Stručni, informativni, komercijalni časopis | OKT. 2023.

ISSN 2217-9879

Samo za stručnu javnost

DNS

DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

Jesen/zima 2023.
31-32. broj

Izveštaj sa XIII/XIX Nacionalnog kongresa neurologa Srbije

Modaliteti i ishod hirurškog lečenja intrakranijalnih arahnoidnih cista

Praktične smernice u pristupu pacijentu sa hiperkinetskim poremećajem pokreta: propedevtika u koracima

Nova klasifikacija epilepsija i epileptičnih sindroma

Senzorna neuronopatija – *prognosis quoad tempus non in fausta?*

Digitalni blizanci

SINAPSA

www.drustvoneurologasrbije.org

SADRŽAJ

4 **Revijalni rad**
FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA – KAKO POSTAVLJAMO DIJAGNOZU?

9 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SKUPA *NEUROPATHY UPDATE 3*

10 **Neurološke komplikacije sistemskih bolesti**
AKUTNA HEPATIČNA PORFIRIJA

14 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *XXIII EPILEPTOLOŠKE ŠKOLE*

15 **Da li ste znali?**
DIGITALNI BLIZANCI I PERSONALIZOVANI PRISTUP OSOBAMA SA MULTIPLOM SKLEROZOM

18 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *XI MIGRATORNOG EPILEPTOLOŠKOG KURSA*

20 **Doktorska disertacija**
MODALITETI I ISHOD HIRURŠKOG LEČENJA INTRAKRANIJALNIH ARAHNOIDNIH CISTA

32 **Istorija medicine**
PEDESET GODINA NEUROPSIHIJATRIJSKE KLINIKE

36 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *IX KONGRESA EAN*

38 **EAN**
EAN RESIDENT AND RESEARCH FELLOW SECTION – RRFS

39 **Oglas**
KOENZIM Q10 – ZA EFEKAT JE VAŽNA DOZA

40 **Prikaz slučaja**
IZOLOVANI KOGNITIVNI RELAPS U MULTIPLOJ SKLEROZI

42 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *X ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA SRBIJE – ŠKOLA NEVOLJNIH POKRETA*

45 **Repetitorijum**
SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE – NEZAOBILAZNE SMERNICE ZA SVAKOG NEUROLOGA

52 **Da li ste znali?**
LERMITOV ZNAK

54 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *XIII/XIX NACIONALNOG KONGRESA NEUROLOGA SRBIJE*

56 **Prikaz slučaja**
SENZORNA NEURONOPATIJA – *PROGNOSIS QUOAD TEMPUS NON IN FAUSTA?*

62 **Izveštaj**
OBELEŽAVANJE STOGODIŠNJICE POSTOJANJA KLINIKA ZA NEUROLOGIJU I PSIHIJATRIJU UNIVERZITETSKOG KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

64 **Saopštenje**
KAKO JE SUOČAVANJE SA DIJAGNOZOM RETKE NEUROTRANSMITERSKE BOLESTI PROBUDILO HRABROST U NAMA?

67 **Neurologija i umetnost**
NEUROLOGIJA ŠEKSPIRA – PRIKAZ POGLAVLJA AUTORA MAURICIJA PAČARONIJA I ŽILIJENA BOGUSLAVSKOG

69 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SKUPA *MOŽDANI UDAR – IZAZOVI VIII*

71 **Klinički asistent ukazuje**
PRAKTIČNE SMERNICE U PRISTUPU PACIJENTU SA HIPERKINETSKIM POREMEĆAJEM POKRETA: PROPEDEVTIKA U KORACIMA

75 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA GODIŠNJE *KONFERENCIJE MS I NMOSD U FOKUSU* 2023

76 **Kako se leči?**
ULOGA STEREOTAKSIČKE RADIOHIRURGIJE U TERAPIJI TRIGEMINALNE NEURALGIJE

83 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *EVROPSKOG KURSA O ATIPIČNIM PARKINSONIZMIMA*

84 **Revijalni rad**
NOVA KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA I EPILEPTIČNIH SINDROMA

102 **Granična oblast**
ENCEFALITISI – DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

112 **Gost iz inostranstva**
SEMI-AUTOMATED CALCULATION OF BAROREFLEX SENSITIVITY (BRS) INDICES

119 **Najava**
REPETITORIJUM: NAJČEŠĆI SIMPTOMI I SINDROMI U NEUROLOGIJI - I DEO

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

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

Urednik Olivera Tamaš
Glavni i odgovorni urednik broja Milica Ječmenica Lukić, Nikola Kresojević

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

Recenzenti Vladimir S. Kostić, Ranko Raičević, Dragoslav Sokić

Recenzenti broja Aleksić Dejan, Basta Ivana, Ercegovac Marko, Petrović Igor, Ristić Aleksandar, Stanković Tutuš Iva, Stojković Tanja, Veselinović Nikola, Vojvodić Nikola, Živanović Željko

Lektor za srpski i engleski jezik Aleksandra Mešter Trajković

Grafički dizajn Aniko Olah Lošonc

Tehnička podrška Štamparija Printex, Subotica

Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka.
Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost.

Sva prava su zaštićena.

Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese mediji@drustvoneurologasrbije.org, naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.

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

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

REVIJALNI RAD

Frontotemporalna demencija – kako postavljamo dijagnozu?

Autor: *Gorana Mandić*
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

1. Terminologija frontotemporalne demencije

Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) predstavlja kompleksnu „familiju" neuropatoloških stanja koja se karakterišu različitim obrascima fokalne neurodegeneracije sa atrofijom frontalnih i temporalnih režnjeva i širokim spektrom kliničkih, genetskih i neuropatoloških osobina. [1] U literaturi se izraz *frontotemporalna demencija* (FTD) odnosi na klinički heterogenu grupu progresivnih jezičkih, bihevioralnih, egzekutivnih i/ili motornih poremećaja u čijoj se osnovi nalazi atrofija frontalnih i/ili temporalnih regiona. [2] Sa druge strane, terminom *FTLD* označavamo bolesnike koji ispoljavaju kliničku sliku iz spektra FTD, a nosioci su neke od mutacija gena – uzročnika FTD i/ili imaju potvrdu patohistološkog nalaza karakterističnog za FTD (dobijenog biopsijom ili autopsijom). [3]

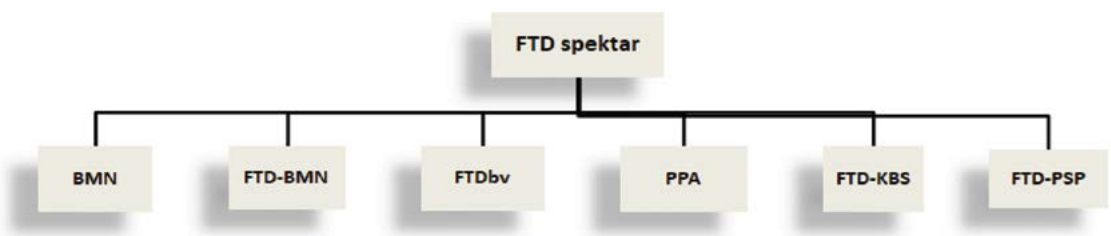
2. Epidemiologija frontotemporalne demencije

Procenjuje se da incidencija spektra FTD iznosi 1,6 do 4,5 slučajeva na 100 000 osoba godišnje. [4,5] FTD se, posle Alchajmerove bolesti (AB), smatra drugom najčešćom degenerativnom demencijom ranog početka (DRP, početak simptoma pre 65. godine života). [6] Međutim, u skorašnjoj kohortnoj, multicentričnoj evropskoj studiji koja je obuhvatila sve starosne grupe, pokazano je da je 60% FTD bolesnika imalo 65 ili više godina, uz progresivan porast incidencije sa godinama starosti i dostizanjem maksimuma u 71. godini života. [4] Ovakva starosna distribucija je uporediva sa prethodnim populacionim studijama [5,7], sugerišući da se FTD ne može smatrati samo DRP, već da je na ovu dijagnozu potrebno misliti u bilo kom starosnom dobu. Pojedine studije ukazuju na višu incidenciju FTD u muškaraca [4], dok je u ostalima zastupljenost muškaraca i žena u ovom spektru bolesti bila podjednaka. [8] U kohortama bolesnika sa FTD, najveći broj (40–60%) ispunjava kriterijume za FTDbv, posle čega po učestalosti slede PPA, PSP i KBS, a najmanju učestalost ima FTD-BMN sindrom preklapanja. [4,6]

3. Klinički spektar frontotemporalne demencije

U okviru FTD razlikujemo dva osnovna klinička podtipa: bihevioralnu varijantu FTD (FTDbv) sa prezentujućim i dominantnim izmenama na planu ponašanja i jezičke varijante – primarno progresivne afazije (PPA) u kojima preovlađuju poremećaji različitih aspekata jezičkih funkcija. Bolesnici koji ispunjavaju kriterijume za FTDbv, kao i PPA, mogu razviti motorne poremećaje (istovremeno, pre ili posle bihevioralnih/kognitivnih poremećaja) poput bolesti motornog neurona (BMN) ili atipičnog parkinsonizma – kortikobazalnog sindroma (KBS) ili progresivne supranuklearne paralize (PSP), što sve čini spektar FTD [2,3] (Shema 1).

Shema 1 – Klinički spektar frontotemporalne demencije



BMN – bolest motornog neurona; FTDbv-bihevioralna varijanta FTD; PPA – primarno progresivna afazija; KBS – kortikobazalni sindrom; PSP-progresivna supranuklearna paraliza

3.1. Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije

FTDbv, kao najčešća forma FTD (oko 50% bolesnika sa FTD), definiše se postepenim početkom i progresivnim izmenama na planu ponašanja, emocija i egzekutivnih funkcija. Poslednji dijagnostički kriterijumi za FTDbv dati su od strane FTD konzorcijuma [9], kako bi se sažele glavne bihevioralne karakteristike ovog podtipa i ukazalo na najčešće očuvano epizodičko pamćenje, barem u početku bolesti uz očekivanu egzekutivnu disfunkciju. Navedeni kriterijumi za moguću FTDbv podrazumevaju da bolesnik mora da ispunjava bilo koje tri od šest ključnih kliničkih karakteristika: pet bihevioralnih (dezinhibicija, apatija, gubitak empatije, stereotipno ili kompulsivno ponašanje ili izmene na planu ishrane) i jednu kognitivnu (egzekutivna disfunkcija verifikovana neuropsihološkim testiranjem) (Tabela 1).

Dezinhibicija se može manifestovati na različite načine, uključujući otkrivanje ličnih informacija ili bliskost sa nepoznatim osobama (npr. medicinske informacije, finansije, itd.), povećana seksualna želja ili komentari, gubitak manira, neadekvatni komentari, impulsivnost i nepromišljene aktivnosti. [2,3] Apatija je česta rana bihevioralna karakteristika i podrazumeva gubitak interesovanja, energije za ciljem vođene aktivnosti – javlja se povlačenje sa poslovnih funkcija, familijarnih aktivnosti, hobija. Gubitak empatije se ogleda u bolesnikovoj indiferentnosti čak i prema ozbiljnim (npr. zdravstvenim) problemima bliskih osoba. [2,3] Perseverativno, kompulzivno ili stereotipno ponašanje takođe može biti jedna od bihevioralnih karakteristika u FTDbv, i to kao jednostavno repetitivno motorno ponašanje tipa udaranja rukama i lizanja usana, ili pak kompleksno – sakupljanje stvari, premeštanje stvari ili šetanje po kući bez cilja. Hiperoralnost i značajne promene na planu ishrane su još jedna od karakteristika FTDbv. Vrlo je karakteristično insistiranje na jelu samo jedne vrste hrane, na primer slatkiša. [2,3] Takođe se

Tabela 1 – Bihevioralni i kognitivni simptomi obuhvaćeni aktuelnim kriterijumima za FTDbv

Moguća FTDbv
Barem tri od navedenih bihevioralnih/kognitivnih simptoma mora biti prisutno: • Rana dezinhibicija u ponašanju (socijalno neprimereno ponašanje, gubitak manira, impulsivno, nepromišljeno ponašanje) • Rana apatija ili inercija • Rani gubitak saosećanja ili empatije (snižen odgovor na potrebe i osećanja drugih, snižen socijalni interes i toplina) • Rano perseverativno, stereotipno kompulzivno ponašanje (jednostavni repetitivni pokreti, kompleksno kompulzivno ili ritualno ponašanje, govorne stereotipije • Hiperoralnost i izmene u ishrani (izmena u izboru hrane, unošenje velike količine hrane, pojačana potreba za cigaretama i alkoholom, oralna eksploracija i jedenje nejestivih objekata) • Egzekutivna disfunkcija uz relativno pošteđeno pamćenje i vizuoprostorne funkcije na početku bolesti (svi simptomi moraju biti prisutni)

Bolesnici moraju imati postepeni početak i progresivne izmene ponašanja/kognicije. Termin 'rano' odnosi se na period unutar tri godine od početka simptoma.
Preuzeto i adaptirano prema: *Rascovsky et al, 2011* [9].

često dešava da bolesnici jedu bez prestanka, dok se u kasnijim fazama bolesti može javiti oralna eksploracija ili čak jedenje nejestivih predmeta.
Važno je napomenuti da, iako nisu uključeni u zvanične kriterijume, bolesnici sa FTDbv (posebno nosioci heksanukleotidne ekspanzije u *chromosome 9 open reading frame 72* (C9orf72) genu mogu ispoljavati psihotičnu simptomatologiju poput deluzija, halucinacija (vizuelne, auditivne), kao i izraženu agitaciju. [2,10]

Precizna klinička dijagnoza FTDbv često predstavlja izazov, posebno u diferencijaciji prema psihijatrijskim bolestima, pa čak trećina bolesnika spektra FTD inicijalno dobija psihijatrijsku dijagnozu (uglavnom depresije). [11] Stoga

slučajevi bolesnika sa „kasnijim početkom neuropsihijatrijskih manifestacija nego uobičajeno“ koji ispoljavaju atipične bihevioralne karakteristike (izražena apatija sa gubitkom empatije, dezinhibicija, stereotipne radnje, itd.), kao i bolesnici čiji srodnici ispoljavaju bihevioralne, kognitivne ili motorne ispade treba da nam pobude sumnju na FTD. [2]

Frontalna i/ili anteriorna temporalna atrofija na strukturnoj MR, odnosno hipometabolizam u ovim regionima na FDG-PET mozga dalje podržavaju kliničku dijagnozu FTDbv, odnosno ovakav nalaz uz ispunjene kliničke kriterijume omogućava postavljanje dijagnoze FTDbv na nivou verovatne. [9]

3.2. Jezičke varijante FTD – Primarno progresivne afazije

Primarno progresivne afazije (PPA) predstavljaju neurodegenerativne sindrome u kojima su poremećaji jezičkih funkcija prezentujući i dominantni simptom. Prema aktuelnim kriterijumima, PPA se deli u tri varijante: progresivnu nefluentnu afaziju (PNFA), semantičku varijantu (svPPA) i logopeničku varijantu (PPAlv).

Klinička dijagnoza PPA se postavlja u dva osnovna koraka. [9] Prvi korak podrazumeva ispunjavanje osnovnih i opštih PPA kriterijuma [12] prema kojima poremećaji jezičkih funkcija moraju dominirati u inicijalnoj fazi bolesti. Početak simptoma je podmukao, uz postepeno, progresivno oštećenje govorne produkcije, imenovanja, sintakse ili razumevanja, koje je primetno tokom spontanog govora ili prilikom testiranja jezičkih funkcija. Funkcionalnost je narušena samo u onim aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ) koje zavise od jezičkih funkcija (npr. telefoniranje). Ostale kognitivne funkcije mogu biti zahvaćene kasnije, ali jezik ostaje najoštećeniji domen tokom celog toka bolesti. Isključujući kriterijumi podrazumevaju rane, izražene ispade u epizodičnom pamćenju i vizuoprostornim funkcijama. Poremećaji na planu ponašanja mogu biti rane karakteristike PPA (posebno ih viđamo u svPPA), ali ne bi trebalo da budu dominirajući simptom ili glavni uzrok narušene funkcionalnosti u ASŽ. Po zadovoljavanju opštih kriterijuma za PPA [9,12] prelazimo na sledeći korak, koji podrazumeva adekvatno klasifikovanje tipova PPA. Glavni jezički domeni koje u ovom koraku analiziramo su: karakteristike govorne produkcije (gramatika, prisustvo apraksije govora ili dizartrije, pauze u pronalaženju adekvatne reči I sl.), ponavljanje, razumevanje reči i rečenica, konfrontaciono imenovanje, čitanje i pisanje. Na opisani način postavljena dijanoza PPA predstavlja prvi, klinički nivo klasifikacije. Sledeći nivo podrazumeva kliničku sliku uz specifičnu distribuciju neurovizuelizacionih promena, dok se treći nivo odnosi na definitivnu, patološku dijagnozu PPA, kada uz tipičnu kliničku sliku imamo dokazanu gensku mutaciju povezanu sa FTD spektrom i/ili histopatološku potvrdu specifične degenerativne patologije. [9]

3.2.1. Semantička varijanta PPA

Glavne kliničke karakteristike PPAsv, obe esencijalne za postavljanje dijagnoze [9], podrazumevaju oštećeno imenovanje (anomiju) i gubitak značenja reči.

S obzirom na atrofiju dominantnog anteriornog temporalnog pola, javlja se anomija u pisanom i govornom jeziku, kao i oštećeno razumevanje za pojedinačne reči (npr. jedan od naših bolesnika sa svPPA je u toku neuropsihološkog testiranja upitao: „Šta je to ‘datum’?“). Na početku bolesti, govor u svPPA se može opisati kao fluentan, sa čestim cirkumlokutornim frazama (bolesnici opisuju ono što žele da imenuju, npr. knjigu kao „stvar sa papirima iz koje se čita“) i semantičkim parazafijama (pogrešna upotreba reči iz iste kategorije, npr. jabuka umesto pomorandže). Vremenom govor postaje „prazan“, neodređen, ili se dešava da žargonski izrazi zamene specifične imenice i glagole, a bolesnici gube sposobnost za razumevanje čak i pojedinačnih reči (Tabela 2). Za razliku od bolesnika sa PNFA, u svPPA ponavljanje je očuvano, nema apraksije govora, dok sintaksa i gramatika ostaju relativno očuvane [9] (Tabela 2). Sa progresijom bolesti (verovatno zahvatanjem desnog temporalnog regiona i veza sa orbitofrontalnim korteksom) većina bolesnika sa svPPA razvija bihevioralne promene koje je u odmaklim stadijumima bolesti teško razlikovati od FTDbv.

Atrofija dominantnog prednjeg temporalnog regiona na strukturnoj MR, odnosno hipometabolizam glukoze u istom regionu na FDG-PET-u mozga, predstavljaju glavno neurovizuelizaciono obeležje svPPA. Ovakav vizuelizacioni nalaz, uz ispunjene kliničke kriterijume, omogućava dijagnozu svPPA na nivou verovatne. [9]

Tabela 2 – Kliničke karakteristike jezičkih formi FTD

Jezičke karakteristike	svPPA	PNFA	PPAlv
Spontani govor	Fluentan sa cirkumlokutornim frazama, semantičke parafazije, očuvana gramatika i prozodija	Usporen, otežan , apraksičan, fonemske parazafije, agramatičnost, narušena prozodija	Neodlučan, bez apraksije, česte pauze u traženju reči, gubitak cilja rečenice, očuvana gramatika i prozodija
Imenovanje	Izražena anomija sa semantičkim parafazijama	Umerena anomija sa fonemskim parafazijama	Blaga do umerena anomnija sa fonemskim parafazijama
Razumevanje pojedinačnih reči	Narušeno	Uglavnom očuvano	Uglavnom očuvano u početku
Razumevanje rečenice	Narušava se sa progresijom bolesti	Narušeno za gramatički kompleksne rečenice	Narušeno, posebno za dugačke rečenice
Ponavljanje reči	Relativno očuvano	Relativno očuvano	Relativno očuvano, ukoliko se poredi sa ponavljanjem reči
Ponavljanje rečenica	Relativno očuvano	Narušeno za gramatički kompleksne rečenice	Narušeno, sa efektom dužine rečenice

PPA – primarno progresivna afazija; svPPA – semantička varijanta; PNFA – progresivna nefluentna afazija.
Preuzeto iz *Woolacott et al, 2016* [2]

3.2.2. Progresivna nefluentna afazija

PNFA je najčešća varijanta PPA (čini oko četvrtine spektra FTD), čiju kliničku sliku boji nefluentan govor, uz dva glavna jezička poremećaja (prema kriterijumima, jedan od njih treba da bude prisutan) [9], agramatizam i/ili poremećaj motorne produkcije koji podrazumeva usporen, otežan govor uz ulaganje napora. Važno je naglasiti da je razumevanje za pojedinačne reči i znanje o predmetima očuvano, s obzirom da semantička memorija nije narušena, što pomaže u diferencijalnoj dijagnozi prema PPAsv, posebno na početku bolesti. [9] Gramatičke greške se obično uočavaju u svakodnevnom govoru, uz izostavljanje veznika, nastavaka imenica i glagola – „telegrafski govor“. Takođe, ovi bolesnici mogu demonstrirati apraksiju govora, definisanu kao poremećeno motorno planiranje govora koje se manifestuje artikulacionim teškoćama i orofacijalnim ponavljanim pokretima sa ciljem da se reč pravilno izgovori. [3] Iako je razumevanje generalno očuvano u ranijim stadijumima bolesti, česti su problemi u razumevanju gramatički kompleksnih rečenica (Tabela 2). Vremenom navedeni poremećaji jezičkih funkcija progrediraju do nivoa mutizma.

Karakterističan obrazac atrofije na strukturnoj MR u PNFA bolesnika podrazumeva levostranu posteriornu frontoinsularnu atrofiju, odnosno hipometabolizam glukoze u istom regionu na FDG-PET-u mozga, što uz ispunjene kliničke kriterijume omogućava dijagnozu PNFA na nivou verovatne. [9]

3.2.3. Logopenička varijanta PPA

Dve glavne kliničke karakteristike PPAlv čine otežano pronalaženje reči i česte pauze u spontanom govoru, kao i narušeno ponavljanje rečenica prilikom neuropsihološkog testiranja. [9] Razumevanje za pojedinačne reči i poznavanje objekata je očuvano, uz odsustvo agramatizma. Konzistentno sa nalazima da je oštećenje fonološke kratkoročne memorije glavni mehanizam koji se nalazi u osnovi jezičkih poremećaja u okviru PPAlv [13], ponavljanje rečenica i fraza, kao i njihovo razumevanje (zavisi od dužine rečenica, a ne od njihove kompleksnosti) je oštećeno, uz relativno očuvano ponavljanje i razumevanje kratkih reči. Fonemske parazafije su čest deo kliničke slike PPAlv, a odsustvo oštećenja prozodije i agramatizma pomaže u razlikovanju ove forme PPA od PNFA [9] (Tabela 2).

Karakterističan obrazac atrofije na strukturnoj MR, odnosno hipometabolizma glukoze na FDG-PET mozga, obuhvata levi posterironi perisilvijevi ili parijetalni region. [9] Smatra se da bi PPAlv mogla predstavljati i atipičnu, neamnestičku prezentaciju AB [14], ali su prikazani i slučajevi sa patohistološkim nalazom koji ne odgovara AB [15], kao i progranulinske mutacije koje leže u osnovi sindroma sličnog PPAlv [16] što potvrđuje da kliničko-patološka povezanost u sindromima FTD nije apsolutna.

3.2.4. FTD sindromi preklapanja

Oko 20–30% bolesnika spektra FTD, istovremeno, pre ili posle bihevioralnih/jezičkih poremećaja, razvija elemente kliničke slike parkinsonizma, KBS, PSP ili BMN, koje nazivamo FTD sindromima preklapanja. Ove „plus" motorne znake najčešće viđamo u FTDbv i PNFA, dok su oni retki kod bolesnika sa PPAsv i PPAlv. [2]

4. Kliničko-genetska korelacija u FTD

Više od polovine slučajeva FTD je sporadično, a oko 30–40% bolesnika ima pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju, psihijatrijske bolesti ili motorne simptome. [2] Podaci iz literature sugerišu da je sindrom preklapanja FTD-BMN nasledan u najvećem broju slučajeva, dok je PPAsv gotovo uvek sporadična forma FTD. [17] FTDbv je značajno češće nasledna u odnosu na PPA (PNFA je najčešće nasledna jezička varijanta FTD). [17]

Preko 80% genetskih slučajeva FTD uzrokovano je mutacijama u tri gena: genu za progranulin (GRN), tau protein (MAPT) i *chromosome 9 open reading frame 72* (C9orf72). [2] Tipična klinička slika FTD uzrokovane MAPT mutacijama je FTDbv sa ili bez parkinsonizma (nekada i KBS, jako retko PSP), sa ili bez jezičkih poremećaja. [18] Najčešća klinička prezentacija GRN mutacija je takođe FTDbv [18,19], dok se rani i izolovani jezički poremećaj (uglavnom PNFA) i znaci KBS značajno češće sreću u GRN u poređenju sa MAPT nosiocima. Klinička slika BMN se izuzetno retko opisuje kod GRN i MAPT nosilaca. [2,19] Sa druge strane, FTDbv, BMN ili FTD-BMN su tipične kliničke prezentacije nosilaca heksanukleotidne ekspanzije u C9orf72 genu. [19,20] Jezički poremećaji se retko opisuju u odnosu na MAPT i GRN nosioce, a psihijatrijske manifestacije često se mogu javljati čak i na početku bolesti i uključuju deluzije, halucinacije i agitaciju. [19,20]

Genetsko testiranje se preporučuje kod bolesnika sa FTD i srodnika obolelih od FTD, AB, parkinsonizma, BMN i psihoze kasnog početka. Važno je napomenuti da su oko 6% naizgled sporadičnih slučajeva FTD nosioci neke od navedenih mutacija, zbog čega bi genetsko testiranje trebalo razmotriti za sve bolesnike sa FTD. [3]

Zaključak

FTD se klasifikuje u dva glavna podtipa: bihevioralnu varijantu i primarno progresivnu afaziju, a ovi bolesnici potom mogu razviti i motorne poremećaje poput parkinsonizma, atipičnog parkinsonizma ili bolesti motornog neurona. Precizna i rana dijagnoza FTD predstavlja izazov usled preklapanja kognitivnih, bihevioralnih i motornih simptoma, često udruženih sa početkom bolesti pre 65 godina života. Detaljna potraga za specifičnim kliničkim i vizuelizacionim karakteristikama može pomoći u što ranijem i adekvatnom postavljanju dijagnoze kako bi se izbeglo neadekvatno lečenje, poboljšao kvalitet života bolesnika i usmerilo genetsko testiranje, što je od ogromnog značaja za porodice obolelih.

Literatura

1. *Rohrer J.D., Lashley T., Schott J.M., Warren J.E., Mead S., Isaacs A.M., et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. Brain 2011; 134:2565–2581.*
2. *Woollacott I.O., Rohrer J.D. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. J Neurochem 2016;138:6–31.*
3. *Finger E.C. Frontotemporal Dementias. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22:464–489.*
4. *Logroscino G., Piccininni M., Graff C., Hardiman O. Ludolph A.C., Moreno F., Otto M, et al. Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. JAMA Neurol 2023;80:279–286.*
5. *Coyle-Gilchrist I.T.S., Dick K.M., Patterson K, Vázquez Rodríquez P., Wehmann E., Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Neurology 2016;86:1736–1743.*
6. *Knopman D.S., Roberts R.O. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. J Mol Neurosci 2011;45:330–335.*
7. *Logroscino G.,Piccininni M., Binetti G., Zecca C., Turrone R., Capozzo R., et al. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: the Salento-Brescia Registry study. Neurology 2019;92:e2355-e2363.*
8. *Hogan D.B., Jette N.,Fiest K.M., Roberts J.I.,Pearson D.,Smith E.E., et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. Can J Neurol Sci 2016;43:96–109.*
9. *Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011;134(pt 9):2456–77.*
10. *Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD Lashley T, Mok K, Shakespeare T et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. Brain 2012;135(3):736–50.*
11. *Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J Clin Psychiatry 2011;72(2):126–33.*
12. *Mesulam M.M. Primary progressive aphasia: a languagebased dementia. N Engl J Med 2003;349:1535–1542.*
13. *Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Gonar J., Dronkers N.F., Marcone A., et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology 2008;71:1227–1234.*
14. *Rohrer J. D., Rossor M. N. and Warren J. D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. Neurobiol. Aging 2012;33:744–752.*
15. *Mesulam M., Wicklund A., Johnson N., Rogalski E., Léger G.C., Rademaker A., et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. Ann Neurol 2008;63:709–719.*
16. *Henry M.L., Gorno-Tempini M.L. The logopenic variant of primary progressive aphasia. Curr Opin Neurol. 2010 Dec;23:633–7.*
17. *Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M., Johnson J.K., Boxer A., Neuhaus J., et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. Neurology 2005;65:1817–1819.*
18. *Snowden J.S., Adams J., Harris J., Thompson J.C., Rollinson S., Richardson A., et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9ORF72 mutations. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015;16:497–505.*
19. *Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. Rev Neurol 2013;169:811–819.*
20. *Snowden J.S., Rollinson S., Thompson J.C., Harris J.M., Stopford C.L., Richardson A.M., et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. Brain 2012;135:693–708.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa skupa ***Neuropathy Update 3***

III Simpozijum o neuropatijama sa međunarodnim učešćem (Neuropathy Update 3 – focus on heredity) održan je 23. i 24. septembra 2022. godine u Beogradu u organizaciji SUPNS i DNS. Domaćini su bili Klinika za neurologiju UKCS i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Na simpozijumu su se predstavili eminentni stručnjaci iz inostranstva: prof. Dejvid Kornblat (David Cornblath, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA), prof. Eduardo Nobile-Oracio (Eduardo Nobile-Orazio, Humanitas University, Milan, Italy), prof. Davide Parejzon (Davide Pareyson, University of Milan, Milan, Italy), prof. Katarina Faber (Catharina Faber, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands), Assoc. Prof. Džefri Alen (Jefrey Allen, University of Minnesota, Minneapolis, USA) i dr. Filip Eftimov (Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, the Netherlands). Pored toga, predavanja su održali i istaknuti stručnjaci iz oblasti perifernih neuropatija Klinike za neurologiju UKCS: prof. dr Zorica Stević, doc. dr Ivana Basta i asist. dr Stojan Perić, kao i mole-

kularni biolog doc. dr Milica Keckarević Marković (Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu) i imunolog doc. dr Emina Milošević (Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu).

Tokom Simpozijuma predstavljena su međunarodna iskustva u proučavanju, dijagnostici i lečenju perifernih neuropatija, uz prikaze zanimljivih i retkih slučajeva bolesnika od strane mladih lekara Klinike za neurologiju. Tokom dvodnevnog simpozijuma učesnicima je omogućena razmena znanja i iskustava u oblasti perifernih neuropatija, sa posebnim fokusom na nasledne neuropatije i najnovije doktrine u oblasti dijagnostike, menadžmenta i perspektive uvođenja kauzalnih terapija kod ovih pacijenata. Organizovanjem III Simpozijuma o neuropatijama nastavljen je kontinuitet u međunarodnoj saradnji proučavanja perifernih neuropatija u Srbiji, a najavljen je i četvrti po redu skup, koji je planiran za 2026. godinu.

Vukan Ivanović
Klinika za neurologiju UKCS

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

Akutna hepatična porfirija

Autor: *Stojan Perić[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Porfirija je retko nasledno oboljenje, koje je uzrokovano mutacijama u genima koji kodiraju enzime uključene u sintezu hema, prekursora hemoglobina. Hem se sintetiše u koštanoj srži i u jetri. Mutacije u genima koji kodiraju enzime potrebne za sintezu hema u jetri uzrokuju **akutne hepatične porfirije** (AHP). Postoje četiri vrste AHP (Slika 1):

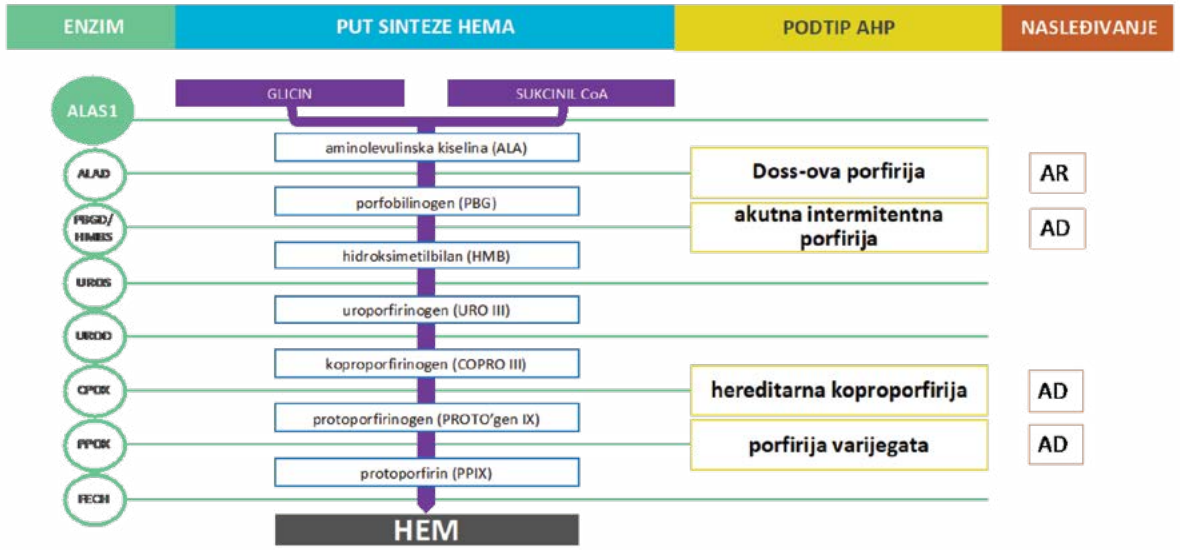
- Akutna intermitentna porfirija (AIP),
- Porfirija varijegata (PV),
- Hereditarna koproporfirija (HC),
- Dosova porfirija (ALAD porfirija).

Prve tri porfirije nasleđuju se autozomno dominantno. Dosova porfirija nasleđuje se autozomno recesivno. To je veoma retko oboljenje sa manje od 10 slučajeva objavljenih u svetu.

Usled nedostatka enzima potrebnih za stvaranje hema dolazi do povećane koncentracije prekursora hema u krvi. Nivo delta aminolevulinske kiseline (**ALA**) u urinu je povišen kod svih formi AHP u toku akutnog napada, dok je nivo porfobilinogena (**PBG**) u urinu u toku akutnog napada povišen kod svih AHP osim kod Dosove porfirije. Vrednosti ALA i PBG u akutnom napadu su najmanje četiri puta, a često i deset puta veće u odnosu na gornju granicu normale. Visoka koncentracija gore navedenih, ali i drugih prekursora hema, oštećuje nervne ćelije perifernog i centralnog nervnog sistema i može izazvati akutne napade bolesti kod pacijenata. Van napada vrednosti ALA i PBG mogu biti normalne ili lako povišene.

AHP je retka bolest, koja se klinički ispoljava kod manje od **1 na 75 000 stanovnika**. Učestalost mutacija koje daju AHP je značajno češća, ali se bolest ispoljava samo kod malog procenta nosilaca ovih mutacija pod uticajem sredinskih faktora. Postoje velike individualne varijacije u težini bolesti kod nosilaca iste mutacije, pa čak i kod članova iste porodice.

Slika 1 – Akutne hepatične porfirije (AHP) i put sinteze hema



Akutni napadi porfirije su veoma retki pre puberteta i obično počinju između 15. i 35. godine života. Češći su kod žena zbog hormonskog uticaja na sintezu hema. Žene su pod posebno povećanim rizikom da imaju akutni napad AHP tokom ili nakon trudnoće. Akutni napadi su često provocirani faktorima kao što su lekovi, alkohol, hormoni, infekcije, dijeta i stres.

Klinička slika akutnog napada AHP je raznovrsna, a simptomi su često nespecifični i mogu pogrešno upućivati na brojne druge bolesti. Međutim, ***kombinacija sledećih simptoma – bol u trbuhu, psihijatrijski simptomi (akutna konfuznost, pospanost, anksioznost i halucinacije) i neurološki simptomi (slabost mišića, epileptički napadi) – treba da pobudi sumnju na porfiriju, naročito ako postoji podatak o tipičnim provokativnim faktorima i o pozitivnoj porodičnoj anamnezi na slične simptome.***

Simptomi AHP se obično pojavljuju iznenada. Akutni napad bolesti se razvija tokom nekoliko dana, ređe tokom nekoliko sati ili nekoliko nedelja. U nastavku su navedeni neki od najčešćih simptoma AHP.

1. **Bol u trbuhu** je čest simptom AHP i može biti vrlo jak. Bol obično počinje u gornjem delu abdomena i može se proširiti ka leđima. Bolovi mogu biti udruženi sa povraćanjem i dijarejom. Iz tog razloga pacijenti često završavaju na odeljenjima gastroenterologije ili hirurgije u urgentnim centrima. Najverovatnije su ovi simptomi uzrokovani toksičnim efektom prekursora hema na autonomna nervna vlakna.

2. **Autonomne smetnje**: Pored gore navedenih gastroenteroloških autonomnih simptoma, pacijenti često imaju i tahikardiju, hipertenziju, ortostatsku hipotenziju, poremećaj znojenja i urgenciju mikcije.

3. **Konfuzija** je uobičajen simptom AHP. Pacijenti obično nemaju dobru koncentraciju, ne mogu da se fokusiraju na zadatke, anksiozni su. U nekim slučajevima javljaju se halucinacije i druge psihotične manifestacije. Ovakvi pacijenti često greškom budu hospitalizovani

na psihijatrijskim odeljenjima. Psihijatrijski simptomi porfirije su uzrokovani toksičnim efektom prekursora hema na mozak.

4. **Epileptički napadi** mogu biti ozbiljan simptom AHP i mogu biti fatalni. Takođe su posledica neurotoksičnosti prekursora hema, ali dodatni faktori poput hiponatrijemije, koja je česta u akutnim napadima, mogu doprineti pojavi epileptičkih kriza svesti.

5. **Slabost mišića**: Akutne napade bolesti karakteriše i aksonalna motorna neuropatija koja dovodi do slabosti pre svega proksimalnih mišića i često ima descedentni tok, za razliku od akutnog poliradikuloneuritisa, kod kog dominira ascendentni tok bolesti. Akutna porfirična neuropatija dovodi kod nekih pacijenata do kvadripareze ili čak kvadriplegije. Trećina pacijenata ima i zahvaćenost kranijalnih nerava. Kod najtežih formi bolesti javlja se i slabost respiratorne muskulature. U retkim situacijama kod akutnog napada AHP se registruje samo lezija n. radialis-a ili n. peroneus-a.

6. **Promene na koži**: Pacijenti sa AHP mogu razviti kožne promene u vidu tipičnih vezikula, koje su slične opekotinama. Ove promene se obično pojavljuju nakon izlaganja sunčevoj svetlosti i mogu biti praćene bolom i svrabom. Javljaju se samo kod dve od četiri AHP (PV i HC).

AHP je životno ugrožavajuća, jer može dovesti do kompletne mišićne paralize tokom **akutnog** napada, uključujući mišiće za disanje, do ileusa, kao i do komplikacija zbog afekcije centralnog nervnog sistema. **Hronične** komplikacije AHP značajno utiču na kvalitet života obolelih. Bolest može biti iscrpljujuća zbog hroničnog bola, zamora, mučnine, povraćanja, kao i zbog trajnih posledica višestrukih akutnih napada. Pacijenti često imaju bolest jetre koja može progredirati ka cirozi i pojavi hepatocelularnog karcinoma. Česta je arterijska hipertenzija i poremećaj kardiovagalne kontrole. Pacijenti mogu razviti hroničnu bubrežnu insuficijenciju i hroničnu polineuropatiju. AHP je progresivna bolest, sa povećanom učestalošću i povećanim intenzitetom napada tokom vremena. AHP značajno skraćuje životni vek obolelih. **Dijagnostika** AHP zahteva multidisciplinarni pristup i sastoji se od detaljne lične i porodične anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza i genetičkog testiranja. Rana dijagnoza i adekvatno lečenje i profilaksa mogu značajno poboljšati prognozu bolesti, smanjiti učestalost napada i sprečiti hronične komplikacije.

Ispitivanje koncentracije **ALA i PGB u urinu** je od značaja za dijagnozu AHP. Preporuka je da se pregled urina radi tokom ili neposredno nakon akutnog napada, kada se očekuju vrednosti ALA i PBG povećane bar četiri puta u odnosu na gornju granicu normale. Kod nekih pacijenata koncentracije ALA i PGB su povišene i van akutnih napada. **Genetički test** iz krvi pomaže da se potvrdi dijagnoza ili odredi specifičan tip AHP. Takođe, genetički test može isključiti AHP ako ne postoji specifična mutacija ni u jednom genu odgovornom za sintezu enzima uključenih u ciklus sinteze hema. Sa druge strane, prisustvo mutacije bez akutnih napada AHP podrazumeva samo da je pacijent nosilac mutacije, a ne da ispoljava bolest.

Pošto je AHP nasledna bolest, **članovi porodice** pacijenta kod kojeg je potvrđeno oboljenje mogu takođe naslediti mutirani gen. Iako većina ljudi sa mutiranim genom možda nikada neće imati simptome AHP, oni su u opasnosti od akutnih napada bolesti i verovatno od hroničnih komplikacija bolesti. Poznavanje genetičkog rizika može omogućiti ljudima da donose adekvatne odluke u vezi sa svojim životnim stilom i upotrebom lekova, sa ciljem da se spreče akutni napadi i komplikacije bolesti.

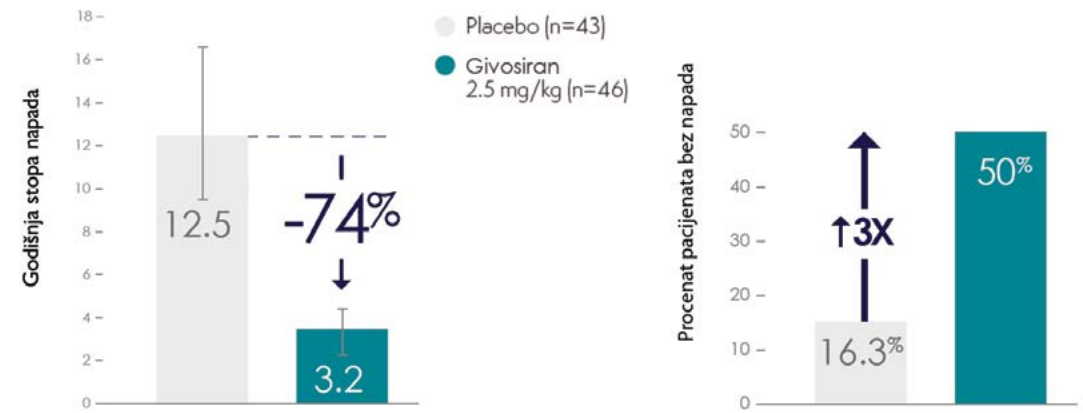
Lečenje AHP podrazumeva sprečavanje akutnih napada, lečenje aktuelnih simptoma napada i lečenje hroničnih simptoma bolesti. Za lečenje akutnih napada koristi se intravenska glukoza u dozi opterećenja (300g 10% glukoze dnevno) i humani hemin (3-4mg/kg dnevno tokom četiri dana). Na ove načine se inhibiše ALA sintetaza, prvi enzim u sintezi hema, čime se smanjuje produkcija štetnih prekursora hema. U akutnim napadima uključuje se simptomatska terapija za bol, za psihijatrijske simptome, epileptičke napade i drugo. Treba strogo birati lekove koji ne indukuju ALA sintetazu i ne pogoršavaju simptome bolesti.

Za profilaksu napada je ključno izbegavanje provokativnih faktora: izgladnjivanja, različitih lekova, alkohola, stresa, pušenja, infekcije i bola. Kod nekih pacijentkinja sprovodi se terapija hormonom GnRH kako bi se sprečili katamenijalni napadi bolesti, ali ova terapija ima brojne komplikacije zbog prevremenog uvođenja u menopauzu.

U nekim slučajevima sa teškim i čestim napadima pokušava se sa hroničnom primenom hemina, što može dovesti do značajnih neželjenih efekata, uključujući probleme sa venama, deponovanje gvožđa u organizmu i leziju jetre. Transplantacija jetre može biti terapijska opcija kod pacijenata sa ponavljajućim teškim napadima AHP kada drugi modaliteti lečenja ne daju rezultate.

Od 2020. godine u EU je odobrena nova terapija za AHP - **givosiran** (2,5mg/kg s.c. jednom mesečno). Givosiran omogućava značajnu redukciju broja napada kod AHP (Slika 2). Radi se o maloj interferirajućoj RNK koja blokira informacionu RNK za enzim ALA sintetazu i zaustavlja sintezu hema sprečavajući nastanak štetnih metabolita. Najčešća neželjena dejstva givosirana su preosetljivost na lek, osip, reakcija na mestu uboda, mučnina, lezija jetre i bubrega i zamor.

Slika 2 – Rezultati studije ENVISION u kojoj je ispitivana efikasnost i bezbednost givosirana u odnosu na placebo tokom šestomesečnog perioda kod pacijenata sa AHP



Literatura

1. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J, Anderson KE, Parker C, Silver SM, Keel SB, Wang JD, Stein PE, Harper P, Vassiliou D, Wang B, Phillips J, Ivanova A, Langendonk JG, Kauppinen R, Minder E, Horie Y, Penz C, Chen J, Liu S, Ko JJ, Sweetser MT, Garg P, Vaishnaw A, Kim JB, Simon AR, Gouya L; ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med 2020;382(24):2289–301.

2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med 2017;377:862-–72.

3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol 2015;3:17–26.

4. Kazamel M, Desnick RJ, Quigley JG. Porphyric Neuropathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Updated Management. Curr Neurol Neurosci Rep 2020;20(12):56.

5. Sgobbi de Souza PV, de Mattos Lombardi Badia B, Braga Farias I, de Rezende Pinto WBV, Oliveira ASB. Acute Hepatic Porphyria: Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. Frontiers Neurosci 2021;15:715523.

IZVEŠTAJ

*Izveštaj sa **XXIII epileptološke škole***

Nastavljajući višegodišnju tradiciju organizacije sastanaka posvećenih stručnim i naučnim novitetima u oblasti epileptologije, Srpska liga za borbu protiv epilepsije upriličila je XXIII epileptološku školu u periodu od 20. do 23. oktobra 2022. godine, na Kopaoniku, u prijatnoj atmosferi Hotela „Anđela" i Hotela „Grand".

Ova epileptološka škola, iako dvadeset i treća po redu, zauzela je prvo mesto po svojoj brojnosti. U njoj je učestvovalo 120 učesnika, kako kliničkih lekara i specijalizanata iz centara širom Republike Srbije, Crne Gore i Republike Srpske koji tek ostvaruju prve korake u svetu epileptologije, tako i renomiranih eksperata sa zavidnim iskustvom koji su svojim prisustvom uveličali ovaj događaj.

Pored kvantiteta, to jest brojnosti učesnika, izlagača i predavanja, XXIII epileptološka škola imala je cilj da se istakne i kvalitetom programa, sa zanimljivom i nadasve korisnom tematikom i nadahnutim diskusijama. Kao što je bila prva po brojnosti, tako je ova Škola bila prva i kada je reč o konceptu predavanja, čiji je idejni tvorac, takođe tradicionalno, prof. dr Dragoslav Sokić. Naime, svi predavači bili su specijalizanti iz različitih kliničkih centara, uz mentorstvo iskusnih epileptologa, sa ciljem da pripremanjem i izlaganjem predavanja steknu dragoceno znanje iz oblasti epileptologije, ali i neprocenjivo iskustvo izlaganja pred auditorijumom izvanrednog znanja, stručnosti i kompetencije. Predavanja su bila posvećena farmakoterapiji epilepsije, sa akcentom na farmakokinetske i farmakodinamske karakteristike antiepileptičkih lekova koji se primenjuju u svakodnevnoj praksi, a sa idejom da će primena ovog oružja u borbi sa epilepsijom biti utoliko bolja ukoliko ga bolje poznajemo. Predavanja nisu bila ustaljenog *ex cathedra* karaktera, već je svaka tematska celina bila zaokružena i oplemenjena živom diskusijom sa auditorijumom, uz dinamičnu razmenu iskustava i znanja, a predavači su pokazali da su dorasli ulozi koja im je u ovoj prilici bila dodeljena, ovladavši materijom ali i veštinom didaktičkog i logičnog prikazivanja naučenog i argumentacijom stavova iznetih u predavanjima. Zahvaljujući atraktivnosti tema, ali i specifičnosti izlaganja te angažmana auditorijuma, posećenost je celim tokom događaja, od prvog predavanja, posvećenog opštim principima farmakoterapije epilepsije, pa sve do poslednjeg predavanja, posvećenog lečenju posebnih grupa pacijenata sa epilepsijom, bila na izuzetno visokom nivou.

Još jedan iskorak u neprekidnoj težnji za napretkom ali i izražavanju zahvalnosti onima koji su u tom pregnuću dali neizmeran doprinos napravila je Srpska liga za borbu protiv epilepsije osnivanjem nagrade „Prof. dr Dragoslav Ercegovac" za izuzetan doprinos razvoju epileptologije u Republici Srbiji. Kao prvi laureat ovog velikog priznanja izabran je prof. dr Dragoslav Sokić, za svoj neizmeran doprinos srpskoj epileptološkoj i neurološkoj zajednici.

Naposletku, poslednjeg dana XXIII epileptološke škole održana je Izborna skupština Srpske lige za borbu protiv epilepsije, na kojoj je, uzevši u obzir prethodno postignute rezultate, poverenje ponovo ukazano aktuelnoj upravi na čelu sa predsednikom Lige, doc. dr Aleksandrom J. Ristićem.

Imajući u vidu iskorak koji je napravljen na XXIII epileptološkoj školi u pogledu koncepcije i kvaliteta predavanja, ali i zainteresovanost za ovaj događaj i masovnost polaznika, kao i intenzitet i dinamičnost diskusija, možemo sa sigurnošću tvrditi da je postavljen novi, visoki standard u pogledu organizacije Škole. Verujemo da će isti biti dodatno unapređen na XXIV epileptološkoj školi, koja će biti održana od 24. do 26. novembra 2023. godine u Beogradu.

Do sledeće epileptološke škole, doviđenja!

Ivan Mihailović
Klinika za neurologiju UKCS

DA LI STE ZNALI?

Digitalni blizanci i personalizovani pristup osobama sa multiplom sklerozom

Priredio: *Dejan Aleksić*

Digitalni blizanci: Definicija i opis

Digitalni blizanci (DB) su digitalni modeli objekta ili procesa koji uključuju i ažuriraju sve dostupne podatke u realnom vremenu. Koncept DB je potekao od NASA Apolo programa [1], dok se termin „DB" prvi put pominje 2003. godine. [1,2] Nakon toga DB su bili uvedeni u više oblasti zbog ogromnog potencijala za personalizovanje usluga u onlajn svetu. [1] Dostupnost senzora i komunikacionih tehnologija i uspeh tehnologija kao što su mašinsko učenje (MU) i veštačka inteligencija (VI), razvoj novih hardvera kao i *edge* računarstvo i *cloud*, pokrenuli su brzi razvoj DB. [2] DB su virtuelna reprezentacija koja je u interakciji sa fizičkim objektom i pruža inteligentnu procenu, optimizaciju, predviđanje. [3,4] DB se kontinuirano ažuriraju podacima sa senzora skoro u realnom vremenu, koji mogu biti dopunjeni podacima sa simulatora pri visokoj prostorno-vremenskoj rezoluciji (2).

DB u medicini

Medicina će imati puno koristi od koncepta DB zbog tehničkih razloga, ograničenosti brzine i složenosti rada ljudskog mozga, spoljašnjih faktora i sve veće potrebe za personalizovanom terapijom. Integracija tehnologije i medicine je glavni pokretač inteligentnog i umreženog zdravlja, ali statistička analiza velikih podataka predstavlja poseban izazov. MU i VI su važne

komponente modernih DB u zdravstvu. [5] MU se definiše kao „virtuelno ogledalo nas samih, koji omogućava da simuliramo našu medicinsku istoriju i zdravstveno stanje koristeći analitičke algoritme". [6] DB koriste indukcioni pristup (statistički modeli koji uče iz podataka) i dedukciju (mehanički modeli koji integrišu znanja i podatke na više nivoa) da bi se obezbedila tačna predviđanja. DB koreliraju ove podatke i koriste algoritme za smislenu i svrsishodnu ugradnju podataka u proces simulacije za definisane kliničke i ekonomske ciljeve. To omogućava brži i isplativiji razvoj nego u realnim uslovima [7], bez ikakvih rizika za pacijenta. Upotreba DB u medicini je još uvek u povoju, trenutno u nekoliko oblasti: kardiologija (8), pulmologija (9), genomska medicina (7), onkologija (10), vaskularna hirurgija (11), gerijatrija (12), demencija (13), neurorehabilitacija (14), precizna nutricija (15), radiologija (16), neurologija (17).

Digitalni blizanci u multiploj sklerozi (DBMS)
DBMS vrše preciznu fenotipizaciju obradom svih podataka inovativnim alatima i podržavaju kreiranje šablona za odlučivanje zasnovano na izračunatim verovatnoćama. Tako se dobija individualizovana mapa puta koja se sastoji od pregleda, testova i terapije koje treba nastaviti u budućnosti. DBMS kontrolišu i nadgledaju upravljanje bolešću i mogu ispraviti sva odstupanja, te tako predstavljaju i alat za merenje kvaliteta procesa lečenja i u osnovi poboljšavaju upravljanje MS.

DBMS i dijagnoza MS: DBMS uključuje strukturirane kliničke i parakliničke podatke. **Strukturirani klinički podaci:** Kvalitetno uzeti anamnestički podaci, način života, komorbiditeti, psihološki faktori, sociodemografski faktori, podaci dobijeni neurološkim pregledom (uključujući EDSS) neophodni su za kvantitativno merenje stepena poremećaja, što utiče na odabir terapije. I drugi klinički instrumenti za kvantifikaciju multidimenzionalnih aspekata MS su u svakodnevnoj upotrebi (funkcija gornjih ekstremiteta, hod, umor, kognitivne funkcije. [17,18] Podaci iz upitnika popunjeni od strane pacijenata (ishodi (PRO) i iskustva (PRE)) dobijaju se direktno i subjektivno od pacijenata i koriste se za merenje kvaliteta života. Dopunjuju kliničke podatke i upotpunjuju sliku DBMS. [17] **Paraklinički podaci** su od velikog značaja za dijagnozu, fenotipizaciju i praćenje MS: laboratorijski podaci, MS *performance test*, višedimenzionalna analiza hoda (GAITRite®-Sistem, Mobility Lab-Sistem) [18]), *Floodlight*, i dr. [17,19,20]

DBMS i neuroimidžing: Za implementaciju slike u DBMS neophodno je standardizovati MR snimanje. [21,22] Trodimenzionalne sekvence čine osnovu za kompjuterski potpomognutu analizu podataka i volumetrijska merenja. Kvantitativna MR će omogućiti detaljnu karakterizaciju moždanog tkiva generisanjem velikog broja numeričkih rezultata. [23] Takvim MR podacima može pristupiti samo VI koja je alat DBMS. [24] Merenjem i zapremine i dinamike lezija i atrofije mogu se definisati različiti MR fenotipovi pacijenata [25], što bi moglo biti važna komponenta DBMS.

DBMS i „-omičke tehnologije": Napredne „omičke" tehnologije (genom, transkriptom, proteom, epigenom, metabolom) omogućavaju da MS pređe sa „jedne veličine za sve" ka personalizovanom pristupu. Multiomičke podatke treba kombinovati kako bi se rasvetlili međusobni odnosi biomolekula. Multiomika kao inovativni pristup će morati da bude deo DBMS jer može značajno doprineti povećanju znanja o MS. [17]

DBMS i terapija MS: Složeni skup faktora koji utiču na odabir DMT (tok bolesti, faktori rizika za ranu progresiju, pacijentov način života i očekivanja [26], klasifikacija bolesti na osnovu biologije, kliničkog fenotipa i razvoj prediktivnih modela koji uključuju integraciju kliničkih, bioloških i molekularnih kao i markere neuroimidžinga (27–32), stadijum bolesti, stepen invalidnosti, primarna simptomatologija, oblik i dinamika toka bolesti, starost, pol i želja za potomstvom, pridružene bolesti, konkomitantna terapija, kao i individualna životna situacija pacijenta) može biti osnova DBMS koji pokušava da simulira iste ili vrlo slične karakteristike u pogledu zdravstvenog stanja, faktora rizika i razvoja bolesti kod osoba sa MS u stvarnom svetu. [33]

DBMS i monitoring MS: Optimalni primarni cilj terapije MS treba da bude postizanje odsustva aktivnosti bolesti (*no evidence of disease activity* – NEDA). Kao što je praćenje MS doživotni izazov za pacijente i zdravstvene radnike, integracija monitoringa u DBMS će biti od velike pomoći. [17]

DBMS i zdravlje mozga: Inicijativa za zdravlje mozga (*brain health*) pružila je po prvi put specifično „jezgro" i vremenski okvir za pojedinačne korake postavljanja dijagnoze, lečenja i praćenja osoba sa MS. [34] Postizanje ovih standarda upravljanja MS-om kod pojedinačnog pacijenta radi povećanja kvaliteta nege će biti olakšano integrišući komponente ovih kliničkih puteva u DBMS. [17]

Sa razvojem DBMS moguće je unaprediti inovativno prikupljanje podataka, poboljšati kliničko donošenje odluka [35–37], komunikaciju sa pacijentom i zajedničko donošenje odluke, kvalitet nege, kao i simulaciju i predviđanje toka bolesti i ishod lečenja. Uzimajući u obzir sve pacijentove individualne parametre, potencijalne neželjene efekte, troškove, individualne okolnosti i zadovoljstvo pacijenata, DB mogu predložiti najkorisniju opciju za pacijenta. [17]
Još nema razrađenih DB u oblasti MS, ali postoje polazišta i planovi, i budućnost je generisanje i implementacija DB u cilju poboljšanja procesa postavljanja dijagnoze MS, lečenja, određivanja prognoze i poboljšanje komplijanse osoba sa MS. [17]

Pre nego što se DBMS mogu koristiti u svakodnevnoj praksi, moraju biti potvrđeni od strane studija i „real world" podataka. Niz izazova koji se moraju prevazići su i obezbeđivanje bezbednosti i tačnosti podataka na kojima se DBMS zasniva. Stoga bi trebalo da buduća istraživanja donesu podatke o tome koji parametri najviše učestvuju u predviđanju, kako se ta predvidljivost može proceniti i kako ovaj pristup može biti izvodljivo i isplativo integrisan u svakodnevnu zdravstvenu zaštitu. Tokom ovog procesa, zdravstveni radnik treba da proaktivno vodi, nadgleda i prati uvođenje DBMS kao partnera u preciznoj medicini kod osoba sa MS.

Analizirajući sve moguće faktore DBMS će pomoći da se napravi precizna medicina i nega usmerena na stvarnost pacijenta u svakodnevnom životu. Ovo će na kraju poboljšati dijagnostiku, monitoring, terapijske mogućnosti, smanjiti troškove, omogućiti prevenciju i osnažiti pacijente. [17]

Tekst je objavljen u celosti onlajn na sajtu Konektom.rs dana 13.02.2023.

