledu svi pacijenti koji su kandidati za napredne metode lečenja mogu izgledati slično – svi imaju izražene motorne fluktuacije i najčešće vršne diskinezije. Važno je naglasiti da se ovim terapijskim modalitetima ne postiže bolja kontrola motornih simptoma od one koju bolesnik već ostvaruje tokom optimalnog *on* perioda uz oralnu levodopu; suština je u tome da se trajanje i stabilnost tog „dobrog *on* efekta“ produži i da se smanji varijabilnost između *on* i *off* stanja. Izuzetak čini levodopa-rezistentni tremor, koji može povoljno reagovali na DBS, ali ne i na infuzione terapije.

Ipak, UPB ne čine samo motorni, već i brojni nemotorni simptomi, koji mogu biti:

- direktna posledica patofiziologije bolesti, kao što su ortostatska hipotenzija, urogenitalna disfunkcija, gastrointestinalni poremećaji, poremećaji spavanja, depresija, psihoza i demencija i/ili
- rezultat interakcije između bolesti i dopaminergičke terapije, što dovodi do pojava poput nemotornih fluktuacija, ataka spavanja, poremećaja kontrole impulsa i dopamin-disregulacionog sindroma.

Slika 1 – Pozicija infuzione terapije apomorfini i levodope prema engleskom nacionalnom vodiču za lečenje Parkinsonove bolesti



CSAI – kontinuirana supkutana apomorfinska infuzija; DBS: duboka moždana stimulacija. Adaptirano prema: *NICE Guidelines, 2017 [14]*.

Upravo ovi nemotorni simptomi često predstavljaju glavnu determinantu izbora modaliteta lečenja, ali i formalne kontraindikacije za pojedine terapijske opcije (Slika 2). Tako, na primer, pacijent sa UPB koji ima halucinacije ili psihozu, podatke o poremećaju kontrole impulsa, dopamin-disregulacionom sindromu, izraženu ortostatsku hipotenziju ili atake spavanja, nije dobar kandidat za terapiju apomorfinom. Apomorfina, bilo u obliku pena ili CSAI ima najviše ograničenja upravo u domenu nemotornih komorbiditeta.

S druge strane, infuzioni preparati levodope (LCIG, LECIG, Produodopa) imaju širi spektar tolerancije u odnosu na nemotorne simptome; upozorenja i mere opreza svode se uglavnom na tešku demenciju i akutnu psihozu (Slika 2).

U algoritmu odlučivanja o izboru terapijskog modaliteta, pored kliničkog profila

pacijenta, ključnu ulogu ima i invazivnost metode – razlika između hirurških (DBS, PEG-J) i neinvazivnih (supkutanih) pristupa značajno utiče na odluku pacijenta i lekara.

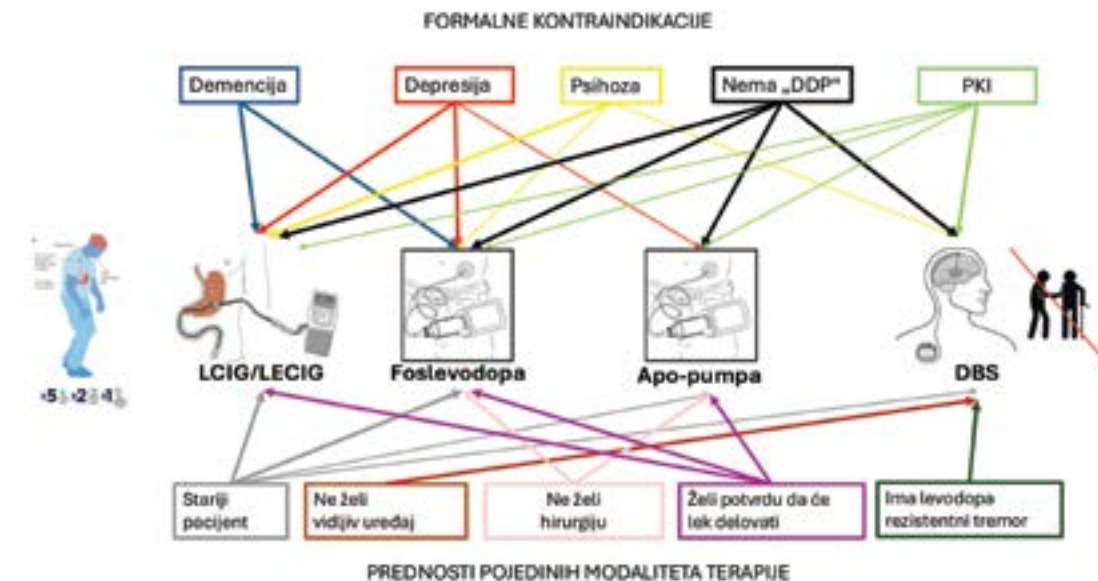
Dodatno, dostupnost i angažman negovatelja imaju važnu praktičnu ulogu: dok su infuzione terapije levodope i apomorfini najčešće uslovljene prisustvom negovatelja koji pomaže u pripremi i održavanju pumpe/pena, DBS nakon hirurške implantacije uglavnom ne zahteva kontinuiranu pomoć trećeg lica.

Koja su najčešća neželjena dejstva?

U Tabeli 1 su sumirana najčešća neželjena dejstva infuzionih terapija levodope i apomorfini, razvrstana na:

- farmakodinamska – povezana sa delovanjem samog leka,
- tehnička / aplikaciona – povezana sa uređajem, infuzionim sistemom i načinom primene.

Slika 2 – Formalne kontraindikacije i prednosti pojedinih modaliteta terapije za lečenje uznapredovale Parkinsonove bolesti



Jače linije ukazuju da je određena terapija posebno pogodna u prisustvu datog kriterijuma. Odsustvo linije znači da se ta procedura ne bi trebalo primenjivati pod tim kriterijumom.

DDP – demencija, depresija, psihoza; PKI – poremećaj kontrole impulsa; LCIG – levodopa/karbidopa intestinalni gel; LECIG – levodopa/karbidopa/entakapon intestinalni gel; DBS – duboka moždana stimulacija.

Adaptirano prema: *Schröter N. et al., [15]*.

Farmakodinamska neželjena dejstva su **predvidiva i dozno-zavisna** – obično se rešavaju titracijom doze i optimizacijom terapije (posebno kod apomorfini, uz premedikaciju domperidonom).

Tehničke i lokalne komplikacije su **specifične za uređaj i način aplikacije** – najčešće se javljaju u prvim mesecima i zahtevaju edukaciju pacijenta, negovatelja i redovno praćenje od strane medicinske sestre sa posebnim treningom u ovoj oblasti.

U većini slučajeva, komplikacije su reverzibilne i ne zahtevaju trajni prekid terapije ako se blagovremeno uoče i adekvatno odgovori na njih.

Koji su najčešći razlozi prekida terapije?

Uprkos jasno potvrđenim kliničkim benefitima infuzionih terapija u UPB, podaci iz literature ukazuju da značajan broj pacijenata vremenom odustane od ovih modaliteta lečenja.

Kod CSAI, studije pokazuju da čak do 70% pacijenata tokom vremena prekine terapiju, sa prosečnim trajanjem lečenja od oko 6,3 godine, dok trećina bolesnika odustane već u prvih šest meseci od uvođenja terapije. [16] Najčešći razlozi za prekid odnose se na neželjene efekte leka – kognitivnu deterioraciju, halucinacije, pospanost i formiranje supkutanih nodusa, ali i na nedovoljnu kliničku efikasnost u smislu kontrole motornih fluktuacija i diskinezija.

Tabela 1 – Neželjena dejstva infuzione levodopa i apomorfina

| Terapija | Farmakodinamska neželjena dejstva | Tehnička/aplikaciona neželjena dejstva |
|---|--|---|
| LCIG/LECI (levo-dopa–karbidopa ± entakapon intestinalni gel) | Diskinezije (na početku terapije ili nakon titracije); halucinacije, konfuznost, psihoza (posebno kod starijih); ortostatska hipotenzija; mučnina, insomnija, živopisni snovi; poremećaji kontrole impulsa (retko) | Komplikacije PEG-J sonde: okluzija, dislokacija, granulom, infekcija, bol, curenje gela; iritacija i infekcija kože oko stome; polineuropatija (deficit B ₁₂ , folata, ↑homocistein); tehničke greške pumpe (blokade, curenje); gubitak telesne mase |
| Produodopa (foslevodopa/ foskarbidopa s.c. infuzija) | Slična farmakodinamska neželjena dejstva kao kod LCIG (diskinezije, halucinacije, hipotenzija, mučnina) | Lokalne reakcije na mestu infuzije: eritem, induracija, bol, noduli, celulitis (u 20–30% pacijenata); povremeno nekroza kože ili apsces (ređe od 5%); curenje infuzione tečnosti/ tehnički problemi sa kateterom |
| Apomorfin (CSAI) (kontinuirana s.c. infuzija) | Mučnina i povraćanje (najčešće u početku); ortostatska hipotenzija; sedacija, ataci spavanja; halucinacije, konfuzija; impulsivnost, hiperseksualnost (ređe); retko dopamin-disregulacioni sindrom | Noduli i induracija potkožnog tkiva (do 70% pacijenata dugoročno); eritem, fibroza, bol na mestu infuzije; curenje, zapušenje infuzione linije; tehničke greške pumpe/ neujednačena infuzija; retko infekcija kože |
| Apomorfin pen (bolus injekcija) | Akutna mučnina, vrtoglavica, hipotenzija; kratkotrajna konfuznost kod starijih pacijenata | Lokalan bol, otok ili hematoma na mestu uboda; minimalne iritacije koje se rešavaju rotacijom mesta injekcije |

S druge strane, kod pacijenata na infuzionoj terapiji levodopom stopa odustajanja je značajno niža, u rasponu od 17% do 26%, uz prosečno trajanje terapije od 7,8 godina. [17] Razlozi za prekid u ovom slučaju dominantno su tehničke i proceduralne prirode – dislokacija ili migracija sonde, okluzija sonde, lokalne infekcije, granulomi, abdominalni bol ili pseudoperitoneum – dok se, slično kao kod apomorfina, kod manjeg broja pacijenata navodi nedovoljna efikasnosti leka u kontroli motornih simptoma.

Ovi nalazi naglašavaju potrebu za pažljivom selekcijom kandidata, intenzivnim praćenjem tokom prvih meseci nakon uvođenja terapije, te adekvatnom podrškom i edukacijom pacijenata i negovatelja, što su ključ-

ni faktori dugoročne adherencije i uspeha infuzionih terapija u UPB.

Zaključak

UPB predstavlja kliničku fazu u kojoj standardna peroralna terapija više ne obezbeđuje stabilnu kontrolu motornih i nemo-tornih simptoma, te je potrebno razmatrati napredne modalitete lečenja zasnovane na konceptu kontinuirane dopaminergičke stimulacije. Infuzione terapije levodopom (LCIG, LECIG, Produodopa) i apomorfinom (CSAI, pen) omogućavaju produženje „dobrog on “ stanja, smanjenje off vremena i diskinezija, uz dokazano poboljšanje kvaliteta života, ali uz cenu specifičnih rizika i neželjenih dejstava. Izbor između različitih modaliteta ne zasniva se samo na stepe-

nu motornih komplikacija, već presudnu ulogu imaju nemotorni simptomi (kognitivni i psihijatrijski status, autonomna disfunkcija), spremnost pacijenta na invazivnu proceduru, dostupnost negovatelja i organizacioni kapacitet za dugoročno održavanje terapije. Visoke stope odustajanja, naročito kod CSAI, naglašavaju da uspeh infuzione terapije zavisi od pažljive selekcije kandidata, dobrog odmeravanja vremena za započinjanje terapije za svakog pacijenta pojedinačno, rane identifikacije komplikacija i kontinuirane edukacije i podrške pacijentu i porodici u okviru multidisciplinarnog tima za poremećaje pokreta.

Literatura

1. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral therapies for Parkinson's disease: A European survey. *Mov. Disord.* 2015;30(2):160–173.
2. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;46(Suppl 1):S33–S38.
3. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72(21 Suppl 4):S1–S136.
4. Antonini A, Martinez-Martin P, Odin P, Kleinman L, Standaert DG, Timmermann L, et al. A survey of satisfaction and use of current therapies in advanced Parkinson's disease: The 5–2–1 criteria validation. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(6):858–865.
5. Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T, et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;92:59–66.
6. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2006;59(Suppl 1):S1–S11.
7. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa–carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: Clinical experience and practical guidance. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2010;117(5):681–687.
8. Tsunemi T, Ueda R, Kimura T, et al. Systematic review of levodopa–carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2021;36(9):2144–2158.
9. Antonini A, Bergmann L, Odin P, et al. COSMOS study: Clinical outcomes and satisfaction with monotherapy in advanced Parkinson's disease treated with LCIG. *Eur. J. Neurol.* 2024;31(3):e521–e531.
10. Trenkwalder C, Odin P, Chaudhuri KR, et al. Practical use of apomorphine infusion in Parkinson's disease: Lessons from the TOLEDO study and clinical experience. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2023;130(11):1411–1432.
11. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the

- EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013;20(1):5–15.
12. Reichmann H, Antonini A, Barone P, Chaudhuri KR, et al. European Academy of Neurology/MDS-ES guidelines for the management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2022;29(4):1055–1074.
 13. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirker W, et al. The role of continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease management: An expert consensus. *Mov. Disord.* 2018;33(8):1248–1266.
 14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults: Diagnosis and management (NG71). London: NICE; 2017. (<https://www.nice.org.uk/search?q=parkinsons%20disease>, datum pristupa 01.12.2025.)
 15. Schröter N, Odin P, Ray Chaudhuri K, Antonini A, Reichmann H. Advanced therapies in Parkinson's disease: an individualized approach to their indication. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2024;131(11):1285–1293.
 16. Henriksen T, Skorvanek M, Tysnes OB, et al. Long-term outcomes and discontinuation rates of continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2021;11(2):689–700.
 17. Tsunemi T, Ueda R, Kimura T, et al. Long-term efficacy and safety of LCIG infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2021;36(9):2144–2158.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa 26. Epileptološke škole



**СРПСКА ЛИГА ЗА
БОРБУ ПРОТИВ
ЕПИЛЕПСИЈЕ**

Dvadeset šesta Epileptološka škola, u organizaciji Srpske lige za borbu protiv epilepsije, održana je 30. maja 2025. godine u svečanom i radnom duhu, a u znak posebnog poštovanja posvećena je prof. dr Dragoslav Sokiću, doajenu srpske epileptologije i jednom od najznačajnijih učitelja i mentora u ovoj oblasti. Tokom svoje bogate karijere, prof. Sokić ostavio je neizbrisiv trag u epileptološkoj i neurološkoj zajednici, kako u Srbiji, tako i u regionu. Njegov doprinos u kliničkoj praksi, naučno-istraživačkom radu i obrazovanju generacija neurologa i epileptologa ostaje temelj na kome se i dalje gradi savremeno razumevanje i lečenje epilepsija.



Rukovodilac Škole bio je prof. dr Aleksandar Ristić, a skup je organizovan u prijatnom ambijentu Hotela „M“ u Beogradu. Školu je pohađalo 150 učesnika, uključujući kliničke lekare i specijalizante iz centara širom Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, kao i renomirane stručnjake sa zavidnim iskustvom u epileptologiji.

Nakon uvodne reči, obogaćene muzikom gudačkog kvarteta, započeo je stručni program škole. Predavanjem „Kako ja razumem epilepsiju“ prof. dr Dragoslav Sokić slušaocima je poveo kroz svoje višedecenijsko kliničko i naučno iskustvo, nudeći jedinstven pogled na prirodu bolesti. Njegovo izlaganje dočekano je sa velikim interesovanjem i emocijama, jer je predstavljalo spoj stručne mudrosti i ličnog pečata kojim je obeležio svoju bogatu karijeru.

Program je nastavljen kroz tri sesije stručnih predavanja eminentnih eksperata iz oblasti epileptologije.

Prva sesija bila je posvećena temama iz opšte epileptologije. Predavanja su održale asist. dr Maša Kovačević, na temu genetike epilepsija, kao i prof. dr Ksenija Gebauer, o primarno generalizovanim epilepsijama. Druga sesija bila je posvećena farmakoterapiji epilepsija, u okviru koje je prof. dr Nikola Vojvodić govorio o strategiji izbora idealnog antiepileptičkog leka. Doc. dr Aleksandar Gavrilović i doc. dr Boban Biševac predstavili su karakteristike najznačajnijih antiepileptika starije i novije generacije, dok je sesiju zaokružilo predavanje neuropsihologa dr Biljane Salak o kognitivnim neželjenim efektima antiepileptičkih lekova.

Kao završni segment programa predstavljena su predavanja iz oblasti hirurgije epilepsije. Sesiju je otvorio prof. dr Aleksandar

Ristić, izlaganjem na temu odabira idealnog kandidata za hirurško lečenje epilepsije, a potom je asist. dr Aleksa Pejović govorio o dugoročnim rezultatima nakon hirurških intervencija. Svoj uvid u hirurgiju epilepsije dali su i dva najznačajnija srpska neurohirurga u ovoj oblasti: prof. dr Vladimir Baščarević predstavio je tehnike resektivne hirurgije, dok je asist. dr Ivan Bogdanović održao predavanje o neuromodulaciji i novim terapijskim mogućnostima za pacijente sa farmakorezistentnom epilepsijom.

Dvadeset i šesta po redu Epileptološka škola pokazala je koliko je značajna interdisciplinarna saradnja u napretku epileptologije. Diskusije između neurologa, neuropsihologa i neurohirurga istakle su potrebu za zajedničkim pristupom u dijagnostici i lečenju. Škola je takođe naglasila važnost mentorstva i prenosa iskustva, pokazujući kako posvećenost jednog stručnjaka može inspirirati čitave generacije.

Posebne zasluge za uspešnu organizaciju skupa, pored članova Organizacionog odbora, pripadaju i sponzorima i tehničkom organizatoru sastanka, kojima se ovim putem srdačno zahvaljujemo.

Tijana Vlasisavljević,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa skupa **Nova saznanja u distoniji i ataksiji: etiologija, klinički spektar i terapija**

Dana 6. i 7. juna 2025. godine u Beogradu, u prostorijama Srpske akademije nauka i umetnosti, održan je stručni skup „Nova saznanja u distoniji i ataksiji: etiologija, klinički spektar i terapija“, kome je prisustvovalo oko 100 učesnika.

Zahvaljujući izuzetnom angažovanju prof. dr Nataše Dragašević Mišković, imali smo dragocenu priliku da, pored domaćih predavača, ugostimo neke od najistaknutijih stručnjaka iz oblasti distonije: prof. dr Hajdera Džinaha (*Hyder Jinnah*) sa Univerziteta Emori iz Atlante, SAD, zatim prof. dr Asefa Šaika (*Asef Shaikh*) iz Univerzitetskog medicinskog centra Klivlend, SAD, koji se specifično bavi očnim pokretima u oblasti nevoljnih pokreta, i prof. dr Anu Vestenberger (*Ana Westenberg*) sa Instituta za neurogenetiku Univerziteta u Libeku, Nemačka. Tokom simpozijuma imali smo mogućnost da, kroz sadržajna predavanja i interaktivna izlaganja, obradimo fenomenološki i klinič-

ki dva entiteta koja se često posmatraju izolovano, ali koja u kliničkoj praksi često pokazuju preklapanje. Zahvaljujući iskustvu i znanju predavača proširili smo svoja znanja u oblasti distonije i ataksije, dok je, zahvaljujući entuzijazmu i radoznalosti mladih kolega, prikazano nekoliko slučajeva pacijenata gde je kroz zajedničku diskusiju sa profesorima i slušaocima diskutovano o fenomenologiji pokreta, diferencijalnim dijagnozama i lečenju, što je pružilo izuzetnu edukativnu vrednost i bilo pravo interaktivno osveženje posle predavanja. Međutim, kako je zainteresovanost za predavanja bila velika, prof. dr Asef Šaik je 9. juna 2025. godine održao dodatno predavanje za sve lekare i specijalizante na Klinici za neurologiju, pri čemu su specijalizanti imali priliku da uživo pregledaju pacijente sa različitim poremećajima očnih pokreta i time usvoje veštine pregleda očnih pokreta, koji nekada mogu biti važan trag ka dijagnozi. Zahvaljujući domaćim predavačima na stručnim i sadržajnim predavanjima, a na čelu sa akademikom prof. dr Vladimirom Kostićem, zadovoljni slušaoci i gosti uživali su i u bogatoj video-kolekciji pacijenata, što je zapaženo kao veoma dragoceno i kvalitetno prikazano i preneseno znanje.

Slika 1 – Prof. dr Asef Šaik, prof. dr Nataša Dragašević Mišković i prof. dr Hajder Džinah



Slika 2 – Prof. dr Asef Šaik, prof. dr Nataša Dragašević Mišković, kl. asist. dr Nikola Kresojević, dr Andona Milovanović



Slika 3 – Predavanje na Klinici za neurologiju (prof. dr Asef Šaik)



Slika 4 – Organizacioni odbor sa predavačima



Skup je protekao uspešno, u razmeni ideja, mišljenja, znanja i novosti iz oblasti nevoljnih pokreta, te sa velikom željom iščekujemo sledeću priliku za sticanje znanja, međusobno povezivanje i druženje.

Nina Mazalica,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

REPETITORIJUM

Neuropatski bol: patogeneza i savremeni principi lečenja

Autor: Aleksa Palibrk¹

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Bol predstavlja neugodno senzorno i emotivno iskustvo, koje je povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Ovo je dopunjena definicija i naglašava da je bol lično iskustvo na koje utiču biološki, psihološki i društveni činioci, te da izveštaj samog pacijenta o bolu treba uvažavati. Uz to, jasno se razdvajaju bol i nocicepcija, i ističe da se bol mora uvažiti i onda kada nije moguće precizno odrediti njegov uzrok. [1]

Bol

Bol možemo klasifikovati na više načina, od čega je iz didaktičkih razloga najpraktičnija patofiziološka klasifikacija koja bol deli na nociceptivni, neuropatski, mešoviti, nociplastični. [1,2]

Nociceptivni bol

Bol koji nastaje usled stvarnog ili potencijalnog oštećenja tzv. neneuralnog tkiva. Ukratko, nociceptivni bol nastaje usled aktivacije perifernih nociceptora pod dejstvom štetnih draži. Ovaj bol nastaje aktivacijom nociceptora na mestu oštećenja, u koži i mekim tkivima usled oštećenja i karakteriše ga korelacija između jačine draži i percepcije bola. Nociceptivni bol je tzv. „pozitivan bol“ jer našem organizmu signalizuje prisustvo patološkog procesa, indukujući reakciju našeg organizma kako bi se patološki proces promptno uklonio.

Nociplastički bol

Nociplastički bol je bol koji nastaje kao

posledica izmenjene nocicepcije, uz odustvo jasnog znaka stvarnog ili ugroženog oštećenja tkiva koje bi aktiviralo periferne nociceptore (nociceptivni bol) ili lezije, ili bolesti somatosenzornog sistema (kao kod neuropatskog bola). Drugim rečima, kod nociplastičkog bola nema vidljivog perifernog uzroka (npr. inflamacije ili lezije) niti dokaza o oštećenju nervnog sistema, ali bol postoji i pacijent ga doživljava. Bol je difuzan, dugotrajan, često praćen zamorom, poremećajem sna, kognitivnim smetnjama i/ili psihološkim simptomima. Nociplastički bol je izraz funkcionalnog poremećaja sistema za obradu bola, i nije zasnovan na oštećenju tkiva ili nervnog sistema. Klinički pristup zahteva holistički pristup u razumevanje pacijentovog bola, često uključujući biopsihosocijalni model u proceni i terapiji.

Neuropatski bol

Neuropatski bol se može definisati kao proces koji nastaje nakon primarne lezije ili bolesti somatosenzornog nervnog sistema. Karakteriše ga poremećena obrada signala u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Ovaj bol se odlikuje odvijanjem patofizioloških promena nezavisno od inicijalnog događaja koji ga je uzrokovao. On, za razliku od nociceptivnog bola, nema svrhu, zbog čega se često karakteriše kao „patološki bol“.

Patofiziologija bola

Spinotalamički put – Edingerov put

Predstavlja put koji sprovodi bol, temperaturu, grubi dodir i pritisak.

Primarni aferentni tzv. neuron I nalazi se u ganglionima dorzalnih korenova spinalnih živaca. Periferni produžeci polaze iz receptora, a centralni produžeci se završavaju u laminama I–V zadnjeg roga kičmene moždine (neuron II).

Neuron II: Predstavljaju ih ćelije u zadnjim stubovima kičmene moždine (lamine I–V). Aksoni ovih neurona obrazuju *tractus spinothalamicus*. Aksoni koji prenose bol i temperaturu u istom segmentu ili 1-2 segmenta iznad, prelaze kontralateralno kroz *commisura anterior alba* i kao *tractus spinothalamicus lateralis* idu kroz *funiculus anterolateralis*, dok aksoni koji prenose grubi dodir i pritisak idu kroz *tr. spinothalamicus anterior* kroz *funiculus anterior*. Vlakna ovog puta koji nose draže iz gornjih ekstremiteta leže ventralno i medijalno, dok su iz donjih ekstremiteta dorzalno i lateralno. Vlakna ovog puta se u najvećoj meri završavaju u talamusu u *nucleus ventralis posterolateralis*, dok vlakna koja provode bol završavaju u *nuclei posteriores* i intralaminarnim jedrima talamusa.

Neuron III: Aksoni iz talamusa idu kroz pedunkule talamusa i projektuju se u primarno somestetsko područje kore mozga. [3]

Prenos bola

Receptori za bol u koži i drugim tkivima su slobodni nervni završeci. Oni su rasprostranjeni u površinskim slojevima kože, kao i u određenim unutrašnjim tkivima, poput periosta, zidova arterija, zglobnih površina, kao i falksa i tentorijuma u lobanjskoj duplji.

Bol može biti izazvan različitim tipovima stimulusa, klasifikovanim kao mehanički, toplotni i hemijski. Uopšteno, brzi bol izazivaju mehanički i toplotni stimulusi, dok spori bol može biti izazvan aktivacijom sva tri tipa stimulusa.

Za razliku od većine drugih senzornih receptora u telu, receptori za bol imaju manji stepen adaptacije ili ona izostaje. Kod permanentne stimulacije, aktivacija vlakana za bol ima tendenciju progresije u intenzitetu, posebno kod sporog, tupo-osećajnog,

mučnog bola. Ovo povećanje osetljivosti receptora za bol naziva se hiperalgezija.

Bol je usko povezan sa brzinom oštećenja tkiva koje se dešava, a ne sa ukupnim oštećenjem koje je već nastalo.

Postoje dva glavna puta za prenošenje bola, koji odgovaraju dvema vrstama bola – brzo- oštro bolu i sporo-hroničnom bolu.

- Brzi-oštri bolni signali izazvani su mehaničkim ili toplotnim bolnim stimulusima. Prenose se perifernim nervima do kičmene moždine preko malih Aδ vlakana, brzinom od 6 do 30 m/s.
- Spori-hronični bol najčešće izazivaju hemijski bolni stimulusi, ali ponekad i uporna mehanička ili toplotna stimulacija. Ovaj tip bola prenosi se do kičmene moždine putem C vlakana, brzinom od 0,5 do 2 m/s.

Zbog ovog duplog sistema inervacije bola, iznenadni bolni stimulus često izaziva „dupli“ osećaj bola: prvo, brzi-oštri bol koji se prenosi do mozga putem Aδ vlakana, a zatim, nakon sekunde ili dve, spori bol koji se prenosi putem C vlakana.

- Brzi-oštri bol igra važnu ulogu u tome da osoba odmah reaguje kako bi se uklonila iz izvora bola.
- Spori bol s vremenom postaje sve intenzivniji, zbog čega osoba nastoji da ukloni uzrok bola.

Na ulasku u kičmenu moždinu preko dorzalnih kičmenih korenova, vlakna za bol završavaju na relej neuronima u dorzalnim rogovima.

Kada ulaze u kičmenu moždinu, bolni signali prate dva glavna puta prema mozgu.

Neospinotalamički put prenosi brze, oštre i lokalizovane signale bola iz tela u mozak.

On je komponenta većeg spinotalamičkog trakta i ključan je za brzo prepoznavanje lokacije i intenziteta bolnog stimulusa.

Prenose ga:

- Neuroni prvog reda – brza Aδ vlakna prenose uglavnom mehanički i akutni toplotni bol i završavaju se uglavnom u lamini I (*lamina marginalis*) dorzalnih rogova, gde pobuđuju neurone drugog reda u neospinotalamičkom traktu.
- Neuroni drugog reda sastavljeni su iz dugih vlakana koja se odmah ukrštaju na suprotnu stranu kičmene moždine kroz anteriornu komisuru, a zatim se uspinju kroz anterolateralne kolumne prema mozgu.

Izvestan broj vlakana neospinotalamičkog trakta završava u retikularnim područjima moždanog stabla, ali većina dospeva direktno do talamusa, završavajući u ventro-bazalnom kompleksu, zajedno sa vlaknima iz dorzalnog kolumnarno-medijalnog lemniskalnog trakta.

Iz ovih talamičkih oblasti, signali se prenose ka drugim bazalnim regijama mozga i somatosenzornom korteksu.

- Brzi-oštri bol može se mnogo preciznije lokalizovati u različitim delovima tela u poređenju sa sporim-hroničnim bolom.
- Smatra se da je glutamat glavni neurotransmiter koji se oslobađa na završecima Aδ vlakana u kičmenoj moždini.

Paleospinotalamički trakt

Paleospinotalamički put je mnogo stariji sistem i prenosi bol uglavnom putem perifernih sporih-hroničnih C vlakana, iako takođe prenosi određene signale I putem Aδ vlakana.

- Periferna senzitivna vlakna završavaju se gotovo u potpunosti u laminama II i III dorzalnih rogova kičmene moždine, koje zajedno čini *substantia gelatinosa*.

• Većina signala prolazi kroz jedan ili više kratkih neurona u dorzalnim rogovima kičmene moždine pre nego što stignu do lamine V, gde poslednji neuroni u seriji stvaraju duge aksone koji se pridružuju vlaknima iz brzog bolnog puta. Ova vlakna se zatim ukrštaju kroz anteriornu komisuru i uspinju se kroz anterolateralni put prema mozgu.

C vlakna koja ulaze u kičmenu moždinu oslobađaju dva glavna neurotransmitera: glutamat i supstancu P.

Paleospinotalamički put završava se u širokom području moždanog stabla, dok samo 10% do 25% vlakana dospeva do talamusa. Većina se završava u jednoj od tri oblasti:

1. retikularnim jedrima medule, ponsa i mezencefalona,
2. tektalnoj oblasti mezencefalona, ispod superiornih i inferiornih kolikula,
3. periakveduktalnoj sivoj masi koja okružuje akvedukt Silvijusa,
4. iz ovih oblasti moždanog stabla kratki neuroni prenose bolne signale ka intralaminarnim i ventrolateralnim jedrima talamusa, kao i određenim delovima hipotalamusa i drugim bazalnim regijama mozga.

Lokalizacija bola koji se prenosi putem paleospinotalamičkog puta je neprecizna. Električna stimulacija u retikularnim područjima moždanog stabla i intralaminarnim jedrima talamusa ima jak efekat na budnost, povećavajući nervnu aktivnost duž celog mozga. [3–6]

Analgetski sistem

Stepen reakcije na bol značajno varira među ljudima, što delimično proizlazi iz sposobnosti mozga da potisne ulaz bolnih signala u nervni sistem aktiviranjem analgetskog sistema.

Komponente analgetskog sistema su:

- periakveduktalna siva masa,
- periventrikularne oblasti mezencefalona i gornjeg ponsa (oko akvedukta Silvijusa i delova treće i četvrte komore).

Neuroni iz ovih oblasti šalju signale ka jedru *raphe magnus* (tankom jedru smeštenom u donjem ponsu i gornjoj meduli) i *nucleus reticularis paragigantocellularis* (lateralan u meduli). Iz ovih jedara, signali drugog reda se prenose niz dorzolateralne kolumne kičmene moždine do inhibitornog kompleksa bola u dorzalnim rogovima kičmene moždine. Na ovom nivou analgetski signali mogu blokirati bol pre nego što se prenese u mozak.

Električna stimulacija periakveduktalne sive mase ili jedra *raphe magnus* može potisnuti mnoge jake bolne signale koji ulaze preko dorzalnih korenova kičmene moždine.

Stimulacija viših moždanih oblasti koje aktiviraju periakveduktalnu sivu masu takođe može suzbiti bol, uključujući:

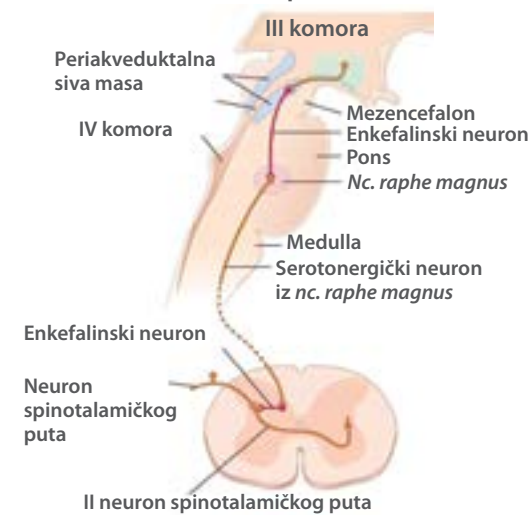
- periventrikularna jedra u hipotalamusu (pored treće komore),
- medijalni snop prednjeg mozga u hipotalamusu (u manjoj meri).

Neurotransmiteri u analgetskom sistemu

Ključni neurotransmiteri u analgetskom sistemu su enkefalin i serotonin.

Enkefalin luče brojni nervni završeci iz periventrikularnih jedara i periakveduktalne sive mase, dok se serotonin oslobađa iz jedra *raphe magnus* i podstiče lokalne neurone kičmene moždine da luče enkefalin (Slika 1).

Slika 1 – Descendentni putevi bola



Bazični mehanizam delovanja enkefalina je da uzrokuje i presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju dolaznih signala C vlakana i Aδ vlakana na nivou dorzalnih rogova.

Analgetski sistem može blokirati bolne signale na početnom ulaznom mestu u kičmenu moždinu, čime efikasno sprečava prenos bola ka višim centrima u mozgu, tzv. *gate control sistem*. [3–5]

Patogeneza neuropatskog bola

U osnovi nastanka neuropatskog bola leže dva procesa, periferna i centralna senzitivizacija.

Periferna senzitivizacija podrazmeva povećanu osetljivost nociceptora uz posledično sniženje praga nadražaja, potom povećanje intenziteta odgovora na bolne draži i povećanje frekvencije pražnjenja akcionih potencijala, što sve dovodi do generisanja spontane aktivnosti.

Centralna senzitivizacija nastaje kao posledica ponavljane aktivacije nociceptora, uzrokujući dugotrajno povećanje ekscitabilnosti neurona dorzalnih rogova kičmene moždine. To potom dovodi do spontane

aktivnosti neurona kičmene moždine, što uzrokuje održavanje bola čak i bez draži.

Jedan od mehanizama neuropatskog bola je i fenomen ektopičnog izbijanja. Nakon oštećenja perifernog nerva dokazana je pozitivna korelacija između povišenog nivoa mRNA za voltažno zavisne Na kanale. Impulsi se prenose predominantno embrionalnim tipom Nav1.3 kanala koji su rezistentni na primenu standardnih blokatora Na kanala tipa karbamazepina, fenitoina, lamotrigina, meksiletina i drugih, čime se i objašnjava relativno skroman efekat ovih lekova na neuropatski bol.

Takođe je poznat i mehanizam pod nazivom efaptička transmisija, koji podrazmeva stvaranje abnormalne električne veze između susednih demijeliniziranih aksona po tipu „kratkog spoja“, koji mogu dovesti do prelaska nervnog impulsa sa jednog na drugi akson. Ovakva transmisija između A i C vlakana se dešava na nivou dorzalnih ganglija i ona je jedan od značajnih mehanizama neuropatskog bola. [1–5]

Klinički znaci

Razlikujemo pozitivne i negativne simptome neuropatskog bola.

U pozitivne simptome spadaju:

- spontani bol predstavlja bolnu senzaciju koja se oseća bez adekvatnog spoljašnjeg stimulusa,
- alodinija je bol izazvan stimulusom koji normalno ne uzrokuje bol,
- hiperalgezija označava intenzivniji bolni osećaj na draž koja je već i normalno bolna,
- dizestezija je neprijatan, abnormalan osećaj, koji može nastati spontano ili biti izazvan stimulacijom,
- parestezija je abnormalan senzorni osećaj koji nije neprijatan.

U negativne simptome spadaju:

- hipestezija označava smanjenu osetljivost na dodir ili lak pritisak,
- hipoalgezija označava smanjen osećaj bola na draž koja inače normalno izaziva bol,
- analgezija predstavlja potpuno odsustvo bola kao odgovora na stimulus koji bi uobičajeno izazvao bol. [3–12]

Dijagnoza

Dijagnoza neuropatskog bola se sastoji iz anamneze i kliničkog pregleda. Takođe se koriste specifični upitnici za neuropatski bol poput: *Douleur Neuropathique en 4 questions* (DN4), *PainDETECT questionnaire* (PDQ).

Takođe se mogu koristiti i elektrofiziološke procedure poput elektroneurografije i QST (kvantitativno senzitivno testiranje), a u najkompleksnijim slučajevima i biopsija kože i funkcionalni neuroimidžing. [6–12]

Terapija neuropatskog bola

Lečenje neuropatskog bola predstavlja značajan izazov, s obzirom da je neuropatski bol po pravilu hroničan i značajno utiče na kvalitet života ovih pacijenata. [13]

Efikasnost terapije može varirati, te se izbor lekova prilagođava individualnim potrebama i odgovoru pacijenta. [13–15]

Preporuke kažu da ukoliko se nakon uvođenja inicijalne terapije postigne zadovoljavajuće umanjeње bola, sa intenzitetom manjim od tri na vizuelnoj analognoj skali (VAS) bola, uz podnošljive neželjene efekte, savetuje se nastavak započete terapije. U situacijama kada se posle uvođenja inicijalne terapije u adekvatnoj dozi postigne parcijalna kontrola bola, sa intenzitetom većim od četiri na VAS skali bola, preporučuje se dodava-

Tabela 1 – EFNS/PNS preporuke iz 2010. godine za periferni neuropatski bol

| Kategorija terapije | Lekovi |
|-----------------------------|--|
| Terapija prvog reda | pregabalin, gabapentin, amitriptilin, duloksetin, venlafaksin, lidokainski flasteri |
| Terapija drugog/trećeg reda | oksikodon, tramadol, kapsaicin, lamotrigin, meksiletin, karbamazepin, okskarbazepin, dekskrometorfan, topiramet, valproati |
| Slabi/neusaglašeni dokazi | |

Tabela 2 – EFNS/PNS preporuke iz 2010. godine za centralni neuropatski bol

| Kategorija terapije | Lekovi |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Terapija prvog reda | pregabalin, gabapentin, amitriptilin |
| Terapija drugog/trećeg reda | kanabinoidi, lamotrigin, tramadol |
| Slabi/neusaglašeni dokazi | meksiletin, opiodi, valproati |

EFNS/PNS – *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*

nje još jednog leka iz grupe lekova prvog terapijskog izbora. [13–16]

Nasuprot ovome, u slučajevima kada je kontrola bola neadekvatna, sa intenzitetom koji je redukovano za manje od 30% i pored dovoljno dugog perioda lečenja optimalnom dozom inicijalno započetog leka, savetuje se obustava datog leka i prelazak na alternativni lek prvog terapijskog izbora. [15]

Potrebno je istaći da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često srećemo sa situacijom da hronični neuropatski bol nije moguće kupirati primenom samo jednog leka, već je racionalna politerapija često potrebna.

Ona podrazumeva kombinovanje lekova sa različitim, centralnim i perifernim mehanizmom delovanja. [14–15]

U situacijama kada monoterapija lekovima prvog izbora ili njihovom kombinacijom ne dovede do zadovoljavajućeg umanjeња bola, preporučuje se uvođenje lekova drugog ili trećeg izbora, kao i razmatranje multidisciplinarnog pristupa lečenju neuropatskog bola sa ciljem da se pacijentima pomogne, da im se smanji ili otkloni bol i da im se poboljša kvalitet života. [14–16]

Lečenje bolne periferne neuropatije (BPN)

Ovde spadaju i dijabetesna i nedijabetesna polineuropatija, koje imaju sličan terapijski pristup i sličan terapijski odgovor u pogledu neuropatskog bola, sa izuzetkom polineuropatije uzrokovane HIV infekcijom.

Prva linija podrazumeva primenu tricikličnih antidepresiva, pregabalina, gabapentina i SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) (duloksetin, venlafaksin). Tramadol spada u drugu liniju terapije, posebno kod pacijenata sa egzacerbacijom bola, kao i kod pacijenata sa pridruženim neneuropatskim bolom. U treću liniju spadaju jaki opiodi, zbog potencijalno ozbiljnih neželjenih dejstava uključujući pojavu zavisnosti i zloupotrebe.

U pogledu polineuropatije uzrokovane HIV infekcijom, jedino se lamotrigin pokazao kao umereno efikasan kod pacijenata koji su na antiretroviralnoj terapiji. [16]

Postherpetična neuralgija

Gabapentin i pregabalin predstavljaju prvu terapijsku liniju. Topikalna primena lidokaina, pre svega zbog odličnog bezbedonosnog profila, može biti razmotrena kao prva terapijska linija kod starijih pacijenata. Pri-

mena opioidnih lekova i lokalna primena kapsaicina predstavljaju drugu terapijsku liniju. [14–16]

Trigeminalna neuralgija

Karbamazepin i okskarbazepin su potvrđena prva terapijska linija za lečenje klasične trigeminalne neuralgije. Okskarbazepin ima prednost zbog manjih interakcija sa drugim lekovima.

Pacijentima koji imaju neželjene efekte na navedene lekove može biti propisan lamotrigin, uz razmatranje hirurških intervencija. [15]

Centralni neuropatski bol

Najčešća stanja su centralni bol nakon moždanog udara (*central post-stroke pain* – CPSP), nakon povrede kičmene moždine ili u sklopu multiple skleroze. Prva terapijska linija podrazumeva pregabalin, amitriptilin ili gabapentin. Tramadol spada u drugu terapijsku liniju, dok se opiodi mogu primeniti kao druga ili treća terapijska linija. Lamotrigin se može primeniti kod pacijenata sa lezijama kičmene moždine i neuropatskim bolom koji ne reaguje na prethodne terapijske modalitete. [13–16]

Neuropatski bol u sklopu maligniteta

Nivo A dokaza postoji za efikasnost gabapentina, nivo B za triciklične antidepresive i tramadol, dok se valproat pokazao kao neefikasan. [16]

Radikulopatija

Pregabalin, triciklični antidepresivi i opiodi, kao i njihova kombinacija, su ili blago efikasni ili neefikasni. [16]

Fantomski bol

Tramadol i morfin su pokazali efikasnost. [16]

Zaključak

Lečenje neuropatskog bola je izazovno i obično zahteva multidisciplinarni pristup, koji podrazumeva farmakološki i nefarmakološki pristup. Međutim, neuropatski bol i dalje predstavlja značajan problem, koji i dalje nema efikasna rešenja za svakog pojedinca. Stoga je veoma bitno dobro poznavanje patogeneze samog neuropatskog bola, kako bismo povezali teoriju i praksu i unapredili sveukupnu negu i lečenje osoba koje pate od neuropatskog bola.

Literatura

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976–1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. IASP Subcommittee on Taxonomy. Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP). Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
3. Hall, John E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed., W B Saunders, 2015;585–595.
4. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, Adams and Victor's Principles of Neurology. 12th ed. New York: McGraw Hill; 2021;134–154.
5. Felten, D. L., O'Banion, M. K., & Maida, M. S. Netter's atlas of neuroscience (4th ed.). Elsevier. 2022.
6. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of chronic pain: domains, methods, and mechanisms. *J. Pain* 2016;17(9 Suppl):T10–T20. doi:10.1016/j.jpain.2015.08.010.
7. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13(9):924–935. doi:10.1016/S1474-4422(14)70102-4.
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain* 2009;10(9):895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.
9. Stević Z, urednik. *Neuropatije: principi savremene dijagnostike i terapije*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju; 2016;261–279.
10. Truini A, Aleksavska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Eisenberg E, Enax-Krumova E, Davis KD, Di Stefano G, Finnerup NB, Garcia-Larrea L, Hanafi I, Haroutounian S, Karlsson P, Rakusa M, Rice ASC, Sachau J, Smith BH, Sommer C, Tölle T, Valls-Solé J, Veluchamy A. Joint European Academy of Neurology–European Pain Federation–Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur. J. Neurol*. 2023.
11. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 2003; 102(1–2), 1–8.
12. O'Smith BH, Torrence N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain*

2007;23:143–149.

13. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011;12:100–108.

14. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnie V, Truini A, Attal N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur. J. Neurol*. 2016;23(10):1489–1499.

15. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022;53–774.

16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–1123.

PRIKAZ SLUČAJA

Primena SEEG u prehirurškoj pripremi pacijentkinje sa nelezionom epilepsijom desnog temporalnog režnja – prikaz slučaja

Autori: Ivan Mihailović¹, Aleksa Pejović^{1,2}
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Stereoelektroencefalografija (SEEG) predstavlja metodu intrakranijalne EEG registracije osmišljenu od strane francuskih lekara, neurohirurga Žana Taleraka (*Jean Tallairach*) i neurofiziologa Žana Bankoa (*Jean Bancaud*) pedesetih godina prošlog veka. Zasnovana je na primeni intrakranijalnih elektroda implantiranih stereotaksičnim putem, koje omogućavaju multidimenzionalnu rekonstrukciju moždane aktivnosti. [1] Žan Talerak je kao mladić tokom Drugog svetskog rata učestvovao u mapiranju pariskih katakombi, što je omogućilo dejstvovanje francuskog Pokreta otpora protiv nemačkih okupatora. Kasnije, tokom svoje karijere, iskoristio je ovaj talenat za prostornu vizualizaciju komplikovanih sistema, uspostavivši specifičan koordinantni sistem za mapiranje anatomskih struktura mozga koji je postao osnov za standardizovanu implantaciju intracerebralnih elektroda. [2] Za razliku od skalp EEG-a, SEEG omogućava registraciju aktivnosti dubokih moždanih struktura i ima izvanrednu ulogu u definisanju margina resekcije kod pacijenata bez neuroimidžingom definisane strukturne lezije koji su kandidati za hirurško lečenje epilepsije. Na taj način po prvi put je postignuto precizno anatomsko defi-

nisanje epileptogene zone pre same hirurške intervencije.

Stereoelektroencefalografija danas je široko rasprostranjena dijagnostička metoda koja se koristi u prehirurškoj evaluaciji pacijenata u brojnim svetskim centrima za hirurško lečenje epilepsije, a, zahvaljujući tehnološkom razvoju i mogućnosti primene termokoagulacije putem registracionih elektroda, može imati i terapijsku primenu. [3] Pred vama je prikaz pacijentkinje kod koje je izvršena prva primena SEEG u Srbiji, čime je otvoreno novo poglavlje u istoriji srpske epileptologije.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja N.S. stara 41 godinu boluje od farmakorezistentne desne temporalne epilepsije od svoje 30. godine. Perinatalni period i rani psihomotorni razvoj bili su uredni. Završila je osnovnu i srednju saobraćajnu školu. Nije bilo zabeleženo postojanje predisponirajućih faktora za razvoj epilepsije. Izuzev epizodične migrene, negirano je postojanje drugih hroničnih komorbiditeta. Porodična anamneza je bez osobenosti. Dominantna ruka je desna. Radno je aktivna, udata je i ima jedno dete.

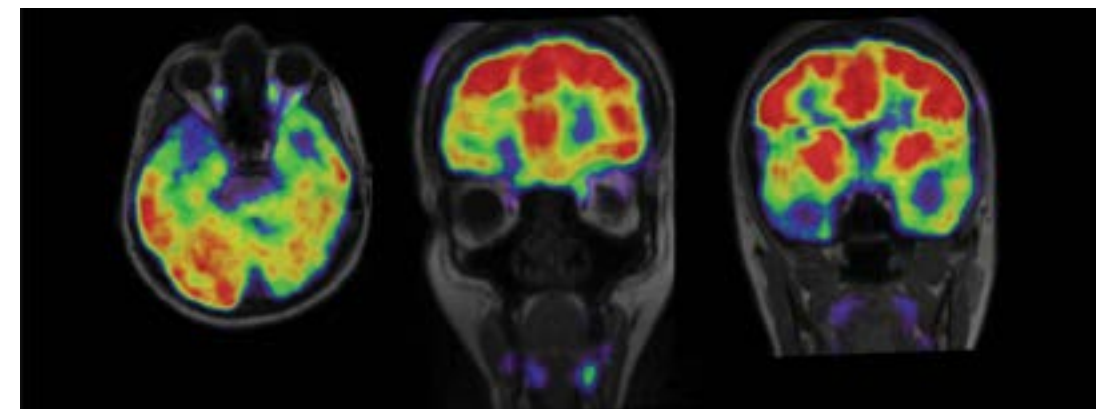
Prvi napad se javio u 30. godini života tokom spavanja i prema dostupnim anamnestičkim podacima semiološki najpre odgovara bilateralnom toničko-kloničkom napadu nepoznatog početka. Napad je potrajao nekoliko minuta i spontano se okončao, uz period produžene postiktalne konfuznosti. Bilateralni toničko-klonički napadi javili su se ukupno pet puta, poslednji put 2017. godine. Napadi su se potom javljali uglavnom tokom budnosti, u vidu psihičke aure (osećaj intenzivnog straha) i epigastrične aure koje je sledio razvoj automotornih napada (sa automatizmima obe, češće desne ruke, povremenim oroalimen-

tarnim automatizmima i u manjem broju napada distoničkom posturom leve ruke). Frekvencija napada je bila u proseku 5–8 puta mesečno. Nije bilo pojave epileptičkog statusa, niti je tokom napada dolazilo do povređivanja. Pokušano je sa primenom većeg broja antiepileptičkih lekova različitog mehanizma dejstva bez postizanja željenog terapijskog efekta (karbamazepin, topiramat, pregabalin, zonisamid, lamotrigin, valproat, levetiracetam), te je ispunjen kriterijum Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije za postojanje farmakorezistentne epilepsije. Pri primeni kombinacije karbamazepina, valproata i levetiracetama postignuto je smanjenje učestalosti napada na 3–4 puta mesečno, bezmogućnosti uspostavljanja potpune remisije. Pacijentkinji je u regionalnom zdravstvenom centru u više navrata urađen standardni EEG pregled, koji je ukazao na prisustvo interiktalnog epileptiformnog nalaza temporalno desno, dok su CT i MR pregledi endokranijuma opisani kao uredni.

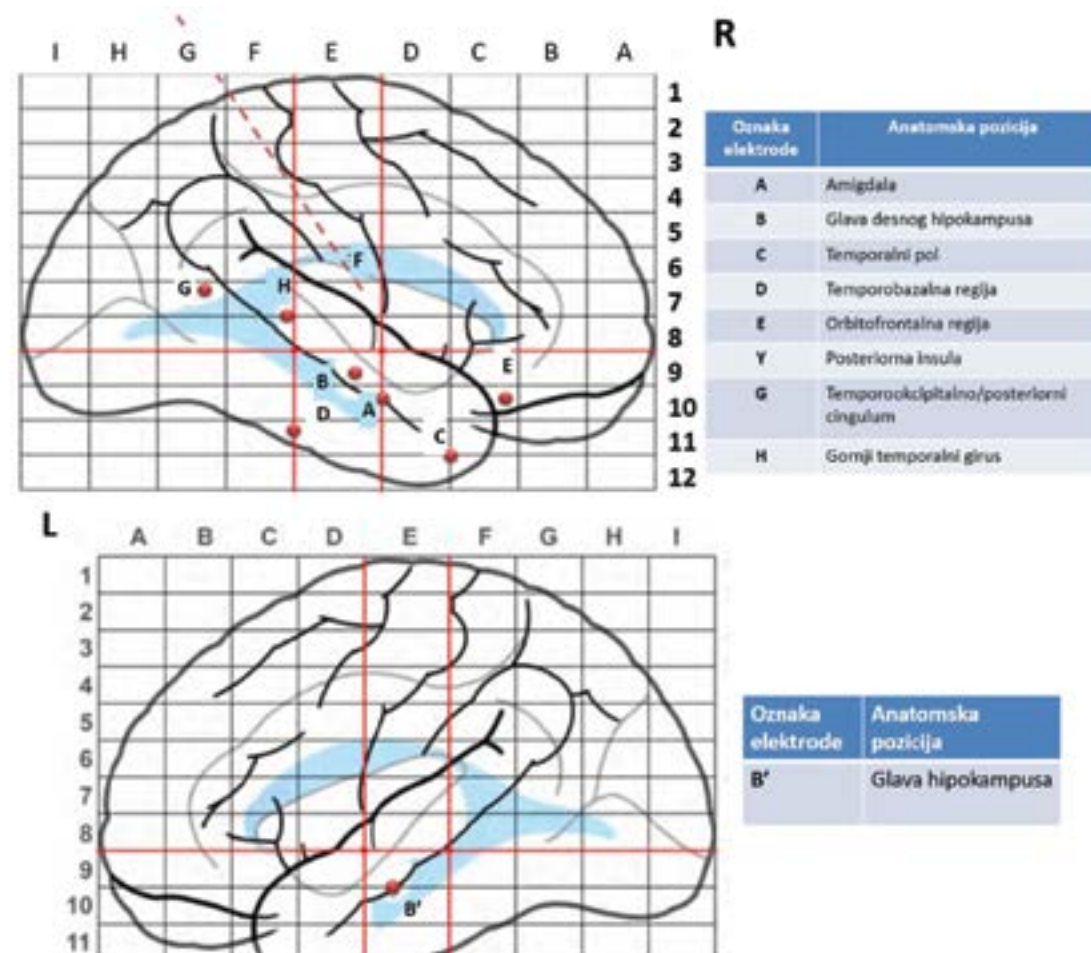
Kako bi se razmotrila mogućnost hirurškog lečenja intraktabilne epilepsije N.S. je 2022. godine prvi put bila hospitalizovana u Jedinici za dugotrajni video-EEG monitoring VI odeljenja Klinike za neurologiju UKCS. Nažalost, tokom ove hospitalizacije nije bila zabeležena pojava epileptičkih napada, dok je interiktalni epileptiformni nalaz pokazao jasnu desnu temporalnu lokalizaciju. Urađen je MR pregled po protokolu za temporalne epilepsije, koji je bio opisan kao uredan. Na osnovu anamnestičkih podataka o semiologiji napada i uočenom elektrofiziološkom nalazu postavljena je hipoteza da se kod pacientkinje radi o desnoj mezijalnoj temporalnoj epilepsiji, ali su nesigurnosti hipoteze doprinosili odsustvo direktnog uvida u semiologiju napada i uredan MR pregled mozga.