Literatura

1. *Tao F, Zhang M, Nee AYC. Chapter 1 - Background and Concept of Digital Twin. In: F Tao, M Zhang and AYC Nee, editors. Digital Twin Driven Smart Manufacturing. London: Academic Press. 2019; p. 3–28.*
2. *Rasheed A, San O, Kvamsdal T. Digital Twin: Values, Challenges and Enablers*

From a Modeling Perspective. IEEE Access. 2020; 8:21980–2012.
3. *Zheng Y, Yang S, Cheng H. An Application Framework of Digital Twin and its Case Study. J Ambient Intell Humanized Computing. 2019; 10(3):1141–53.*
4. *Vrabič R, Erkoyuncu JA, Butala P, Roy R. Digital Twins: Understanding the Added Value of Integrated Models for Through-Life Engineering Services. Proc Manufacturing. 2018; 16:139–46.*
5. *Winter NR, Hahn T. Big Data, AI and Machine Learning for Precision Psychiatry: How are They Changing the Clinical Practice? Fortschr Der Neurol-Psychiatr. 2020; 88(12):786–93.*
6. *Alber M, Buganza Tepole A, Cannon WR, De S, Dura-Bernal S, Garikipati K, et al. Integrating Machine Learning and Multiscale Modeling—Perspectives, Challenges, and Opportunities in the Biological, Biomedical, and Behavioral Sciences. NPJ Digit Med. 2019; 2(1):115.*
7. *Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, Gasslander T, Gawel DR, Gustafsson M, et al. Digital Twins to Personalize Medicine. Genome Med. 2019; 12 (1):4–19.*
8. *de Lepper AGW, Buck CMA, van 't Veer M, Huberts W, van de Vosse FN, Dekker LRC. From evidence-based medicine to digital twin technology for predicting ventricular tachycardia in ischaemic cardiomyopathy. J R Soc Interface. 2022; 19(194):20220317.*
9. *Chakshu NK, Nithiarasu P. An AI based digital-twin for prioritising pneumonia patient treatment. Proc Inst Mech Eng H. 2022; 236(11):1662–74.*
10. *Baumgartner C. The world's first digital cell twin in cancer electrophysiology: a digital revolution in cancer research? J Exp Clin Cancer Res. 2022; 41(1):298.*
11. *Lareyre F, Adam C, Carrier M, Raffort J. Using Digital Twins for Precision Medicine in Vascular Surgery. Ann Vasc Surg. 2020; 67:e577-e578.*
12. *Zhang J, Qian H, Zhou H. [Application and Research of Digital Twin Technology in Safety and Health Monitoring of the Elderly in Community]. Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi. 2019; 43(6):410–13.*
13. *Wickramasinghe N, Ulapane N, Andargoli A, Ossai C, Shuakat N, Nguyen T, et al. Digital twins to enable better precision and personalized dementia care. JAMIA Open. 2022; 5(3):ooac072.*
14. *Wang W, He Y, Li F, Li J, Liu J, Wu X. Digital twin rehabilitation system based on self-balancing lower limb exoskeleton. Technol Health Care. 2023; 31(1):103–15.*
15. *Gkouskou K, Vlastos I, Karkalousos P, Chaniotis D, Sanoudou D, Eliopoulos AG. The "Virtual Digital Twins" Concept in Precision Nutrition. Adv Nutr. 2020; 11(6):1405–13.*
16. *Pesapane F, Rotili A, Penco S, Nicosia L, Cassano E. Digital Twins in Radiology. J Clin Med. 2022; 11(21):6553.*
17. *MS Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. Digital Twins for Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2021; 12:669811.*
18. *Trentzsch K, Weidemann ML, Torp C, Inojosa H, Scholz M, Haase R, et al. The Dresden Protocol for Multidimensional Walking Assessment (DMWA) in Clinical Practice. Front Neurosci. 2020; 14:582046.*
19. *Marziniak M, Brichetto G, Feys P, Meyding-Lamade U, Vernon K, Meuth SG. The Use of Digital and Remote Communication Technologies as a Tool for Multiple Sclerosis Management: Narrative Review. JMIR Rehabil Assist Technol. 2018; 5(1):e5.*
20. *Scholz M, Haase R, Schriefer D, Voigt I, Ziemssen T. Electronic Health Interventions in the Case of Multiple Sclerosis: From Theory to Practice. Brain Sci. 2021; 11(2):180.*
21. *Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, Kamali A, Nelson F. Standardizing Magnetic Resonance Imaging Protocols, Requisitions, and Reports in Multiple Sclerosis: An Update for Radiologist Based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers Consensus Guidelines. J Comput Assisted Tomography. 2019; 43 (1):1–12.*
22. *Saslow L, Li DKB, Halper J, Banwell B, Barkhof F, Barlow L, et al. An International Standardized Magnetic Resonance Imaging Protocol for Diagnosis and Follow-up of Patients With Multiple Sclerosis: Advocacy, Dissemination, and Implementation Strategies. Int J MS Care. 2020; 22 (5):226–32.*
23. *Pessini RA, ACd S, Salmon CEG. Quantitative MRI Data in Multiple Sclerosis Patients: A Pattern Recognition Study. Res Biomed Eng. 2018; 34:138–46.*
24. *Afzal HMR, Luo S, Ramadan S, Lechner-Scott J. The Emerging Role of Artificial Intelligence in Multiple Sclerosis Imaging. Mult Scler. 2020; 1–10.*
25. *Tauhid S, Neema M, Healy BC, Weiner HL, Bakshi R. MRI Phenotypes Based on Cerebral Lesions and Atrophy in Patients With Multiple Sclerosis. J Neurol Sci. 2014; 346(1-2):250–4.*
26. *Brück W, Gold R, Lund BT, Oreja-Guevara C, Prat A, Spencer CM, et al. Therapeutic Decisions in Multiple Sclerosis: Moving Beyond Efficacy. JAMA Neurol. 2013; 70(10):1315–24.*
27. *Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalised Medicine for Multiple Sclerosis Care. Mult Scler. 2017; 23(3):362–9.*
28. *Chitnis T, Prat A. A Roadmap to Precision Medicine for Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis J. 2020; 26(5):522–32.*
29. *Bose G, Freedman MS. Precision Medicine in the Multiple Sclerosis Clinic: Selecting the Right Patient for the Right Treatment. Mult Scler. 2020; 26 (5):540–7.*
30. *Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Precision Medicine in Multiple Sclerosis: Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. Curr Opin Neurol. 2016; 29(3):254–62.*
31. *Golan D, Staun-Ram E, Miller A. Shifting Paradigms in Multiple Sclerosis: From Disease-Specific, Through Population-Specific Toward Patient Specific. Curr Opin Neurol. 2016; 29(3):354–61.*
32. *Pulido-Valdeolivas I, Zubizarreta I, Martinez-Lapiscina EH, Villoslada P. Precision Medicine for Multiple Sclerosis: An Update of the Available Biomarkers and Their Use in Therapeutic Decision Making. Expert Rev Precis Med Drug Dev. 2017; 2(6):345–61.*
33. *Hansen MR, Okuda DT. Precision Medicine for Multiple Sclerosis Promotes Preventative Medicine. Ann New Y Acad Sci. 2018; 1420(1):62–71.*
34. *Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, et al. International Consensus on Quality Standards for Brain Health-Focused Care in Multiple Sclerosis. Mult Scler. 2018; 25(13):1809–18.*
35. *Shortliffe EH, Sepúlveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. Jama. 2018; 320(21):2199–200.*
36. *Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An Overview of Clinical Decision Support Systems: Benefits, Risks, and Strategies for Success. NPJ Digit Med. 2020: 3:17.*
37. *Alshamrani R, Althbiti A, Alshamrani Y, Alkomah F, Ma X. Model-Driven Decision Making in Multiple Sclerosis Research: Existing Works and Latest Trends. Patterns (N YNY). 2020; 1(8):100121.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***XI migratornog epileptološkog kursa***

Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je u periodu od 15. do 19. juna 2023. godine održan 11. migratorni epileptološki kurs pod nazivom „Comprehensive epileptology: current concepts and strategies", u organizaciji Srpske lige za borbu protiv epilepsije, a pod pokroviteljstvom Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije. Prvi edukativni sastanak ovog tipa održan je 2007. godine upravo u Republici Srbiji, nakon čega se, u godinama koje su usledile, uspešno održavao u različitim zemljama širom Starog kontinenta.

Ovogodišnji sastanak je organizovan u prijatnom ambijentu Hotela „M" u Beogradu. Program je osmišljen od strane renomiranih imena evropske epileptologije, sa fokusom na različite teme iz oblasti dijagnostike i lečenja epilepsije kod dece i kod odraslih. Rukovodilac kursa bio je doc. dr Aleksandar Ristić, koji je zajedno sa članovima Organizacionog odbora, prof. M. Bialerom (Izrael) i prof. S. Bašićem (Hrvatska), uvodnim obraćanjem otvorio skup, te su zajednički istakli dosadašnji izuzetan doprinos i značaj tradicije Migratornog kursa, koji čitav niz godina uspeva da održi visok nivo kako naučnog tako i praktičnog kliničkog znanja iz oblasti epileptologije.

Predavači su bili i: prof. Metju Voker (*Matthew Walker*) i prof. Matijas Kep (*Matthias Koepp*) (UK), prof. Silvan Rems (*Sylvain Rheims*) (Francuska), prof. Dragoslav Sokić, prof. Nikola Vojvodić, doc. Maja Milovanović i asist. Aleksa Pejović (Srbija), prof. Nikola Spekio (*Nicola Specchio*) (Italija), prof. Emilija Cvetkovska (S. Makedonija), prof. Vasilis Kimiskidis (Grčka), prof. Maša Malenica (Hrvatska), doc. Krasimir Minkin (Bugarska), dr Bruna Nučera (*Bruna Nucera*) (Italija) i Mauric Matijas (*Mauritz Matthias*) (Austrija). Kroz 22 predavanja u okviru sedam sesija, učesnici skupa su imali priliku da čuju izlaganja o farmakokinetici i farmakodinamici

antiepileptičkih lekova, etiologiji, epidemiologiji i klasifikaciji epilepsija, semiologiji epileptičkih napada kod dece i odraslih, dijagnostičkim postupcima u evaluaciji pacijenata sa epilepsijom, uključujući neinvazivni i invazivni EEG monitoring, neuroimidžingu u epilepsiji, diferencijalnoj dijagnozi i komorbiditetima, kao i farmakološkom i hirurškom lečenju epilepsije i epileptičkog statusa. Pored predavanja, u okviru kursa su održane i tri interaktivne radionice, u kojima su polaznici sa predavačima rešavali zanimljive slučajeve iz kliničke prakse i diskutovali o aktuelnim saznanjima i preporukama iz posebnih oblasti epileptologije.

Kurs je pohađalo 47 polaznika, kliničkih lekara, specijalizanata i specijalista neurologije, kao i supspecijalizanata epileptologije iz Srbije i iz zemalja regiona i evropskih zemalja, a dobar glas stigao je čak i do Meksika, odakle je došlo dvoje učesnika. Za učešće na kursu Srpska liga za borbu protiv epilepsije dodelila je 21 stipendiju inostranim učesnicima. Svi učesnici su dobili priliku da u posebnim sesijama prikažu pacijente iz njihovih centara, iza čega je po pravilu sledila živa diskusija uz izdašnu razmenu iskustava.

Nakon završenog radnog dela skupa, testom znanja vršena je evaluacija usvojenog znanja. Svaki predavač ocenjen je putem evaluacionog lista. Posebne zasluge za uspešnu organizaciju skupa, pored članova Organizacionog odbora, pripadaju i sponzorima i tehničkom organizatoru sastanka, kojima se ovim putem srdačno zahvaljujemo.

Tijana Vlaisavljević
Klinika za neurologiju UKCS

DOKTORSKA DISERTACIJA

Modaliteti i ishod hirurškog lečenja intrakranijalnih arahnoidnih cista

Autor: *Bojana Živković[1,2]*
1 Klinika za neurohirurgiju UKCS
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak
Uvod: Arahnoidne ciste predstavljaju ekstraaksijalne kolekcije likvora koje su ograničene ćelijama arahnoideje.

Materijal i metode: Ovo je delom retrospektivna, delom prospektivna studija koja je obuhvatila sve pacijente koji su lečeni u Klinici za neurohirurgiju UKCS, a kod kojih je dijagnostikovana intrakranijalna arahnoidna cista tokom perioda od 13 godina.

Rezultati: Naše istraživanje obuhvatilo je 114 pacijenata. Najčešća lokalizacija arahnoidne ciste bila je Silvijusova fisura (35,7%). Glavobolja je bila najčešći simptom (76,6%). Hidrocefalus se javio kod 28,6% pacijenata, a bio je uzrok poremećaja stanja svesti kod 6,5% pacijenata. Pacijenti u našem istraživanju bili su lečeni korišćenjem tri različita hirurška modaliteta lečenja arahnoidnih cista – mikrohirurškom (51,3%) i endoskopskom fenestracijom (22,7%), kao i implantacijom šanta (26,0%). Komplikacija nije bilo kod 74,7% pacijenata. Kada su se javile, najčešće komplikacije bile su vezane za disfunkciju šanta (42,5% implantiranih šantova). Kada je izvršeno poređenje između hirurške fenestracije (otvorene ili endoskopske) i implantacije šanta, analiza je pokazala da su ovi modaliteti lečenja uporedivi u pogledu povraćanja, neurološkog deficita, napada, smanjenja ciste, ali su rezultati pokazali statistički značajnu prednost fenestracije, naročito u pogledu glavobolje i učestalosti komplikacija.

Zaključak: Ovaj rad pokazuje naše rezultate kod pacijenata koji su lečeni hirurški zbog intrakranijalne arahnoidne ciste, koja može pružiti dragoceni uvid u kliničke karakteristike, načine i ishode lečenja ovog entiteta. Optimalni pristup hirurškom lečenju intrakranijalnih arahnoidnih cista najbolje je odrediti individualno. S obzirom na to da je hirurška fenestracija pokazala visoku uspešnost operativnog lečenja, a čak i bolju od ugradnje šanta, savetuje se izbegavanje ugradnje cisto-peritonealnog šanta kada god je to moguće.

Ključne reči: cistične intrakranijalne lezije, cisto-peritonealni šant, endoskopska fenestracija, kongenitalne anomalije, neuroendoskopija, mikrohirurška fenestracija

Uvod

Arahnoidne ciste predstavljaju ekstraaksijalne kolekcije cerebrospinalne tečnosti koje su ograničene ćelijama arahnoideje. Mogu se javiti u bilo kom delu centralnog nervnog sistema, ali je neuporedivo češća intrakranijalna lokalizacija. Arahnoidne ciste su relativno retki entiteti, koji prema kliničkim serijama čine približno 1% svih intrakranijalnih lezija. [1]

Poreklo i evolucija arahnoidne ciste

Tokom vremena razvijale su se mnoge teorije o nastanku arahnoidnih cista. Iako ni dan-danas nije jasno kako tačno nastaju, trenutno mišljenje u svetskoj literaturi je da arahnoidna cista nastaje na mestima spajanja različitih delova arahnoideje tokom embrionalnog razvoja, te da ona na tim mestima formira duplikaciju. [2] Šupljina koja se stvara duplikaturom se vremenom uvećava, na jedan od tri potencijalna mehanizma. Jedan od mogućih mehanizama može biti stvaranje tečnosti aktivnom sekrecijom, s obzirom da zid arahnoidne ciste sadrži i sekretorne organele i mikrovile. Drugi mehanizam može biti preuzimanje tečnosti u cistu na račun osmotskog gradijenta koji postoji između sadržaja ciste i cerebrospinalne tečnosti. Treći mehanizam navodi da negde u zidu ciste postoji otvor, koji funkcioniše kao jednosmerna valvula između arahnoidne ciste i subarahnoidnog prostora.

Međutim, ne samo da se arahnoidna cista može uvećavati tokom vremena, već u pojedinim slučajevima može i spontano potpuno nestati. Nagli porast pritiska unutar ciste, koji nastaje prilikom kašljanja, plakanja ili povrede glave, može dovesti do laceracije zida ciste, usled koje se formira komunikacija između cisterne/subduralnog prostora i šupljine ciste. Ukoliko se tečnost ciste dospela u subduralni prostor resorbuje, dolazi do spontanog nestanka arahnoidne ciste, dok u slučaju da njena resorpcija izostane, može doći do razvoja hroničnog subduralnog hematoma. Ruptura arahnoidne ciste može biti i veoma opasna manifestacija prirodnog toka arahnoidne ciste, jer može dovesti do intracističnog ili subduralnog krvarenja, te ugroziti život pacijenta. [3, 4]

Klinička prezentacija

Najčešći simptomi koji se javljaju kod pacijenata sa arahnoidnom cistom jesu glavobolja, potom vestibularna simptomatologija i epilepsija. [5, 6] Ciste koje se nalaze na konveksitetu mozga mogu dati fokalne neurološke ispade, koji se manifestuju na različit način u zavisnosti od regije u kojoj se cista nalazi.

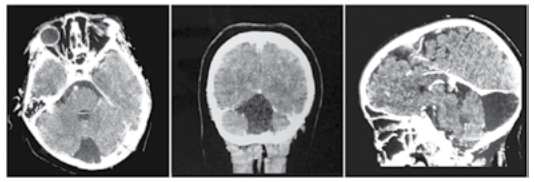
Pored ovih veoma čestih simptoma, arahnoidna cista se može manifestovati veoma diskretnim ili neočekivanim simptomima. Ranijih godina, često se dešavalo da se grubim neurološkim pregledom propuste diskretni simptomi, obično kognitivni poremećaji, te da se arahnoidna cista proglasi asimptomatskom. Međutim, prema novijim saznanjima, kod velikog broja pacijenata detaljnim neuropsihološkim ispitivanjem moguće je utvrditi neki psihološki ili kognitivni poremećaj, koji može biti uzrokovan arahnoidnom cistom. [7, 8] Prevalenca arahnoidnih cista kod pacijenata sa psihološkim poremećajima varira od 2% do 10%. [9–11] Mnogobrojni slučajevi u literaturi dokumentuju psihijatrijske simptome kod pacijenata sa arahnoidnom cistom, aleksitimija,[12] deficit pažnje (ADHD),[8] opsesivno-kompulsivni poremećaj,[13] anksioznost,[14] delirijum,[15] depresija,[14] halucinacije,[15] promene ličnosti,[16] demencija,[17] psihoza,[17] anoreksija,[18] agresija,[19] suicidne tendencije. [20] I ne samo da su mnogi slučajevi objavljeni u literaturi, već se i kod operisanih pacijenata beleži prestanak tegoba nakon hirurške intervencije. [15, 17, 20, 21]

Epileptični napadi su relativno česta manifestacija kod pacijenata sa arahnoidnom cistom, prema podacima iz literature, između 3,6 i 40%. [6] Takođe, incidenca pojave arahnoidnih cista je češća kod pacijenata sa epilepsijom nego u opštoj populaciji. [22] Međutim, teško je utvrditi jasan patofiziološki mehanizam i da li postoji povezanost između nastanka epileptičnog napada i arahnoidne ciste.

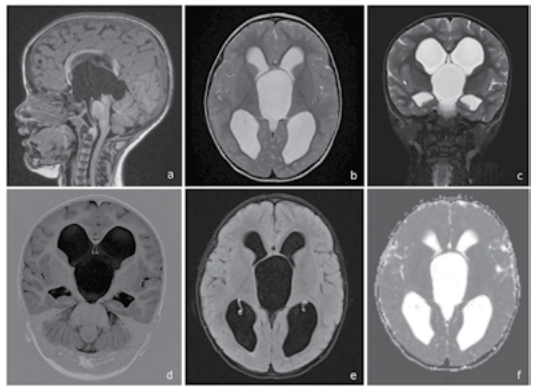
Neuroradiološka dijagnostika

Arahnoidna cista se može dijagnostikovati čak i u prenatalnom periodu, pregledom ultrazvučnim aparatom ili fetalnom magnetnom rezonancom. Ipak, najčešće se arahnoidna cista dijagnostikuje kasnije, u dečijem ili odraslom uzrastu. Iako se ona može uočiti i na pregledu kompjuterizovanom tomografijom (CT), zlatni standard za dijagnostikovanje ovih entiteta je magnetna rezonanca (MR). Dok se na CT pregledu može samo uočiti postojanje i lokalizacija hipodenzne zone u regiji neke od brojnih arahnoidnih cisterni (Slika 1), magnetna rezonanca pruža izuzetno veliki broj dodatnih informacija koje nekada mogu biti presudne u donošenju odluke za optimalno lečenje, kao i da li je tretman uopšte potreban. MRI endokranijuma pokazuje hipointenznu leziju na T1WI sekvenci, a hiperintenznu na T2WI sekvenci. Uočljiva je supresija signala na FLAIR sekvenci, a DWI ne pokazuje restrikciju difuzije, što je i diferencijalno-dijagnostički kriterijum u odnosu na epidermoidne ciste, koje pokazuju mešovit signal na FLAIR sekvenci, restrikciju difuzije, lobulirane su i u većini slučajeva ne potiskuju, već obuhvataju nerve i krvne sudove (Slika 2). Obično ne dolazi do pojačanja intenziteta signala nakon aplikacije gadolinijumskog kontrastnog sredstva, za razliku od tumorskih promena i subduralnog hematoma. Kada se primene i dodatne MRI sekvence, može se jasno uočiti zid arahnoidne ciste, kao i kakav je odnos ciste i arahnoidnih cisterni ili pak ciste sa drugim moždanim struk-

Slika 1 – CT endokranijuma koji prikazuje intrakranijalnu arahnoidnu cistu iz naše serije u zadnjoj lobanjskoj jami, retrocerebelarno

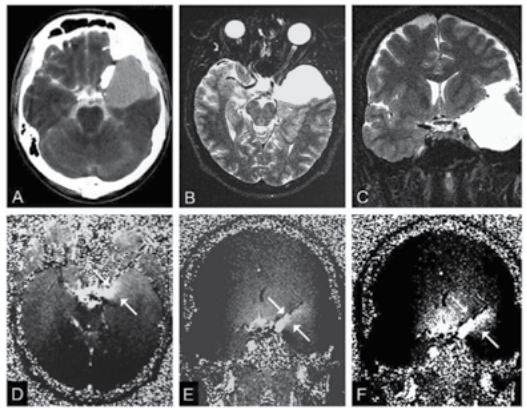


Slika 2 – MRI endokranijuma tipične supraselarne arahnoidne ciste



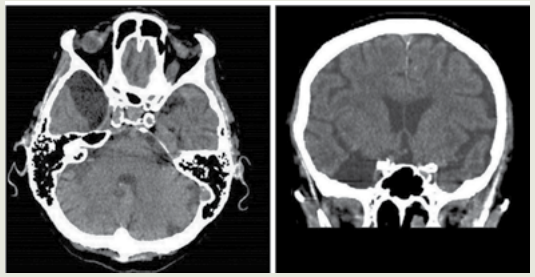
a) sagitalni presek T1WI; b) aksijalni presek T2WI; c) koronarni presek sekvenca *Turbo Spin Eho* (TSE); d) koronarni presek sekvenca *Inversion Recovery* (IR); e) aksijalni presek T2 *Dark Fluid*; f) aksijalni presek sekvenca *Diffusion Weighted Image* (DWI).

Slika 3 – Neuroradiološki prikaz komunikantne arahnoidne ciste leve Silvijusove fisure

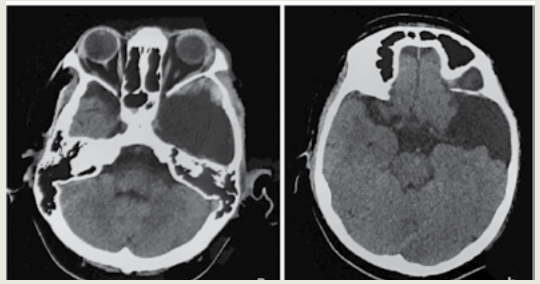


A: CT cisternografija koja pokazuje prolazak kontrasta u cistu; B i C: MRI T2WI sekvenca; D, E i F: PC čine MRI pregled koji pokazuje hiperintenzni znak džet struje koja izlazi iz leve hijazmatske cisterne u cistu i predstavlja mesto komunikacije ove ciste i arahnoidnih cisterni.

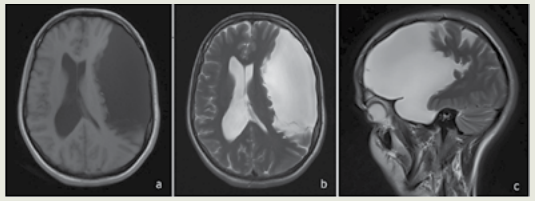
Slika 4 – CT endokranijuma arahnoidne ciste Galasi tip I



Slika 5 – CT endokranijuma arahnoidne ciste Galasi tip II iz naše serije



Slika 6 – MRI endokranijuma arahnoidne ciste Galasi tip III iz naše serije



a) aksijalni presek, sekvenca T1WI; b) aksijalni presek, sekvenca T2WI; c) sagitalni presek, sekvenca T2WI.

turama koje mogu biti od značaja za planiranje operativnog lečenja. Od posebnih sekvenci u ove svrhe koriste se *three-dimensional constructive interference in steady state* (3D CISS) sekvenca (Siemens, AD), *Turbo Spin Echo* (TSE) sekvenca (Siemens, AD), kao i *Phase Contrast* (PC) *Cine Imaging* (Siemens, AD), koji može da detektuje i da li cista komunicira sa ostatkom subarahnoidnog prostora i gde se mesto njihove komunikacije nalazi (Slika 3). [23]

Najčešća lokalizacija intrakranijalnih arahnoidnih cista jeste Silvijusova fisura. Prema Galasiju, ciste Silvijusove fisure dele se na tri tipa. [24] Galasi tip I predstavljen je malim arahnoidnim cistama, koje su polumesečastog oblika i ograničene na prednji aspekt temporalne jame. Temporalni pol je pomeren unazad, obično se ne uočava značajan kompresivni efekat, komorni sistem nije pomeren, kao ni srednjelinijske strukture (Slika 4). Tip II karakterišu arahnoidne ciste srednje veličine, koje su na neuroradiološkom pregledu kvadratnog oblika, zauzimaju prednji i srednji deo temporalne jame i pružaju se naviše duž Silvijusove fisure, koja je široko otvorena. Temporalni režanj je jasno potisnut posteriorno (Slika 5). Na kraju, tip III karakterišu velike arahnoidne ciste, koje su trapezastog oblika, zauzimaju čitavu temporalnu jamu i šire se preko Silvijusove fisure, prepokrivajući i delove frontalnog i parijetalnog režnja. Jasno se uočava kompresija frontalnog, parijetalnog i temporalnog režnja, a srednjelinijske strukture su potisnute u suprotnu stranu. Često su udružene i sa deformacijom lobanje nad cistom (Slika 6).

Hirurško lečenje intrakranijalnih arahnoidnih cista

Intrakranijalne arahnoidne ciste još uvek predstavljaju predmet diskusije i kontroverzi u neurohirurškim krugovima. Male asimptomatske intrakranijalne arahnoidne ciste treba pratiti, a kod jasno simptomatskih arahnoidnih cista, koje se manifestuju neurološkim deficitom, epileptičnim napadima, hidrocefalusom i deformitetom kalvarije, indikovano je hirurško lečenje. Međutim, odluka o modalitetu tretmana je kontroverzna i kompleksna kod pacijenta sa intrakranijalnom arahnoidnom cistom koji ima nespecifične simptome ili kod pacijenta sa velikom, ali asimptomatskom arahnoidnom cistom. Kod pacijenta kod kojeg je došlo do rupture arahnoidne ciste i posledičnog formiranja subduralnog higroma, takođe postoji dilema da li pristupiti hirurškom lečenju, s obzirom da ovakvi higromi imaju tendenciju spontane regresije. [25]

Cilj hirurškog lečenja je dekompresija arahnoidne ciste i rešavanje povišenog intrakranijalnog pritiska i može se postići korišćenjem tri hirurška modaliteta: otvorenom mikrohirurškom fenestracijom, endoskopskom fenestracijom i ugradnjom cisto-peritonealnog šanta. Otvorenom i endoskopskom fenestracijom uspostavlja se komunikacija između arahnoidne ciste i ostatka subarahnoidnog prostora, dok se ugradnjom cisto-peritonealnog šanta odvodi višak likvora van lobanje u peritonealnu šupljinu i tako postiže smanjenje pritiska u cisti.

Kod supraselarnih, intraventrikularnih i nekih cista u zadnjoj lobanjskoj jami favorizuje se endoskopski pristup u odnosu na mikrohirurški. Endoskopski pristup je manje invazivan i omogućava bolju vizuelizaciju značajnih anatomskih elemenata u ovim uslovima. [26] Takođe, neuroendoskopija kod arahnoidnih cista ove lokalizacije omogućava i stvaranje dodatnog puta za cirkulaciju likvora i rešavanje hidrocefalusa u istom aktu – endoskopskom fenestracijom poda treće moždane komore. Za arahnoidne ciste lokalizovane na površini mozga, otvorena mikrohirurška fenestracija pruža nekoliko prednosti, zbog čega se može smatrati superiornijom u odnosu na endoskopsku. Korišćenjem otvorenog mikrohirurškog pristupa krvarenje se može lakše zaustaviti otvorenim pristupom, bolja je percepcija dubine u odnosu na endoskopski pristup, a ukoliko se načini mini-kraniotomija, otvor na lobanji nije značajno veći nego u slučaju endoskopskog pristupa. Takođe, otvoreni mikrohirurški pristup dozvoljava bimanuelnu manipulaciju i korišćenje širokog spektra instrumenata, kao i pažljiviju regulaciju aspiracije tokom operacije. Implantacija šanta u tretmanu arahnoidne ciste je takođe minimalno invazivna hirurška opcija, međutim, ugradnjom veštačkog materijala često nastaju brojne komplikacije u vezi sa svakom vrstom šanta, a takođe, nagla dekompresija ciste može dovesti i do intracističnog krvarenja. [26]

Predstavljamo veliku seriju pacijenata koji su hirurški lečeni zbog intrakranijalne arahnoidne ciste, koji mogu pružiti dragocen uvid u kliničke karakteristike, načine i ishode lečenja ovog entiteta. Sažimanjem ključnih nalaza ove studije, nadamo se da ćemo doprineti poboljšanju razumevanja ovog entiteta, kao i tretmana pacijenata sa intrakranijalnom arahnoidnom cistom.

Materijal i metode

Ovo je delom retrospektivna, delom prospektivna studija koja je uključila sve pacijente koji su operisani na Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a kod kojih je dijagnostikovana intrakranijalna arahnoidna cista u periodu od 1. januara 2006. do 31. decembra 2018. godine.

Analizirani podaci pacijenata dobijeni su iz istorije bolesti pacijenata, kao i na osnovu periodičnih kontrolnih pregleda (mesec dana, šest meseci, a zatim na svakih godinu dana nakon operacije). Studija je odobrena od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pisani pristanak je pribavljen od svih pacijenata koji su učestvovali u ovoj studiji, u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Podaci o demografskim karakteristikama prikupljeni su od svakog pacijenta. Takođe su zabeleženi i problemi u perinatalnom periodu i komorbiditeti koji su postojali u vreme dijagnostikovanja arahnoidne ciste. Klinička simptomatologija je temeljno analizirana, što je uključivalo glavobolje, vestibularnu simptomatologiju, pojavu epileptičnih napada, poremećeno stanje svesti, kognitivne i psihološke poremećaje, neurološki deficit na kranijalnim nervima i ekstremitetima. Analizirana je i neuroradiološka dijagnostika za procenu morfoloških karakteristika arahnoidne ciste, prisustva hidrocefalusa i pomeranja srednjelinijskih struktura. Sprovedena je analiza uspešnosti hirurškog lečenja, uporednom analizom preoperativnih i postoperativnih simptoma i znakova, kao i poređenje zapremine ciste pre i nakon tretmana uz pomoć softverskog paketa *Slicer v4.8.1*. Takođe, izvršeno je i poređenje mikrohirurške i endoskopske fenestracije sa ugradnjom šanta. U statističkoj analizi su korišćene deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Podrazumevani interval poverenja u našem istraživanju je 95% ($p < 0.05$).

Rezultati

Analizom podataka koji su prikupljeni tokom ovog istraživanja, koje je obuhvatilo 114 pacijenata, uočeno je da je 66,7% pacijenata bilo muškog pola, a samo 33,3% pacijenata ženskog pola. Najmlađi pacijent imao je samo četiri meseca, a najstariji 76 godina (prosečna starost iznosila je 28 godina). Većina pacijenata u studiji, 92,1%, nije imala nikakvih komorbiditeta pre postavljanja dijagnoze arahnoidne ciste. Perinatalni period je kod većine ispitanika protekao uredno, dok je samo kod pet pacijenata verifikovan podatak koji odstupa od uobičajenog – tri slučaja perinatalne asfiksije i po jedan slučaj prevremenog porođaja i preloma ključne kosti tokom teškog porođaja.

Klinička prezentacija

Najčešći simptom u našoj grupi pacijenata sa arahnoidnom cistom bila je glavobolja, koja se javila kod 69,3% pacijenata. Sledeće po učestalosti je bilo povraćanje, koje se javilo kod 58,8% pacijenata, dok se vrtoglavica javljala značajno ređe, u 31,6% slučajeva. Kod 27,2% pacijenata bolest se manifestovala epileptičnim napadom (Tabela 1).

Tabela 1 – Simptomi i znaci kojima se manifestovala intrakranijalna arahnoidna cista u našoj seriji

SIMPTOMI I ZNACI	n (%)
Glavobolja	79 (69,3%)
Povraćanje	67 (58,8%)
Vrtoglavica	36 (31,6%)
Epileptični napad	31 (27,2%)
Tremor glave „bobble-head doll syndrome“	3 (2,6%)

Glavobolja je bila najčešći simptom kod pacijenata sa arahnoidnom cistom u Silvijusovoj fisuri (24,6%), a zatim kod pacijenata sa retrocerebelarno lokalizovanom arahnoidnom cistom (13,2%), kao i na konveksitetu cerebruma (7,9%).

Kod većine pacijenata (71,1%) uočen je neurološki deficit. Najčešći neurološki ispad je bio pozitivan Rombergov test (28,1%), koji se sa najvećom učestalošću javljao kod pacijenata sa retrocerebelarno lokalizovanom arahnoidnom cistom. Pareza kranijalnih nerava zabeležena je u 26,3% slučajeva, a neurološki deficit na ekstremitetima (hemipareza/hemiplegija) u 23,7% slučajeva (Tabele 2 i 3). Promenjeno stanje svesti bilo je posledica hidrocefalusa kod 11 pacijenata (9,4%). Epileptički napadi su bili inicijalna klinička manifestacija najčešće viđena kod pacijenata sa arahnoidnim cistama Silvijusove fisure, što je bio slučaj kod 12 pacijenata (8,3%).

Tabela 2 – Preoperativni neurološki deficit kod pacijenata sa intrakranijalnom arahnoidnom cistom

PREOPERATIVNI NEUROLOŠKI DEFICIT	n (%)
Pozitivan Rombergov test	32 (28,1%)
Neurološki ispad kranijalnog nerva	30 (26,3%)
Hemipareza/hemiplegija	27 (23,7%)
Poremećaj stanja svesti	20 (17,5%)
Disfazija	9 (7,9%)

Tabela 3 – Preoperativni neurološki deficit kranijalnih nerava kod pacijenata sa intrakranijalnom arahnoidnom cistom

DEFICIT KRANIJALNIH NERAVA	n (%)
n. VI	13 (11,4%)
n. VII	6 (5,3%)
n. III	5 (4,4%)
n. IX	2 (1,8%)
n. VIII (oslabljen sluh)	2 (1,8%)
Sy Parinaud	1 (0,9%)
n. V (neuralgija trigeminusa)	1 (0,9%)

Neuroradiološka dijagnostika

Najčešća lokalizacija arahnoidne ciste u našem istraživanju bila je Silvijusova fisura (32,5%) (Tabela 4). Zapremina najmanje arahnoidne ciste preoperativno bila je 5,1 cm^3, a najveća 285,6 cm^3 (prosečna zapremina 84,3 cm^3).

Hidrocefalus se javio kod 35,1% pacijenata, najčešće kod pacijenata sa arahnoidnom cistom u supraselarnoj cisterni (10,5%). Takođe, svi pacijenti sa arahnoidnom cistom u lateralnoj (5,3%) i trećoj moždanoj komori (1,8%) imali su hidrocefalus. Kod arahnoidnih cista nad konveksitetom i prepontinoj cisterni hidrocefalus nije registrovan.

Tabela 4 – Lokalizacija dijagnostikovane intrakranijalne arahnoidne ciste

LOKALIZACIJA	n (%)
Silvijusova fisura	**37 (32,5%)**
Retrocerebelarno	19 (16,7%)
Konveksitet cerebruma	16 (14,0%)
Supraselarna cisterna	14 (12,3%)
Pontocerebelarni ugao	11 (9,6%)
Lateralne komore	6 (5,3%)
Kvadrigeminalna cisterna	5 (4,4%)
Interhemisferično	3 (2,6%)
Treća moždana komora	2 (1,8%)
Prepontina cisterna	1 (0,9%)

Hirurško lečenje

Pacijenti u našoj studiji su hirurški lečeni korišćenjem jedne od tri neurohirurške tehnike za tretman arahnoidnih cista: mikrohirurškom (44,7%) i endoskopskom fenestracijom (22,8%) i ugradnjom cisto-peritonealnog šanta (32,5%).

Najčešća lokalizacija kod koje je ugrađen cisto-peritonealni šant je Silvijusova fisura (18,4% pacijenata). Mikrohirurška fenestracija je najčešće primenjena kod pacijenata sa arahnoidnom cistom u zadnjoj lobanjskoj jami, retrocerebelarno (9,6%), dok je endoskopska fenestracija najčešće primenjena tehnika kod ciste u supraselarnoj cisterni (7,9%) (Tabela 5).

Postoji jasan trend promene u korišćenju različitih tehnika (Grafikon 1), koji prati i globalni trend korišćenja cisto-peritonealnog šanta samo kada je to neophodno.

Rezultati hirurškog lečenja

Najveći broj pacijenata, 67,5%, nakon operacije nije osećao glavobolju. Pojava glavobolja bila je statistički značajno manja nakon hirurškog lečenja (Spirmanov koeficijent korelacije, $r = 0{,}024$, $p < 0{,}05$).

Kod najvećeg broja pacijenata (86,8%), u postoperativnom periodu nije zabeleženo povraćanje. U poređenju sa 58,8% pacijenata koji su preoperativno imali ovaj simptom, utvrđena je statistički značajna razlika (Meknemarov test,

Grafikon 1 – Modaliteti hirurškog lečenja intrakranijalnih arahnoidnih cista svake godine tokom naše studije

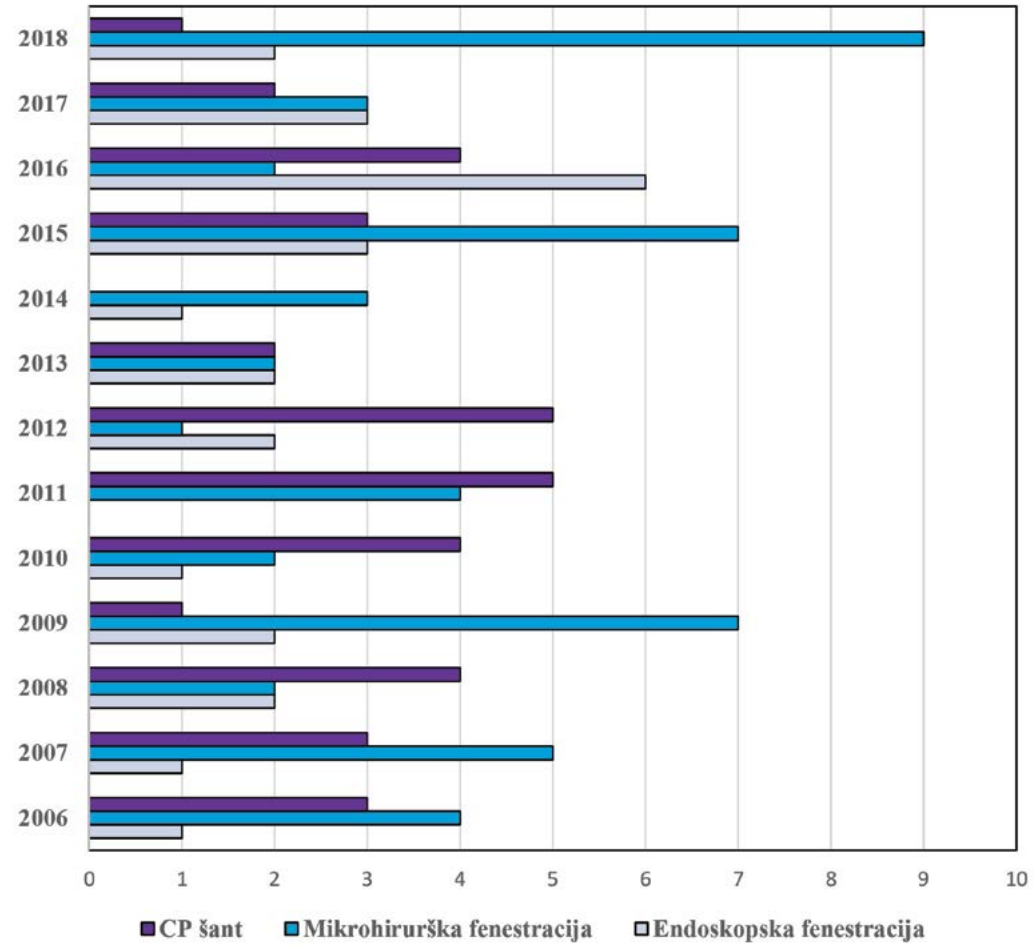


Tabela 5 – Primenjena neurohirurška tehnika za tretman intrakranijalne arahnoidne ciste u odnosu na lokalizaciju ciste

	IZBOR TRETMANA		
LOKALIZACIJA ARAHNOIDNE CISTE	**endoskopska fenestracija**	**mikrohirurška fenestracija**	**cisto-peritonealni šant**
Silvijusova fisura	6 (5,3%)	10 (8,8%)	**21 (18,7%)**
Retrocerebelarno	0 (0,0%)	11 (9,6%)	8 (7,0%)
Konveksitet cerebruma	1 (0,9%)	**9 (7,9%)**	6 (5,3%)
Supraselarna cisterna	**9 (7,9%)**	5 (4,4%)	0 (0,0%)
Pontocerebelarni ugao	1 (0,9%)	9 (7,9%)	1 (0,9%)
Lateralna komora	3 (2,6%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)
Kvadrigeminalna cisterna	2 (1,8%)	3 (2,6%)	0 (0,0%)
Interhemisferično	2 (1,8%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Treća moždana komora	2 (1,8%)	0 (0.0%)	0 (0,0%)
Prepontina cisterna	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Ukupno	26 (22,8%)	51 (44,7%)	37 (23,5%)

p=0,000; p<0,05). Samo 9,6% pacijenata se žalilo na vrtoglavicu, što je statistički značajno manje u odnosu na 31,6% koji su se preoperativno žalili na ovu tegobu (Meknemarov test, p=0,000; p<0,05).

Postoperativno, 14,9% pacijenata je ponovo imalo bar jedan epileptični napad, što je statistički značajno manje u odnosu na 27,2% pacijenata koji su preoperativno imali epileptični napad (Meknemarov test, p=0,001; p<0,05).

Tremor glave po tipu *bobble-head doll syndrome* nije se javio ni kod jednog pacijenta nakon operacije. Disfazija se postoperativno oporavila kod svakog operisanog pacijenta. Rombergov znak je postoperativno ostao pozitivan kod 3,5% pacijenata.

Kod najvećeg broja pacijenata došlo je do potpunog oporavka deficita na kranijalnim nervima (98,2%) i na ekstremitetima (91,2%).

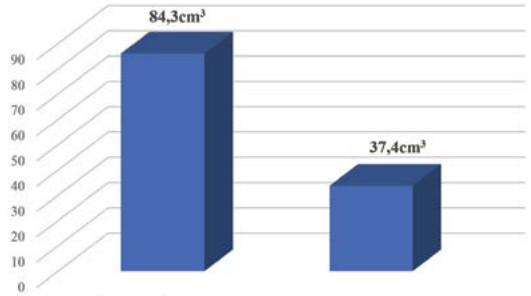
Najveći broj pacijenata, 65,8%, nije imao nikakve komplikacije nakon operacije (Tabela 6). Najčešća komplikacija u našoj studiji bila je disfunkcija šanta. Ova komplikacija je zapažena u 45,9% pacijenata kod kojih je ugrađen CP šant. Pet pacijenata (4,4%) je umrlo nakon operativnog lečenja intrakranijalne arahnoidne ciste, od kojih četvoro u neposrednom postoperativnom periodu (prvih 24 časa).

Tabela 6 – Učestalost postoperativnih komplikacija pacijenata operisanih zbog intrakranijalne arahnoidne ciste

POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	n (%)
Bez komplikacija	75 (65,8%)
Disfunkcija šanta	17 (14,9%)
Krvarenje u cisti koje je zahtevalo reviziju	5 (4,4%)
Meningitis	4 (3,5%)
Higromi koji su zahtevali reviziju	3 (2,6%)
Infekcija rane	3 (2,6%)
Higromi koji su se spontano povukli	2 (1,8%)
Konverzija u CP šant	2 (1,8%)
Krvarenje u cisti koje nije zahtevalo reviziju	1 (0,9%)
Epiduralni hematom koji je zahtevao reviziju	1 (0,9%)
Prolazna pareza KN	1 (0,9%)
Smrt	5 (4,4%)

Srednja vrednost zapremine arahnoidne ciste pre operativnog tretmana bila je 84,3cm^3, a nakon operacije 37,4 cm^3 (Grafikon 3). Uočena je statistički značajna razlika (Vilkoksonov test za vezane uzorke, Z=-8,936; p=0,000; p<0.001).

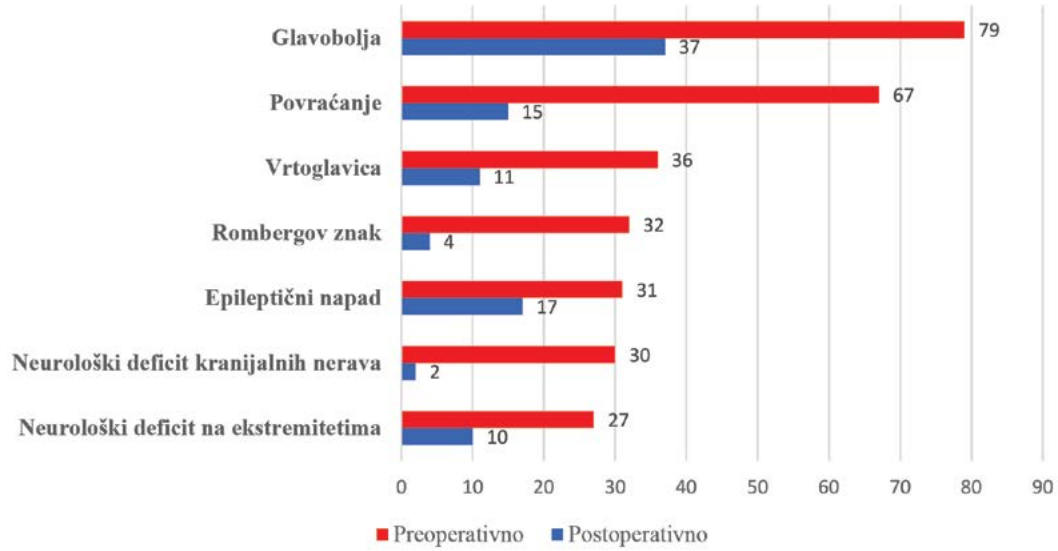
Grafikon 3 – Prosečna zapremina arahnoidnih cista pre i nakon operativnog tretmana



Na kraju, izvršeno je poređenje između hirurške fenestracije (mikrohirurške i endoskopske) i implantacije cisto-peritonealnog šanta. Prethodno se statističkom analizom utvrdilo da su grupe komparabilne prema težini kliničke prezentacije i prema karakteristikama pacijenata. Više od polovine (54,0%) pacijenata kod kojih je ugrađen CP šant žalilo se na glavobolju nakon operacije, u odnosu na samo 22,1% operisanih nekom od tehnika hirurške fenestracije ciste. Utvrđena je statistički značajna razlika (Man-Vitni, U=957,000; Z=-3,452; p=0,001; p<0,05).

Kada smo poredili pojavu vrtoglavice nakon operacije, kod ove dve grupe pacijenata dobijena je statistički značajna razlika. Postoperativno, samo tri (3,9%) pacijenta u grupi pacijenata lečenih hirurškom fenestracijom se žalilo na vrtoglavicu, dok se u grupi pacijenata lečenih dre-

Grafikon 2 – Učestalost pojedinih simptoma i neurološkog deficita preoperativno i postoperativno u našoj seriji



nažnom tehnikom na ovaj simptom žalilo osam (21,6%) pacijenata (Fišerov test tačne verovatnoće, t=0,005; p<0,05).
Sedam pacijenata (18,9%) operisanih drenažnom tehnikom nakon operacije je imalo epileptične napade, a deset pacijenata (13,0%) operisanih ostalim tehnikama. Poređenjem učestalosti postoperativnih epileptičnih napada ove dve grupe pacijenata nije utvrđena statistički značajna razlika (Fišerov test tačne verovatnoće, t=0,412; p>0,05).

Postoperativno ni kod jednog pacijenta nije registrovan neurološki deficit na kranijalnim nervima nakon operacije arahnoidne ciste u grupi operisanoj drenažnom tehnikom, a kod 97,4% pacijenata operisanih ostalim tehnikama. Nije utvrđena statistički značajna razlika (Fišerov test tačne verovatnoće, t=1,000; p>0,05).

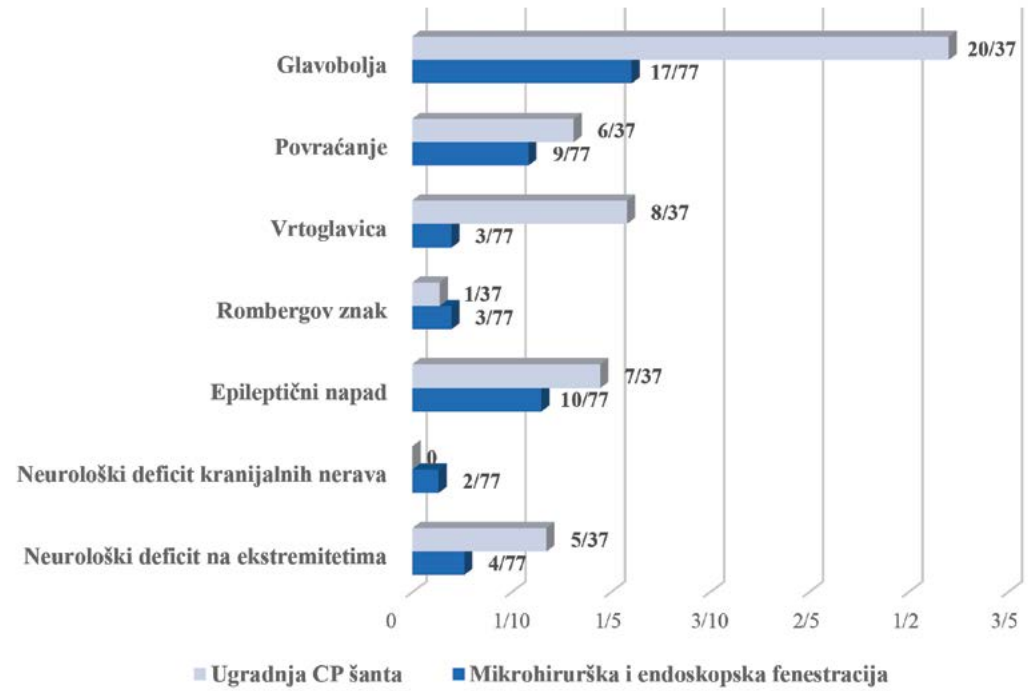
Kod pet pacijenata (13,5%) tretiranih drenažnom tehnikom registrovan je motorni neurološki deficit na ekstremitetima nakon operacije, a kod četiri pacijenta (6,5%) u grupi lečenih rekonstruktivnim tehnikama. Nije utvrđena statistički značajna razlika (Man-Vitnijev test, U=1329,000; Z=-1,178; p=0,239; p>0,05).

Postoperativno, kod 78,7% pacijenata operisanih hirurškom fenestracijom nije bilo komplikacija, dok je procenat pacijenata bez komplikacija statistički značajno niži kod onih koji su operisani drenažnom tehnikom – 43,2% (Fišerov test tačne verovatnoće, t=0,000; p<0,05).

Prosečno smanjenje zapremine arahnoidnih cista u grupi pacijenata tretiranih mikrohirurškom ili endoskopskom fenestracijom iznosilo je 47,6 cm^3, a u grupi pacijenata tretiranih drenažnom tehnikom 67,8 cm^3. Drenažna tehnika je dala statistički značajnije postoperativno smanjenje zapremine arahnoidnih cista (Man-Vitni, U=1037,500; p=0,019; p<0,05).

Poređenjem ove dve grupe modaliteta lečenja intrakranijalnih arahnoidnih cista dobijeno je da su oba modaliteta hirurškog lečenja komparabilna kada je u pitanju učestalost postoperativnog povraćanja, neurološkog deficita, epileptičnih napada, smanjenja zapremine arahnoidnih cista i smrtnosti, ali da postoji statistički značajna prednost fenestracije, mikrohirurške i endoskopske fenestracije, kada su u pitanju postoperativna glavobolja, vrtoglavica i posebno učestalost hirurških komplikacija (Grafikon 4).

Grafikon 4 – Poređenje postoperativnih simptoma i neurološkog deficita između ugradnje cisto-peritonealnog šanta sa mikrohirurškom i endoskopskom fenestracijom



Diskusija

Hirurgija arahnoidnih cista predstavlja još uvek nedovoljno istraženu oblast neurohirurgije sa mnoštvom nedoumica. Ovaj entitet je često zanemarivan od strane starijih generacija neurohirurga i neurologa, koji su ih uglavnom smatrali asimptomatskim anatomskim varijacijama. [5] Međutim, ovoj tvrdnji treba prići sa rezervom, jer je u novijim publikacijama utvrđeno da i naizgled asimptomatske arahnoidne ciste mogu dovesti do povišenog IKP. Di Roko i saradnici su sproveli studiju u kojoj su merili intrakranijalni pritisak u trajanju od 48 do 72 sata kod pacijenata sa naizgled asimptomatskim arahnoidnim cistama u Silvijusovoj fisuri. Intrakranijalni pritisak bio je značajno povišen kod oko 50% Galasi II i kod svih Galasi III arahnoidnih cista. [7]

Prema mnogim autorima, smanjenje u veličini ciste smatra se uspehom operativnog lečenja. [27] Međutim, s obzirom da su novije studije pokazale da je poboljšanje simptoma nastupilo i bez značajnije redukcije u veličini ciste, smanjenje veličine ciste nije presudan pokazatelj uspešnosti lečenja. [28,29]
Ne postoje dokazi I nivoa značajnosti o optimalnom tretmanu intrakranijalnih arahnoidnih cista. Istovremeno, postoje dokazi II nivoa značajnosti o višestrukoj koristi operativnog lečenja arahnoidnih cista kod pacijenata sa simptomatskom arahnoidnom cistom – poboljšanje glavobolje, vrtoglavice i kvaliteta života, nasuprot mogućim komplikacijama.

Glavobolja je najčešći simptom kod osoba sa intrakranijalnim arahnoidnim cistama, praćena povraćanjem (37–70%). [5] Slično rezultatima iz do sada objavljenih studija, i u našoj seriji najčešći simptom bila je glavobolja, koja se javila kod 69,3% pacijenata. Nakon hirurške dekompresije arahnoidne ciste, u većini studija je pokazano da kod oko 75% pacijenata dolazi do prestanka glavobolje. [30–32] U našoj studiji smo našli komparabilne rezultate lečenja, 67,5%

pacijenata nakon operacije nije osećalo glavobolju, a 27,2% pacijenata je glavobolju imalo samo povremeno.
I ostali učestali simptomi koji su beleženi u literaturi – vrtoglavica i nestabilnost pri hodu – takođe su bili veoma česti i u našoj seriji, i javili su se kod oko 30% pacijenata. Morkve i saradnici su u svojoj prospektivnoj studiji kod 84% operisanih pacijenata registrovali poboljšanje vrtoglavice, kod 13,6% pacijenata simptomi su se pogoršali, a kod 2,3% pacijenata nije došlo do bilo kakve promene nakon tretmana. [33] U našoj seriji imali smo odlične rezultate kada je u pitanju poboljšanje vestibularne simptomatologije: samo 9,6% pacijenata se nakon operacije žalilo na vrtoglavicu, a Rombergov znak je ostao pozitivan kod samo 3,5% pacijenata.

Prema podacima iz literature, i epileptični napadi su još jedan čest simptom arahnoidne ciste (3,6–40,9%). [6] U našoj studiji bilo je 27,2% pacijenata kod kojih se bolest manifestovala epileptičnim napadom, što je nešto iznad prosečne vrednosti nađene u drugim studijama. Najveća učestalost epileptičnih napada u našoj studiji bila je kod pacijenata sa arahnoidnom cistom u Silvijusovoj fisuri i na konveksitetu cerebruma, po 8,3%. Uspešnost tretmana epilepsije (Engel klasa I) varira u savremenoj literaturi (44–77,8%). [30, 34, 35] U našoj studiji 45,2% pacijenata je bilo bez epileptičnih napada nakon hirurške dekompresije arahnoidne ciste.

Ugradnja cisto-peritonealnog šanta ranijih godina bila je osnovni metod lečenja arahnoidnih cista, međutim, savremeni stav svetskih stručnjaka u ovoj oblasti, kao i aktuelna literatura iz ove oblasti, navodi da je ugradnja šanta praćena neprihvatljivim brojem komplikacija. Istovremeno se, u savremenim studijama, navodi veliki procenat uspešnosti hirurškog lečenja korišćenjem otvorene ili endoskopske fenestracije. [26]

Ciste u Silvijusovoj fisuri, iako najčešće, ostaju bez jasnih preporuka za tretman. U prošlosti, procenat neuspešne dekompresije putem mikrohirurške i endoskopske fenestracije za ciste u ovoj regiji iznosio je 24%–67%. Međutim, poslednjih godina sve je više serija koje pokazuju uspeh lečenja komparabilan sa implantacijom šanta, što opravdava da se najpre kod ovih cista pokuša fenestracija (otvorena ili endoskopska), a tek u slučaju neuspeha lečenja šant. [26]

Izbegavanje ugradnje šanta ima jasnu prednost, jer se time eliminiše mogućnost nastajanja brojnih komplikacija koje se dovode u vezu sa njegovom ugradnjom – uspostavljanje šant zavisnosti, neadekvatno pozicioniranje šanta, neadekvatna drenaža ciste, infekcija, revizije sistema, kalcifikacija distalnog katetera i njegova posledična diskonekcija, kao i migracija distalnog katetera van peritoneuma, koje se javljaju kod 27–40% pacijenata. [36]

Prosečna učestalost komplikacija hirurškog lečenja arahnoidnih cista u svetskoj literaturi iznosi oko 10%, od kojih je subduralni hematom najčešća komplikacija (8–15%), koja kod polovine zahteva dodatni hirurški tretman. [26,30,32,37] U našoj seriji zapaža se nešto viša učestalost komplikacija od prosečne, i to kod 35,2% operisanih pacijenata. Razlog tome može biti i dalje česta ugradnja cisto-peritonealnog šanta, s obzirom da se disfunkcija šanta javila kao komplikacija kod gotovo polovine pacijenata kod kojih je ugrađen. U našem istraživanju, smrtni ishod je zabeležen kod pet pacijenata nakon hirurškog tretmana, od kojih se četiri dogodilo u ranom postoperativnom periodu (prvih 24 sata nakon operacije). Glavni razlog naglog pogoršanja i smrtnog ishoda kod četiri od pet pacijenata u našem istraživanju bilo je masivno krvarenje unutar ciste. Pacijenti su hitno operisani, ali smrtni ishod nije mogao biti izbegnut. Kod jednog pacijenta došlo je do infekcije šanta, koja je dovela do ventrikulitisa i meningitisa, a zatim i do višestrukih revizija šanta i nakon više meseci i do smrtnog ishoda.

Zaključak

Optimalni pristup hirurškom lečenju intrakranijalnih arahnoidnih cista najbolje je odrediti individualno, uzimajući u obzir sve aspekte, uključujući prisustvo komunikacije između arahnoidne ciste i ostatka subarahnoidnog prostora, prisustvo hidrocefalusa, lokalizaciju ciste, uzrast i simptome pacijenta, te uzimajući u obzir prednosti i mane različitih modaliteta lečenja. S obzirom na to da su mikrohirurška i endoskopska fenestracija pokazale visok uspeh nakon operativnog lečenja, uporediv sa implantacijom cisto-peritonealnog šanta u našoj seriji, a čak su pokazale i bolje rezultate u pogledu postoperativne glavobolje, vrtoglavice i učestalosti komplikacija, kad god je to moguće, trebalo bi izbegavati implantaciju cisto-peritonealnog šanta za lečenje intrakranijalnih arahnoidnih cista, bez obzira na njihovu lokalizaciju.