Usled održavanja visoke učestalosti napada sa značajnim nepovoljnim uticajem na kvalitet života, pacientkinja je ponovo hospitalizovana u januaru 2024. godine. Tokom neinvazivnog dugotrajnog video-EEG monitoringa uz redukciju doza antiepileptičkih lekova zabeleženo je 10 habitualnih napada, od kojih su tri sa početkom tokom spavanja, a preostali tokom budnosti. Napadi su bili sličnih semioloških karakteristika, sa početkom u vidu psihičke i ređe epigastrične aure i potom prisustvom automatizama dominantno desne, ređe leve ruke, uz u nekoliko napada zabeleženu distoničku posturu leve ruke i postiktalno brisanje nosa levom rukom. Nije bilo progresije napada u bilateralne toničko-kloničke. Periktalno, NPT (neuropsihološko testiranje) je ukazalo na amneziju za događaje tokom napada. EEG nalaz je bio konzistentan, sa interiktalnim nalazom u vidu šiljaka desno temporalno (uz jedan zabeležen šiljak levo temporalno) i sa iktalnim početkom u desnom temporalnom lobusu uz iktalnu ritmičnu delta aktivnost nad desnim frontotemporalnim odvodima. Ponovljena je magnetna rezonanca po protokolu za temporalne epilepsije, koja je pokazala uredan nalaz. Na PET/CT-u mozga opisan je izrazit hipometabolizam temporalno desno (polarno, anteromezijalno i lateralno u anteriornoj trećini lobusa), kao i obostrano u donjem frontalnom girusu, precentralno desno, u posteriornom delu gornjeg temporalnog girusa desno kao i u ponsu, što najpre odgovara artefaktima (Slika 1). Neuropsihološko testiranje je ukazalo na ispodprosečne intelektualne kapacitete, bez jasne lateralizacije neuropsihološkog deficita, sa suspektnom obostranom frontalnom disfunkcijom. Na osnovu dostupnih podataka zadržana je hipoteza o postojanju desne meziotemporalne epilepsije, ali je uzevši u obzir izvesne atipičnosti u prezentaciji bolesti (kasni po-

Slika 1 – Koregistracija PET i MR mozga pacientkinje N.S. sa izraženim hipometabolizmom u regiji desnog temporalnog režnja



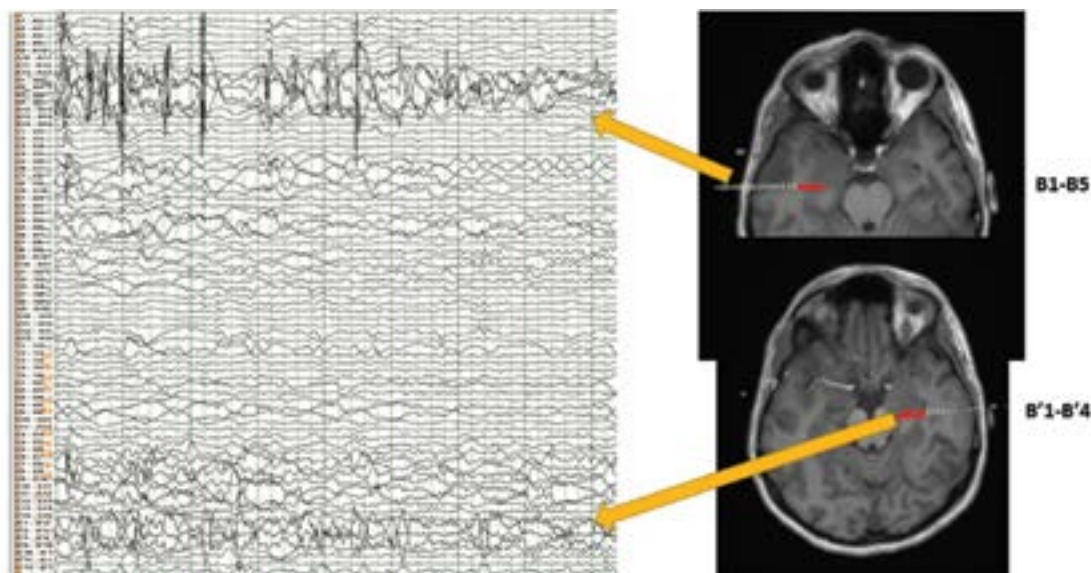
Slika 2 – Plan implantacije SEEG elektroda u desnu (R) i levu hemisferu (L)



Slika 3 – Kraniogram nakon implantacije SEEG elektroda



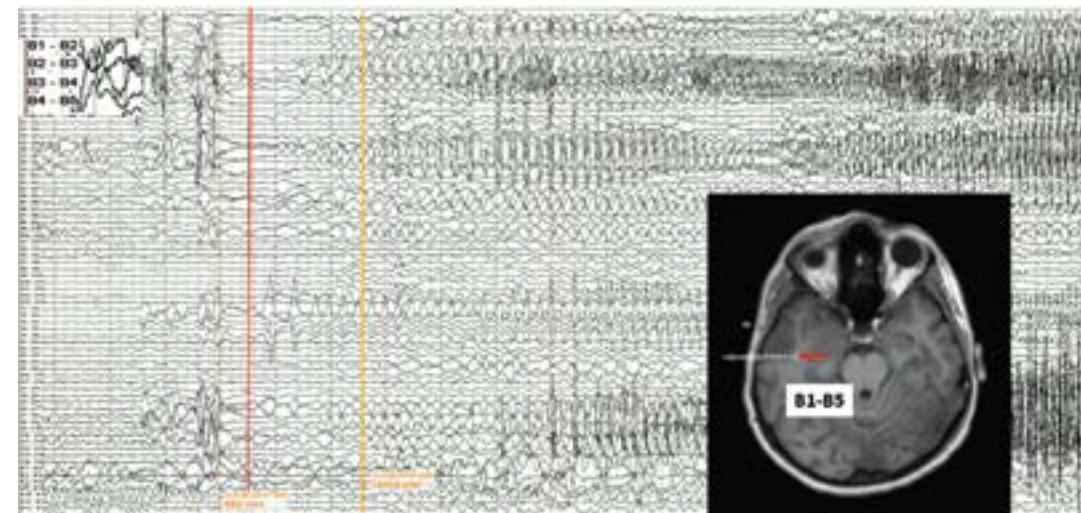
Slika 4 – Primer interiktalnog nalaza – repetitivni šiljci nad glavom desnog hipokampusa (elektroda B1-B5) i spora aktivnost nad levim hipokampusom (elektroda B'1-B'4)



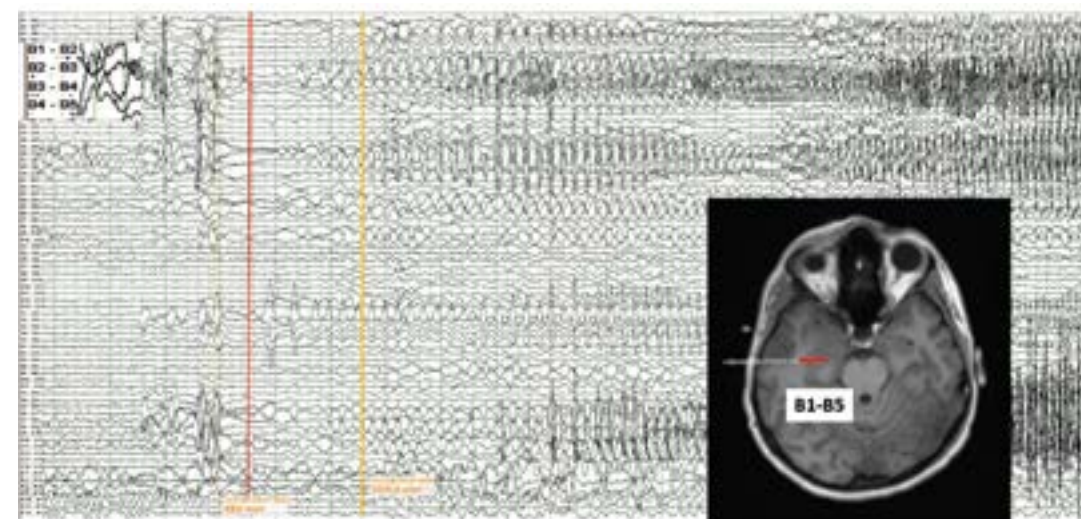
četak za hipokampalnu sklerozu, izostanak lezije na višestrukome neuroimidžingu, šira zona hipometabolizma na PET-u) nakon sagledavanja od strane multidisciplinarnog Konzilijuma za hirurško lečenje epilepsije doneta odluka o primeni SEEG i formiran je plan implantacije elektroda shodno elektrokliničkom i neurovizualizacionom nalazu (Slika 2).

Pacijentkinji je dana 30.09.2025. godine na Klinici za neurohirurgiju UKCS izvršena implantacija 9 SEEG elektroda (osam u desnu i jednu u levu hemisferu) (Slika 3). Pacijentkinja je potom prevedena na Kliniku za neurologiju UKCS, gde je sproveden dugotrajni video-SEEG monitoring tokom 168 časova. Interiktalna epileptiformna aktivnost uočena je dominantno u regiji desnog hipokam-

Slika 5 – SEEG zapis iktalne aktivnosti – početak napada u glavi desnog hipokampusa (elektroda B1-B5)



Slika 6 – Prikaz primene električne stimulacije putem elektrode implantirane u glavu desnog hipokampusa sa izazivanjem iktalne aktivnosti (stimulacija je obustavljena neposredno nakon pojave habitualne aure)



pusa (85%), uz ređu pojavu pojedinačnih šiljaka u regiji desne amigdale (6%) i desne temporopolarne (4%) i orbitorontalne regije (4%) i nekoliko pojedinačnih šiljaka u levom hipokampusu (primer interiktalne aktivnosti prikazan je na Slici 4). Zabeležena su dva spontana napada. Prvi napad je počeo pojavom automatizama desne ruke, uz sledstveni razvoj distoničke posture le-

ve ruke i postiktalno brisanje nosa levom rukom. Drugi napad je počeo periiktalnim pijenjem vode, uz razvoj pletore lica i regije dekoltea, potom sa toničkom elevacijom leve ruke i brzom progresijom u bilateralni toničko-klonički napad. Ovaj napad je bio prekinut primenom 5 mg midazolama intramuskularno. Iktalni SEEG u oba napada je ukazao na početak napada u regiji glave

desnog hipokampusa sa brzim širenjem na amigdalnu, temporalnu pol i orbitofrontalnu regiju desno, bez iktalne aktivnosti u insuli, posteriornim temporalnim elektrodama i kontralateralnom hipokampusu (Slika 5). Pri stimulaciji glave desnog hipokampusa putem SEEG elektrode B izazvana je pojava habitualne aure (osećaj intenzivnog straha i topline u gornjem delu stomaka i grudima) (Slika 6). Na osnovu opisanog elektrokliničkog korelata, potvrđena je hipoteza o prisustvu desne meiotemporalne epilepsije. Pacijentkinja je prezentovana Konzilijumu za hirurško lečenje epilepsije, nakon čega je doneta odluka o primeni desne prednje temporalne lobektomije. Pacijentkinja je u ovom trenutku u procesu pripreme za planiranu hiruršku intervenciju.

Zaključak

Dugotrajni video-SEEG monitoring pruža izuzetan doprinos u definisanju epileptogene zone i ima neprocenjiv značaj u prehirurškoj evaluaciji pacijenata sa fokalnom epilepsijom bez definisane strukturne lezije. Predstavili smo prvu sprovedenu SEEG implantaciju i video-SEEG monitoring u Republici Srbiji, koji je omogućio preciznu definiciju epileptogene zone kod pacijentkinje sa farmakorezistentnom epilepsijom desnog temporalnog režnja. Nadamo se da će ova procedura u narednom periodu postati sastavni i rutinski deo našeg dijagnostičko-terapijskog armamentarijuma u borbi za što bolje lečenje i negu pacijenata sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom.

Literatura

1. Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al. *New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. Neurochirurgie. 1974;20 (suppl. 1):1-240.*
2. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Georg Thieme Verlag; 1988; 25-42.*
3. Chauvel P, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J. *Presurgical intracranial investigations in epilepsy surgery. In: Levin KH, Chauvel P, eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol 161. Elsevier; 2019:45-71.*

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

Specifičnosti i novine u molekularno-genetičkoj dijagnostici retkih neurodegenerativnih oboljenja

Autori: Vanja Virić¹, Marija Branković²
¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
² Univerzitetna dečja klinika, Beograd

Uvod

Postavljanje genetičke dijagnoze za nedijagnostikovane, retke neurodegenerativne bolesti kroz varijante poznatih gena veza-nih za oboljenje i otkrivanje novih gena imaju veliki klinički značaj. Dok porodična istorija može biti od pomoći za uspostavljanje dijagnoze, negativna porodična istorija ne isključuje mogućnost postojanja genetičkog oboljenja, što ukazuje na važnost genetičkog testiranja čak i u sporadičnim slučajevima. Rana i precizna klinička dijagnoza retkih neurodegenerativnih bolesti je važna za sagledavanje prognoze i toka bolesti, ali i za usmeravanje genetičkih testiranja. U procesu genetičkog testiranja neophodno je izabrati metodu testiranja po meri bolesnika, odnosno onu kojom će se dobiti najbrži i najpouzdaniji rezultati.

Koje vrste genetičkih testova postoje?

Dijagnostički genetički testovi predstavljaju važan segment u postavljanju dijagnoze. Oni se mogu podeliti u dve velike grupe. Prvu grupu čine testovi za analizu hromozoma, kojima se detektuju promene koje uključuju prisustvo viška ili manjka čitave kopije hromozoma (trizomije ili monozomije), potom duplikacije i delecije većih delova hromozoma i hromozomske rearanžmane (translokacije). Druga grupa testova su testovi za analizu sekvence molekula

DNK kojima se detektuju varijante (jednonukleotidne varijante, mikrosatelitski ponovci, varijacije u broju kopija, kratke insercije i delecije), koje uzrokuju oboljenja ili povećavaju rizik za bolest.

Koje su indikacije za genetičko testiranje?

Pozitivna porodična anamneza je sigurno prva indikacija na koju pomislite. Klinički scenariji su tada raznovrsni – kada postoji više obolelih članova porodice sa istom bolešću, ukoliko se bolest pojavi u ranoj dobi (pre 50. godine života), nejasna ili atipična klinička slika koja ukazuje na mogući genetički uzrok, ponavljani spontani pobačaji ili neplodnost, pozitivan rezultat prenatalnog skrininga, ultrazvučno otkrivene fetalne anomalije, ranije dete sa hromozomskim ili genskim poremećajem, testiranje nosilaca ukoliko imaju člana porodice sa potvrđenom genskom promenom, skrining novorođenčadi u slučaju kada postoji dostupna specifična terapija, kada postoji terapija za određenu genetički uslovljenu bolest, utvrđivanje reakcije na određene lekove i drugo.

Kako vršimo izbor genetičkog testa?

U zavisnosti od vrste genetičke promene na koju sumnjamo (jednonukleotidne varijante, mikrosatelitski ponovci, varijacije u broju kopija, kratke insercije i delecije), primenjuju se odgovarajuće metode analize. Tako se za ispitivanje ekspanzija mikrosatelitskih ponovaka, koji su uzročnici brojnih oboljenja, najčešće koristi fragmentna analiza, polimerazna lančana reakcija započeta ponovcima (RP-PCR) i *Southern blot*, koji omogućava detekciju opsega veličina ekspanzija. [1] Kvantitativne metode poput polimerazne lančane reakcije u realnom vremenu (RT-PCR) našle su primenu u detekciji genskih duplikacija i delecija (npr. kod hereditarnih polineuropatija). [2] Pored toga, metodom višestrukog umnožavanja proba

zavisnog od ligacije (MLPA) omogućena je detekcija duplikacija i delecija čitavih egzona gena karakterističnih za npr. Parkinsonovu bolest, spinalnu mišićnu atrofiju ili distrofinopatije. [3] Kao metoda za ispitivanje prisustva promena u sekvenci gena, danas se široko primenjuje sekvenciranje DNK. U zavisnosti od kliničke slike bolesnika, primenjujemo ciljano sekvenciranje po Sangeru ukoliko postoji visoka sumnja na određenu promenu ili na određeni gen ili sekvenciranja nove generacije u slučaju nespecifične kliničke slike ili ukoliko je u tom trenutku takva metoda najadekvatnija.

Ukoliko nam je poznato da je u osnovi određene bolesti promena u jednom genu, kada se odlučujemo za analizu jedne varijante, a kada sekvenciramo čitav gen?

Za analizu određene varijante se odlučujemo kada nam je poznato da u većem procentu baš ta varijanta dovodi do nastanka bolesti. Na primer, poznato je da varijante c.1138G>A i c.1138G>C u genu *FGFR3* uzrokuju 99% slučajeva ahondroplazije. Takođe, varijante m.3460G>A, m.11778G>A i m.14484T>C u mitohondrijalnoj DNK su uočene kod približno 90% slučajeva Leberove hereditarne optičke neuropatije.

Što se tiče sekvenciranja jednog gena, odabir se vrši u slučaju kada znamo da su različite varijante u tom genu u osnovi date bolesti. Na primer, patogene i verovatno patogene varijante u genu *ATP7B* su poznat uzrok nastanka Wilsonove bolesti. Varijante u genu *TTR* su uzročnici hereditarne amiloidne transtiretinske polineuropatije i kardiomiopatije i rasute su u genu, te je i ovde potrebno sekvenciranje celog gena.

Šta podrazumeva sekvenciranje sledeće generacije?

Seqvenciranje proširenog panela gena je naročito korisno u situacijama kada je klinička prezentacija pacijenta atipična, multisistemska ili se ne može u potpunosti objasniti jednim kliničkim entitetom. U takvim slučajevima postoji povećana verovatnoća genetičke heterogenosti, pa analiza ograničena na jedan gen može dovesti do propuštanja relevantnih nalaza. Dodatno, ukoliko je suspektan gen od interesa obiman i sastavljen od većeg broja egzona, ciljana analiza postaje tehnički zahtevna i sklonija dijagnostičkim propustima. Iz tih razloga se u ovim kliničkim scenarijima preferira istovremena analiza većeg broja gena metodom sekvenciranja nove generacije (NGS), koja omogućava potpuniju i pouzdaniju genetičku evaluaciju. Postoje tri glavne strategije primene sekvenciranja nove generacije (NGS) za analizu DNK u humanoj genetici: 1) sekvenciranje odabranog seta/panela gena; 2) sekvenciranje celog egzoma (*whole exome sequencing* – WES); 3) sekvenciranje celog genoma (*whole genome sequencing* – WGS). [4] Poređenje metoda sekvenciranja dato je u Tabeli 1.

Šta su genski paneli i kada se odlučujemo za njih?

Seqvenciranje odabranog seta/panela gena omogućava ciljanu analizu grupe gena, najčešće povezanih sa određenim fenotipovima. Primer takvih panela su paneli za hereditarne ataksije i hereditarne spastične paraplegije. [5]

Koji pacijenti su kandidati za sekvenciranje celog genoma ili egzoma? Po čemu se oni razlikuju?

Seqvenciranje celog egzoma (WES) podrazumeva sekvenciranje skoro svih kodirajućih delova genoma sa graničnim intronskim sekvencama (više od 20000 gena). [6]

Tabela 1 – Poređenje metoda za sekvenciranje DNK u molekularno-genetičkoj dijagnostici

| Metod/pristup | Region od interesa | Pokrivenost gena od interesa | Tehnička zahtevnost | Detekcija VUS | Indikacije za korišćenje |
|---|---|--|--|--|--|
| Sekvenciranje jednog gena | Jedan gen | Odlična | Većinski dostupno, niska cena | Moguće | Kada se radi o određenoj, specifičnoj uzročnoj varijanti ili pojedinačnom genu od interesa; potvrda nalaza dobijenog metodom NGS, segregacione analize |
| Sekvenciranje odabranog seta/panela gena | Nekoliko gena do stotinak gena | Duboka pokrivenost kodirajućih regiona | Uglavnom dostupno većini dijagnostičkih laboratorija | Varijabilno (u zavisnosti od broja gena) | Genetička heterogenost |
| Sekvenciranje celog egzoma | Više od 20.000 gena | Različita pokrivenost gena koji kodiraju proteine | Neophodna veća ulaganja u opremu | Uglavnom se detektuju, često u kodirajućim regionima | Genetička, klinička heterogenost, atipične prezentacije bolesti |
| Sekvenciranje celog genoma | Ceo genom | Relativno uniformna pokrivenost celog genoma | Neophodna velika ulaganja u opremu | Detektuju se i u kodirajućim i u nekodirajućim regionima | Genetička, klinička heterogenost, atipične prezentacije bolesti, kada se sumnja da su uzročne varijante u nekodirajućim regionima ili kada su mogući veći strukturni rearanžmani |
| Sekvenciranje dugih fragmenata | Ciljani paneli, ceo genom ili ceo egzom | Odlična pokrivenost regiona od interesa u kontinuitetu, bez gubitka signala u GC bogatim regionima | Tehnički vrlo zahtevna metoda | Smanjuje broj VUS varijanti, ali ih i dalje detektuje | Kod bolesti ponovaka, velikih strukturnih varijanti, u detekciji mitohondrijskih bolesti, kod negativnog nalaza WGS i WES <i>short-read</i> metodom. |

WES se najčešće primenjuje kada se sumnja na genetički heterogena oboljenja, kao što su mentalni i neurorazvojni poremećaji, epilepsija, mišićne distrofije, ataksije, polineuropatije, gluvoća. Do 85% uzročnih varijanti kod monogenih bolesti detektuje se u okviru kodirajućih sekvenci genoma.

[7] Glavna mana WES je nedovoljna pokrivenost određenih regiona usled prisustva ponovljenih sekvenci ili bogatog GC sadržaja gde se, kao posledica tehničkih ograničenja ove metode, mogu propustiti uzročne varijante. [8]

Sekvenciranje celog genoma (WGS) podrazumeva sekvenciranje svih delova genoma (~90%). [6] Prednost ovog pristupa je to da se ovom metodom dobijaju informacije ne samo o regionima gena koji kodiraju proteine i njihovim okolnim sekvencama, već i o varijantama u intronskim i drugim nekodirajućim regionima. WGS se najčešće koristi u rutinskoj dijagnostici nakon dobijanja negativnih rezultata sekvenciranja čitavog egzoma. Pokazana je korisnost ove metode kod bolesnika sa nedijagnostikovanom genetičkom osnovom bolesti nakon WES, gde studije prijavljuju postignut različit prinos, ali se on najčešće kreće oko 15%, čak i do 20%, što se smatra vrlo visokim prinosom. [9]

Šta je to treća generacija sekvenciranja?

Druga, nova generacija sekvenciranja (NGS) je unela revoluciju u analizu DNK sekvence i za sada je najkorišćenija i najšire zastupljena metoda. Međutim, ona proizvodi kratke sekvence i na taj način je onemogućena analiza velikih duplikacija i delecija i ekspanzije ponovaka. Zato se razvila i treća generacija sekvenciranja koja očitava znatno dužu sekvencu DNK, čime je omogućeno detektovanje gotovo svih genskih varijanti. To je očitavanje dugih ponovaka (*long-read sequencing*). Ako zamislite ljudski genom kao roman od 500 stranica, onda biste primenom starijih metoda, poput očitavanja kratkih ponovaka, pokušali da sastavite čitav narativ primenom fragmentiranih rečenica, bez konteksta. Nasuprot tome, primenom metode čitanja dugih ponovaka, sada biste imali čitave pasuse romana, kojima biste sa većom verovatnoćom mogli da tačnim redosledom rekonstruirate narativ – naravno, i tada ne u 100% slučajeva. Primenom usavršavanja testova treće generacije sekvenciranja, prateći prethodnu analogiju, povećava se verovatnoća da su navedeni pasusi i gramatički i pravopisno tačni.

Od 2021. godine postoji mogućnost da se o trošku Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) testiraju pacijenti metodom nove generacije sekvenciranja. Na koji način se to sprovodi?

Na Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI) Univerziteta u Beogradu omogućeno je da se uz uput i konzilijarno mišljenje tri lekara specijalista o trošku RFZO uradi sekvenciranje celog egzoma i panela „klinički egzom“ (CES) za probanda kao i u trio formi (kada se sekvenciraju i roditelji). Zahtevi za navedene analize se upućuju iz pet referentnih centara za retke bolesti koje je odredilo Ministarstvo zdravlja RS. Sekvenciranje kliničkog egzoma (*clinical exome sequencing* – CES) analizira unapred odabranu listu gena za koje se zna da su povezani sa određenim bolestima, za razliku od već spomenutog WES-a koji sekvencira sve regione koji kodiraju proteine (ceo egzom). CES je fokusiraniji i isplativiji, ali nije bez svojih ograničenja.

Da li treba testirati članove porodice ako detektujemo uzročnu varijantu?

Ciljano testiranje roditelja ima veliki značaj. Tim postupkom možemo utvrditi da li je detektovana varijanta kod probanda nastala *de novo* ili je nasleđena od roditelja, što nam dosta govori i o prirodi same varijante. Ukoliko je varijanta nastala *de novo*, a roditelji ne ispoljavaju simptome bolesti ili ukoliko jedan od roditelja ima iste ili slične simptome kao dete a takođe i istu varijantu, takav rezultat ide u prilog patogenosti date varijante. Ovaj postupak se naziva segregaciona analiza. Takođe, može se utvrditi da li su detektovane varijante kod probanda u *in trans* poziciji (nalaze se na dva različita alela) ili u *in cis* poziciji (kada se nalaze na istom alelu). Segregacione analize roditelja su značajne i zbog planiranja budućeg potomstva, kada se roditeljima može dati genetički savet u vezi prenatalnog testiranja.

Testiranje rodbine probanda ima uvek smisla ako oni takođe ispoljavaju simptome. U situacijama kada bi asimptomatski članovi porodice imali jasni benefit, poput mogućnosti lečenja u presimptomatskoj/prodromalnoj fazi, takođe je smisleno testirati ih. Kada je pak penetrantnost mutacije izrazito velika, a prognoza bolesti izvesno infastna, tada testiranje članova porodice postaje izazov medicinske etike i danas je predmet intenzivnih debata u stručnoj javnosti. Međutim, kako smo svedoci rapidnog razvoja inovativnih terapija, javlja se potreba za razvojem lokalnih genetskih savetovališta koja bi, u odsustvu jasnih preporuka, odlučivali zavisno od dve komponente – želje pacijenta/podrođice, kao i na osnovu karakteristika kliničko-genetičke korelacije.

U nekim slučajevima rezultat sekvenciranja je nejasan, često vidimo da je detektovana varijanta nejasnog značaja. Kako to tumačimo?

Za interpretaciju dobijenih podataka koriste se vodiči odnosno preporuke za interpretaciju i klasifikaciju varijanti, kako bi se utvrdio patološki značaj detektovane genske varijante. Najčešće se koriste preporuke publikovane u saradnji između Američkog koledža za medicinsku genetiku i Asocijacije za molekularnu patologiju (ACMG/AMP). Na osnovu dostupnih podataka o detektovanoj varijanti i prema preporukama ACMG/AMP, varijante u sekvenci se klasifikuju u pet kategorija: 1) patogene, 2) verovatno patogene, 3) varijante nejasnog značaja (*variants of uncertain significance* – VUS), 4) verovatno benigne i 5) benigne. [9] Asocijacija za kliničku genomsku nauku (*Association for Clinical Genomic Science* – ACGS) je dala uvid u potpuniju i precizniju klasifikaciju varijanti, ažurirajući preporuke ACMG. Kategorije su ostale identične, ali su navedeni precizni kriterijumi za navedene

kategorije, zbog čega se danas široko primenjuje i dostupna je primenom softvera koji olakšava interpretaciju. [11]

Težini interpretacije i klasifikacije varijanti doprinose upravo VUS varijante za koje ne postoji dovoljno dokaza kako bi se svrstale u patološke ili u benigne. U slučaju kada su dostupni članovi porodice obolelog za analizu (gorepomenuta segregaciona analiza) ili čak ako postoje uslovi za funkcionalne studije, značaj VUS varijanti se može razjasniti. Funkcionalne studije predstavljaju sledeći korak u procesu tumačenja VUS. Njihov cilj je da utvrde koje su funkcije genskih produkata (RNK i proteina), odnosno koje su reperkusije detektovane varijante na dalju funkciju RNK i proteina u zahvaćenoj ćeliji tj. genotip-fenotip korelacija. [12]

Da li negativni genetički nalaz znači da pacijent 100% nema genetički uzrok bolesti na koju sumnjamo?

Negativan genetički nalaz ne znači da genetički uzrok bolesti ne postoji, čak i kada se primenjuje sveobuhvatna metoda kao što je sekvenciranje čitavog genoma. Varijante nekada mogu biti locirane u regionima koji su nedostupni za analizu (regioni bogati GC sastavom, ponovljenim sekvencama, postojanje pseudogena, duboke intronske pozicije, nekodirajući region koji su slabo pokriveni u toku sekvenciranja itd). Primer gena sa slabom pokrivenošću su: *SDHA*, *CYP27A1*, *MUC1*, *IKBKG*, *GBA*, kada je neophodno uraditi sekvenciranje po Sangeru sa specifično dizajniranim prajmerima da bi se detektovale varijante u njima.

Osim za postavljanje dijagnoze, svedoci smo potrebe i za genetičkim testiranjem u sklopu lečenja pacijenata. Koji je značaj genetičke analize u tim situacijama?

Postoje određene bolesti kod kojih se specifična terapija može propisati samo uz prisustvo uzročne genske varijante. Takvi primeri su spinalna mišićna atrofija, gde terapije poput onasemnogen abeparvoveka, nusinersena ili risdiplama zahtevaju dokazanu varijantu u genu *SMN1* i broj kopija gena *SMN2* [13]; terapija Pompeove bolesti enzimskom supstitucijom indikovana je nakon genske potvrde varijante u genu *GAA* [14]; takođe, terapija miglustatom za lečenje Niman-Pikove bolesti tipa C dobija se nakon potvrde varijanata u genima *NPC1/NPC2* [15].

Da li ima smisla automatski ponavljati analizu NGS testa i u kojim situacijama je to opravdano?

Uglavnom ne, jer je sekvenca DNK nepromenljiva. Međutim, u određenim slučajevima se može dobiti lažno pozitivan ili lažno negativan nalaz, zbog loše pokrivenosti sekvenciranog gena ili dela gena, ili usled zamene uzoraka. Kada se posumnja na takve situacije, opravdano je ponoviti genetički test.

Zaključak

Pokušali smo da odgovorimo na neka od najčešćih pitanja koje dobijamo od kolega vezanih za genetičke metode i testove sa ciljem da olakšamo svakodnevni rad, pre svega način odabira testa i, što je kliničarima svakako najvažnije, tumačenja rezultata i razumevanja ograničenja genetičkog testa. Sa napretkom tehnologije dolazi i do rapidnog razvoja metoda laboratorijskih i kliničkih grana, te i genetike, u kojoj se one sustiču, pružajući odgovore na mnoga pitanja, ali preispitujući dosadašnje dogme u ovoj nauci otvaraju još mnoga nova. Medi-

cina je milenijumima timska disciplina a samo zajedničkom saradnjom možemo postići tačnu dijagnozu i adekvatan tretman.

Literatura

1. Petronis A, Heng HH, Tatuch Y, et al. Direct detection of expanded trinucleotide repeats using PCR and DNA hybridization techniques. *Am. J. Med. Genet.* 1996;67(1):85–91.
2. Ivanovic V, Brankovic M, Bjelica B, et al. Yield of the PMP22 deletion analysis in patients with compression neuropathies. *J. Neurol.* 2020 Dec;267(12):3617–3623.
3. Jankovic MZ, Dobricic V, Kresojevic N, et al. Identification of mutations in the *PARK2* gene in Serbian patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2018; 393:27–30.
4. Foo JN, Liu JJ, Tan EK. Whole-genome and whole-exome sequencing in neurological diseases. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8(9):508–517.
5. Perić S, Marković V, Candayan A, et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity of Adult Patients with Hereditary Spastic Paraplegia from Serbia. *Cells.* 2022 Sep 8;11(18):2804.
6. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018; 3:16. Published 2018 Jul 9.
7. Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012;20(5):490–497.
8. Biasecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(25):2418–2425.
9. Bergant G, Maver A, Peterlin B. Whole-Genome Sequencing in Diagnostics of Selected Slovenian Undiagnosed Patients with Rare Disorders. *Life (Basel).* 2021;11(3):205. Published 2021 Mar 5.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015;17(5):405–424.
11. Ellard S, Baple E, Callaway A, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. Published by the Association for Clinical Genomic Science (ACGS).
12. Rodenburg RJ. The functional genomics laboratory: functional validation of genetic variants. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018;41(3):297–307.
13. Brkušanin M, Garai N, Karanović J, et al. Our Journey from Individual Efforts to Nationwide Support: Implementing Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Serbia. *Int. J. Neonatal. Screen.* 2024 Aug 15;10(3):57.
14. Sekulic A, Viric V, Todorovic T, et al. Screening for Pompe disease in Serbian patients with limb-girdle muscle weakness. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2025 Jul; 254:108950.
15. Freiherber C, Dahmani-Rabehi B, Brassier A, et al. Effects of miglustat therapy on neurological disorder and survival in early-infantile Niemann-Pick disease type C: a national French retrospective study. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2023;18(1):204. Published 2023 Jul 21.

DOKTORSKA DISERTACIJA

Povezanost polineuropatije sa neurološkim i funkcionalnim statusom osoba obolelih od Parkinsonove bolesti

Autor: Sanela Popović^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Sažetak

Parkinsonova bolest je progresivno neurodegenerativno oboljenje koje se klinički manifestuje motornim i nemotornim simptomima. Prethodne studije su pokazale značajnu učestalost polineuropatije kod osoba obolelih od Parkinsonove bolesti. Etiologija polineuropatije udružene sa Parkinsonovom bolešću je nejasna.

Cilj

Ispitati učestalost, klinički značaj i povezanost polineuropatije sa kliničkim karakteristikama i biohemijskim pokazateljima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Metode rada

Studija preseka koja je obuhvatila 100 pacijenata sa dijagnozom Parkinsonove bolesti, starosti 60–80 godina, praćenih na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2018. do 2023 godine. Dijagnoza polineuropatije potvrđena je elektroneurografijom, dok su klinički simptomi i znaci procenjeni skalama i upitnicima.

Rezultati

Polineuropatija je registrovana kod 71% ispitanika, češće kod muškaraca i starijih pacijenata (77% muškaraca naspram 64% žena). Dominirala je verovatna polineuropa-

tija kratkih vlakana (44%) u odnosu na polineuropatiju dugih vlakana (34%). Pacijenti sa verovatnom polineuropatijom kratkih vlakana imali su izraženije senzitivne simptome ($p < 0,05$). Polineuropatija je bila povezana sa višim motornim skorovima (UPDRS III: 32 ± 8 naspram 25 ± 7 ; $p < 0,01$) i višim stadijumom bolesti prema Henovoj i Jarovoj skali (Hoehn and Yahr Scale) ($2,62 \pm 0,6$ naspram $2,32 \pm 0,5$; $p < 0,05$), dok je funkcionalni status bio značajnije narušen kod pacijenata sa polineuropatijom dugih vlakana (UPDRS I+II: 36 ± 9 naspram 29 ± 8 ; $p < 0,05$). Nivoi vitamina B12, folata i homocisteina nisu pokazali značajnu povezanost sa prisustvom polineuropatije.

Zaključak

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću zabeležena je visoka učestalost polineuropatije, pri čemu je polineuropatija bila učestalija kod muškaraca sa pretežnim zahvatanjem kratkih vlakana. Nije utvrđena statistički značajna povezanost nivoa vitamina B12 i homocisteina sa prisustvom polineuropatije. Pacijenti sa polineuropatijom pokazivali su izraženije pogoršanje neurološkog i funkcionalnog statusa.

KLjučne reči: Parkinsonova bolest, polineuropatija, neurološki status, homocistein, vitamin B12.

Uvod

Parkinsonova bolest (PB) predstavlja značajan uzrok invaliditeta u starijoj populaciji, uz izražen trend porasta incidencije i mortaliteta. [1] Ipak, dostupni podaci iz literature ukazuju na značajne razlike u stopama incidencije, prevalencije i mortaliteta u zavisnosti od populacije i primenjene metodologije. [2, 3] Epidemiološki podaci iz poslednje tri decenije pokazuju da učestalost PB raste s godinama starosti i proporcionalno je povećana kod oba pola nakon 65. go-

dine života. Viša incidencija zabeležena je kod muškaraca, dok je izražen trend porasta kod oba pola prisutan u grupi pacijenata starijih od 80 godina. [4] Imajući u vidu globalni proces starenja populacije, predviđa se da će do 2040. godine broj osoba obolelih od PB premašiti 17 miliona. [5]

Parkinsonova bolest spada u sinukleinopatije, grupu neurodegenerativnih bolesti karakterisanih nakupljanjem α -sinukleina u neuronima i glijama ćelijama. Ovo nakupljanje dovodi do progresivne degeneracije nigrostrijarnih dopaminergičkih neurona, smanjenja nivoa dopamina i pojave kliničkih manifestacija bolesti. Važno je istaći da PB ne zahvata samo dopaminergički sistem, oštećeni su i nedopaminergički neurotransmiterski putevi. [6]

Savremena istraživanja, pored oštećenja centralnog nervnog sistema, ukazuju i na zahvatanje perifernog nervnog sistema kod osoba obolelih od PB. Shodno tome, PB se danas posmatra kao bolest sa širokim spektrom simptoma i difuznim zahvatanjem nervnog sistema. [7]

Polineuropatija (PNP) je često potcenjen komorbiditet kod PB, sa multifaktorijalnom etiopatogenezom, koja može da uključuje smanjenje nivoa vitamina B12, hiperhomocisteinemiju, sistemsku neurodegeneraciju i moguće toksične efekte levodope. Prisustvo α -sinukleina u perifernim nervnim vlaknima dodatno sugerise da PNP može biti posledica difuzne, sistemske neurodegeneracije. [8–11] Razumevanje ovih mehanizama je ključno za sveobuhvatnu procenu pacijenata sa PB.

Cilj

Cilj istraživanja je ispitivanje učestalosti, kliničkog značaja i povezanosti polineuropatije sa kliničkim karakteristikama i bio-

hemijskim pokazateljima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Metode rada

Studija preseka koja je obuhvatila 100 pacijenata sa postavljenom dijagnozom PB, starosti 60–80 godina, praćenih na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2018. do 2023. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora, a svi učesnici su potpisali informisani pristanak. Svi pacijenti su klinički pregledani i, na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog nalaza, podeljeni u dve grupe: sa i bez PNP. Dijagnoza PNP potvrđena je elektroneurografijom (ENG), što predstavlja objektivni kriterijum, pri čemu su pacijenti razvrstani u grupe sa ili bez PNP dugih vlakana. Na osnovu kliničkih kriterijuma i standardizovanih upitnika (*Pain Detect Test* i *DN4*), pacijenti su dodatno svrstani u podgrupu sa verovatnom PNP kratkih vlakana. Svi pacijenti su podvrgnuti laboratorijskim i drugim dijagnostičkim testovima, kako bi se isključili poznati uzroci polineuropatije, a ispitivanja su pokazala da kod ispitanika nije postojala druga jasno definisana etiologija PNP. Kod svih pacijenata uzeti su detaljna anamneza i kliničko-demografski podaci, procenjena težina PB standardizovanim skalama (*MDS-UPDRS*, *Hen i Jar*), laboratorijski testovi i parametri za procenu PNP. Svi pacijenti su bili na terapiji levodopom i u *on* fazi, dok primena druge terapije za lečenje PB nije bila isključujući kriterijum. Podaci su statistički obrađeni korišćenjem odgovarajućih testova u skladu sa tipom i distribucijom podataka. Statistički značajnom se smatrala vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

U ispitivanom uzorku PNP je registrovana kod 71% ispitanika, češće kod muškaraca (57,7%) i starijih pacijenata (prosečna sta-

rost $71,8 \pm 5,0$ godina). Najveći broj ispitanika sa PNP bio je u drugom i trećem stadijumu prema Henovoj i Jarovoj skali. Verovatna PNP kratkih vlakana češće je registrovana kod žena i pacijenata sa kraćim trajanjem i manjim dozama levodope, dok su PNP dugih vlakana imali ispitanici sa dužim lečenjem i višim dnevnim dozama.

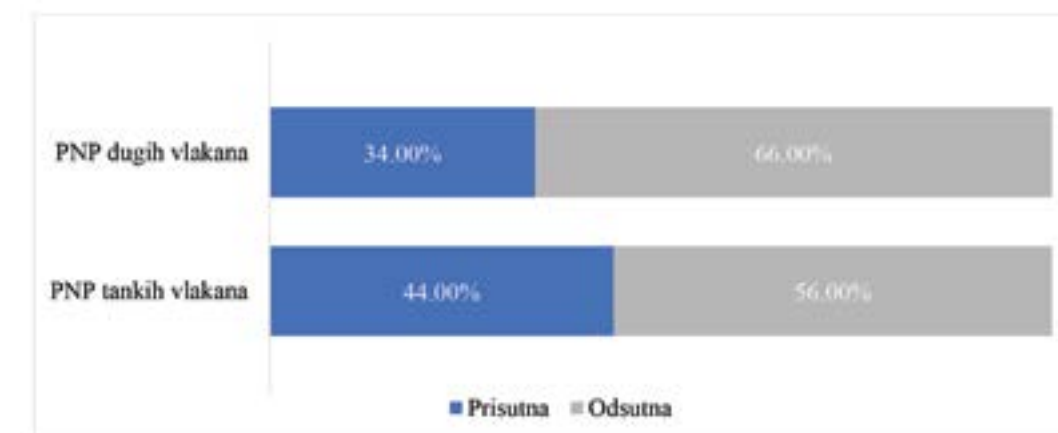
Prisustvo PNP bilo je udruženo sa višim motornim skorovima (*MDS-UPDRS III*) i višim stadijumom prema Henovoj i Jarovoj skali (Tabela 1).

Verovatna PNP kratkih vlakana zabeležena je kod 44%, a dugih vlakana kod 34% pacijenata (Grafikon 1).

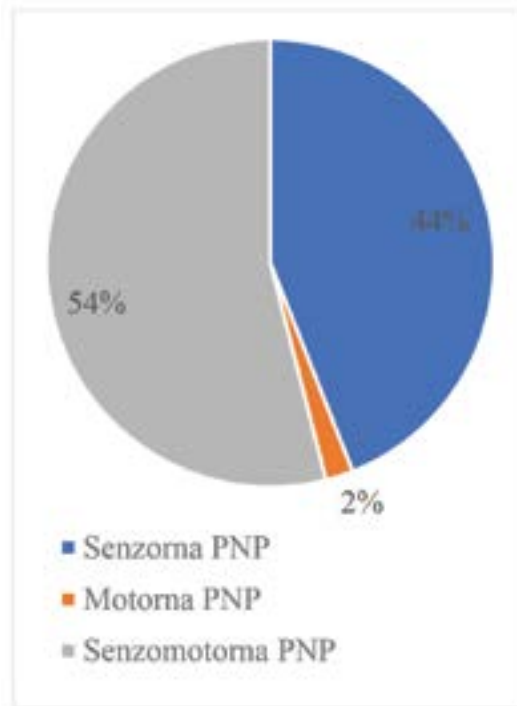
Tabela 1 – Deskriptivni statistički pokazatelji za poduzorke ispitanika u odnosu na prisustvo ili odsustvo PNP kao i u odnosu na tip PNP

| Kategorija terapije | | Sa PNP | Bez PNP | PNP tankih vlakana | PNP dugih vlakana |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Pol | Muški | 41 (57,7%) | 41 (57,7%) | 41 (57,7%) | 23 (67,7%) |
| | Ženski | 30 (42,3%) | 30 (42,3%) | 30 (42,3%) | 11 (32,4%) |
| Godine | | 71,77 (5,05) | 71,77 (5,05) | 71,77 (5,05) | 71,77 (5,05) |
| Henov i Jarov stadijum | Prvi | 4 (5,6%) | 4 (5,6%) | 4 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| | Drugi | 30 (42,3%) | 30 (42,3%) | 30 (42,3%) | 21 (61,8%) |
| | Treći | 33 (46,5%) | 33 (46,5%) | 33 (46,5%) | 13 (38,2%) |
| | Četvrti | 4 (5,6%) | 4 (5,6%) | 4 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| Levodopa (meseci) | Ukupno 40,37 (30,44) | 38,58 (28,58) | 38,58 (28,58) | 38,58 (28,58) | 51,76 (32,45) |
| Ukupna dnevna doza levodope | | 360,56 (160,56) | 360,56 (160,56) | 360,56 (160,56) | 404,41 (171,61) |
| MDS-UPDRS I | | 9,90 (5,4) | 9,90 (5,4) | 9,90 (5,4) | 9,29 (4,90) |
| MDS-UPDRS II | | 13,30 (6,46) | 13,30 (6,46) | 13,30 (6,46) | 13,97 (6,72) |
| MDS-UPDRS III | | 35,39 (12,68) | 35,39 (12,68) | 35,39 (12,68) | 33,62 (14,02) |
| MDS-UPDRS ukupan skor | | 58,68 (21,6) | 58,68 (21,6) | 58,68 (21,6) | 56,85 (22,64) |

Grafikon 1 – Odnos prisustva i odsustva PNP dugih i kratkih vlakana



Grafikon 2 – Učestalost različitih tipova PNP-a

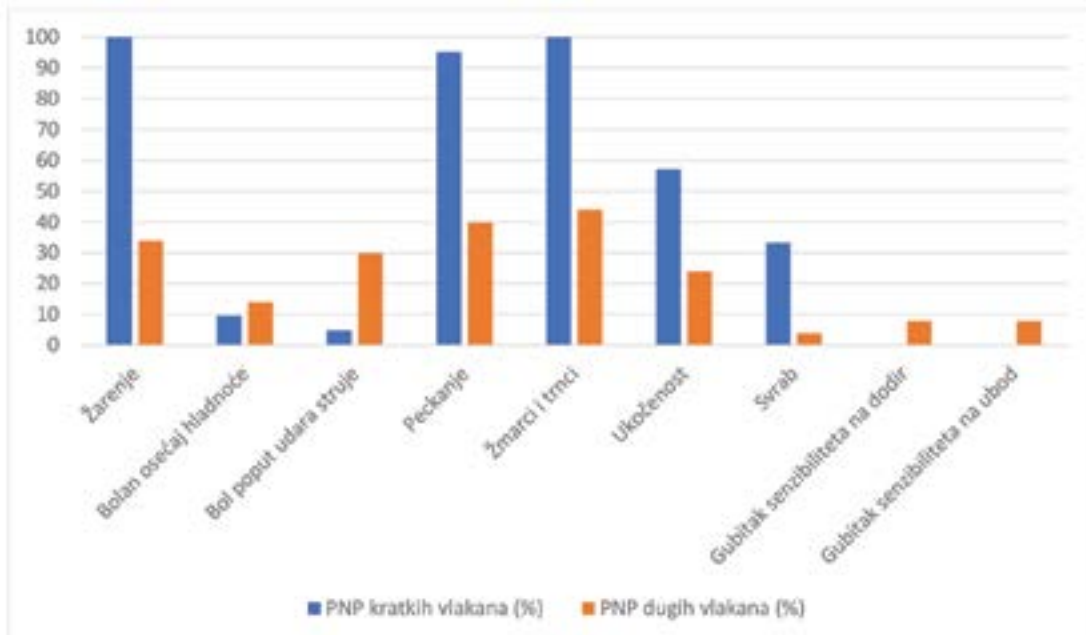


Najzastupljeniji tip polineuropatije u odnosu na EMNG bila je senzomotorna (54%), potom senzorna (44%), dok je motorna forma bila retka. Tip polineuropatije dugih vlakana u odnosu na EMNG zapis prikazan je u Grafikonu 2.

Senzitivni simptomi su bili izraženiji kod ispitanika sa verovatnom PNP kratkih vlakana (Grafikon 3).

Pacijenti sa verovatnom PNP kratkih vlakana imaju izraženiji neuropatski bol i češće senzorne simptome u poređenju sa PNP dugih vlakana, pri čemu neuropatski bol korelira sa pogoršanjem motornog funkcionisanja (Grafikon 4), dok motorni skorovi (MDS UPDRS, deo III) nadmašuju nemotorne i motorne aktivnosti MDS UPDRS, deo I i II (Tabela 2).

Grafikon 3 – Izraženost simptoma i znakova polineuropatije



Vrednosti na y-osi prikazuju procenat ispitanika unutar svake grupe kod kojih je simptom ili znak PNP-a izražen (%).

Grafikon 4 – Ukupan motorni skor (MDS-UPDRS III) kod pacijenata bez PNP i sa PNP kratkih/dugih vlakana

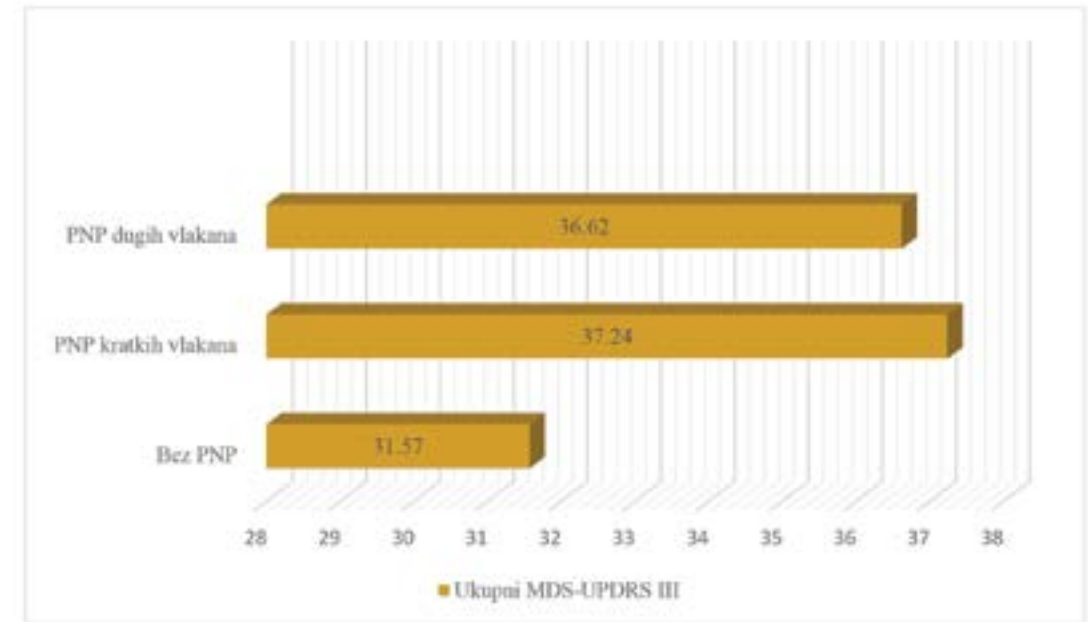


Tabela 2 – Korelacija između neuropatskog bola i ukupnih MDS-UPDRS skorova kod pacijenata sa PNP kratkih i dugih vlakana i bez PNP

| Grupa ispitanika | Neuropatski bol | MDS-UPDRS deo I | MDS-UPDRS deo II | MDS-UPDRS deo III |
|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| PNP dugih vlakana | 0,179 | 0,255 | 0,163 | 0,179 |
| PNP kratkih vlakana | 0,407 | 0,171 | 0,042 | 0,407* |
| Bez PNP | 0,090 | 0,080 | 0,050 | 0,090 |

Vrednosti predstavljaju koeficijente korelacije između prisustva/izraženosti neuropatske komponente bola i različitih kliničkih parametara.* p<0,01.

Tabela 3 – Povezanost između vrednosti/nivoa vitamina B12 u serumu, homocisteina i folne kiseline sa prisustvom polineuropatije kod osoba obolelih od Parkinsonove bolesti

| | | Klinički kriterijum za procenu PNP | | | Objektivni kriterijum za procenu PNP | | |
|----------------|----------|------------------------------------|----|------------------------------------|--------------------------------------|----|-------------------------------------|
| | | Ne | Da | χ^2 test | Ne | Da | χ^2 test |
| Folna kiselina | Normalna | 55 | 37 | $\chi^2 (2) = 5,11;$ $p = ,078$ | 48 | 44 | $\chi^2 (2) = 4,18;$ $p = ,124$ |
| | Povišena | 4 | 0 | | 0 | 4 | |
| | Snižena | 4 | 0 | | 2 | 2 | |
| Vitamin B12 | Normalan | 62 | 36 | $\chi^2 (1) = 0,48;$ $p = ,700$ | 49 | 49 | $\chi^2 (1) = 0,00;$ $p = 1,000$ |
| | Povišen | - | - | | - | - | |
| | Snižen | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Homocistein | Normalan | 34 | 25 | $\chi^2 (2) = 2,16;$ $p = ,340$ | 32 | 27 | $\chi^2 (2) = 2,32;$ $p = 0,313$ |
| | Povišen | 28 | 12 | | 17 | 23 | |
| | Snižen | 1 | 0 | | 1 | 0 | |

Analizirana je povezanost nivoa vitamina B12, homocisteina i folne kiseline u serumu sa prisustvom ili odsustvom PNP kod PB, primenom objektivnog (EMNG) i kliničkog kriterijuma. (Tabela 2). Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovih parametara između ispitanika sa i bez PNP.

Diskusija

U istraživanju je potvrđena značajna učestalost PNP kod osoba obolelih od PB, pri čemu je dominirala PNP kratkih vlakana (44 %) naspram PNP dugih vlakana (34 %). Dobijeni rezultati u skladu su sa dosadašnjim istraživanjima koja sugerišu da prevalencija PNP kod PB raste sa starošću i učestalija je kod muškog pola – verovatno usled kombinacije hormonskih, genetskih i socijalnih faktora. [5, 12–16] Dominantni klinički simptomi kod osoba obolelih od PB u našem istraživanju su pozitivni senzitivni simptomi, pri čemu su kod pacijenata sa PNP tankih vlakana bili izraženiji, što je u skladu sa podacima iz literature. [17] Mehanizam nastanka PNP kod PB nije u potpunosti razjašnjen. Povišen homocistein, snižen vitamin B12 i dugotrajna terapija levodopom mogu doprineti njenom razvoju. [18] Na osnovu dobijenih nalaza moguće je pretpostaviti da mehanizam razvoja PNP kod obolelih od PB, osim dejstva levodope i metaboličkih faktora, može uključivati i taloženje alfa-sinukleina u perifernim nervnim vlaknima. Ova hipoteza je u skladu sa istraživanjima koja ukazuju da se patološka agregacija alfa-sinukleina može javiti i u perifernom nervnom sistemu, što može doprineti pojavi senzorne i autonomne neuropatije kod ovih bolesnika. Prisustvo alfa-sinukleina u perifernim nervima ukazuje na kompleksan, multifaktorijalni mehanizam oštećenja. [11] Brojna istraživanja su analizirala povezanost između motor-nog ispitivanja (MDS-UPDRS III skora) i prisustva PNP kod pacijenata obolelih od

Parkinsonove bolesti, pri čemu su dobijeni rezultati neujednačeni. Dok pojedine studije ukazuju na više vrednosti MDS-UPDRS III skora kod pacijenata sa pridruženom PNP, druge nisu potvrdile postojanje značajne razlike u odnosu na pacijente bez PNP. [17, 19, 20] Ove razlike u nalazima mogu biti posledica različitih kriterijuma za dijagnostiku PNP, stadijuma bolesti, kao i starosne strukture ispitanika u analiziranim studijama.

Rezultati ukazuju da polineuropatija predstavlja često i klinički relevantno stanje kod PB, sa posebnim akcentom na oštećenje kratkih vlakana koje može doprineti složenosti senzornog profila bolesti. S obzirom na povezanost sa težim motornim ishodi-ma, preporučuje se sistematsko praćenje PNP kod bolesnika sa PB – posebno kod starijih pacijenata i kod onih sa izraženijim motornim simptomima, kako bi se pravovremeno prepoznale neurološke i funkcionalne komplikacije.

Ograničenja studije uključuju relativno mali uzorak, što može uticati na mogućnost generalizacije nalaza. Dodatno, dijagnoza PNP se delimično oslanjala na kliničke skale, što može dovesti do pod- ili precenjivanja učestalosti PNP, naročito u ranim fazama bolesti kod oštećenja kratkih vlakana. Dizajn studije ne omogućava procenu uzročno-posledične veze između dopaminergičke terapije, biohemijskih parametara i razvoja PNP. Ipak, upotreba standardnih kliničkih i laboratorijskih metoda omogućava direktnu primenu nalaza u svakodnevnoj kliničkoj praksi, iako je odsustvo naprednih tehnika (npr. neuroimidžinga, genetskih analiza) potencijalno ograničenje za dublje mehanističke zaključke.

Zaključak

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću zabeležena je visoka učestalost polineuropatije, pri čemu je polineuropatija bila učestalija kod muškaraca sa pretežnim zahvatanjem kratkih vlakana. Nije utvrđena statistički značajna povezanost nivoa vitamina B12 i homocisteina sa prisustvom polineuropatije. Pacijenti sa polineuropatijom pokazivali su izraženije pogoršanje neurološkog i funkcionalnog statusa.

S obzirom na dobijene rezultate, buduća istraživanja bi trebalo usmeriti na detaljniju analizu patofizioloških mehanizama, uključujući mogućnost biopsije perifernog nerva radi histopatološkog dokazivanja taloženja alfa-sinukleina, čime bi se mogla potvrditi povezanost između periferne alfa-sinukleinopatije i razvoja PNP kod bolesnika sa PB.

Literatura

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2017; 124: 901–905.
2. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1020–1028.
3. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 2008; 23: 2129–2170.
4. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front. Public. Heal.* 9. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2021.776847.
5. Loens S, Chorbadzhieva E, Kleimann A, et al. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017; 7: 1–8.
6. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell* 2019; 18: 1–23.
7. Ma C, Zhang W, Cao M. Role of the Peripheral Nervous System in PD Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 598457.
8. Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1391–1397.
9. Jost WH. Unwanted effects and interaction of intrajejunal levodopa/carbidopa administration. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2014; 13: 447–458.
10. Cossu G, Ceravolo R, Zibetti M, et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 27: 81–84.
11. Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: A window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014; 128: 99–109.
12. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Horm. Behav.* 2013; 63: 308–314.
13. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23: 501–509.
14. Wong KK, Müller MLTM, Kuwabara H, et al. Gender differences in nigrostriatal dopaminergic innervation are present at young-to-middle but not at older age in normal adults. *J. Clin. Neurosci* 2012; 19: 183–184.
15. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J. Neurol. Sci.* 2018; 388: 103–106.
16. Cardinez N, Lovblom LE, Orszag A, et al. Sex differences in neuropathy & neuropathic pain: A brief report from the Phase 2 Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *J. Diabetes Complications* 2019; 33: 107397.
17. Corrà MF, Vila-Chã N, Sardoeira A, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: prevalence and functional impact on gait and balance. *Brain* 2023; 146: 225–236.
18. Liu Y, Gou M, Guo X. Features of Plasma Homocysteine, Vitamin B12, and Folate in Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis. *J. Integr. Neurosci.* 2023. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.31083/jjin2205115.
19. Bakeberg MC, Jefferson A, Riley M, et al. Elevated Serum Homocysteine Levels Have Differential Gender-Specific Associations with Motor and Cognitive States in Parkinson's Disease. *Parkinsons. Dis.* 2019; 2019: 3124295.
20. Schindlbeck KA, Mehl A, Geffe S, et al. Somatosensory symptoms in unmedicated de novo patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2016; 123: 211–217.

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Oftalmoplegije – praktičan pristup

Autor: Sonja Rajić^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod

Termin *oftalmoplegija* označava prisustvo slabosti jednog ili više mišića pokretača očnih jabučica. Zahvaćenost samo ekstraokularnih mišića naziva se eksternom oftalmoplegijom. Ukoliko postoji slabost *m. sphincter pupillae* (iridoplegija) i *m. ciliaris* (cikloplegija), ovo nazivamo internom oftalmoplegijom. U kompletnoj oftalmoplegiji postoji potpuno odsustvo pokreta oka, midrijaza i paraliza akomodacije. [1]

Za glatko i sinhrono pokretanje očnih jabučica zaduženo je 6 pari očnih mišića, inervisanih od tri para kranijalnih nerava. Okulomotorni nerv (n III) inervira *m. rectus medialis*, *m. rectus superior*, *m. rectus inferior* i *m. obliquus inferior*, a nosi i parasimpatička vlakna za inervaciju pomenutih unutrašnjih mišića zaduženih za konstrikciju zenice i akomodaciju. Preostala dva nerva inervišu po jedan mišić – *n. trochlearis* (n IV) inervira *m. obliquus superior*, a *n. abducens* (n VI) *m. rectus lateralis*. Kontrola očnih pokreta je složen proces u koji je uključeno više struktura, počevši od supranuklearnih centara, preko jedara kranijalnih nerava, njihovih internuklearnih veza do samih nerava, neuromišićne spojnice i mišića kao efektornih organa. Dobro poznavanje anatomsko-funkcionalne osnove omogućava nam da identifikujemo potencijalnu lokalizaciju lezije, a nadalje dodatnim dijagnostičkim pretragama i etiologiju. U narednom delu teksta ćemo se kratko podsetiti ovih os-

nova, a biće predstavljeni najčešći uzroci oftalmoplegija u užem smislu.