Literatura

1. *Cincu R, Agrawal A, Eiras J. Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. Clin Neurol Neurosurg. 2007;190:837–43.*
2. *Wester K. Peculiarities of intracranial arachnoid cysts: location, sidedness, and sex distribution in 126 consecutive patients. Neurosurgery. 1999;45(4):775–9.*
3. *Al-Holou WN, Terman S, Kilburg C, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. J Neurosurg. 2013;118(2):222–31.*
4. *Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. J Neurosurg Pediatr. 2010;5(6):578–85.*
5. *Wester K. Intracranial Arachnoid Cysts and Headache. In: Wester K, editor. Arachnoid cysts clinical and surgical management. London: Academic Press,; 2018. p. 3–7.*
6. *Wester K. Intracranial Arachnoid Cysts and Epilepsy. In: Wester K, editor. Arachnoid cysts clinical and surgical management. London: Academic Press,; 2018. p. 23–37.*
7. *Di Rocco C, Tamburrini G, Caldarelli M, Velardi F, Santini P. Prolonged ICP monitoring in Sylvian arachnoid cysts. Surg Neurol. 2003;60(3):211–8.*
8. *Millichap JG. Temporal lobe arachnoid cyst-attention deficit disorder syndrome: role of the electroencephalogram in diagnosis. Neurology. 1997;48(5):1435–9.*
9. *Coentre R, Silva-Dos-Santos A, Talina MC. Retrospective study on structural neuroimaging in first-episode psychosis. PeerJ. 2016;4:e2069.*
10. *Gewirtz G, Squires-Wheeler E, Sharif Z, Honer WG. Results of computerised tomography during first admission for psychosis. Br J Psychiatry. 1994;164(6):789–95.*
11. *Zeegers M, Van Der Grond J, Durston S, Nievelstein RJ, Witkamp T, Van Daalen E, et al. Radiological findings in autistic and developmentally delayed children. Brain Dev. 2006;28(8):495–9.*
12. *Blackshaw S, Bowen RC. A case of atypical psychosis associated with alexithymia and a left fronto-temporal lesion: possible correlations. Can J Psychiatry. 1987;32(8):688–92.*
13. *Tonna M, Ottoni R, Ossola P, De Panfilis C, Marchesi C. Late-onset obsessive-compulsive disorder associated with left cerebellar lesion. Cerebellum. 2014;13(4):531–5.*
14. *Park YS, Eom S, Shim KW, Kim DS. Neurocognitive and psychological profiles in pediatric arachnoid cyst. Childs Nerv Syst. 2009;25(9):1071–6.*
15. *Cohen AJ. Localized neuropsychiatric symptoms of an intracranial cyst. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1989;1(4):445–6.*
16. *Bechter K, Wittek R, Seitz K, Antoniadis G. Personality disorders improved after arachnoid cyst neurosurgery, then rediagnosed as 'minor' organic personality disorders. Psychiatry Res. 2010;184(3):196–200.*
17. *Kotil K, Balci N, Bilge T. Intracranial symptomatic giant arachnoid cyst of the interhemispheric fissure presenting with frontal lobe syndrome. Turk Neurosurg. 2007;17(2):147–51.*
18. *Wolanczyk T, Komender J, Brzozowska A. Catatonic syndrome preceded by symptoms of anorexia nervosa in a 14-year-old boy with arachnoid cyst. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1997;6(3):166–9.*
19. *von Gontard A, Muller U. [Psychiatric and neuropsychological symptoms in children with arachnoid cysts--a case report]. Z Kinder Jugendpsychiatr. 1991;19(1):30–7.*
20. *Kohn R, Lilly RB, Sokol MS, Malloy PF. Psychiatric presentations of intracranial cysts. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1989;1(1):60–6.*
21. *Kunz U, Ruckert N, Tagert J, Dietz H. Clinical and neuropsychological results after operative and conservative treatment of arachnoidal cysts of the perisylvian region. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1988;42:216–20.*
22. *Nikolic I, Ristic A, Vojvodic N, Bascarevic V, Ilankovic A, Berisavac I, et al. The association of arachnoid cysts and focal epilepsy: Hospital based case control study. Clin Neurol Neurosurg. 2017;159:39–41.*
23. *Yildiz H, Erdogan C, Yalcin R, Yazici Z, Hakyemez B, Parlak M, et al. Evaluation of communication between intracranial arachnoid cysts and cisterns with phase-contrast cine MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(1):145–51.*
24. *Galassi E, Tognetti F, Gaist G, Fagioli L, Frank F, Frank G. CT scan and metrizamide CT cisternography in arachnoid cysts of the middle cranial fossa: classification and pathophysiological aspects. Surg Neurol. 1982;17(5):363–9.*
25. *Jafrani R, Raskin JS, Kaufman A, Lam S. Intracranial arachnoid cysts: Pediatric neurosurgery update. Surg Neurol Int. 2019;6:10–5.*
26. *Wester K. Arachnoid cysts clinical and surgical management. London: Academic Press; 2018.*
27. *Helland CA, Wester K. A population based study of intracranial arachnoid cysts: clinical and neuroimaging outcomes following surgical cyst decompression in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(10):1129–35.*
28. *Marin-Sanabria EA, Yamamoto H, Nagashima T, Kohmura E. Evaluation of the management of arachnoid cyst of the posterior fossa in pediatric population: experience over 27 years. Childs Nerv Syst. 2007;23(5):535–42.*
29. *Rabiei K, Jaraj D, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelso C. Prevalence and symptoms of intracranial arachnoid cysts: a population-based study. J Neurol. 2016;263(4):689–94.*
30. *Wang C, Han G, You C, Liu C, Wang J, Xiong Y. Individual surgical treatment of intracranial arachnoid cyst in pediatric patients. Neurol India. 2013;61(4):400–5.*
31. *Wang Y, Wang F, Yu M, Wang W. Clinical and radiological outcomes of surgical treatment for symptomatic arachnoid cysts in adults. J Clin Neurosci. 2015;22(9):1456–61.*
32. *Zhang B, Zhang Y, Ma Z. Long-term results of cystoperitoneal shunt placement for the treatment of arachnoid cysts in children. J Neurosurg Pediatr. 2012;10(4):302–5.*
33. *Morkve SH, Helland CA, Amus J, Lund-Johansen M, Wester KG. Surgical Decompression of Arachnoid Cysts Leads to Improved Quality of Life: A Prospective Study. Neurosurgery. 2016;78(5):613–25.*
34. *Koch CA, Moore JL, Voth D. Arachnoid cysts: how do postsurgical cyst size and seizure outcome correlate? Neurosurg Rev. 1998;21(1):14–22.*
35. *Koch CA, Voth D, Kraemer G, Schwarz M. Arachnoid cysts: does surgery improve epileptic seizures and headaches? Neurosurg Rev. 1995;18(3):173–81.*
36. *Tamburrini G, Dal Fabbro M, Di Rocco C. Sylvian fissure arachnoid cysts: a survey on their diagnostic workout and practical management. Childs Nerv Syst. 2008;24(5):593–604.*
37. *Spacca B, Kandasamy J, Mallucci CL, Genitori L. Endoscopic treatment of middle fossa arachnoid cysts: a series of 40 patients treated endoscopically in two centres. Childs Nerv Syst. 2010;26(2):163–72.*

ISTORIJA MEDICINE

Pedeset godina Neuropsihijatrijske Klinike (do podele na Kliniku za neurologiju, Kliniku za psihijatriju i Kliniku za dečju neurologiju i psihijatriju 1983. godine)

Autor: *Radoje Čolović*
Srpska akademija nauka i umetnosti

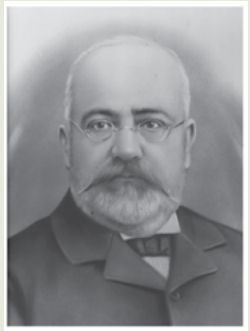
Prva neuropsihijatrijska institucija, a kasnije i prva neuropsihijatrijska klinika Medicinskog fakulteta, bile su smeštene u kući dr Vita Romite, napolitanca koji je aprila 1823. godine iz Carigrada došao u Beograd i stupio u službu beogradskog paše Abdurahmana, koji mu je poklonio 6,5 hektara zemljišta na obodu zapadnog Vračara, zvanom Guberevac. Na poziv kneza Miloša, a sa odobrenjem paše, Romita je počeo da odlazi u Kragujevac kada bi knezu trebala lekarska pomoć. Početkom 1824. godine Romita je počeo da se „približava" knezu i ponudio mu je da pređe u njegovu službu. Ne zna se kako je Romita uspeo da „ubedi" pašu da ga otpusti iz službe i da već krajem januara 1824. postane knežev lični lekar, i da stekne njegovo poverenje u toj meri da mu je čak poverio i vaspitanje kćeri i kćerke brata Jevrema i pozajmio mu veću sumu novca sa kojom je 1824. godine na pomenutom zemljištu finansirao izgradnju prostrane kuće na sprat od tvrdog materijala, koju je koristio za stanovanje, prijem i preglede pacijenata i izdavanje lekova.

Slika 1 – Kuća dr Vita Romite, zvana i „Doktorova kula"

Romita je oko kuće uredio baštu sa cvećem i povrćem, a na ostatku placa zasadio je plemenite vrste voća i vinove loze. Februara 1827. godine Romita je iznenada pobegao u Bukurešt, jer mu je izgleda dojavljeno da je knez saznao za neke njegove sumnjive poslove, da se sprema da ga uhapsi i da stavi zabranu na njegovo imanje. Brigu o porodici, kući i imanju preuzeo je njegov zet, dr Silvester Bartolomeo Kunubert, koji je 1826. godine postao lekar beogradskog paše, a posle dve godine prešao je u službu knjaza Miloša. Romitina porodica i zet dr Kunibert su 8. oktobra 1832. godine kuću i imanje ustupili (prodali ili predali na konto duga?) knezu Milošu, koje je njegov sin, knez Mihailo, 1861. godine poklonio za „Dom za s` uma sišavše". „Visočajšim rešenjem" od 3. marta 1861. definisano je ustrojstvo „Doma" i njegov rad. Imao je 25 postelja za bolesnike „koje su sudovi za takve oglasili". Aktom Popečiteljstva pravosudija br. 5920 od 8. avgusta 1861. godine upravama kazamata naređeno je da „sva s uma sišavša lica, koja bi u apsu imali", pošalju u novoosnovani „Dom". I bolesnici koji su „lečeni" u manastirima mogli su da se upute u „Dom". Prijem prvih pacijenata počeo je 26. avgusta 1861. godine, što se uzima kao dan početka rada „Doma". Zakonom o uređenju sanitetske struke i o čuvanju narodnog zdravlja donetim 30. marta 1881. godine, „Dom" je preimenovan u „Bolnicu za duševne bolesti" sa dva odeljenja, jednim za lečenje početnih psihoza i drugim za čuvanje neizlečivih. Za primanje u I odeljenje na posmatranje i lečenje bila je dovoljna svedodžba trojice lekara u državnoj službi, dok su prevod i primanje u II odeljenje vršeni samo na osnovu sudske presude.

Od 1861. do 16. juna 1881. godine, na čelu Bolnice smenjivali su se lekari opšteg lekarstva. Dr Jovan Danić je prvi put postavljen za sekundarnog lekara Bolnice 16. juna 1881. godine, nakon čega je ubrzo smenjen, da bi decembra 1885. bio ponovo vraćen na dužnost, a od 12. juna 1886. do novembra 1889. bio je i upravnik Bolnice. Ponovo je postavljen za lekara I odeljenja 8. maja 1892. godine, a za upravnika Bolnice 22. avgusta 1894. i na njenom čelu je ostao do penzionisanja 1911. godine. Danić je kao student bio učenik znamenitog neuropsihijatra Gudena, a neko vreme proveo je u Parizu kod Šarkoa. Uz to, on je pratio literaturu i razvoj te grane medicine, dosta godina radio je u Bolnici, tako da se, iako formalno nije završio specijalizaciju, na neki način može smatrati našim prvim neuropsihijatrom.

Slika 2 – Dr Jovan Danić



Danić je više puta tražio da se podigne moderna bolnica, pa kako nije dobijao zadovoljavajući odgovor, u jednom referatu iz 1899. godine predložio je da, ako već ne može da se podigne moderna bolnica sa svim neophodnim uslovima za smeštaj i lečenje, Bolnica treba da se ukine. Za Srbiju je to bilo dosta teško vreme, pa to pitanje nije dolazilo na red za rešavanje. Tome je pridonosilo i dosta raširenо verovanje da se tim bolesnicima ionako ništa ozbiljno ne može pomoći, te se smatralo dovoljnim da se oni izoluju od društva i izdržavaju.

Po povratku sa specijalizacije psihijatrije, dr Vojislav Subotić je 1. jula 1892. stupio u Bolnicu kao sekundarni lekar. On je bio naš prvi školovani neuropsihijatar. Godine 1907. postao je primarijus, a nakon penzionisanja dr Jovana Danića, 1911. postavljen je za upravnika Bolnice.

Slika 3 – Dr Vojislav M. Subotić, prvi srpski školovani neuropsihijatar

Prema dr Dušanu Stojimiroviću, koji je 1908. godine počeo da radi u Bolnici kao internista, i pored skromnih smeštajnih uslova, lečenje psihijatrijskih bolesnika bilo je u saglasnosti sa doktrinom koja se primenjivala u naprednim zemljama Evrope.

Dr Jovan Danić je o radu Bolnice redovno podnosio kraće, a povremeno i opširnije „Izveštaje", koji su štampani u „Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo". On, a kasnije i Subotić, veštačili su o duševnom stanju počinilaca krivičnih dela, i tako postavljali temelje sudske psihijatrije kod nas. Subotić je iz te oblasti objavio više članaka u domaćim i stranim časopisima.

Osnivanje Katedre i Klinike za psihijatriju i neurologiju Medicinskog fakulteta

Na tek osnovanom Medicinskom fakultetu (1919/20) počelo je osnivanje instituta, klinika i katedri. Katedra za psihijatriju i neurologiju osnovana je 10. oktobra 1923. godine, na čelu sa vanrednim profesorom dr Lazom Stanojevićem, koji je po pozivu došao iz Zagreba, gde je bio upravnik Zavoda za umobolne „Stenjevac". U knjizi „Medicinski fakultet 1920–1935", on je opisao teške okolnosti pod kojima se odvijao rad Katedre i Klinike. Rad Katedre počeo je 12. oktobra 1923. godine pri pomenutoj Bolnici za duševne bolesti u Beogradu. Bolesnici za nastavu dobijani su iz ambulante Klinike, a kad je ambulanta ukinuta, dobijani su bolesnici iz Bolnice za duševne bolesti, sa Nervnog odeljenja Opšte državne bolnice (ODB) i sa Nervnog odeljenja Glavne vojne bolnice (GVB). I pored tako neregularnih okolnosti, zahvaljujući predanom radu nastavnika, rad sa studentima bio je dobar, tako da su oni na ispitima pokazivali zadovoljavajući uspeh. Od osnivanja Katedre korišćeni su krediti koji su dodeljeni Medicinskom fakultetu, od kojih je Katedra počela nabavku knjiga i stranih časopisa. Iako sredstva iz kredita nisu redovno pristizala, biblioteka, koja je bila smeštena u jednoj kancelariji „Doktorove kule", 1935. godine imala je 185 knjiga i 13 raznih stranih časopisa.

Neuropsihijatrijska klinika je 1936. godine dobila nove, adaptirane prostorije u prizemlju, I i II spratu levog krila Anatomskog instituta, u kome je dobila devet soba sa 36 postelja i sopstvenu ambulantu.

Slika 4 – Levo krilo Anatomskog instituta u kome je bila smeštena Klinika (1970)

Iako su ponekad primani i lakši psihijatrijski bolesnici, Klinika na ovoj lokaciji je od početka bila prvenstveno namenjena za nastavu i obolele od neuroloških bolesti, dok je za nastavu iz psihijatrije i dalje je korišćena Klinika za duševne bolesti. U narednom periodu adaptirano je još šest prostorija sa novih 30 do 40 postelja. Ipak, sve vreme se očekivalo da će biti izgrađena neuropsihijatrijska klinika u kojoj bi se lečili, izučavali i za nastavu koristili kako neurološki, tako i psihijatrijski bolesnici. Neuropsihijatrijska klinika nije imala laboratoriju ni za osnovne analize do 1939, godine, kada je otvorio i analize vršio dr Jovan Ristić, asistent volonter.

Od osnivanja Katedre, Klinika nije imala stalnu i pogodnu salu za predavanja, tako da su svake godine predavanja držana na drugom mestu, u slušaonici tzv. hirurških paviljona izgrađenih 1907. godine, u slušaonici Zavoda za sudsku medicinu, jednoj bolesničkoj baraci, pa čak i u hodniku „Doktorove kule". Isti slučaj bio je i sa obezbeđivanjem bolesnika sa tipičnim kliničkim prezentacijama, koji su danima ranije traženi po različitim bolesničkim odeljenjima i na predavanja su ponekad dovođeni iz vrlo udaljenih odeljenja ODB ili GVB. (Današnji čitalac teško može da razume odnose između klinika Medicinskog fakulteta i ODB. Klinike su često bile „podstanari" ODB. Nju je finansiralo Ministarstvo zdravlja i bila je odvojena od klinika Medicinskog fakulteta koje je finansiralo Ministarstvo prosvete, pa je svako verovao da ga druga strana iskorišćava. Bilo je i surevnjivosti između nastavnog i nenastavnog osoblja. To je bio izvor stalnih sporenja, koja su 1938. godine kulminirala fizičkim odvajanjem nekih klinika od ODB. Dalja elaboracija prevazilazi potrebe ovog članka. Nove posleratne socijalističke vlasti su tu podelu ukinule. Ustanove ODB su postale klinike, kojima su po pravilu na čelu bili nastavnici Fakulteta).

Uprkos opisanim uslovima, profesor Laza Stanojević i docent Vladimir Vujić su za prvih 15 godina objavili 63 rada iz oblasti neurologije, psihijatrije, sudske psihijatrije, eksperimentalne i farmako-psihologije, kao i iz socijalne psihijatrije, kako u uglednim stranim časopisima, poglavito nemačkim (Arch. f. Psych. und Nerv, kr., Deutscher Verein f. Psychiatrie, KL Monatsbl. f. Augenheilk, D. Z. schr. f. d. gesamte gerichtl. Med. Münch, med. W-schr., Mon. schr. f. Psych. u. Neur. Klin, Mon. bl. f. Augenheilk, Med. Kl, Časopis lékaru ceskych. Jahrb. f. Psych. u. Neurol., W. kl. W. schr. D. Z. schr. f. Nerv.. Z. schr. f. Sinnesphysiol. M. schr. f. Psych. u Neur, Psychiatrisch-Neurol. W-schr,), tako i u domaćim časopisima (Liječnički vjesnik, Medicinski pregled, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo i Glas SKA), a sa radovima su učestvovali na međunarodnim i stranim nacionalnim kongresima iz neuropsihijatrije i držali predavanja po pozivu u vodećim klinikama u Nemačkoj, Češkoj i Francuskoj.

Sa kapitulacijom Jugoslavije, Klinika u levom krilu Anatomskog instituta morala je da se iseli i u nju se uselilo Nervno odeljenje nemačke vojne bolnice. Klinika se preselila u zgradu tzv. „Inhalatorijuma", koji se nalazio iza današnje Psihijatrijske bolnice „Dr Laza Lazarević".

Posle rata, za upravnika Klinike postavljen je profesor Vladimir Vujić, pod čijim je rukovodstvom Neuropsihijatrijska klinika počela ubrzano da se razvija. Otvoreno je B odeljenje na jednom spratu bivše Očne klinike u Višegradskoj ulici, koje je posle godinu dana za kraće vreme preseljeno u desno krilo Anatomskog instituta, gde je ranije bila smeštena Zubna klinika. Dotadašnje Odeljenje za psihijatrijsko posmatranje Opšte državne bolnice (čija je izgradnja započela 1934, ali je usled nedostatka novca prekidana, tako da je završena u decembru 1937. a useljena početkom 1938. godine) postalo je C odeljenje namenjeno lečenju psihijatrijskih bolesnika. Zgrada se nalazila ispod Zavoda za sudsku medicinu. Srušena je kad i zgrade Zavoda za sudsku medicinu i Neurohirurške klinike, radi izgradnje Kliničkog centra Medicinskog fakulteta.

Slika 5 – C odeljenje Neuropsihijatrijske klinike, srušene zbog izgradnje Kliničkog centra (fotografija iz 1970. godine)

Godine 1950. Klinika je dobila i malu zgradu iza Instituta za anatomiju, ispod današnje nove zgrade Instituta za sudsku medicine, koja je postala E odeljenje Klinike.

Početkom 1954. godine, posle smrti profesora Vujića, za upravnika Klinike postavljen je profesor Uroš Jekić. Pod njegovim rukovodstvom dograđeno je levo krilo u zgradi Instituta za anatomiju, tako da je Klinika dobila 100 novih postelja. Primljeni su novi lekari i izabrani novi nastavnici i saradnici, tako da je broj nastavnog i pomoćnog nastavnog osoblja porastao na 18. Bivši sanatorijum profesora Vujića na Avali postao je deo Neuropsihijatrijske klinike namenjen lečenju lakših psihoza i za lečenje i proučavanje neurotičnih poremećaja. Godine 1955. na Klinici je po prvi put otvoren i moderan rendgen kabinet i EEG kabinet.

Pored nastave sa studentima, uvedeni su redovni nedeljni seminari za edukaciju lekara na specijalizaciji. Shodno sličnim promenama u drugim klinikama, lekari Klinike su se počeli baviti ili pretežno neurologijom ili psihijatrijom. Štaviše, pojedini lekari su počeli da se bave užim oblastima tih dveju osnovnih grana. Broj lekara na specijalizaciji i specijalista na Klinici je rastao i Klinika je postala škola kadrova neuropsihijatrijske službe za Srbiju i neke druge republike SFRJ. Otvorene su nove laboratorije, pomenuto E odeljenje se specijalizovalo za dečju neuropsihijatriju, postavljene su osnove za razvitak mentalne higijene, počeo je razvoj kliničke neurofiziologije, a profesor Jovan Ristić uveo je grupnu psihoterapiju.

Krajem 1968. godine, profesor Jekić je otišao u starosnu penziju ,a za direktora Klinike imenovan je profesor Jovan Ristić, potonji član SANU. Klinika je nastavila da se modernizuje. Funkcionalno su adaptirane dotadašnje prostorije, radilo se na užoj specijalizaciji posebnih područja neuropsihijatrije, na intenzivnoj nezi bolesnika i uvođenju savremenih metoda i postupaka za dijagnostiku i lečenje neuroloških i psihijatrijskih poremećaja.

Godine 1970. Klinika je bila smeštena na nekoliko mesta i imala je ukupno 288 postelja: u levom krilu Instituta za anatomiju 117, u kome su skoro isključivo lečena neurološka oboljenja; Psihijatrijsko odeljenje smešteno u zgradi ispod Zavoda za sudsku medicinu sa 72 postelje; Dečje odeljenje smešteno u maloj zgradi između Instituta za anatomiju i Dekanata 45 i Psihijatrijsko odeljenje na Avali 54 postelje.

Pored dva časa predavanja za studente, koja su držana u dobro opremljenoj slušaonici, i praktične nastave od tri časa nedeljno koja se odvijala tokom dva semestra (u jednom iz neurologije, a u drugom iz psihijatrije), svake nedelje su držani seminari za lekare na specijalizaciji, a povremeno su organizovani kursevi posvećeni pojedinim užim područjima iz neuropsihijatrije u trajanju od 1 do 3 meseca.

Od osnivanja Klinike napisano je više udžbenika za lekare i studente: profesor Vladimir Vujić je napisao knjige „Encefalitis larvata“ (1948) i „Medicinska psihologija i opšta psihopatologija“ (1952), profesor Srboljub Stojiljković udžbenik „Psihijatrija“ (1961, 1964, 1968), a Borivoje Padojičić„Klinička neurologija“ (1962, 1965), docenti Milisav Nikolić „Propedevtika i tehnika neurološkog pregleda“ (1965), Jovan Veljković „Uvod u mentalnu higijenu i socijalnu psihijatriju (1967), Dimitrije Milovanović i Maksim Štern„Dijagnostičko-terapijski psihijatrijski priručnik“ (1968), profesor Srboljub Stojiljković, dr J. Poleksić i dr Dimitrije Milovanović „Terapija duševnih poremećaja i oboljenja, priručnik za lekare“ (1964) i profesor Jovan Ristić knjigu „Nervni sistem“ (1960).

Klinika je sarađivala sa Internom, Neurohirurškom, Očnom i Otorinolaringološkom klinikom i sa fakultetima u Nišu, Novom Sadu, Zagrebu i Ljubljani i klinikama i fakultetima u Gracu, Beču, Budimpešti, Minhenu, Kelnu, Parizu, Monpeljeu, Londonu i Mineapolisu.

Članovi Klinike su bili osnivači, rukovodioci i nosioci rada Neuropsihijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD), bili osnivači Udruženja neuropsihijatara Jugoslavije (UPJ) i učestvovali u organizovanju kongresa Udruženja.

Savet Klinike je 11. novembra 1972. godine doneo odluku da se na Kliniku smeštenu u levom krilu Anatomskog instituta primaju isključivo bolesnici od neuroloških bolesti.

Nešto manje od 50. godina od osnivanja Katedre i Klinike, izvršena je konačna podela Neuropsihijatrijske klinike na tri odvojene klinike: Kliniku za neurologiju, Kliniku za psihijatriju i Kliniku za dečju neurologiju i psihijatriju. Od tada, ove ustanove funkcionišu i posluju potpuno samostalno. Jedino je Katedra za neuropsihijatriju ostala zajednička do 12. jula 1991. godine, kada je i ona podeljena.

Shodno podeli na klinike i Neuropsihijatrijska sekcija SLD podeljena je na neurološku i psihijatrijsku, a osnovano je još nekoliko uže specijalizovanih sekcija.

Literatura

1. *Čolović Radoje. Sedam vekova medicine u Srba koji su prethodili osnivanju Medicinskog fakulteta u Beogradu. U knjizi (ur. Lazar Davidović) Sto godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. ISBN 978-86-7117-678-1, COBISS. SR-ID 78676489, Medicinski fakultet, Beograd, 2022; 7–34.*
2. *Lindenmajer Emerih. Srbija, njen razvoj napredak u sanitetu sa napomenama o celokupnom stanju na orijentu (Prevod) ISBN 978-86-6061-139-2, COBISS.SR-ID 71895305, Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 2022;*
3. *Čolović Radoje. Osnivanje Medicinskog fakulteta u Beogradu. U knjizi (ur. Lazar Davidović) 100 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. ISBN 978-86-7117-678-1, COBISS.SR-ID 78676489, Medicinski fakultet, Beograd, 2022; 35–52.*
4. *Čolović Radoje. Medicinski fakultet u Beogradu od 1920. do 1946. godine. U knjizi (ur. Lazar Davidović) 100 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. ISBN 978-86-7117-678-1, COBISS.SR-ID 78676489, Medicinski fakultet, Beograd, 2022; 53–91.*
5. *Čolović Radoje. Vojislav M. Subotić. U knjizi (ur. akad. Vladan Đorđević): Život o delo srpskih naučnika. Srpska akademija nauka i umetnosti, knjiga 16, ISBN 978-86-7025-772-6, Beograd, 2018;1-43.*
6. *Čolović Radoje, Čolović Nataša. Jovan Danić (1854-1924). U knjizi: Život i delo srpskih naučnika. ISBN 978-86-7025-868-6, COBISS.SR-ID 20960009, knjiga 17. Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, 2020; 107–164.*
7. *Čolović Radoje. Dr Vojislav M. Subotić, prvi školovani srpski neuropsihijatar, utemeljitelj sudske psihijatrije u Srbiji, društveni radnik i dobrotvor. Sinapsa, 2019; ISSN 2217-9879,25-26:54-61.*
8. *Klinika za živčane i duševne bolesti. U knjizi Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1920-1935. Medicinski fakultet 1937; str 83–85.*
9. *Neuropsihijatrijska klinika. U knjizi 50 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 1920-1970. Medicinski fakultet 1970; 233–236.*
10. *Dragašević Mišković N. Neurologija. U knjizi (ur. Lazar Davidović) 100 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. ISBN 978-86-7117-678-1, COBISS. SR-ID 78676489, Medicinski fakultet, Beograd, 2022; 276–278.*
11. *Jovanović Aleksandar. Psihijatrija. U knjizi (ur. Lazar Davidović) 100 godina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. ISBN 978-86-7117-678-1, COBISS. SR-ID 78676489, Medicinski fakultet, Beograd, 2022; 294–296.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***IX kogresa EAN***

Od 1. do 4. jula 2023.godine u Budimpešti je održan IX kongres neurologa u organizaciji *Evropske akademije za neurologiju (EAN)*. Činjenica koja govori u prilog veličini i važnosti ovog kongresa je i podatak da je na njemu bilo oko 6000 učesnika iz 116 zemalja, a da je ukupno bilo 460 predavača, eminentnih stručnjaka, koji su svojim izlaganjem obezbedili najviši kvalitet medicinske edukacije. Stručni deo sastanka se odvijao u vidu predavanja, edukativnih kurseva i poster prezentacija. Sa posebnim zadovoljstvom ističem da su naši predavači sa Klinike za neurologiju UKCS bili dr Iva Stanković Tutuš, koja je održala zapaženo predavanje na temu „Autonomni simptomi u poremećajima pokreta“, kao i asist. dr Stojan Perić, sa svojim predavanjem „Hereditarne lečive neuropatije sa akutnim ili relapsnim tokom koje imitiraju AIDP ili relapsni CIDP“. Na poster sesijama imali smo i zapažen broj mladih neurologa.

Naravno, pored radnog dela, bilo je dovoljno vremena za druženje, upoznavanje i razmenu mišljenja sa kolegama iz celog sveta. S obzirom na lepo vreme koje nas je pratilo tokom kongresa, imali smo i mogućnost da se još više upoznamo sa bogatom istorijom i kulturom grada Budimpešte.

Bilo je ovo lepo i značajno iskustvo i zato se, verujem, svi radujemo novom, X kongresu EAN, koji se sledeće godine održava u Helsinkiju od 29. juna do 2. jula.

Vidimo se!

Dunja Kostić Bugarin
OB „Pančevo“

EAN

EAN Resident and Research Fellow Section – RRFS

Ova inicijativa unutar Evropske akademije za neurologiju (EAN) osnovana je 2014. godine unutar sada već bivšeg udruženja EFNS. Cilj je bio i ostao da se stvori platforma koja će pružiti i podržati mlade lekare, specijalizante neurologije i mlade neurologe u celoj Evropi, u njihovoj kulturnoj i profesionalnoj razmeni.

Glavni ciljevi RRFS-a su: informisanje, pomoć u usavršavanju na internacionalnom nivou, uključujući i podršku za one koji bi želeli da iskuse boravak u nekoj od evropskih zemalja radi stručnog usavršavanja ili radi istraživanja, povezivanje mladih neurologa radi razmene iskustava i podrške, kao i građenje platforme za odličnu komunikaciju između članova.

RRFS organizuje nekoliko aktivnosti tokom EAN-ovog kongresa, kao što su posete lokalnim bolnicama uz večeru, sesije na kojima se razmenjuju iskustva i šire informacije o različitim aktivnostima unutar samog RRFS-a ali i unutar ostalih nacionalnih udruženja mladih neurologa.

Ukoliko želite da započnete svoje internacionalne naučne aktivnosti, RRFS je pravo mesto za početak.

RRFS svake godine učestvuje u stvaranju stipendija u trajanju od najmanje šest nedelja u nekom od evropskih centara, radi dodatnog kliničkog usavršavanja. Postoji čitava baza domaćina koji su vodeći eksperti u različitim oblastima neurologije, te shodno tome kandidati mogu da biraju svoje domaćine. Ono što je neophodno pre konkurisanja za stipendiju jeste da kandidat kontaktira svog željenog domaćina radi usaglašavanja oko potencijalnog boravka. Takođe, postoji i stipendija za naučna istraživanja, koja traje duže od prethodno navedene i koja omogućava kandidatu da napreduje u svojoj naučnoj i akademskoj karijeri.

Unutar svakog EAN-ovog naučnog panela postoje RRFS delegati, koji doprinose razvoju novih vodiča i planiranju budućih EAN kongresa. Putem ove mreže ostvaruje se povezanost između različitih generacija, jer EAN-u je uvek bitno kako i šta mlade generacije misle.

Odnedavno je postavljen i EAN kampus, gde RRFS organizacija aktivno učestvuje u stvaranju edukativnog materijala.

Kako postati član RRFS-a?
Ukoliko ste doktor medicine i trenutno ste specijalizant neurologije, naučni saradnik, student doktorskih studija ili neurolog sa ne više od 3 godine radnog iskustva nakon svoje poslednje diplome (medicinski fakultet, doktoriranje, specijalizacija i sl.), vi ste pravi kandidat za RRFS članstvo. Potrebno je uz svoj CV poslati potvrdu na engleskom jeziku o trenutnom statusu (specijalizant, student doktorskih studija, specijalista i sl.) na adresu membership@ean.org.

Slika 1– Skeniraj ovaj QR kod za veb-stranicu RRFS-a, gde možeš podneti zahtev za članarinu

Koliko košta godišnja članarina?
Članovi RRFS prvu godinu plaćaju 60 evra i dobijaju drugu godinu besplatnog članstva. Za državljane zemalja sa niskim i srednjeniskim prihodima članarina je snižena 50% i iznosi 30 evra (Napomena: Republika Srbija ne spada u ove dve kategorije.).

Koje pogodnosti uživaju članovi RRFS-a tokom EAN kongresa?
- Snižena cena kotizacije za kongres
- Pristup VIP delu
- Pristup kongresnim veb-prenosima
- Slikanje u EAN foto-kutku
- 20% popusta za registraciju polaganja evrop skog ispita iz neurologije (*European Board of Neurology Examination*)

Ovom prilikom vas pozivamo da postanete član EAN-ovog RRFS-a. Ukoliko imate dodatna pitanja, možete kontaktirati nacionalnog predstavnika RRFS-a za Srbiju putem imejl adrese vmdmitar@gmail.com

Asist. dr Dmitar Vlahović
Nacionalni predstavnik RRFS za Srbiju

OGLAS

Koenzim Q10 – Za efekat je važna doza

Koenzim Q10 (CoQ10) je esencijalni sastojak svih živih ćelija. CoQ10 predstavlja deo respiratornog lanca unutrašnje mitohondrijalne membrane i važan je antioksidans u lipidnim strukturama, lipoproteinima i membranama. Q10 regeneriše vitamin E u plazmi i sprečava apoptozu izazvanu ceramidom, čime usporava aterosklerozu i štiti od niza kardiovaskularnih bolesti. Ovakvi efekti su posebno značajni uzimajući u obzir da su kardiovaskularne bolesti, prema podacima SZO, vodeći uzrok smrtnosti širom sveta, sa udelom od približno 32% u ukupnom mortalitetu 2019. godine.

CoQ10 je naročito neophodan u ćelijama koje zahtevaju veliku količinu energije za neurotransmisiju, poput centralnog i perifernog nervnog sistema. Još veća potreba za CoQ10 postoji u ćelijama koje, pored električne podražljivosti, troše veliku energiju i na kontrakciju, dakle u skeletnom i srčanom mišiću.

CoQ10 se uobičajeno sintetiše u organizmu i njegovi nivoi opadaju sa starenjem, a sniženi su i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, kod pacijenata na terapiji statinima, kao i kod pacijenata sa različitim mišićnim bolestima, uključujući miotoničnu distrofiju, mitohondrijalne miopatije, facioskapulohumeralnu distrofiju i drugo.

Q10 kompanije „Zdravlje“ je jedini proizvod na tržištu sa dozom od 250mg CoQ10. Pokazano je da doze veće od 200mg CoQ10 na dan značajno povećavaju ukupni antioksidativni kapacitet u odnosu na niže doze. Studije podržavaju suplementaciju većim dozama bioraspoloživog Q10 (200–300 mg/dan) u svrhu kardioprotekcije kod koronarne bolesti i srčane insuficijencije, kao i kod pacijenata na terapiji statinima. CoQ10 popravlja glikolipidni profil i disfunkciju adipokina kod pacijenata sa dislipidemijom i dijabetesom. Pokazano je da primena CoQ10 značajno poboljšava mišićnu snagu kod pacijenata sa različitim formama naslednih miopatija i poboljšava stanje srca, koje je često zahvaćeno kod ovih bolesti i značajno utiče na snagu respiratorne muskulature. Suplementacija CoQ10 kod pacijenata sa fibromijalgijom značajno smanjuje zamor i poboljšava kvalitet života.

Sa aspekta bezbednosti, CoQ10 pokazuje veoma povoljan bezbednosni profil. Ovaj suplement ne izaziva ozbiljne neželjene efekte.

Farmaceutsko-hemijska industrija „Zdravlje AD Leskovac” jedan je od lidera u farmaceutskoj industriji na Balkanu. „Zdravlje“ ima 70 godina dugu tradiciju u proizvodnji prvoklasnih farmaceutskih proizvoda po najvišim međunarodnim standardima.

PRIKAZ SLUČAJA

Izolovani kognitivni relaps u multiploj sklerozi

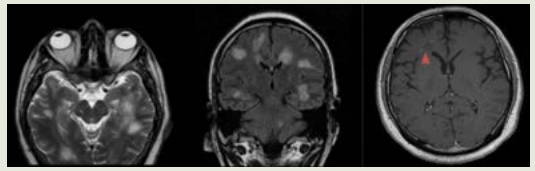
Autori: *Jovana Ivanović [1], Jelena Vitković [1]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod
U literaturi postoje oprečna mišljenja o kognitivnim relapsima, iz razloga što kognitivni pad po pravilu prati tipične relapse u multiploj sklerozi, dok entitet izolovanog kognitivnog relapsa predstavlja kognitivni deficit u odsustvu senzomotornih poremećaja.

Prikazujemo neuropsihološke i neurofiziološke karakteristike pacijenta starosti 45 godina, sa prethodno postavljenom dijagnozom relapsno-remitentne forme multiple skleroze koji je razvio tešku formu kognitivnog oštećenja sa subakutnom evolucijom.

Opis slučaja
Pacijent starosti 45 godina, sa prethodno postavljenom dijagnozom relapsno-remitentne forme multiple skleroze, koji je bio u pripremi za uvođenje terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti, javio se na vanredni pregled neurologa sa novim tegobama u vidu izmena u ponašanju, konfuznosti i otežanog govora. Inicijalnim neuropsihološkim pregledom utvrđeno je postojanje globalne senzorimotorne afazije, u okviru čega je bio bez mogućnosti spontanog ekspresivnog govora, uz teško narušenu mogućnost razumevanja, koje je bilo očuvano samo za najjednostavnije naloge uz kontekstualnu podršku. Na magnetnoj rezonanci (MR) endokranijuma registrovano je postojanje ekstenzivnih demijelinizacionih promena duboke bele mase, jukstakortikalnih i periventrikularnih regija frontalnih i temporalnih režnjeva obostrano, od kojih je jedna promena lokalizovana frontalno periventrikularno desno pokazivala znake aktivnosti (Slika 1). Elektroencefalografski nalaz (EEG) je bio normalan, kao i citobiohemijski nalaz likvora.

Slika 1 – MR nalaz kod pacijenta pokazuje ekstenzivne zone demijelinizacije frontalnih i temporalnih režnjeva obostrano, uz aktivnost jedne promene frontalno desno



Primenjena je pulsna kortikosteroidna terapija metilprednizolonom, u ukupnoj dozi od 15 g, koja nije dovela do značajnog poboljšanja stanja, nakon čega je sprovedeno i sedam terapijskih izmena plazme (TIP). Poboljšanje kognitivnih funkcija nastupilo je u daljem toku, nakon pet meseci od početka razvoja tegoba. Na kontrolnoj neuropsihološkoj proceni utvrđeno je značajno poboljšanje kognitivnog statusa, uz zaostajanje blagog sniženja složenih modaliteta pažnje, kratkoročnog pamćenja i radne memorije, a na govorno-jezičkom planu registrovana je produkciona konfrontaciona disnomija težeg stepena. Ostale kognitivne funkcije su restituisane, sa pretpostavkom da su značajno ispod superiornih premorbidnih kapaciteta, i kod pacijenta je započeta kognitivna rehabilitacija. Imajući u vidu kliničke i neuroradiološke karakteristike bolesti, kod pacijenta je u daljem toku uvedena terapija okrelizumabom.

Diskusija
Iako je kognitivna deterioracija čest simptom multiple skleroze (MS), koji se javlja kod 40–65% obolelih, nezavisno od akutnog relapsa i fenotipa bolesti, poslednjih godina se vodi diskusija o tome da li kod ovih pacijenata uopšte postoje izolovani kognitivni relapsi. Do sada nisu jasno definisani kriterijumi koji bi nam omogućili brzu identifikaciju ove retke ali teške manifestacije MS, koja zahteva što ranije prepoznavanje i lečenje.

Kognitivni deficit se češće javlja u progresivnim formama bolesti, ali je pokazano da se određeni stepen kognitivnog oštećenja javlja kod svih formi bolesti, čak i kod osoba sa radiološki izolovanim sindromom. [1]

Izolovani kognitivni relapsi u MS se najčešće odnose na iznenadnu pojavu konfuznosti, dezorijentacije i kognitivnog deficita kod obolelih, bez prisustva drugog fokalnog neurološkog deficita. Iako do sada nisu u potpunosti razjašnjeni patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju ovaj nemotorni simptom MS, MR endokranijuma ovih pacijenata nekada može da verifikuje prisustvo jedne ili više aktivnih lezija, nešto češće u levom meziotemporalnom regionu. [2]

Izolovani kognitivni relapsi u MS predstavljaju klinički izazov pre svega zato što se teže prepoznaju. Tradicionalno, pod relapsom MS se podrazumeva nastanak novog neurološkog deficita koji traje duže od 24h, u odsustvu infektivnog sindroma, a kvantifikuje se porastom skora na EDSS skali. [3] Međutim, EDSS skala je nedovoljno senzitivna za detekciju kognitivnih izmena, zbog čega je predložena i primena drugih skala, poput SDMT (*Symbol digit modalities test*) [4] i BICAMS (*Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis*) [5] skala, koje nam omogućavaju identifikaciju ovakvog tipa deficita. Takođe, razvijene su i različite sofisticirane metode, poput merenja nivoa neurofilamenta u serumu, merenje volumena horoidnih pleksusa, funkcionalne promene u hipokampusu, stepena atrofije sive mase koje su povezane sa prisustvom kognitivnog deficita kod obolelih od MS.

Sa druge strane, izolovani kognitivni relapsi u MS su retka manifestacija bolesti. Da bismo bili sigurni da se zaista radi o izolovanom kognitivnom relapsu bolesti, bitno je da procenimo i psihički status pacijenta i isključimo uticaj moguće depresivnosti i anksioznosti na kognitivne kapacitete, kao i efekte zamorljivosti, koja je, takođe, često potcenjen nemotorni simptom MS.

Pojava kognitivnog deficita nakon relapsa MS prvi put je opisana 1998. godine [6], ali prvi opisi izolovanog kognitivnog relapsa potiču iz 2011. godine, kada su Morou i saradnici opisali pogoršanje SDMT skora u sklopu akutnog relapsa bolesti kod bolesnika koji su lečeni natalizumabom. [7] Do sada nije procenjena incidencija pojave izolovanih kognitivnih relapsa MS, ali je istraživanje autora iz Češke pokazalo je da 6,4% pacijenata doživelo kognitivnu deterioraciju tokom dvogodišnjeg praćenja, od čega je 4,0% bolesnika imalo kognitivno pogoršanje bez druge kliničke aktivnosti bolesti, dok je 1,4% obolelih, uprkos odsustvu jasnog kliničkog pogoršanja, imalo prisustvo radiološke progresije na kontrolnoj MR endokranijuma. [8]

Kognitivni deficit je veoma značajan aspekt bolesti u slučaju pedijatrijske MS i početka bolesti pre 18. godine života, s obzirom na to da čak 1/3 obolele dece ima kognitivnu deterioraciju. Zahvaćeni su svi kognitivni domeni, a kognitivno pogoršanje se najčešće manifestuje redukcijom brzine obrade informacija. Najmanje su oštećene verbalna fluentnost i verbalna memorija. [9] Pored svih uticaja bolesti na sve aspekte života, takođe je pokazano da deca obolela od pedijatrijske MS imaju manju šansu za dostizanje visokog stepena obrazovanja, kao i da u odraslom periodu imaju manje godišnje prihode u odnosu na kontrolnu grupu dece. [10]

Pored prisustva aktivnih lezija, faktori koji su do sada prepoznati kao prediktivne varijable pojave kognitivnog relapsa MS su veći volumen demijelinizacionih lezija, prisustvo različitih diskonekcionih sindroma, sinaptička disfunkcija, oštećenje krvno-moždane barijere, kao i povećano prisustvo proinflamatornih citokina. [11]

Terapija izolovanih kognitivnih relapsa u MS se sprovodi kao i lečenje drugih tipova pogoršanja ove bolesti, inicijalno visokim dozama metilprednizolona, a potom, ukoliko je neophodno, i sprovođenjem terapijskih izmena plazme. Međutim, uprkos primeni ove terapije, kognitivni deficit se najčešće održava mesecima, pa je stoga neophodno što ranije započinjanje kognitivne rehabilitacije. Bez obzira na primenjene modalitete lečenja, deficit se po pravilu ne oporavlja u potpunosti, i savetuje se što ranije započinjanje adekvatne terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti. [11]

Izučavani su i faktori koji bi mogli prevenirati pojavu ove teške manifestacije MS. Do sada je pokazano da je prisustvo veće kognitivne rezerve predstavljalo protektivni faktor [10], kao i upotreba terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti. [12]

Imajući u vidu sve navedene podatke, neophodno je da što brže i ranije prepoznamo simptome izolovanih kognitivnih relapsa MS u cilju što bržeg započinjanja imunosupresivne terapije i kognitivne rehabilitacije, kako bismo pacijentima omogućili što raniju i potpuniju regresiju ovog teškog neurološkog deficita.

Zaključak

Prikazan je slučaj pacijenta sa izolovanim kognitivnim simptomima u okviru relapsa multiple skleroze na terenu ekstenzivnih promena u regijama mozga povezanim sa kognicijom. Izolovani kognitivni relapsi su veoma retka klinička manifestacija multiple skleroze, ali imajući u vidu mogućnosti različitih patofizioloških mehanizama koji dovode do kognitivne disfunkcije, imperativ je njihovo precizno definisanje radi optimizacije terapijskog pristupa.

Literatura

1. *Menascu S, Stern M, Aloni R, et al. Assessing cognitive performance in radiologically isolated syndrome. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jul;32:70–73.*
2. *Pozzilli V, Cruciani A, Capone F, et al. A true isolated cognitive relapse in multiple sclerosis. Neurol Sci. 2023 Jan; 44(1):339–342.*
3. *Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov; 33(11):1444–1452.*
4. *Smith A. Symbol digit modalities test. Los Angeles: Western psychological services. 1973; 22.*
5. *Drulović J, Tončev G, Nadj Č, et al. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) in a large cohort of relapsing-remitting MS patients. Acta Clin Croat. 2022 Mar;61(1):62–69.*
6. *Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(4): 529–532.*
7. *Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, et al. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. J Neurol 2011; 258(9):1603–1608.*
8. *Motyl J, Friedova L, Vaneckova M, et al. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with Multiple Sclerosis. Diagnostics (Basel). 2021 Mar 7;11(3):464.*
9. *Lysenko ES, Bogdanova MD, Arsalidou M. Quantitative Meta-analyses of Cognitive Abilities in Children With Pediatric-onset Multiple Sclerosis. Neuropsychol Rev. 2023 Jun;33(2):459–473.*
10. *McKay KA, Friberg E, Razaz N, et al. Long-term Socioeconomic Outcomes Associated With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2021 Apr 1;78(4):478–482.*
11. *Weinstock Z, Benedict R. Cognitive Relapse in Multiple Sclerosis: New Findings and Directions for Future Research. NeuroSci. 2022, 3:510–520.*
12. *Kania K, Ambrosius W, Kozubski Wet al. The impact of disease modifying therapies on cognitive functions typically impaired in multiple sclerosis patients: a clinician's review. Front Neurol. 2023 Jul 12;14:1222574.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***X Škole mladih neurologa Srbije – Škola nevoljnih pokreta***

Sa velikim zadovoljstvom i ponosom Vas obaveštavamo da je 14. i 15. oktobra na Paliću održana jubilarna deseta Škola mladih neurologa. Naziv ovogodišnje škole je bio – Škola nevoljnih pokreta. Naziv i tema nisu slučajno izabrani, već su simbolično obeležili deset godina održavanja škole vraćajući se na njen koren, temeljac, i na prvu ikada organizovanu školu koja je nosila isti naziv. Rukovodilac Škole bio je akademik Vladimir Kostić. Tokom dva da odvijanja škole bilo je ukupno 7 sesija, 19 predavača i 49 mladih lekara uključenih u panel diskusije i prikaze kliničkih slučajeva i 233 polaznika. Novitet su u ovogodišnjoj školi bile panel diskusije koje su omogućile slušaocima ali i učesnicima panel diskusije da aktivno učestvuju u rešavanju kliničkih problema kod pacijenata sa nevoljnim pokretima. Putem različitih video snimaka i raznovrsnih pitanja, učesnici su sprovedeni kroz sve faze sagledavanja pacijenata sa nevoljnim pokretima.

Uvodnu reč održali su prof. dr Ranko Raičević, akademik prof. dr Vladimir Kostić i prof. dr Dragoslav Sokić. Program Škole je započet predavanjem akademika Vladimira Kostića i Prof. dr Tatjane Pekmezović, a zatim su usledile sesije Tremor, Distonije, Horea i Mioklonus. Drugog dana programa održane su dobro poznate panel diskuje, a prethodile su im sesije o tikovima, stereotipijama, manirizmima, drugim nevoljnim pokretima i funkcionalnim nevoljnim pokretima. Deseta škola je bila obogaćena brojnim video snimcima koji su bili od nezamenljivog značaja za sve učesnike I predstavljali jedinstvenu priliku za susretanje sa najređim i najraznovrsnijim nevoljnim pokretima. Predavanja su držali sledeći predavači: akademik Vladimir Kostić, prof. dr Tatjana Pekmezović, ass. ar Aleksandar Tomić, prof. dr Nataša Dragašavić Mišković, ass. dr Milica Ječmenica Lukić, prof. dr Marina Svetel, ass. dr Vladana Marković, dr Dragana Stefanović, doc. dr Igor Petrović, ass. dr Nikola Kresojević, ass. dr Tanja Stojković, prof. dr Elka Stefanova, doc. dr Maja Milovanović, doc. dr Galina Stevanović, dr Jasmina Jović, prof. dr Dejana Jovanović, ass. dr Gorana Mandić Stojmenović, prof. dr Šarlota Mesaroš i doc. dr Mirjana Petrović. Predsednik Organizacionog odbora po deseti put bila je ass. dr Olivera Tamaš koja je sa odlično uigranim timom, i članovima Organizacionog odbora potvrdila da je Škola mladih neurologa Srbije položila ispit vremena.

Aktivno učešće slušalaca tokom škole je osim u panel diskusijama bilo moguće i oba dana putem interaktivno koncipiranih predavanja uz mogućnost glasanja publike putem QR koda po međunarodnim trendovima koji su postavljeni od strane European Academy of Neurology i drugih međunarodnih skupova. U čast desetogodišnjice škole prikazan je film sa osvrtom na dosadašnje škole, prikazujući u nekoliko minuta praćenih nostalgijom i ponosom, samo jedan mali, skromni deo, velikog rada, truda ali i uspeha škole.

Školi su prisustvovali gosti iz Prištine, Kosovske Mitrovice, Tuzle, Foče, Mostara i Sarajeva, Banja Luke, Skoplja i iz svih delova Srbije. Polovini učesnika je ovo bila prva Škola mladih neurologa koju su pohađali, te smo time započeli novi ciklus!

Pored edukativnog programa, drugi bitni segment ovog dvodnevnog skupa je bio i društveni program i prilike za stvaranje novih poznanstava, prijateljsvta i saradnje. Tokom brojnih društvenih aktivnosti i večera koja se održala na Salašu Zvonko Bogdan uz muzički program nesumljivo se stvorilo puno lepih zajedničkih trenutaka i momenata koja će se pamtiti godinama.

Tokom škole prikazan je film sa osvrtom na dosadašnje Škole čijim su rukovodiocima dodeljene zahvalnice, a sav edukativni materijal u vidu video prezentacija nalazi se na sajtu Društva neurologa Srbije.
Posebno se zahvaljujemo tehničkim organizatorima Škole, agenciji Nova Nika, kao i svim farmaceutskim kućama koje su podržale organizaciju ove manifestacije - Actavis Teva, Bayer Health Care, Goodwill, Hemofarm, Krka, Medis, Merck, Novartis, Pharma Swiss, Richter Gedeon, Sanofi Genzyme, Viatris, Worwag Pharma.

Tokom deset godina, Škola je postala centralna spojnica mladih neurologa, mesto gde se zajedno uči, razmenjuju ideje, diskutuju slučajevi i upoznaju nove kolege. Škola je postala nezaobilazni edukativni deo za svakog budućeg neurologa i mesto gde se stiču prva iskustva prezentovanja ličnih iskustava.

I naravno, žurke su najbolje!

Marta Jeremić
Klinika za neurologiju UKCS

REPETITORIJUM

Subarahnoidalno krvarenje – nezaobilazne smernice za svakog neurologa

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

Uvod
Subarahnoidalno krvarenje (SAH) je ozbiljna forma intrakranijalnog krvarenja sa različitim prognozama u odnosu na samu etiologiju. Iako je to najređa vrsta moždanog udara, svega od 1% do 6% svih moždanih udara, ono čime ova patologija zavređuje pažnju neurologa jeste to što: često pogađa mlađu populaciju, nosi visok morbiditet i mortalitet. Često se ovi bolesnici leče i prate od strane neurohirurga i anesteziologa, a bez neurologa. [1] Subarahnoidalno krvarenje nakon rupture moždane aneurizme je najsmrtonosnija forma SAH-a (čak 51% smrtnosti), dok se kod jedne trećine do jedne polovine svih preživelih očekuje dugoročna onesposobljenost. [1] Kroz ovaj članak biće reči o etiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici i lečenju pre svega komplikacija SAH-a zbog kojih će svaki neurolog biti neretko konsultovan. Endovaskularno i neurohirurško lečenje prevazilazi obim ovog članka, i svakako je ponajmanje u domenu neurologa.

Faktori rizika i patofiziološki mehanizmi cerebralne povrede
Procenjuje se da godišnje rupturira samo 0,3% intrakranijalnih aneurizmi. [2] Faktori rizika koji uvećavaju mogućnost rupture aneurizme su hipertenzija, veće aneurizme, lokacija i oblik aneurizme, pušenje, zloupotreba alkohola i određenih droga (npr. kokain). [3]

Sama povreda mozga započinje onog trenutka kada aneurizma rupturira. To može dovesti do naglog, prolaznog porasta intrakranijalnog pritiska, tranzitorne ishemije i započinjanja kaskade događaja koji dovode do smrti ćelije (mikrovaskularna vazokonstrikcija, oštećenje autoregulacije, prokoagulantna aktivnost, oksidativni stres, inflamacija, porast metaloproteinaza itd.). [4] Posledice ove kaskade mogu dovesti do širenja kortikalne ishemije i potom i do odloženih neuroloških komplikacija (epileptični napadi, infekcije, hidrocefalus, moždani edem i smanjenje cerebralnog perfuzionog pritiska). Moždanoj povredi doprinosi i sekundarna pojava intrakranijalnog hematoma nakon rupture aneurizme. Ovi događaji nisu ograničeni samo na mozak, već dovode i do multisistemskog odgovora (o kojima će biti reči u delu o komplikacijama) i sistemskog inflamatornog sindroma koji se karakteriše tahikardijom, temperaturom, tahipnejom i leukocitozom. [5]

Klinička slika
Klasična klinička prezentacija SAH-a je naglo nastala jaka glavobolja (70%), obično glavobolja tipa poput „udara groma“ ili najjača glavobolja u životu, koja može biti udružena sa mučninom, povraćanjem, meningizmom, izmenjenim stanjem svesti, epileptičnim napadima. [6] Bolesnici mogu razviti fokalni neurološki deficit, ukoliko je postojeće krvarenje udruženo sa prodorom krvi u moždani parenhim ili subduralni prostor. Pored neurološke simptomatologije, ovi bolesnici mogu imati i sistemske manifestacije: akutnu hipertenziju, aritmije, srčani zastoj, šok kao posledicu neurogeno „omamljenog“ miokarda, hipoksiju (posledica aspiracije, respiratorne insuficijencije ili neurogeni plućni edem).

U urgentnim službama, od 1% do 4% bolesnika koji se javljaju zbog akutne glavobolje imaće SAH. [7] To je naizgled mali broj, ali svaki propušteni bolesnik može imati trajne posledice. Nekada postoji i dijagnostička dilema: da li svakog bolesnika sa akutnom glavoboljom i urednim neurološkim nalazom treba izložiti jonizujućem zračenju i invazivnim procedurama, najčešće da bi isključili (a ne potvrdili) SAH. Otava SAH pravilo (*The Ottawa SAH Rule*) je validirani protokol koji se koristi u urgentnim

službama upravo za ovakve bolesnike sa akutnim glavoboljama i urednim neurološkim statusom. [8] Ovo pravilo je smanjilo ukupan broj lumbalnih punkcija, zadržavajući 100% senzitivnosti za SAH. Najčešća dijagnostička greška koja dovodi do propuštanja SAH-a ili odložene dijagnoze je upravo neurađen CT. [9]

Otava SAH pravilo
Potrebna dalja dijagnostika ako je prisutno jedno ili više:
- Starost ≥ 40 godina
- Bol u vratu ili ukočenost
- Gubitak svesti u prisustvu svedoka
- Početak glavobolje tokom napora
- Glavobolja poput „udara groma“ (dostiže maksimalni intenzitet tokom prvog minuta)
- Ograničena fleksija vrata pri pregledu

Dijagnostika
Nativni CT glave je najčešći prvi dijagnostički korak, jer je najdostupnija imidžing metoda koja je brza i senzitivna za detekciju SAH (93–100%) u prvih 6 do 12 sati od početka krvarenja. U prvih 6 sati, MRI je diskretno superiorniji od CT-a. [10] U subakutnoj i hroničnoj fazi, MRI ima mnogo veću senzitivnost od CT-a, s obzirom da senzitivnost CT-a vremenom opada zbog prelaska deoksihemoglobina (koji je u akutnoj fazi hiperdenzan na CT-u) u methemoglobin i na kraju u hemosiderin i feritin (koji su na CT-u u subakutnoj i hroničnoj fazi hipodenzni i na kraju izodenzni). [11] Subarahnoidalno krvarenje koje vidimo na CT-u je u 85% slučajeva porekla rupturirane aneurizme, u 5% posledica krvarenja drugih cerebrovaskularnih malformata, dok ostalih 10% nemaju identifikovan malformat i klasifikovani su kao neaneurizmalni ili perimenzencefalični SAH. [12] Drugi (sekundarni) etiološki uzroci SAH-a su trauma, sindrom reverzibilne moždane vazokonstrikcije, cerebralna amiloidna angiopatija, cerebralna venska tromboza, krvarenje u subarahnoidni prostor zbog druge sistemske patologije (koagulopatije), infektivni uzroci (septični embolusi), toksično-metabolički uzroci (upotreba kokaina). Sekundarni SAH ima tendenciju da bude lokalizovan bliže konveksitetu mozga, u odnosu na aneurizmatski SAH, koji je češće lokalizovan u predelu bazalnih cisterni. [13]

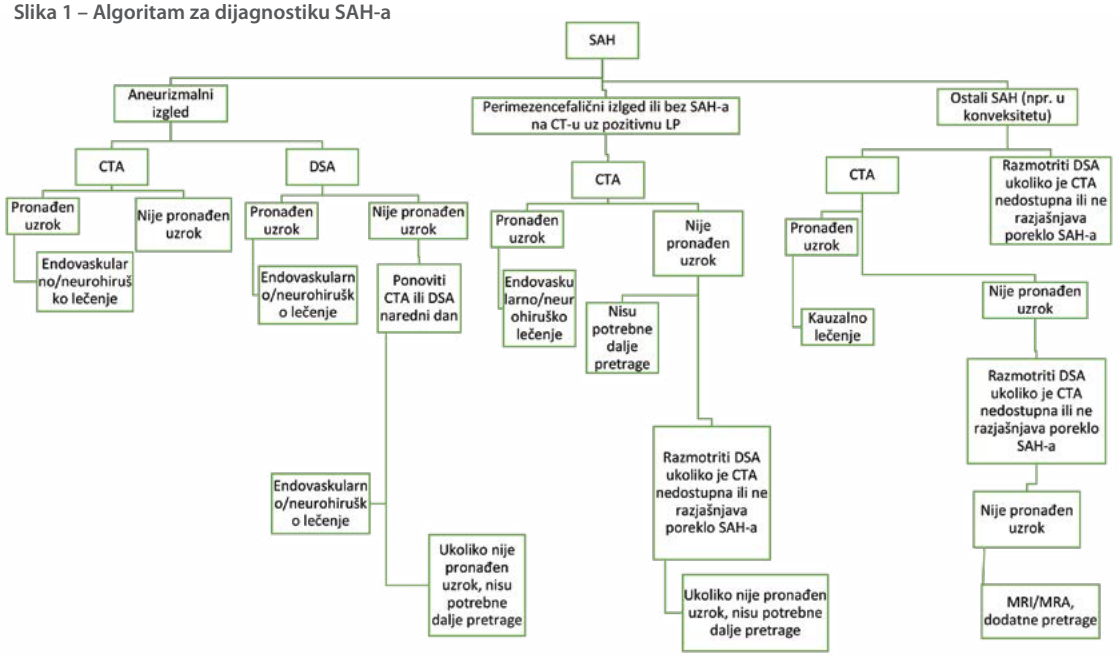
U slučajevima negativnog CT-a, a i dalje visoke sumnje na SAH, sprovođenje lumbalne punkcije može biti od dijagnostičkog značaja. Dijagnostički kriterijum je prisustvo ksantohromije, dokazane analizom spektrofotometrije. U akutnom SAH-u likvor često vizuelno nije ksantohroman, te se dijagnoza ne može oslanjati na izgled likvora neposredno nakon punkcije. [14] Lumbalnu punkciju bi trebalo načiniti >6 sati nakon početka glavobolje (inicijalne prezentacije) u bolesnika sa visokom sumnjom na SAH, pogotovo sa negativnim CT-om.