Ispitivanje okularne pokretljivosti

Pre nego što pristupimo pregledu bolesnika sa oftalmoplegijom, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu o toku bolesti, redosledu i detaljima ispoljavanja simptoma, okolnostima koje su prethodile, te pridruženim tegobama. U fiziološkim okolnostima, vizuelne ose su paralelne, što omogućava jasno viđenje. Ukoliko se javi slabost nekog od ekstraokularnih mišića, vizuelne ose bivaju neusklađene te dolazi do pojave duplih slika, odnosno diplopija, koje su vodeća tegoba kod ovih bolesnika. Za diplopije se kaže da su binokularne ukoliko su prisutne kada bolesnik gleda sa oba oka. Monokularne diplopije, prisutne i pri pokrivanju jednog oka, uzrokovane su patološkim procesom u samom oku ili su neorganskog porekla. Pri inspekciji bolesnika posmatramo očne prereze – da li postoji ptoza kapka? Da li je ona delimična ili potpuna? Da li je jednostrana ili obostrana? U fiziološkim uslovima gornji kapak pokriva 1–2 mm gornjeg dela šarenice. Inspekcijom možemo uočiti i promene na samom kapku, na koži kapka i konjuktivi oka. Pri pregledu bulbusa prvo obraćamo pažnju na primarni položaj – da li postoji strabizam, odnosno odstupanje nekog bulbusa od osnovnog položaja? Da li je strabizam prisutan na jednom ili oba oka? Da li je konvergentan ili divergentan? Neparalitički strabizam dečijeg doba ima specifičan mehanizam nastanka, ne izaziva diplopije, te neće biti obrađen u daljem tekstu. Konjugovane pokrete bulbusa ispituujemo u više smerova pogleda (horizontalno, vertikalno i koso), pri čemu od bolesnika tražimo da referiše diplopije, ukoliko su prisutne. Diplopije mogu biti horizontalne i vertikalne, a slike se razdvajaju u smeru aktivacije slabih mišića. Slika koja je projektovana

najdalje od centra može se pripisati oku sa slabim mišićem. Važno je napomenuti da slabost mišića može biti vrlo blaga, kada će bolesnik prijavljivati diplopije, ali bez objektivno verifikovanog strabizma i poremećaja okularne pokretljivosti. Na kraju, integrativni deo pregleda čini i pregled zenice, reakcija zenice na svetlost i akomodaciju.

Anatomsko-fiziološke osnove Supranuklearna kontrola okularne pokretljivosti

Centar za horizontalni pogled u suprotnu stranu nalazi se u frontalnom lobusu u arei 8. Ovde se generišu brzi, voljni konjugovani pokreti, čija je svrha da fiksiraju nove objekte i slike kako bi ih doveli u tačku jasnog vida. Ovi brzi pokreti nazivaju se sakade. Poznato nam je da kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom i lezijom u frontalnom režnju nalazimo parezu pogleda u suprotnu stranu, pri čemu bulbusi deviraju u stranu lezije (zbog prevage zdravog frontalnog lobusa), te kažemo da „bolesnik gleda u žarište“.

Sakade se razlikuju od sporih, *glatkih pokreta praćenja* objekta u pokretu. Ovi pokreti praćenja generišu se u ispilateralnom parijetookcipitalnom korteksu i pod uticajem su vestibulocerebeluma. Vestibularni uticaji imaju veliki značaj u stabilizaciji jasne slike tokom pokreta glave i očiju. Svi putevi koji prenose informacije o sakadama, glatkom praćenju i vestibularnim pokretima u horizontalnoj ravni susreću se u tegmentumu ponsa, gde se nalazi centar za horizontalni pogled – parapontina retikularna formacija (PPRF). Vlakna iz PPRF projektuju se u ispilateralno jedro n VI i time generišu horizontalni pogled u tu stranu. Kako bi se ostvario konjugovan pokret očnih jabučica, deo vlakana iz ipsilateralnog jedra n VI projektuje se u kontralateralno jedro n III u mezencefalonu, putem medi-

jalnog longitudinalnog fascikulusa (MLF).

Vertikalni pogled, za razliku od horizontalnog pogleda, podleže bilateralnoj kontroli cereberalnog korteksa i gornjih delova moždanog stabla. Ključne strukture uključene u kontrolu vertikalnog pogleda nalaze se u pretektalnoj arei mezencefalona – rostralno intersticijalno jedro MLF (riMLF), intersticijalno jedro Kahala (*Cajal*) i posteriorna komisura. Preko MLF ove strukture dobijaju informacije i iz vestibularnih jedara u produženoj moždini. U lezijama posteriorne komisure mezencefalona dolazi do prekida komunikacije među ovim strukturama, što se manifestuje paralizom pogleda nagore, te paralizom konvergencije i akomodacije, a često i blagom midrijazom. Ovakva paraliza vertikalnog pogleda naziva se Parinaud (*Parinaud*) sindrom. [2]

Nuklearna i infranuklearna kontrola okularne pokretljivosti

Jedra okulomotornog nerva nalaze se u mezencefalonu, rostralno od Silvijeovog akvedukta u visini gornjih kolikula. Pored neurona koji inervišu *m. levator palpebrae*, *m. rectus superior*, *m. rectus inferior*, *m. obliquus inferior* i *m. rectus medialis* (od dorzalnog ka ventralnom), ovom nervu su pridružena i parasimpatička vlakna organizovana u Edinger Vestfalovom jedru. Vlakna nerva prelaze medijalni deo mezencefalona, gde se nalaze i druge strukture (*substantia nigra*, *nucleus ruber*, delovi kortikospinalnog trakta), te lezije u ovom delu mogu dati kliničku sliku nekoliko alternih sindroma. Po izlasku iz mezencefalona, vlakna nerva prolaze između *a. cerebelli superior* i *a. cerebri posterior*, a u ovom delu mogu biti komprimovana uz tentorijum usled hernijacije unikalnog dela temporalnog lobusa u stanjima povišenog intrakranijalnog pritiska. Nadalje, pre ulaska u kavernozi sinus, nerv prelazi terminalni deo *a. carotis*

interna (ACI), kod odvajanja *a. communicans posterior* (AcomP), čije aneurizmatско proširenje često oštećuje n III. Unutar kavernoznog sinusa, okulomotorni nerv deli svoj put sa drugim kranijalnim nervima – n IV, n VI, oftalmičkom i maksilarnom granom trigeminalnog nerva (n V1, n V2), kao i ACI, te patološki procesi unutar kavernoznog sinusa daju specifičnu kombinaciju kliničkih simptoma i znakova, kako ćemo kasnije videti.

Jedro trohlearnog nerva nalazi se u donjem mezencefalonu. Za razliku od ostalih kranijalnih nerava, vlakna ovog nerva izlaze sa dorzalne strane moždanog stabla i ukrštaju se. Na ovaj način jedro n IV inerviše kontralateralni *m. obliquus superior*. Trohlearni nerv prelazi dugačak put i zbog toga je naročito osetljiv na traume.

Jedro n VI nalazi se u donjem ponsu, gde ga okružuju vlakna sedmog kranijalnog nerva (*n. facialis* – n VII), zbog čega lezije ove lokalizacije produkuju ipsilateralno oštećenje abdukcije oka i facijalne muskulature. Po izlasku iz moždanog stabla pridružuje se n III i n IV, te zajedno ulaze u kavernozni sinus. Ova tri nerva, zajedno sa oftalmičkom granom n V, ulaze u orbitu kroz gornju orbitalnu fisuru. [2]

Periferni uzroci oftalmoplegija

Paraliza okulomotornog nerva manifestuje se kompletnom oftalmoplegijom, odnosno ptozom kapka, paralizom inervisanih mišića, pri čemu je bulbus deviran nadole i upolje (*down and out*), te irido i cikloplegijom. Najčešći uzroci oštećenja nerva su tumori, aneurizme arterija (dominatno AcomP) i transtentorijalna hernijacija temporalnog režnja. S obzirom da se parasimpatička vlakna nalaze na samoj površini nerva, spoljni pritisak na nerv će se pre svega manifestovati bezbolnom unutrašnjom

oftalmoplegijom, odnosno ipsilateralno proširenom zenicom. Za razliku od ovoga, dijabetes melitus (DM) dovodi do infarkta samog nerva, što se manifestuje bolnom eksternom oftalmoplegijom, dok je zenica u ovom slučaju pošteđena. Bol je obično izraženog stepena, lokalizovan u čeonom predelu i oko oka.

Paraliza trohlearnog nerva dovodi do diskretne devijacije bulbusa ka gore i pojave vertikalnih diplopija. Zbog slabosti *m. obliquus superior*, otežan je pokret bulbusa nadole, te se ovi bolesnici uglavnom žale na poteškoće pri čitanju i silasku niz stepenice. Da bi korigovali duple slike bolesnici naginju glavu ka suprotnom ramenu (*tilt*). Kao što je pomenuto, zbog svog dugog puta, trohlearni nerv je naročito osetljiv na traumu. Oftalmički herpes zoster može zahvatiti bilo koji bulbomotorni nerv, ali ima posebnu sklonost ka n IV. Drugi bitni procesi koji mogu dovesti do lezije ovog nerva su tumori, hidrocefalus, meningitisi, kao i procesi koji zahvataju kavernozni sinus i orbitu. I pored detaljnog ispitivanja, lezije ovog nerva u velikom broju slučajeva ostaju nerazjašnjene i shvaćene kao idiopatske.

Paraliza n. abducens dovodi do devijacije zahvaćenog bulbusa put medijalno, odnosno slabosti abdukcije bulbusa uz pojavu horizontalnih diplopija. Mikrovaskularna komplikacija DM najčešći je uzrok oštećenja ovog nerva, a praćena je bolom u spoljašnjem delu oka. Izolovane uni ili bilateralne pareze n VI praćene difuznom glavoboljom, mogu biti inicijalna manifestacija povišenog intrakranijalnog pritiska bilo kog uzroka. S obzirom da nerv prolazi blizu apeksa petrozne kosti zajedno sa n V, inflamatorni procesi u ovoj regiji dovode do facijalnog bola i paralize n VI (Gradenigov (*Gradenigo*) sindrom). Traume glave i frak-

ture baze lobanje su takođe česti uzroci oštećenja n VI. Kongenitalna bilateralna paraliza n VI i n VII poznata je kao *Mobius* sindrom. Kao i u slučaju trohlearnog nerva, izvestan broj paraliza n VI smatra se idiopatskim.

Miler-Fišerov sindrom (*Miller-Fisher syndrome* – MFS) predstavlja varijantu Gijen-Bareovog (*Guillain-Barré*) sindroma i karakteriše se kliničkom trijadom oftalmoplegije, ataksije i arefleksije. Od ove trijade, oftalmoplegija je najčešća inicijalna prezentacija bolesti, uglavnom je simetrična i bilateralna. U korejskoj studiji koja je obuhvatila 25 bolesnika sa MFS, svi su imali bilateralnu oftalmoplegiju sa slabošću abdukcije oka i posledičnim konvergentnim strabizmom, a u manjoj meri zahvaćenost i drugih ekstraokularnih mišića. [3] Ukoliko klinička slika nije jasna i postoji dvoumljenje, mogu se načiniti antigangliozidna antitela – AntiGQ1b, koja imaju 100% specifičnost i 88–100% senzitivnost u dijagnostici MFS. [4] Još jedna neuropatija u kojoj se sreće oftalmoplegija jeste CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy Ophthalmoplegia Monoclonal protein and Dysialosis antibodies*), koja spada u paraproteinemijske polineuropatije i karakteriše se pojavom ataksične, senzorne neuropatije, oftalmoplegijom, koja može i ne mora biti prisutna, paraproteinom IgM tipa uz prisustvo antigangliozidnih antitela na disialozil tip epitopa. [5]

Poremećaji neuromišićne transmisije nezaobilazna su grupa oboljenja na koju moramo misliti pri evaluaciji bolesnika sa oftalmoparezom. Među njima, najčešća je stečena autoimuna **mijastenija gravis (MG)**, organ-specifično autoimuno oboljenje koje se karakteriše zamorljivošću i fluktuirajućom slabošću poprečno prugaste muskulature. Zahvaćenost ekstraokularnih mišića je inicijalna manifestacija bolesti

kod tri četvrtine bolesnika, dok će 85% bolesnika razviti i generalizovanu slabost unutar dve godine. [6,7] Prvo bivaju zahvaćeni *m. levator palpebrae* (ptoza), *m. orbicularis oculi*, te različiti ekstraokularni mišići, a manifestacije mogu bili uni ili bilateralne. Važno je napomenuti da se u ovom oboljenju nikada ne javlja interna oftalmoplegija, tj. nema pupilarnih abnormalnosti, i to je ono što razlikuje MG od alternativnih dijagnoza sa sličnom kliničkom prezentacijom, poput botulizma. [8] Još jedna klinička karakteristika ove bolesti, za razliku od većine drugih oboljenja koja uzrokuju oftalmoplegije, jeste slabost mimične muskulature zadužene za otvaranje očnih kapaka (*m. orbicularis oculi*), te je ispitivanje snage mimične muskulature obavezan deo pregleda ovih bolesnika. [2] Što se tiče zahvaćenosti ekstraokularnih mišića, najčešće su zahvaćeni mišići zaduženi za vertikalno pokretanje očnih jabučica – *m. obliquus inferior* i *m. rectus superior*, a zatim mišići zaduženi za horizontalne pokrete (*m. rectus medialis* i *lateralis*). U kongenitalnim mijasteničnim sindromima pak, češće su zahvaćeni potonji. [9] Iako je slabost proksimalne muskulature dominantna u **Lambert-Itonom mijasteničnom sindromu** (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome* – LEMS), u oko polovine bolesnika može se javiti i blaga ptoza, dok se diplopije i slabost ekstraokularne muskulature prijavljuju sa različitim učestalošću, ali su i ove manifestacije blage, a diplopija je uglavnom prijavljivana bez verifikovane objektivne slabosti mišića. Ovaj sindrom karakterišu i pupilarne abnormalnosti, kao posledica autonomne disfunkcije, koja je sastavni deo kliničke slike LEMS. [10] Neki od kliničkih testova koje možemo koristiti za provokaciju okularne slabosti, prevashodno ptoze kapka, kod bolesnika sa MG dati su u Tabeli 1.

Tabela 1 – Klinički testovi u ispitivanju okularne MG

| | |
|---|--|
| Test zamaranja | Pogled ka gore u trajanju 45–60 sekundi, provocira ptozu kapaka |
| „Znak zave-se” – test ukrašene potencijacije (enhanced ptosis) | Pasivnim podizanjem kapka na oku sa izraženoj ptozom, provocira se pad kapka na suprotnom oku |
| Test sa kesicom leda (ice pack test) | Postavljanjem kesice leda na zatvoreno oko sa ptozom, nakon 2 minuta se opservira poboljšanje |
| Test odmaranja | Nakon odmaranja od 2 minuta sa zatvorenim očima, opservira se poboljšanje |
| Koganov trzaj kapka (Cogan's lid twitch) | Nakon gledanja nadole tokom 10–15 sekundi, te brzog vraćanja u primarni položaj, opservira se inicijalno podizanje kapka uz trzaj i zatim vraćanje u ptozu |

Miopatije, odnosno primarna oboljenja mišića, takođe mogu biti uzrok ptoze i oftalmoplegije. Ovde spadaju mitohondrijalne miopatije Kerns-Serov (*Kearns-Sayre*) sindrom i progresivna eksterna oftalmoplegija – PEO, okulofaringealna mišićna distrofija, miotonična distrofija (samo ptoza), kongenitalne miopatije poput miotubularne, nemalinske (samo ptoza), multiminikor bolesti, kao i hereditarne miopatije sa inkluzionim telima. **Progresivna eksterna oftalmoplegija** jedno je od najčešćih mitohondrijalnih oboljenja sa početkom u detinjstvu ili ranom odrasloj dobi. Prvo dolazi do postepenog, bilateralnog razvoja ptoze te oftalmoplegije koja je u razvijenoj kliničkoj slici potpuna. Unutrašnji mišići oka nisu zahvaćeni, te nema pupilarnih abnormalnosti. Zbog hroničnog toka bolesti, ne javljaju se diplopije, a ni strabizam nije

prominentan. [11,12] Takođe postoji slabost *m. orbicularis oculi*, kao i u pomenutoj MG i miotoničnoj distrofiji. Ova kombinacija slabosti mišića zaduženih za otvaranje i zatvaranje kapaka skoro je uvek miopatska! [2]

Tireoidna oftalmopatija je autoimuno oboljenje koje predstavlja najčešću formu hipertireoidizma. Informativnim procesom su zahvaćeni ekstraokularni mišići i orbitalno masno tkivo, a sama očna jabučica je pošteđena, te bi prikladniji termin bio tireoidna orbitopatija. [13] Bolest se razvija subakutno, tokom više dana i nedelja, a okularne manifestacije u početku mogu biti unilateralne, a u daljem toku postaju bilateralne. Kliničku sliku karakteriše pojava retrakcije gornjeg očnog kapka, što bolesnicima daje zureći izgled, zatim egzoftalmus, edem konjunktiva i konjunktivalna injekcija, te oftalmopazeza. U najvećoj meri je zahvaćen *m. rectus inferior*, a zatim *m. rectus medialis*, ali u samom toku bolesti praktično svi ekstraokularni mišići mogu biti zahvaćeni. Navedene znake može pratiti i blaži orbitalni bol, ali on nikada nije dominantan simptom. Kao posledica egzoftalmusa i retrakcije kapaka može se javiti suvoća i oštećenje rožnjače, dok se oštećenje vida javlja zbog otoka i infiltracije ekstraokularnih mišića, kao i venske staze, a ne usled inflamacije samog optičkog nerva. [14] Ni u ovoj bolesti ne nalazimo pupilarne abnormalnosti. Kortikosteoridna terapija predstavlja prvu terapijsku liniju u lečenju srednjih i teških formi tireoidne oftalmopatije. [13]

Centralni uzroci oftalmoplegija

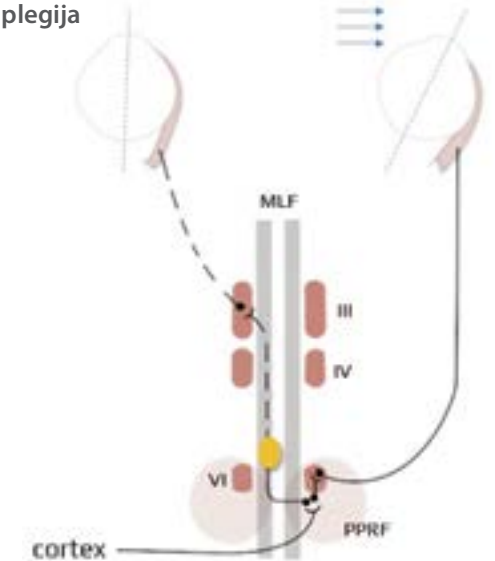
Kada govorimo o centralnim uzrocima oftalmoplegija, bilo da se radi o pojedinačnim ili kombinovanim lezijama nerava, diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze tumori, akutni moždani udari stablarne lokalizacije, traume, demijelinaciona, infek-

tivna oboljenja, kao i vaskularni uzroci poput već pomenutih aneurizmatičkih proširenja krvnih sudova. [2] U dijagnostici ovih stanja, u velikoj meri nam pomaže neuroimidžing i analiza cerebrospinalne tečnosti. Pored ovih pojedinačnih i kombinovanih lezija nerava, postoje i mešovite forme, gde je oftalmoplegija udružena sa poremećajem konjugovanog pogleda. Ovakve mešovite forme imaju izuzetan lokalizacioni značaj i uvek ukazuju na postojanje pontine ili mezencefalne lezije.

Internuklearna oftalmoplegija (INO) predstavlja stanje u kome pri oštećenju levog MLF dolazi do slabosti adukcije levog oka pri pogledu u desnu stranu uz nistagmus na suprotnom abdukovanom oku (Slika 1). Obrnuto važi za oštećenje desnog MLF – slabost adukcije desnog oka i nistagmus na levom, abdukovanom oku. S obzirom da MLF nosi i nervna vlakna iz vestibularnih jedara, zadužena za vertikalni pogled, nije retka pojava ni vertikalne devijacije jednog oka (devijacija skju (*skew*)). Glavni uzrok unilateralne INO su mali paramedijani pontini infarkti, zatim slede infarkti lateralne medule (prisutna devijacija skju), plakovi multiple skleroze i infiltrativni tumori moždanog stabla. Vodeći uzrok bilateralne INO su plakovi multiple skleroze, a zatim pontina mijelinoliza i infarkti ponsa, dok su drugi uzroci ređi. Kompleksniji poremećaj od INO jeste **sindrom jedan i po**, gde je pored MLF zahvaćena i PPRF, odnosno centar za horizontalni pogled u ponsu. U ovom sindromu postoji kompletna paraliza pogleda, a omogućen je jedino pokret abdukcije kontralateralnog oka. [15]

Vernikeova encefalopatija (*Wernicke Encephalopathy* – WE) je potencijalno životno ugrožavajući neurološki poremećaj uzrokovan nedostatkom B1 vitamina. Iako je hronični alkoholizam najčešći uzrok WE,

Slika 1 – Levostrana internuklearna oftalmoplegija



Preuzeto sa: <https://www.stroke-manual.com/internuclear-ophthalmoplegia-ino/>

i druga stanja i oboljenja dovode do deficita B1 vitamina, poput protraovanog povraćanja, malnutricije, malapsorbcije, hipomagnezijemije i drugih. Klasičnu kliničku trijadu čine konfuznost, ataksija i oftalmoplegija. Kompletna klinička slika ispoljava se u manje od trećine bolesnika. Oftalmoplegija jeste deo klasične trijade, ali se zapravo radi o čitavom spektru različitih poremećaja okularne pokretljivosti i vida. Najčešća i inicijalna manifestacija je horizontalni nistagmus u lateralnim pravcima pogleda, zatim bilateralna pareza n VI, ali i poremećaji konjugovanog pogleda, a opisana je i pojava internuklearne oftalmoplegije. Kod ovih bolesnika je verifikovan i vertikalni nistagmus sa brzoj komponentom nagore (*upbeat*), a u napredovanju bolesti dolazi do pojave nistagmusa sa brzoj komponentom nadole (*downbeat*), koji se održava. [16]

Poremećaji vertikalnog pogleda takođe imaju jasan lokalizacioni značaj i ukazuju na leziju u mezencefalonu. U pojedinim neu-

rodegenerativnim oboljenjima selektivno se javljaju paralize vertikalnog pogleda. Za progresivnu supranuklearnu paralizu (PSP) karakteristična je paraliza vertikalnog pogleda i to nadole, kojoj prethodi poremećaj sakada kao inicijalna manifestacija. U drugim oboljenjima se češće javlja paraliza pogleda nagore. Ovde još spadaju Parkinsonova bolest, Vipleova bolest, demencija Levijevih tela, kortikobazalna degeneracija, te tumori i infarkti mezencefaličke lokalizacije. [2]

Bolna oftalmoplegija

Bolne oftalmoplegije se izdvajaju kao bitna grupa urgentnih stanja u neurologiji i oftalmologiji. Manifestuju se periorbitalnim ili hemikranijalnim bolom uz pojavu ipsilateralne oftalmoplegije, te okulosimpatetičkom paralizom (Hornerov sindrom), gubitkom senzibiliteta u distribuciji prve dve grane trigeminalnog nerva i/ili pridruženim gubitkom vida. [17] U odnosu na kliničko ispoljavanje i zahvaćene anatomske strukture razlikujemo:

- **sindrom apeksa orbite**, gde su zahvaćeni nervi pokretači očnih jabučica (n III, n IV, n VI), n V1 i optički nerv (n II),
- **sindrom gornje orbitalne fisure**, gde su zahvaćene gorepomenute strukture sa izuzetkom optičkog nerva i
- **sindrom kavernoznog sinusa**, gde su zahvaćene sve strukture kao u sindromu apeksa orbite uz maksilarnu granu trigeminalnog nerva (n V2) i okulosimpatetička vlakna.

Iako klinička slika može jasno da nam ukaže na lokalizaciju lezije, etiološki uzroci su slični i dati su u Tabeli 2. [17,18] U najčešće uzroke spadaju traume, zatim infektivni i inflamatorni uzroci, te vaskularni uzroci poput karotidno kavernozone aneurizme, tromboze i fistule. Sva navedena stanja zahtevaju promptnu, pre svega neuroimidžing dijagnostiku.

Tabela 2 – Uzroci bolnih oftalmoplegija

Vaskularni

- Intrakavernozna aneurizma karotidne arterije
- Karotidno-kavernozna fistula
- Karotidno-kavernozna tromboza
- Karotidna disekcija
- Aneurizma posteriorne komunikantne arterije, posteriorne cerebralne arterije ili bazilarne arterije

Neoplastični

- Pituitarni adenom
- Kraniofaringeom
- Meningeom
- Primarni paraselarni tumori
- Hondrosarkom
- Metastatski tumori

Infektivni i inflamatorni

- Sarkoidoza
- Tolosa-Hantov sindrom
- Idiopatska orbitalna inflamacija (ranije pseudotumor orbite)
- Arteritis velikih ćelija (*giant cell arteritis*)
- Herpes zoster
- Bakterijske, mikobakterijske i fungalne infekcije

Drugo

- Trauma
- Rekurentna bolna oftalmoplegična neuropatija (ranije oftalmoplegična migrena)

Tolosa-Hantov (Tolosa-Hunt) sindrom je retko, unilateralno idiopatsko granulomatozno inflamatorno oboljenje koje zahvata kavernozi sinus, gornju orbitalnu fisuru ili, ređe, orbitu. Incidencija bolesti iznosi 1/1.000.000/godišnje. Pol, godine života i rasna pripadnost nemaju uticaj na prevalenciju ove bolesti. [19] Inicijalna manifestacija je unilateralni periobitalni bol, koji ređe može biti retroorbitalne, temporalne i frontalne lokalizacije. Kvalitet bola se opisuje kao „uporan” i „probadajući”. [17] Oftalmoplegija se razvija nakon više dana, pri čemu je najčešće zahvaćen okulomotorni

Tabela 3 – Dijagnostički kriterijumi za Tolosa-Hantov sindrom prema Internacionalnoj klasifikaciji glavobolja (*International Classification of Headache Disorders – ICHD-3*)

A. Unilateralna orbitalna ili periorbitalna glavobolja koja ispunjava kriterijum C

B. Oba sledeća:

1. Granulomatozna inflamacija kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure ili orbite, dokazana MRI ili biopsijom

2. Pareza jednog ili više ipsilateralnih n III, n IV i/ili n VI kranijalnih nerava

C. Dokaz o uzročnosti pokazan kroz oba sledeća:

1. Glavobolja je ipsilateralna u odnosu na granulomatoznu inflamaciju

2. Glavobolja prethodi oftalmoplegiji za ≤ 2 nedelje ili se javlja istovremeno

D. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom

Tabela 4 – Značajni diferencijalno dijagnostički pokazatelji u evaluaciji bolesnika sa najčešćim uzrocima oftalmoplegije

| Uzrok | Ptoza | Diplopije | Asim. | Bol | Fluktuacija | Zahvaćeno st zenica |
|--------------------------|-------|-----------|-------|-----|-------------|---------------------|
| Mozak | | | | | | |
| • PSP | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne |
| • INO | Ne | Da | Da | Ne | Ne | Ne |
| • WE | Retko | Da | Retko | Ne | Ne | Retko |
| • Tumori moždanog stabla | Da | Da | Da | Ne | Ne | Moguće |
| Nerv | | | | | | |
| • MFS | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Da |
| • THS | Da | Da | Da | Da | Ne | Da |
| • DMN | Retko | Da | Da | Da | Ne | Ne |
| Sinapsa | | | | | | |
| • SAMG | Da | Da | Da | Ne | Da | Ne |
| • LEMS | Da | Da | Da | Ne | Da | Ne |
| • Botulizam | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Da |
| Mišić | | | | | | |
| • PEO | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Ne |
| • TO | Ne | Da | Da | Da | Ne | Ne |
| • MD tip1 | Da* | Ne | Da | Ne | Ne | Ne |

PSP – progresivna supranuklearna paraliza; INO – internuklearna oftalmoplegija (multipla skleroza/ moždani udar); WE – Vernikeova encefalopatija; MFS – Miler-Fišerov sindrom; THS – Tolosa-Hantov sindrom; DMN – dijabetesna mononeuropatija; SAMG – stečena autoimuna mijastenija gravis; LEMS – Lambert-Itonov mijastenični sindrom; PEO – progresivna eksterna oftalmoplegija; TO – tireoidna orbitopatija; MD – miotonična distrofija; *samo ptoza, bez oftalmoplegije.

infektivnih i drugih inflamatornih oboljenja. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze Tolosa-Hantovog sindroma dati su u Tabeli 3. [20]

Na kraju, u Tabeli 4 sumirani su najčešći uzroci oftalmoplegija sa diferencijalno dijagnostičkim pokazateljima, koji nam mogu pomoći u praktičnoj, kliničkoj orijentaciji.