Kada utvrdimo prisustvo SAH-a potrebno je da utvrdimo njegovo poreklo, odnosno da li je on porekla aneurizme ili nekog drugog malformata, ili je neaneurizmalnog porekla i možda sekundarne etiologije. Potrebno je sprovesti CT angiografiju, koja ima od 90% do 97% senzitivnosti u detekciji intrakranijalnih aneurizmi u odnosu na digitalnu subtrakcionu angiografiju (DSA) sa 3D rekonstrukcijom. [12] „Zlatni“ standard i dalje predstavlja DSA. Negativna CTA je nedovoljna da isključi prisustvo krvareće aneurizme kod bolesnika sa aneurizmatskim SAH-om, pogotovo kod aneurizmi koje su manje od 4mm. [15]

Dijagnostički algoritam za dijagnostiku SAH-a predstavljen je na Slici 1. [16]

Perimezencefalični SAH
Kao što je prethodno napomenuto, bolesnici koji imaju SAH bez identifikovane aneurizme na DSA spadaju u grupu „angio-negativnih“ SAH-ova. Veliki broj ovih slučajeva ima perimezencefalični SAH, gde je krv u subarahnoidnom prostoru lokalizovana u perimezencefaličnim ili prepontinim cisternama bez da postoji vaskularni malformat. Incidenca ove vrste SAH-a nije velika, i iznosi prosečno 0,5/100 000 stanovnika po godini. Ovo se smatra benignom vrstom SAH-a sa generalno odličnom prognozom. [17] Treba, ipak, napomenuti da je do 10% perimezencefaličnog SAH-a posledica rupture

Slika 1 – Algoritam za dijagnostiku SAH-a



aneurizmi zadnje cirkulacije. Iz ovog razloga potrebno je ponavljanje DSA, da bi se umanjio rizik od neidentifikovanja akutnog krvarećeg mesta, jer u između 4% i 25% slučajeva bude dijagnostikovan neki vaskularni malformat na ponovljenim DSA. [18]

Atraumatsko subarahnoidalno krvarenje nad konveksitetima
Još jedna vrsta SAH-a sa kojim se neurolozi često sreću je SAH nad konveksitetima, koji predstavlja atraumatsko krvarenje koje je ograničeno na subarahnoidalni prostor koji se ne prostire u parenhim, komore, fisure ili bazalne cisterne. [19] Kod starijih bolesnika (preko 60 godina), ovaj SAH je udružen sa ostalim neuroimidžing markerima koji su prisutni u cerebralnoj amiloidnoj angiopatiji (CAA), kao što su superficijalna sideroza, cerebralna mikrokrvarenja ili oba. [20] Bolesnici sa sumnjom na CAA imaju veći rizik od pojave lobarnih cerebralnih hematoma kao i ponovnog SAH-a nad konveksitetima. [21]

Hiperakutno zbrinjavanje bolesnika sa SAH-om
Jedna od najbitnijih stavki u lečenju je tretman rupturirane aneurizme. Ono može biti endovaskularno i neurohirurško. Prema poslednjem vodiču AHA/ASA za lečenje bolesnika sa SAH usled rupture moždane aneurizme, postoje jasne preporuke, te ćemo ih ovde navesti. Zbrinjavanje rupturirane aneurizme bi trebalo sprovesti unutar 24 časa od rupture, bilo endovaskularno ili neurohirurški, u cilju prevencije ponovnog krvarenja. [22] Ukoliko su primenjiva oba modaliteta lečenja, *coiling* i postavljanje klipse, prednost se daje *coiling*-u, bilo da je u pitanju prednja ili zadnja moždana cirkulacija. [22] Kod aneurizmi sa širokim vratom, koje nisu podložne postavljanju klipse ili inicijalno „kojlovanju“, može se pokušati sa endovaskularnim lečenjem uz stent asistiranim „koilovanjem“ ili upotrebom *flow diverter*-a (posebni endovaskularni uređaji za embolizaciju), dok ce kod rupturiranih fuziformnih aneurizmi mogu takođe koristiti *flow diverter*-i. [23,24]

Hiperakutne komplikacije nakon SAH-a uključuju kardiopulmonalni arest, akutni hidrocefalus, difuzni moždani edem i ponovljeno aneurizmalno krvarenje. [25–27] Bilo koja od ovih komplikacija može se desiti u prehospitalnoj fazi,

tokom same dijagnostičke evaluacije u urgentnim službama, tokom transporta na odeljenje ili po prijemu. Bitno je naglasiti da akutni hidrocefalus može nastati za svega nekoliko minuta, a ne samo nakon par dana, nakon rupture aneurizme i događa se u 20% slučajeva. Zbrinjavanje hidrocefalusa zahteva plasiranje ekstraventrikularne drenaže ili lumbalne drenaže. [22] Ekstraventrikularna drenaža nosi sa sobom rizik od nastanka ventrikulitisa. Nedavno objavljeni rezultati randomizovanog kliničkog istraživanja pod nazivom EARLYDRAIN pokazali su da lumbalna drenaža 5ml/h započeta unutar 72 sata od rupture aneurizme i nastanka SAH-a dovodi do manje sekundarnih moždanih ishemija, kao i manje nepovoljnih neuroloških ishoda nakon šest meseci u odnosu na standardno lečenje. [28] Ovim istraživanjem nije poređena efikasnost između ekstraventrikularne i lumbalne drenaže u svrhu lečenja hidrocefalusa, već se ukazuje na dodatnu korist lumbalne drenaže bez obzira na prisustvo hidrocefalusa. Istraživači su imali diskreciono pravo da bolesnicima postave istovremeno i intraventrikularnu i lumbalnu drenažu ukoliko je za time bilo potrebe.

U okviru kardijalnih događaja nije retka akutna disfunkcija leve komore, do 30% slučajeva, koja se ogleda u smanjenju ejekcione frakcije koja može dovesti do kardiogenog šoka. [29] Obično nazvano kao stres kardiomiopatija, do koje dolazi u kateholaminskoj „oluji" usled rupture aneurizme, i obično se ogleda kao apikalna akinezija leve komore (takotsubo kardiomiopatija). Na EKG zapisu može se uočiti takozvani cerebralni T talas, koji predstavlja duboko invertovan T, a takođe može doći i do pojave malignih srčanih aritmija (ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, itd.)

Konzervativno lečenje podrazumeva obezbeđivanje disajnog puta i optimizaciju vitalnih parametara. Potrebna je kontrola krvnog pritiska, a vrednosti sistolnog krvnog pritiska treba da budu <160mmHg da bi se preveniralno ponovljeno krvarenje. Moždani edem se leči uobičajenim merama, upotrebom osmotski aktivnih lekova (manitol i hipertoni rastvori natrijuma) i upotrebom anestetika radi smanjenja cerebralnog metabolizma. [30]

Komplikacije SAH-a

Vazospazam

Vazospazam je kardijalna komplikacija aneurizmalnog SAH-a. Čak do 70% bolesnika razviju cerebralni vazospazam vidljiv na DSA, obično između trećeg i 21. dana nakon rupture aneurizme. [31] Najčešće ovaj događaj dovodi do odložene cerebralne ishemije, koja se dešava u oko 30% slučajeva. [22] Kliničko pogoršanje usled odložene cerebralne ishemije definiše se kao nastanak fokalnog neurološkog deficita ili pogoršanje stanja svesti za barem dva boda manje na GSC skali. [32] To je najjači prediktor lošeg ishoda kod bolesnika koji prežive inicijalno krvarenje. [31,33] Pored redovnih neuroloških pregleda, za otkrivanje odložene cerebralne ishemije koristimo različite dijagnostičke metode za detekciju i predikciju, kao što su transkranijalni dopler (TCD), CT angiografija i CT perfuzija, kao i kontinuirani EEG. [22] Angiografski verifikovan vazospazam može biti simptomatski i asimptomatski. U svakodnevnoj praksi, neurolog u znatnoj meri može pomoći u detekciji vazospazma upotrebom TCD-a. Ova metoda ima dobru senzitivnost (90%) i specifičnost (71%) u detekciji vazospazma arterija Vilisovog šestougla, pogotovo proksimalnih segmenata srednje moždane arterije i unutrašnje karotidne arterije. [34] Manje je pouzdan u detekciji vazospazma nad prednjom moždanom arterijom i arterijama zadnje cirkulacije. [34] Lindegardov indeks definisan je kao odnos srednje brzine protoka nad srednjom moždanom arterijom i srednje brzine protoka nad ipsilateralnom unutrašnjom karotidnom arterijom (LR = *mean flow velocity MCA/mean flow velocity ICA*).Vrednost indeksa ≥3 definiše prisustvo vazospazma, kao i srednja brzina protoka nad ACM >120cm/sec. [35] Ovaj nalaz treba korelirati sa kliničkom slikom, jer negativna TCD studija ne isključuje postojanje vazospazma ili rizika za simptomatsku odloženu cerebralnu ishemiju. CTA ima visoku senzitivnost (91%) za detekciju vazospazma kada su već razvijeni simptomi, dok se uz dodatak CTP mogu detektovati i promene na nivou mikrocirkulacije i time rana predikcija cerebralne ishemije. [36,37] Kontinuirani EEG, pored dobrog nadzora za detekciju epileptiformnih pražnjenja i prisustvo nekonvulzivnog epileptičnog statusa, može detektovati i odloženu cerebralnu ishemiju. Kriterijumi za to su bazirani na promenama u cEEG-u, koji uključuju smanjenje alfa-delta odnosa, varijabilnost relativne alfa snage, epileptiformna pražnjenja, ritmične i periodične iktalne-interiktalne obrasce i izolovanu alfa supresiju. [38,39] DSA ostaje „zlatni" standard za dijagnozu vazospazma nad velikim i srednje velikim moždanim arterijama. [34]

Postojali su mnogi pokušaji i potencijalna rešenja za prevenciju i lečenje vazospazma i odložene moždane ishemije, međutim, do danas jedino terapeutsko rešenje sa Klasom I dokaza (klasa I, nivo dokaza A[22]) za smanjenje rizika od lošeg ishoda, jeste nimodipin, oralno započet unutar 96 časova od inicijalne hemoragije i nastavljen u dozi od 60mg/4h u toku 21 dana. [40] Prednost per os terapije je u tome što upotreba intravenskog nimodipina može u značajnijoj meri sniziti krvni pritisak u odnosu na oralne formulacije. Vazospazam se može lečiti i endovaskularnim intervencijama. U to spadaju: intraarterijska infuzija vazodilatatora (nirkadipin ili verapamil), kao i balon angioplastika. [31] Ove intervencije nisu bez rizika i trenutni ekspertski konsenzus je da samo bolesnici sa klinički simptomatskim vazospazmom budu potencijalno lečeni na ovaj način, a ne bolesnici koji imaju samo vazospazam na angiografiji i/ili TCD-u, a bez kliničke korelacije. [41] Takođe, ne savetuje se više upotreba intravenskog magnezijuma i rutinska upotreba statina, jer je pokazano da poboljšavaju ishode. [22]

Epileptični napad

Epileptični napad može biti prouzrokovan subarahnoidalnim krvarenjem. Oko jedne četvrtine bolesnika sa aneurizmalnim SAH-om ima epileptični napad. [41,42] Preporuke nalažu da pacijenti sa SAH-om koji imaju fluktuirajući neurološki status, poremećaj stanja svesti, rupturu srednje moždane arterije, ICH, hidrocefalus ili kortikalni infarkt, treba da budu monitorisani kontinuiranim EEG-om radi detekcije epileptičnih napada. [22] Upravo bolesnici sa svim ovim udruženim karakteristikama pored SAH-a (ICH, hidrocefalus, ruptura srednje moždane arterija, kortikalni infarkt) predstavljaju visokorizične za nastanak epileptičnog napada, pa je i profilaktička upotreba antiepileptičnih lekova opravdana. U izboru antiepileptičnog leka treba izbegavati fenitoin, jer je njegova upotreba kod ovih bolesnika povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. [22] Ne postoje jasne smernice koliko dugo treba sprovoditi profilaksu antiepileptičnim lekovima kod visokorizičnih bolesnika koji nisu imali epileptični napad, ali su jasne za bolesnike koji su prvi epileptični napad doživeli pri nastanku SAH-a. Njihovo lečenje treba da traje do 7 dana, ukoliko se epileptični napad ne ponavlja, jer dalja upotreba antiepileptičnih lekova nema efekta u smanjenju rizika od ponovljenog napada udruženog sa SAH-om. [22] Posledična epilepsija nakon SAH-a razvija se u 2% slučajeva. [13]

Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora i hipertermija

Ovaj sindrom karakteriše se kombinacijom dva ili više kliničkih znakova: tahikardija, tahipnea, febrilno stanje ili hipotermija, leukocitoza ili leukopenija. Često ovaj sindrom srećemo kao inflamatorni odogovor u sepsi. Kod SAH-a, inflamatorni odgovor je češći kod inicijalno većih krvarenja i nosi sa sobom lošiji ishod. Povišena telesna temperatura je česta pojava kod svih hemoragijskih povreda mozga kod bolesnika sa SAH-om čak u 70% slučajeva i može biti infektivne, neinfektivne ili takozvane centralne/neurogene prirode. [41]

Hiponatrijemija

Dva najčešća uzroka hiponatrijemije kod SAH-a su sindrom inadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) i moždani *salt wasting* sindrom. [43] Ova dva entiteta su naizgled slična, ali bitno ih je razlikovati jer se lečenje razlikuje. Oba sindroma ne mogu se razlikovati pomoću laboratorijskih analiza, jer u oba slučaja imamo niske vrednosti natrijuma u serumu, visoke vrednosti natrijuma u urinu, nisku serum-

sku osmolalnost i visoku osmolalnost urina. Najbitnija karakteristika koja razlikuje ova dva sindroma je intravaskularni volumni status. U SIADH-u postoji euvolemično stanje, dok u *salt wasting* sindromu dolazi do hipovolemije. Poliurija je češće prisutna u *salt wasting* sindromu, čak i do 500ml/h, u odnosu na SIADH. Procenjivanje volumnog statusa nije lako i zahteva različite vrste monitoringa, uključujući invazivne metode praćenja hemodinamke (*cardiac output, preload i varijabilnost stroke volume*). Glavni fokus u lečenju *salt wasting* sindroma je uspostavljanje euvolemije, tj resustitucija hipovolemije. Dodavanje fludrokortizona (0,1–0,3 mg dva puta dnevno) može značajno pomoći.

Anemija

Progresivna anemija se često sreće tokom hospitalizacije bolesnika sa SAH-om. Znajući glavni značaj eritrocita, i upravo njihov nedostatak na hipoksemiju, opravdano je sprovoditi transfuzije krvi u svrhu korekcije anemije i samim tim smanjenje rizika od odložene moždane ishemije. Međutim, transfuzije eritrocita mogu imati i loš uticaj zbog potrošnje azot oksida (NO). Manje kliničke studije su pokazale da su transfuzije bezbedne u SAH-u [44], iako je trenutno nepoznato koje su optimalne vrednosti hemoglobina kod ovih bolesnika. U toku je velika multicentrična randomizovano kontrolisana studija koja upoređuje liberalni i restriktivni režim transfuzije u SAH-u (SAHaRA), i trebalo bi da nam da odgovore na ova pitanja. [45]

Prognoza i oporavak

Mortalitet SAH-a decenijama je u trendu pada. Retrospektivno istraživanje na Majo (*Mayo*) klinici, SAD, pokazalo je da je u poslednjih 30 godina smrtnost u bolnici opala sa 22% na 16%, dok je dobar funkcionalni ishod nakon tri i šest meseci značajno porastao, sa 65% na 79%. [46] Visoke ocene na skalama koje procenjuju težinu SAH-a (Hantova i Hesova skala [47], Tabela 1) i starija životna dob ostaju za sada najznačajniji prediktori lošeg ishoda.

Dugoročne posledice i kvalitet života

Još jedna od čestih komplikacija nakon rupture aneurizme i posledičnog SAH-a jeste glavobolja, koju ima preko 70% preživelih. [48] Glavobolje su obično ozbiljne i bolne, i nekada refraktorne na mnoge analgetike, uključujući opoide. Hronične glavobolje mogu se nastaviti i godinu dana nakon krvarenja. [49] Steroidi se često primenjuju kao ađuvantna terapija za SAH glavobolje, ali su bez jasno dobrih preporuka o njihovoj korisnosti i štetnosti. [50] Male serije slučajeva su pokazale benefit blokade pterigopalatine jame i okcipitalnog nerva. [51]

Tabela 1 – Hantova i Hesova skala

Ocena	Hantova i Hesova skala
1	Asimptomatski ili blaga glavobolja, minimalni/bez rigiditeta vrata
2	Srednje teška do teška glavobolja, rigiditet vrata, ispad nad kranijalnim nervima bez ostalih neuroloških ispada
3	Blag poremećaj stanja svesti (konfuznost, letargija), sa ili bez blažeg neurološkog ispada
4	Stupor i/ili hemipareza
5	Koma i/ili decerebraciona rigidnost i/ili bez motornog odgovora

Pokazano je da i bolesnici sa inicijalnom teškom onesposobljenošću zbog SAH-a mogu ostvariti značajno poboljšanje i funkcionalnu nezavisnost nakon otpusta. [52,53] Dve trećine bolesnika koji su preživeli SAH povratiće funkcionalnu nezavisnost, dok će polovina imati kognitivne smetnje, polovina će biti nezadovoljna svojim životom. [54] Bolesnici koji ostvare povoljan ishod (mRS ≤ 2) i dalje u značajnom broju nisu u stanju da se vrate na posao zbog hroničnih simptoma kao što su kognitivna disfunkcija, anksioznost, depresija i zamor. [55] Od kognitivnih smetnji navode se najčešće bradipsihičnost i problemi sa pamćenjem i pažnjom, gde čak kod oko 50% bolesnika ove tegobe perzistiraju i godinu dana posle incidenta. [54] Jedna od čestih posledica nakon SAH-a, koja u značajnoj meri umanjuje kvalitet života bolesnika, predstavlja anosmija, koja se javlja u 25–33%. [56] Sa druge strane, bolesnici koji su preživeli SAH imaju očuvanu dobru dugoročnu fizičku funkcionalnost i nezavisnost u aktivnostima dnevnoga života. Rezultati jednog istraživanja su pokazali da je pet godina nakon SAH-a kvalitet života bolji nego što je bio četiri meseca nakon incidenta, kao i da kvalitet života nastavlja da se poboljšava i do 12 godina nakon krvarenja. [57]

Zaključak

Subarahnoidalno krvarenje predstavlja urgentno neurološko i neurohirurško stanje. Uprkos razvoju uspešnih endovaskularnih metoda lečenja i neurohirurškog pristupa kada je u pitanju SAH nakon rupture aneurizme, ovo oboljenje i dalje nosi visok mortalitet i morbiditet. Upravo zato je zadatak svakog neurologa da sa ovim entitetom bude upoznat jednako dobro kao i sa ostalim vrstama moždanog udara.

Literatura

1. *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. Circulation [Internet]. 2014 Jan 21 [cited 2022 Sep 22];129(3). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80*

2. *Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A, Fiehler J, Steinmetz H, Vajkoczy P, et al. Prospective Randomized Open-label Trial to evaluate risk faCTor management in patients with Unruptured intracranial aneurysms: Study protocol. Int J Stroke [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 19];13(9):992–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019634/*

3. *Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. Lancet Neurol [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 19];13(4):393–404. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24646873/*

4. *Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of Subarachnoid Hemorrhage Research: from Delayed Vasospasm to Early Brain Injury. Mol Neurobiol 2010 431 [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2023 Nov 19];43(1):27–40. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-010-8155-z*

5. *Saand AR, Yu F, Chen J, Chou SHY. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes - A novel neurological sign and therapeutic target? J Cereb Blood Flow Metab [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Nov 19];39(6):959–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30961425/*

6. *Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. J Emerg Med [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Sep 22];34(3):237–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155383/*

7. *Onathan J, Dlow AE, Ouis L, Aplan RC. Avoiding Pitfalls in the Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. https://doi.org/101056/NEJM200001063420106 [Internet]. 2000 Jan 6 [cited 2022 Sep 22];342(1):29–36. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200001063420106*

8. *Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, Hohl CM, Émond M, Calder LA, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. CMAJ [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2022 Sep 22];189(45):E1379–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133539/*

9. *Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA [Internet]. 2004 Feb 18 [cited 2022 Sep 22];291(7):866–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970066/*

10. *De Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. Crit Care [Internet]. 2014 Nov 13 [cited 2022 Sep 22];18(6):1–13. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0557-2*

11. *Da Rocha AJ, Da Silva CJ, Pinto Gama HP, Baccin CE, Braga FT, De Araújo Cesare F, et al. Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. J Comput Assist Tomogr [Internet]. 2006 [cited 2022 Sep 22];30(2):295–303. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628051/*

12. *De Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. Crit Care [Internet]. 2014 Nov 13 [cited 2023 Nov 15];18(6):1–13. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0557-2*

13. *Muehlschlegel S, Kursun O, Topcuoglu MA, Fok J, Singhal AB. Differentiating reversible cerebral vasoconstriction syndrome with subarachnoid hemorrhage from other causes of subarachnoid hemorrhage. JAMA Neurol [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 22];70(10):1254–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939614/*

14. *April MD, Keim SM, Koyfman A, Meurer WJ, Schmitzberger F, Long B. Is a Lumbar Puncture Required to Rule Out Atraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Emergency Department Patients With Headache and Normal Brain Computed Tomography More Than Six Hours After Symptom Onset? J Emerg Med [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 26];61(1):97–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838968/*

15. *Donmez H, Serifov E, Kahriman G, Mavili E, Durak AC, Menkü A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. Eur J Radiol [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Sep 22];80(2):455–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729022/*

16. *Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 Feb 11 [cited 2022 Sep 22];389(10069):655–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637674/*

17. *Gijn J Van, Van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage. Neurology [Internet]. 1985 Apr 1 [cited 2022 Sep 22];35(4):493–493. Available from: https://n.neurology.org/content/35/4/493*

18. *Rinkel GJE, Wijdicks EFM, van Gijn J, Hasan D, Vermeulen M, Hageman LM, et al. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. Lancet. 1991 Oct 19;338(8773):964–8.*

19. *Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. Stroke [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Nov 19];42(11):3055–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21921284/*

20. *Raposo N, Viguier A, Cuvinciuc V, Calviere L, Cognard C, Bonneville F, et al. Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. Eur J Neurol [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Nov 19];18(4):597–603. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040231/*

21. *Hostettler IC, Wilson D, Fiebelkorn CA, Aum D, Ameriso SF, Eberbach F, et al. Risk of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke after convexity subarachnoid haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy: international individual patient data pooled analysis. J Neurol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Nov 19];269(3):1427. Available from: /pmc/articles/PMC8857171/*

22. *Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Hsiang-Yi Chou S, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Nov 6];54(7):E314–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37212182/*

23. *Ten Brinck MFM, Shimanskaya VE, Aquarius R, Bartels RHMA, Meijer FJA, Koopmans PC, et al. Outcomes after Flow Diverter Treatment in Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis and Development of a Clinical Prediction Model (OUT-FLOW). Brain Sci [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Nov 17];12(3):394. Available from: https://www.mdpi.com/2076-3425/12/3/394/htm*

24. *Zhu D, Yan Y, Zhao P, Duan G, Zhao R, Liu J, et al. Safety and Efficacy of Flow Diverter Treatment for Blood Blister–Like Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Oct 1;118:e79–86.*

25. *Vespa PM, Bleck TP. Neurogenic pulmonary edema and other mechanisms of impaired oxygenation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocritical Care 2004 12 [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 22];1(2):157–70. Available from: https://link.springer.com/article/10.1385/NCC:1:2:157*

26. *Shapiro S. Management of Subarachnoid Hemorrhage Patients Who Presented With Respiratory Arrest Resuscitated With Bystander CPR. Stroke [Internet]. 1996 [cited 2022 Sep 22];27(10):1780–2. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.27.10.1780*

27. *Brilstra EH, Rinkel GJE, Algra A, Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. Neurology [Internet]. 2000 Dec 12 [cited 2022 Sep 22];55(11):1656–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113219/*

28. *Wolf S, Mielke D, Barner C, Malinova V, Kerz T, Wostrack M, et al. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2023 Nov 6];80(8):833–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37330974/*

29. *Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2022 Sep 22];105(1):15–20. Available from: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/105/1/article-p15.xml*

30. *Venkatasubramanian C, Lopez GA, O'Phelan KH, Venkatasubramanian C, Lopez G, Sarwal A, et al. Emergency Neurological Life Support: Fourth Edition, Updates in the Approach to Early Management of a Neurological Emergency. Neurocrit Care [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 26];32(2):636–40. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-019-00810-8*

31. *Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Sep 22];10(1):44–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323051/*

32. *Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. Stroke [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Nov 19];41(10):2391–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798370/*

33. *Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2022 Sep 22];38(8):2315–21. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/strokeaha.107.484360*

34. *Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. Crit Care Med [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 22];30(6):1348–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072693/*

35. *Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. Acta Neurochir Suppl (Wien) [Internet]. 1988 [cited 2023 Nov 17];42:81–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3055838/*

36. *Shankar JJS, Tan IYL, Krings T, Terbrugge K, Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Nov 19];54(3):197–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541687/*

37. *Zhang H, Zhang B, Li S, Liang C, Xu K, Li S. Whole brain CT perfusion combined with CT angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Nov 19];115(12):2496–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210268/*

38. *Guo Y, Fang S, Wang J, Wang C, Zhao J, Gai Y. Continuous EEG detection of DCI and seizures following aSAH: a systematic review. Br J Neurosurg [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 19];34(5):543–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02688697.2019.1630547*

39. *Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, Alexander M, Nenov V, Martin N, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997 Dec 1;103(6):607–15.*

40. *Macdonald RL, Hänggi D, Ko NU, Darsaut TE, Carlson AP, Wong GK, et al. NEWTON-2 Cisternal (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage): A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Safety Study of Intracisternal EG-1962 in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurosurgery [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Sep 22];88(1):E13–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985652/*

41. *Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Sep 22];15(2):211–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773873/*

42. *Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Sep 22];43(6):1711–37. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.0b013e3182587839*

43. *Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and Efficacy of Fludrocortisone in the Treatment of Cerebral Salt Wasting in Patients With Tuberculous Meningitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Sep 22];75(11):1383–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105362/*

44. *Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Sep 22];13(3):313–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20717750/*

45. *English SW, Fergusson D, Chassé M, Turgeon AF, Lauzier F, Griesdale D, et al. Aneurysmal SubArachnoid Hemorrhage—Red Blood Cell Transfusion And Outcome (SAHaRA): a pilot randomised controlled trial protocol. BMJ Open [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Sep 22];6(12):e012623. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/6/12/e012623*

46. *La Pira B, Singh TD, Rabinstein AA, Lanzino G. Time Trends in Outcomes After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Over the Past 30 Years. Mayo Clin Proc [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 19];93(12):1786–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522593/*

47. *Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg [Internet]. 1968 [cited 2022 Sep 22];28(1):14–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5635959/*

48. *Glisic EK, Gardiner L, Josti L, Dermanelian E, Ridel S, Dziodzio J, et al. Inadequacy of Headache Management After Subarachnoid Hemorrhage. Am J Crit Care [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 22];25(2):136–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932915/*

49. *Jaffa MN, Podell JE, Smith MC, Foroutan A, Kardon A, Chang WTW, et al. Association of Refractory Pain in the Acute Phase After Subarachnoid Hemorrhage With Continued Outpatient Opioid Use. Neurology [Internet]. 2021 May 11 [cited 2022 Sep 22];96(19):e2355–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766993/*

50. *Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2005 Jul 20 [cited 2022 Sep 22];(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034939/*

51. *Smith CR, Fox WC, Robinson CP, Garvan C, Babi MA, Pizzi MA, et al. Pterygopalatine Fossa Blockade as Novel, Narcotic-Sparing Treatment for Headache in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Sep 22];35(1):241–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403584/*

52. *Dombovy ML, Drew-Cates J, Serdans R. Recovery and rehabilitation following subarachnoid haemorrhage. Part I: outcome after inpatient rehabilitation. http://dx.doi.org/101080/026990598122412 [Internet]. 2009 [cited 2022 Sep 22];12(6):443–54. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/026990598122412*

53. *Stabel HH, Pedersen AR, Johnsen SP, Nielsen JF. Functional Independence: A Comparison of the Changes During Neurorehabilitation Between Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage and Patients With Intracerebral Hemorrhage or Acute Ischemic Stroke. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Sep 22];98(4):759–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993584/*

54. *Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Nov 19];10(4):349–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435599/*

55. *Gerner ST, Reichl J, Custal C, Brandner S, Eyüpoglu IY, Lücking H, et al. Long-Term Complications and Influence on Outcome in Patients Surviving Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. Cerebrovasc Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 22];49(3):307–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623428/*

56. *Wermer MJH, Donswijk M, Greebe P, Verweij BH, Rinkel GJE. Anosmia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Nov 19];61(5):918–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091268/*

57. *Greebe P, Rinkel GJE, Hop JW, Visser-Meily JMA, Algra A. Functional outcome and quality of life 5 and 12.5 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurol [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Nov 19];257(12):2059–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652302/*

DA LI STE ZNALI?

Lermitov znak

Priredila: *Cveta Aćimović*
Student Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Lermitov znak (takođe poznat kao Lermitov fenomen ili fenomen berberske stolice) je tranzitorna električna senzacija koja se propagira niz kičmu i ekstremitete i izazvana je fleksijom vrata. [1]

Prvi put je opisan od strane francuskog neurologa Pjer Marija (*Pierre Marie*) i njegovog studenta Šarla Šatelina (*Charles Chatelin*) 1917. godine, prilikom pregleda pacijenata sa povredom kičme. Kasnije, 1924. godine, ovaj simptom je nazvan po Žanu Žaku Lermitu (*Jean Jaque Lhermitte*). (Slika 1) [2,3] Naime, on je u svom radu „Bol tipa električnog pražnjenja nakon cefalične fleksije kod multiple skleroze: slučaj osetljivog oblika multiple skleroze" prvi put ovaj fenomen doveo u vezu sa pomenutim demijelinizacionim oboljenjem, kao i sa drugim oboljenjima kičmene moždine. [1]

Slika 1 – Žan Žak Lermit

Iako 9–41% pacijenata sa multiplom sklerozom (MS) opisuje subjektivni osećaj električne senzacije niz kičmu, ovaj znak nije patognomoničan za MS, već se može javiti i kod mnogobrojnih oboljenja cervikalnog dela kičmene moždine. (Tabela 1) [4–6] Dakle, Lermitov znak ne ukazuje na etiologiju, već na lokalizaciju – leziju ili kompresiju donjeg dela moždanog stabla ili posteriornih kolumni cervikalne kičmene moždine. [7,8]

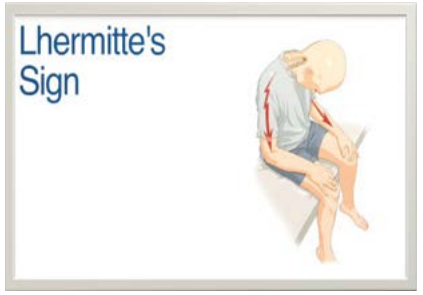
Tabela 1 – Oboljenja kod kojih se opisuje pojava Lermitovog znaka

Oboljenja
Multipla skleroza
Cervikalni spondilitis
Transverzalni mijelitis
Behčetova bolest
Arnold-Kijari malformacija
Trauma glave
Arahnoiditis
Siringomijelija
Diskus hernija
Tumori kičmene moždine
Subluksacija atlanto-aksijalnog zgloba
Herpes Zoster infekcija
Sistemski eritemski lupus
Deficijencija vitamina B12
Radijaciona mijelopatija
Visoke doze cisplatina i docetaksela

Manifestuje se u vidu paroksizmalne senzacije ili neuropatskog bola, koji se može razviti kao rezultat ektopičnog pokretanja i hiperekscitabilnosti demijelinizovanih senzornih neurona u cervikalnim regionima kičmene moždine, takođe utičući na uzlazne spinotalamičke nociceptivne signale i poremećenu funkciju inhibitornih GABAnergičnih interneurona. Drugi predloženi molekularni mehanizmi uključuju nizvodno aktiviranu mikrogliju koja pojačava proinflamatornu signalizaciju citokina, aktivaciju proteina kao što je bradikinin sa B1 i B2 receptorima, izmenu izvesnih faktora transkripcije u CNS-u koji dovode do pojačane ekscitabilnosti. [9,10]

Lermitov znak je zapravo simptom koji pacijenti doživljavaju kao električni udar bola koji se proteže od glave niz leđa i kroz ekstremitete. To se dešava kada savijaju vrat i bradom dodirnu grudni koš. (Slika 2) [11] Postoje dve relativno retke forme znaka: reverzni Lermitov znak, izazvan ekstenzijom vrata usled spoljašnje kompresije cervikalne kičme i inverzni Lermitov znak, koji se uobičajeno javlja kod cervikalne mijelopatije izazvane toksičnim efektom azotoksida, a manifestuje se ascedentnom parestezijom i fleksijom vrata. [12–14]

Slika 2 – Kliničko ispitivanje prisustva Lermitovog znaka



Evaluacija Lermitovog znaka se vrši isključivo fizikalnim pregledom pacijenata. Ne postoje rutinske dijagnostičke metode kojim se procenjuje ovaj znak.

Ipak, postoje prospektivne studije koje povezuju znak sa radiografskim i elektrodijagnostičkim nalazima. Jedna studija je pokazala korelaciju između kliničkih znakova, prisustva demijelinizacione lezije na MRI cervikalnog dela kičme i abnormalnih somatosenzornih evociranih potencijala (SSEP). [15,16]

Imajući u vidu širok dijapazon oboljenja kod kojih se javlja Lermitov znak, standardizovana terapija ne postoji. Preporučuje se lečenje primarnog oboljenja kao što je MS ili hirurški pristup kod kompresivnog razloga pojave znaka. [16] U pojedinim studijama ispitivana je uloga antikonvulziva poput karbamazepina, okskarbazepina i gabapentina. Zaključak je da oni mogu izazvati simptomatski efekat ukoliko se koriste u veoma malim dozama. [17,18]

Takođe, kod pojedinih pacijenata električni stimulatori mogu biti od koristi. Ovo uključuje eksterne uređaje kao što su TENS (transkutana električna stimulacija nerva) jedinice ili implantabilne jedinice, kao što su stimulatori dorzalne kolumne. [19] Ovakav vid terapije može blokirati impulse bola. Mehanički vid terapije u vidu mekanog steznika za vrat ili kragne su od značaja u lečenju reverznog Lermitovog znaka. [12] Umor, stres, vrućina, pa čak i zevanje iniciraju pojavu znaka, te se pacijentima savetuje primena vežbi dubokog disanja, tehnike opuštanja mišića, kao i aktivno ili pasivno istezanje. [20]

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***XIII/XIX Nacionalnog kongresa neurologa Srbije***

Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je u periodu od 21. do 24. septembra 2023. godine u Nišu održan *XIII/XIX Nacionalni kongres neurologa Srbije* sa međunarodnim učešćem. Glavni organizator kongresa bilo je Društvo neurologa Srbije, a domaćin kongresa bila je Klinika za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš.

Od prethodnog nacionalnog kongresa prošle su četiri godine, a u tom periodu smo se i mi, kao i praktično ceo svet, suočili sa izazovom kakav nije viđen decenijama unazad. Pandemija koronavirusa dovela je do mnogih izazova, ali nas je i podsetila na ono što je najvažnije, a to su život i zdravlje svakog čoveka.

Kongresu je prisustvovao rekordan broj učesnika. Registrovanih učesnika je bilo 647, a učešće je uzeo 161 predavač, kao i devet predavača iz inostranstva. U okviru samog Kongresa bilo je organizovano 12 simpozijuma sa 60 predavanja, šest edukativnih seminara sa 75 predavanja, 18 satelitskih simpozijuma sa 46 predavanja i 82 postera u okviru poster sesija.

Glavne teme bile su: cerebrovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, epilepsije i demijelinizacione bolesti. U okviru glavnih tema i edukativnih seminara prikazane su aktuelnosti iz svih oblasti neurologije i neuronauka u celini. Pored toga, održana je i sesija mladih neurologa, kao i poster sesije koje su doprinele širenju novih saznanja u neurologiji od strane mladih lekara i istraživača. Program Kongresa bio je sadržajan i sveobuhvatan, čime se svim učesnicima pružila mogućnost za sticanje novih znanja i profesionalno usavršavanje, što je bilo korisno kako za kliničare tako i za istraživače.

Prvog dana Kongresa održani su edukativni seminari iz raznih oblasti: klinička neurofiziologija u kliničkoj praksi, akutna problematika neuromišićnih bolesti, aktuelnosti u glavoboljama, retki uzroci moždanog udara, savremena terapija u neurologiji razvojnog doba, demencije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U drugom delu prvog dana održana je i sesija mladih neurologa, koja je brojala devet učesnika sa zanimljivim prikazima slučajeva i originalnim istraživanjima. Nakon toga održano je i svečano otvaranje Kongresa, gde su uvodnu reč imali domaćin Kongresa prof. dr Slobodan Vojinović, direktor Klinike za neurologiju UKC Niš, a nakon toga i prof. dr Ranko Raičević, predsednik Društva neurologa Srbije i prof. dr Zoran Perišić, direktor UKC Niš. Svečanom otvaranju prisustvovao je i prorektor Univerziteta u Nišu, prof. dr Jovan Stepanović, dugogodišnja direktorka niške Klinike za neurologiju u penziji, prof. dr Miroslava Živković, kao i mnoga druga eminentna imena u ovoj, ali i ostalim oblastima medicine i nauke.

Drugog dana Kongresa učesnici su imali prilike da steknu najnovija saznanja koja se tiču dijagnostikovanja i lečenja multiple skleroze i NMO spektra bolesti, lečenja moždanog udara, epilepsija, kao i moguće buduće primene veštačke inteligencije u neurologiji.

Treći dan otvoren je simpozijumima o prevenciji moždanog udara i značaju DBS u lečenju nevoljnih pokreta. Nakon toga, učesnici su mogli da dobiju najnovije informacije o savremenom pristupu u terapiji neuromišićnih bolesti i biomarkerima u dijagnostici demencija. U drugom delu trećeg dana učesnici su imali prilike da čuju i simpozijume o savremenoj klasifikaciji i novim dijagnostičkim kriterijumima u dečjoj neurologiji, kao i o multidisciplinarnosti u neurologiji i neuronaukama. Na kraju trećeg dana Kongresa održana je skupština Društva neurologa Srbije.

Nacionalni kongres neurologa Srbije realizovan je uz nesebičnu pomoć farmaceutskih kuća: Actavis Teva, Amicus, ADOC Pharma, Alkaloid, Nobel, WÖRWAG Pharma, Vemax Pharma, Zdravlje, Genesis pharma, Pfizer, Janssen, Goodwill, Roche, Hemofarm, Krka, Medis, Merck, Makpharm, Magna pharmacia, Salveo, Berlin-Chemie Menarini, Novartis, Pharma Swiss, Gedeon Richter, Galenika, Inpharm, Farmalogist, Slaviamed.

Tehnički organizator Kongresa bila je agencija Mondorama. Za uspešno organizovan skup posebne zasluge pripadaju Organizacionom odboru.

Stefan Todorović
Klinika za neurologiju UKC Niš

PRIKAZ SLUČAJA

Senzorna neuronopatija – prognosis quoad tempus non in fausta?

Autori: *Vanja Virić[2], Milica Vukojević[1], Ivo Božović[1], Ivana Basta[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak
Uvod: Senzorna neuronopatija (SNN) je neurološki fenotip koji je često udružen sa malignitetima, a najčešće sa sitnoćelijskim karcinomom pluća, zbog čega se ubraja u paraneoplastične neurološke sindrome (PNS). Bolest se u većini slučajeva karakteriše lošim tokom i ishodom. Podaci iz literature pokazuju da trogodišnje preživljavanje pacijenata sa SNN paraneoplastične etiologije iznosi svega 22%.

Prikaz slučaja: Kod pacijentkinje su se prve tegobe javile u vidu trnjenja u prstima desne, a ubrzo zatim i leve šake. Tokom nekoliko nedelja su progredirale i zahvatile cele šake i stopala, uz pojavu nespretnosti u rukama i nemogućnosti samostalnog hoda. Kliničkim pregledom je registrovana senzorna ataksija. Elektrofiziološki je potvrđeno postojanje teške senzorimotorne, dominantno senzorne, primarno aksonalne polineuropatije koja je u skladu sa kliničkom prezentacijom ispunjavala kriterijume za dijagnozu SNN. Sprovedenim dopunskim ispitivanjima kod pacijentkinje detektovana su anti-Hu antitela, čime je pretpostavljena paraneoplastična etiologija SNN. Skriningom na malignitete je otkriven karcinom desne dojke, čime je potvrđena dijagnoza definitivnog PNS.

Diskusija: Kod svih neuroloških fenotipa za koje se zna da mogu često biti udruženi sa malignitetima nakon isključenja svih drugih etioloških faktora treba sprovesti dopunsku dijagnostiku u cilju detekcije anti-neuronalnih antitela. U zavisnosti od nalaza tipa antitela, neophodno je ispitivanje dopuniti skriningom na malignitete. Imajući u vidu da je SNN kod dve trećine obolelih udružena sa anti-Hu antitelima, dopunsku dijagnostiku smo inicijalno usmerili ka detekciji tumora pluća i dojke. Utvrđeno je postojanje tumora desne dojke i dalje lečenje nastavljeno uz konsultaciju sa onkologom. Pored inicijalno primenjene steroidne terapije, dalje lečenje je nastavljeno prema onkološkom protokolu, čime je postignuta stabilizacija neurološkog statusa.

Zaključak: Predstavili smo pacijentkinju sa čestim fenotipskim ispoljavanjem PNS, kod koje je primenjeno lečenje prema onkološkom protokolu udruženo sa imunoterapijom omogućilo stabilizaciju i blago poboljšanje stanja i nakon tri godine od početka bolesti.

Ključne reči: senzorna neuronopatija, PNS, tumor dojke, anti-Hu antitela

Uvod

Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) spadaju u grupu retkih neuroloških oboljenja, koja nastaju indirektno, kao posledica udaljenog efekta tumora, bez direktne invazije malignih ćelija u nervni sistem. Veliki značaj u razumevanju njihove patogeneze nastao je otkrivanjem visokospecifičnih autoantitela za koja je pokazano da su inicijalno usmerena prema antigenima tumorskog tkiva, a koja mehanizmom ukrštene reaktivnosti dovode do oštećenja specifičnog nervnog tkiva, uzrokujući veoma heterogenu kliničku prezentaciju. Ovaj nalaz je govorio u prilog autoimunoj osnovi ovih oboljenja. [1,2]

Aktuelna klasifikacija PNS deli ove poremećaje u zavisnosti od učestalosti njihovog udruženog javljanja sa malignitetima na fenotipe visokog, srednjeg i niskog rizika za paraneoplastičnu etiologiju. U fenotipe visokog rizika spadaju limbički encefalitis, brzoprogresivni cerebelarni sindrom, senzorna neuronopatija, paraneoplastični encefalomijelitis, hronična gastrointestinalna pseudoopstrukcija, opsoklonus-mioklonus sindrom i Lambert-Itonov mijastenični sindrom. [1–3] Kod pomenutih entiteta najčešće se nalaze antitela usmerena prema intracelularnim antigenima neurona koja su veoma često udružena sa malignitetima (>70% slučajeva) i označena su kao antitela visokog rizika za udruženost sa tumorima. Detekcija antitela visokog rizika ima veliki značaj kod ovih pacijenata, jer usmerava ka dopunskoj dijagnostici u cilju otkrivanja maligne bolesti. Pokazano je da tip antitela determiniše i tip tumora koji postoji u osnovi neurološke simptomatologije, i to u kontekstu pola i uzrasta obolelih. [2,4] Iako se različiti tipovi maligniteta mogu sresti kod pacijenata sa PNS, najčešće su prisutni sitnoćelijski karcinom pluća (*small cell lung cancer* – SCLC), tumori dojke, jajnika, adenokarcinom pluća, maligni timom i drugi. [1]

Senzorna neuronopatija (SNN) nastaje imunski posredovanim oštećenjem senzornih neurona dorzalnih ganglija antitelima usmerenim prema intracelularnim antigenima neurona, i prezentuje se znacima senzorne ataksije. I pored toga što se kod ovih pacijenata u serumu mogu detektovati različita anti-neuronalna antitela, u skoro 80% obolelih registruju se anti-Hu, ređe CV2/CRMP5, amfifizin, ANNA3 i PCA-2 antitela. [2,3] Najčešći tip tumora koji se javlja udruženo sa SNN je SCLC, a zatim tumor dojke i timom. [3] Dosadašnje iskustvo pokazuje da SNN, kao i sve bolesti koje se ubrajaju u fenotipove visokog rizika, imaju loš tok i prognozu. [5] U prilog tome govori i podatak da trogodišnje preživljavanje pacijenata sa SNN paraneoplastične etiologije iznosi svega 22%. [6] Međutim, rano prepoznavanje i dijagnostikovanje PNS i udruženog tumora može uticati na poboljšanje toka i ishoda bolesti sa boljim preživljavanjem ovih pacijenata. [7]

Stoga vam predstavljamo pacijentkinju sa kliničkom prezentacijom SNN paraneoplastične etiologije, udruženo sa karcinomom dojke, kod koje je postignut stabilan klinički tok tokom trogodišnjeg perioda praćenja i lečenja.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja N. N. stara 63 godine, javila se na pregled neurologa zbog tegoba u vidu trnjenja šaka. U ličnoj anamnezi je dobijen podatak da se lečila od visokog krvnog pritiska, negirajući ostala hronična oboljenja.

Prve tegobe u vidu trnjenja III, IV i V prsta, inicijalno desne, a nakon nekoliko nedelja i prstiju leve ruke, primetila je jula 2020. godine. Trnjenje je potom zahvatilo i obe šake. U septembru iste godine javilo se trnjenje u stopalima i potkolenicama. Tegobe su se pogoršavale, kako u intenzitetu, tako i u distribuciji, i tokom nekoliko nedelja neprijatne senzacije u vidu trnjenja i žarenja proširile su se do laktova, kao i duž obe noge. Ubrzo zatim primetila je nespretnost pri obavljanju uobičajenih svakodnevnih aktivnosti, sa ispadanjem predmeta iz ruku i nemogućnošću samoposluživanja, uz pojavu i nestabilnosti pri hodu, ali uz očuvanu mogućnost samostalnog hoda. Kako su tegobe i dalje progredirale, uz pojavu topljenja mišića obe šake, oktobra meseca 2023. godine urađeno je elektromioneurografsko ispitivanje (EMNG), koje je ukazalo na moguću senzornu neuronopatiju. Shodno daljoj kliničkoj progresiji sa razvojem izražene funkcionalne onesposobljenosti gornjih i donjih ekstremiteta, uz nemogućnost samoposluživanja i izraženu nestabilnost pri hodu, koji postaje samostalno nemoguć, novembra meseca iste godine pacijentkinja je hospitalizovana na Klinici za neurologijuUKCS.

U neurološkom nalazu na prijemu dominirala je senzorna ataksija sa distalnim hipotrofijama gornjih i donjih ekstremiteta, hipotonijom i arefleksijom. Ispitivanjem senzibiliteta verifikovane su dizestezije po tipu damskih rukavica i dokolenica. Vibracioni senzibilitet je bio skraćen do nivoa akromiona i patele, uz narušen duboki položajni senzibilitet do nivoa ručnog i skočnog zgloba, sa prisutnim pseudoatetoznim pokretima prstiju šaka. Rombergova proba bez vizuelne kontrole je bila pozitivna. Hod je bio ataksičan, moguć isključivo uz bilateralnu pomoć. Ostali neurološki nalaz je bio uredan.

Tokom hospitalizacije pacijentkinja je ispitivana prema protokolu za utvrđivanje etiologije polineuropatije. Rezultati laboratorijskih analiza krvne slike sa leukocitarnom formulom, hemostaze i standardnih biohemijskih ispitivanja (hepatogram, nefrogram, jonogram, lipidogram, ferokinetika, glikoregulacija, vitamini, tireoidni status) bili su u granicama referentnih vrednosti. Analiza tumorskih markera pokazala je porast Cyfra 21-1 20,9ug/l (referentni opseg 0–2,1ug/l) i neurospecifične enolaze (NSE) 23,5 ug/l (referentni opseg 0–16,3ug/l), dok su vrednosti ostalih tumorskih markera (alfa feto protein, karcinoembrioni antigen, karcinoma antigen 125, 15-3 19-9, 72-4) bili uredni. Elektroforeza proteina seruma i dvadesetčetvoročasovnog urina je bila negativna. Virusološke analize prema virusu humane imunodeficijencije, virus hepatitis B i virusus hepatitis C, kao i test hemaglutinacije prema antigenima *Treponema pallidum* i serologija na spirohete iz roda *Borrelia* bili su uredni. Imunoserološke analize (antimitohondrijalna antitela, antinuklearna antitela, antiglatkomišićna antitela, antitela na mikrozome jetre i bubrega, antineutrofilna citoplazmatska antitela, antiparijetalna antitela, antikardiolipinska antitela, ekstraktibilni nuklearni antigeni antitela, anti-Šegrenov (*Sjögren*) sindrom antitela) bile su takođe negativne. Ponovljeni EMNG pregled je potvrdio postojanje aksonalno-demijelinizacione polineuropatije na gornjim i donjim ekstremitetima koja je primarno senzitivna, aksonalna i teškog stepena, uz postojanje blage demijelinizacione lezije motornih nerava. Ovakav elektrofiziološki nalaz je najviše odgovarao nalazu kod SNN. Shodno činjenici da je kod pacijentkinje klinički i EMNG nalaz potvrdio postojanje SNN, a da su detaljnim dijagnostičkim procedurama isključene sve druge bolesti koje bi mogle doći u obzir u diferencijalnoj dijagnozi, pretpostavljena je paraneoplastična etiologija SNN.

Iz tog razloga je sprovedena dopunska laboratorijska dijagnostika u cilju utvrđivanja prisustva antitela usmerenih prema intracelularnim antigenima neurona. Metodom indirektne imunofluorescencije (IIF) verifikovano je prisustvo antineuronalnih antitela, koja su i potvrđena imunoblot analizom, i kojom je verifikovano da je reč o anti-Hu (ANNA-1: antineuronalnim nuklearnim antitelima tip 1) antitelima. Imajući u vidu da su pomenuta antitela najčešće udružena sa SCLC, u tom smislu je i započet skrining na malignitete. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša je pokazala tumorsku promenu dimenzija 10,9x7,7mm u gornjem levom kvadrantu desne dojke. U desnoj aksilarnoj regiji su opisane grupe patoloških limfnih nodusa (LN), dok su u plućima bile prisutne mikronodularne promene peribronhijalne distribucije. Po kompletiranju dijagnostičkog postupka zaključeno je da se kod pacijentkinje radi o PNS, SNN u sklopu osnovne bolesti malignog tumora dojke.

Shodno činjenici da se radi o imunski posredovanom oboljenju, započeto je lečenje pulsnom kortikosteroidnom terapijom u dozi od 1g/dan tokom 5 dana, a potom peroralnom dekrementnom šemom primene kortikosteroida, uz ostalu simptomatsku terapiju. Na primenjenu terapiju je došlo do subjektivnog i objektivnog poboljšanja, koje je kvantifikovano skalama koje mere stepen funkcionalne onesposobljenosti (*Senzitivni INCAT – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale*). Po otpustu sa Klinike za neurologiju pacijentkinja je nastavila lečenje prema onkološkim indikacijama. Januara 2021. godine pacijentkinji je načinjena mastektomija na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, a potom je tretirana adjuvantnom hemioterapijom (3 ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida) u periodu od januara do marta iste godine. Zbog pojave pancitopenije i razvoja septičnog stanja, obustavljena je primena citostatske terapije. U cilju procene aktivnosti maligne bolesti, u julu 2021. načinjena je pozitronska emisiona tomografija (PET)/CT celog tela uz korišćenje fluorodeoksiglukoze obeležene fluorom – 18 (^{18}FDG) i registrovane su zone intenzivnijeg vezivanja radiofarmaka u oba plućna krila, koja su najpre odgovarala sekundarnim depozitima, kao i suspektni sekundarni depoziti desnog VIII rebra i tela Th2 pršljena. Četiri meseca po završetku citostatske terapije, konzilijarno je doneta odluka o započinjanju primene biološke terapije pertuzumabom i trastuzumabom. Do danas je administrirano 29 ciklusa, što je planirano i u daljem toku shodno dobroj kontroli osnovne maligne bolesti.

Dve godine nakon postavljanja dijagnoze, novembra 2023. godine, pacijentkinja je stacionarnog neurološkog nalaza, bez znakova progresije neurološkog deficita i bez znakova dalje diseminacije osnovne onkološke bolesti.

Diskusija

Iako PNS spadaju u grupu retkih neuroloških oboljenja, njihov značaj je velik jer često prethode pojavi maligne bolesti, što omogućava da se maligniteti dijagnostikuju u ranoj, često okultnoj fazi, kada je očekivana i značajno veća efikasnost primenjene terapije, kako u smislu lečenja PNS tako i maligne bolesti koja leži u osnovi neurološke simptomatologije. U Algoritmu 1 su navedeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze PNS koji su bili aktuelni u vreme kada je kod naše pacijentkinje postavljena dijagnoza PNS. [4] Imajući u vidu da se oblast PNS intenzivno razvijala, javila se potreba za revizijom dijagnostičkih kriterijuma PNS. Internacionalna ekspertska grupa u oblasti PNS revidirala je postojeće kriterijume i 2021. godine su predstavljeni novi kriterijumi za postavljanje dijagnoze PNS (Tabela 1). [2]

Klinička prezentacija SNN kod naše pacijentkinje je odgovarala „fenotipu visokog rizika“, koja se karakteriše subakutnim početkom i asimetričnim zahvatanjem distalnih delova gornjih ekstremiteta, predominantno šaka, multifokalne distribucije senzitivnih ispada. [2] Nakon postavljanja kliničke dijagnoze, dopunskom laboratorijskom dijagnostikom je potvrđeno postojanje anti-Hu antitela, koja se i najčešće detektuju kod pacijenata sa SNN. I pored toga što se Hu antitela često javljaju udruženo sa SCLC, i imajući u vidu činjenicu da tip antitela determiniše tip tumora u kontekstu pola i uzrasta obolelih, sledeći tip maligniteta na koji bi trebalo usmeriti dijagnostiku kada se radi o pacijentkinji starije životne dobi sa fenotipom SNN, jeste karcinom dojke, koji je i detektovan kod naše pacijentkinje. [2,8] Korišćenjem PNS skora dobijena je suma numeričkih vrednosti koja je iznosila 10 (granica ≥8), koja je govorila u prilog dijagnozi definitivnog PNS.

Analizirajući serološki status obolelih od PNS, poznato je da se kod ovih pacijenata najčešće nalaze antitela usmerena prema intracelularnim antigenima neurona, koja su označena kao „antitela visokog rizika“, jer su udružena sa malignitetima sa učestalošću od >70% obolelih. U Tabeli 2 nalazi se prikaz udruženosti antitela visokog rizika sa najčešćim tipovima tumora kod kojih se detektuju. [2] Rezultati nedavno objavljene studije koja je obuhvatila grupu onko-

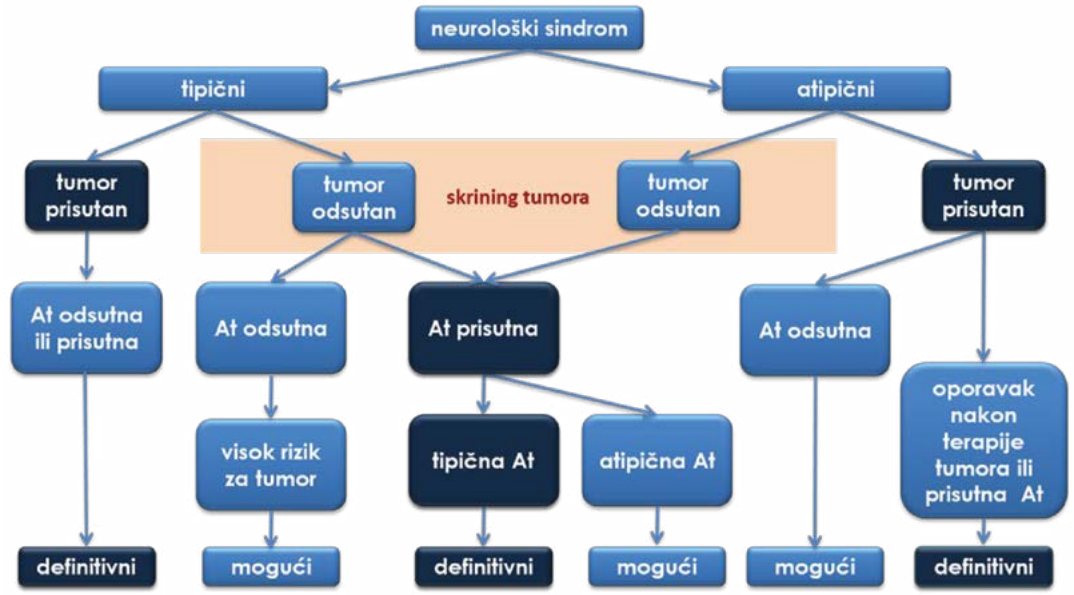
Tabela 1 – Dijagnostički skor (PNS skor) za postavljanje dijagnoze paraneoplastičnog neurološkog sindroma

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

Preuzeto i modifikovano prema: *Graus, F. et al. (2021) [2].*

Algoritam 1 – Dijagnostički algoritam za postavljanje dijagnoze PNS



Preuzeto i modifikovano prema: *Graus, F. et al. (2004) [4].*

Tabela 2 – Najčešća udruženost tipa visokorizičnih antitela, neurološkog fenotipa i tumora

Antitela	Neurološki fenotip	Učestalost tumora (%)	Tumori
Hu (ANNA- 1)	SNN, hronična gastrointestinalna pseudo-opstrukcija, EM i LE	85	SCLC>>NSCLC, neuroendokrini tumori, neuroblastom
CV2/CRMP5	EM i SNN	>80	SCLC i timom
SOX1	LEMS sa/bez brzoprogresivnog cerebelarnog sindroma	>90	SCLC
PCA2 (MAP1B)	Senzorimotorna neuropatija, brzoprogresivni cerebelarni sindrom i EM	80	SCLC, NSCLC, kancer dojke
Amfifizin	Poliradikuloneuropatija, SNN, EM, SPS	80	SCLC, kancer dojke
Ri (ANNA-2)	Sindrom moždanog stabla/malog mozga, OMS	>70	Kancer dojke, SCLC, NSCLC
Yo (PCA-1)	Brzoprogresivni cerebelarni sindrom	>90	Kancer jajnika, kancer dojke
Ma2 i/ili Ma	LE, diencefalitis, encefalitis moždanog stabla	>75	Kancer testisa i NSCLC
Tr (DNER)	Brzoprogresivni cerebelarni sindrom	90	Hočkinov limfom
KLHL11	Sindrom moždanog stabla/malog mozga	80	Kancer testisa

MEM – encefalomijelitis; LE – limbički encefalitis; LEMS – Lambert-Itonov mijastenični sindrom; NSCLC – nesitnoćelijski karcinom pluća; OMS – opsoklonus-mioklonus sindrom; SNN – senzorna neuronopatija; SCLC – sitnoćelijski karcinom pluća; SPS – *stiff person* sindrom.
Preuzeto i modifikovano prema: *Graus, F. et al. (2021) [1].*

loških pacijenata sa prisutnim anti-Hu antitelima pokazali su da je periferna neuropatija registrovana kod najvećeg broja obolelih, njih 95%. [2,6] Bolest je najčešće imala subakutni tok i tri puta češće se prezentovala predominantnim znacima senzorne ataksije u odnosu na senzorimotornu neuropatiju, koja je registrovana kod manjeg broja obolelih. Senzitivni simptomi su imali simetričnu (65%), asimetričnu (25%) ili multifokalnu distribuciju (10%) u analiziranoj kohorti ispitanika. Inicijalni simptom kod većine obolelih bio je bol, koji je registrovan kod 80% pacijenata. [9] U skladu sa tim je i prezentacija glavnih tegoba kod naše pacijentkinje.

Važno je naglasiti da je kod pacijenata sa SNN neophodno razmotriti mogućnost postojanja svih bolesti koje dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Neophodno je razmišljati o drugim češćim uzrocima oštećenja dorzalnih spinalnih ganglija i perifernih nerava – toksičnim, inflamatornim, autoimunim, metaboličkim, nutritivnim i infektivnim. [10] Kod pacijenata sa SNN važno je isključiti udruženost sa Šegrenovim (*Sjögren*) sindromom, koji je i najčešći uzrok SNN. Pored toga, potrebno je misliti i na senzornu ataksiju kao posledicu deficijencije B12 vitamina, hipervitaminoze piridoksinom, *tabes dorsalis*, toksičnog oštećenja primenom hemioterapeutika, najčešće cisplatine. [10] Aktuelne preporuke sugerišu sprovođenje detaljnog dijagnostičkog protokola kod svih pacijenata sa dijagnozom SNN u cilju pravovremenog postavljanja ispravne dijagnoze. [2] Kod naše pacijentkinje su ekstenzivnim laboratorijskim ispitivanjem isključeni najčešći uzroci senzorne neuronopatije.