Zaključak

U evaluaciji bolesnika sa oftalmoplegijom bitno je uzeti detaljne anamnestičke podatke i sprovesti minuciozan klinički pregled. Uz dobro poznavanje neuroanatomije i patoanatomskih korelacija, u velikom broju slučajeva možemo pretpostaviti lokalizaciju lezije, te definisati primarno zahvaćene strukture – mozak, nerv, neuromišićna sinapsa ili mišić. Dodatnim dijagnostičkim pretragama dolazimo i do etiološke dijagnoze, što nam omogućava da pristupimo adekvatnom lečenju ovih bolesnika.

Literatura

1. Dietz E. Ophthalmoplegia: Definition and Clinical Diagnostic Techniques. *J. Binocul. Vis. Ocul Motil.* 2018;68(1):4–6.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11th ed. McGrawHill; 2019;273–302.
3. Ryu WY, Kim YH, Yoon BA, Park HT, Bae JS, Kim JK. Pattern of extraocular muscle involvements in Miller Fisher syndrome. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. 2019;15(3):308–12.
4. Van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur. J. Neurol.* 2023;30(12):3646–74.
5. Sarosiek S, Doughty CT, Castillo JJ. Monoclonal Gammopathy-Associated Neuropathy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2025;20(1).
6. Evoli A, Alboini PE, Iorio R, Damato V, Bartocioni E. Pattern of ocular involvement in myasthenia gravis with MuSK antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88(9):761–3.
7. Juel VC. Autoimmune Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2025;31:1270–302. Available from: <https://continuum.aan.com>
8. Wong S. Clinical signs in neuro-ophthalmology: Eye signs in myasthenia gravis. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2022;25(8):91–3.
9. Keene KR, Kan HE, van der Meeren S, Verbist BM, Tannemaat MR, Beenakker JWM, et al. Clinical and imaging clues to the diagnosis and follow-up of ptosis and ophthalmoparesis. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*. 2022;13(6):2820–34.
10. Young JD, Leavitt JA. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Ocular signs and symptoms. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2016;36(1):20–2.
11. Hirano M, Pitceathly RDS. Progressive external ophthalmoplegia. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2023;9–21.
12. Bau V, Zierz S. Update on chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus*. 2005;13(3):133–42.
13. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2025;600–14.
14. Parmar H, Ibrahim M. Extrathyroidal Manifestations of Thyroid Disease: Thyroid Ophthalmopathy. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2008;18(3):527–36.
15. Virgo JD, Plant GT. Internuclear ophthalmoplegia. *Pract. Neurol.* 2017;17(2):149–53.
16. Isen DR, Kline LB. Neuro-ophthalmic manifestations of wernicke encephalopathy. *Eye Brain*. 2020;12:49–60.
17. Gladstone JP, Dodick DW. Painful Ophthalmoplegia: Overview with a Focus on Tolosa-Hunt Syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.* 2004;8(4):321–9.
18. Yeh S, Foroozan R. Orbital apex syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(6):490–8.
19. Tolosa-Hunt Syndrome – StatPearls – NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2025 Oct 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459225/?report=reader>
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.



OGLAS

Maymedica d.o.o. – Moderna podrška zdravstvenom sistemu Srbije i regiona

Maymedica d.o.o. ima jasnu viziju, a to je unapređenje zdravstvene zaštite kroz distribuciju najkvalitetnije dijagnostičke opreme, medicinskih uređaja i potrošnog materijala. Iako mlada, kompanija je nastala kao rezultat dugogodišnjeg iskustva stručnjaka iz oblasti medicinske opreme, koji su pre osnivanja Maymedic-e više godina radili u međunarodnim sistemima i domaćim distributivnim kompanijama. Upravo to iskustvo omogućilo je da Maymedica već u prvim godinama poslovanja uspostavi stabilne kanale distribucije i saradnju sa vodećim zdravstvenim ustanovama.

Prvobitno usmerena na laboratorijsku dijagnostiku i transfuziju, kompanija je ubrzo proširila delatnost na ortopediju i traumatologiju, opštu hirurgiju, interventnu kardiologiju i kardiohirurgiju. Ovaj razvojni put pratio je i rast tima, od malog kolektiva posvećenih stručnjaka do organizacije koja danas raspolaže snagom potrebnom za rad na teritoriji čitave Srbije i regiona.

Maymedica obezbeđuje kompletnu marketinšku, prodajnu i postprodajnu podršku, uključujući obuke za pravilnu primenu i održavanje medicinske opreme. Stabilan lager i kontinuirano snabdevanje zdravstvenih centara, instituta, univerzitetskih kliničkih centara i domova zdravlja ostaju ključni stubovi poslovanja.

Kompanija danas uspešno zastupa renomirane svetske proizvođače:

- Beckman Coulter (SAD)
- Werfen (Španija)
- Johnson & Johnson (SAD)
- Livanova (SAD)
- Macopharma (Francuska)
- Synthes (SAD)
- Labsystems OY (Finska)
- Medtronic
- Meril (Indija)

U saradnji sa javnim i privatnim ustanovama – 52% tržišta čine državne institucije, a 48% privatne laboratorije i bolnice – Maymedica je izgradila mrežu od preko 200 aktivnih partnera širom Srbije.

Pored domaćeg tržišta, kompanija posluje i u regionu, posebno u Republici Srpskoj, Bosni i Hercegovini i Crnoj Gori, pružajući kompletne programe medicinske opreme i podrške. Klijentima je dostupna servisna podrška 24 časa sedam dana u nedelji, što je čini jednim od najpouzdanijih partnera u ovoj oblasti.

VNS Sentiva Generator — novi korak u lečenju farmakorezistentne epilepsije

Posebno mesto u portfoliju kompanije zauzima VNS Sentiva Generator, savremeni neurostimulator namenjen pacijentima sa farmakorezistentnom epilepsijom. Tokom prethodne dve godine, ovaj uređaj uspešno je ugrađen kod više od 30 pacijenata, uključujući i one kojima je bila potrebna zamena baterije.

Istraživanja pokazuju da čak 89% pacijenata postiže značajno poboljšanje kvaliteta života nakon ugradnje VNS generatora. Napadi postaju ređi, kraći i blaži, što predstavlja važan iskorak u tretmanu epilepsije i svakodnevnom funkcionisanju pacijenata i poboljšanju kvaliteta života.

Maymedica d.o.o. nastavlja da gradi svoju misiju — da kroz inovativna medicinska rešenja i pouzdanu podršku doprinese unapređenju zdravstvene zaštite i boljem kvalitetu života pacijenata u Srbiji i regionu.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa XIII Škole mladih neurologa Srbije

U organizaciji Društva mladih neurologa Srbije, ove godine je održana XIII Škola mladih neurologa Srbije pod nazivom „Repetitorijum: sindromske dijagnoze u srodnim neurološkim disciplinama“. Time je zaokružen ciklus „Repetitorijum“, započet 2023. godine, koji je imao za cilj da predoči, pre svega specijalizantima neurologije, ali i mladim specijalistima, studentima medicine i kolegama iz srodnih disciplina, značaj propevitičkog pristupa i „sledećeg“ koraka u neurološkom razmišljanju – sindromskog sagledavanja pacijenta.

Kao i prethodnih godina, skup je održan u prelepom ambijentu turističkog kompleksa kraj Paličkog jezera nadomak Subotice, 3. i 4. oktobra. Školu su otvorili prof. dr Dragoslav Sokić, predsednik Društva neurologa Srbije, i doc. dr Ivana Berisavac, rukovodilac ovogodišnje Škole. Profesor Sokić izrazio je zahvalnost Organizacionom odboru i rukovodiocima prethodnih Škola, dok je posebno istakao neiscrpni entuzijazam i posvećenost prilikom organizacije svake škole mladih neurologa.

Program je obuhvatio pet raznovrsnih sesija, koje su uključile predavače iz redova neurologa, oftalmologa, otorinolaringologa, fizijatara, kardiologa i psihijataru, a potom i specijalizante klinika za neurologije iz svih gradova Srbije. Svaka od sesija imala je za cilj da, nakon preludijuma teorijskog pregleda relevantnih tema, kroz praktične primere i iskustva iz kliničke prakse ilustruje dijagnostički proces kroz koji prolazimo svakodnevno – individualno u kliničkim uslovima, a u okviru Škole – kolektivno, kroz

zajedničku diskusiju i razmenu mišljenja i kritički pristup problemu.

Skupu su prisustvovala 243 učesnika, koji su, osim iz Srbije, došli i iz zemalja regiona Zapadnog Balkana, što potvrđuje da interesovanje za neurologiju ne jenjava, već naprotiv – ono neprestano raste među mladim kolegama. Posebno raduje izuzetno aktivno učešće studenata medicine, koji su i ove godine činili najrevnosniji deo auditorijuma.

Ove godine poseban akcenat stavljen je i na tehničko unapređenje Škole – implementirane su savremene digitalne tehnike radi podsticanja interaktivnosti i angažmana polaznika, ali i prikupljanja transparentne povratne informacije u cilju stalnog unapređenja budućih skupova.

Kao i uvek, uz edukativni program, društveni segment Škole ostao je njen nezaobilazni deo. Pauze za kafu, radne i svečane večere bile su prilika za nova poznanstva, dogovore o saradnji i razmenu ideja u prijatnoj, neformalnoj atmosferi.

U iščekivanju sledeće Škole – vidimo se uskoro.

Vanja Virić,
Ivo Božović,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd



ULAZNI/IZLAZNI TEST

Test provere znanja učesnika **XIII Škole mladih neurologa**, Palić, oktobar 2025.

1. Šta karakteriše sindrom epikonusa?

- gubitak senzibiliteta sedalnog predela i poremećaji mokrenja, defekacije i seksualnih funkcija,
- oduzetost mišića inervisanih od oba *n. ischiadicus*-a sa ugašenim Ahilovim refleksima i gubitkom senzibiliteta u njihovom inervacionom području usled afekcije mijelona L4–S2,
- žestok bol u krstima, sa jednostranim visećim stopalom,
- oštećenje kvadricepsa sa gubitkom patelnog refleksa i hipestezijom prednje butine.

2. Šta karakteriše radikulopatiju L5 korena?

- bol u medijalnoj butini, slabost kvadricepsa i gubitak patelnog refleksa,
- bol u posterolateralnoj butini i lateralnoj potkolenici, slabost ekstenzora palca i stopala, uz očuvane reflekse,
- bol u predelu stopala i slabost gastroknemijusa sa gubitkom Ahilovog refleksa,
- bol u lumbalnoj regiji sa slabošću fleksora kuka i gubitkom kremasteričnog refleksa.

3. Koji je značaj kardiogene sinkope?

- uglavnom je benigna i spontano prolazi bez posledica,
- predstavlja prolazni poremećaj svesti bez rizika od mortaliteta,
- može biti predznak iznenadne srčane smrti i nosi visok rizik mortaliteta,
- najčešće je uzrokovana epileptičkim napadom i ne zahteva kardiološku obradu.

4. Šta ne spada u refleksne sinkope?

- vazovagalna sinkopa,
- sinkopa usled hipersenzitivnosti karotidnog sinusa,
- situaciona sinkopa,
- kardiogena sinkopa

5. Šta karakteriše II stadijum nistagmusa po Aleksanderovom zakonu?

- nistagmus je prisutan samo pri pogledu u pravcu brze faze, a odsutan u primarnom položaju i suprotnom pravcu,
- nistagmus je prisutan u primarnom pogledu, pojačava se pri pogledu u pravcu brze faze i slabi ili nestaje u suprotnom pravcu,
- nistagmus je prisutan u sve tri pozicije pogleda – najjači u pravcu brze faze, umeđen u primarnom pogledu i najslabiji u suprotnom pravcu,
- nistagmus se javlja samo u primarnom položaju pogleda, bez promene jačine pri promeni pravca.

6. U kalorijskom testu, prilikom ispiranja spoljašnjeg slušnog kanala hladnom vodom (30°C), normalan odgovor je:

- odsustvo nistagmusa,
- tonična devijacija očiju ka strani irigacije, a potom nistagmus ka suprotnoj strani,
- tonična devijacija očiju ka suprotnoj strani, a potom nistagmus ka istoj strani,
- nistagmus isključivo ka strani irigacije.

7. Šta karakteriše sindrom Anton-Babinskog (Antonov sindrom)?

- kortikalno slepilo uz očuvanu svest o gubitku vida,
- bilateralna lezija primarnog auditornog korteksa sa gubitkom sluha i negiranjem gluvoće,
- kortikalno slepilo u kombinaciji sa anoznogzijom slepila i konfabulacijama,
- oftalmološki poremećaj vida praćen gubitkom pupilarnih refleksa.

8. Šta nije tačno za fenomen makularnog sparinga?

- karakterističan je za kortikalne lezije, naročito PCA infarkt,
- homonimna hemianopsija sa makularnim očuvanjem sugerše posteriorni vidni korteks kao mesto lezije,
- najčešće se javlja kod lezija u optičkoj radijaciji ili lateralnom genikulatnom telu,
- predstavlja očuvanje centralnog vida uz gubitak perifernih delova vidnog polja.

9. Šta je Ganov (Gunn) fenomen ukrštanja?

- pojava beličastih eksudata u makuli kod hipertenzivne retinopatije,
- krvarenje u retini u obliku plamenastih hemoragija,
- utisak prekida venskog suda na mestu gde ga arterija pritiska usled hipertenzije i ateroskleroze,
- ekscesivno izduženje i tortuozitet krvnih sudova retine.

10. Na poremećaje optičkog nerva ili vidnih struktura iza njega ukazuju:

- pozitivni skotomi koje pacijent opisuje kao tamne mrlje ili senke,
- negativni skotomi, gde pacijent nema svest o defektu i deo vidnog polja doživljava kao „nepostojeći”,
- metamorfopsije u vidnom polju sa iskrivljenim percepcijama,
- nyctalopia* (noćno slepilo) u kombinaciji sa fotofobijom.

11. Koje komponente HIT testa ukazuju na periferni vertigo?

- HIT normalan, nistagmus promenljivog pravca, *test of skew* pozitivan,
- HIT abnormalan, nistagmus jednosmeran, *test of skew* negativan,
- HIT normalan, nistagmus jednosmeran, *test of skew* pozitivan,
- HIT abnormalan, nistagmus promenljivog pravca, *test of skew* pozitivan.

12. Kod nistagmusa ne opisujemo:

- pravac (horizontalan, vertikalni, rotatorni, retrakcioni),
- brzinu (spori, srednje brzi, brzi),
- da li je asociiran ili disociiran,
- trajanje u sekundama i minutima.

13. Koje karakteristike opisuju vazovagalnu (neurokardiogenu) sinkopu?

- najčešće se javlja kod osoba starijih od 60 godina i nema prodrom,
- uvek predstavlja patološki entitet i nema zaštitnu funkciju,
- najčešći oblik refleksne sinkope, sa tipičnim sledom: triger → prodrom → gubitak svesti, uz 4P (posturalni položaj, prodrom, provokacioni faktor, promptni oporavak),
- karakteriše je trajanje simptoma kraće od 10 sekundi, slično kardiogenoj sinkopi.

14. Uzrok vegetativne disautonomije kod ortostatske sinkope nije:

- multipla sistemska atrofija (MSA, Šaj-Dregerov (*Shy-Drager*) sindrom),
- dijabetička neuropatija i amiloidoza,
- deficijencija vitamina B12,
- AV blok II stepena.

15. Koja tvrdnja je tačna za konvulzivnu sinkopu?

- uvek se javlja bez miokloničnih trzaja,
- karakteriše je više od 20 miokloničnih trzaja, slično kao kod GTK napada,
- obično se javlja sa manje od 10 miokloničnih trzaja, što pomaže u razlikovanju od GTK napada,
- kliničkim kriterijumima se ne može ustanoviti razlika u odnosu na epileptički napad.

16. Za razliku od serotoninškog sindroma, maligni neuroleptički sindrom karakterišu:

- hiperrefleksija, klonus i mioklonus nogu,
- spasticitet i tremor sa okulomotornim zahvatanjem,
- rigiditet tipa uz normalne ili smanjene tetivne reflekse,
- brzo nastajanje simptoma sa izraženom hiperrefleksijom.

17. Šta je neophodno za postavljanje dijagnoze tardivnog sindroma prema DSM IV kriterijumima?

- izlaganje blokatorima dopaminskih receptora najmanje 7 dana,
- pojava simptoma odmah nakon prve doze antipsihotika,
- izlaganje blokatorima dopaminskih receptora najmanje 3 meseca (ili 1 mesec kod osoba >60 god), uz trajanje nevoljnih pokreta najmanje 1 mesec,
- pojava nevoljnih pokreta isključivo tokom terapije antidepresivima.

18. Viseće stopalo nije karakteristično za:

- peronealnu formu ALS,
- udno-pojasnu mišićnu distrofiju – titinopatija,
- toksičnu neuropatiju prilikom izlaganja olovu,
- miotoničnu distrofiju tip 2 (PROMM).

19. Razlika između afekcije radiksa L5 i n. peroneus communis je:

- kod L5 radikulopatije je oštećena plantarna fleksija,
- kod peronealne neuropatije tipično je oslabljena everzija uz očuvanu inverziju; kod L5 radikulopatije je oslabljena inverzija uz dorzifleksiju stopala,
- foot-drop je karakterističan samo za L5 radikulopatiju,
- u peronealnoj neuropatiji dominantan je gubitak senzibiliteta u regiji malog prsta.

20. Koja od sledećih karakteristika najbolje opisuje delirijum?

- hronični ireverzibilni kognitivni poremećaj,
- akutni mentalni poremećaj bez fluktuacija,
- akutni, reverzibilni, organski mentalni poremećaj sa poremećajem pažnje, mišljenja i dezorijentacijom,
- psihijatrijski poremećaj bez organskih osnova.



Rešenja:

- b;
- b;
- c;
- d;
- b;
- b;
- c;
- c;
- c;
- 10;
- b;
- d;
- c;
- d;
- c;
- c;
- 17;
- c;
- 19;
- b;
- 20;
- c.

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Distonija i umetnost

Autor: Čarna Jovanović¹

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Iako je Herman Openhajm prvi put uveo termin distonija 1911. godine, i time označio ovu vrstu nevoljnih pokreta, njeni mnogobrojni prikazi se mogu pronaći u umetnosti još od starog veka. Ipak, neophodno je napomenuti da obično ne postoje dokumenti koji bi potvrdili da slike i skulpture zaista prikazuju pacijente sa distonijom, tako da je ova povezanost čisto spekulativna i mogla bi predstavljati samo formu umetničkog izraza koja tek slučajno nalikuje distoniji. Međutim, za potrebe ovog teksta dozvolićemo sebi tu slobodu i osvrnuti se na neka dela koja su se autoru učinila najzanimljivijima.

Prvi prikazi distoničnih pokreta u umetnosti potiču iz starog Egipta, gde su prikazani pojedinci sa jasnim ekvinusom stopala (Slika 1). Savremenici Aleksandra Velikog takođe su opisivali neobičan položaj njegovog vrata, dok je Lizip, njegov skulptor, izradio prvu skulpturu na kojoj je ovaj vladar prikazan sa blagim tiltom glave i licem usmerenim ka nebesima (Slika 2). Naravno, ostaje pitanje da li se zaista radilo o cervikalnoj distoniji ili jednostavno o umetničkom izboru, imajući u vidu da je takav položaj glave bio čest motiv u ikonografiji tog vremena.

Nadalje, u srednjovekovnoj crkvenoj umetnosti, kao i u iluminiranim rukopisima i crkvama, nisu retki prikazi figura sa uvrnutim vratovima, nalik položajima koje danas nazivamo tortikolisom. Čuveni flamanski renesansni slikar Piter Brojgel stariji verovat-

Slika 1 – Pogrebna stela sveštenika Rume, XIX dinastija, oko 1500. p. n. e. Muzej Karlsberg, Kopenhagen



Slika 2 – Glava Aleksandra Velikog, po Lizipu. Arheološki muzej u Istanbulu



no je najpoznatiji po svojim upečatljivim prikazima seoskog života, ali slika po kojoj će ostati zapamćen u istoriji neurologije jeste Čovek koji zeva (De Gaper, Slika 3). Na ovoj slici prikazan je čovek sa nevoljnim zatvaranjem očiju i otvaranjem usta – kombinacijom blefarospazma i oromandibularne distonije, te je Dejvid Mardsen, britanski neurolog i jedan od osnivača Društva za poremećaje pokreta, čak sugerisao da se ovo stanje nazove Brojgelovim sindromom. Ipak, češće je u upotrebi naziv Mežov sindrom, prema neurologu koji ga je prvi opisao.

Čitaocu će verovatno biti bliži prikazi distonije u savremenoj umetnosti. Krajem 19. i početkom 20. veka neurolozi poput Šarkoa, Babinskog, Meža i drugih sve češće uočavaju i opisuju pacijente sa distoničnim pokretima, što dovodi do njihovog šireg prepoznavanja i, posledično, do veće prisutnosti u umetnosti. U tadašnjim bečkim umetničkim krugovima kružili su časopisi koje je uređivao Šarko, *Iconographie Photographique de la Salpêtrière* i *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière: Clinique des Maladies du Système Nerveux* koji su, između ostalog, prikazivali pacijente sa hysterijom i distonijom, te su tako inspirisali Egona Šilea (1890–1918) u njegovim radovima. Dok neki smatraju da je i sam umetnik bolovao od cervikalne distonije, imajući u vidu način na koji je sebe prikazivao na autoportretima

Slika 3 – Čovek koji zeva, Piter Brojgel stariji, oko 1560. Kraljevski muzeji, Brisel



Slika 4 – Autoportret u kariranoj košulji, 1917. Ugalj i pokrovna boja. Reprodukcija iz Galerije Velc, Salzburg



ma (Slika 4), drugi su mišljenja da se ovde radi o korišćenju distoničnih poza kao stilskog izraza, što zapravo odražava duh ekspresionizma.

Nešto dalje, u Parizu, jedan drugi umetnik slika portrete, najčešće žena dugih, izduženih i zakrivljenih vratova, koji podsećaju na distonične poze. Reč je o Amedeu Modiljaniju (1884–1920), a to se naročito može uočiti na portretu njegove muze Žane Ebitern (Slika 5), prikazane kako sa dva prsta nežno dodiruje bradu, gest koji bi neurolozi mogli protumačiti kao senzorni trik kakav se sreće kod pacijenata sa tortikolisom. Na dostupnim fotografijama Žane zaista se mogu primetiti znaci desnog laterokolisa sa levim tortikaputom.

Slika 5 – Portret Žane Ebitern u velikom šeširu, Amedeo Modiljani, privatna zbirka



Slika 6 – Mučenje, Konstantin Brankuši, 1907. Muzej likovnih umetnosti, Čikago



I slikar i njegova muza imali su tragičnu sudbinu. Samo dva dana nakon što je Modiljani preminuo od tuberkuloze, trudna Žana je izvršila samoubistvo. Ostaće nejasno da li je Modiljani zaista želeo da prikaže distoniju ili je razlog bio poetičniji, proizašao iz njegovog istraživanja novih formi svojstvenih modernizmu. Ono što, međutim, znamo jeste da je njegov savremenik Konstantin Brankuši (1876–1952) zaista kao model koristio pacijenta sa distonijom i prikazao dečaka sa cervikalnom distonijom u skulpturi simboličnog naziva *Mučenje* (*Supliciul*, Slika 6).

Ovaj kratki prikaz ni u kom slučaju ne teži da obuhvati sve prikaze distonije u umetnosti, već je ponajviše usmeren na slikarstvo i oblikovan prema interesovanjima autora. Napisan je sa željom da vas podstakne da prilikom sledeće šetnje muzejom obratite pažnju i zadržite radoznalost, i možda ćete tako otkriti više nego što vam se na prvi pogled čini. Upravo su analitičko oko i smisao za detalj ono što povezuje dobrog neurologa i slikara. A kako „oko ne može videti ono što um ne zna“, najbolje je da se dobro naoružate znanjem.

Literatura

1. Garcia-Ruiz PJ, Slawek J, Sitek EJ, Martinez Castrillo JC. Art and dystonia. *J. Neurol. Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):49–54.
2. Newby RE, Thorpe DE, Kempster PA, Alty JE. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017 Jul-Aug;4(4):478–485.
3. Bogousslavsky J, Hennerici MG, Bänzner H, Bassetti C (eds): *Neurological Disorders in Famous Artists – Part 3. Front Neurol Neurosci.* Basel, Karger, 2010, vol 27, 46–60.
4. Martinez Castrillo JC, Alonso Canovas A, Garcia Ruiz PJ. Cervical Dystonia in Modigliani's Paintings: The Clue Was the Sensory Trick. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018 Apr 1;5(3):346–347.
5. Garcia Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC. Cervical dystonia and Constantin Brancusi. *Mov. Disord.* 2009 Sep 15;24(12):1849–50.

DIJAGNOSTIČKE METODE

Značaj elektromioneurografije u dijagnostici bolesti perifernog nervnog sistema

Autor: Milutin Petrović¹
1 Acibadem Bel Medic

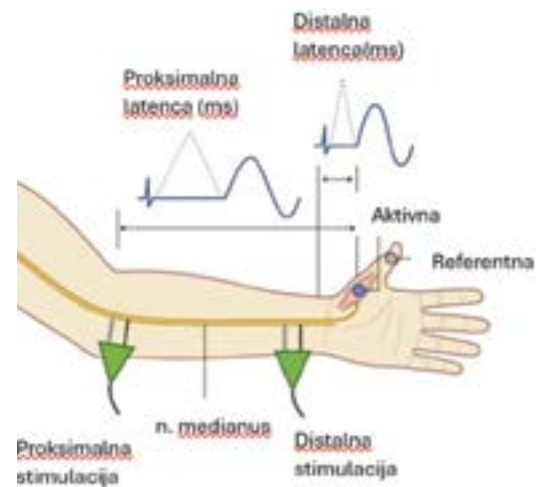
Uvod

Elektromioneurografija (EMNG) je elektrofiziološka metoda koja služi za ispitivanje sprovodljivosti nervnih vlakana i fizioloških/patofizioloških promena mišića. Sastoji se od: elektroneurografije i elektromiografije.

Elektroneurografija (ENG) ili studija nerve provodljivosti je prvi deo pregleda, gde se primenom električnih stimulacija male jačine ispituje funkcija nerava. Pacijenti mogu osetiti blago, kratkotrajno trzanje i prolaznu neprijatnost. Na kožu iznad mišića za motorne nerve, odnosno na određenim mestima ekstremiteta za senzitivne nerve, se postavljaju površinske (registracione i referentne) elektrode, dok se duž nerva na definisanim tačkama ekstremiteta postavlja stimulatorska elektroda koja električnim impulsima stimuliše nerv (Slika 1). [1]

Nakon obrade signala izračunavaju se parametri (Tabela 1): distalna latenca, veličina amplitude motornih (Slika 2) i senzornih potencijala, a na osnovu količnika rastojanja između dve tačke stimulacije (distalne i proksimalne) i razlike latenci dobija se brzina sprovođenja.