Nakon postavljene dijagnoze PNS neophodno je započeti lečenje obolelih. Prvi korak podrazumeva lečenje tumora (ukoliko se prisustvo tumora dokaže), uz dalji onkološki tretman shodno tipu maligniteta. [11] Imajući u vidu da su PNS imunski posredovana oboljenja, racionalna je i primena imunoterapije, i to konvencionalnim vidovima imunoterapije, kortikosteroidima, imunoglobulinima primenjenim u intravenskoj infuziji i terapijskim izmenama plazme. Kortikosteroidi su najčešće prva opcija u lečenju obolelih sa PNS, jer je pokazano da povoljno utiču na bolesti posredovane T-ćelijskom ekscitotoksičnošću, u koje spadaju PNS. Primena agresivnijih vidova imunosupresivne terapije se može razmotriti u slučaju izostanka efikasnosti konvencionalne imunoterapije. Ona se odnosi na primenu rituksimaba ili ciklofosfamida, takrolimusa ili mikofenolat-mofetila, kada je potreban oprez zbog moguće pojave aditivnih neželjenih efekata pri istovremenoj primeni sa onkološkom terapijom u smislu razvoja hepatotoksičnosti, nefrotoksičnosti, kao i supresiji koštne srži. Primena ovih medikamenata se može razmotriti u terapijski refraktarnim slučajevima. [13]

I pored značajnog napretka u oblasti PNS, još uvek ne postoje preporuke zasnovane na dokazima iz randomizovanih kontrolisanih studije koje se odnose na primenu imunoterapije u ovoj grupi ispitanika. [12] Dokazi o efikasnosti imunoterapije obolelih sa PNS zasnovani su na mišljenju eksperata u ovoj oblasti, prikazima slučaja ili seriji slučajeva prema kojima se primena konvencionalnih vidova imunoterapije preporučuje u lečenju pacijenata sa blagim i umerenim neurološkim deficitom (pacijenata sa vrednostima Rankinovog skora 2–4) kod kojih se tumor ne dokaže, kao i kod onih sa malignitetom po završetku ili uporedo sa onkološkim tretmanom. Izbor terapije zavisi od tipa PNS i težine kliničke slike. [2,12]

Značaj pravovremene dijagnostike PNS leži u činjenici da pridružena neurološka simptomatologija kod pacijenata sa PNS omogućava otkrivanje pridružene maligne bolesti. U najvećoj do sada sprovedenoj prospektivnoj studiji, čak 65% pacijenata je imalo razvoj neurološke simptomatologije pre detekcije tumora, što nameće potrebu njihovog ranog prepoznavanja i što ranijeg postavljanja njihove dijagnoze. [12] Ukoliko znamo da je najvažniji prediktor preživljavanja onkoloških pacijenata stadijum razvoja tumora, koji je u jasnoj korelaciji sa dužinom trajanja bolesti, jasna je i potreba za poznavanjem visokorizičnih fenotipova PNS u cilju što ranije potvrde maligne bolesti i upućivanja pacijenata

u referentne onkološke centre radi postavljanja definitivne dijagnoze i adekvatnog lečenja. Zahvaljujući postavljanju dijagnoze PNS i sledstvenoj ranoj detekciji tumora u asimptomatskoj fazi, kod pacijentkinje je blagovremeno započet odgovarajući tretman.

Zaključak

Predstavili smo pacijentkinju sa definitivnim PNS kod koje je dosadašnjim lečenjem od strane onkologa i neurologa tokom perioda od tri godine postignuta zadovoljavajuća kontrola osnovne maligne bolesti, kao i stabilizacija neurološke onesposobljenosti bez dalje progresije neurološkog deficita.

Informisani pristanak

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Klinike za neurologiju UKCS. Pacijentkinja je potpisala informisani pristanak da je saglasna sa iznošenjem neophodnih podataka o toku bolesti, kliničkoj slici, sprovedenim dopunskim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, kao i drugim detaljima koji su od esencijalnog značaja za priloženi edukativni sadržaj.

Sukob interesa

Autori ne prijavljuju postojanje sukoba interesa.

Doprinos autora

VV, MV – prikupljanje i interpretacija podataka; VV, MV, IB – konceptualizacija/dizajn rada; VV, MV, IMB, IB – pisanje, priprema i revizija rukopisa.

Literatura

1. *Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol. 2020;267(1):26–35.*
2. *Graus F, Vogrig A, Muñiz-castrillo S. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. 2021;0.*
3. *Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, Poretto V, Boso F, Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. Front Neurol. 2021;12(October):1–14.*
4. *Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(8):1135–40.*
5. *Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opin Neurol. 2012;25(6):795–801.*
6. *Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients. Brain. 2001;124(6):1138–48.*
7. *Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(9):535–48.*
8. *Budhram A, Nicolle MW, Yang L. The Positive Predictive Value of Onconeural Antibody Testing : A Retrospective Review. 2018;577–9.*
9. *Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. Exp Hematol Oncol. 2016;1–13.*
10. *Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. Am Fam Physician. 2010;81(7):887–92.*
11. *Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. Contin Lifelong Learn Neurol. 2014;20(5):1359–72.*
12. *Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. Arch Neurol. 2010;67(3):330.*
13. *Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Clin. 2018;36(3):675–85.*

IZVEŠTAJ

Obeležavanje stogodišnjice postojanja Klinika za neurologiju i psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

Dana 10. oktobra 2023. godine navršilo se tačno 100 godina od kada je engleski đak i specijalizant nobelovca Julijusa Vagnera fon Jaurega, profesor Laza Stanojević, održao prvo predavanje kao upravnik novoosnovane Klinike za živčane i duševne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Kao ponosni naslednici velikana koji su tokom jednog veka doprinosili čovečanstvu radeći na Klinici za živčane i duševne bolesti, iz koje će potonje nastati današnje Klinika za psihijatriju i Klinika za neurologiju UKCS, pripala nam je čast da mi budemo ta generacija koja će obeležiti jedan vek kliničke neurologije i psihijatrije u Srba.

Zvanična proslava organizovana je 10. oktobra 2023. godine u prijatnom ambijentu Hotela „Metropol" u srcu Beograda. Centralnoj proslavi prisustvovalo je više od 400 uglednih zvanica iz zemlje i inostranstva.

Svečanost je otvorena himnom Republike Srbije, akademskom himnom „Gaudeamus igitur", kao i II Mokranjčevom rukoveti u izvođenju hora „Plicae vocales", mešovitog vokalnog sastava koji čine aktuelni studenti Medicinskog fakulteta.

Tročasovni program usmeravao je proslavljeni glumac Nenad Stojmenović, uz svesrdnu pomoć domaćina svečanosti, direktora klinika, prof. dr Milana Latasa i prof. dr Dragoslava Sokića, koji su vispreni šalama i živim dijalozima održavali slušalački tonus među mnogobrojnom publikom.

Među učesnicima na svečanosti, prigodnim govorima su se istakli ministarka zdravlja prof. dr Danica Grujičić, dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, akademik prof. dr Lazar Davidović, zamenik direktora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, prof. dr Jovica Milovanović, direktor Klinike za neurohirurgiju UKCS, prof. dr Miloš Joković, kao i penzionisane vedete srpske neurologije i psihijatrije, prof. dr Mirko Pejović i prof. dr Gordana Ocić.

Nastup gudačkog kvarteta „Pandora" i izvođenje kompozicija „Menuet" (Bokerini), „Tango Por Una Cabeza" (Gardel), „Mađarska igra br. 5" (Brams), kao i Betovenov „Menuet" propraćeni su gromoglasnim aplauzom.

Program proslave, posvećen odavanju počasti velikanima srpske neurologije i psihijatrije, ukazao je na opštepoznate ali i manje znane detalje iz života „oca srpske neuropsihijatrije", dr Laze Lazarevića, ali i prve srpske lekarke, dr Drage Ljočić. Naročitu pažnju privukao je lepo osmišljen igrokaz u vidu fiktivne naučne diskusije dr Lazarevića (lik tumačio Nenad Stojmenović) i dr Ljočić (u interpretaciji Kaline Kovačević).

Skup je okončan u dobroj nadi i sa željama da će idućih 100 godina doneti nove kvalitete, uspešno prevazilaženje izazova XXI veka, kao i dalje baštinjenje svetle tradicije najeminentnijih ustanova srpske neurologije i psihijatrije.

Organizacioni odbor proslave

SAOPŠTENJE

Kako je suočavanje sa dijagnozom retke neurotransmiterske bolesti probudilo hrabrost u nama?

Priredila: *Ivana Badnjarević*
Udruženje „Hrabriša", Novi Sad

U tekstu koji je pred vama predstavljamo udruženje građana „Hrabriša", koje je roditeljsko udruženje nastalo iz želje da zastupamo decu sa retkim neurotransmiterskim bolestima i njihove porodice, pružajući podršku i ohrabrenje na putu dijagnostike, lečenja i svakodnevnih izazova (su)života sa neurotransmiterskim bolestima. Pružićemo odgovore na pitanja:

- Ko je „Hrabriša"?
- Koji su motivi osnivanja udruženja i aktivizma u polju neurotransmiterskih bolesti?
- Čime se „Hrabriša" bavi, koje rezultate smo postigli?
- Koji je značaj delovanja udruženja u podršci zdravstvenom, socijalnom i obrazovnom sistemu?
- Zašto je važno da se povežemo sa adultnim neurolozima?
- Kako nas možete podržati?

Čast nam je da o „Hrabriši" čitate u časopisu „Sinapsa", koji publikuje Društvo mladih neurologa Srbije i koji za cilj ima edukaciju i informisanje prevashodno mladih neurologa. Zahvalni smo za priliku da stručnu javnost upoznamo sa delatnostima udruženja građana „Hrabriša".

Svesni smo da retke neurotransmiterske bolesti predstavljaju izazov obolelima i njihovim porodicama, ali i stručnoj medicinskoj zajednici, posebno zbog niske incidence i kompleksne kliničke slike. O ovim oboljenjima se malo zna, a po našim saznanjima u Srbiji trenutno postoji oko 30-ak hrabriša sa dijagnozom retkih neurotransmiterskih bolesti. Veoma uspešni neurolozi mogu da rade čitav radni vek, a da nemaju priliku da leče pacijenta koji ima retku neurotransmitersku bolest. Iako su bolesti retke i broj obolelih mali, uticaj na obolele je značajan, a pravovremenost dijagnostike i adekvatno lečenje imaju presudnu ulogu.

Urođene neurotransmiterske bolesti predstavljaju retke, metaboličke, genski uslovljene, potencijalno lečive bolesti, čije kliničke manifestacije počinju u detinjstvu. Klinička slika nije karakteristična i može ličiti na druga neurološka oboljenja. Neki pacijenati mogu biti otkriveni skrining testom na fenilalanin odmah po rođenju, dok je kod drugih neophodna analiza neurotransmitera ili njihovih metabolita u cerebrospinalnoj tečnosti, ili pak analiza koncentracije 3-O-metildopa (3-OMD) suve kapi krvi na Gatrijevoj kartici. [1] Definitivna dijagnoza se postavlja molekularno-genetičkom analizom. Prepoznavanje neurotransmiterskih poremećaja je značajno jer je rana dijagnoza i brza terapijska intervencija najverovatnije povezana sa boljim motornim i kognitivnim razvojem, te iako kod nekih pacijenata terapija ne dovodi do potpunog povlačenja simptoma, može značajno da poboljša kvalitet života.

Udruženja građana pružaju podršku obolelima kroz višestruku ulogu. „Hrabriša" je mesto susreta, edukacije i ohrabrenja na kome mogu dobiti podršku i razmenjivati znanja i iskustva svi koji su zainteresovani za retke neurometaboličke bolesti kod dece i odraslih. Bilo da ste: osoba koja se bori sa nekom neurometaboličkom bolešću, član porodice obolelog, zdravstveni radnik, saradnik, farmaceut, ili samo osvešćeni građanin, kontaktirajte nas – mi postojimo da vas ohrabrimo i pružimo podršku u postupku dijagnostike, lečenja i daljim istraživanjima o ovim bolestima. Vodimo se vizijom da svakom detetu obolelom od retke neurotransmiterske bolesti mora biti dostupna pravovremena dijagnostika, zatim lečenje i nega, kao i psihosocijalna podrška celoj porodici. Udruženje „Hrabriša" je osnovano 2016. godine u Novom Sadu i od tada svakodnevno radimo na podizanju svesti javnosti o retkim neurotransmiterskim bolestima, dopa reaktivnim distonijama i neurometaboličkim bolestima.

Osnovni razlog za osnivanje udruženja je devojčica Ana. Ona se pokazala kao pravi hrabriša u borbi sa neurotransmiterskim oboljenjem *deficit tirozin hidroksilaze*, a nakon 14 meseci dijagnostičke odiseje hrabro se izborila za dijagnozu i lečenje – iako je na tom putu naišla na mnoge prepreke. Ana je uspela da umreži vrhunske specijaliste iz Srbije i Nemačke, a kasnije i mnogo šire, u zajedničkoj misiji da podignu svest o retkim neurometaboličkim bolestima, uklone prepreke i pomognu drugim porodicama da na lakši način ostvare svoja prava. Suočivši se sa dijagnozom retke bolesti o kojoj nisu znali ništa, Anini roditelji su zadali sebi misiju da nastave putem edukacije i umrežavanja koji je započeo Aninom dijagnostičkom odisejom. Okupljeni sa roditeljima dece sa retkim bolestima, prvih nekoliko godina delovanja u „Hrabriši" posvetili smo se edukaciji. Organizovali smo simpozijume, delili iskustva, radili na umrežavanju porodica i zdravstvenih radnika, eksperata iz celog sveta.

U nekim izazovnim trenucima smo se čak pitali da li je naš trud uzaludan, da li ovako retke bolesti mogu da nađu svoje mesto u zdravstvenom sistemu, ali uz podršku zdravstvenih radnika smo uvideli da naš trud daje rezultate. Tako smo na simpozijumu sa međunarodnim učešćem, koji je „Hrabriša" organizovao 2019. godine u saradnji sa Klinikom za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, imali čast da predavači budu eksperti za neurotransmiterske bolesti iz Nemačke. Složili su se da pregledaju dečaka Mihajla, koji je tada imao 11 godina, nije samostalno hodao, koristio je invalidska kolica, imao je izrazitu slabost, hipotoniju, nevoljne pokrete, tremore i okulogirne krize. Njegovo stanje je čitavu deceniju odolevalo svim dijagnostičkim alatima tada dostupnim u Srbiji. Nakon pregleda i postavljene sumnje na neurotransmitersku bolest, usledile su dodatne analize u inostranstvu i potvrda dijagnoze retke neurotransmiterske bolesti *GCH1 deficijencije sa atipičnom formom* – Mihajlo je nakon više od decenije čekanja dobio dijagnozu.
Terapija je odmah započeta i oporavak je ravan čudu! Na prvoj fotografiji se vidi Mihajlo sa mamom Suzanom 2015. godine, dok je druga fotografija napravljena 2023, na dan Mihajlove male mature. Mihajlo je uz tretman l-dopom (Madopar) uspeo da ostvari svoj pun potencijal i hrabro juri stazama budućnosti.

Slika 1 – Mihajlo i mama Suzana u aprilu 2015. godine, pre utvrđivanja dijagnoze

Slika 2 – Mihajlo i mama Suzana u junu 2023. Matura!

Slika 3 – Konferencija RNTD-R2T, Beograd 2022.

Ovakav uspeh nam je dao vetar u leđa, te smo 2022. godine u Beogradu, kao vodeći aplikant i domaćin u desetočlanom konzorcijumu, organizovali trodnevnu međunarodnu konferenciju o retkim neurotransmiterskim bolestima, na kojoj smo ugostili čak 184 učesnika, 131 uživo u Beogradu i 53 onlajn.

Ovako dobar odziv učesnika govori u prilog tome koliko je važna razmena informacija naučnika i kliničara, kao i mladih istraživača iz celog sveta. Predstavnici pacijenata i porodice su pokazali interesovanje i prisustvovali konferenciji u velikom broju, što nam je još jednom dokazalo da je osnaživanje pacijenata okupljenih u udruženjima važno.

Drugi stub koji „Hrabriša“ neprestano gradi je zagovaranje kod donosioca odluka za poboljšanje institucionalnog okvira koji reguliše prava obolelih od retkih bolesti. U zagovaračke uspehe na koje smo ponosni spadaju:

- uspešna inicijativa za izmenu Zakona o finansijskoj podršci porodici sa decom, kojom je vraćeno pravo deci na dodatak za pomoć i negu drugog lica dok roditelji koriste pravo na odsustvo sa rada radi posebne nege deteta;
- uspešno zagovaranje za izmenu Pravilnika o obrascu i sadržini lekarskog recepta, čijom izmenom je direktno omogućena dostupnost *off-label* lekova (lekovi van indikacije po uzrastu i/ili indikaciji) iz sredstava Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje deci sa retkim bolestima.

Navedeni uspesi su rezultat dugogodišnjeg posvećenog rada udruženja „Hrabriša“, koje kontinuirano deluje i vremenom širi oblasti delovanja. Trenutno se bavimo:

- podizanjem svesti javnosti o retkim neurometaboličkim bolestima iz grupe neurotransmiterskih;
- informisanjem o dijagnostičkim i ekspertskim centrima u Srbiji i inostranstvu;
- podrškom porodicama pri ostvarivanju prava na dijagnostiku, lečenje, obrazovanje i usluge socijalne zaštite;
- edukacijom, na nacionalnom i internacional nom nivou: organizacija sastanaka, simpoziu ma, konferencija, tribina, radionica;
- umrežavanjem i ojačavanjem saradnje između zdravstvenih radnika, saradnika i predstavnika pacijenata, saradnja sa centrima za retke bolesti u Srbiji i inostranstvu, saradnja sa srodnim udruženjima u Srbiji i inostranstvu;
- podrškom naučnim istraživanjima o retkim neurotransmiterskim i neurometaboličkim bobolestima i razvoju lekova;
- projektnim aktivnostima koje obezbeđuju psi hosocijalnu podršku i poboljšanje za osobe sa retkim bolestima.

Udruženje „Hrabriša“ se ponosi svojim članstvom u nacionalnim i međunarodnim organizacijama kao što su: Nacionalna organizacija za retke bolesti Srbije (NORBS), Evropska organizacija za retke bolesti (EURORDIS) i Međunarodna radna grupa za neurotransmiterske bolesti (iNTD) [2], Svetski istraživački projekat za primarne i sekundarne poremećaje neurotransmitera. Od septembra 2022. godine, Izvršni odbor iNTD ima i mesto za predstavnika pacijenata, a ovu funkciju trenutno obavlja predsednica udruženja „Hrabriša“, Ivana Badnjarević.

Za kraj, kako je „Sinapsa“ namenjena mladim adultnim neurolozima, zahvalni smo na prilici da vam se predstavimo, da se još bolje upoznamo, ojačamo saradnju i olakšamo tranziciju našim hrabrišama. Jer jednog dana, umesto na Kliniku za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, naše hrabriše će se u sklopu tranzicije uputiti ka adultnoj neurologiji. Lep je osećaj kada znamo da ćete ih u sigurne ruke tamo dočekati upravo vi!

Ako želite više da saznate o radu udruženja „Hrabriša“, posetite našu internet stranicu www.hrabrisans.rs i naloge na društvenim mrežama i javite nam se ako želite da nas podržite i priključite se aktivnostima „Hrabriše“.

Zahvalnica
Posebnu zahvalnost u ime hrabriša, roditelja i prijatelja dece sa retkim neurotransmiterskim bolestima upućujemo dr Galini Stevanović, dečjem neurologu.

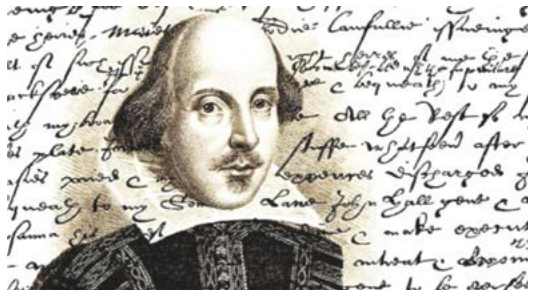
Literatura

1. *Brennenstuhl H, Kohlüller D, Gramer G, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyldopa from dried blood spots. J Inherit Metab Dis. 2020 May;43(3):602-610. doi: 10.1002/jimd.12208.*
2. *iNTD, website: http://intd-online.org/*

NEUROLOGIJA I UMETNOST

*Neurologija Šekspira – Prikaz poglavlja autora Mauricija Pačaronija i Žilijena Boguslavskog**

Autor: *Ana Podgorac*
Institut za mentalno zdravlje, Beograd



Mnoga Šekspirova dela prikazuju likove za koje se čini da pate od neuroloških ili psihijatrijskih poremećaja, tako da je Šekspir svojom deskriptivnom analizom svojih protagonista doprineo i razumevanju ovih poremećaja. Ovo poglavlje opisuje mnoge Šekspirove likove koji pate od različitih neuroloških poremećaja, uključujući parkinsonizam, epilepsiju, poremećaje spavanja, demenciju, glavobolju, prionsku bolesti i paralizu.

Šekspir je pohađao gimnaziju i nikada nije stekao univerzitetsko obrazovanje. Njegovi izuzetno precizni i detaljni prikazi psihijatrijskih bolesti bili su osnov za pretpostavke da je često posećivao psihijatrijsku bolnicu u Betlehemu ili da se, kasnije tokom života i rada, savetovao sa svojim zetom, doktorom Džonom Halom.

Parkinsonizam

Rasprava Džejmsa Parkinsona (1755–1824), „Esej o drhtavoj paralizi“, objavljena je u Londonu 1817. godine, pri čemu je „drhtava paraliza“ već bila priznati poremećaj u Šekspirovo vreme, nešto što je on često opisivao. Nadalje, spominjao je simptome Parkinsonove bolesti u nekoliko svojih drama. Posebno se izdvaja opis koji se odnosi na drhtavu paralizu u drugom delu

*Maurizio Paciaroni, Julien Bogousslavsky

Henrika VI, u sedmoj sceni četvrtog čina, tok razgovora Dika i Sej.

Epilepsija
Opis epileptičkog napada dat je u nekoliko različitih Šekspirovih dela. Možda najupečatljiviji je onaj u drugoj sceni prvog čina „Julija Cezara“: Kaska: „Pao je na pijaci, sa penom na ustima, bez glasa.“
Brut: „On ima bolest padanja…“

Poremećaji spavanja
Šekspir je slikovito opisao poremećaje spavanja koji utiču na njegove likove, i to vekovima pre nego što su javnost i medicinski profesionalci prepoznali ove uobičajene, često izlečive probleme. Mnogi od njegovih likova patili su od mesečarenja (somnambulizam), govora u snu noćnih mora, nesanice i apneje u snu. U drami „Otelo“ jasno su prikazani deprivacija sna, seksualne parasomnije i efekti stresa i droga na san.

Demencija
U Šekspirovo vreme izraz „demencija“ nije postojao. U stvari, Šekspir je obično koristio termin „ludilo“ kada je opisivao ono što danas poznajemo kao senilnost. U „Kako vam se sviđa“ (2. čin, scena 7), Jakues, stariji čovek, je opisan ovako:

„Poslednja scena od svega,
Time se završava ova čudna istorija bogata događajima,
Drugo je detinjstvo i puki zaborav,
Bez zuba, bez očiju, bez ukusa, bez svega.“

Fraza „drugo detinjstvo i puki zaborav“ ukazuje na simptome demencije, kao u Alchajmerovoj bolesti.

Glavobolja
Šekspir ni u kom slučaju nije bio ni prvi ni poslednji koji je u svoje delo uključio glavobolju. Julijina dadilja u „Romeu i Juliji“ u petoj sceni drugog čina se žali: „Gospode! Kako me boli glava; kako me boli glava! Bije li bije i kao da se cepa na dvadeset komada.“ Takođe, i Otelo pati od glavobolje. Otelo počinje da ima bolne glavobolje onda kada počne da sumnja u Dezdemonu.

Prionska bolest
Šekspir je možda pružio prvi prikaz prionske bolesti kod ljudi (Krojcfeld-Jakobova bolest) u monologu Magbeta, koji je doživeo brzi pad u ludilo i pojavu neuroloških, psihijatrijskih i kognitivnih simptoma (zaboravnost, iluzije, apatija, emocionalna labilnost, poremećaj raspoloženja, promena ličnosti i paranoidne ideje) praćene nevoljnim pokretima (mioklonus), slušnim i vizuelnim halucinacijama i poremećajima sna.

Paraliza
Šekspir je, posebno u svojim kasnim tragedijama, prikazivao likove sa paralizom udova. U stvari, „Falstaf“ je ponudio opis koji sugeriše moždani udar u Henriju IV (2. deo, 1. čin, 2. scena):

Falstaf: „I čujem, štaviše, njegovo visočanstvo je pao u ovu istu prokletu apopleksiju. Gospode, vrhovni sudijo... Pa, Bog ga popravi! Molim te, dozvoli mi da razgovaram sa tobom. Ova apopleksija je, kako ja to shvatam, neka vrsta letargije... nije milo, vaše gospodstvo; neka vrsta spavanja u krvi, prokleti trnci. Gospode!“

Kako u svojim tragedijama tako i u komedijama, Vilijam Šekspir vešto i pedantno prikazuje, mnogo pre stručnih opisa, elemente savremenih neuroloških sindroma. Konkretno, od „Magbeta“ do „Kako vam se sviđa“ i od „Sna letnje noći“ do „Otela“, razotkriveni su zbunjujući aspekti ljudskog uma. Na taj način, Šekspir nam daje uvid u razumevanje neuroloških poremećaja kod čoveka koji pogađaju savremena društva: parkinsonizam, epilepsija, poremećaji spavanja, demencija, glavobolja.

Literatura

1. *Paciaroni M, Bogousslavsky J. William Shakespeare's neurology. Prog Brain Res. 2013;206:3–18.*
2. *Andreasen NJ. The artist as scientist. Psychiatric diagnosis in Shakespeare's tragedies. JAMA. 1976 Apr 26;235(17):1868-72. PMID: 768538.*
3. *Dimsdale JE. Sleep in Othello. J Clin Sleep Med. 2009 Jun 15;5(3):280-1. PMID: 19960651; PMCID: PMC2699175.*
4. *Betts T, Betts H. A note on a phrase in Shakespeare's play King Lear: 'a plague upon your epileptic visage'. Seizure. 1998 Oct;7(5):407-9.*
5. *Peacock WG. Bedlam beggars, Winchester geese, and mewling infants: medicine and women's health issues in Shakespeare: presidential address. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jun;186(6):1196–201.*
6. *Breuer H. Bilder der Epilepsie bei Shakespeare [Images of epilepsy in Shakespeare]. Medizinhist J. 2002;37(1):5–19.*
7. *Fogan L. The neurology in Shakespeare. Arch Neurol. 1989 Aug;46(8):922-4.*
8. *Goetz CG. Shakespeare in Charcot's neurologic teaching. Arch Neurol. 1988 Aug;45(8):920–1.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa skupa ***Moždani udar – Izazovi VIII***

Tradicionalni stručni skup „Moždani udar – Izazovi VIII“ održan je 27. i 28. oktobra 2023. godine u kongresnom centru „Envoy“. Skup je organizovan od strane Klinike za neurologiju UKCS, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nacionalnog udruženja za moždani udar Srbije (NUMUS) i Društva neurologa Srbije (DNS), a pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Evropske organizacije za moždani udar (ESO).

I ove kao i prethodnih godina zabeležena je izuzetna posećenost skupa, sa preko 150 registrovanih učesnika iz osam država. Oni su bili u prilici da čuju novine iz posebno odabranih oblasti cerebrovaskularnih bolesti, prezentovane od strane 22 eminentna predavača.

Prisutnima se najpre obratila ministarka zdravlja prof. dr Danica Grujičić, a potom se ispred Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu obratio prodekan za poslediplomsku nastavu, prof. dr Arsen Ristić. Zatim su prisutne pozdravile i prof. dr Nadežda Šternić i prof. dr Ljiljana Beslać-Bumbaširević, kao začetnici sada već tradicionalnog skupa. Simpozijum su otvorili ovogodišnji organizatori, prof. dr Dejana Jovanović i doc. dr Milija Mijajlović.

Po završetku uvodnog dela usledila su predavanja grupisana u nekoliko sesija, kako bi se pokrile sve aktuelne teme u cerebrovaskularnim bolestima.

Prvog dana simpozijuma održana je sesija posvećena vezi između srčanih bolesti i moždanog udara. Prof. Natan Bornstin (*Natan Bornstein*, Izrael) govorio je o novinama u oblasti embolijskog moždanog udara neutvrđenog porekla; prof. Jan Kovac (Velika Britanija) o uticaju intervencija na srcu na rizik za nastanak moždanog udara; prof. Marija Žarkov (Srbija) o novinama u oblasti prolaznog foramena ovale i njegovoj povezanosti sa moždanim udarom; prof. Arsen Ristić (Srbija) o uticaju srčane insuficijencije na rizik za nastanak moždanog udara. U drugom delu navedene sesije najpre je prof. Marta Rubijera (*Marta Rubiera*, Španija) govorila o osnovnom i naprednom srčanom monitoringu u jedinicama za moždani udar, potom je doc. Aleksandra M. Pavlović (Srbija) govorila o prevenciji kardioembolijskog moždanog udara u posebnim grupama pacijenata, dok je prof. Volfram Doner (*Wolfram Doehner*, Nemačka) govorio o ulozi kardiologa u jedinicama za moždani udar.

Tokom popodneva učesnici su imali priliku da prisustvuju interaktivnim radionicama u kojima su rešavani kompleksni slučajevi iz kliničke prakse koje su predstavili dr Marta Jeremić, dr Aleksa Palibrk i dr Vanja Radišić.

Drugog dana simpozijuma održane su dve sesije. Prva sesija je bila posvećena izazovima u primeni reperfuzione terapije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Prvi deo je govorio o novinama u primeni trombolitičke terapije. Prof. Gijom Turk (*Guillaume Turc*, Francuska) je govorio o primeni reperfuzione terapije u produženom terapijskom prozoru, asist. dr Višnja Pađen (Srbija) o primeni intravenske trombolize kod pacijenata na direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK), asist. dr Tamara Švabić (Srbija) o primeni intravenske trombolize van indikacionog područja (*off-label*), a prof. dr Dejana Jovanović (Srbija) o dilemama za primenu tenekteplaze ili alteplaze pre mehaničke trombektomije. U drugom segmentu navedene sesije predstavljene su novine u oblasti mehaničke trombektomije, a govorili su eminentni domaći i inostrani stručnjaci: prof. An Kristin Žon (*Anne Christine Janue*, Francuska), dr Ivan Vukašinović (Srbija), prof. Johanes Kezmaher (*Johannes Kaesmacher*, Švajcarska) i asist. dr Predrag Stanarčević (Srbija).

Poslednja sesija je bila posvećena karotidnoj bolesti i moždanom udaru. Navedenu sesiju je otvorio dekan Medicinskog fakulteta Univerzi-

teta u Beogradu, prof. dr Lazar Davidović, koji je govorio o izboru između karotidne endarterektomije i endovaskularnog tretmana u lečenju simptomatske karotidne bolesti. Ostale aktuelnosti vezane za karotidnu bolest su u svojim predavanjima pokrili eminentni domaći stručnjaci iz oblasti vaskularne hirurgije i radiologije: prof. dr Marko Dragaš, doc. Igor Končar i doc. dr Vladimir Cvetić. U okviru navedene sesije doc. dr Milija Mijajlović je govorio o neurološkoj perspektivi kako optimalno kontrolisati hipertenziju kod karotidne stenoze, a doc. dr Željko Živanović je sve prisutne upoznao sa novijim terminom u oblasti cerebrovaskularnih bolesti, takozvanom karotidnom mrežom (*carotid web*).

Tokom popodneva učesnici su ponovo imali priliku da prisustvuju interaktivnim radionicama u kojima su dr Jovana Ivanović, dr Katarina Đurđević i dr Mladen Janković predstavili slučajeve iz kliničke prakse, sa potencijalnim terapijskim dilemama koje su obrađene u prethodnim predavanjima.

Naročit značaj ovog simpozijuma jeste u činjenici da su uz diskusiju i međusobnu razmenu iskustva sagledani brojni aspekti, dileme i nedoumice iz različitih oblasti cerebrovaskularnih bolesti.

Posebne zasluge za uspešno organizovan skup pripadaju Organizacionom odboru na čelu sa asist. dr Predragom Stanarčevićem, sponzorima i tehničkom organizatoru ASTRA travel.

I za kraj, možemo zaključiti da je nakon dvodnevnog intenzivnog rada i druženja uspešno završen još jedan skup „Challenges in Stroke“.

Mirjana Ždraljević
Milija Mijajlović
Dejana Jovanović
Klinika za neurologiju UKCS

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

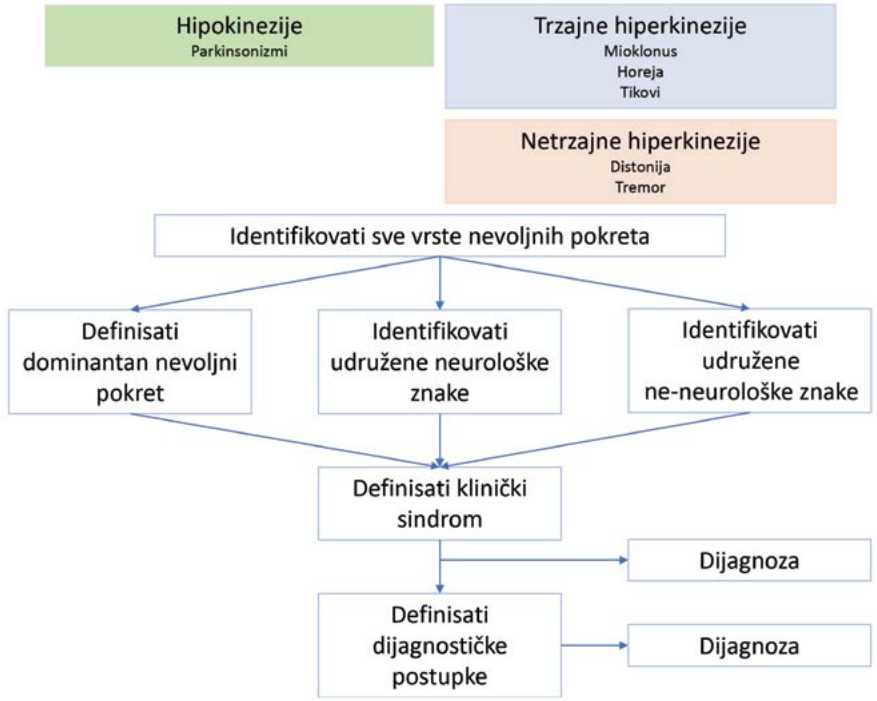
Praktične smernice u pristupu pacijentu sa hiperkinetskim poremećajem pokreta: propedevtika u koracima

Autori: *Milica Ječmenica Lukić[1], Nikola Kresojević[1]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

U izveštajima većine neurologa, u referisanju pregleda motornog sistema, neizostavni su podaci o piramidnom sistemu, dok je ekstrapiramidni aspekt po pravilu izostavljen. Lekar koji je nov u oblasti poremećaja pokreta oseća se u najmanju ruku nesigurno i zbunjeno u pokušaju da definiše neurološki nalaz kod pacijenata sa nevoljnim pokretima, a potom i da odgonetne šta je u osnovi ovih poremećaja. Tim pre što se veština pregleda dominantno oslanja na veštinu opservacije, za koju je teško definisati pisane smernice, i koja zahteva iskustvo, a potom i zbog činjenice da se najrazličitija patologija može prezentovati istim nevoljnim pokretom. Ispred čitaoca je samo jedan od mogućih didaktičkih pristupa ovim pacijentima, koji se autorima teksta učinio kao praktičan.

Poremećaji pokreta se mogu podeliti u dve osnovne kategorije: hiperkinetske i hipokinetske. **Prvo pitanje** na koje treba dati odgovor jeste da li kod pacijenta uočavamo pokret u višku, hiperkineziju, ili se radi o osiromašenju pokreta (manjku pokreta, sporosti pokreta), odnosno hipokineziji, što pripada domenu parkinsonizma. Naravno, ova dihotomija je najpre propedevtička i ne isključuje mogućnost da se kod istog pacijenta nekada mogu uočiti i hipokinetski i hiperkinetski pokreti, kao i mogućnost da se kod istog pacijenta istovremeno može sresti više različitih hiperkinezija. U daljem tekstu bavićemo se samo propedevtikom hiperkinezija, za koje se neretko koristi i termin *diskinezije*. Algoritam koji prikazuje opšti pristup pacijentu sa nevoljnim pokretima prikazan je na Grafikonu 1.

Grafikon 1 – Prisustvo nevoljnog pokreta



Kada smo kod pacijenta konstatovali da postoji pokret u višku, u **drugom koraku** neophodno je identifikovati/imenovati taj nevoljni pokret, odnosno pokret koji dominira u kliničkoj prezentaciji, ukoliko postoji više udruženih diskinezija. Postoji pet osnovnih formi diskinezija: tremor, mioklonus, tikovi, horeja i distonija (Tabela 1). Ukoliko pri pregledu opserviramo trzajni pokret (radi lakšeg pamćenja, to je pokret koji ne možete uslikati na fotografiji), on će najpre pripadati mioklonusu, horeji ili tikovima, dok u netrzajne pokrete spadaju distonija i tremor (ovi pokreti se mogu uočiti i na fotografijama pacijenata).

Tabela 1 – Osnovne kategorije poremećaja pokreta

Hiperkinezije ili diskinezije (višak pokreta) -trzajni pokreti
• Mioklonus (uključujući ekscesivni *startl*)
• Horeja (uključujući balizam)
• Tikovi
-netrzajni pokreti
• Distonija
• Tremor
Hipokinezije (manjak pokreta) -akinetski, hipokinetski ili bradikinetski sindromi

U imenovanju pokreta često se oslanjamo na definicije samih hiperkinetskih pokreta, kojima ćemo i ovde posvetiti pažnju.

Definicije hiperkinezija:
Mioklonus je iznenadni kratkotrajni trzajni nevoljni pokret koji izgleda kao da je posledica električnog udara. Obično je pozitivan fenomen (kao posledica mišićne kontrakcije), ali može biti i negativan (kao posledica kratkotrajnog gubitka tonusa), kao npr. kod asteriksisa u hepatičkoj encefalopatiji. Mioklonus može biti ritmičan ili iregularan.

- o U okviru definisanja mioklonusa neophodno je razjasniti i pojam *startl* reakcije. *Startl* je normalni refleks moždanog stabla koji je zaslužan za zauzimanje defanzivnog položaja tela u slučaju neočekivanog stimulusa i opasnosti (npr. refleksna reakcija na jaku eksploziju). Normalna *startl* reakcija brzo iščezava pri ponovljenim stimulusima. Ekscesivni *startl* ne atenuira sa ponovljenim stimulusima. Opisan je kod anksioznih osoba, ali i patološki u nekim naslednim bolestima, i u kontekstu izvesnih patoloških entiteta se naziva hiperekpleksija.

Horeja je kratak, iregularni, nesvrsishodni pokret koji se preliva sa jednog na drugi deo tela. Pacijenti sa horejom odaju utisak nemira. Kako bi sakrili horeju, pacijenti često pokušavaju da je uklope u voljne radnje i pokrete i to se zove parakinezija. Motorna imperzistencija često je udružena sa horejom i predstavlja neizostavni deo pregleda pacijenta sa horejom. Reč je o nemogućnosti dugotrajnijeg održavanja mišićne kontrakcije, npr. zatvorenih očiju, protruzije jezika ili stiska pesnice.

- o Horeoatetoza se nekada koristi kao alternativni termin za horeju. Atetozni pokreti su spori distalni pokreti pre svega prstiju šaka u posturalnom položaju koji su zapravo češće udruženi sa distonijom nego sa horejom. Stoga termin *horeoatetoza* treba izbegavati. Ove pokrete treba razlikovati od pseudoatetoze, koja je posledica oštećenja propriocepcije i ne predstavlja bolest nevoljnih pokreta.
- o Balizam je proksimalna horeja velike amplitude i može izgledati kao da pacijent nevoljno baca ekstremitete. Najčešće se javlja u formi hemibalizma – zahvata jednu stranu tela, istostrane ekstremitete.

Tikovi su iznenadni trzajni pokreti koji mogu imati veoma varijabilne kliničke prezentacije, pa je ključni trenutak prepoznavanja tikova uočavanje stereotipnog obrasca ponavljanja ove diskinezije. Ovo su jedini nevoljni pokreti koji se mogu suprimovati i odložiti. Pored toga, pacijent pre tika prijavljuje rastući unutrašnji osećaj nelagodnosti, koji posle realizacije tika opada (često pacijenti sa tikom ovaj osećaj porede sa neprijatnošću koja se oseti u nosu pre kijanja).

Tremor čine nevoljni ritmički pokreti bilo kog dela tela, ne samo ekstremiteta. Ono što definiše tremor jeste ritmičnost. Frekvencija tremora je konstantna, dok njegova amplituda može biti promenljiva. Tremor može zahvatiti bilo koji deo tela: na primer, tremor glave, tremor brade, palatalni tremor, tremor glasa.

Distonija je produžena abnormalna posturalnost nekog dela tela ili repetitivni spori pokreti dela tela koji su posledica spazma mišića. Distonija se u početku najčešće javlja samo pri pokretu, mada kod dugog trajanja može postati i fiksna. Specifičnost distonije je i što se u izvesnim slučajevima javlja samo uz određeni motorni zadatak, npr. samo pri pisanju (grafospazam) ili normalnom govoru (spazmodična disfonija).

- o Senzorni trik (antagonistički gest) je prisutan kod nekih pacijenata sa distonijom, i predstavlja voljni pokret koji, kada se izvede, značajno smanjuje distoniju. Na primer, lak dodir obraza može olakšati pokrete kod distonije vrata, dok dodir obrva može umanjiti blefarospazam.

Uvek treba imati na umu da hiperkinezije ne moraju uvek biti prisutne, već mogu biti i paroksizmalne. Konačno, ataksija nije nevoljni pokret (npr, intencioni tremor nije u osnovi diskinezija), već poremećaj koordinacije.

Kada smo definisali o kom pokretu je reč, prelazimo na **treći korak**, koji podrazumeva definisanje distribucije diskinezije. Sve diskinezije mogu biti fokalne, multifokalne, generalizovane ili unilateralne. Nekada je distribucija diskinezije važna u kontekstu lokalizacije lezije i razjašnjenja njene etiologije. Kod unilateralnih diskinezija uvek treba misliti na strukturnu leziju mozga u suprotnoj hemisferi. Kod palatalnog tremora se lezija nalazi u Molaretovom trouglu u zadnjoj lobanjskoj jami. Neke fokalne distonije, poput retrokolisa ili distonične protruzije jezika, mogu ukazivati na akutnu distoničku medikamentoznu reakciju, dok kod hronične upotrebe blokatora dopaminskih receptora srećemo pojavu tardivnih oromandibularnih diskinezija horeo-distoničkog tipa. Tremor brade nas češće usmerava ka dijagnozi Parkinsonove bolesti, dok se tremor glave češće sreće u okviru dijagnoze esencijalnog tremora.

Definisanje starosti pacijenta u vreme početka diskinezija predstavlja **četvrti važan korak** u razotkrivanju etiologije poremećaja. Neke, pre svega idiopatske ili heredodegenerativne bolesti, imaju tipične godine početka, shodno etiologiji. Tako, na primer, ako horeju ima 15-godišnjak, najpre ćemo razmišljati o reumatskoj horeji, sistemskom lupusu ili antifosfolipidnom sindromu, ukoliko horeja nije medikamentozna ili izazvana zloupotrebom nedozvoljenih supstanci. Nasuprot tome, kod 55-godišnjaka sa generalizovanom horejom najpre pomišljamo Hantingtonovu horeju.

Ukoliko tikovi počinju u detinjstvu, najpre ćemo razmišljati o prostim, prolaznim tikovima detinjstva ili Turetovom sindromu, dok pojava tikova kod odrasle osobe može govoriti u prilog nekih ređih neurodegenerativnih oboljenja, npr. sa pantotenat kinazom udružena neurodegeneracija (PKAN), Vilsonova bolesti, neuroakantocitoza, itd. Distonija ima izvesnu starosnu predilekciju. Ukoliko počinje u detinjstvu, najčešće je generalizovana; u ranom odraslom životom dobu počinju neke fokalne distonije, kao što je cervikalna distonija/tortikolis ili za zadatak specifične distonije, poput grafospazma; u starijem odraslom životnom dobu najčešće počinju fokalne distonije poput blefarospazma, i skoro nikada fokalna distonija noge.

Peti korak predstavlja registrovanje pridruženih neuroloških ili somatskih abnormalnosti, što značajno može da skrati listu diferencijalnih dijagnoza u dijagnostičkom algoritmu. Na primer, udruženost generalizovane distonije sa perifernom neuropatijom, gluvoćom i visceromegalijom značajno skraćuje listu mogućih dijagnoza u poređenju sa kliničkom slikom generalizovane distonije bez drugih udruženih manifestacija.

Svaki od navedenih pet koraka u ovom dijagnostičkom pristupu zasnovan je na veštini neurološkog pregleda i veštini uzimanja adekvatne anamneze. Njihovo sagledavanje vodi ka definisanju sindroma koji dalje budi sindromske asocijacije i diktira dijagnostički plan.

Generalno, uzroci nevoljnih pokreta mogu se grupisati u četiri kategorije:

1. Primarni ili idiopatski – najčešće su izolovani nevoljni pokreti, bez drugih neuroloških i sistemskih manifestacija kao npr. kognitivni poremećaji, epilepsija, spasticitet, visceralni i drugi poremećaji. Ove bolesti najčešće nisu progresivnog toka i nisu udružene sa strukturnim lezijama mozga. Često su nasledne.

2. Sekundarni – uzrokovani dokazanom lezijom mozga, na primer, povredom, infekcijom ili upotrebom medikamenata, itd. Osim diskinezija, često registrujemo druge pridružene neurološke znakove ili zahvaćenost drugih organskih sistema. U ovoj grupi je najvažnije definisati precipitirajući factor, i uvek imati na umu da se diskinezije mogu pojaviti i sa latencom, a ne uvek neposredno nakon ekspozicije noksi (npr. tardivne diskinezije). Sekundarni nevoljni pokreti su najčešće statički poremećaji i ne progrediraju u odsustvu nokse.

3. Heredodegenerativni – ovoj grupi oboljenja pripadaju progresivne bolesti kod kojih su nevoljni pokreti samo deo kompleksne kliničke slike šire neurološke disfunkcije.

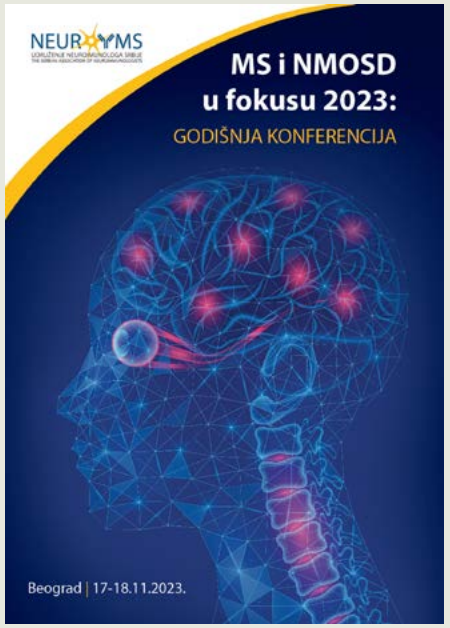
4. Funkcionalni – mogu imati najrazličitije i neobične kliničke prezentacije. Glavne karakteristike su im nekonzistentnost (nepostojanost i varijabilnost simptoma tokom vremena) i inkongruentnost (nevoljni pokret se ispoljava ili progredira na način koji je u suprotnosti sa očekivanim fenotipom organskih diskinezija). Ova dva termina se odnose kako na sam neurološki nalaz, tako i na sam klinički tok bolesti. Funkcionalne diskinezije su često distraktabilne (npr. smanjenje ili iščezavanje tremora kada pacijentu damo motorni ili mentalni zadatak), dok se organske diskinezije uz distrakciju pojačavaju. Funkcionalni nevoljni pokreti su nekada, ali ne i obavezno, udruženi sa već definisanim psihijatrijskim komorbiditetima.

Ne zaboraviti u anamnezi! Pored uobičajenih pitanja o početku simptoma i toku bolesti, od velikog značaja je podatak o ekspoziciji različitim lekovima, jer se neretko radi o medikamentoznim tj. jatrogenim nevoljnim pokretima. Drugi ključan anamnestički podatak odnosi se na porodičnu anamnezu, zbog brojnih naslednih poremećaja koji su u osnovi nevoljnih pokreta.

Skeinirajte QR kodove da biste videli opisani nevoljni pokret!

IZVEŠTAJ

*Izveštaj sa godišnje konferencije **MS i NMOSD u fokusu** 2023*



Veliko nam je zadovoljstvo da vas obavestimo da je 17. i 18. novembra 2023. godine u hotelu „Hilton“ održana godišnja konferencija Neuroyms pod nazivom „MS i NMOSD u fokusu“ u organizaciji Društva neurologa Srbije i koorganizaciji Klinike za neurologiju UKCS, koju je predvodila prof. dr Jelena Drulović.
Skup su zvanično otvorile prof. dr Jelena Drulović, prof. dr Tatjana Pekmezović i prof. dr Šarlota Mesaroš. Na konferenciji je učestvovalo 13 predavača, uključujući neuroimunologe iz najvećih kliničkih centara u Srbiji, kao i mlade neurologe.

U okviru pažljivo odabranih sesija auditorijum je imao prilike da se upozna sa novinama u patofiziologiji i praćenju toka multiple skleroze i drugih demijelinizacionih bolesti. S druge strane, fokus je bio i na bolestima iz spektra neuromijelitis optika (NMO), o kojima se u poslednjih 10 godina sve više govori, te su predstavljene NMR karakteristike ovih bolesti i iskustva Klinike za neurologiju sa prirodnim tokom ovih bolesti. Veliki deo prikazanih rezultata plod je dugogodišnjeg kliničkog iskustva i naučnoistraživačkog rada lekara Klinike za neurologiju UKCS, kao i lekara iz drugih kliničkih centara u Srbiji. O značaju ovog skupa govori i odlična posećenost od oko 100 učesnika, dominantno neurologa, ali i drugih specijalnosti – fizijatara i lekara OKT.

Tokom konferencije održana je i Skupština Udruženja neuroimunologa Srbije, gde je predstavljen dalji plad rada i aktivnosti Društva neuroimunologa.

Skup „MS i NMO u fokusu“ je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije sa 10 bodova za predavače i šest bodova za učesnike. Organizaciju konferencije pomogle su farmaceutske kuće Amicus, Hemofarm, Roche, Merck, Novartis, Jansen, Medis, Zentiva, Actavis TEVA, Pharma Swiss i Bayer, kojima se ovom prilikom iskreno zahvaljujemo. Učesnici su bili saglasni u tome da je sastanak bio uspešno održan i sa njega su otišli inspirisani novim saznanjima i pristupom, koji će sigurno biti od neprocenjivog značaja u daljem radu. Naučni obor konferencije činili su: prof. dr Evica Dinčić, prof. dr Jelena Drulović, prof. dr Svetlana Miletić Drakulić, prof. dr Šarlota Mesaroš, prof. dr Tatjana Pekmezović i prof. dr Slobodan Vojinović.

Predsednik Organizacionog odbora konferencije bila je prof. dr Šarlota Mesaroš, a članovi su: asist. dr Olivera Tamaš, assist. dr Maja Budimkić, asist. dr Nikola Veselinović, doc. dr Gorica Marić, dr Nikola Momčilović, dr Marko Andabaka i dr Jelena Vitković.

Jelena Vitković
Klinika za neurologiju UKCS
Klinički centar UKCS

KAKO SE LEČI?

Uloga stereotaksičke radiohirurgije u terapiji trigeminalne neuralgije

Autori: *Filip Milisavljević[1], Nemanja Jovanović[1,2], Aleksandar Miljković[1], Rosanda Ilić[1,2]*
1 Klinika za neurohirurgiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Kratak sadržaj
Trigeminalna neuralgija predstavlja neurološko stanje karakterisano veoma intenzivnim, provociranim, kratkotrajnim, probadajućim bolom u regiji lica. Rastući broj publikacija doveo je do promene u klasifikaciji, shvatanju patofizioloških mehanizama i pristupu terapiji. Dijagnostički protokol neizostavno obuhvata moderne MRI studije radi detekcije neurovaskularnog konflikta i isključivanja sekundarnih uzroka neuralgije. Medikamentna terapija karbamazepinom ili okskarbamazepinom ostaje prva linija lečenja, a mikrovaskularna dekompresija interventna procedura prvog izbora. Kod pacijenata koji nisu kandidati za hirurški tretman opcije predstavljaju perkutane interventne procedure i stereotaksička radiohirurška procedura na gama nožu. U ovom radu se diskutuje o optimalnoj selekciji pacijenata za radiohirurški tretman i mogućnostima ovog vida terapije.

Ključne reči: trigeminalna neuralgija, gama nož, mikrovaskularna dekompresija

Uvod
Asocijacija za proučavanje bola (IASP) je trigeminalnu neuralgiju (TN) definisala kao naglu, najčešće unilateralnu, jaku, kratku, probadajuću, rekurentnu bolnu senzaciju u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog nerva. Ovo stanje predstavlja najčešću formu facijalnog bola kod populacije starije od 50 godina, sa procenjenom incidencom od oko 4-5 novih slučajeva na 100 000, sa nešto većom učestalošću kod ženskog pola. [1–3] Karakteristika ovog stanja predstavlja postojanje „triger" zone, izostanak objektivnog neurološkog deficita i odsustvo drugog uzroka bola u regiji lica. [2,4] TN može biti praćena i konstantnim bolom u licu, a ovo stanje klasifikovano je kao TN sa konkomitantnim kontinuiranim bolom.

I pored brojnih istraživanja, definitivni patofiziološki mehanizam nastanka neuralgije trigeminusa ostaje nepoznanica. Kao uzročnici su prepoznati kompresija samog nerva krvnim sudom ili tumorom u regiji izlaska iz stabla (*Root-Entry Zone* – REZ). Lokalni pritisak dovodi do demijelinizacije, depolarizacije membrane i ektopičnih impulsa proksimalnih vlakana i progresivne degeneracije aksona. [5,6] Novije studije sugerišu da kod pacijenata sa atipičnim formama prezentacije postoje izraženije degenerativne promene, koje prouzrokuju centralnu facilitaciju obrade nociceptivnih draži. [1,2,7]

Burčil (*Burchiel*) je prvi opisao prirodnu evoluciju kliničke slike trigeminalne neuralgije, tj. promenu karakteristika bola i razvoj senzornih deficita. Autor opisuje postepeno pogoršanje obrasca javljanja bolnih stimulusa, skraćivanje intervala bez bola, razvoj senzornih ispada i pojavu konstantnog pozadinskog bola. U ovoj fazi, pacijenti često imaju loš odgovor na medikamentoznu terapiju. Tada ne možemo govoriti o zasebnoj kliničkoj dijagnozi, već o atipičnoj prezentaciji TN, koja je deo kontinuuma kliničkih manifestacija, nastalih kao posledica različitog stepena degeneracije trigeminalnog nerva. Nekoliko studija opovrgava ovu tvrdnju, poput Di Stefanovih i Marbjergovih rezultata, koji pokazuju da ipak većina pacijenata sa vremenom ne pokazuje progresiju frekvencije i trajanja napada, smanjenje efikasnosti lekova i pojavu konkomitantnog bola i neuroanatomskih morfoloških karakteristika nerva.

Međunarodna klasifikacija glavobolja (ICHD) podrazumeva podelu TN na klasični oblik (izazvan neurovaskularnim konfliktom), idiopatsku i simptomatsku trigeminalnu neuralgiju. Idiopatska forma je mnogo češća, a sekundarne forme najčešće nastaju na terenu tumora ili demijelinizacionih bolesti (najčešće multipla skleroza). [8]

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze esencijalne trigeminalne neuralgije definisani od strane Međunarodnog udruženja za glavobolju podrazumevaju paroksizmalni bol u trajanju od nekoliko delova sekundi do dva minuta, u jednoj ili više grana trigeminalnog nerva, a bol pokazuje barem jednu od sledećih karakteristika:
1. jak, oštar, površan, probadajući;
2. bol koji se oseća u regiji dejstva nadražaja;
3. stereotipno opisivanje napada od strane pacijenata;
4. izostanak objektivnog neurološkog deficita;
5. odsustvo epileptičkih napada.

Provocirajući faktori obuhvataju pranje zuba, žvakanje, brijanje, hladne i tople stimuluse, a bol je u najvećem procentu lokalizovan u maksilarnoj i mandibularnoj grani. [5] Distribucija u oftalmičkoj grani je znatno ređa i treba da pobudi sumnju na trigeminalnu autonomnu glavobolju. [9,10] Konstantan strah od narednog ataka i jak karakter bola dovode do pojave depresije kod obolelih.

Dijagnostički algoritam neizostavno obuhvata neuroradiološku studiju magnetnom rezonancom, radi isključenja patologije koja sekundarno dovodi do simptoma poput tumora, plakova MS ili neurovaskularnog kontakta, koji se po aktuelnim podacima pronalazi u 30% zahvaćenih. [11]

Pre započinjanja terapije neophodno je isključiti diferencijalne dijagnoze koje mogu imitirati kliničku sliku, poput bolesti zuba, bolova porekla temporomandibularnog zgloba, očnih bolesti (glaukom, celulitis orbite, trauma), traume i tumora facijalnog masiva, giant cell arteritisa itd.

Terapija
Prvu terapijsku liniju više od veka unazad predstavljaju antiepileptički lekovi, naročito od kako je 1962. godine u kliničku praksu uveden karbamazepin, koji i danas predstavlja zlatni standard medikamentozne terapije u dozi 200–1200mg/dan. Karbamazepin je jedini lek koji je u randomizovanim studijama pokazao smanjenje intenziteta i učestalosti napada i omogućava dobru kontrolu napada kod 80–85% pacijenata. Pored ovog leka može se primeniti i okskarbamazepin, koji daje sličan terapijski odgovor. [12] Drugu liniju predstavlja upotreba lamotrigina (400mg/dan) u kombinaciji sa karbamazepinom ili u monoterapiji, ili ordiniranje baklofena (40–80mg/dan). [11] Druge terapijske opcije obuhvataju gabapentin, pregabalin, lamotrigin, penitoin i botulinski toksin A u monoterapiji ili u kombinaciji sa karbamazepinom.

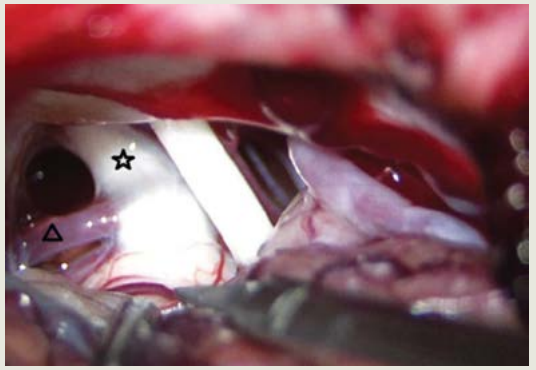
Karbamazepin i okskarbamazepin svoje dejstvo ostvaruju preko voltažno zavisnih Na+ kanala, dok se dejstvo gabapentina i pregabalina zasniva na vezivanju za α2δ subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala, sprečavajući ekspresiju ovih kanala na plazma membrani, što dovodi do smanjenja otpuštanja neurotransmitera. [13,14] Pokazano je da ovi lekovi takođe dovode do supresije ektopije impulsa i smanjuju oscilacije polariteta membrane selektivnim uticajem na sporu fazu sprovođenja Na+, mada ostaje nerazjašnjeno da li je ovo dejstvo uzrokovano direktnim dejstvom na Na+ kanale ili indirektno preko α2δ receptora Ca2+ kanala, čije je postojanje dokazano samo za gelatinoznu supstanciju dorzalnih rogova kičmene moždine, moždani korteks, hipokampus i cerebelum. Mada su dokazi male snage, kliničko iskustvo pokazuje da gabapentin i pregabalin imaju manji efekat, ali se bolje tolerišu. Upotreba ovih lekova sve više se povezuje sa boljom kontrolom pozadinskog konkomitantnog bola. [15]

Oko 10% pacijenata ne pokazuje nikakav odgovor na terapiju i predstavlja kandidate za druge vidove tretmana:
1. mikrovaskularnu dekompresiju;
2. stereotaksičku radiohirurgiju gama nožem;
3. perkutanu rizolizu glicerolom;
4. perkutanu mikrokompresiju balonom;
5. perkutanu radiofrekventnu ablaciju Gasserovog gangliona.

Mikrovaskularna dekompresija (MVD) je jedina nedestruktivna metoda za lečenje TN nakon neuspeha konzervativnog tretmana i predstavlja metodu izbora kod klasičnog oblika. To je otvorena hirurška procedura koja se sprovodi u opštoj anesteziji, a usmerena je na uklanjanje pritiska pulsirajućeg (arterijskog) krvnog suda sa nerva implantacijom Teflona između nerva i konfliktnog krvnog suda. (Slika 1) Komplikacije obuhvataju infekciju, likvorne fistule, gubitak sluha, krvarenje ili ishemijski insult, i veoma se retko javljaju. MVD obezbeđuje trenutno oslobađanje od tegoba u preko 90% pacijenata, sa dugoročnim efektom kod 68–88% pacijenata nakon pet godina i 61–88% nakon 10 godina. [16,17] Hirurško lečenje predstavlja metodu izbora kod mlađe populacije sa evidentnim neurovaskularnim konfliktom. Jedna od skorašnjih studija identifikovala je muški pol i MRI potvrđeni neurovaskularni kontakt kao predikcione faktore za povoljan ishod kod pacijenata podvrgnutih MVD. Takođe, ustanovljene su minimalne razlike u odgovoru kod pacijenata starijih od 65 godina kod kojih je stopa rekurencije tegoba 13,33% (9,23% kod mlađih od 65). U neurohirurškim serijama nije jasno verifikovano postojanje korelacije između preoperativnog MR i intraoperativnog nalaza u smislu identifikacije neurovaskularnog konflikta, tako da izostanak „pozitivnog" MR nalaza kod pacijenata sa tipičnom simptomatologijom nije kontraindikacija za MVD. [18] Ipak, identifikovana je znatna razlika u održavanju efekta kod pacijenata sa konkomitantnim kontinuiranim facijalnim bolom. Ovi su pacijenti u jednoj studiji imali stopu rekurencije od 60,3%, a pacijenti bez udruženog pozadinskog bola su nakon perioda praćenja od 20,6 meseci u 91,8% slučajeva bili bez tegoba. [19]

Perkutana mikrokompresija balonom se izvodi u opštoj anesteziji, uvođenjem igle nešto većeg promera koja služi kao vodič kateteru sa balonom. Cilj procedure je izazivanje ishemijske lezije Gaserovog gangliona. Ova procedura ima uporedive rezultate sa perkutanom RF terapijom, a ima teorijske prednosti u odnosu na rizolizu glicerolom, nudeći isti analgetski efekat,

Slika 1 – Intraoperativna vizualizacija konfliktnog krvnog suda (trougao) i trigeminalnog nerva (zvezdica)



posebno efektivan kod bola u gornjim partijama facijalne regije, ali uz značajno manju stopu neželjenih dejstava poput facijalnih dizestezija i kornealne hipestezije. [20] Inicijalni uspeh, zavisno od studije, beleži se kod 82–99% pacijenata, uz prosečno trajanje efekta od oko 20 meseci. [20–22]

Perkutana rizoliza glicerolom koncentracije 99% zasniva se na neurolizi izazvanoj fragmentacijom mijelinskog omotača ili direktnom penetracijom perineurijuma. Sama procedura izvodi se u lokalnoj anesteziji, plasiranjem igle kroz foramen ovale u trigeminalnu cisternu pod kontrolom fluoroskopije. [7,23] Sju (*Xu*) i saradnici postigli su smanjenje simptoma kod 73% pacijenata nakon prve injekcije, uz povećanje stope uspeha sa ponavljanim tretmanima (99,58% nakon četiri aplikacije). Ipak, 21% pacijenata imalo je rekurentne simptome unutar pet godina. [20] Druge studije ukazuju da stopa rekurencije iznosi 20–40% u prvih 20–60 meseci nakon procedure. Facijalna hiperestezija, hipoalgezija i dizestezija su česte komplikacije, a u periproceduralnom toku česte su mučnine, povraćanje, motorni deficit, hematom u trajektoriji aplikacije, meningitis i trauma optičkog nerva.