Tehnične napomene: prilikom izvođenja ENG-a postepeno se pojačava intenzitet stimulacije dok amplituda akcionog potencijala ne dostigne maksimalnu vrednost,

Slika 1 – Šematski prikaz postavke elektroda kod ispitivanja *n. medianus*-a

Slika 2 – Latenca, amplituda i trajanje CMAP-a

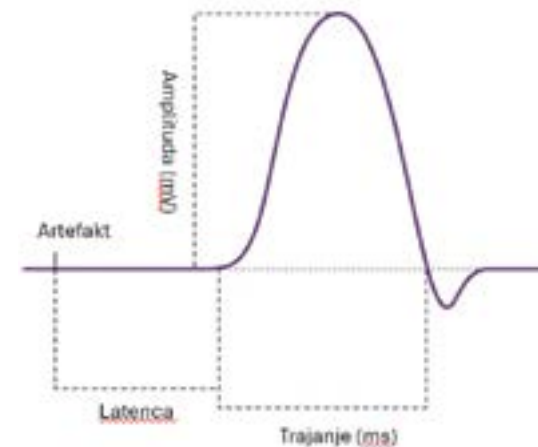


Tabela 1 – Parametri u elektroneurografiji

| Parametar | Definicija | Patološki nalaz |
|---|---|--|
| Distalna latenca (ms) | Vreme potrebno impulsu da pređe od stimulacione do registracione elektrode | Produžena latenca → najčešće demijelinizacija [2] |
| Amplituda (motorni-mV; senzitivni- μ V) | Odraz broja aktiviranih vlakana tj. zbirni mišićni akcioni potencijal za motorne nerve (<i>Compound Muscle Action Potential</i> – CMAP) odnosno SNAP (<i>Sensory Nerve Action Potential</i>) za senzitivne nerve [3] | Snižena amplituda → <i>aksonalno oštećenje</i> (najčešće), ali može biti i posledica bloka sprovođenja, poremećaja neuromišićne transmisije (mijastenija gravis) ili miopatije |
| Brzina nervne sprovodljivosti (m/s) | Brzina sprovođenja najbržih vlakana između dve tačke stimulacije (distalne i proksimalne) | Snižena → pre svega demijelinizacija. Blago usporenje ($\geq 75\%$ donje granice normale) može se videti posle težih aksonalnih lezija [4] |
| Površina CMAP (mVms) i trajanje CMAP (ms) | Površina i trajanje negativne faze talasa (deo iznad bazne linije) [5] | Pad površine + produženo trajanje → tipično za stečene polineuropatije. Dovodi do temporalne disperzije, što se <i>ne viđa</i> kod urođenih neuropatija |

koja se dalje ne povećava čak ni primenom veće stimulacije. Da bismo bili sigurni da smo aktivirali (depolarizovali) maksimalan broj vlakana nerva, finalni stimulus, tzv. supramaksimalna stimulacija, treba da bude 5–10% preko jačine kod poslednjeg stimulusa. Ako bi stimulacija bila suboptimalna, može se doneti pogrešan zaključak o veličini amplitude, pa s obzirom da ona odražava aksonalni integritet, rizikujemo da proglašimo da se radi npr. o aksonopatiji. S druge strane, daljim povećanjem jačine stimulacije rizikuje se kostimulacija susednih nerava, što takođe treba izbeći. Pogrešno pozicioniranje elektroda može dovesti do pogrešne detekcije potencijala i time pogrešnog zaključka. [6] Stimulacija senzitivnih nerava se izvodi na sličan način, s tim što registrovanje može biti ortodromno (u pravcu receptora) ili antidromno (suprotno od receptora). Ovde treba naglasiti da su kod lezija koje su proksimalne od doznalnog ganglionna (npr. kod radikulopatija) senzitivne studije sprovođenja normalne, dok su kod lezija koje su distalne od dorznalnog ganglionna (npr. pleksopatije) izmenjene (smanjen/odsutan SNAP). [7]

Normalne vrednosti pomenutih parametara variraju pre svega od uzrasta pacijenta, i trebalo bi da svaka EMNG laboratorija ima svoje normative koje formira na osnovu rada u datoj populaciji. Sledi primer referent-

nih vrednosti (Tabela 2) najčešće ispitanih nerava (date su prosečne vrednosti koje se mogu razlikovati prema uzrastu. [8]

Kasni odgovori

- **F talas:** prilikom stimulacije nerva sprovođenje se odvija u dva pravca: distalno prema mišiću i proksimalno duž motornog nerva do alfa-motornih neurona u prednjim rogovima kičmene moždine, koji vraćaju deo impulsa nazad duž nerva do mišića, gde se beleži kao sekundarni CMAP, tzv. F talas koji je promenljivog izgleda jer ne aktivira uvek iste alfa-motorne neurone. Posmatra se pre svega latenca F talasa, koja se poredi sa referentnim vrednostima prema visini pacijenta. Produžena latenca ili odsustvo F talasa se viđaju kod Gijen-Bareovog (*Guillain-Barré*) sindroma, drugih polineuropatija i radikulopatija. [9] Stimulacija se obično ponavlja 20 puta, i ukoliko se ne dobija, dajemo nalog pacijentu da stiska pesnice ili zube (Jendrašikov (*Jendrassik*) manevar), kako bi provocirali pojavu F talasa.

- **H refleksi:** generiše se stimulacijom tibijalnog nerva u zatkolenoj jami, impulsima male jačine, a dužeg trajanja. U pitanju je pravi, monosinaptički refleks gde se impulsi sprovode preko senzitivnih, aferentnih vlakana, dorznalnog korena, sinapse i alfa-motornog neurona, potom motornih nerava do efektora *m. soleus*-a, gde se beleži.

Tabela 2 – Referentne vrednosti najčešće ispitanih motornih i senzitivnih nerava (postoje mala odstupanja u zavisnosti od laboratorije)

| Motorni nerv | Distanca (cm) | Amplituda (mV) \geq | Brzina (m/s) \geq |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------|
| <i>n. medianus</i> – APB | 8 | 4,1 | 49 |
| <i>n. ulnaris</i> – ADM | 8 | 7,9 | 52/43/50 |
| <i>n. peroneus comm</i> – EDB | 8 | 1,3 | 38 |
| <i>n. tibialis</i> | 8 | 4,4 | 39 |
| Senzitivni nerv | | Amplituda (μ V) \geq | Brzina (m/s) \geq |
| <i>n. medianus</i> – II prst | 14 | 11 | 50 |
| <i>n. ulnaris</i> – V prst | 14 | 10 | 50 |
| <i>n. suralis</i> | 14 | 4 | 40 |

Produžena latenca (posebno ako je unilateralna) se viđa kod lezija S1 korena, mada nije specifičan nalaz: viđa se i kod polineuropatija, a njegovo odsustvo je čest nalaz kod starijih pacijenata. [10] Latenca H refleksa se takođe poredi sa referentnim vrednostima prema visini pacijenta, ali se posmatra i asimetrija latenci H refleksa (između desne i leve strane) i značajna je ako je preko 1,5ms.

Vrednosti svih dobijenih parametara nam omogućavaju analizu rezultata. U Tabeli 3 su dati karakteristični obrasci koje srećemo kod aksonalne odnosno demijelinizacione lezije.

U nekim situacijama je lezija mešovita (aksonalno-demijelinizaciona). Kod primarno aksonalnih lezija može doći do sekundarne demijelinizacije i obrnuto, te nekada ne možemo sa sigurnošću da kažemo koji je proces vodeći, što nam je važno u cilju usmeravanja dijagnostičkog procesa. Tada se ponekad možemo poslužiti odnosom amplitude SNAP suralnog u odnosu na radijalni nerv (SRAR) čija je *cutoff* vrednost 0,21, te ukoliko je, u situacijama mešovite lezije, dobijena vrednost ispod 0,21, to ukazuje na primarno aksonalni obrazac. [12]

Elektromiografija (EMG) je drugi deo pregleda, gde se uz pomoć tanke iglene elektrode koja se plasira u pojedine mišiće

ispituje njihova električna aktivnost odnosno funkcija, prvo u stanju mirovanja, a potom prilikom aktivacije [13] Pregled može biti praćen manjim, kratkotrajnim bolom, a nekada se na mestima uboda mogu javiti prolazni hematomi. EMG se planira na osnovu kliničkog nalaza i uputne dijagnoze, a ima za cilj da utvrdi da li postoji akutna, subakutna ili hronična neuropatska ili miopatska lezija. Posmatra se i sluša! Zvuk je u EMG analizi jednako važan kao i slika. Analiza ima četiri dela:

1. Inerciona aktivnost se analizira tokom plasiranja igle u mišić. Čuje se kratko pucketanje pri ulasku igle. Ona može biti produžena, npr. kod inflamatornih miopatija, a sa druge strane oskudna kod atrofije (kada je mišić zamenjen fibroznim ili masnim tkivom).

2. Spontana aktivnost se posmatra u mirovanju bez pomeranja igle i uži je deo insercione aktivnosti. Normalno se registruje električna tišina, tj. odsustvo aktivnosti, osim eventualno „šuma“ kada je igla u blizini regije motorne ploče, što za pacijenta može biti dodatno bolno. Zatim se povremeno menja položaj igle, u četiri pravca (po tipu piramide), da bi se ispitao veći volumen mišića, kako nam ne bi promakli eventualni patološki potencijali, i to od površine mišića, gde se najpre uočavaju na početku bolesti, ka dubljim slojevima. Produžena inserciona aktivnost ima posebno značenje, te je u Tabeli 4 dat opis, a na slici 3 i izgled mogućih spontanih potencijala [14]:

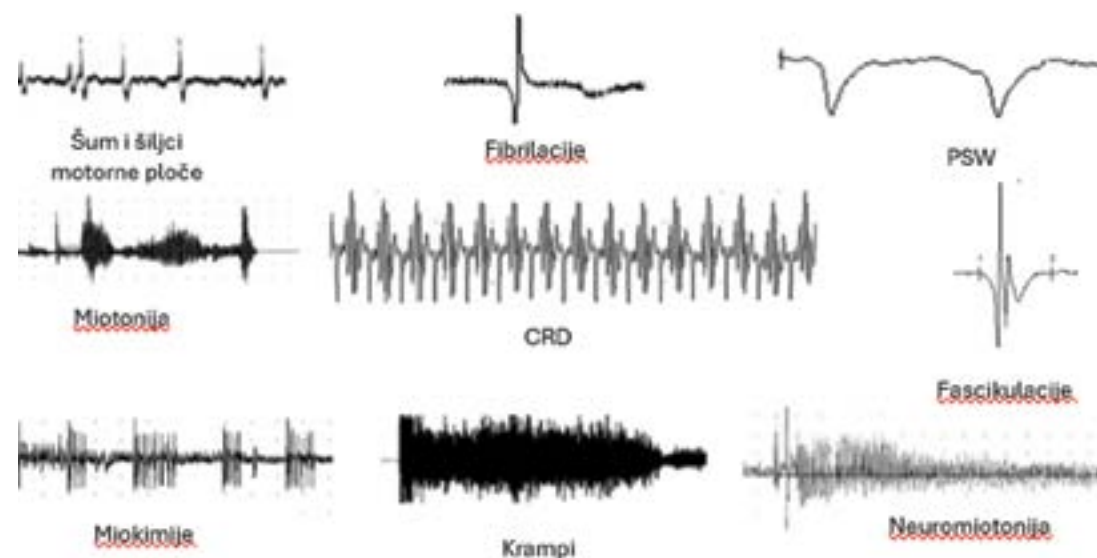
Tabela 3 – Obrasci aksonalne naspram demijelinizacione lezije

| Karakteristika | Aksonalna lezija | Demijelinizaciona lezija |
|------------------------------|--|--|
| Amplituda CMAP/SNAP | ↓ Smanjena | Normalna ili ↓ kod teške demijelinizacije |
| Distalne latence (DL) | Normalne; mogu biti blago produžene kod hronične lezije (≤130% gornje granice normale) | Produžene |
| Brzina sprovođenja | Normalna ili može biti blago smanjena kod hronične lezije (ne <75% donje granice normale) | Smanjena |
| Kondukcioni blok | Nema kondukcionog bloka | Moguć: smanjenje amplitude/površine CMAP ≥30%; često praćen temporalnom disperzijom (trajanje ≥30%). Kondukcioni blok ukazuje na stečenu, a ne na hereditarnu demijelinizaciju |
| Temporalna disperzija | Obično odsutna | Česta, naročito kod stečenih formi [11] |
| Tipične etiologije | Aksonopatije raznih uzroka: aksonalne polineuropatije, radikulopatije, bolest motornog neurona | Kompresivne neuropatije; nasledne polineuropatije (Šarko-Mari-Tut (<i>Charcot-Marie-Tooth</i>) – CMT1, hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama, adrenoleukodistrofija); stečene polineuropatije (akutna i hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija (AIDP i CIDP), multifokalna motorna neuropatija (MMN), monoklonska gamapatija neutvrđene značajnosti sa IgM antitelima, IgM paraproteinemija sa anti-MAG antitelima, difterična itd. |

Tabela 4 – Opis mogućih spontanih potencijala

| Potencijal | Poreklo | Zvuk | Stabilnost | Frekvencija |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------|
| Motorna ploča | Neuromišićna spojnica | Šuštanje | Stabilan | 1–20Hz |
| Fibrilacije | Mišićno vlakno | Kiša na limenom krovu | Neredovan, ali učestao | 0,5–10Hz |
| Pozitivni oštri talasi (PSW) | Mišićno vlakno | Tup klik | Neredovan, ali učestao | 0,5–10Hz |
| Miotonija | Mišićno vlakno | Turiranje motora | Rastući i opadajući | 20–150Hz |
| Kompleksno repetitivno pražnjenje (CRD) | Motorna jedinica | Mašina za šivenje | Stabilan | 5–100Hz |
| Fascikulacije | Motorna jedinica | Pucketanje kokica | Neredovan | 0,1–10Hz |
| Miokimije | Motorna jedinica | Marš vojnika | Ritmičan | 1–60Hz |
| Krampi | Motorna jedinica | Brz rafal | Stabilan | 20–150Hz |
| Neuromiotonija | Akson | Zujanje | Opadajući | 150–250Hz |

Slika 3 – Izgled mogućih spontanih potencijala



3. Voljna aktivnost. Analizira se izgled akcionog potencijala motornih jedinica (*Muscle Unit Action Potential – MUAP*) tokom umerene mišićne kontrakcije, zbog čega je važna saradnja sa pacijentom. Posmatra se njihova amplituda, koja zavisi od mišića (0,3–1,5mV), trajanje (10–20ms) i broj faza (patološki nalaz je > 4). [15] Izgled MUAP-a određuje dijаметar i gustina mišićnih vlakana u blizini iglene elektrode, te se razlikuju u zavisnosti od ispitanog mišića.

4. Interferentni obrazac. U nastavku se pacijentu naloži da postepeno povećava kontrakciju mišića, kada se posmatra porast

izbijanja novih motornih jedinica koje se regrutuju – rekrutment, do maksimalne kontrakcije gde se posmatra „punoća“ signala odnosno interferentni obrazac. [16] U Tabeli 5 je dat uporedni opis mogućih spontanog potencijala i potencijala pri voljnoj aktivnosti kod neuropatskih i miopatskih/neuronalno-mišićnih lezija. Na Slici 4 je dat izgled normalnog EMG-a u poređenju sa miopatskom i neuropatskom lezijom pri voljnoj aktivnosti. U Tabeli 6 je dat sveobuhvatni prikaz EMG-a normalnog mišića u poređenju sa neuropatskom i miopatskom lezijom.

Slika 4 – Normalan EMG u poređenju sa miopatskom i neuropatskom lezijom pri voljnoj aktivnosti



Tabela 5 – Karakteristike EMG nalaza kod neuropatske naspram miopatske lezije u mirovanju i pri voljnoj aktivnosti

| Karakteristika | Neuropatska lezija | Miopatska/neuronalno-mišićna lezija |
|------------------------------|--|---|
| Spontana aktivnost | - Fibrilacije i PSW – marker denervacije, nastaju 2–3 nedelje posle aksonalnog oštećenja, povlače se nakon reinervacije [17] - Kompleksno repetitivno pražnjenje (CRD) – kod hronične neuropatske/miopatske lezije. - Fascikulacije – česte kod bolesti motornog neurona, ali i radikulopatija, polineuropatija | -Fibrilacije i PSW – inflamatorne miopatije - Miotonija – miotonična distrofiya, paramiotonija; potenciraju se hlađenjem - Neuromiotonija – Isakov (<i>Isaac</i>) sindrom (<i>neuronalno-mišićna</i>) - Miokimije – Pompeova bolest, postiradijaciona plexopatija, Isakov sindrom, facijalne miokimije kod lezija u ponsu (<i>neuronalno-mišićna</i>) |
| Voljna aktivnost | Hronična aksonalna (reinervacija): | |
| Amplituda MUAP-a | Povećana | Smanjena |
| Trajanje MUAP-a | Produženo | Skraćeno |
| Polifazija | Česta | Moguća |
| Rekrutment | Smanjen (kasni) | Povećan (rani) |
| Interferentni obrazac | Redukovan | Pun |
| | Akutna aksonalna: ↓ rekrutment Demijelinizaciona: normalna morfologija MUAP-a, samo smanjen rekrutment u zoni konduccionog bloka | |

Tabela 6 – Sveobuhvatni prikaz EMG-a normalnog mišića u poređenju sa neuropatskom i miopatskom lezijom

| EMG | Normalno | Neuropatska lezija | | Miopatska lezija | | |
|------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | Motoneuron | CNS | Miopatija | Miotonija | Polymyositis |
| Inserciona aktivnost | Normalna | Produžena | Normalna | Normalna | Miotonija | Produžena |
| Spontana aktivnost | / | Fibrilacije PSW | / | / | Miotonija | Fibrilacije PSW |
| MUAP | 0,5-1mV 5-10ms | Veliki Ograničen rekrutment | Normalna | Mali Rani rekrutment | Miotonija | Mali Rani rekrutment |
| Interferentni obrazac | Pun | Redukovan Brzo izbijanje | Redukovan Sporo izbijanje | Pun Niska amplituda | Pun Niska amplituda | Pun Niska amplituda |

Elektrodijagnostika koja se koristi za ispitivanje funkcije perifernog nervnog sistema nije skrining metoda, naprotiv, ona služi tome da se potvrdi ili opovrgne klinička sumnja postavljena na osnovu prethodnog detaljnog neurološkog pregleda. Treba uvek biti oprezan kada postoji neusaglašenost neurološkog i elektrofiziološkog nalaza, i u tom slučaju je potrebno ponovo evaluirati pacijenta i izbegavati zaključak o patološkom nalazu ukoliko nije potkrijepljen odgovarajućim kliničkim i elektrofiziološkim kriterijumima. Zato je vrlo važna selekcija pacijenata. Pacijent bi trebalo da bude upućen sa jasnim pitanjem diferenciranja dijagnoze, na primer: L5 radikulopatija naspram peronealne neuropatije u predelu *capituluma fibule*; okularna miopatija naspram mijastenije gravis; amiotrofna lateralna skleroza (ALS) naspram sindroma benignih fascikulacija. [18]

U vezi sa tim, osnovni ciljevi elektrodijagnostike su:

1. Anatomska lokalizacija lezije:

a. Nerv:

- i. tip vlakana: motorna, senzitivna, autonomna
- ii. patologija: aksonalna, demijelinizacija, mešovita
- iii. distribucija: neuronopatija, radikulopatija, pleksopatija, mono ili polineuropatija

b. Neuromišićna spojnice

c. Mišić

2. Vremenska karakterizacija: akutna, subakutna, hronična

3. Određivanje težine lezije i eventualna prognoza regeneracije [19]

U nastavku su tabelarno prikazane indikacije (Tabela 7), kontraindikacije (Tabela 8) i važne napomene (Tabela 9) za izvođenje elektromioneurografije sa testovima.

Tabela 7 – Indikacije za elektromioneurografiju sa testovima

| INDIKACIJE | Vrste |
|-------------------------------|--|
| Mononeuropatije | Kompresivne (neuropatija <i>n. medianus</i> -a u ručju – karpal tunel sindrom, ulnarna neuropatija u kubitalnom kanalu, peronealna neuropatija u predelu <i>capituluma fibule</i> , radijalna neuropatija u spiralnom žlebu, tarzalna neuropatija, <i>meralgia paraesthetice</i> – <i>n. cutaneus femoris lateralis</i> , <i>n. pudendus</i>) ili traumatske [20] |
| Mononeuritis multiplex | Vaskulitis, dijabetes melitus, infekcije, amiloidoza |
| Polineuropatije | Dijabetična, autoimunske, alkoholna, toksična, uremijska, porfirijska, amiloidna, paraproteinemije, paraneoplastična, hereditarne, u okviru pojedinih ataksija |
| Pleksopatija | Brahijalna, lumbosakralna, neuralgična amiotofija, postiradijaciona |
| Radikulopatije | Cervikalna, lumbosakralna |
| Bolesti motornog neurona | ALS, spinalna mišićna atrofija, mijelopatija, poliomijelitis, Hirajama (<i>Hirayama</i>) bolest |
| Bolesti neuromišićne spojnice | Mijastenija gravis (MG), Lambert-Itonov (<i>Lambert-Eaton</i>) mijastenični sindrom (LEMS), botulizam |
| Miopatije | Stečene i nasledne |
| Kanalopatije | Miotonija, paramiotonija, periodične paralize, neuromiotonija, <i>stiff person syndrome</i> – ispituju se posebno, Furnijeovim (<i>Fournier</i>) testovima |
| Ostale | Procena funkcionalnih poremećaja, tremora, efekta terapije, radne sposobnosti itd. [21] |

Tabela 8 – Kontraindikacije za EMNG pregled

| KONTRAINDIKACIJE |
|--|
| Nasledna koagulopatija |
| Nizak broj trombocita (ispod 50.000/mm ³) |
| Uzimanje antikoagulantne terapije ako je INR preko 3 |
| Infekcija ili imobilizacija ekstremiteta koji se ispituje [22] |

Tabela 9 – Važne napomene za elektromioneurografiju sa testovima

VAŽNE NAPOMENE

Pre upućivanja na pregled pacijenta treba upoznati sa karakteristikama ispitivanja.

Koža pacijenta treba da bude čista i bez tretmana kremom i sličnim preparatima, jer mogu smanjiti provodljivost elektroda. Temperatura kože mora biti optimalna, ako je ispod 31°C (noge) odn. 34°C (ruke) može rezultirati sporijim sprovođenjem nerava (5% redukcije za svaki stepen Celzijusa). Neki uređaji obračunavaju vrednosti prema temperaturi kože. [23]

Trebalo bi da prođe tri nedelje od početka tegoba ili povrede da bi se na pregledu videli sigurni znaci koji nam pomažu u postavljanju dijagnoze (to je vreme potrebno da bi se u nalazu videle promene usled Valerijanove degeneracije distalno od mesta povrede). [24]

Pacijent treba da naglasi ukoliko u terapiji koristi: kortikosteroide, blokatore kalcijumskih kanala, beta blokatore, ukoliko ima pejsmejker ili neku virusnu infekciju, pri čemu to nisu apsolutne kontraindikacije.

Ukoliko pacijent treba da uradi test repetitivne stimulacije (TRS, poznatiji kao TNT), a uzima piridostigmin-bromid (Mestinon®), trebalo bi ga obustavi 12 sati pre zakanog pregleda. TRS takođe ne treba raditi neposredno nakon prostigminskog testa. Trajanje ispitivanja zavisi od uputne dijagnoze, od 15 minuta (za karpal tunel sindrom) do 90 minuta (za ALS). Ako postoji sumnja na polineuropatiju, bolest motornog neurona ili miopatiju, pacijenta treba

obavezno uputiti na elektromioneurografiju i ruku i nogu, a ne samo nogu, jer je potrebno uporediti rezultat na rukama i nogama u cilju utvrđivanja distribucije ili pak zbog otkrivanja diskrepance u nalazu. Na uputu upisati sindromsku dijagnozu, da li je slabost mišića proksimalna ili distalna, da li je zahvaćenost nerava simetrična ili asimetrična, šta se želi pregledom diferencirati, kako bi elektromioneurografer mogao da usmeri pažnju na ciljano i sofisticirano ispitivanje. [25]

Test repetitivne stimulacije (TRS)

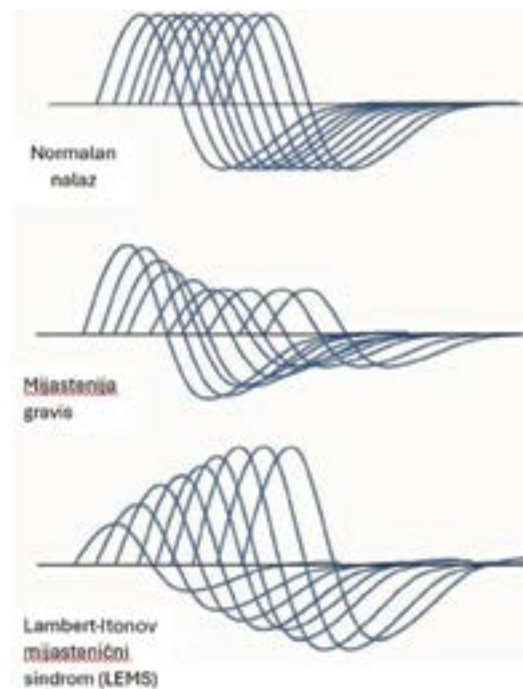
Ispituje se promena amplitude i površine CMAP 10 konsektivnih, supramaksimalnih stimulacija frekvencom 2–3 Hz, u četiri navrata: pre zamora, posle zamora, nakon odmora posle 1. i posle 3. minuta. Normalno se amplituda i površina CMAP značajno ne menja, dok se kod mijastenije gravis registruje smanjenje (dekrement) od najmanje 10% prilikom poređenja 1. u odnosu na 4. CMAP od 10 stimulacija u nizu. Obično se registruje oblik slova „U” ako se posmatra kontura „vrhova” CMAP-ova (Slika 5).

Dekrement je najčešće prisutan i pre zamora, ali ponekad može biti graničan ili diskretan. Pri stimulaciji posle zamora mišića (mišić se aktivira tokom 20 sekundi) dekrement se produbljuje, postaje jasnije patološki, što se naziva postaktivacijska iscrpljenost. Nakon odmora posle 1. i 3. minuta može doći do delimičnog „oporavka” dekrementa, što se još naziva facilitacija posle odmora.

Kod Lambert-Itonovog mijasteničnog sindroma (LEMS) se prilikom inicijalne stimulacije od 2–3Hz pre zamora takođe može beležiti dekrement, ali se pri stimulaciji nakon zamora (u ovom slučaju se savetuje aktivacija mišića od 10 sekundi) beleži

porast amplitude > 100% (inkrement; Slika 5). Kod pacijenata koji imaju izraženu slabost umesto zamaranja se može primeniti visokofrekventna (20–50Hz) stimulacija, ali je standardno treba izbegavati, jer je bolna. [26] Osetljivost TRS za generalizovanu miasteniju gravis (MG) se kreće oko 75–80%, a za očnu formu 30–50%. TRS se može uraditi na različitim neuromišićnim sistemima, ali je pokazano da je sistem: *n. facialis* – *m. nasalis* najosetljiviji za okularnu MG, *n. axillaris* – *m. deltoideus* za generalizovanu MG, a *n. ulnaris* – *m. ADM* za LEMS. [27]

Slika 5 – Normalan TRS naspram TRS kod miastenije gravis i LEMS-a

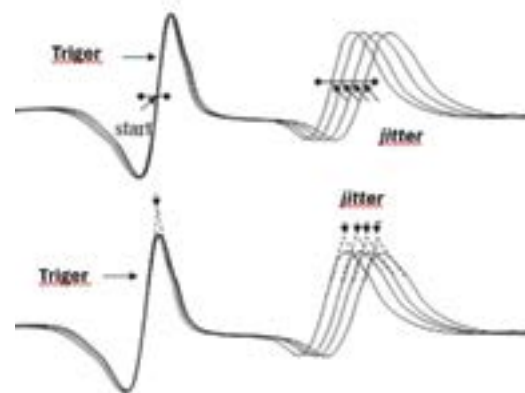


Single fiber EMG (SFEMG)

SFEMG je osetljiva, zahtevna tehnika EMG-a pojedinačnog mišićnog vlakna koja beleži varijabilnost izbijanja MUAP-a, tzv. *jitter* između referentnog vlakna (triger) i drugog detektovanog vlakna iz iste motorne jedini-

ce (Slika 6) ili se pak beleži odsustvo izbijanja potencijala – blok sprovođenja. Pacijent laganom kontrakcijom aktivira mišić. Tokom ispitivanja elektromioneurografer povremeno pomera iglu kako bi snimio više različitih motornih jedinica (20–30) po mišiću, pri čemu se za svaku motornu jedinicu beleži 50–100 uzastopnih potencijala, kako bi se dobila prosečna vrednost *jitter*-a. Najčešće se ispituje *m. frontalis* (normalna vrednost *jitter*-a je do 25 μ s), koji je pogodan posebno kod očne forme MG, ili *m. extensor digitorum communis* (normalno do 30 μ s), koji je pogodan za generalizovanu MG. [28] Ako ima više od 10–15% neuromišićnih jedinica sa povećanim *jitter*-om ili ≥ 1 bloka sprovođenja nalaz je patološki i ide u prilog MG. Treba imati na umu da *jitter* može biti blago povećan i kod starijih osoba, polineuropatija, miopatija i ALS-a, ali tipično bez blokova sprovođenja, te treba biti pažljiv pri selekciji pacijenata i na SFEMG upućivati pacijente sa tipičnom kliničkom slikom i negativnim drugim testovima (TRS, antitela na nAChR, MuSK, LRP4 itd.). Osetljivost TRS za generalizovanu formu bolesti se kreće oko 95–99%, a za očnu formu 90–95%. [29]

Slika 6 – Analiza *jitter*-a



Zaključak

Elektromioneurografija sa testovima predstavlja značajan dodatak neurološkom pregledu u proceni funkcije perifernog nervnog sistema. Njihova vrednost leži u mogućnosti precizne lokalizacije lezije, određivanja njenog tipa, težine i vremenskog toka, što omogućava diferencijalnu dijagnozu između neuropatskih, miopatskih i neuromišićnih poremećaja. Pravilna selekcija pacijenata, adekvatna tehnika izvođenja i tačna interpretacija nalaza od suštinskog su značaja da bi ove metode pružile pouzdane informacije koje će nas dalje usmeriti ka pravoj dijagnozi.

Literatura

- Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003;37–53.
- Kimura J. Distal latency criteria in peripheral neuropathies. *Muscle Nerve*. 1997;20(9):999–1009.
- Preston DC, Shapiro BE. Nerve conduction studies in axonal neuropathies. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):122–131.
- AANEM. Reference values for nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):371–377.
- Dumitru D. Temporal dispersion and conduction block in acquired neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 1995;12(4):233–242.
- Brown WF, Strong MJ. *Electrodiagnosis of Neuromuscular Disorders*. New York: Springer; 2004; 686–688.
- Wilbourn AJ. Sensory nerve conduction and dorsal root ganglion lesions. *Neurol Clin*. 1992;10(3):523–536.
- AANEM. Normative data for nerve conduction: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(6):873–881.
- Feasby TE, Hahn AF. F-wave abnormalities in demyelinating neuropathies. *Can J Neurol Sci*. 1985;12(2):125–132.
- Magladery JW, McDougal DB. Studies of the human H-reflex. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1950;86:265–290.
- Ghosh A, Chokroverty S. Differentiating axonal and demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol Pract*. 2002;112(4):583–595.
- Rutkove, S.B., Kothari, M.J., Raynor, E.M., et al., 1997. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 20 (10), 1236–1241.
- Perotto A. *Anatomical Guide for the Electromyographer: The Limbs and Trunk*. 4th ed. Springfield: Charles C. Thomas; 2011;3–13.
- Stålberg E, Trontelj J. *Single Fiber Electromyography*. 3rd ed. Ljubljana: Edshagen Publishing House; 2010;729–776.
- Zwarts MJ, Stegeman DF. Motor unit potential changes in neuropathic and myopathic disorders. *Muscle Nerve*. 2003;28(2):145–158.
- Buchthal F, Pinelli P. Interference patterns in myogenic and neurogenic disorders. *Brain*. 1953;76(3):344–366.
- Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular Disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2015;277–279.
- Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Mus-*

- cle: Principles and Practice*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2013;101–145.
- Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical–Electrophysiologic Correlations*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021;60–80.
 - American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for electrodiagnostic studies in mononeuropathies. *Muscle Nerve*. 2011;44(3):453–460.
 - Joint Task Force of the EFNS and the PNS. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356–363.
 - Dumitru D, Amato AA, Zwarts M. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002;257–258.
 - Daube JR, Rubin DI. *Clinical Neurophysiology*. New York: Oxford University Press; 2009;830–880.
 - AANEM. Guidelines for timing of electrodiagnostic studies after nerve injury. *Muscle Nerve*. 2005;31(1):126–137.
 - Misulis KE, Head TC. *Essentials of Clinical Neurophysiology*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2003;111–168.
 - Sanders DB. Repetitive nerve stimulation studies in myasthenia gravis and LEMS. *Muscle Nerve*. 2002;25(2):163–177.
 - AAEM Quality Assurance Committee. Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1236–1247.
 - Stålberg E, Sanders DB. Jitter analysis with single fiber EMG. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2079–2085.
 - Benatar M, Sanders DB. Diagnosis of myasthenia gravis: SFEMG sensitivity. *Neurology*. 2007;68(5):376–382.

IZVEŠTAJ

Beograd na ušću dva značajna skupa – spoj novih tokova u neuroimunologiji

Beograd je 6. i 7. novembra 2025. godine bio domaćin dva izuzetno značajna neuroimunološka skupa koje je organizovalo Udruženje neuroimunologa Srbije, uz organizacioni odbor u sastavu: prof. dr Jelena Drušević, prof. dr Šarlota Mesaroš, prof. dr Tatjana Pekmezović, asist. dr Olivera Tamaš i asist. dr Maja Budimkić. Reč je o regionalnom simpozijumu za MS pod nazivom ParadigMS (*ParadigMS*) i Trećoj godišnjoj konferenciji Udruženja neuroimunologa Srbije. Dvodnevni program privukao je više od 100 učesnika, a interesovanje je prevazilazilo kapacitete sale, što potvrđuje rastuću potrebu za stručnom edukacijom u ovoj oblasti.

Simpozijum *ParadigMS* je održan u saradnji sa Fondacijom *ParadigMS* (*ParadigMS Foundation*), međunarodnom neprofitnom organizacijom posvećenom unapređenju edukacije u oblastima multiple skleroze, NMOSD-a i MOGAD-a, a kroz primenu naučnih dokaza u kliničkoj praksi. Dok su prvog dana učestvovali eminentni stručnjaci iz Evrope i sveta, program drugog dana bio je posvećen predavačima iz Srbije i regiona. Ipak, tematski fokus oba skupa bio je ujednačen – razmena najnovijih naučnih i kliničkih saznanja iz oblasti neuroimunologije.

Posebno je značajno što su tokom događaja predstavljeni **novi dijagnostički kriterijumi za multiplu sklerozu i predlog novih dijagnostičkih kriterijuma za NMOSD**, što je izazvalo izuzetno veliko interesovanje učesnika i otvorilo brojna pitanja važna za



svakodnevnu kliničku praksu. Diskutovano je o savremenim dijagnostičkim pristupima, sve većoj ulozi biomarkera u praćenju bolesti, individualizaciji terapije i izazovima donošenja optimalnih terapijskih odluka u eri sve šireg spektra dostupnih terapijskih modaliteta.

Održavanje ova dva skupa pokazalo je jasnu posvećenost Udruženja neuroimunologa Srbije kontinuiranom jačanju edukacije, saradnje i razmene znanja unutar neuroimunološke zajednice. Kroz ovakve događaje stvaraju se uslovi da pacijenti u Srbiji i regionu imaju pristup najnovijim naučnim dostignućima i savremenim standardima lečenja.

Zahvaljujemo se svim predavačima kao i učesnicima na izuzetnom odzivu i doprinosu uspehu ova dva značajna stručna skupa.

Nikola Momčilović,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

PRIKAZ SLUČAJA

Talamički hemineglekt: ako klinička slika laže, difuzija ne laže

Autori: Jugoslav Zdravković¹, Tamara Švabić^{2,3}

¹ Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“, Beograd

² Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Talamus je kompleksna supkortikalna struktura koja služi kao „međustanica“ za prenos i modulaciju motornih, senzornih i kognitivnih informacija između moždane kore i drugih delova mozga. [1] Stoga, širok spektar ispada talamičkih funkcija neretko čini prepoznavanje talamičkog akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) svojevrsnim izazovom za kliničare. Tome posebno doprinosi činjenica da se pojedini talamički kognitivni poremećaji tradicionalno smatraju ispadima kortikalnih funkcija. [2] Od ranije je poznata talamička afazija, ali hemineglekt usled izolovane lezije talamusa je ređe opisivan sindrom u stručnoj literaturi. [2]

Cilj prikaza slučaja našeg pacijenta je skretanje pažnje na neophodnost postojanja svesti kliničara o talamičkom hemineglektu, kao i na potrebu poznavanja arterijske vaskularizacije talamusa. Ova klinička saznanja i razmatranja u diferencijalno dijagnostičkom postupku doprinose bržem prepoznavanju talamičkog AIMU i bržoj primeni rekanalizacionih terapijskih procedura.

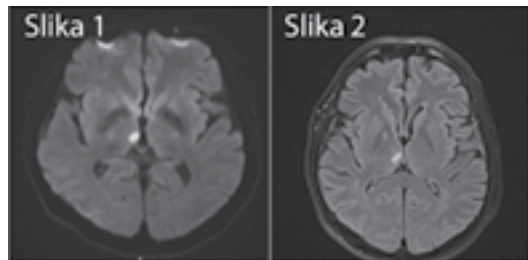
Prikaz slučaja

Šezdesetjednogodišnji muškarac sa vaskularnim faktorima rizika (arterijska hipertenzija, pušenje) primljen je u Urgentni centar (UC) Univerzitetskog kliničkog centra Srbije zbog akutno nastale slabosti levostranih ekstremiteta. Tegobe su se razvile sat vremena pre neurološkog pregleda. Pri pregledu specijaliste urgentne medicine u UC vrednosti krvnog pritiska pacijenta iznosile su 160/95 mmHg, glikemija 4.9 mmol/l. Pacijent je bio afebrilan, a na EKG-u je registrovan sinus ritam. U neurološkom nalazu verifikovana je levostrana hemipareza teškog stepena praćena vizuoprostornim hemineglektom te je procenjen NIHSS (*The National Institutes of Health Stroke Scale*) skor iznosio 8. Uzimajući u obzir vreme nastanka deficita i klinički nalaz (motorni ispad sa kortikalnim fenomenom neglekt), pacijent je upućen na hitnu neuroradiološku dijagnostiku pod sumnjom na okluziju velikog krvnog suda i to desne medijalne cerebralne arterije (MCA), a u cilju primene rekanalizacione terapije (intravenske trombolitičke terapije +/- mehaničke trombektomije). Urađena je nativna kompjuterizovana tomografija (CT) mozga, CT angiografija vrata i glave i CT perfuzija čiji su uredni rezultati stvorili diferencijalno dijagnostičku dilemu da se radi o mogućem imitatoru AIMU te su otežali odluku terapijske strategije. S obzirom da je pacijent imao težak, onesposobljavajući deficit hiperakutnog razvoja, a u odsustvu apsolutnih kontraindikacija, pravovremeno je odlučeno da se primeni intravenska trombolitička terapija. U 95. minutu od nastanka deficita, ordinirana je alteplaza u dozi 0,9 mg/kg telesne mase. Četiri sata po završetku primene trombolitičke terapije kod pacijenta je u neurološkom nalazu registrovana potpuna regresija neurološkog deficita, NIHSS skor je iznosio 0. Narednog dana urađenom magnetnom rezonancom (MR) endokranijuma,

na difuzionoj sekvenci (DWI) verifikovana je akutna ishemijska lezija u posteromedijalnom segmentu desnog talamusa. (Slika 1).

Tokom etiološke eksploracije, isključeni su ateroskleroza velikih krvnih sudova i kardio-embolizacija kao uzrok AIMU. Radiološki obrazac lakunarnog AIMU, uz prisutne vaskularne faktore rizika, kao i nalaz transkranijalnog doplera sa povišenim indeksima pulsatilnosti upućivali su na bolest malih krvnih sudova mozga kao uzročni faktor. Našem pacijentu je prema etiologiji propisana terapija sekundarne prevencije moždanog udara (antiagregaciona i statin), a on je otpušten iz bolnice bez neurološkog deficita.

Slika 1 – Akutna ishemijska lezija u posteromedijalnom segmentu desnog talamusa – difuziona sekvenca (DWI) magnetne rezonance endokranijuma



Slika 2 – Akutna ishemijska lezija u posteromedijalnom segmentu desnog talamusa – T2 FLAIR sekvenca magnetne rezonance endokranijuma

Diskusija

Termin „talamički neglect“ (talamičko zanemarivanje) prvi su upotrebili Votson i Hajlman 1979. godine, kada su opisali tri slučaja talamičkog neglecta izazvanog hemoragijom u regiji desnog talamusa. [3] Na osnovu dokaza iz eksperimentalnih studija na životinjama, predložili su da bi defekt aktivacije duž kortiko-limbičko-retikularne petlje, koja uključuje i intralaminarna jedra talamusa, mogao da objasni pojavu neg-

lekta. [4–7] Dve godine kasnije, Votson i saradnici istakli su moguću ulogu medijalnog talamusa, i to posebno centromedijalnih i parafascikularnih jedara. [8] U narednim godinama brojne studije su ispitivale ulogu pojedinih segmenata talamusa u nastanku ovog fenomena, ali su rezultati donekle bili nekonzistentni. Karnat i saradnici su na osnovu nalaza kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom sugerisali da bi posteriorna teritorija talamusa mogla biti ključna u genezi hemineglecta. [9]

U najvećoj do sada sistematskoj analizi vaskularnog talamičkog neglecta, koja je obuhvatila 23 članka objavljena do juna 2024. godine sa ukupno 37 pacijenata, pokazano je da je u 84% slučajeva bio zahvaćen talamus nedominantne hemisfere, ali bez ubedljive dominacije određenog njegovog segmenta. Afekcija posteriornog dela talamusa bila je neznatno više zastupljena u odnosu na ostale, u oko 30% svih moždanih udara (ishemijskih i hemoragijskih). [2]

U okviru posteriorne lokalizacije, pulvinar zaslužuje posebnu pažnju kliničko-istraživačkog rada. Još tokom osamdesetih godina XX veka elektrofiziološke studije na animalnom modelu ukazale su na ulogu pulvinara talamusa u modulaciji pažnje i pokreta očiju. [10,11] Pored toga, inaktivacija pulvinara kod majmuna dovodila je do nastanka sindroma prostornog neglecta sa izraženim oštećenjem vizuelne pažnje prema kontralateralnom prostoru. [12] Dokazi iz studija sugerišu da upravo pulvino-kortikalne petlje imaju uticaj na obradu informacija između vizuelnih delova korteksa i delova za prostornu pažnju. [13,14]

U već pomenutom sistematskom pregledu literature, analizirajući odvojeno grupe ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara (MU), uočeno je da je značajnije

češća afekcija posteriornog segmenta talamusa u grupi hemoragijskih MU. Uzrok ovakve dominacije posteriornog segmenta talamusa kod hemoragijskog, ali ne i ishemijskog talamičkog neglecta, mogla bi biti specifična vaskularizacija tog segmenta talamusa, posebno pulvinara. [15]

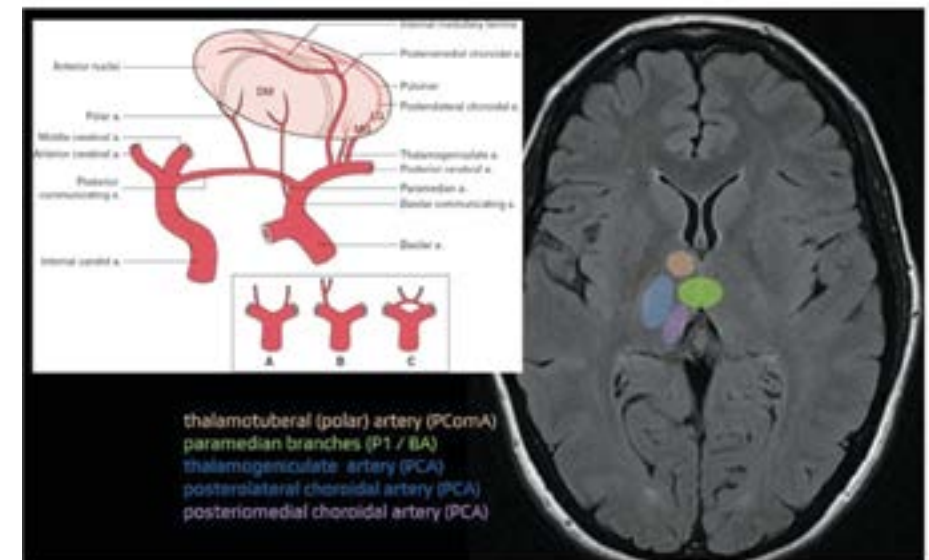
Naime, talamus se pretežno vaskularizuje malim perforantnim završnim arterijama koje polaze iz posteriorne cerebralne arterije (PCA). Njegova arterijska vaskularizacija može se podeliti na četiri glavne vaskularne teritorije: tuberotalamička, paramedijalna, inferolateralna i posteriorna (Slika 3). [16] Posteriorni talamus, i u okviru njega pulvinar, predstavlja specifičnu, preklapajuću vaskularnu teritoriju.

Anteriorna teritorija snabdeva se **tuberotalamičkim** (ili polarnim) **arterijama**, koje

predstavljaju grane posteriorne komunikantne arterije (*posterior communicating artery* – PCoA). Ove arterije mogu biti odsutne kod približno trećine populacije, a u tim slučajevima njenu vaskularnu teritoriju preuzima paramedijalna arterija. [16]

Paramedijalna vaskularna teritorija snabdeva se **paramedijalnim, odnosno talamo-perforantnim arterijama** koje polaze iz P1 segmenta PCA. Ove arterije pokazuju značajnu anatomsku varijabilnost: mogu da se sastoje iz više perforatornih grana ili kao jedinstveno arterijsko stablo, što je poznato kao **Peršeronova arterija** (*the artery of Percheron*). [18] Ova varijabilnost ima klinički značaj, jer bilateralna vaskularizacija talamusa putem jednog zajedničkog stabla arterije Peršeron može dovesti do specifičnih radioloških i kliničkih obrazaca infarkta (Tabela 1). [19]

Slika 3 – Šematski prikaz vaskularizacije talamusa



Tri suptipa medijalne vaskularizacije talamusa A: perforantne arterije iz oba P1 segmenta PCA; B: Peršeronova arterija – jedno stablo iz P1 PCA za oba medijalna segmenta talamusa; C: perforatori iz bridging arterije koja spaja P1 segmente.

Adaptirano prema: Goldmund D, 2024 [17].

Tabela 1 – Kliničke karakteristike moždanih udara u različitim vaskularnim teritorijama talamusa

| Vaskularna teritorija | Kliničke karakteristike |
|--|---|
| Anteriorna: iz PCoA Tuberotalamička vaskularna teritorija | <ul style="list-style-type: none"> • Talamička afazija (dominantni talamus) Anomija, semantički prazan i često hipofoničan govor Čitanje je često očuvano, ali razumevanje pročitanog može biti otežano, prisutna je neretko i akalkulija [21–22] • Emocionalna centralna facijalna paraliza Očuvana voljna mimika, asimetrija lica pri spontanem emocionalnim reakcijama (smeh, plač) [23] |
| Paramedijalna: iz P1 PCA Talamo-perforantna vaskularna teritorija (jednostrani infarkt) | <ul style="list-style-type: none"> • Amnestički sindrom nalik Korsakovljevom sindromu [24] • Prisustvo dodatnih bihevioralnih poremećaja daje širu kliničku sliku poznatu kao talamička demencija. [25] Slične promene javljaju se i kod bolesti kao što su Krojcfeldt-Jakobova bolest (<i>Creutzfeldt-Jakob disease</i>) i fatalna familijarna insomnija. [26] • Talamička afazija (dominantni talamus) • Talamički neglekt (nedominantni talamus) |
| Paramedijalna: art. Peršeron iz P1 PCA Talamo-perforantna vaskularna teritorija (bilateralni infarkt) | Klinički trijas <ul style="list-style-type: none"> • Somnolencija ili <i>coma vigile</i> (stanje budnosti bez reakcije na spoljašnje nadražaje) [27] Vertikalna pareza pogleda Amnestički poremećaj (amnezija sa konfabulacijama) |
| Inferolateralna: iz P2 PCA Talamo-genikulatna vaskularna teritorija | <ul style="list-style-type: none"> • Talamički bolni sindrom (Dežerin-Rusijev sindrom (<i>Dejerine-Roussy syndrome</i>)[28] • Ataksična hemipareza [29,30] • Bihevioralne izmene (apatija/agitacija/agresivnost) |
| Posterolateralna grupa: iz P2 PCA Posterolateralna horoidalna vaskularna teritorija | <ul style="list-style-type: none"> • Lezija pulvinara: odloženi hiperkinetski sindrom sa ataksijom, rubralnim tremorom, distonijom, mioklonusom i horejom – <i>jerky dystonic unsteady hand</i> [31] • Lezije lateralnog posteriornog segmenta inkongruentne homonimne hemianopsije nakon infarkta posteriornog lateralnog segmenta [32] • Lezija nedominantnog pulvinara – hemineglekt [33] |
| Posteromedijalna grupa: iz P1 PCA Posteromedijalna horoidalna vaskularna teritorija | <ul style="list-style-type: none"> • Pareza vertikalnog pogleda i drugi okulomotorni poremećaji • Senzorimotorni deficit • Talamička afazija • Talamički neglekt • Poremećaji budnosti i pažnje [34] |

Inferolateralna vaskularna teritorija snabdeva se **talamo-genikulatnim arterijama**, koje su grane P2 segmenta PCA. Ove arterije snabdevaju lateralne i ventralne delove talamusa, uključujući ventralna posteriorna jedra i učestvuju u irigaciji jedara povezanih sa motorikom i senzomotornim funkcijama. [20]

Posteriorna vaskularna teritorija snabdeva se **posteromedijalnom horoidalnom arterijom**, koja može poticati iz P1 ili P2 segmenta PCA, kao i **posterolateralnom horoidalnom arterijom** koja polazi iz P2 segmenta. Ove arterije vaskularizuju pulvinar, lateralna i posterioromedijalna jedra talamusa, te medijalne temporalne strukture i odgovorne su za vizuelne funkcije i određene asocijativne funkcije talamusa. [21]

Pulvinar, koji predstavlja potencijalno ključnu oblast za razvoj neglektu u posteriornoj grupi, ima preklapajuće vaskularno snabdevanje putem posteriorne horoidalne arterije, kao i talamogenikulatne i paramedijalne arterije. [1] Stoga, u slučajevima ishemijskog moždanog udara koji zahvata posteriorni talamus usled okluzije posteriorne horoidalne arterije, pulvinar i dalje može dobijati dotok krvi iz drugih arterija. Suprotno tome, u slučajevima posteriorne hemoragije, oštećenje pulvinara je neizbežno. Ova razlika može objasniti manju učestalost neglektu kod ishemijskih u odnosu na hemoragijske moždane udare u regiji pulvinara. [2]

S obzirom na kompleksnu vaskularnu, ali i funkcionalnu podelu talamusa, očekivano je da talamičke lezije nemaju uniformno kliničko ispoljavanje (Tabela 1). Veoma širok spektar kliničkih manifestacija moždanog udara različitih vaskularnih teritorija talamusa može predstavljati kamen spoticanja pri donošenju kliničkih odluka.

Kod našeg pacijenta se radilo o lakunarnom AIMU u posteromedijalnom segmentu talamusa koji se manifestovao motornim deficitom i vizuoprostornim hemineglektom. Ovaj deo talamusa vaskularizuje posteromedijalna horoidalna arterija koja je perforantna grana P1 segmenta PCA. Okluzija krvnog suda malog kalibra bila je razlog negativne CT angiografije, ali i negativne CT perfuzije, što je pobudilo diferencijalno dijagnostičku dilemu kliničara da se radi o imitatoru AIMU.

Brojne su studije koje ukazuju da CT perfuzija nije dovoljno pouzdana dijagnostička metoda za evaluaciju akutnih lakunarnih moždanih udara (LMU) i rezultuje velikom stopom lažno negativnih rezultata. U sistematskom pregledu literature koji je obuhvatao 14 metodološki heterogenih studija, senzitivnost (Sn) je iznosila od 0% do 62,5%, dok je utvrđena specifičnost (Sp) bila 20% do 100%. [35] Ovi podaci jasno ukazuju da se CT perfuzija ne može koristiti za isključenje akutnih LMU, posebno onih supkortikalno lokalizovanih. Lokalizacija akutnih lakuna dodatno utiče na Sn ove dijagnostičke procedure. U istraživanju Hernandez i saradnika pokazano je da je najmanja srednja vrednost volumena ishemije upravo merena kod talamičkih LMU (kapsula interna/lentiformni nukleus 1,23 ml; centrum semiovale 1,32 ml, talamus 0,51 ml, moždano stablo 0,72 ml, optička radijacija 1,60 ml). [36]

Zbog malog volumena ishemijske lezije talamički akutni LMU je najčešće ispod „radara“ CT perfuzije. Negativni rezultat CT angiografije i CT perfuzije može lako da zavarava kliničara i, ukoliko ne poznaje kliničke manifestacije talamičkih AIMU, brza odluka o primeni trombolitičke terapije može da izostane.

Zaključak

Prikaz slučaja našeg pacijenta upozorava kliničare da je talamički LMU mandatorna diferencijalna dijagnoza u slučajevima hemineglekta bez perfuzionog deficita delova korteksa. Pravilna kliničko-radiološka interpretacija doprinosi brzom donošenju odluke primene rekanalizacione terapije, što predstavlja stožer uspešnog lečenja AIMU, uključujući i moždane udare usled okluzije perforantnih arterija.

Literatura

- Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003;34(9):2264–2278.
- Dampfhofer A, Cazzoli D, Kaufmann BC, Nyffeler T. Neglect after isolated thalamic stroke: a systematic review of the literature. *Cerebrovasc. Dis.* 2025 May 2:1–18. doi:10.1159/000545473. PMID:40319890.
- Watson RT, Heilman KM. Thalamic neglect. *Neurology*. 1979;29:690–694.
- Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1949;1(1–4):455–473.
- Reeves AG, Hagamen WD. Behavioral and EEG asymmetry following unilateral lesions of the forebrain and midbrain in cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1971;30(1):83–86.
- Watson RT, Heilman KM, Miller BD, King FA. Neglect after mesencephalic reticular formation lesions. *Neurology*. 1974;24(3):294–298.
- Weinberger NM, Velasco M, Lindsley DB. Effects of lesions upon thalamically induced electrocortical desynchronization and recruiting. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1965;18(4):369–377.
- Watson R, Valenstein E, Heilman K. Thalamic neglect: possible role of the medial thalamus and nucleus reticularis in behavior. *Arch. Neurol.* 1981;38(8):501–506.
- Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain*. 2002;125:350–360.
- Bender DB. Receptive-field properties of neurons in the macaque inferior pulvinar. *J. Neurophysiol.* 1982;48(1):1–17.
- Petersen SE, Robinson DL, Keys W. Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation. *J. Neurophysiol.* 1985;54(4):867–886.
- Wilke M, Turchi J, Smith K, Mishkin M, Leopold DA. Pulvinar inactivation disrupts selection of movement plans. *J. Neurosci.* 2010;30(25):8650–8659.
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science*. 2012;337(6095):753–756.
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science*. 2012;337(6095):753–756.
- Dampfhofer A, Cazzoli D, Kaufmann BC, Nyffeler T. Neglect after isolated thalamic stroke: a systematic review of the literature. *Cerebrovasc. Dis.* 2025;82:33–40.
- Bogousslavsky J, Regli F, Assal G. The syndrome of unilateral tuberothalamic artery territory infarction. *Stroke*. 1986;17:

434–441.

- Goldmund D. Differential diagnosis of thalamic lesions. *Stroke Manual [Internet]*. 2024 Nov 05 [cited 2025 Nov 09].
- Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z. Neurol.* 1973;205:1–13.
- Segarra JM. Cerebral vascular disease and behavior, I: the syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation). *Arch. Neurol.* 1970;22:408–418.
- Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology*. 1988;38:837–848.
- Maeshima S, Osawa A. Thalamic lesions and aphasia or neglect. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018;18(8):52.
- Nadeau SE, Crosson B. Subcortical aphasia. *Brain Lang.* 1997;58:355–402.
- Warren JD, Thompson PD, Thompson PD. Diencephalic amnesia and apraxia after left thalamic infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;68:248.
- Castaigne P, Lhermitte F, Buge A, Escourrolle R, Hauw JJ, Lyon-Caen O. Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Ann. Neurol.* 1981;10:127–148.
- Segarra JM. Cerebral vascular disease and behavior, I: the syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation). *Arch. Neurol.* 1970;22:408–418.
- Martin JJ. Degenerative diseases of the human thalamus. In: Steriade M, Jones EG, McCormick DA, eds. *Thalamus, Volume II: Experimental and Clinical Aspects*. New York, NY: Elsevier; 1997:653–687.
- Reilly M, Connolly S, Stack J, Martin EA, Hutchinson M. Bilateral paramedian thalamic infarction: a distinct but poorly recognized stroke syndrome. *Q. J. Med.* 1992;82:63–70.
- Dejerine J, Roussey G. Le syndrome thalamique. *Rev. Neurol. (Paris)*. 1906;14:521–532.
- Garcin R, Lapresle J. Syndrome sensitif de type thalamique et a topographie chéiro-orale par lésion localisée du thalamus. *Rev. Neurol. (Paris)*. 1954;90:124–129.
- Fisher CM. Thalamic pure sensory stroke: a pathologic study. *Neurology*. 1978;28:1141–1144.
- Ghika J, Bogousslavsky J, Henderson J, Maeder P, Regli F. The “jerky dystonic unsteady hand”: a delayed motor syndrome in posterior thalamic infarctions. *J. Neurol.* 1994;241:537–542.
- Wada K, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Incongruous homonymous hemianopic scotoma. *J. Neurol. Sci.* 1999;163:179–182.
- Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain*. 2002;125:350–360.
- Büttner T, Schilling G, Hornig CR, Dorndorf W. Thalamic infarcts: clinical aspects, neuropsychological findings, prognosis. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1991;59(12):479–487.
- Zedde M, Mazzoli T, Nencini P, Giannini N, Inzitari D, Pezzella FR, et al. CT perfusion in lacunar stroke: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 27;13(9):1564.
- Hernández MDCV, Grimsley-Moore T, Sakka E, Thrippleton MJ, Chappell FM, Armitage PA, et al. Lacunar stroke lesion extent and location and white matter hyperintensities evolution 1 year post-lacunar stroke. *Front. Neurol.* 2021;12:625891.

NAJAVA

Moždani udar – Izazovi IX

Datum: 17. april 2026.

Mesto održavanja: Sava centar, Beograd, Srbija

Poštovane kolegice i kolege,

Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da će se dana 17. aprila 2026. godine u Sava centru u Beogradu održati međunarodni seminar „Moždani udar – Izazovi IX“. Na ovom tradicionalnom međunarodnom skupu ćemo imati priliku da od strane renomiranih internacionalnih i nacionalnih predavača vidimo prikaze najnovijih preporuka i

protokola za dijagnostiku i lečenje moždanog udara, ali takođe i dilema i izazova sa kojima se neretko srećemo u svakodnevnom radu.

S obzirom na to da je tokom prethodnih meseci bilo nekoliko sastanaka posvećenih cerebrovaskularnim bolestima i da se u nastupajućoj godini planira nekoliko sastanaka među kojima je i III simpozijum NUMUS-a, ovogodišnji seminar će biti jednodnevni.

Detaljne informacije o programu i prijavi za seminar će naknadno biti dostupne.

Srdačno vas očekujemo.

Organizacioni odbor

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

 Pronađi nas na
Facebook-u

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