Perkutana radiofrekventna (RF) ablacija Gaserovog gangliona podrazumeva kompleksno manevrisanje iglom pod kontrolom fluoroskopije radi selektivne destrukcije zahvaćenih grana TN. Kroz iglu se uvodi elektroda, potom i termokautor, a zatim se vrši destrukcija nervnih elemenata. RF ablacija ima znatno manju stopu uspeha u odnosu na MVD, ali je zbog manje invazivnosti i manje stope morbiditeta i mortaliteta prvi izbor kod starijih pacijenata sa komorbiditetima. [24] Više studija dalo je dokaze znatnog doprinosa ove metode. Vu (*Wu*) i saradnici su na 1860 pacijenata pokazali stopu od 79% neposrednog oslobađanja od bola, a 18% je prijavilo poboljšanje tegoba. [25] U Kanpolatovoj studiji neposredni efekat je zabeležen u 97,6% slučajeva, a kompletno oslobađanje tegoba tokom pet godina kod 58% pacijenata sa samo jednim tretmanom. Komplikacije RF procedure obuhvataju ugašen kornealni refleks, slabost masetera, dizestezije, keratitis i parezu kranijalnih nerava. Nešto ređe se viđaju karotiko-kavernozne fistule, meningitis, likvoreja i trigeminalna deaferacija. [26,27]

Perkutane procedure pokazuju visok stepen efektivnosti, ali uz znatno veću stopu rekurencije s vremenom u odnosu na MVD. [21]

Stereotaksički radiohirurški tretman gama nožem (GK)

Prvu terapiju TG na gama nožu sproveo je Leksel 1951. godine. [28] Od 1991. godine postoji skok u broju studija o rezultatima i bezbednosti tretmana gama nožem, ali i drugim vrstama radiohirurgije poput sajber noža ili linearnog akceleratora. [29–32]

Aktuelno, tretman gama nožem preporučuje se kod starijih, kod pacijenata sa komorbiditetima ili kod onih koji odbijaju invazivnije procedure u odsustvu neurovaskularnog konflikta ili drugih dokazanih uzroka.

Brojni radovi dokazuju efektivnost primarnog tretmana gama nožem nakon neuspeha medikamentne terapije kod klasične forme bolesti, pacijenata sa MS, megadolihobazilarnom arterijom ili tumorski izazvanom kompresijom, ali i kod relapsa tegoba nakon MVD. [33–35]

Mehanizam dejstva stereotaksičkog radiohirurškog (SRS) tretmana zasniva se na fokalnoj aksonalnoj degeneraciji trigeminalnog nerva, a neposredni efekat izazvan je destrukcijom jonskih kanala i blokadom elektrofiziološkog provođenja aferentnog impulsa. [36] Novije studije nagoveštavaju postojanje i odloženog efekta zračenja, s obzirom da je definisana populacija „kasnih respondera". [37] Latentni period do nastupanja redukcije bola obično traje 15–78 dana, a maksimalni opservirani period do početka dejstva iznosi šest meseci. [38]) Tuleaška (*Tuleasca*) i saradnici su definisali tri tipa odgovora – rani (unutar 48h od tretmana), intermedijarni (3–30 dana) i kasni (>30 dana). Ovi autori i naknadne studije primećuju povezanost hipoestezije sa kasnim odgovorom, kao i udruženost ranog odgovora i veće stope relapsa, što je dovelo do hipotetisanja o različitim mehanizmima radiohirurškog tretmana. [33]

Generalno, studije sa velikim brojem pacijenata navode smanjenje bola kod 70–98% pacijenata zavisno od autora. Nakon godinu dana od tretmana, efekat se održava kod 69–85% slučajeva. Druge godine, ovaj procenat iznosi 59%, progresivno se smanjujući sa dužim periodom praćenja, tako da nakon pet godina samo 38–52% pacijenata nema bol, a 30–45,3% nakon jedne decenije. [9,37,39] Zavisno od studije, prosečan period koji pacijenti provode bez bola iznosi 7–58 meseci. [37,39]

Najčešća komplikacija GK procedure predstavlja facijalna hipestezija, koju razvija 2,7–55% pacijenata, a slično postojanju latentnog perioda potrebnog za smanjenje bola, ova komplikacija razvija se od 3–36 meseci nakon tretmana. [38] Druga neželjena dejstva viđaju se u znatno manjem procentu pacijenata – dizestezije kod 0–16%, parestezije u 0–13%, deaferentni bol 0–3,3%, sindrom suvog oka 0–22,4% i keratitis kod 0–7% pacijenata. [40] Izuzetno retko, komplikacije mogu nastati oštećenjem vaskularnih elemenata.

Literatura nudi jasne dokaze o povezanosti stope komplikacija sa izabranom metom zračenja, dužini segmenta nerva koji je tretiran i isporučene doze. [30,41] Stoga je u retretmanu pre-

poručljivo smanjivanje dostavljene doze i promena mesta isporučivanja. [42]

Lekselovi počeci upotrebe gama noža u lečenju trigeminalne neuralgije zasnivali su se na iradijaciji Gaserovog gangliona. [28] Sa Lindkvistovim (*Lindquist*) radom iz 1991. pažnja se preusmerava na mesto izlaska nerva iz stabla (REZ) – mesto spoja periferne mijelinizacije Švanovim ćelijama i centralne mijelinizacije oligodendrocitima. [29] Rand i saradnici prvi su ciljali deo nerva iza Gaserovog gangliona, ali ispred REZ. [30] Lekselova meta je napuštena, a dva legitimna targeta iradijacije predstavljaju REZ i retrogaserijalna zona. (Slika 2) Mada je jasno da ciljanje REZ podrazumeva i veću dozu zračenja isporučenu moždanom stablu, uz nešto viši stepen komplikacija, pitanje idealne mete, lokacije i broja izocentara i doze ostaje kontroverzno.

Aktuelne preporuke savetuju korišćenje doze između 80 i 90Gy, uz stabilne dokaze da veće doze dovode do boljeg efekta. [43] Istovremeno, dokazano je da veća doza dostavljena moždanom stablu dovodi do veće šanse za razvoj trigeminalne neuropatije. [11] Rezultati centara koji koriste više izocentara nisu pokazali jasnu prednost. [44–46]

Tipična prezentacija simptoma, starija dob, neurovaskularni konflikt jasno prezentovan na MRI i negativna anamneza o prethodnom hirurškom tretmanu identifikovani su kao pozitivni prediktivni faktori uspeha SRS tretmana. Komplikacije u vezi sa senzorijumom su znatno niže nakon tretmana na gama nožu u odnosu na perkutane procedure. [47]

Retretman gama nožem

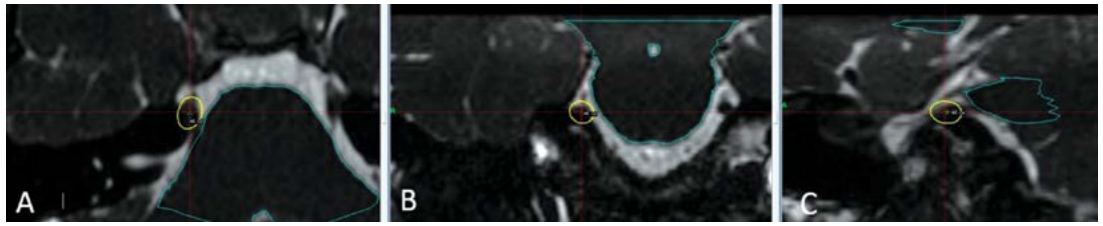
Ponavljani tretman gama nožem kod pacijenata koji pokazuju rekurenciju simptoma nisu novost, a odgovor nakon ponovljene procedure komparabilan je inicijalnom tretmanu, i daje rezultate kod 78–85% pacijenata. (41, 42) Kod ponavljanih SRS tretmana, zavisno od autora, 11–69% pacijenata razvija nove senzorne simptome. Naprotiv, povezanost prethodnih MVD ili ablativnih procedura sa novim komplikacijama nakon radiohirurškog lečenja do sada nije dokazana. (48, 49)

Nakon relapsa TN, karakteristike pacijenata ključne za izbor tretmana uglavnom ostaju nepromenjene. Kod dokazanih neurovaskularnih konflikata, MVD ostaje prvi izbor, ali kod pacijenata koji nisu kandidati za hirurško lečenje mnogo manja stopa komplikacija nameće ponovni tretman gama nožem kao logičan izbor. [11] Retretman odlikuje visoka stopa trigeminalne disfunkcije (do 42%). U najvećem broju institucija, doza je u ponovljenom tretmanu smanjena za prosečno 10Gy, uz postavljanje targeta proksimalnije ili distalno radi izbegavanja preklapanja izocentara. [11] (Slika 3) Dobar odgovor na prvi tretman i hipestezija lica identifikovani su kao prediktivni faktori dobrog odgovora na retretman. Oko 39% pacijenata kod kojih inicijalna stereotaksička procedura nije dala rezultate mogu odgovoriti na ponovljeno lečenje. [11]
Novija metaanaliza nije pronašla prednost MVD nad ponovljenim GK nakon ponovne pojave tegoba. [50] Dok pojedini autori zaključuju da ponavljani SRS tretman predstavlja predispoziciju za intraoperativnu povredu u slučaju prelaska na hirurško lečenje, druge studije zaključuju da je MVD bezbedna procedura sa dobrim odgovorom nakon SRS. [51,52]

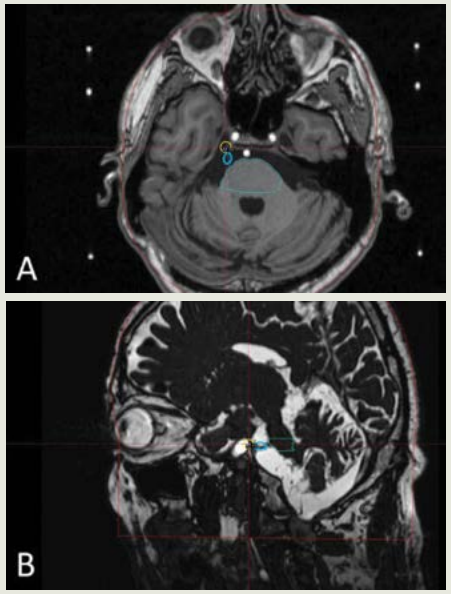
Studije pokazuju da je veća kumulativna doza značajno povezana sa novim senzitivnim ispadima. Doze veće od 44 do 108,5Gy na lateralnu ivicu ponsa ili doze veće od 115 do 130Gy na target, kao i veći tretirani segment nerva, pokazali su značajnu povezanost sa hipestezijom lica. [45]

Literatura nudi oskudne podatke o trećem tretmanu gama nožem, te se ne mogu generisati opšteprihvaćene smernice, iako nekoliko prikaza slučajeva i serija slučajeva sa malim brojem pacijenata govori u prilog ove procedure kod pacijenata koji nisu kandidati za MVD, ali uz veću šansu za razvoj trigeminalne disfunkcije. [53] MVD ostaje suverena procedura u obezbeđivanju brzog prestanka bola, bez latentnog perioda koji odlikuje SRS, uz znatno manji stepen povratka simptoma. [54]
Nadu za poboljšanje tretmana, kao i detektovanje pacijenata sa većim šansama za uspeh tretmana gama nožem, nude nove napredne traktografske MRI sekvence. [11]

Slika 2 – Preproceduralni plan stereotaksičkog radiohirurškog tretmana – tretiranje REZ desnog trigeminalnog nerva u aksijalnoj (A), koronarnoj (B) i sagitalnoj projekciji (C)



Slika 3 – Ponovni tretman gama nožem i postavljanje izocentra retrogaserijalno, ispred prethodno tretiranog REZ segmenta u aksijalnoj (A) i sagitalnoj projekciji (B)



Trigeminalna neuralgija kod pacijenata sa multiplom sklerozom

Učestalost TN je 20 puta veća u populaciji pacijenata koji boluju od multiple skleroze. [55] Nastanak bolnih stimulusa kod ovih pacijenata vezuje se za postojanje plakova MS u trigeminalnom traktusu, jedru ili samom nervu u regiji REZ. [33] Ovi pacijenti imaju znatno agresivniji tok bolesti, sa znatno većim procentom konkomitantnog facijalnog bola – i do u 30%. Bilateralna prezentacija je takođe česta, kao i senzitivni ispad u jednoj ili više grana trigeminusa. U ovoj populaciji bolest se manifestuje skoro deceniju ranije (48 naspram 57 godina). [33,56] Odlika pacijenata sa MS je i znatno veća stopa intolerancije na lekove, kao i neželjenih efekata medikamentnog tretmana. [57]

Metaanaliza pacijenata sa MS tretiranih gama nožem (primarni interventni tretman i nakon neuspeha drugih interventnih procedura) pokazala je da 83% pacijenata pokazuje rani odgovor, dok je na kraju intervala praćenja od prosečno 44 meseca pozitivan ishod (definisano kao BNI skor I-IIIb) imalo 47% pacijenata.

Montano i saradnici nisu pronašli značajnu razliku u kratkoročnom odgovoru pacijenata sa MS nakon GK, MVD ili perkutanih procedura. [58]

Kod pacijenata sa klasičnom formom bolesti, duži period od pojave bola do tretmana GK prepoznat je kao negativan prediktivni faktor. U formi udruženoj sa MS, nije jasno da li postoji ova konekcija (s obzirom da bolest počinje ranije) ili se rezultat može objasniti progresivnim karakterom neurodegenerativne bolesti. Bilateralna prezentacija bola takođe je znatno teža za lečenje. Iradijacija zahvaćenog segmenta nerva može ubrzati proces demijelinizacije, a takođe se pretpostavlja da kod ovih pacijenata postoje izmenjeni nociceptivni putevi, što može objasniti izostanak ili slabljenje terapijskog odgovora kod ove populacije. [58]

Mali procenat komplikacija kvalifikuje GK za primarnu interventnu proceduru kod bolesnika sa multiplom sklerozom.

Kao i u klasičnoj formi bolesti, postoje samo grube smernice o izboru tretmana. Potrebno je imati na umu progresivnu prirodu MS i verovatnu potrebu za ponovnim tretmanom, te se savetuje planiranje lečenja u više etapa, uz razmatranje svih dostupnih terapijskih opcija. [56]

Zaključci i preporuke

Prvu liniju terapije u lečenju TN predstavljaju medikamenti.

Brojne studije sprovedene su sa ciljem evaluacije različitih vidova lečenja, ali su u najvećem procentu deskriptivnog karaktera ili nedovoljno precizne terminologije i rezultata da bi se sa sigurnošću doneli zaključci o prednosti pojedinih procedura. Ostaje nerešeno pitanje pravog termina započinjanja interventnog tretmana. Dok pojedini autori savetuju rano upućivanje na neku od dostupnih procedura, pojedini zagovaraju isprobavanje najmanje dva različita leka u monoterapiji i kombinaciji pre upućivanja pacijenata neurohirurgu ili radijacionom onkologu.

MVD predstavlja metodu izbora kod pacijenata sa klasičnom TN. Studije ukazuju da je ovo procedura koja obezbeđuje najduži period bez bola nakon intervencije.

Kontroverze postoje oko idiopatske TN (bez konflikta dokazanog na MR), gde se ne može jasno dati prednost MVD ili nekom od neuroablativnih tretmana, uključujući SRS, ali aktuelne preporuke kod ovih pacijenata savetuju manje invazivne procedure.

Terapija na gama nožu preporučuje se kao primarna intervencija kod pacijenata sa klasičnom trigeminalnom neuralgijom koji nisu kandidati za MVD, kao opcija kod idiopatske TN i neuralgije u sklopu MS, kao palijativna procedura i kod neuspeha drugih vrsta tretmana.

Najveću prednost GK u terapiji TN predstavlja minimalna invazivnost, uz komparabilnu jačinu efekta u odnosu na druge metode. Glavni nedostatak predstavlja latentni period potreban za započinjanje efekta i visoka stopa relapsa tegoba s vremenom proteklim od tretmana.

Literatura

1. *Radoš I. TREATMENT OPTIONS FOR TRIGEMINAL NEURALGIA. Acta Clin Croat. 2022;61(Suppl 2):96–102.*
2. *Park SH, Chang JW. Gamma Knife Radiosurgery on the Trigeminal Root Entry Zone for Idiopathic Trigeminal Neuralgia: Results and a Review of the Literature. Yonsei Med J. 2020;61(2):111–9.*
3. *Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, et al. Repeat Gamma Knife surgery for recurrent trigeminal neuralgia: long-term outcomes and systematic review. J Neurosurg. 2014;121 Suppl:210–21.*
4. *McMillan R. Trigeminal Neuralgia - A Debilitating Facial Pain. Rev Pain. 2011;5(1):26–34.*
5. *Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(7):1019–24.*
6. *Kumar S, Rastogi S, Mahendra P, Bansal M, Chandra L. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review. J Med Life. 2013;6(4):383–8.*
7. *Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol. 2019;26(6):831-49.*
8. *Machado A, Ogrin M, Rosenow JM, Henderson JM. A 12-month prospective study of gasserian ganglion stimulation for trigeminal neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg. 2007;85(5):216–24.*
9. *Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology. 2008;71(15):1183–90.*
10. *Lemos L, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. Clin J Pain. 2008;24(1):64–75.*
11. *Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia. F1000Res. 2019;8.*
12. *Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD005451.*
13. *Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin. J Neurosci. 2009;29(13):4076–88.*
14. *Yang RH, Wang WT, Chen JY, Xie RG, Hu SJ. Gabapentin selectively reduces persistent sodium current in injured type-A dorsal root ganglion neurons. Pain. 2009;143(1-2):48–55.*
15. *De Stefano G, Di Pietro G, Truini A, Cruccu G, Di Stefano G. Considerations When Using Gabapentinoids to Treat Trigeminal Neuralgia: A Review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2023;19:2007–12.*
16. *Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med. 1996;334(17):1077–83.*
17. *Burchiel KJ, Clarke H, Haglund M, Loeser JD. Long-term efficacy of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. J Neurosurg. 1988;69(1):35–8.*
18. *Herta J, Schmied T, Loidl TB, Wang WT, Marik W, Winter F, et al. Microvascular decompression in trigeminal neuralgia: predictors of pain relief, complication avoidance, and lessons learned. Acta Neurochir (Wien). 2021;163(12):3321–36.*
19. *Wu A, Doshi T, Hung A, Garzon-Muvdi T, Bender MT, Bettegowda C, et al. Immediate and Long-Term Outcomes of Microvascular Decompression for Mixed Trigeminal Neuralgia. World Neurosurg. 2018;117:e300-e7.*
20. *Asplund P, Blomstedt P, Bergenheim AT. Percutaneous Balloon Compression vs Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy for the Primary Treatment of Trigeminal Neuralgia. Neurosurgery. 2016;78(3):421–8; discussion 8.*
21. *Parmar M, Sharma N, Modgill V, Naidu P. Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. J Maxillofac Oral Surg. 2013;12(4):400–9.*
22. *Park SS, Lee MK, Kim JW, Jung JY, Kim IS, Ghang CG. Percutaneous balloon compression of trigeminal ganglion for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia : experience in 50 patients. J Korean Neurosurg Soc. 2008;43(4):186–9.*
23. *Xu-Hui W, Chun Z, Guang-Jian S, Min-Hui X, Guang-Xin C, Yong-Wen Z, et al. Long-term outcomes of percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in 3370 patients with trigeminal neuralgia. Turk Neurosurg. 2011;21(1):48–52.*
24. *Wu CY, Meng FG, Xu SJ, Liu YG, Wang HW. Selective percutaneous radiofrequency thermocoagulation in the treatment of trigeminal neuralgia: report on 1860 cases. Chin Med J (Engl). 2004;117(3):467–70.*
25. *Chen X, Chen W, Ma A, Wu X, Zheng J, Yu X, et al. Frameless stereotactic aspiration and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. Br J Neurosurg. 2011;25(3):369–75.*
26. *Ding Y, Li H, Hong T, Zhu Y, Yao P, Zhou G. Combination of Pulsed Radiofrequency with Continuous Radiofrequency Thermocoagulation at Low Temperature Improves Efficacy and Safety in V2/V3 Primary Trigeminal Neuralgia. Pain Physician. 2018;21(5):E545–E53.*
27. *Elawamy A, Abdalla EEM, Shehata GA. Effects of Pulsed Versus Conventional Versus Combined Radiofrequency for the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Prospective Study. Pain Physician. 2017;20(6):E873–E81.*
28. *Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand. 1951;102(4):316–9.*
29. *Lindquist C, Kihlström L, Hellstrand E. Functional neurosurgery--a future for the gamma knife? Stereotact Funct Neurosurg. 1991;57(1-2):72–81.*
30. *Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg. 2010;112(4):758–65.*
31. *Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, et al. Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. J Neurosurg. 2016;124(4):1079–87.*
32. *Romanelli P, Heit G, Chang SD, Martin D, Pham C, Adler J. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg. 2003;81(1-4):105–9.*
33. *Barzaghi LR, Albano L, Scudieri C, Gigliotti CR, Del Vecchio A, Mortini P. Factors affecting long-lasting pain relief after Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a single institutional analysis and literature review. Neurosurg Rev. 2021;44(5):2797–808.*
34. *Massager N, Murata N, Tamura M, Devriendt D, Levivier M, Régis J. Influence of nerve radiation dose in the incidence of trigeminal dysfunction after trigeminal neuralgia radiosurgery. Neurosurgery. 2007;60(4):681-7; discussion 7–8.*
35. *Martínez Moreno NE, Gutiérrez-Sárraga J, Rey-Portolés G, Jiménez-Huete A, Martínez Álvarez R. Long-Term Outcomes in the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery: A Retrospective Study in Patients With Minimum 2-Year Follow-up. Neurosurgery. 2016;79(6):879–88.*
36. *Szeifert GT, Salmon I, Lorenzoni J, Massager N, Levivier M. Pathological findings following trigeminal neuralgia radiosurgery. Prog Neurol Surg. 2007;20:244–8.*
37. *Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, Pirris S, Kondziolka D, Lunsford LD. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg. 2001;94(1):14–20.*
38. *Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. J Neurosurg. 2018;130(3):733-57.*
39. *Urgosik D, Liscak R, Novotny J, Vymazal J, Vladyka V. Treatment of essential trigeminal neuralgia with gamma knife surgery. J Neurosurg. 2005;102 Suppl:29–33.*
40. *Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, et al. Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. Neurosurgery. 2012;70(3):566-72; discussion 72–3.*
41. *Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg. 2002;97(2):347–53.*
42. *Hasegawa T, Kondziolka D, Spiro R, Flickinger JC, Lunsford LD. Repeat radiosurgery for refractory trigeminal neuralgia. Neurosurgery. 2002;50(3):494-500; discussion -2.*
43. *Shrivastava A, Mohammed N, Hung YC, Xu Z, Schlesinger D, Heinrichs T, et al. Impact of Integral Dose on the Maintenance of Pain Relief in Patients with Idiopathic Trigeminal Neuralgia Treated with Upfront Gamma Knife Radiosurgery. World Neurosurg. 2019;129:e375-e80.*
44. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629–808.*
45. *Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. Brain. 2015;138(Pt 2):311–9.*
46. *Cheshire WP. Can MRI distinguish injurious from innocuous trigeminal neurovascular contact? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(11):1470–1.*
47. *Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. Cephalalgia. 2008;28(2):174–81.*
48. *Zhao H, Shen Y, Yao D, Xiong N, Abdelmaksoud A, Wang H. Outcomes of Two-Isocenter Gamma Knife Radiosurgery for Patients with Typical Trigeminal Neuralgia: Pain Response and Quality of Life. World Neurosurg. 2018;109:e531-e8.*
49. *Taich ZJ, Goetsch SJ, Monaco E, Carter BS, Ott K, Alksne JF, et al. Stereotactic Radiosurgery Treatment of Trigeminal Neuralgia: Clinical Outcomes and Prognostic Factors. World Neurosurg. 2016;90:604-12.e11.*
50. *Patra DP, Savardekar AR, Dossani RH, Narayan V, Mohammed N, Nanda A. Repeat Gamma Knife radiosurgery versus microvascular decompression following failure of GKRS in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2018:1–10.*
51. *Sekula RF, Frederickson AM, Jannetta PJ, Bhatia S, Quigley MR. Microvascular decompression after failed Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a safe and effective rescue therapy? J Neurosurg. 2010;113(1):45–52.*
52. *Omar NB, Amburgy JW, Self DM, Christen AM, Larios EA, Ditty BJ, et al. Repeat gamma knife stereotactic radiosurgery in the treatment of trigeminal neuralgia: A single-center experience and focused review of the literature. J Clin Neurosci. 2019;70:102–7.*
53. *Zakrzewska JM, Jassim S, Bulman SJ. A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. Pain. 1999;79(1):51–8.*
54. *Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. Neurology. 2000;54(12):2245–51.*
55. *Lee JY, Sandhu S, Miller D, Solberg T, Dorsey JF, Alonso-Basanta M. Higher dose rate Gamma Knife radiosurgery may provide earlier and longer-lasting pain relief for patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg. 2015;123(4):961–8.*
56. *Spina A, Nocera G, Boari N, Iannaccone S, Mortini P. Efficacy of Gamma Knife radiosurgery in the management of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2021;44(6):3069–77.*
57. *Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. Clinical article. J Neurosurg. 2009;111(2):351–8.*
58. *Li M, Yan J, Li S, Wang T, Zhan W, Wen H, et al. Reduced volume of gray matter in patients with trigeminal neuralgia. Brain Imaging Behav. 2017;11(2):486–92.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***Evropskog kursa o atipičnim parkinsonizmima***

Sa zadovoljstvom vas obaveštavamo da je 17. i 18. novembra 2023. godine Beograd bio domaćin kursa na temu atipičnih parkinsonizama evropske sekcije Internacionalne organizacije za Parkinsonovu bolest i nevoljne pokrete (*Movement Disorder Society*). U organizaciji skupa učestvovali su, osim već spomenute organizacije, Klinika za neurologiju UKCS, Društvo neurologa Srbije, Srpska akademija nauka i umetnosti (SANU) i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Predavači skupa su bili naši profesori sa Klinike za neurologiju, kao i brojni profesori iz Austrije, Francuske, Italije, Nemačke i Velike Britanije.

Prvog dana predavanja su održana u Svečanoj sali SANU, a započeta su uvodom u oblast atipičnih parkinsonizama. U daljem toku predavači su objasnili tri klasična oblika bolesti atipičnih parkinsonizama, progresivnu supranuklearnu paralizu, kortikobazalni sindrom i multiplu sistemsku atrofiju. Nakon toga predavanja su bila posvećena kliničkim i dijagnostičkim izazovima kod ovih poremećaja koji su, pored parkinsonizma, obuhvatili i dodatne neurološke znake kao što su okulomotorni i cerebelarni poremećaji, uz značaj kognitivnog i bihejvioralnog pregleda bolesnika. U poslednjoj sesiji prvog dana učesnici su imali priliku da čuju o biomarkerima, aktuelnoj temi u kliničkom i naučnom svetu.

Drugi dan je započet na Klinici za neurologiju, gde su učesnici imali priliku da u manjim grupama zajedno sa predavačima neurološki pregledaju pacijente sa različitim bolestima koje mogu da se klinički prezentuju kao parkinsonizam, i zaključe o kom uzroku se radi. Druga polovina kursa održana je u Svečanoj sali Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a započela je predavanjem o „atipičnim" atipičnim parkinsonizmima. Predavanje je bilo praćeno kliničkim panelom koga su činili predavači skupa, i u okviru njega su diskutovali o interesantnim kliničkim slučajevima koji su bili prikazani. Simpozijum je završen predavanjima koja su se odnosila na postojeću simptomatsku terapiju, kao i na aktuelne kliničke studije u ovim bolestima koje potencijalno predstavljaju budućnost u lečenju, sa ciljem da se tok bolesti modifikuje.

Za uspešno organizovan internacionalni skup, koji je obuhvatio opsežan teorijski, ali i interesantan i vrlo ilustrativan praktični deo, posebne zasluge pripadaju akademiku prof. dr Vladimiru Kostiću i kl. asist. dr Ivi Stanković kao direktorima kursa, kao i celom Organizacionom odboru.

Andona Milovanović
Klinika za neurologiju UKCS

REVIJALNI RAD

Nova klasifikacija epilepsija i epileptičnih sindroma

Autor: *Vladimir Galić[1,2], Ksenija Gebauer Bukurov[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Sažetak
U poslednjih nekoliko decenija evidentna je značajna ekspanzija razumevanja etiologije i patofiziologije epilepsije, jedne od najčešćih neuroloških bolesti, zahvaljujući napretku neuroradioloških dijagnostičkih metoda i molekularno-genetskog testiranja. Prilikom postavljanja ispravne dijagnoze i odabira adekvatnog terapijskog pristupa važno je poznavati semiologiju epileptičnog napada, kao i klasifikaciju epilepsije, odnosno epileptičnog sindroma. Internacionalna liga protiv epilepsije je 2017. godine izdala najnoviju, revidiranu klasifikaciju i terminologiju, a u skladu sa novim shvatanjima epilepsije, koja se bazira na tri nivoa. Prvi nivo počinje klasifikacijom tipa epileptičnog napada, koji mogu biti fokalnog, generalizovanog ili nepoznatog početka. Potom u drugom nivou sledi klasifikacija tipa epilepsije koja uključuje fokalnu, generalizovanu, kombinovanu fokalnu i generalizovanu i neklasifikovanu epilepsiju. Treći nivo podrazumeva klasifikaciju u pojedine epileptične sindrome koji predstavljaju skup kliničkih karakteristika i specifičnih EEG zapisa, a prezentuju se u zavisnosti od uzrasta, komorbiditeta, intelektualne i psihičke disfunkcije, neuroradioloških studija i pozitivne porodične anamneze. Osim toga, novom klasifikacijom se naglašava značaj utvrđivanja etiologije i postojanja eventualnih komorbiditeta u svim navedenim koracima zbog velikog uticaja na rano prepoznavanje bolesti, postavljanje odgovarajuće dijagnoze, adekvatan terapijski pristup i prognozu. Osmišljena tako da odrazi savremeno razumevanje neurobiologije napada i epileptičnih bolesti, očekuje se da će aktuelna klasifikacija biti korisna pre svega obolelim od epilepsije, ali i lekarima epileptolozima, doprinoseći poboljšanoj dijagnozi, razumevanju etiologije i ciljanim terapijskim opcijama.

Ključne reči: epileptični napadi, epilepsija, epileptični sindromi, dijagnoza, klasifikacija

Uvod
Za postavljanje pravilne dijagnoze i određivanja optimalne terapije veoma je važno poznavanje kliničke semiologije epileptičnih napada kao i klasifikacije epilepsija, odnosno epileptičnih sindroma. Kontinuirani napori da se unapredi klasifikacija epilepsija preduzimaju se od strane Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) gotovo od njenog osnivanja početkom prošlog veka, sa posebnim osvrtom na period 1960-ih godina kada je Anri Gasto (*Henri Gastaut*) uspostavio nove koncepte klasifikacije. [1–3] U narednim decenijama dolazi do ekspanzije znanja u ovoj oblasti i posledično do prekretnice 1985. godine, kada je ILAE publikovala „Klasifikaciju epilepsija i epileptičnih sindroma" [4], a zatim i revidiranu verziju 1989. godine [5] koja je imala snažan uticaj širom sveta na lečenje obolelih i dalja istraživanja na ovom polju.

Nova ILAE klasifikacija iz 2017. godine je omogućila široko korišćenje univerzalnog, zajedničkog jezika koji pacijentima omogućava razumevanje i prepoznavanje ove bolesti i olakšava komunikaciju između pacijenata, njihovih porodica i zdravstvenih radnika. Naglašen je značaj uključivanja podataka dobijenih iz anamneze i različitih dijagnostičkih metoda prilikom postavljanja dijagnoze, što omogućava adekvatan izbor terapije i davanja prognoze toka bolesti. Na kraju, ovom klasifikacijom istraživačima je omogućeno standardizovano ispitivanje prezentacija napada i epilepsije, etiologije i efikasnosti lekova ili hirurških tretmana između različitih populacija i studija, čime se na kraju dolazi do boljeg razumevanja ove bolesti.

Istorijski pregled
Klasifikacija napada i epilepsije značajno je evoluirala tokom prethodnih decenija. Pre prve moderne klasifikacije napada koju je predstavio Gasto 1969. godine [3,6], vrste napada i epilepsije generalno nisu bile jasno prepoznate. Iako je prvobitno naišao na otpor, ovaj sistem je stekao međunarodno priznanje posle 1970. godine i široko se koristio. Zahvaljujući napretku medicinske tehnologije, naročito uvođenjem video snimanja sa istovremenim EEG zapisom, 1981. godine ILAE je publikovala standarde za klasifikaciju napada [7], a zatim i predlog klasifikacije epilepsije 1985. godine [4], koji je potom revidiran 1989. godine [5] kada je bio uveden i koncept epileptičnih sindroma.

Sistem klasifikacije napada ILAE iz 1981. godine je predstavio dihotomnu podelu napada na parcijalne i generalizovane. Parcijalni napadi su bili definisani kao epileptični napadi u kojem „prve kliničke i EEG promene ukazuju na početnu aktivaciju sistema neurona ograničenog na deo jedne moždane hemisfere". [7] Dalje, parcijalni napadi su bili podeljeni prema stanju svesti u momentu napada: jednostavni parcijalni napadi su bili bez poremećaja svesti, dok su kompleksni parcijalni napadi bili povezani sa poremećajem stanja svesti, dok je treći tip parcijalnih napada podrazumevao progresiju u sekundarno-generalizovani konvulzivni napad. Sa druge strane, generalizovani napad je bio definisan kao događaj u kojem „prve kliničke promene ukazuju na početno zahvatanje obe moždane hemisfere" i bilo je identifikovano šest tipova generalizovanih napada: apsansni, mioklonični, klonični, tonični, tonično-klonični i atonični. [7]

Klasifikacija iz 1985. godine bila je takođe dihotomna i delila je epilepsije na idiopatske i simptomatske. Idiopatske epilepsije i sindromi bili su opisani kao poremećaji „kojima nisu prethodili neki drugi uzroci" i koji su imali moguću naslednu predispoziciju [4], dok su se simptomatske epilepsije javljale zbog poznatog poremećaja ili lezije moždanog tkiva. Naredna revizija klasifikacije iz 1989. godine sadržala je i kriptogene

epilepsije, koje su verovatno bile simptomatske, ali bez jasno identifikovanog uzroka. [5]

Od razvoja sistema klasifikacije napada i epilepsije u prethodno navedenom periodu do danas, desile su se mnoge inovacije u neuroimidžingu, molekularnoj biologiji i genetskim analizama, te je u skladu sa tim ILAE revidirala terminologiju i podelu, što je kulminiralo objavljivanjem najnovije klasifikacije 2017. godine. U ažuriranoj definiciji iz 2005. godine se navodi da je epileptični napad „tranzitorna ili povremena pojava znakova i/ili simptoma usled abnormalne, prekomerne ili hipersinhrone neuronske aktivnosti u mozgu". [8] Kada je u pitanju epilepsija, ona se definiše hroničnom i postojanom sklonošću ka rekurentnim epileptičnim napadima koji su praćeni mnogobrojnim neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posledicama. ILAE je 2014. godine ponovo definisala epilepsiju kao bolest a ne poremećaj, kako bi istakla njen značaj i uticaj. Ranije, epilepsija je bila dijagnostikovana kada osoba ima najmanje dva spontana ili provocirana napada u razmaku od više od 24 sata. Iako nova definicija ovo uključuje, epilepsija se takođe dijagnostikuje ako osoba ima jedan spontani ili provocirani napad uz verovatnoću od najmanje 60% da će imati još jedan epileptični napad u narednih 10 godina. [9] Verovatnoća od najmanje 60% određena je za ovu definiciju jer predstavlja donju granicu intervala poverenja za osobu koja ima dva spontana napada da potom doživi još jedan napad u narednih 10 godina. [10] Pored navedenog, epilepsija se može dijagnostikovati i ako osoba doživi jedan epileptični napad koji se može svrstati u određeni epileptični sindrom. Definicija epileptičnog sindroma sadrži u sebi povezanost uzrasno specifičnih karakterističnih napada, specifičnih EEG i neuroradioloških nalaza, koji se javljaju zajedno u prepoznatljivom obrascu, dok sama klasifikacija i postavljanje dijagnoze epileptičnog sindroma nosi velike etiološke, terapijske i prognostičke implikacije. [11]

Najnovija klasifikacija iz 2017. godine je bolje organizovana, sa jasnom terminologijom novih tipova napada, što ukupno vodi ka preciznijoj dijagnozi i boljem lečenju ovih pacijenata. [12] U aktuelnoj klasifikaciji ILAE, kliničke karakteristike epilepsije kategorizovane su na tri nivoa: epileptični napadi, epilepsije i epileptični sindromi. Dodatno, akcenat je stavljen na razmatranje etiologije i komorbiditeta na svakom od navedenih nivoa. [13] Osim toga, epilepsija više nije poremećaj nego je definisana kao potencijalno izlečivo oboljenje, te se smatra da je pacijent izlečen nakon perioda od deset godina bez epileptičnih napada i/ili ako je poslednjih pet godina bez antiepileptične terapije ili ako više nije izložen riziku od epileptičnih napada jer se radi o uzrasno zavisnim samoograničavajućim epileptičnim sindromima. [14]

Nova terminologija

Nova terminologija obuhvatila je zamenu starih i uvođenje novih pojmova. Oni pojmovi koji su ranije nekorektno predstavljali simptome i znake bolesti zamenjeni su jasnijim i prikladnijim terminima, koji su navedeni u Tabeli 1.

Algoritam klasifikovanja

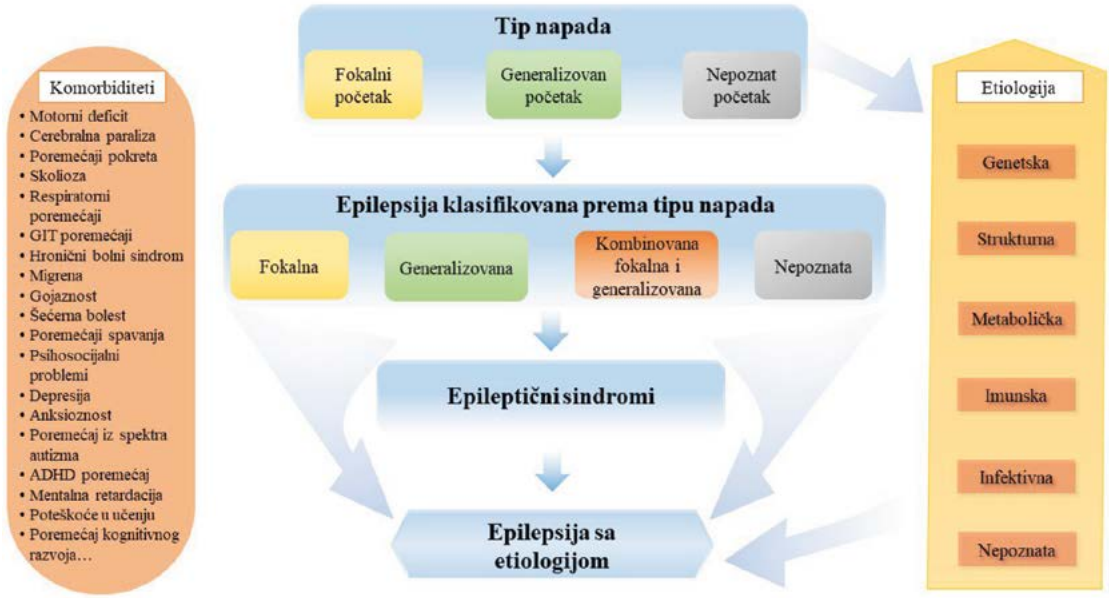
Prednosti nove klasifikacije su ogromne kako za pacijente, tako i za epileptologe. Ona sadrži više nivoa (Slika 1) u okviru kojih se razmatra nekoliko faktora, uključujući način početka napada, uzrast u kojem se napadi prvi put javljaju, obrazac napada, porodična istorija, nalazi EEG zapisa, neuroimidžinga i ostalih dodatnih dijagnostičkih metoda. [15]

Epileptični napadi su kategorizovani u pojedinačne oblike, pri čemu svaki ima specifične karakteristike, početak i kliničku prezentaciju, a mogu biti sa fokalnim, generalizovanim ili nepoznatim početkom. Pored toga, omogućena je lakša identifikacija komorbiditeta i prognoze toka bolesti u vezi sa određenom vrstom napada. [15] Kada pacijent ima napade, epileptolog prolazi kroz nekoliko ključnih koraka u postavljanju dijagnoze. Pre nego što se napad klasifikuje, mora se utvrditi da li je paroksizmalni događaj zaista epileptični napad, s obzirom na veliki broj mogućih diferencijalnih dijagnoza koje uključuju konvulzivnu sinkopu, parasomnije, poremećaje pokreta i druge neepileptične

Tabela 1 – Uporedna lista starih i novih termina

Stari termin	Novi termin
Besvesnost	Poremećena svest
Parcijalni napad	Fokalni napad
Jednostavni parcijalni napad	Fokalni napad uz očuvanu svest
Kompleksni parcijalni napad	Fokalni napad sa poremećajem stanja svesti
Diskognitivni napad	Fokalni napad sa poremećajem stanja svesti
Psihički napad	Kognitivni napad
Sekundarno generalizovani tonično-klonični napad	Fokalni napad sa propagacijom u bilateralni tonično-klonični napad
Arest (zamrzavanje, pauza, prekid)	Bihevioralni arest
Akinetični napad	Fokalni/generalizovani atonični napad
Astatični napad	Fokalni/generalizovani atonični napad
Aura	Fokalni napad uz očuvanu svest
Klonični napad	Fokalni/generalizovani klonični napad
Konvulzija	Fokalni/generalizovani motorni napad (tonično-klonični, tonični ili klonični) sa propagacijom u bilateralni tonično-klonični
Benigni napad	Samoograničeni napad

Slika 1 – Polazni okvir za klasifikovanje epilepsija



Preuzeto i adaptirano prema: *Scheffer IE. et al., 2017 [16].*

događaje. U određenim slučajevima klasifikacija prema tipu napada može biti maksimalni mogući nivo dijagnoze ukoliko ne postoji pristup EEG zapisima, video snimcima ili neuroimidžing studijama, dok je u drugim okolnostima mali broj kliničkih informacija dostupan da bi se postavila dijagnoza na višem nivou, npr. u slučaju ako je pacijent imao samo jedan napad. Naredni nivo se odnosi na tip epilepsije, gde se nalaze kategorije fokalnih i generalizovanih

epilepsija, zatim kombinovana generalizovana i fokalna epilepsija, kao i kategorija nepoznatih epilepsija. Poslednji, treći nivo, predstavlja dijagnoza epileptičnog sindroma. Većina epileptičnih sindroma su uzrasno zavisni, sa karakterističnim periodom početka epilepsije i remisije, a za neke sindrome su poznati okidači za napade kao i dnevne varijacije napada, što sve zajedno omogućava davanje prognoze bolesti. Takođe, za pojedine sindrome postoje karakteristični komorbiditeti kao što su intelektualni i psihijatrijski poremećaji, zajedno sa specifičnim nalazima na EEG i neuroradiološkim snimcima. Važno je napomenuti da bi trebalo identifikovati etiologiju i eventualne komorbiditete u svakom od navedenih koraka ovog dijagnostičkog puta.

Aktuelne smernice za klasifikovanje epileptičnih napada, epilepsija i epileptičnih sindroma

Sa izuzetkom neonatalnih napada, nova klasifikacija odnosi se na odrasle i decu i počinje pitanjem da li su početne manifestacije napada fokalne ili generalizovane. Fokalni napadi potiču iz neuronske mreže ograničene na jednu moždanu hemisferu, koja može biti diskretno lokalizovana ili šire distribuirana, dok generalizovani napadi potiču iz neke tačke u mozgu i brzo uključuju bilateralne neuronske krugove. Ako je početak nedovoljno jasan, takav napad se ne može svrstati u neku od prethodne dve kategorije.

A. Klasifikovanje vrste napada

1. Napadi sa fokalnim početkom

Fokalni napadi se klasifikuju prema nivou svesti pacijenta i prvim najuočljivijim motornim ili nemotornim karakteristikama. Motorne manifestacije uključuju automatizme, epileptične spazme, zatim atonične, klonične, hiperkinetične, mioklonične ili tonične napade. Fokalni napadi sa nemotornim početkom kao prvim dominantnim obeležjem uključuju bihevioralni arest, zatim autonomne, kognitivne, emocionalne ili senzorne napade. Poslednja odrednica koja se koristi u klasifikaciji je da li fokalni napad evoluira u bilateralni tonično-klonični napad.

2. Generalizovani napadi

Generalizovani napadi se takođe klasifikuju prema motornim ili nemotornim manifestacijama. Napadi sa motornim početkom uključuju tonično-klonične, klonične, tonične i mioklonične napade, zatim miokloničnо-tonično-klonične, miokloničnо-atonične i atonične napade, kao i epileptične spazme. Nemotorični ili apsansni napadi uključuju tipične, atipične i mioklonične napade kao i mioklonizme kapaka.

3. Napadi sa nepoznatim početkom

Napadi nepoznatog početka mogu se klasifikovati prema motornim (tonično-klonični, epileptični spazmi) ili nemotornim (bihevioralni arest) manifestacijama. Ako informacije nisu dovoljne ili ako napad ne može biti kategorizovan, tada se smatra neklasifikovanim.

B. Klasifikovanje vrste epilepsija

Naredni nivo klasifikacije je determinisanje tipa epilepsije, koji se uglavnom određuje na osnovu kliničke slike, dok karakteristična interiktalna pražnjenja ili generalizovana aktivnost na EEG zapisu pružaju podršku dijagnozi. Slično klasifikaciji napada, epilepsije se dele na generalizovane ili fokalne. Novi sistem dodatno prepoznaje dve nove kategorije: kombinovana generalizovana i fokalna epilepsija i nepoznata epilepsija. [16]

Pacijenti sa generalizovanom epilepsijom imaju jedan ili više tipova generalizovanih napada, uključujući apsansne, mioklonične, atonične, tonične ili tonično-klonične napade, dok njihovi EEG nalazi obično pokazuju generalizovanu aktivnost. Međutim, treba biti oprezan u postavljanju dijagnoze kod pacijenta sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima i normalnim EEG zapisom. U takvim slučajevima neophodno je prisustvo dodatnih dokaza za postavljanje dijagnoze generalizovane epilepsije, kao što su npr. mioklonični trzajevi ili relevantna porodična istorija.

Klinički posmatrano, pacijenti sa jednim ili više tipova fokalnih napada imaju fokalnu epilepsiju, koje mogu biti unifokalne ili multifokalne. Kod ovih pacijenata mogu se registrovati različiti tipovi napada, kao što su fokalni napadi sa očuvanom svešću, fokalni napadi sa poremećajem stanja svesti, fokalni motorni, fokalni nemotorni i fokalni napadi sa propagacijom u bilateralne tonično-klonične napade. Iako se ne registruju uvek, EEG nalazi u vidu fokalnog usporenja ili epileptiformnih pražnjenja, kao i patološki nalazi neuroimidžinga sa fokalnim promenama, podržavaju dijagnozu fokalne epilepsije.

Nova grupa kombinovanih generalizovanih i fokalnih epilepsija je formirana jer postoje pacijenti koji imaju i generalizovane i fokalne napade. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije i EEG zapisa (iktalni zapisi su korisni, ali nisu neophodni), koji može otkriti i fokalna i generalizovana epileptična pražnjenja, iako epileptiformna aktivnost nije obavezna za dijagnozu. Česti primeri u kojima se javljaju oba tipa napada su Dravet sindrom i Lenoks-Gastoov sindrom.

Kada pacijent ima epilepsiju kako je definisano od strane ILAE, ali ostaje nerazjašnjeno da li je fokalnog ili generalizovanog tipa, koristi se klasifikacija nepoznatog tipa epilepsije. Pacijenti sa ovom klasifikacijom možda nemaju dostupan EEG, koji može biti i nedeterminisan, dok ostale informacije, kao što su neuroimidžing studije i porodična anamneza takođe mogu biti nedostupne ili ne razjašnjavaju klasifikaciju epilepsije.

C. Klasifikovanje epileptičnih sindroma

I pre nego što je 1985. godine bila predložena prva klasifikacija epilepsija i epileptičnih sindroma od strane ILAE, epileptični sindromi su bili prepoznati kao skup kliničkih i elektroencefalografskih karakteristika, često podržan specifičnim etiološkim nalazima (strukturnim, genetskim, metaboličkim, imunološkim i infektivnim), poznatim okidačima i dnevnim varijacijama napada, uz specifične terapijske i prognostičke implikacije. Epileptični sindromi se često prezentuju u zavisnosti od uzrasta i različitih, specifičnih komorbiditeta, intelektualne i psihičke disfunkcije, EEG nalaza, neuroradioloških studija, porodične istorije. Sindromi se dele prema tipičnom uzrastu početka, a dodatno se karakterišu na osnovu tipa napada i epilepsije, kao i asocijacije sa razvojnom i/ili epileptičnom encefalopatijom ili progresivnim neurološkim pogoršanjem. S obzirom da je nedostajala formalno prihvaćena ILAE klasifikacija epileptičnih sindroma, taj zadatak je bio poveren ILAE radnoj grupi za određivanje nozologije i definicije, kako bi se postigla saglasnost u vezi sa tim koje pojave ispunjavaju kriterijume za epileptični sindrom. Prema novim stavovima ILAE, epileptični sindromi su podeljeni u odnosu na starosne grupe na sindrome sa početkom u neonatalnom i infantilnom periodu (do druge godine života), sindrome koji počinju u detinjstvu (od 2. do 12. godina starosti) i sindrome sa početkom u varijabilnom uzrastu. Dodatno, uključena je i četvrta grupa idiopatskih, generalizovanih epileptičnih sindroma, i za svaki sindrom su precizirani dijagnostički elektro-klinički kriterijumi praćeni nalazima neuroimidžinga i genetskog testiranja, čestim i karakterističnim komorbiditetima i prirodnim tokom bolesti. [17] U skladu sa novom klasifikacijom iz 2017. godine, sindromi se dodatno dele u svakoj starosnoj grupi na generalizovane, fokalne ili generalizovane i fokalne (na osnovu tipa napada), uz posebnu kategoriju za one sindrome sa razvojnom i/ili epileptičnom encefalopatijom i sindrome sa progresivnom neurološkom deterioracijom. [17]

1. Epileptični sindromi sa početkom u neonatalnom i infantilnom periodu

Za sindrome sa početkom u neonatalnom i infantilnom periodu, ILAE radna grupa za nozologiju i definicije uvela je okvir za klasifikovanje elektroklinički jasno determinisanih epileptičnih sindroma, a koji su primarno određeni svojom etiologijom. [18] Ova grupa uključuje sindrome za koje postoji specifična etiologija epilepsije (strukturna, metabolička, infektivna ili imunski posredovana) koja je povezana sa jasno definisanim, relativno ujednačenim i odvojenim kliničkim fenotipom kod većine pacijenata, kao i konzistentnim EEG, neuroimidžing i/ili genetskim korelatima. [17] Iako su se sindromi

definisali pretežno na osnovu elektrokliničkih karakteristika, tokom poslednje dve decenije otkrića u oblasti genetike omogućila su proučavanje kohorti slučajeva sa zajedničkom genetskom etiologijom. Postoji kompleksan odnos između etiologije i kliničkih karakteristika kod osoba sa epilepsijom, u kojem pojedini sindromi koji su se vezivali za određenu mutaciju mogu biti uzrokovani mutacijama i nekih drugih gena, ali i genetske mutacije koje su se povezivale sa određenim sindromima mogu imati i drugačiju fenotipsku prezentaciju. Bitno je napomenuti da genetske mutacije mogu imati prediktivni značaj i uticati na izbor terapije. Ovakva situacija zahteva da se prilikom određivanja plana lečenja kod svake osobe sa epilepsijom zajedno razmatraju i elektroklinički sindrom i etiologija, što je u državama sa ograničenim resursima od suštinskog značaja.

Nekoliko populacionih studija registrovalo je znatno veću incidenciju epilepsije u prvoj godini života nego kod starije dece. [19–21] Deca koja se suočavaju sa epilepsijom veoma rano u životu imaju veću učestalost kognitivnih i bihevioralnih komorbiditeta [22], veće stope farmakorezistencije [23] i smrtnosti [24], pri čemu do 50% ovih pacijenata doživljava globalno kašnjenje u razvoju dve godine nakon pojave bolesti. [25]

Sindromi u neonatalnom i infantilnom periodu se dele na samoograničavajuće epilepsije (u kojima postoji mogućnost spontane remisije), razvojne i epileptične encefalopatije (u kojima je razvojno oštećenje povezano sa epileptiformnim pražnjenjem, ali i sa osnovnom etiologijom nezavisno od epileptiformne aktivnosti) i sindrome sa specifičnom etiologijom. Etiološki specifični sindromi u ovoj grupi uzrokovani su specifičnim genetskim, strukturnim, metaboličkim, imunološkim ili infektivnim faktorima i imaju specifične elektrokliničke karakteristike, način lečenja i prognostičke implikacije. Većina sindroma iz ove podgrupe mogu se smatrati razvojnim i epileptičnim encefalopatijama u širem kontekstu (Tabela 2).

Tabela 2 – Organizacija epileptičnih sindroma sa početkom u neonatalnom i infantilnom periodu

Samoogranične epilepsije
Samoogranična (familijarna) neonatalna epilepsija
Samoogranična (familijarna) neonatalno-infantilna epilepsija
Samoogranična (familijarna) infantilna epilepsija
Genetska epilepsija sa febrilnim napadima + (GEFS+)
Mioklonična epilepsija infantilnog perioda
Sindromi sa specifičnom etiologijom
KCNQ2 razvojna i epileptična encefalopatija Piridoksin zavisna razvojna i epileptična encefalopatija (ALDH7A1)
Piridoksamin 5-fosfat deficijencija (PNPO) razvojna i epileptična encefalopatija
CDKL5 razvojna i epileptična encefalopatija
PCDH19 klasterovana epilepsija
Sindrom deficijencije glukoza transporter-1 (GLUT1-deficijencija)
Sturge-Weber-ov sindrom
Gelastični napadi sa hipotalamičnim hamartomom
Razvojne i epileptične encefalopatije
Rana infantilna razvojna i epileptična encefalopatija
Epilepsija odojčadi sa migrirajućim fokusnim napadima
Infantilni epileptični spazmi sindrom
Dravet-in sindrom

KCNQ2 – Q2 subjedinica voltažno zavisnog, transmembranskog kanala za kalijum; PNPO – piridoksamin 5-fosfat oksidaza; CDKL5 – ciklin zavisna pseudokinaza 5; PCDH19 – protokadherin 19).

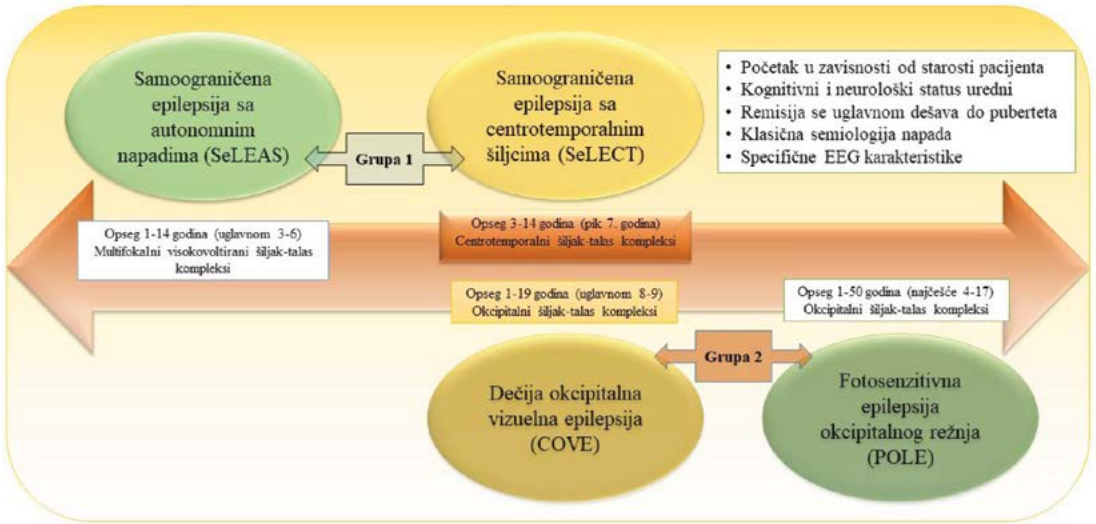
2. Epileptični sindromi sa početkom u dečijem uzrastu

Sindromi sa početkom u detinjstvu mogu se široko podeliti u tri glavne grupe: a) samoograničavajuće fokalne epilepsije; b) generalizovane epilepsije, koje se smatraju genetski uzrokovanim; c) razvojne i/ili epileptične encefalopatije, koje se često prezentuju kako fokalnim tako i generalizovanim napadima (Tabela 3). Prepoznavanje ovih sindroma u detinjstvu zahteva pažljivu analizu semiologije napada, evoluciju tokom vremena i razvojni tok deteta, kao i EEG karakteristike (osnovna aktivnost, interiktalni i iktalni obrasci), dok su u nekim slučajevima neophodne dodatne neuroimidžing i genetske studije. [26] Ponekad se sindromi u detinjstvu mogu razviti iz drugih epileptičnih sindroma ili tipova, dok se u drugim slučajevima deca sa prethodno normalnim razvojem mogu predstaviti sa teškom, akutnom encefalopatijom praćenom farmakorezistentnom epilepsijom. [27,28] Za svaki sindrom definisane su obavezne karakteristike koje moraju biti prisutne za postavljanje dijagnoze, kao i isključujuće osobine, zajedno sa upozorenjima na pojedine karakteristike koje su odsutne u velikoj većini slučajeva, ali se ponekad mogu i videti.

Fokalne epilepsije koje se javljaju u detinjstvu često su samoograničene i obično nepoznatog uzroka [29,30], od kojih su mnoge sa karakterističnom elektrokliničkom prezentacijom i spadaju u jedan od navedenih sindroma (Tabela 3). S obzirom na tipičan tok ovih epilepsija, sa pojavom i remisijom zavisnom od uzrasta pacijenta, uveden je izraz „samoograničena". [31] Kognitivna i neurološka evaluacija obično je uredna, a remisija se javlja kod gotovo svih pacijenata do puberteta. Semiologija napada i EEG karakteristike specifične su za svaki od sindroma uključenih u ovu grupu. Razlikuju se dva nivoa sindroma (Slika 2) u odnosu na dugoročnu prognozu. U prvoj podgrupi nalaze se samoograničena epilepsija sa centralno-temporalnim šiljcima i samoograničena epilepsija sa autonomnim napadima. U drugoj podgrupi uključene su dečja okcipitalna vizuelna epilepsija i fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja. U prvoj podgrupi očekuje se remisija u svim slučajevima, dok je u drugoj remisija veoma verovatna iako neki pacijenti mogu imati perzistentne napade nakon adolescencije. [26]

Kada su u pitanju generalizovane epilepsije detinjstva, praktično svi generalizovani sindromi koji počinju u ovom periodu imaju genetsku etiologiju, sa složenim obrascem nasleđivanja i često pozitivnom porodičnom anamnezom. [26] Kognicija, neurološki pregled i odgovor na lekove su promenljivi, dok su semiologija napada i EEG karakteristike specifične za svaki od sindroma uključenih u ovu grupu. Genetski generalizovane epilepsije detinjstva obuhvataju dečju apsansnu epilepsiju, epilepsiju sa miokloniјom kapaka, epilepsiju sa miokloničnim apsansima i epilepsiju sa miokloničnо-atoničnim napadima, koja se dodatno klasifikuje kao razvojna i epileptična encefalopatija jer deca obič-

Slika 2 – Samoograničene, fokalne epilepsije detinjstva



Preuzeto i adaptirano prema: *Adaptirano iz Specchio N. et al., 2022 [26].*

no pokazuju razvojni kognitivni zastoj ili regresiju.

Epileptične encefalopatije se definišu kao bolesti u kojima sama epileptična aktivnost doprinosi ozbiljnim kognitivnim i bihevioralnim oštećenjima, iznad očekivanog od same osnovne etiologije. Ove poremećaje karakterišu česta epileptična aktivnost povezana sa usporavanjem ili regresijom razvoja. U aktuelnoj ILAE klasifikaciji, dodatna terminologija je uvedena rečju „razvojni", koja označava pacijente

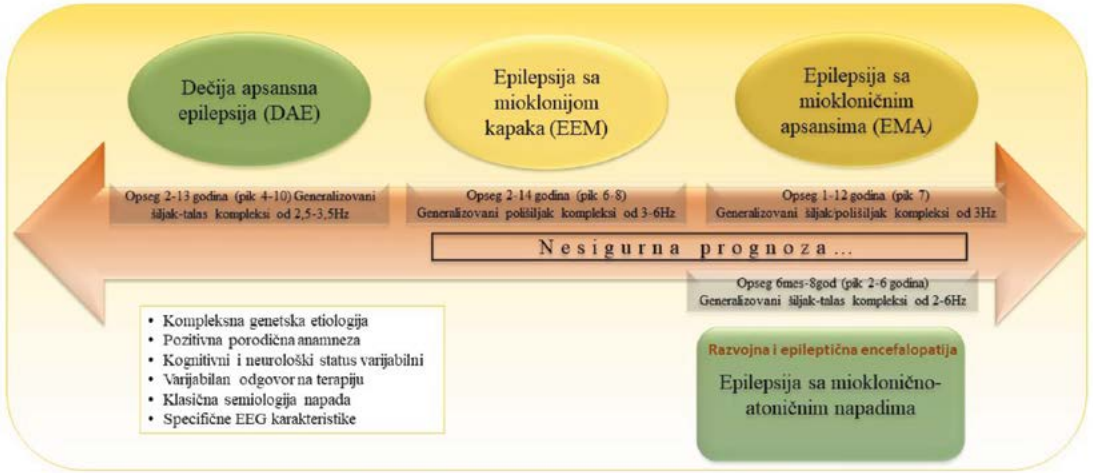
Tabela 3 – Sindromi sa početkom u dečijem uzrastu

Samoograničene fokalne epilepsije		Genetske generalizovane epilepsije		Razvojne i epileptične encefalopatije	
Epileptični sindromi sa fokalnim napadima	Prethodno poznati kao	Epileptični sindromi sa generalizovanim napadima	Prethodno poznati kao	Encefalopatije sa početkom u detinjstvu	Prethodno poznati kao
SeLECTS	Benigna dečja epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima; Rolandična epilepsija	DAE (dečja apsansna epilepsija)	Piknolepsija (*petit mal*)	EMAtS	*Doose*-ov sindrom
SeLEAS	*Panayiotopoulos*-ov sindrom; benigna okcipitalna epilepsija ranog početka	EEM (epilepsija sa mioklonijom kapaka)	*Jeavons*-ov sindrom	LGS (*Lennox-Gastaut*-ov sindrom)	LGS
COVE	Benigna okcipitalna epilepsija kasnog početka; *Gastaut*-ova okcipitalna epilepsija	EMA (epilepsija sa miokloničnim apsansima)	*Bureau* i *Tassinari*-ev sindrom	DEE-SWAS EE-SWAS *Landau-Kleffner* sindrom	Epileptična encefalopatija sa kontinuiranim šiljak-talasima tokom spavanja; atipična (benigna) parcijalna epilepsija (pseudo *Lennox*-ov sindrom)
POLE	Idiopatska fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja			FIRES HHE	AERRPS, DESC

SeLECTS – samoograničena epilepsija sa centralno-temporalnim šiljcima; SeLEAS – samoograničena epilepsija sa autonomnim napadima; COVE – dečja okcipitalna vizuelna epilepsija; POLE – fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja; EMAtS – epilepsija sa mioklonično atoničnim napadima; LGS – *Lennox-Gastaut*-ov sindrom; DEE-SWAS – razvojna epileptična encefalopatija sa aktivacijom šiljak-talasa tokom spavanja; EE-SWAS – epileptična encefalopatija sa aktivacijom šiljak-talasa tokom spavanja; FIRES – epilepsija povezana sa febrilnom infekcijom; HHE-sindrom hemikonvulzija-hemiplegija epilepsije; AERRPS – akutni encefalitis sa refraktornim i ponavljajućim parcijalnim napadima; DESC – razorna epileptička encefalopatija kod školske dece.

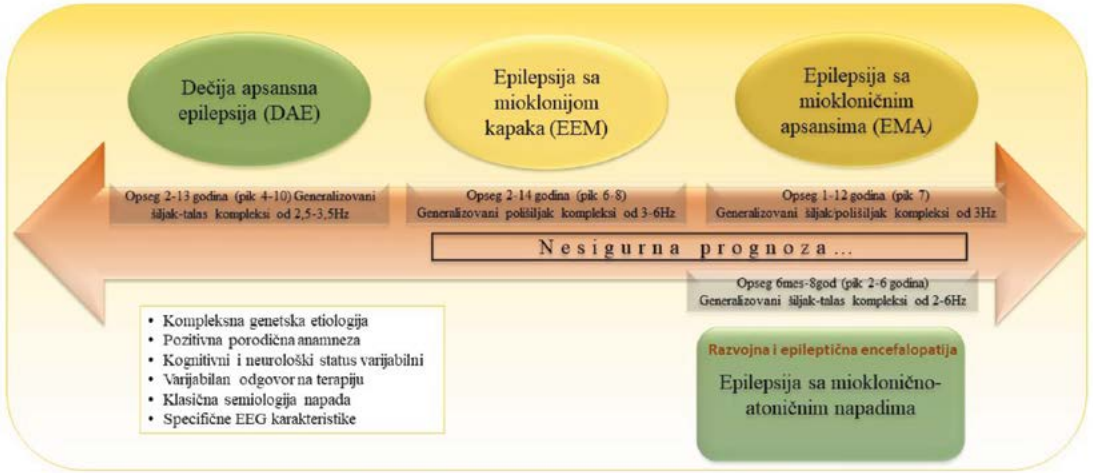
Preuzeto i adaptirano prema: *Adaptirano iz Specchio N. et al., 2022 [26].*

Slika 3 – Generalizovane epilepsije detinjstva



Preuzeto i adaptirano prema: *Adaptirano iz Specchio N. et al., 2022 [26].*

Slika 4 – Razvojne i/ili epileptične encefalopatije sa aktivacijom šiljak-talas kompleksa tokom spavanja



Preuzeto i adaptirano prema: *Adaptirano iz Specchio N. et al., 2022 [26].*

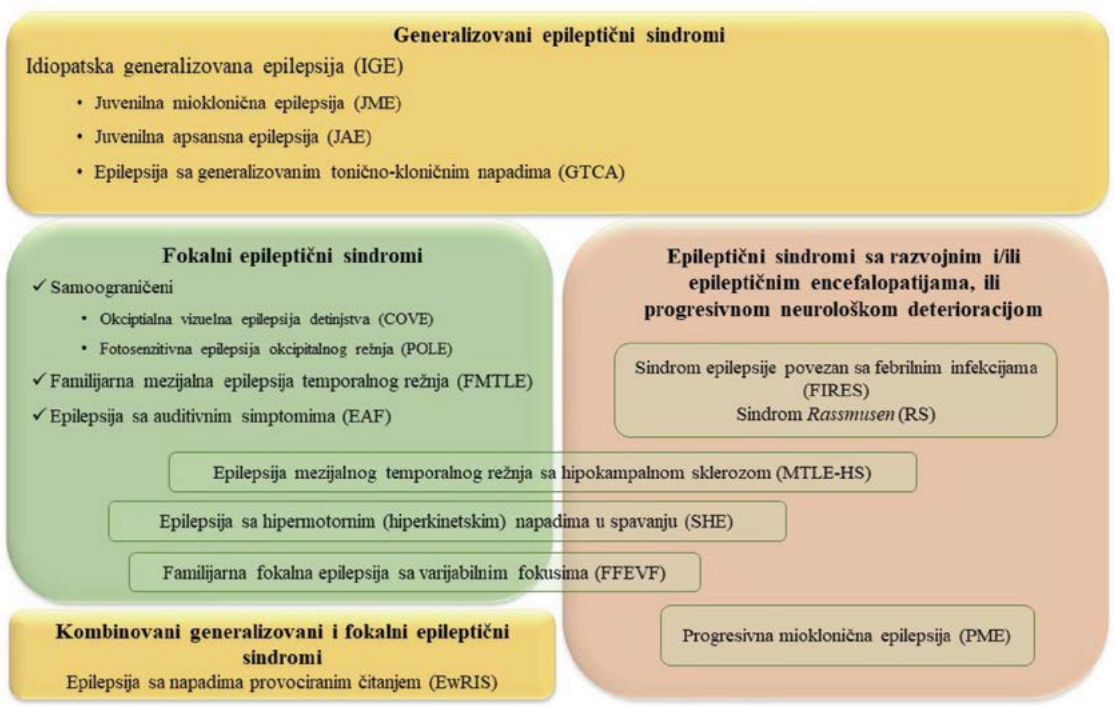
koji imaju abnormalan razvoj zbog osnovnog uzroka, uz dodatak epileptične encefalopatije. [16] Razvojna i/ili epileptična encefalopatija (DEE) i epileptična encefalopatija (EE) sa aktivacijom šiljak-talas kompleksa tokom spavanja (EE-SWAS) odnose se na spektar stanja koja su karakterisana različitim kombinacijama kognitivnih, jezičkih, bihevioralnih i motoričkih regresija povezanih sa izraženom aktivacijom šiljak-talas kompleksa tokom spavanja. Regresija se javlja unutar nekoliko nedelja od registrovanja patološkog EEG obrasca. Landau-Klefner-ov sindrom (*Landau-Kleffner syndrome*) je specifična podvrsta ove grupe u kojem regresija uglavnom utiče na mogućnost govora, koji se manifestuje funkcionalnom ablacijom elokventnih govornih zona. Specifični fokalni epileptični sindromi, kao što su samoograničavajuća epilepsija sa centralno-temporalnim šiljcima i samoograničavajuća epilepsija sa autonomnim napadima (ili druge strukturne fokalne epilepsije) mogu u retkim slučajevima evoluirati u EE-SWAS (Slika 4).

3. Epileptični sindromi sa varijabilnim početkom

Iako se mnogi epileptični sindromi obično javljaju kod novorođenčadi, odojčadi ili dece, postoje nekoliko važnih sindroma koji počinju u kasnijem uzrastu, gde se ishodi pacijenata mogu poboljšati prepoznavanjem u ranoj fazi. [32] Epileptični sindromi koji počinju u varijabilnom uzrastu grupisani su prema tipu epilepsije i tome da li su povezani sa razvojnom i/ili epileptičnom encefalopatijom ili progresivnim neurološkim pogoršanjem (Slika 5).

Epileptični sindromi koji se javljaju u različitom uzrastu široko su podeljeni u sledeće podgrupe: generalizovani epileptični sindromi sa poligenskim etiologijama (tri idiopatske generalizovane epilepsije – juvenilna mioklonična epilepsija (JME), juvenilna apsansna epilepsija (JAE) i epilepsija sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima (GTCA)), fokalni epileptični sindromi sa pretpostavljenim složenim nasleđivanjem (samoograničena okcipitalna vizuelna epilepsija detinjstva (COVE), samoograničena fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja (POLE)), fokalni epileptični sindromi sa genetskim, strukturalnim ili genetsko-strukturalnim etiologijama (epilepsija sa hipermotornim napadima u spavanju (SHE), familijarna mezijalna epilepsija temporalnog režnja (FMTLE), familijarna fokalna epilepsija sa varijabilnim fokusima (FFEVF) i epilepsija sa auditivnim simptomima (EAF)), kombinovani generalizovani i fokalni epileptični sindrom sa poligenskom etiologijom (epilepsija sa napadima provociranim čitanjem (EwRIS), epileptični sindromi sa razvojnom encefalopatijom (DE) i/ili epileptičnom encefalopatijom (EE) i epileptični sindromi sa progresivnim neurološkim pogoršanjem (progresivne mioklonične epilepsije (PME) i sindrom epilepsije povezan sa febrilnim infekcijama (FIRES)). Osim navedenih podgrupa, uključena su i dva etiološki specifična sindroma: mezijalna temporalna epilepsija sa hipokampalnom sklerozom (MTLE-HS) i Rasmusenov sindrom (RS). Treba napomenuti da se neki pacijenti sa SHE mogu uključiti u podgrupu razvojnih encefalopatija u kojoj su neurokognitivna oštećenja izazvana podležućom etiologijom epilepsije. Pacijenti sa RS ili MTLE-HS mogu imati EE, na šta ukazuje poboljšanje neurokognitivnih funkcija nakon operativnog lečenja ovakvih pacijenata. Neki pacijenti sa fokalnim epileptičnim sindromima (MTLE-HS, SHE i FFEVF) mogu imati oštećenje kognitivnih, neuroloških ili psihičkih funkcija povezano sa njihovom podležućom etiologijom ili samom epilepsijom (Tabela 4).

Slika 5 – Sindromi sa varijabilnim početkom



Preuzeto i adaptirano prema: *Riney K. et al., 2022 [32].*

Tabela 4 – Karakteristike određenih epileptičnih sindroma sa varijabilnim početkom

Sindrom	Početak	Kliničke karakteristike	Interiktalni EEG	Neuroimidžing
SHE	Druga decenija života	Kratki hiperkinetski ili asimetrični motorni napadi	Osnovna interiktalna aktivnost je uglavnom normalna; mogu se registrovati fokalna/frontalna epileptiformna pražnjenja	Normalan; fokalna kortikalna displazija ili stečena strukturna abnormalnost
FMTLE	Adolescencija ili odraslo doba	Fokalni napadi sa očuvanom svešću, *déjà vu* fenomenom i pridruženim stanjem nalik sanjanju, osećajem panike, straha, vizuelnim ili auditornim iluzijama i autonomnim manifestacijama	Osnovna interiktalna aktivnost je uglavnom normalna ili može pokazivati blago usporenje u temporalnim odvodima; može se registrovati temporalna epileptiformna aktivnost	Normalan; retko hipokampalna atrofija ili povišenje T2 signala
FFEVF	Prva ili druga decenija života	Fokalni napadi, semiologija zavisi od zahvaćene kortikalne zone	Osnovna interiktalna aktivnost je uglavnom normalna; mogu se registrovati fokalna epileptiformna pražnjenja	Normalan ili fokalna kortikalna displazija
EAF	Druga ili treća decenija života	Senzorni (auditivni) i kognitivni napadi sa receptivnom afazijom	Osnovna interiktalna aktivnost je uglavnom normalna; mogu se registrovati fokalna (uglavnom temporalna) epileptiformna pražnjenja	Uglavnom normalan, ali moguća i fokalna kortikalna displazija zadnjeg dela temporalnog režnja

SHE – hiperkinetska (hipermotorna) epilepsija povezana sa spavanjem; FMTLE – familijarna, mezijalna epilepsija temporalnog režnja; FFEVF – familijarna fokalna epilepsija sa varijabilnim fokusima; EAF – epilepsija sa auditivnim simptomima.

Preuzeto i adaptirano prema: *Riney K. et al., 2022 [32].*

Tabela 5– Karakteristike nekoliko tipova progresivne mioklonične epilepsije

PME tip	Godine početka	Progresija	Dijagnoza
ULD	7–13 godina	Spora kognitivna i motorna deterioracija	Varijacije cistatin B (*EMP1*) ekspanzije su odgovorne za 90% slučajeva
LD	6–19 godina	Rana i rapidna kognitivna, vizuelna i motorna deterioracija; fatalni ishod oko decenije nakon početka; rana karakteristika su fokalni napadi sa vizuelnim simptomima	Laforin (*EMP2A*) patogena varijanta u 70% slučajeva; malin (*EMP2B*) patogena varijanta u 27% slučajeva; bez patogenih varijanti u preostalih 3%
CLN2	2–4 godine	Zastoj u razvoju govora praćen napadima; potom kognitivna i motorna deterioracija uz gubitak vida u uzrastu 4–6 godina	CLN2/TPP1 patogena varijanta; aktivnost TPP1 enzima je redukovana; na EEG zapisu se vidi fotoparoksizmalni odgovor od 1-3Hz
CLN3	4–10 godina	Rapidno progresivni gubitak vida, atrofija optičkog nerva, retinitis pigmentosa	CLN3 patogena varijanta
NCL u odraslom dobu	11 50 godina	Spori razvoj demencije i ataksije, vizuelni deficit nije karakterističan	CLN6 patogena varijanta

TPP1 – tripeptidil-peptidaza; PME – progresivna mioklonična epilepsija; ULD – Unveriht-Lundborgova bolest (*Unverricht-Lundborg disease*); LD –bolest Lafora; CLN – ceroidna lipofuscinoza; NCL – neuroceroidna lipofuscinoza.

Preuzeto i adaptirano prema: *Riney K. et al., 2022 [32].*

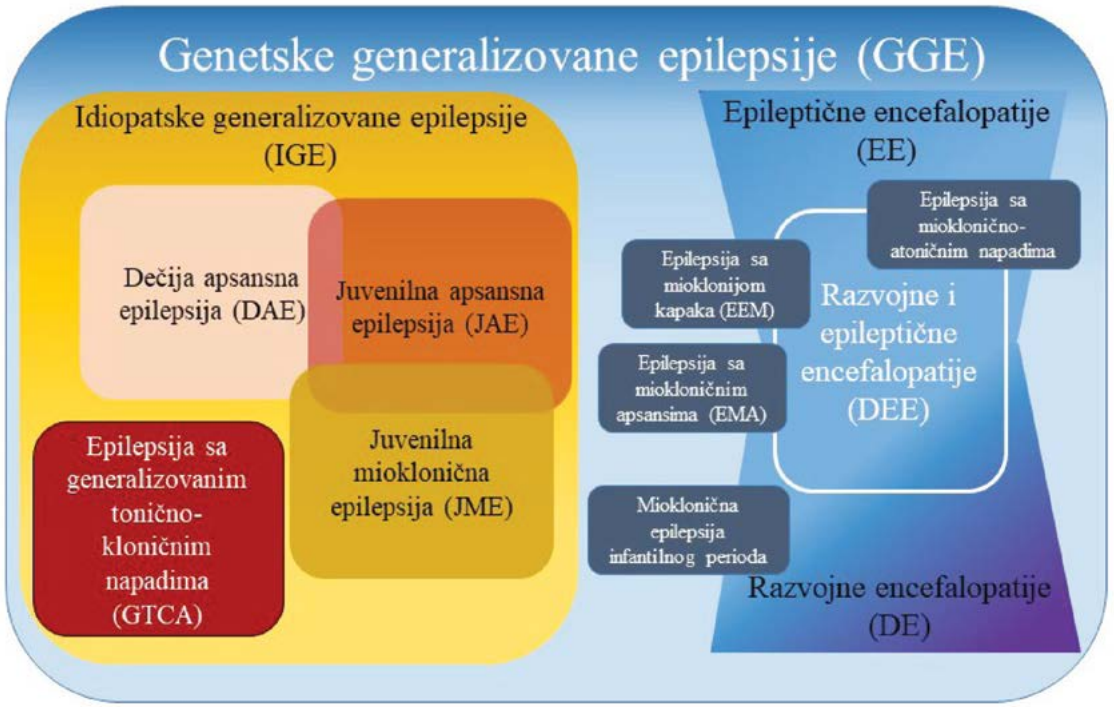
Pre nego što razviju progresivno neurološko pogoršanje, pacijenti sa PME se mogu inicijalno prezentovati sa generalizovanim epileptičnim sindromom, neodvojivim od JME (Tabela 5).

4. Sindromi idiopatske generalizovane epilepsije

U okviru generalizovanih epilepsija postoji dobro prepoznata podgrupa idiopatskih generalizovanih epilepsija (IGE), koja obuhvata četiri jasno definisana epileptična sindroma: dečja apsansna epilepsija, juvenilna apsansna epilepsija, juvenilna mioklonična epilepsija i epilepsija sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima (Slika 6). U novoj klasifikaciji genetskih generalizovanih epilepsija namera je bila da se ukloni izraz „idiopatski", budući da on definiše poremećaj „bez poznate etiologije osim moguće nasledne predispozicije", te se može smatrati nepreciznim s obzirom na sve veće prepoznavanje i otkrivanje gena u mnogim epilepsijama, uključujući one sa monogenskim (nasleđene ili de novo varijante) ili poligenskim (sa ili bez uticaja okoline) nasleđivanjem. [16,33] Na osnovu toga, predloženo je da se koristi pojam genetske generalizovane epilepsije (GGE) tamo gde postoji dovoljno dokaza za takvu klasifikaciju, dok za grupu prethodno navedena četiri epileptična sindroma se zadržava termin „idiopatski" i posledično tome klasifikacija u idiopatske generalizovane epilepsije. [16]

Idiopatske generalizovane epilepsije karakteriše kompleksno nasleđivanje sa poligenskom osnovom, sa ili bez uticaja faktora okoline, mada ovi pacijenti najčešće nemaju pozitivnu porodičnu istoriju epilepsije. Zajedničke karakteristike ova četiri sindroma su dobra kontrola

Slika 6 – Genetske generalizovane epilepsije



Preuzeto i adaptirano prema: *Hirsch E. et al., 2022 [33].*

napada, sličan EEG nalaz, mogu evoluirati u drugi IGE sindrom (npr. DAE u JME), ali ne progrediraju u epileptičnu encefalopatiju. Iako postoji određeno kliničko preklapanje, ono što razlikuje ova četiri sindroma jeste uzrast početka i dominantni tip epileptičnih napada (Tabela 6 i Tabela 7).

Još uvek postoji mnogo pacijenata koji se prema ovoj klasifikaciji ne uklapaju ni u jedan od sindroma IGE, a to uključuje sindrome EEM, EMA, epilepsije sa mioklonično-atoničnim napadima i sindrom mioklonične epilepsije u infantilnom dobu. Iako se ovi pacijenti prezentuju sa karakterističnim generalizovanim EEG obrascem, oni imaju specifične tipove napada koji nisu deo četiri sindroma IGE i češće su povezani sa intelektualnom ometenošću. S obzirom na preklapanje između različitih IGE sindroma, kao i IGE i drugih GGE sindroma, buduće longitudinalne studije trebalo bi da omoguće dalje usavršavanje predloženih kriterijuma klasifikacije.

Etiologija i komorbiditeti

1. Etiologija

Etiologija epileptičnih napada i epilepsije je naglašena u novoj klasifikaciji, dok se u prethodnom sistemu iz 1980-ih etiologija podrazumevala samo pri klasifikaciji epilepsije. Prema prethodnim pravilima termin „idiopatsko" se uglavnom odnosio na genetske uzroke, zatim pojam „simptomatsko" je ukazivao na prisustvo prethodno dijagnostikovanog poremećaja ili lezije, a termin „kriptogeno" na pretpostavljeni ali nepoznati simptomatski uzročnik. U novoj klasifikaciji, termin „idiopatsko" se koristi za već pomenuta četiri epileptična sindroma generalizovanih epilepsija, dok se termini simptomatsko i kriptogeno više ne koriste. [16] Takođe, definisano je šest etioloških kategorija: strukturne, genetske, infektivne, metaboličke, imunološke i nepoznate. U slučaju da postoji više potencijalnih etioloških uzroka, prioritet treba dati etiologiji sa snažnijom korelacijom i boljom uzročnom povezanošću. Razmatranje etiologi-

Tabela 6 – Karakteristike dečje i juvenilne apsansne epilepsije

Karakteristike	DAE	JAE
Period početka		
Očekivani	4–10 godina života	9–13 godina života
Opseg	2–13 godine života	8–20 godina života
Kognitivni razvoj	Uglavnom normalan, mogu se javiti poteškoće sa učenjem ili ADHD poremećaj	Uglavnom normalan, mogu se javiti poteškoće sa učenjem ili ADHD poremećaj
Apsansni napadi		
Frekvenca	Jednom do više puta dnevno	Ne svakodnevno
Trajanje	3–20 sekundi	5–30 sekundi
Poremećaj stanja svesti	Teže pomućenje svesti	Slabije pomućenje svesti
Drugi tipovi napada		
Febrilni	Povremeno	Povremeno
GTK	Retko, mogu se javiti kasnije u evoluciji ka drugim sindromima	Javljaju se tokom perioda čestih apsansnih napada
Mioklonični	Isključujući: izraženi mioklonizmi	Isključujući: izraženi mioklonizmi
EEG osnovna aktivnost	OIRDA u 21% slučajeva	Normalna
Interiktalna epileptiformna pražnjenja		
U budnosti	2,5–4Hz generalizovani šiljak-talas kompleksi	3–5,5Hz generalizovani šiljak-talas kompleksi
U spavanju	Polišiljci u pospanosti/spavanju	Polišiljci u pospanosti/spavanju
Iregularni generalizovani šiljak-talas kompleksi	Retko	Češće nego u DAE
Fotoparoksizmalni odgovor	Retko; IPS generiše šiljak-talas komplekse u 15–21% slučajeva, ali ne izaziva napade	Retko; IPS generiše šiljak-talas komplekse u 25% slučajeva, ali ne izaziva napade
Aktivacija hiperventilacijom	U 87% slučajeva	U 87% slučajeva
Iktalni EEG	Generalizovani šiljak-talasi od 3Hz; kod 21% apsansni napadi sa frekvencijom šiljak-talas kompleksa 2,5Hz, dok se kod 43% pacijenata javljaju apsansi sa frekvencijom šiljak-talas kompleksa 4Hz; ukoliko se tokom 3 min. hiperventilacije kod nelečenih pacijenata ne registruju generalizovani šiljak-talas kompleksi tada dijagnoza DAE može biti isključena; „dezorganizovana“ pražnjenja su manje frekventna	Generalizovani šiljak-talas kompleksi od 3–5,5Hz; ukoliko se tokom 3 min. hiperventilacije kod nelečenih pacijenata ne registruju generalizovani šiljak-talas kompleksi tada dijagnoza JAE može biti isključena; „dezorganizovana“ pražnjenja su 8 puta češća nego kod DAE

ADHD – poremećaj pažnje/hiperaktivnosti; DAE – dečja apsansna epilepsija; IPS – intermitentna fotostimulacija; JAE – juvenilna apsansna epilepsija; OIRDA – okcipitalna intermitentna ritmična delta aktivnost; „dezorganizovana“ pražnjenja se definišu kao kratki (<1 s) i prolazni prekidi u iktalnom ritmu ili talasi različite frekvencije ili morfologije tokom iktalnog ritma.

Preuzeto i adaptirano prema: *Hirsch E. et al., 2022 [33].*

Tabela 7 – Karakteristike juvenilne miokloničnе epilepsije i epilepsije sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima

Karakteristike	JME	GTCA
Period početka		
Očekivani	10–24 godina života	10–25 godina života
Opseg	8–40 godina života	5–40 godina života
Kognitivni razvoj	Uglavnom normalan, mogu se javiti poteškoće sa učenjem ili ADHD poremećaj	Uglavnom normalan, mogu se javiti poteškoće sa učenjem ili ADHD poremećaj
Tipični napadi	Mioklonični napadi, predominantno tokom buđenja	Generalizovani tonično-klonični napadi tipično 2h nakon buđenja
Drugi tipovi napada		
Febrilni	U 4–5% slučajeva	
GTK	U >90% slučajeva, nakon miokloničnih trzajeva i buđenja	U 15% slučajeva
Apsansni	U 33% slučajeva, 3–8 sekundi, retki, sa varijabilnim poremećajem stanja svesti	
Provokacioni faktori	Deprivacija spavanja i fotostimulacija	Deprivacija spavanja
EEG osnovna aktivnost	Normalna	Normalna
Interiktalna epileptiformna pražnjenja	Iregularni, generalizovani šiljak-talas i polišiljak-talas kompleksi od 3–3,5Hz u budnosti i spavanju	Generalizovani šiljak-talas ili polišiljak-talas kompleksi od 3–5,5Hz samo u spavanju
Fotoparoksizmalni odgovor	U 30–90% slučajeva, može izazvati mioklone trzajeve ili generalizovane miokloničnо-tonično-klonične napade	Mogući
Aktivacija hiperventilacijom	U 33% slučajeva registruju se generalizovani šiljak-talas kompleksi, retko se indukuju apsansni napadi	Moguće
Iktalni EEG	„Dezorganizovana“ pražnjenja češća sa apsansnim napadima u sklopu JME nego DAE; generalizovani polišiljak-talas kompleksi sa miokloničnim trzajevima; generalizovani 3,5–6Hz šiljak-talas kompleksi ili polišiljak-talas kompleksi sa apsansnim napadima; generalizovani šiljci sa toničnom fazom generalizovanog tonično-kloničnog napada praćeni šiljak-talas kompleksima tokom klonične faze, uglavnom prisutni EMG artefakti	Generalizovani šiljci sa toničnom fazom praćeni šiljak-talas kompleksima tokom klonične faze, uglavnom prisutni EMG artefakti

ADHD – poremećaj pažnje/hiperaktivnosti; JME – juvenilna miokloničnа epilepsija; GTCA – epilepsija sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima.

Preuzeto i adaptirano prema: *Hirsch E. et al., 2022 [33].*

je od samog početka je veoma bitno, budući da ovakav pristup pruža bolje mogućnosti lečenja bolesnika, određivanje optimalnih modaliteta terapije, kao i za smernice u daljim istraživanjima.

Strukturna etiologija se definiše u slučajevima kada na neuroimidžing studijama postoji strukturna abnormalnost i kada znaci i simptomi napada, u kombinaciji sa adekvatnim EEG zapisima, sugerišu da je ova abnormalnost verovatni uzrok epilepsije. Ako klinički i EEG podaci ne koreliraju sa lokalizacijom registrovanog strukturnog poremećaja, u tom slučaju navedena abnormalnost nije relevantna za determinisanje etiologije napada/epilepsije kod tog pacijenta. Strukturne abnormalnosti uključuju moždani udar, infekcije, traumu, intrakranijalne tumore, malformacije kortikalnog razvoja, a dele se na genetske i stečene. [16]

Genetska etiologija se utvrđuje ako postoji poznata ili pretpostavljena genetska mutacija kod koje su napadi osnovni simptom poremećaja. [16] Važno je napomenuti da genetsko ne znači uvek nasleđeno, jer se neki oblici epilepsije javljaju usled *de novo* mutacija. U nekim slučajevima kada genetska mutacija nije identifikovana, klinička prezentacija, EEG zapisi i relevantna porodična anamneza mogu ukazati na genetsku etiologiju. Ukupno posmatrajući, genetska etiologija epilepsija se definiše kada postoji poznata mutacija, klinička prezentacija uz pozitivnu porodičnu anamnezu ili sindrom sa dokazima iz istraživačkih studija koji sugerišu genetsku etiologiju.

Infektivna etiologija je najčešće zastupljena širom sveta. Bitno je istaći da ovi pacijenti imaju sekundarnu epilepsiju, a ne napade u okviru akutne infektivne bolesti. Primeri infektivne etiologije uključuju neurocisticerkozu, infekciju virusom HIV, infekciju citomegalovirusom i cerebralnu toksoplazmozu. Epilepsija koja se javlja posledično prethodnom infektivnom uzroku, kao što su meningitis ili encefalitis, takođe se smatra epilepsijom infektivne etiologije.

Epilepsije sa metaboličkom etiologijom javljaju se usled poznatog ili pretpostavljenog metaboličkog poremećaja u kojem su napadi osnovni simptom. [16] Treba napomenuti da se preklapanje sa genetskom etiologijom može registrovati jer mnogi metabolički poremećaji imaju poznate genetske mutacije. Naravno, rano prepoznavanje genetske pozadine metaboličkog poremećaja je važno jer određene intervencije u lečenju, poput promene ishrane ili suplementacije, mogu uticati na njen prirodni tok.

Imunološka etiologija se sve češće prepoznaje kao potencijalni uzrok epilepsije. Kao i kod drugih etiologija, epileptični napadi su osnovni simptom ove vrste poremećaja, a kod pacijenata sa identifikovanom imunološkom etiologijom treba razmotriti primenu imunoterapije.

Poslednja etiološka kategorija se klasifikuje kao nepoznata, jer jedna trećina pacijenata sa epilepsijom nema jasnu etiologiju. [34] Međutim, uzrok verovatno postoji, ali identifikovanje može biti limitirano nedostatkom dijagnostičkih resursa.

2. Komorbiditeti

Jedan od značajnih problema u lečenju pacijenata obolelih od epilepsije je prisustvo pridruženih bolesti ili poremećaja. Komorbiditeti variraju u svojoj vrsti i težini, od suptilnih poteškoća u učenju do značajne intelektualne onesposobljenosti, zatim poremećaja iz autističnog spektra, depresije, kao i raznih psihosocijalnih problema. Osim navedenog, kod nekih epilepsija može se primetiti kompleksan niz pratećih tegoba, uključujući motorni deficit, cerebralnu paralizu, poremećaje pokreta, skoliozu, probleme sa snom i različite gastrointestinalne poremećaje. Kao i u razmatranju etiologije, važno je da se prisustvo pratećih bolesti pažljivo analizira kod svakog pacijenta i u svakom stadijumu klasifikacije, čime se olakšava njihovo rano prepoznavanje, dijagnoza i odgovarajuće lečenje. [16].

Zaključak

Definicija i klasifikacija epilepsija se neprestano usavršavaju i menjaju i značajno su evoluirale od prve moderne podele koju je predstavio Anri Gasto 1969. godine. Aktuelna ILAE klasifikacija iz 2017. godine je grupisala napade prema kliničkoj prezentaciji i području mozga u kojem oni počinju, dok se epilepsije kategorizuju prema tipu napada, starosti pacijenata u momentu javljanja napada, verovatnoći remisije, EEG zapisima, neuroradiološkim snimcima i genetskim faktorima. Osim toga, najnovija klasifikacija epileptičnih sindroma kategoriše ih prema uzrastu javljanja i tipu napada, i otvara novo poglavlje epileptičnih sindroma sa specifičnom etiologijom. Takođe se definišu pojmovi razvojne i epileptične encefalopatije, što sve predstavlja važan korak ka boljem definisanju, lečenju i istraživanju epileptičnih sindroma.

U aktuelnoj klasifikaciji akcenat je stavljen na utvrđivanje etiologije epilepsija kada god je to moguće, i ona se mora aktivno razmatrati u svim starosnim grupama. Pored toga, veoma je važno uzeti u obzir eventualno postojanje komorbiditeta za svakog pacijenta i u svakoj fazi klasifikacije, čime se olakšava njihovo rano prepoznavanje i odgovarajuće lečenje. Osmišljena tako da odrazi savremeno razumevanje neurobiologije napada i epileptičnih bolesti, očekuje se da će aktuelna klasifikacija epilepsija biti korisna pre svega obolelima od epilepsije, ali i lekarima epileptolozima, doprinoseći boljoj dijagnozi, razumevanju etiologije i ciljanim terapijskim opcijama.

Literatura

1. *Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. Epilepsia. 1964;5:297–306.*
2. *Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1969;10:Suppl:2–13.*
3. *Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. Epilepsia. 1969;10:Suppl:14–21.*
4. *Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1985;26:268–78.*
5. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989;30:389–99.*
6. *Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1970;11:102–13.*
7. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981;22:489–501.*
8. *Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46:470–2.*
9. *Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55:475–82.*
10. *Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. Seizure. 2017;49:46–53.*
11. *Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? Epileptic Disord. 2018;20:77–87.*
12. *Dhinakaran R, Mishra D. ILAE Classification of Seizures and Epilepsies: An Update for the Pediatrician. Indian Pediatr. 2019;56:60–2.*
13. *Zuberi SM, Brunklaus A. Precision medicine drives epilepsy classification and therapy. Nat Rev Neurol. 2018;14:67–8.*
14. *Fisher RS, Bonner AM. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. Neurodiagnostic J. 2018;58:1–10.*
15. *Aaberg KM, Surén P, Søraas CL, Bakken IJ, Lossius MI, Stoltenberg C, et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. Epilepsia. 2017;58:1880–91.*
16. *Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58:512–21.*
17. *Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63:1333–48.*
18. *Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63:1349–97.*
19. *Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC-L, Nickels KC. Incidence and Classification of New-Onset Epilepsy and Epilepsy Syndromes in Children in Olmsted County, Minnesota from 1980–2004: A population-based study. Epilepsy Res. 2011;95:110–8.*
20. *Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RFM, et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. Epilepsia. 2013;54:437–45.*
21. *Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. Epilepsia. 1996;37:19–23.*
22. *Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. Epilepsia. 2008;49:608–14.*
23. *Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. Epilepsia. 2012;53:1563–9.*
24. *Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. Epilepsy Res. 2013;105:410–4.*
25. *Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. Brain J Neurol. 2021;144:2879–91.*
26. *Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63:1398–442.*
27. *Caraballo RH, Sologuestua A, Grañana N, Adi JN, Cersósimo RO, Mazza E, et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. Pediatr Neurol. 2004;30:24–8.*
28. *Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D'Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. World J Pediatr WJP. 2017;13:106–11.*
29. *Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A Population-Based Study of Long-term Outcomes of Cryptogenic Focal Epilepsy in Childhood: Cryptogenic Epilepsy is NOT Probably Symptomatic Epilepsy. Epilepsia. 2011;52:738.*
30. *Berg AT, Rychlik K, Levy SR, Testa FM. Complete remission of childhood-onset epilepsy: stability and prediction over two decades. Brain J Neurol. 2014;137:3213–22.*
31. *Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676–85.*
32. *Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63:1443–74.*
33. *Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63:1475–99.*
34. *Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. Nat Rev Neurol. 2014;10:283–92.*

GRANIČNA OBLAST

Encefalitisi – dijagnostički i terapijski pristup

Autori: *Davor Batinić[1], Anita Ivanković[1], Renata Jurina[1]*
1 Klinika za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

Uvod
Encefalitis predstavlja upalu moždanog parenhima povezanu sa neurološkom disfunkcijom. Najčešći neurološki simptomi su poremećaj stanja svijesti, epileptički napadi, izmijenjeno ponašanje, ispad kranijalnih živaca te osjetni i motorički deficit. [1] Uzrok encefalitisa može biti infektivni i neinfektivni.

Epidemiologija
Globalna incidencija encefalitisa je oko 7 slučajeva na 100 000 stanovnika, bez predominacije prema spolu. [2] Godišnje se u Engleskoj dijagnosticira 2500, a u Sjedinjenim Američkim Državama oko 20 000 novih slučajeva. Pravu incidenciju bolesti je teško ustanoviti zbog nedostatka podataka, a i zbog činjenice da dosta slučajeva nije prepoznato i dijagnosticirano. Postoji bimodalni trend povećanja učestalosti bolesti i to prije prve i nakon 65. godine života. [3] Postoje sezonske i geografske karakteristike incidencije određenih formi encefalitisa. Tako su encefalitisi uzrokovani enterovirusima češći u razdoblju od jula do oktobra, a oni uzrokovani ubodom krpelja su češći u određenim endemskim područjima, kao što je, na primjer, područje srednje Europe. [4,5]

Tablica 1 – Infektivni uzročnici encefalitisa

Virusi	Bakterije	Gljivice	Paraziti
• **Herpes virusi:** HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6 • **Enterovirusi:** enterovirus 71, koksakivirus, poliovirus • **Parechovirusi** • **Flavivirusi:** WNV, Virus japanskog encefalitisa, tick-borne encephalitis virus, • **Bunyavirus:** • **Togavirus:** Venecuelanski konjski encefalitis, Zapadni i istočni konjski encefalitis, • **Paramiksovirusi:** Nipah virus, Hendra virus • **Others:** koronavirus, zaušnjaci, HIV, rabies virus ospica, adenovirus, gripa, parainfluenza virus, hepatitis C virus, rotavirus, parvovirus B19, BK virus, JC virus, cycloviruses, and Zika.	• N. meningitidis • Tuberkuloza • Listeria • Bartonela • B. burgdorferi (Lajmska bolest) • Rikecioze • Mikolazma • Bruceloza • Leptospiroza • Klebsiella • Streptokok • Stafilokok • Streptococcus viridans • Treponema pallidum • Nocardia	• Kriptokok • Kokcidioza • Histoplazma • Blastomikoza • Kandida	• Toksoplazmoza • Cisticerkoza • Ameba • Naegleria • Entamoeba histolytica • Plasmodium • Ehinokok • Humana afrička tripanosomijaza • Šistomijaza

HSV 1 – *herpes simplex* virus tip 1; HSV 2 – *herpes simplex* virus tip 2; VZV – varičela zoster virus; CMV – citomegalovirus; EBV – Epštajn-Barov virus (*Epstein-Barr virus*); HHV-6 – humani herpes virus tip 6; WNV – virus Zapadnog Nila; HIV – virus humane imunodeficijencije; BK virus – humani *polyoma virus* 1; JC virus – *John Cunnihgham* virus ili humani *polyoma* virus 1.

Etiologija
Uzrok encefalitisa se otkrije u svega 50% slučajeva.
Virusi predstavljaju najčešći uzrok encefalitisa. Skupina herpes virusa je najviše zastupljena kod pojedinačnih slučajeva, a kod epidemijskih uzročnika najviše je zastupljen virus japanskog encefalitsa (JEV). Od drugih virusnih uzročnika najčešći su arbovirusi, gdje su komarci ili krpelji vektori za prenošenje bolesti. Pojava encefalitisa u sklopu HIV infekcije je u opadanju zahvaljujući novim terapijskim opcijama za liječenje HIV infekcije.
Od bakterija, najčešći uzročnik je *Naisseria meningitides*, posebno u mlađoj dječjoj dobi te nakon 65 godina života. [4,5]

Autoimuni encefalitisi su rijetki i predstavljaju oko trećine etiološki identificiranih uzroka bolesti. Njihova incidencija se povećava s pojavom boljih dijagnostičkih postupaka. Akutni diseminirani encefalomijelitis je čest uzrok autoimunog encefalitisa kod djece. U ovoj skupini posebnu pažnju treba posvetiti skupini paraneoplastičkih encefalitisa koji su karakterizirani postojanjem specifičnih onkoneuralnih antitijela. [6,7,8]

Patofiziologija
Encefalitis predstavlja upalni proces moždanog parenhima i način zahvaćanja moždanog parenhima ovisi o uzročniku, imunološkom stanju bolesnika te o okolišnim faktorima. Virusni uzročnik ulazno mjesto obično ima u gastrointestinalnom, respiratornom ili urogenitalnom traktu, nakon čega se hematogeno širi prema moždanom parenhimu. Skupina herpes virusa, te rabijes šire se retrogradnim aksonalnim transportom. Posebna skupina proteina je odgovorna za širenje kod prionskih bolesti. Bakterijski uzročnici encefalitisa su rijetki i oni obično nastaju direktnim širenjem kod već prisutnog bakterijskog meningitisa i najčešće su uzrokovani menigokokom ili mikoplazmom. Od drugih uzročnika treba napomenuti toksoplazmozu, sifilis i malariju kao posljedicu širenja bolesti u sklopu neke druge infekcije, najčešće kod HIV-a.

Nakon ulaska uzročnika u organizam dolazi do interakcije neurotropnih elemenata virusa s imunološkim sustavom domaćina, s posljedičnom infekcijom i upalom moždanog parenhima. Kod autoimunih encefalitisa dolazi do direktne reakcije specifičnih antitijela na normalne komponentne živčanog sustava (npr. mijelin), s posljedičnom upalnom reakcijom. [9]

Klinička slika
Klinička slika encefalitisa može biti raznolika. Pojavi simptoma može prethoditi neka gastrointestinalna ili respiratorna infekcija. Najčešći simptomi bolesti jesu:

- **Povišena tjelesna temperatura** – čest klinički simptom. Povišena temperatura je rjeđe zastupljena kod onih uzrokovanih virusom morbila, variccela zoster virusom te virusom hepatitisa C
- **Respiratorne i gastrointestinalne infekcije** – one su česte i mogu prethoditi pojavi simptoma encefalitisa, te nam često govore o kojoj vrsti infekcije se radi.
- **Osip** – čest simptom. Vrsta osipa koji se javlja kod oboljelih od encefalitisa ovisi o uzročniku. Vezikularni osip je karakterističan za enteroviruse, HSV, VZV infekcije. Makulopapularni osip je tipičan za infekcije EBV-om, virusom Zapadnog Nila, morbila. Pojava petehijalnog osipa uz povišenu tjelesnu temperaturu u mlađoj životnoj dobi tipična je kod meningokoknih infekcija. Eritema migrans se javlja kod borelioze, dok je eritema nodosum tipičan za granulomatozne infekcije kao što je TBC ili kod sarkoidoze.
- **Izmijenjeno mentalno stanje** – čest simptom. Kvantitativni poremećaj stanja svijesti može varirati od blage somnolencije, preko stupora do kome. Često se javljaju akutne kognitivne smetnje uz poremećaj ponašanja – abulija, apatija, akinetički mutizam, halucinacije, dezorijentacija, poremećaji ličnosti.
- **Fokalni neurološki deficit** – čest simptom. Najčešći neurološki ispadi su smetnje u govoru, hemipareza, hemianopsija, ataksija, življi refleksi, patološki refleksi. Poremećaj kranijalnih živaca je češći kod sifilisa, borelioze, HSV infekcije, tuberkuloze. Mioklonus se češće jav-

lja kod subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa, tremor kod infekcija uzrokovanih arbovirusima. Opća slabost se češće javlja kod infekcija virusom Zapadnog Nila ili kod rabijesa.

- **Epileptički napadi** – čest simptom. Napadi mogu biti generalizirani sa motoričkim ili nemotoričkim početkom. Fokalni napadi koji se javljaju kod bolesnika s encefalitisom mogu biti s očuvanim ili poremećenim stanjem svijesti te mogu biti s motoričkim ili nemotoričkim početkom. Infekcije virusom morbila, HSV-om, HHV tip 6 posebno su sklone pojavi epileptičkih napada. *Status epilepticus* u sklopu encefalitisa nekada može biti izrazito terapijski rezistentan.
- **Meningizam** – čest simptoma. Karakteriziran je glavoboljom, foto i fonofobijom te zakočenošću vrata
- **Parotitis** – javlja se rijetko i karakterizan je za infekcije zaušnjacima
- **Limfadenopatija** – rijetko kod infekcija *Bartonellom*
- **Optički neuritis** – rijedak je simptom i javlja se obično kod akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM)
- **Akutna flakcidna paraliza** – javlja se rijetko i to obično kod infekcije virusom Zapadnog Nila, arbovirus infekcijama ili kod rabijesa
- **Poremećaji pokreta** – ova skupina simptoma je također rijetka. Pojedini mogu biti specifični za određene infekcije i uzroke. Tako je mioklonus čest kod *Creutzfeldt Jakobove* bolesti. Anti-NMDAR encefalitisi su karakterizirani orofacijalnim diskinezijama i mioritmijama. Parkinsonizam se češće javlja kod infekcije toksoplazmozom ili arbovirusima.
- Od drugih simptoma koji se mogu javiti u sklopu encefalitisa ali dosta rjeđe su žutica (leptospiroza), miokarditis ili perikarditis (enterovirusne infekcije), artritis (lajmska bolest). [1,10]

Rizični faktori za pojavu encefalitisa

Kao što je slučaj i sa drugim bolestima, tako i za pojavu encefalitisa postoje određeni rizični faktori. Najčešći su:

- **Dob**: <1 i > 65 godine
- **Imunodeficijencije**: težina kliničke slike bolesnika s encefalitisom ovisi o imunološkom stanju. Kod imunokompromitiranih bolesnika postoji posebna sklonost pojavi infekcija uzročnika koji inače ne dovode do bolesti kod imunokompetentnih osoba.
- **Preboljele infekcije**: Bikerstafov encefalitis, anti-NMDAR encefalitis, Rasmusenov encefalitis – kao autoimuni odgovor javljaju se nakon preboljelih virusnih infekcija
- **Izloženost krvnim produktima i izlučevinama**: kod HIV i virusa Zapadnog Nila encefalitisa
- **Transplantacija organa**: infekcija nakon transplantacije zaraženog organa – npr. rabijes ili CMV
- **Ujedi insekata i životinja**: ugriz komarca kao prenosnika raznih formi encefalitisa (virus Zapadnog Nila, istočnog i zapadnog konjskog te japanskog encefalitisa). Ugriz krpelja povezan je sa pojavom lajmske bolesti. Nakon ugriza zaraženih životinja postoji rizik za infekciju rabijesom, toksomplazmom i slično.
- **Lokacija**: postoji endemsko pojavljivanje određenih infekcija. Tako su za europski kontinent endemske infekcije nakon uboda krpelja te infekcija virusom Zapadnog Nila.
- **Godišnje doba**: za ljetne mjesece je karakteristična infekcija enterovirusima ili arbovirusima. U zimskim mjesecima preovladava virus gripe.

Rjeđi rizični faktori za pojavu encefalitisa su:

- **Cijepljenje**: postoji samo blago povišen rizik za razvoj ADEM-a nakon cijepljenja. U dječijoj dobi izbjegavanje redovitog cijepljenja povećava rizik od infekcija koje se mogu spriječiti. Najbolji primjer je pojava subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa nakon infekcije morbilima.
- **Zanimanje**: šumski radnici su izloženi lajmskoj bolesti ili rabijesu, farmeri brucelozi, a radnici u klaonicama su izloženi pojavi Q-groznice. Posebna su skupina zaposleni u laboratorijima te njihova izloženost krvlju prenosivim infekcijama kao što su ebola, Marburg i hepatitis B.
- **Lov, speleologija**
- **Maligne bolesti**: pojava raznih formi paraneoplastičkih encefalitisa [1,6–10]

Dijagnoza

Encefalitis predstavlja hitno stanje. Svaki bolesnik koji se prezentira febrilnim stanjem praćenim poremećajem mentalnih funkcija, fokalnim neurološkim deficitom ili epileptičkim napadima visoko je suspektan na encefalitis i zahtjeva brzu i detaljnu dijagnostičku obradu.

U dijagnostičkoj obradi treba posebnu pažnju obratiti na sljedeće parametre:

- Dob – posebna je sklonost oboljevanju od encefalitisa kod osoba mlađih od 1 godine i starijih od 65 godina
- Godišnje doba – posebna sklonost pojavi encefalitisa u određenim godišnjim dobima
- Nedavna putovanja i geografska lokacija
- Nedavne virusne infekcije
- Vakcinacija
- Anamneza imunoloških i malignih bolesti
- Imunološke bolesti i infekcije (HIV, transplantacija, primanje imunosupresivne terapije)

Ključne metode za postavljanje dijagnoze i otkrivanje konkretnog uzroka encefalitisa su pretrage krvi i drugih uzoraka, analiza cerebrospinalnog likvora (CSL), magnetna rezonanca (MR) i elektroencefalogram (EEG). Ove pretrage preporučuju se za sve pacijente uz daljnje istraživanje prilagođeno demografskim podacima, izloženosti, imunološkom statusu, slikovnim nalazima i nalazima CSL. [9]

Cerebrospinalni likvor

U svim slučajevima sumnje na encefalitis, dobivanje likvora je ključno za potvrdu dijagnoze i izravno liječenje. Smjernice iz zemalja poput Ujedinjenog Kraljevstva, Sjedinjenih Američkih Država i Australije preporučuju da se lumbalna punkcija (LP) obavi hitno te da se ne odgađa radi neuroradioloških metoda osim u nekim specifičnim situacijama (npr. nagla promjena stanja svijesti ili žarišni neurološki deficit). [1,9]

Lumbalna punkcija se uvijek preporučuje ako nema kontraindikacija i postoje dva od sljedeća četiri simptoma: vrućica, glavobolja, promijenjen mentalni status nepoznatog uzroka, meningizam.

Analiza CSL bi trebala uključivati tlak otvaranja, broj stanica, proteini, glukoza, bojanje po Gramu, kulture likvora, PCR na viruse (HSV1 i 2, enterovirus, ospice, gripa). Također je dobro zadržati rezidualni uzorak za daljnju analizu.

Serum

Serumske analize koje treba napraviti svim pacijentima uključuju kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, elektrolite, jetrene i bubrežne testove, hemokulture, testove na HIV i sifilis.

Slikovne metode

Neuroimidžing igra ključnu ulogu u akutnoj evaluaciji pacijenata sa sumnjom na encefalitis jer može poduprijeti dijagnozu, ukazati na specifične uzročnike ili identificirati stanja koja oponašaju encefalitis. U svim slučajevima MR se preferira u odnosu na CT zbog veće osjetljivosti i specifičnosti. CT, koji je lakše dostupan, mogao bi biti koristan u potvrđivanju moždanog pomaka kod onih sa sugestivnim kliničkim značajkama. Iako sama MR mozga ne može utvrditi uzrok encefalitisa, mjesto, obrasci i karakteristike MR abnormalnosti mogu biti od velike pomoći u potvrđivanju dijagnoze ili usmjeravanju daljnjeg dijagnostičkog postupka (Tablica 2). [10]

Elektroencefalogram

Elektroencefalogram (EEG) ima dvije glavne namjene u dijagnostici encefalitisa. Prvo, identifikacija encefalopatskih promjena u EEG-u može pomoći u razlikovanju od primarne psihijatrijske dijagnoze, pogotovo jer CSL i MR mozga mogu biti uredni, osobito u slučajevima autoimunog encefalitisa. Drugo, kod pacijenata sa izmijenjenim stanjem svijesti, EEG može identificirati pacijente u suptilnom motoričkom ili nekonvulzivnom epileptičkom status, koji se može pojaviti *de novo* ili se može razviti iz konvulzivnog u nekonvulzivni. Pozadinsko usporenje rani je i osjetljiv pokazatelj cerebralne zahvaćenosti, ali vrlo nespecifičan, osobito ako je pacijentu potrebna sedacija.

Tablica 2 – MRI karakteristike određenih formi encefalitisa

Virus	
HSV-1	Asimetrične promjene u meziotemporalnim i orbitofrontalnim režnjevima, inzularnom korteksu sa edemom, moguća restrikcija difuzije ili krvarenje (kasna faza)
VZV	Može zahvaćati temporalne režnjeve, slično kao HSV-1, lezije mogu biti i u cerebelumu i moždanom stablu, ishemijske i hemoragijske lezije bijele tvari ili sivo-bijele junkcije upućuju na vaskulopatiju
Enterovirus	Često uredna MR, iako se lezije karakteristične za EV 71 javljaju u moždanom stablu dorzalno, *n.dentatusu* cerebeluma i prednjim rogovima kralježničke moždine
Morbili	Edem mozga, multifokalne lezije, može nalikovati ADEM-u u akutnoj fazi
Zaušnjaci	Lezije u moždanom deblu, hipokampusu i spleniumu CC
Influenca	MR je često uredna, iako se mogu vidjeti reverzibilne lezije spleniuma korpusa kalosuma, T2 abnormalnosti duboke sive tvari, difuzni edem te hemoragične i nekrotizirajuće lezije talamusa, moždanog debla i cerebeluma
Adenovirusi	Skoro polovica će imati urednu MR mozga, promjene mogu zahvatiti bazalne ganglije i moždano deblo
Nipah virus	Rasprostranjene punktiformne lezije subkortikalno i u bijeloj tvari
Rabijes	Multifokalne promjene u temporalnom korteksu, hipokampusu, bazalnim ganglijama, moždanom deblu, bijeloj tvari, siva tvar >> bijela tvar
Bakterije	
Borrelia spp	Multifokalne lezije supkortikalne bijele tvari, mogu da nalikuju multiploj sklerozi
Brucella spp	Varijabilno naglašene lezije sa izraženim okolnim edemom
Listeria monocytogenes	Kod rombencefalitisa, multiple male rubno-naglašene lezije s varijabilnom restrikcijom difuzije
Mycobacterium tuberculosis	Naglašene bazalne meninge, hidrocefalus, rubno-naglašene lezije i infarkti u bazalnim ganglijima
Rikecija i povezane bolesti	Reverzibilne lezije splenijuma, punktiformne zone restrikcije difuzije
Treponema pallidum	Opisana je zahvaćenost mezijalnog temporalnog režnja
Gljivice	
Cryptococcus spp	Naglašene bazalne meninge i hidrocefalus, T1 hipointenzne i T2 hiperintenzne lezije u bazalnim ganglijama i srednjem mozgu – kriptokokomi
Ostale (histoplazma, *blastomyces*)	Naglašene bazalne meninge, hidrocefalus i rubno-naglašene lezije
Paraziti	
Acanthoemeba spp	Hemoragične i nekrotične rubno-naglašene lezije

Ostali testovi koje treba razmotriti:

- Kultura stolice na enteroviruse – kod djece kada gastrointestinalni simptomi prethode encefalitisu
- HIV serološki/RNA test – kod osoba sa čimbenicima rizika na HIV infekciju
- Određivanje prionskih proteina u CSL – kod bolesnika sa sumnjom na prionsku bolest (14-3-3, tau), međutim, ove testove treba tumačiti s oprezom, jer njihova osjetljivost i specifičnost varira u literaturi
- Paraneoplastička protutijela – kod sumnje na malignitet
- Probir na malignu bolest – CT torakalnih organa, UZV abdomena i zdjelice, mamografija i MR dojki, a u slučaju negativnih nalaza preporučuje se PET CT
- PET CT cijelog tijela – osobito u slučaju nega tivnog probira na malignu bolest
- Sekvencioniranje likvora – koristi se samo u specijaliziranim centrima za detekciju i identi fikaciju uzročnika
- Biopsija mozga – trenutno kriterijski standard za dijagnozu. Ne izvodi se rutinski budući da je metoda invazivna, zahtijeva opću anesteziju i udružena je s nekom smrtnošću. [1,9,10]

Posebnu skupinu encefalitisa predstavljaju autoimuni encefalitisi. Predstavljaju oko trećinu od svih etiološki identificiranih uzroka encefalitisa. Autoimune encefalitise možemo klasificirati prema anatomskoj lokalizaciji, serološki i etiološki. [6,7,8]

Da bi se postavila dijagnoza autoimunog encefalitisa moraju biti zadovoljeni sljedeći kriteriji:

1. Subakutni početak (brzo napredovanje manje od tri mjeseca) deficita radnog pamćenja (gubitak kratkoročnog pamćenja), promijenjenog mentalnog statusa ili psihijatrijskih simptoma.
2. Barem jedno od sljedećeg:
   - Novi žarišni neurološki ispadi
   - Epileptički napadi koji se ne mogu objasniti ranijom epilepsijom
   - Pleocitoza likvora (broj bijelih krvnih stanica veći od pet stanica po mm3)
   - MRI značajke koje upućuju na encefalitis
3. Razumno isključenje alternativnih uzroka. [8]

Diferencijalna dijagnoza encefalitisa

Virusni meningitis: glavobolja, zakočenost vrata, povišena temperatura, bez promjena u psihičkom statusu (eventualno blaga somnolencija ili žarišni neurološki deficit). Za razlikovanje MR dokaz o zahvaćenosti meningi, bez dokaza o zahvaćenosti parenhima mozga.

Tablica 3 – Klasifikacija autoimunih encefalitisa

Anatomska	Serološka	Etiološka
1. Limbički 2. Kortikalno-supkortikalni 3. Strijatalni 4. Diencefalički 5. Encefalitisi moždanog debla 6. Cerebelarni 7. Encefalomijelitisi 8. Meningoencefalitisi 9. Kombinirani	1. Antitijelima protiv intracelularnih antigena (klasična onkoneuralna antitijela) 2. Antitijela protiv površinskih antigena koja su značajne kliničke važnosti (eg, NMDAR, AMPAR, LGI1, CASPR2, GABAR A/B, DPPX, *glycine receptor*, AQP4, MOG, GFAP) 3. Antitijela protiv površinskih antigena koja su manje kliničke važnosti (VGKC, VGCC) 4. Seronegativni encefalitisi	1. Idiopatski 2. Paraneoplastički 3. Postinfektivni 4. Jatrogeni – u sklopu različitih formi imuno-modulatorne terapije

Encefalopatija (toksična/metabolička): brojni metabolički čimbenici mogu dovesti do disfunkcije parenhima mozga bez strukturalnih oštećenja. Često se javlja u bolničkim uvjetima i staračkim domovima. Klinički se može vidjeti promijenjen psihički status i čak žarišni neurološki ispadi. Za razlikovanje od encefalitisa vidi se uredan nalaz likvora, uredan MR, a elektroencefalogram pokazuje difuzno usporenje, trofazične valove.

Epileptički status: u slučajevima koji nisu u sklopu encefalitisa (uredan MR mozga, negativan nalaz likvora) pacijenti često imaju poznati uzrok epileptičkih napada sa supterapijskim razinama lijeka. U EEG-u promjene u sklopu epileptičkih napada.

Vaskulitis živčanog sustava: ne postoje specifična klinička obilježja za razlikovanje između encefalitisa. Često se mogu vidjeti žarišni neurološki znaci i glavobolja. Za razlikovanje učiniti MR mozga i MR angiografiju, biopsiju. Na MR dokaz brojnih malih, moždanih udara, obično kortikalno. MRA često bude uredna, ali se mogu naći i brojna suženja. Za definitivnu dijagnozu često je potrebna biopsija mozga i dokaz o postojanju upale.

Maligna hipertenzija: visok krvni tlak, glavobolja, promjena u psihičkom statusu i vidni simptomi se često znaju vidjeti. Za razlikovanje učiniti fundoskopiju (papiledema ili mikrohemoragija), CT ili MR mozga.

Sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (PRES): glavobolja, smetenost, epileptički napadi, gubitak vida, žarišni deficiti; patogeneza uključuje imunosupresivnu terapiju, bubrežno zatajenje, eklampsiju, hipertenziju, lupus. Na MRI T2/FLAIR lezije u mozgu.

Tumori i ciste na mozgu: različite kliničke prezentacije, npr. glavobolja koja se pogoršava po buđenju, izmijenjen psihički status, epileptički napad, žarišni neurološki deficit, često se vide kod intrakranijskih tumora. Za razlikovanje je potrebno učinit CT ili MR mozga, biopsiju.

Neurosarkoidoza: ne postoje specifična klinička značajna obilježja. Kranijalne neuropatije (posebno II i VII živca), zahvaćenost leđne moždine, poremećaj hipotalamus/hipofiza, periferna neuropatija se često mogu vidjeti. Dodatni faktori su bolest pluća, limfadenopatija, artralgija, uveitis, eritema nodosum. Za razlikovanje je potrebno učiniti MR mozga s kontrastom, lumbalnu punkciju u kojoj se vidi pleocitoza, povišene vrijednosti ACE u serumu i likvoru, RTG srca i pluća.

Sistemski eritemski lupus (SLE): glavobolja, epileptički napadi, psihijatrijski poremećaji se često mogu vidjeti. Za razlikovanje od encefalitisa učiniti imunološku obradu.

Krvarenja u mozgu: glavobolja, promjene psihičkog statusa, epileptički napadi, žarišni neurološki ispadi. Za razlikovanje učiniti CT ili MR mozga.

Ishemijski moždani udar: moždani udari koji zahvaćaju prednju i stražnju cerebralnu arteriju, kao i bazilarnu arteriju, često se prezentiraju slikom encefalopatije. Bitno je napomenuti da moždani udar može nastati kao komplikacija encefalitisa. Za razlikovanje učiniti CT ili MR mozga.

Bakterijski meningitis: podatak o glavobolji, zakočenosti vrata, povišenoj temperaturi. Za razlikovanje učiniti LP u kojoj se bilježi porast leukocita s predominacijom neutrofila, povišenim proteinima i niskom glukozom. [1,9,10,11]

Liječenje encefalitisa

Encefalitis podrazumijeva hitno medicinsko stanje i stoga zahtijeva mjere hitnog zbrinjavanja i liječenja.

Svi bolesnici sa sumnjom na encefalitis moraju biti hospitalizirani i dijagnostički obrađeni. Neki bolesnici s blažom kliničkom slikom trebaju biti liječeni unutar hladnog odjela s mogućnošću premještaja u jedinicu intenzivne njege (JIL), ukoliko bude potrebno. Svi ostali bolesnici, posebno oni s komplikacijama (značajan mineralni disbalans, moždani udar, povišen intrakranijski tlak (ICP), edem mozga, koma, epileptički napad ili epileptički status) trebaju biti liječeni u jedinici intenzivnog liječenja, po mogućnosti jedinici neurointenzivne njege. [12,13] Sve bolesnike sa sumnjom na encefalitis potrebno je izolirati dok se ne dokaže uzročnik. Etiologija je često nepoznata, pa stoga za većinu slučajeva ne postoji specifično liječenje. Međutim, u slučajevima kada je dijagnoza prilično sigurna, liječenje je usmjereno prema uzročniku. [12,13]

Antivirusni lijekovi

Svi bolesnici sa sumnjom na virusnog uzročnika se empirijski liječe aciklovirom ili ganciklovirom. Kašnjenje s početkom liječenja u prvih 48h od dolaska u bolnicu povezano je s lošijim ishodom i kod djece i odraslih. [3,4]

Kortikosteroidi

Primjena visokih doza kortikosteroida je kontroverzna. [5] Mišljenje je stručnjaka da oni imaju veliku ulogu u nekim slučajevima, kao i u liječenju komplikacija encefalitisa kao npr. edema mozga koji nastaje kao posljedica inflamacije. [4] Također mogu pomoći u prevenciji gubitka sluha povezanog s enecfalitisom. Trajanje kortikosteroidne terapije treba biti kratko (3–5 dana) da bi se izbjegle moguće nuspojave.

Kirurške intervencije

Postavljanje drenaže ili dekompresija (kraniotomija) je indicirana u slučajevima kada antiedematozna terapija ili kortikosteroidi nisu povoljno djelovali na povišen intrakranijski tlak (ICP). [5]

Liječenje nevirusnih encefalitisa

Ukoliko klinička slika i početne pretrage upućuju na nevirusni infektivni encefalitis (bakterijski, gljivični, parazitarni), potrebno je započeti odgovarajuću antimikrobnu terapiju. U liječenju bakterijskih encefalitisa koristimo antibiotike ovisno o vrsti uzročnika. Ako rezultati analize cerebrospinalnog likvora ne pokažu jasnu infektivnu etiologiju ili je manifestacija bolesti klasična za autoimuni encefalitis, agresivna imunoterapija imunoglobulinima, kortikosteroidima i terapijskom izmjenom plazme treba biti razmotrena. Slučajeve sa stalno izmijenjenim mentalnim statusom koji nisu odgovorili na prvu liniju terapije treba liječti Rituximabom ili Ciklofosfamidom. [6–10]

Algoritam liječenja

1. Imunokompetentni bolesnici sa sumnjom na virusnog uzročnika:

1.1. Aciklovir 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati kroz 10–21 dan

1.2. Potporne mjere koje mogu uključivati endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju, prevenciju sekundarnih bakterijskih infekcija, profilaksu duboke venske tromboze i gastrointestinalnih krvarenja. Kod bolesnika s povišenim ICP potrebno je razmotriti terapiju kortikosteroidima i manitolom. Neurokirurška dekompresija ili postavljanje šanta kod bolesnika kod kojih nisu bile uspješne medikamentozne mjere. [5]

2. Imunokompromitirani bolesnici sa sumnjom na virusnog uzročnika:

Kombinirana antivirusna terapija:

- Ganciklovir 5 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan i/ili
- Foscarnet 60 mg/kg i.v. svakih 8 sati ili 90 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan i/ili
- Aciklovir 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati kroz 21 dan
- Potporne mjere kao i kod imunokompetent nih bolesnika.

Nakon provedene dijagnostičke obrade, isključivanja infekcije, započinje tretman autoimunog encefalitisa. Osnovu liječenja čine:

1. Metilprednizolon u dozi od 1000 mg i.v. tijekom 3–5 dana
2. Intravenski imunoglobulini (IVIG) u dozi od 2gr/kg/TT raspoređeno kroz 5 dana **ili**
3. Terapijska izmjena plazme: 5–10 ciklusa svaki drugi dan

Kod teške inicijalne kliničke slike u smislu refraktornog *status epilepticusa* ili teške disautonomije, inicijalno je potrebno započeti s kombinacijom kortikosterioda s IVIG-om ili TIP.

Tablica 4 – Etiološko liječenje encefalitisa

Uzročnik	Terapija
Herpes simplex virus (HSV)	Aciklovir u dozi 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati kroz 14–21 dan
Varičela zoster virus (VZV)	Aciklovir 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati 14 dana **ili** Ganciklovir 5 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan + Metilprednisolon 1000 mg i.v. 1x/dan kroz 3–5 dana
Citomegalovirus (CMV)	Ganciklovir 5 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan, uz dozu održavanja od 5 mg/kg 1x/dan kroz 7 dana ili 6 mg/kg 1x/dan kroz 5 dana. Foscarnet 60 mg/kg i.v. svakih 8 sati **ili** 90 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan
Epstein-Barr virus (EBV)	Prva linija Aciklovir 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati kroz 14 dana **ili** Ganciclovir te Cidofovir kao druga linija liječenja. Metilprednisolon 1000 mg i.v. 1x/dan kroz 3-5 dana
Herpes B encefalitis	Prva linija Ganciclovir 5 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan. Sekundarna opcija Aciklovir 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati kroz 14–21 dan **ili** Valaciklovir 1 gr *per os* svakih 8 sati kroz 14 dana
Humani herpes virus 6	Prva linija Ganciclovir 5 mg/kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan **ili** Foscarnet 60 mg i.v. svakih 8 sati **ili** 90 mg /kg i.v. svakih 12 sati kroz 14–21 dan
Treponema pallidum	Benzylpenicillin 1.2-2.4 gr i.v. svaka 4 sata kroz 10 dana
Listerioza	Ampicillin 1-2 gr i.v. svaka 4 sata kroz 21 dan i Gentamicin 2 mg/kg i.v. kao *loading* doza te doza održavanja 1,7 mg/kg svakih 8 sati
Mycoplasma pneumoniae	Doksiciklin 100 mg i.v. svakih 12 sati kroz 5–10 dana **ili** Eritromicin 500–1000 mg i.v. svakih 6 sati kroz 5–10 dana
Naisseria meningitidis	Ceftriakson 2x2 gr i.v. kroz 4–21 dan; Ampicilin 6x2 gr/dan; Vankomicin
Borrelia burgodorferi	45–60 mg/kg/d, podijeljeno u 2–4 doze; Meropenem 3x2 gr i.v. Ceftriakson 1x2 gr i.v. kroz 30 dana

U slučaju da nakon 2–4 tjedna nije došlo do poboljšanja kliničkog stanja, potrebno je razmotriti početak druge linije terapije. Od lijekova se koriste rituximab ili ciklofosfamid, s tim da rituximab ima prednost zbog manje nuspojava.

Ako izostane povoljan klinički odgovor i na II liniju terapije, može se razmotriti uključivanje tocilizumaba ili bortezomiba, iako ne postoje veća klinička iskustva.

Nakon stabilizacije stanja potrebno je oprezno reducirati dozu lijeka kako bi se izbjegao rani relaps bolesti. Od lijekova se postupno smanjuju doze prednizolona ili se ordiniraju mjesečne doze IVIG-a ili metilprednizolona. [6,7]

U terapiji autoimunih encefalitisa, osim osnovne imunološke terapije koristi se i simptomatska terapija ovisno o kliničkoj slici encefalitisa. Osnovne terapijske opcije navedene su u Tablici 5.

Zaključak

Encefalitis predstavlja upalu moždanog parenhima koja se obično manifestira febrilnim stanjem praćenim poremećajem stanja svijesti, glavoboljom, epileptičkim napadima i fokalnim neurološkim deficitom. Etiologija bolesti može biti infektivna, najčešće virusna, ili neinfektivna, obično autoimuna. Dijagnoza bolesti mora biti brza, kako bi se liječenje moglo započeti odmah. Potrebno je učiniti laboratorijske i mikrobiološke analize seruma i likvora, EEG te neuro-

Tablica 5 – Simptomatska terapija autoimunih encefalitisa

Simptomi	Terapija	Posebna upozorenja
Psihoza/ agitacija	1. Benzodiazepini 2. Antipsihotici (kvetiapin) 3. Stabilizatori raspoloženja (valproična kiselina) 4. Opće mjere	1. Oprez kod povećane sedacije 2. Oprez s lijekovima koji smanjuju prag za epi napad 3. Oprez kod lijekova koji produžavaju PQ interval 4. Pratiti eventualni razvoj malignog neuroleptičkog sindroma
Poremećaj pokreta	1. Benzodiazepini (diazepam ili klonazepam) 2. Antikolinergici kod distonije 3. Miorelaksansi (baklofen, tizanidin) kod distonije 4. Dopaminski blokatori kod hiperkinezija 5. Dopaminski agonisti ili carbidopa/ levodopa kod hipokinezija	1. Izbjegavati veću sedaciju 2. Monitoring paradoksalnog pogoršanja nevoljnih pokreta ili razvoj malignog neuroleptičkog sindroma 3. Oprez kod antikolenergika i postojanja autonomne disfunkcije ili psihoze
Epileptički napadi	1. Antiepileptici – karbamazepin ili lacosamid kod LGI1 encefalitisa 2. NORSE – midazolam, pentobarbital ili propofol	1. Postupno snižavanje doze antiepileptika nakon prestanka napada
Disautonomija	1. JIL – monitoring kod teške disautonomije 2. Beta blokatori (propranolol), alfa-2 blokatori (klonidin), inhibitori acetilkolin esteraze (piridostigmin) kod pojačane simpatičke aktivnosti 3. Ortostatska hipotenzija - Midodrine, fludrocortisone ili droxidopa 4. Teške aritmije – privremeni elek trostimulator 5. Gastrointestinalna disautonomija – parenteralna ishrana 6. Urinarna inkontinencija – oksibutinin	1. Monitoring pojačanog odgovora na simpatolitičku terapiju 2. Oprez teže hipertenzije kod tret mana ortostatske hipotenzije 3. Monitoring kognitivnih i kardijalnih nuspojava antimuskarinskih lijekova
Poremećaji spavanja	1. Promovirati higijenu spavanja 2. Melatonin 3. Benzodiazepini 4. Evaluacija rezidualnih poremećaja spavanja	1. Izbegavati pojačanu sedaciju

NORSE – novonastali refraktorni *status epilepticus*; JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

radiološku obradu (MRI). Tretman encefalitisa je etiološki i simptomatski. Najčešće komplikacije su epileptički napadi, hidrocefalus i neurokognitivne smetnje.

Literatura

1. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. Lancet. 2019 Feb 16;393(10172):702–716.
2. Granerod J, Cousens S, Davies NW, Crowcroft NS, Thomas SL. New estimates of incidence of encephalitis in England. Emerg Infect Dis. 2013;19(9):1455–62.
3. Bernard S, Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. Epidemiology of infectious encephalitis, differences between a prospective study and hospital discharge data. Epidemiol Infect. 2013 Nov;141(11):2256–68.
4. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. Continuum (Minneap Minn). 2021 Aug 1;27(4):855–886.
5. Bystritsky RJ, Chow FC. Infectious Meningitis and Encephalitis. Neurol Clin. 2022 Feb;40(1):77–91.
6. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, et al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul;92(7):757–768.
7. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, et al; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Mar 1;92(8):897–907.
8. Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. Lancet Neurol. 2023 Jun;22(6):529–540.
9. Patel BP; Encephalitis; BMJ best practice; 2023. 1–131.
10. Venkatesan A, Jagdish B. Imaging in Encephalitis. Semin Neurol. 2019 Jun;39(3):312–321.
11. Toledano M, Davies NWS. Infectious encephalitis: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2019 Jun;19(3):225–237.
12. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. Neurol Clin Pract. 2014 Jun;4(3):206–15.
13. Greenberg BM. Central nervous system infections in the intensive care unit. Semin Neurol. 2008 Nov;28(5):682–9.

NAJAVA

XX
Nacionalni kongres neurologa Srbije

Datum: 14–16. novembar 2024.
Mesto održavanja: Beograd, Srbija

GOST IZ INOSTRANSTVA

Semi-automated calculation of baroreflex sensitivity (BRS) indices

Authors: Magdalena Krbot Skorić[1, 2], Ivan Adamec[1,3], Ivan Moštak[3], Nika Višnjić[3], Mario Cifrek[2], Mario Habek[1,3]

1 University Hospital Center Zagreb, Department of Neurology, Referral Center for Autonomic Nervous System Disorders, Zagreb, Croatia
2 Faculty of Electrical Engineering and Computing, University of Zagreb, Zagreb, Croatia
3 School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Abstract

The aim of this research was to objectify the method of semi-automated calculation of the baroreflex sensitivity (BRS) indices.

In sixty-nine individuals with a history of vasovagal syncope and no other neurological or systemic illnesses (mean age 47.04±11.18, 55 females) blood pressure (BP) response to Valsalva maneuver (VM) was performed and BRS indices were calculated from the systolic BP curves (sBP): BRSa1, alpha BRSa (α-BRSa) and beta BRSa (β-BRSa). Semi-automated software was created according to previously known formulae, with additional calculation of average baseline BP values. Median values for manually calculated indices were 21.45 for BRSa1, 7.01 for α-BRSa, and 1.37 for β-BRSa. For semi-automatically calculated indices values were 23.91 for BRSa1, 6.99 for α-BRSa, and 1.19 for β-BRSa. There was a statistically significant correlation between the manually calculated and semi-automatically generated results for all three coefficients (BRSa1: rs=0.920, p<0.001; α-BRSa: rs=0.879, p<0.001; β-BRSa: rs=0.889, p<0.001). Automatization of BRS indices calculation showed consistent results and highly corelated with manually calculated indices. It reduces time required for calculation and reduces the impact of subjective human component on the calculations. The method for semi-automated calculation of BRS indices enhances the speed and precision of the calculation, rendering the process more pragmatic for future studies.

Keywords: Baroreflex sensitivity, Autonomic nervous system, Valsalva maneuver.

Introduction

Whenever a person stands up from a supine position around 800 ml of blood tends to pool from the head to the splanchnic circulation and the deep veins of the legs due to gravity. [1] If not counteracted, it may lead to the orthostatic hypotension and syncope. The main reflex that enables the maintenance of equal blood pressure in the supine and upright position is the baroreflex. It is mediated through mechanoreceptors in carotid arteries and the aortic branch that detect blood pressure changes (BP) and by activating autonomic centers in the brainstem proceed to modulate adrenergic and vagal activity on peripheral resistance and cardiac output. [1] The most common method of testing baroreflex function is the measurements of the BP response to the Valsalva maneuver. [2] When Valsalva maneuver is performed, a fall in blood pressure (BP) occurs, resulting in baroreflex activation leading to a sympathetically driven increase in peripheral resistance, which ultimately leads to BP recovery. [3] Through detailed analysis of the BP response, baroreflex sensitivity (BRS) indices can be calculated providing further information about the baroreflex adrenergic and vagal components. [4] Another challenge in assessing components of the Valsalva maneuver is the detection of the response type, which according to Palamarchuk et al. can be divided into a balanced, augmented and suppressed response. [5]

Although BRS indices are an important part of the baroreflex evaluation, they are usually calculated manually, which is a time-consuming process and dependent on the subjective assessment, hence prone to human error. [4] The aim of this study was to objectify the method by semi-automatization of the calculation of BRS indices.

Methods

Participants

This was a retrospective analysis of results of autonomic nervous system (ANS) testing in participants referred to the Laboratory for testing of the ANS, the Referral Center for the Autonomic Nervous System Disorders of the Department of Neurology, University Hospital Center Zagreb, Croatia. Sixty-nine participants with a history of vasovagal syncope and no other neurological or systematic illness were included. Patients receiving medications with known influence on the ANS were excluded from the analysis. All participants signed informed consent for the ANS testing and the study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Center Zagreb.

Autonomic nervous system testing

ANS testing was performed in the Referral Center for the Autonomic Nervous System Disorders, with Task Force Monitor (TFM) (CNSystemsMedizintechnik AG, Austria). Signals were continuously measured beat-to-beat and exported in .mat format for the purpose of semi-automated analysis. The test protocol included the deep breathing test, Valsalva maneuver (VM) and the tilt-up table test. [2] For the purpose of this study only participants in whom blood pressure (BP) response to VM was reproducible were included in the final analysis.

VM was performed in the supine position by the participants blowing into the tube connected to a mercury manometer, so that the pressure on the manometer is maintained at 40 mmHg for 15 seconds. The tube had a small air leak to prevent closing of the glottis. The test was repeated until a reproducible response was obtained and the BP curves on visual inspection allowed measurements of the BP changes. [6] The following parameters were manually

calculated from the mean BP curve: maximal drop of the mean BP during phase II (phase IIE) compared to the level before the start of the test, the peak of the mean BP at the end of the late phase II (IIL - recovery) and overshoot in the phase IV. Pressure recovery time (PRT) was calculated from the systolic BP curve (sBP).

BRS indices were calculated according to presented formulae in two ways: manually, by one of the authors experienced in ANS testing, and through specifically developed software for analysis. In both cases identical formulae for BRS calculation were used; the only difference was in defining the baseline BP level. For the manual calculation, the baseline BP level was defined with visual inspection of the BP curve in the period before the start of the VM. For the semi-automated calculation, the baseline BP level was defined as average value of the last minute before the start of the VM.

Manual calculation of the baroreflex sensitivity analysis

During the VM, three types of systolic BP curves were identified according to previously published data: BAR – balanced autonomic response; AAR – augmented autonomic response; SAR – suppressed autonomic response. [5]

For each participant, the indices of BRS from the systolic BP curves during the VM were calculated (BRSa1, α-BRSa, and β-BRSa). BRS indices were calculated according to previously published formulae. [4]

Semi-automated calculation of the baroreflex sensitivity analysis

An application has been developed for the evaluation of adrenergic and vagal BRS components in the VM using MATLAB R2019b program package. The process started with the loading of the signal and accompanying parameters in .mat format followed by choosing the best Valsalva maneuver for the analysis, which is shown in Figure 1.

Signals were checked for consistency and interpolated with cubic spline method for any missing data. Since only sBP was of interest for this analysis, HR analysis was not in focus, therefore premature ventricular contractions or arrhythmias were not further investigated. It is required to manually assign points in systolic blood pressure (sBP) to reconstruct the maneuver correctly and properly define phases (Figure 2), so parameters of the sBP can be calculated. An entirely automated process was not considered due to the possibility of dysautonomia and multiple variations in sBP response to VM, which makes automated calculation prone to errors (including protocol errors if the patient is not cooperative or cannot perform the task).

With semi-automated calculation, extreme pathology and incomplete straining test can be excluded from further analysis by user. Consistency of straining purely depends on the operator navigating the patient during the test. sBP parameters of interest necessary for further analysis are shown in Figure 3.

Features relevant to the research, such as BRSa1, α-BRSa, β-BRSa, and the type of the curve pattern in response to VM are extracted from the data and presented in numerical format.

Adrenergic index BRSa1 was defined as sum of the amplitude of BP fall in early phase II (sBP parameter A) and three fourths of the amplitude of BP fall in phase III (sBP parameter B) divided by pressure recovery time (PRT) [4,5] according to:

$$BRSa1 = \frac{A + 0.75 * B}{PRT}$$

Discrete adrenergic indices reflect sBP recovery from drop in late phase II as α-BRSa (sBP parameter C – an increment of sBP from the end of phase IIE to the end of phase IIL sBP, t_α – late phase II duration) and adrenergic response from sBP drop in phase IV as β-BRSa (sBP parameter D - sBP recovery during PRT). [4] If sBP do not fall below baseline in phase III, PRT and

Figure 1 – The process of choosing the best Valsalva maneuver

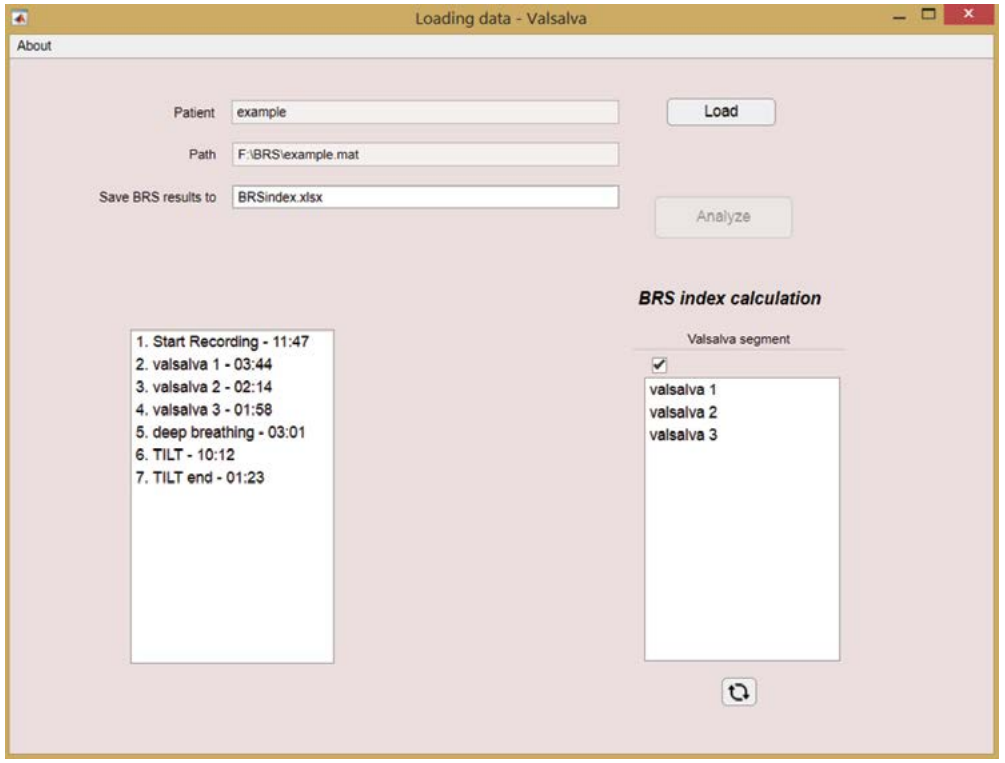
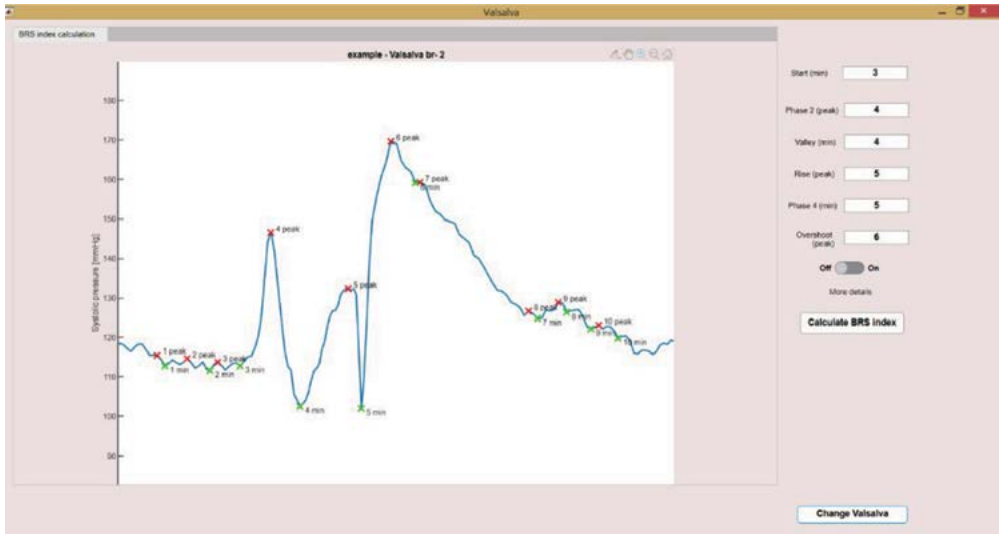


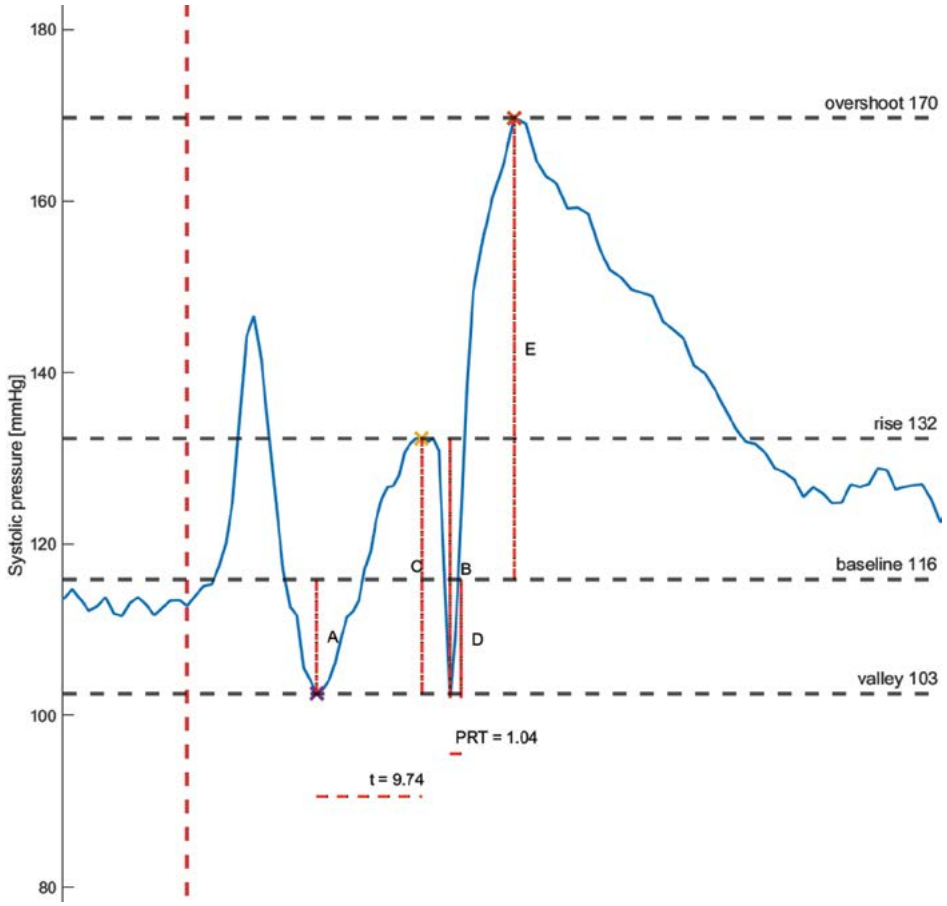
Table on the left – available parts of ANS recording along with their duration
Table on the right - Valsalva maneuvers available for analysis

Figure 2 – The reconstruction of Valsalva maneuver



The maneuver is reconstructed after entering correct local minimums and maximums of the sBP curve (if possible). If any of the four phases are missing, another Valsalva maneuver must be chosen.

Figure 3 – Systolic blood pressure parameters



Baseline – mean value of sBP 60 sec before start of Valsalva maneuver; valley – lowest sBP value in phase II; rise – increase of sBP in late phase II; overshoot – sBP peak in phase IV; A – maximal drop of the sBP during phase IIE compared to the level before the start of the test; B – maximal drop of the sBP during phase III compared to the peak of the sBP at the end of phase IIL; C – an increment from the end of phase IIE to the end of phase IIL; D – sBP recovery during PRT; E – an increment of sBP after reaching baseline in phase IV; t_α – late phase II duration; PRT – pressure recovery time, time required for sBP to reach baseline in phase IV.

D do not exist, therefore BRSa1 and β-BRSa cannot be evaluated.

$$\alpha - BRS_a = \frac{t_\alpha * C}{\sqrt{t_\alpha^2 + C^2}}$$

$$\beta - BRS_a = \frac{PRT * D}{\sqrt{PRT^2 + D^2}}$$

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was applied to see whether the data have normal distribution. Differences in quantitative variables were determined with the use of the parametric paired t-test and non-parametric Wilcoxon test. Correlations were tested with Pearson's and Spearman's correlation methods. P values less than 0.05 were considered as significant. The software used for statistical analysis was IBM SPSS, version 25.

Results

Sixty-nine participants (mean age 47.04±11.18, 55 females) were included in the analysis. For manual calculation, BRSa1 and β-BRSa were available for 53 partici-pants, and for semi-automated calculation, BRSa1 and β-BRSa were available for 49 participants. α-BRSa was available for all participants in both forms of calculation. Descriptive values for BRS indices are presented in Table 1.

There was statistically significant correlation between the manually calculated and semi-automatically generated results for all three coefficients (BRSa1: rs=0.920, p<0.001; α-BRSa: rs=0.879, p<0.001; β-BRSa: rs=0.889, p<0.001). There was no statistically significant difference in BRSa1 and α-BRSa indices between two forms of calculation (p-values >0.05), while there was statistically significant difference between the two forms of calculations for the β-BRSa index (p=0.005).

For manual calculations, 21 participants had a BAR type of curve, 8 had a SAR type of curve and 39 had an AAR type of curve. For semi-automated calculations, 18 participants had a BAR type of curve, 9 had a SAR and 40 had an AAR type of curve. As presented in Table 2.8 participants were characterized with different types of curves.

Table 2 – Comparison of different types of curves for manual and semi-automated calculations

		Manual		
		BAR	SAR	AAR
Semi-automated	BAR	18	0	0
	SAR	0	5	4
	AAR	1	3	35

BAR – balanced autonomic response; AAR – augmented autonomic re-sponse; SAR – suppressed autonomic response.

Discussion

This study provides a method for semi-automatized calculation of BRS indices with statistically significant strong correlation between the manually calculated and semi-automatically generated results for BRSa1, α-BRSa and β-BRSa. Although there was no statistically significant difference in BRSa1 and α-BRSa indices, there was statistically significant difference between two forms of calculations for the β-BRSa. This may be due to the different means of calculating BP baseline values and secondarily affecting PRT. Namely, the beta-adrenergic component is dependent on the pressure recovery of BP values from the fall in phase IV to reaching baseline values. While baseline BP level was defined with visual inspection of the BP curve in the period before the start of the VM for manual calculation, the semi-automated process de-fined the baseline BP as the average value of the last minute before the start of the VM. This disparity might have led to the difference of β-BRSa values between the manual

Table 1 – Descriptive data for manually and semi-automated calculated BRS indices

		Mean	Median	St. dev	Min	Max
Semi- automated	BRSa1	33.53	23.91	24.03	4.62	95.74
	α-BRSa	6.0	6.99	2.27	0.08	11.57
	β-BRSa	1.58	1.19	1.22	0.06	4.70

		Mean	Median	St. dev	Min	Max
Manual	BRSa1	35.78	21.45	37.09	4.97	206.38
	α-BRSa	6.88	7.01	2.49	0.67	14.69
	β-BRSa	1.78	1.37	1.31	0.20	5.14

and semi-automaed values. This is of particular importance in studies comparing BRS indices in two different timepoints, where manual calculation may give differences which are the consequence of human error.

Similarly, eight participants were found to have different types of VM curves as defined by Palamarchuk et al. [5] The decision for the type of the curve was again mostly dependent on the baseline BP value, and according to visual inspection, for these participants the BP baseline curve was covered with noise. Superimposed noise makes it difficult to detect the real baseline value in the manual type of calculation, and it contributes to the difference in determining the curve types. Therefore, the differences between manual and semi-automatized calculations for BRS indices and type of VM curves might reflect the superiority of semi-automated objective deter-mination of baseline BP values, as opposed to the subjectiveness of visual inspection.

The values of rapid and precise BRS indices calculation are manifold. BRS indices correlate well with signs of autonomic failure such as orthostatic hypotension. [3] Furthermore, changes in adrenergic BRS increase with greater severity and distribu-tion of autonomic failure thus providing a possible marker for the progression of the disease. [7] It has been demonstrated that patients with heart disease frequently have abnormal BRS and its presence represents a risk of cardiovascular mortality. [8] Also, patients with neuroimmunological diseases such as multiple sclerosis experience adrenergic hyperactivity which predisposes them to vascular comorbidities. [9] Therefore, calculation of BRS sensitivity can be useful in a clinical setting with a prognostic value of future cardiovascular risk. Moreover, BRS calculation may prove to be useful in the setting of therapeutic development. Studies have shown that the baroreflex could represent a target of treatment to reduce the negative impact of sympathetic hyperactivity by the means of electrical stimulation. [10] Such research would require a great number of patients which would necessitate semi-automated BRS calculation as provided in the current study.

In conclusion, this study provides a method for semi-automated calculation of BRS indices that enhances the speed and precision of the calculation, rendering the pro-cess more pragmatic for future studies.

Presented at the 2023 MEDICON conference in Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.

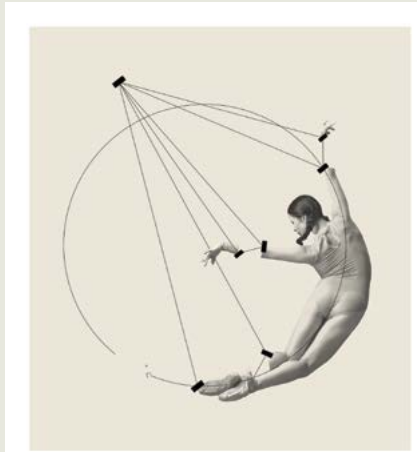
References

1. *Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. The New England journal of medicine, 358(6), 615–624 (2008).*
2. *Freeman R: Assessment of cardiovascular autonomic function. Clinical neurophysiology: of-ficial journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 117(4), 716–730 (2006).*
3. *Novak P: Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. Neurology, 76(23), 2010–6 (2011).*
4. *Palamarchuk, I.S, Baker, J, & Kimpinski, K: Non-invasive measurement of baroreflex dur-ing Valsalva maneuver: Evaluation of alpha and beta-adrenergic components. Clinical neuro-physiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 127(2), 1645–1651 (2016).*
5. *Palamarchuk, I, Baker, J, & Kimpinski, K: Non-invasive measurement of adrenergic barore-flex during Valsalva maneuver reveals three distinct patterns in healthy subjects. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiolo-gy, 127(1), 858–863 (2016).*
6. *Novak P: Quantitative autonomic testing. Journal of visualized experiments : JoVE, (53), 2502 (2011).*
7. *Schrezenmaier, C, Singer, W, Swift, N. M, Sletten, D, Tanabe, J, & Low, P. A: Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. Archives of neurology, 64(3), 381–386 (2007).*
8. *De Ferrari, G. M, Sanzo, A, Bertoletti, A, Specchia, G, Vanoli, E, & Schwartz, P. J: Barore-flex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. Journal of the American College of Cardiol-ogy, 50(24), 2285–2290 (2007).*
9. *Habek, M, Mutak, T, Nevajdić, B, Pucić, D, Crnošija, L, & Krbot Skorić, M: Adrenergic hyperactivity: a missing link between multiple sclerosis and cardiovascular comorbidities?. Acta neurologica Belgica, 120(3), 581–587 (2020).*
10. *La Rovere, M. T, Pinna, G. D, & Raczak, G: Baroreflex sensitivity: measurement and clini-cal implications. Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the Interna-tional Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc, 13(2), 191–207 (2008).*

NAJAVA

Repetitorijum: Najčešci simptomi i sindromi u neurologiji - I deo

Datum: *1–2. decembar 2023.*
Mesto održavanja: *Palić, Srbija*



Poštovane kolege!

Centralni i periferni nervni sistem mogu oštetiti vaskularni, metabolički poremećaji, degenerativne bolesti, traume i tumori, a njihovu funkciju mogu narušiti i toksini ili imunološki posredovana oboljenja. Bez obzira na uzrok, bolesti se nekada mogu oglasiti vrlo sličnim simptomima.

Posedujući znanja o osnovnim anatomskim strukturama, njihovim odnosima i vezama u centralnom i perifernom nervnom sistemu, njihovoj fiziološkoj ulozi i mogućim posledicama oštećenja različitih delova nervnog sistema, mladi lekari treba da odgovore na pitanje gde se nalazi oštećenje i šta bi mogao da bude etiološki uzročnik bolesti.

Ovaj seminar biće mali repetitorijum koji će ove godine podsetiti neurologe na osnovne simptome i sindrome vezane za bolesti kranijalnih nerava, kičmene moždine, perifernog nervnog sistema i mišića, kao i bolesti cerebeluma i ekstrapiramidnog sistema (hipokinetski poremećaji).
Uz kratko podsećanje na anatomiju i fiziologiju odgovarajućih delova centralnog i perifernog nervnog sistema biće izdvojeni oni simptomi sa kojima se neurolog najčešće sreće i koji predstavljaju najveći problem u svakodnevnoj praksi.
U okviru bolesti kranijalnih nerava biće govora o gubitku vida (akutni, hronični, jednostran ili obostrani gubitak vida), jednostranom ili obostranom oštećenju facijalisa, bolnim kranijalnim neuropatijama, bulbarnoj i pseudobulbarnoj paralizi i razlozima za oštećenje multiplih kranijalnih nerava.
U delu posvećenom kičmenoj moždini biće definisano šta su sindromi kičmene moždine kao i koje su to najčešće lezije kičmene moždine.
Ekstrapiramidni sindromi će biti usmereni ka hipokinetskim sindromima, sa razmatranjem kliničkih testova, kao i dopunskih procedura u diferencijalnoj dijagnozi, uz osvrt na najčešće diferencijalno dijagnostičke dileme. Bolesti cerebeluma će obuhvatiti etiologiju i klasifikaciju cerebelarnih sindroma, kao i njegovu kliničku anatomiju. Oboljenja perifernog nervnog sistema će se analizirati kroz najčešće polineuropatske sindrome, kao i sindrome oštećenja neuromišićne spojnice i mišića.

Polaznici će, pre svega kroz veliki broj prikaza slučajeva, dobiti algoritme za prepoznavanje i diferencijalnu dijagnozu najčešćih simptoma i sindroma u neurologiji. Iako ovakav pristup problemima deluje suviše pojednostavljeno, smatramo da će biti dobra osnova za dalju nadogradnju znanja. Ciklus koji je do sada bio posvećen velikim oblastima u neurologiji će stoga biti nakratno prekinut, kako bismo se podsetili onoga što deluje prepoznatljivo, a što ćemo u ovoj školi ponoviti.

Srdačno,
Marina Svetel

RUKOVODILAC ŠKOLE

Prof. dr Marina Svetel

PREDSEDNICI ORGANIZACIONOG ODBORA

Mladen Janković
Ivan Mihailović
Aleksa Palibrk
Vanja Radišić Vukomanović
Olivera Tamaš

PREDSEDNICI LOKALNOG ORGANIZACIONOG ODBORA

Nikola Momčilović
Maksim Šarčević

NAUČNI ODBOR

Ivana Basta
Nataša Dragašević Mišković
Jelena Drulović
Gorana Mandić
Vladana Marković
Šarlota Mesaroš
Milija Mijajlović
Igor Petrović
Aleksandra Radojičić
Zorica Stević
Tanja Stojković

POČASNI ODBOR

Ivana Berisavac
Tanja Bošković
Nadežda Čovičković Šternić
Jasna Jančić
Miloš Joković
Dejana Jovanović
Vladimir Kostić
Dragana Lavrnić
Marko Ercegovac
Ranko Raičević
Vidosava Rakočević Stojanović
Aleksandar Ristić
Dragoslav Sokić
Elka Stefanova
Slobodan Vojnović
Nikola Vojvodić
Željko Živanović

PREDAVAČI I MENTORI

Ivana Basta
Maja Budimkić
Nataša Dragašević Mišković
Jelena Drulović
Milica Ječmenica Lukić
Nikola Kresojević
Vladana Marković
Šarlota Mesaroš
Milija Mijajlović
Stojan Perić
Igor Petrović
Aleksandra Radojičić
Iva Stanković Tutuš
Zorica Stević
Marina Svetel
Olivera Tamaš
Aleksandra Tomić
Tamara Švabić
Nikola Veselinović

ORGANIZACIONI ODBOR, PREZENTERI I PANELISTI:

Marijana Adžić
Marko Andabaka
Goran Bilek
Aleksandra Ćirić
Emina Ćorovič Ličina
Vladimir Čukić
Jelena Čupić
Radomir Damjanović
Rada Dragašević
Jelena Dragičević
Ivana Đorđević
Katarina Đurđević
Jelena Filimonović Perović
Aleksandar Gajović
Kristina Iklozan
Sanela Ilić
Jovana Ivanović
Vukan Ivanović
Mladen Janković
Vladimir Janković
Marta Jeremić
Irena Jordanov Savić
Bojan Jorgačević
Nenad Jovanović
Vanja Jovićević
Tatjana Karadžić
Jelena Kitanović
Goran Knezović
Armin Korać
Merima Ljušković
Redžepagić
Nina Mazalica
Ivan Mihailović
Zorana Miletić
Aleksa Milić
Anđelija Milojević
Milica Milošević
Andona Milovanović
Miljana Mitić
Bojan Mitrović
Nikola Momčilović
Selmina Nicević Nurković
Marina Nikolić
Aleksa Palibrk
Ana Pandrc
Katarina Pavlović
Aleksa Pejović
Milica Pešić
Aleksandar Pešut
Marija Petrović
Tijana Radičević
Vanja Radišić Vukomanović
Aleksandra Radivojević
Katarina Simić Životić
Milena Stanić
Ivana Stanković
Marina Stanković
Aleksandar Stevanović
Tamara Stevanović Petrovski
Irina Stojanac
Tatjana Stojanović
Milena Stošić
Maksim Šarčević
Dušan Šimšić
Stefan Todorović
Saša Veličković
Vanja Virić
Jelena Vitković
Tijana Vlaisavljević
Milica Vukojević
Mirjana Ždraljević
Katarina Živković

Repetitorijum:
najčešći simptomi i sindromi
u neurologiji - I deo

Palić, 1-2. decembar 2023.

PROGRAM DAN I

Satnica	Tema	Metod obuke	Moderator / Predavač
09:15-09:30h	Uvodna reč i ulazni test	Predsednik Društva neurologa Srbije i direktor Klinike za neurologiju Dragoslav Sokić Rukovodilac škole Marina Svetel	
Kranijalni nervi (180 minuta)		Milija Mijajlović, Aleksandra Radojičić, Aleksandra Tomić Pešić, Olivera Tamaš, Tamara Švabić	
09:30-09:50h	Anatomija, imidžing, semiologija i patologija	Predavanje	Milija Mijajlović
09:50-10:05h	Poremećaj oštrine vida	Predavanje	Olivera Tamaš
10:05-10:20h	Bolni poremećaj oštrine vida	Prikaz slučaja	Jovana Ivanović Sanela Ilić Mentor: Olivera Tamaš, Tamara Švabić
10:20-10:35h	Bezbolni poremećaj oštrine vida	Prikaz slučaja	Milena Stošić Irena Jordanov Savić Mentor: Olivera Tamaš, Tamara Švabić
10:35-10:50h	Periferna pareza n. facijalisa – jednostrani vs. obostrani, idiopatski vs. simptomatski	Prikaz slučaja	Vanja Radišić Vukomanović Ana Pandrc Mentor: Olivera Tamaš
10:50-11:05h	Oftalmoplegije	Predavanje	Aleksandra Radojičić
11:05-11:15h	Sindrom kavernoznog sinusa	Prikaz slučaja	Dušan Šimšić Anđelija Milojević Mentor: Aleksandra Radojičić
11:15-11:25h	Ptoza	Prikaz slučaja	Mirjana Ždraljević Katarina Đurđević Mentor: Aleksandra Radojičić
11:25-11:35h	Oftalmoplegija i poremećaj zenice	Prikaz slučaja	Marta Jeremić Selmina Nurković Nicević Mentor: Aleksandra Radojičić
11:35-11:50h	Bolne kranijalne neuropatije	Predavanje	Aleksandra Tomić Pešić
11:50-12:05h	Bulbarna vs. pseudobulbarna paraliza	Prikaz slučaja	Mladen Janković Jelena Kitanović Mentor: Aleksandra Tomić Pešić
12:05-12:20h	Multiple lezije kranijalnih nerava	Prikaz slučaja	Goran Bilek Milica Milošević Mentor: Aleksandra Tomić Pešić
12:20-12:30h	Take home messages		Milija Mijajlović
12:30-12:45h	Pauza		

Kičmena moždina (120 minuta)		Jelena Drulović, Šarlota Mesaroš, Nikola Veselinović, Maja Budimkić	
12:45-13:00h	Šta su sindromi kičmene moždine?	Predavanje	Jelena Drulović
13:00-13:15h	Najčešće lezije kičmene moždine-diferencijalna dijagnoza	Predavanje	Šarlota Mesaroš
13:15-13:30h	Sindrom centralnog kanala kičmene moždine	Prikaz slučaja	Stefan Todorović Marijana Adžić Mentor: Maja Budimkić
13:30-13:45h	Anteriorni sindrom kičmene moždine	Prikaz slučaja	Nikola Momčilović Marija Petrović Mentor: Maja Budimkić
13:45-14:00h	Siringomijelija	Prikaz slučaja	Emina Ćorović Ličina Milena Stanić Mentor: Maja Budimkić
14:00-14:15h	Posteriorni sindrom kičmene moždine	Prikaz slučaja	Irina Stojanac Kristina Iklozan Mentor: Nikola Veselinović
14:15-14:30h	Sindrom cauda equinae i conus medullarisa	Prikaz slučaja	Jelena Vitković Tijana Radičević Mentor: Nikola Veselinović
14:30-14:45	Amiotrofični lateralni sindrom vs ALS	Prikaz slučaja	Vanja Jovićević Tatjana Stojanović Mentor: Nikola Veselinović
14:45-14:55h	Take home messages		Jelena Drulović
14:55-16:00h	Pauza		
Ekstrapiramidni hipokinetski sindromi		Marina Svetel, Igor Petrović, Vladana Marković, Iva Stanković Tutuš	
16:00-16:20h	Funkcionalna organizacija bazalnih ganglija	Predavanje	Marina Svetel
16:20-16:40h	Parkinsonizam i Parkinsonova bolest: fenomenologija i dijagnostički kriterijumi	Predavanje	Vladana Marković
16:40-17:00h	Značaj dopunskih dijagnostičkih metoda u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma	Predavanje	Iva Stanković Tutuš
17:00-17:15h	Multipla sistemska atrofija	Prikaz slučaja	Marko Andabaka Merima Ljušković Redžepagić Mentor: Igor Petrović
17:15-17:30h	Progresivna supranuklearna paraliza	Prikaz slučaja	Milica Vukojević Vladimir Janković Mentor: Igor Petrović
17:30-17:45h	Demencija sa Levijevim telima	Prikaz slučaja	Aleksandar Stevanović Zorana Miletić Mentor: Igor Petrović
17:45-18:00h	Take home messages		Igor Petrović

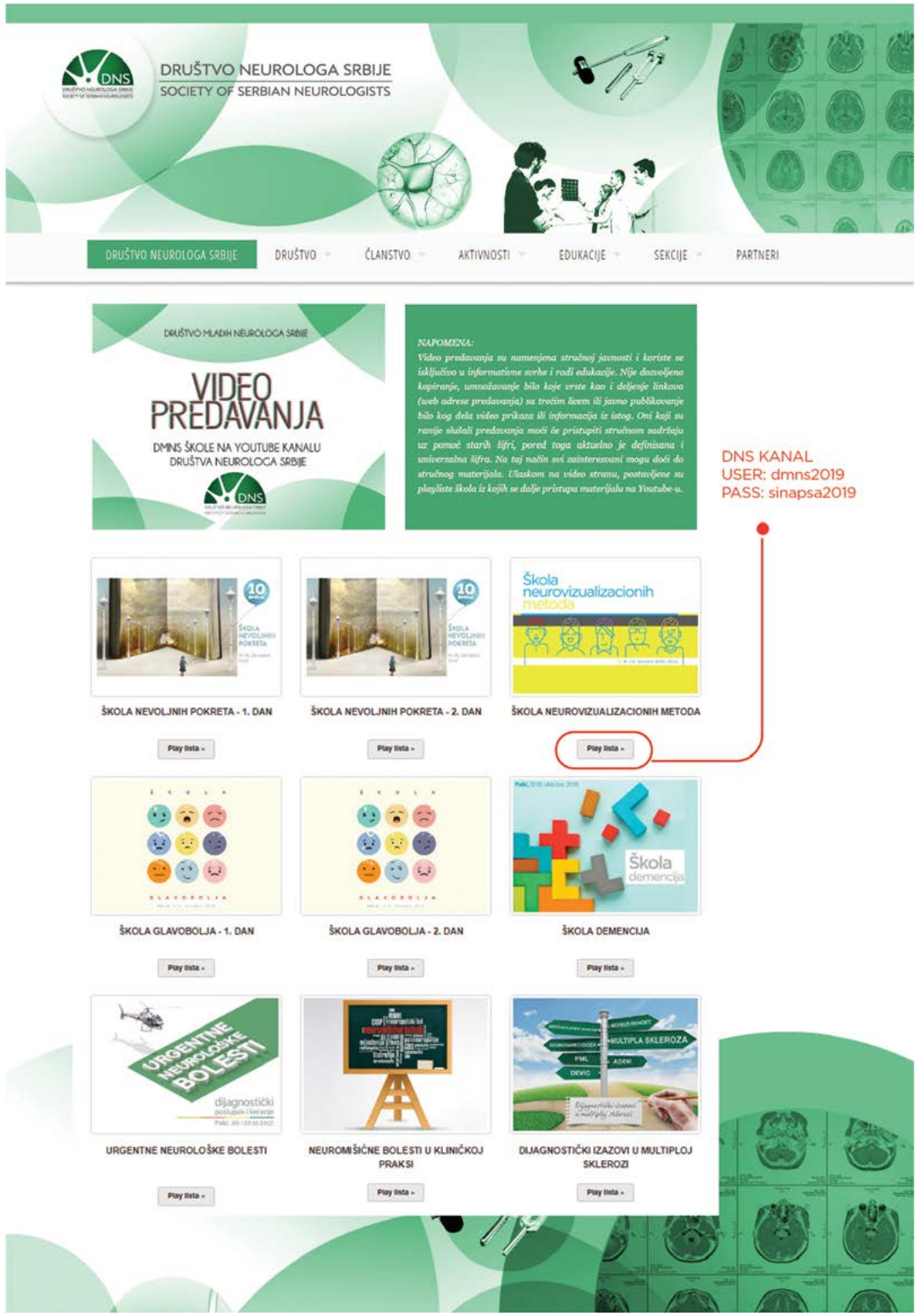
Repetitorijum:
najčešći simptomi i sindromi
u neurologiji - I deo

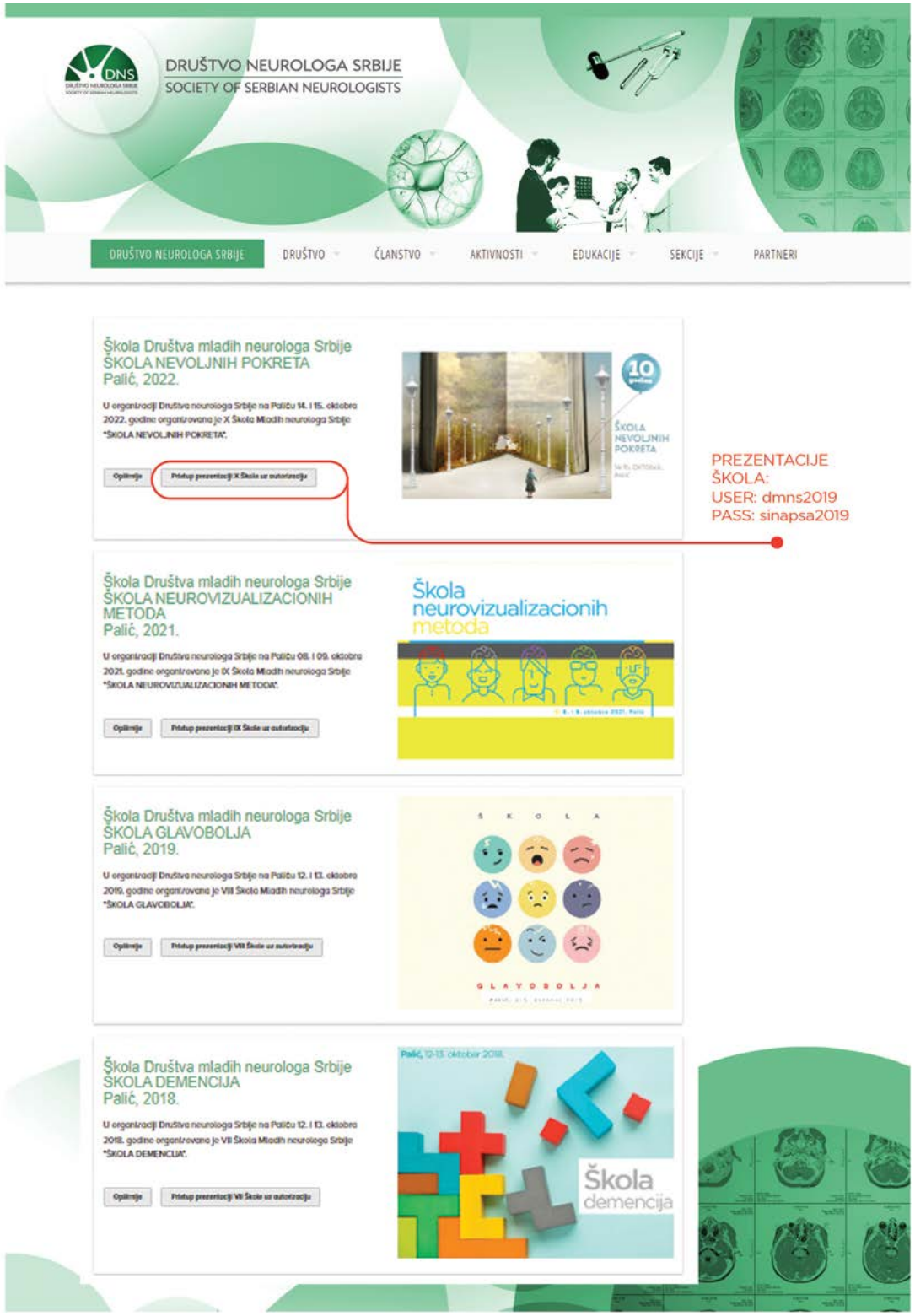
Palić, 1-2. decembar 2023.

PROGRAM DAN II

Satnica	Tema	Metod obuke	Moderator / Predavač
Periferni nervi, neuromišićna spojnica i mišići (180 minuta)		Zorica Stević, Ivana Basta, Stojan Perić	
1) Polineuropatski sindromi		Zorica Stević	
09:00:09:10h	Akutni vs hronični, senzorni vs motorni, simetrični vs asimetrični, proksimalni vs distalni	Predavanje	Zorica Stević
09:10-09:20h	Akutna polineuropatija - akutna intermitentna porfirija	Prikaz slučaja	Vanja Virić Aleksandar Gajović Mentor: Ivana Basta
09:20-09:30h	Senzorna polineuropatija - subakutna senzorna neuronopatija	Prikaz slučaja	Ivan Mihailović Rada Dragašević Mentor: Ivana Basta
09:30-09:40h	Asimetrična polineuropatija - mononeuritis multiplex	Prikaz slučaja	Goran Knezović Aleksandra Ćirić Mentor: Ivana Basta
09:40-09:50h	Proksimalna polineuropatija - hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija	Prikaz slučaja	Aleksa Palibrk Katarina Simić Životić Mentor: Ivana Basta
09:50-10:00h	Take home messages		Zorica Stević
2) Neuromišićne spojnice		Ivana Basta	
10:00-10:10h	Sindromi neuromišićne spojnice: okularna, bulbarna, generalizovana, fokalna mijastenija gravis	Predavanje	Ivana Basta
10:10-10:20h	Seronegativna okularna mijastenija gravis	Prikaz slučaja	Vukan Ivanović Miljana Mitić Mentor: Stojan Perić
10:20-10:30h	MuSK pozitivna bulbarna mijastenija gravis	Prikaz slučaja	Armin Korać Tamara Stefanović Petrovski Aleksandar Pešut Mentor: Stojan Perić
10:30-10:40h	AChR pozitivna generalizovana mijastenija gravis	Prikaz slučaja	Katarina Živković Aleksa Milić Mentor: Stojan Perić
10:40-10:50h	Fokalna mijastenija gravis	Prikaz slučaja	Bojan Jorgačević Jelena Filimonović Perović Dragana Tešanović Mentor: Stojan Perić
10:50-11:00h	Take home messages		Ivana Basta

3) Mišićni sindromi		Stojan Perić	
11:00-11:10h	Mišićni sindromi: akutni vs hronični, proksimalni vs distalni, sa miotonijom vs bez miotonije, sa multisistemskom afekcijom vs bez multisistemske afekcije	Predavanje	Stojan Perić
11:10-11:20h	Akutni mišićni sindrom - imunski posredovan nekrotizujući miozitis	Prikaz slučaja	Nenad Jovanović Ivana Stanković Mentor: Stojan Perić
11:20-11:30h	Distalni mišićni sindrom - titinopatija	Prikaz slučaja	Jelena Čupić Bojan Mitrović Mentor: Stojan Perić
11:30-11:40h	Mišićni sindrom sa miotonijom - miotonična distrofija tipa 2	Prikaz slučaja	Tijana Vlaisavljević Marina Nikolić Saša Veličković Mentor: Stojan Perić
11:40-11:50h	Mišićni sindrom sa multisistemskom afekcijom - Pompeova bolest	Prikaz slučaja	Aleksandra Radivojević Vladimir Čukić Mentor: Stojan Perić
11:50-12:00h	Take home messages		Stojan Perić
12:00-12:30h	Pauza		
Cerebelarni sindromi (120 minuta)		Nataša Dragašević Mišković, Milica Ječmenica Lukić, Nikola Kresojević, Iva Stanković Tutuš	
12:30-12:50h	Simptomi i znaci cerebelarnog sindroma-osvrt na kliničku anatomiju	Predavanje	Nikola Kresojević
12:50-13:10h	Pregled bolesnika sa cerebelarnim sindromom	Predavanje	Nataša Dragašević Mišković
13:10-13:30h	Etiologija cerebelarnih sindroma: klasifikacija i diferencijalna dijagnoza	Predavanje	Milica Ječmenica Lukić
13:30-13:45h	Paraneoplastični cerebelarni sindrom	Prikaz slučaja	Milica Pešić Katarina Pavlović Mentor: Nikola Kresojević
13:45-14:00h	Dominantno nasledne ataksije	Prikaz slučaja	Maksim Šarčević Marina Stanković Nina Mazalica Mentor: Milica Ječmenica Lukić
14:00-14:15h	Recesivne ataksije Fridrajhova ataksija	Prikaz slučaja	Andona Milovanović Radomir Damjanović Mentor: Iva Stanković Tutuš
14:15-14:25h	Take home messages		Nataša Dragašević Mišković
14:25-14:35h	Test, zatvaranje škole		Marina Svetel
14:35-15:35h	Ručak		





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

Pronađi nas na Facebook-u

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