



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2018.  
21-22. broj

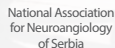
Regional Teaching Course in Belgrade,  
Serbia, 20-22 April 2018

Encefalopatije u  
metaboličkim poremećajima

Lečenje akutnog ishemijskog  
moždanog udara mehaničkom  
trombektomijom

Migrena Riharda Vagnera

Izveštaj sa Škole urgentne  
neurologije



# SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 Pozdravna reč – Letter of Welcome  
O Beogradu – About Belgrade
- 7 **Neurology in Serbia**
- 9 **General Information**
- 11 **EAN RTC in Belgrade – Programme**
- 13 **EAN RTC in Belgrade 2018 – Lecturers and Abstracts**
- 28 **Revijalni rad**  
ENCEFALOPATIJE U METABOLIČKIM POREMEĆAJIMA
- 35 **Izvod iz SAS (Specijalističke akademske studije)**  
TRANSKRANIJALNA PARENHIMSKA SONOGRAFIJA BAZALNIH GANGLIJA U PROCENI KLINIČKOG TOKA JUVENILNE MIOKLONIČKE EPILEPSIJE
- 43 **Neurologija i umetnost**  
MIGRENA RIHARDA VAGNERA
- 47 **Da li ste znali?**
- 48 **Istorija medicine**  
TROTULA, PRVA ŽENA LEKAR, GINEKOLOG-AKUŠER I PROFESOR MEDICINSKE ŠKOLE
- 52 **Izveštaj sa usavršavanja**  
IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE DR LAZA K. LAZAREVIĆ – BAYER ZA 2016. GODINU
- 54 **Izveštaj**  
VI ŠKOLA MLADIH NEUROLOGA NA PALIČU
- 55 **Izlazni test**  
URGENTNE NEUROLOŠKE BOLESTI – DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK I LEČENJE
- 57 **Kako se leči?**  
LEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA MEHANIČKOM TROMBEKTOMIJOM
- 68 **Prikaz slučaja**  
ALEMTUZUMAB I TRUDNOĆA
- 70 **Doktorska disertacija**  
U POTRAZI ZA IDEALNIM BIOMARKEROM U DIJAGNOZI I PRAĆENJU ATIPIČNIH PARKINSONIZAMA

- 77 **Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA XI/XVII NACIONALNOG KONGRESA NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM
- 78 **Klinički asistent ukazuje**  
VASKULARNO KOGNITIVNO OŠTEĆENJE – „VRUĆ KROMPIR“ SAVREMENE NEUROLOGIJE
- 84 **Granična oblast**  
FUNKCIONALNI NEUROLOŠKI POREMEĆAJI IZ UGLA PSIHIJATRA: „ISTORIJA HISTERIJE JE ISTORIJA PATNJE“
- 93 **Oglas**  
MYLAN
- 94 **Da li ste znali?**  
**GBSerbia**  
OD GBSERBIA DO INeSS – ISTRAŽIVANJE INFLAMATORNIH NEUROPATIJA U POPULACIJI SRBIJE, REPUBLIKE SRPSKE I CRNE GORE
- 98 **Izveštaj sa usavršavanja**  
IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE DR LAZA K. LAZAREVIĆ – BAYER ZA 2017. GODINU
- 100 **Prikaz slučaja**  
ČARG–ŠTRAUSOV SINDROM (EOZINOFILNA GRANULOMATOZA SA POLIANGITISOM)
- 105 **Da li ste znali?**  
**Najava**  
STRUČNI SKUPOVI
- 106 **Announcement**  
UPDATE ON MOVEMENT DISORDERS
- 108 **Najava**  
BELGRADE NEUROPATHY UPDATE 2 II SIMPOZIJUM O NEUROPATIJAMA SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM
- 111 **Najava**  
ŠKOLA DEMENCIJA
- 112 **Announcement**  
MULTIPLE SCLEROSIS IN FOCUS: EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN SOUTH-EASTERN EUROPEAN COUNTRIES

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

**SINAPSA**

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

**Glavni i odgovorni urednik**

Olivera Tamaš

**Redakcijski odbor**

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

**Recenzenti**

Vladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav Sokić

**Recenzenti broja**

Dejana Jovanović	Marina Svetel
Jasna Zidverc Trajković	Ivana Basta
Jelena Drulović	Milica Pejović Milovančević
Nebojša Jović	Milija Mijajlović

**Lektor za srpski i engleski jezik**

Aleksandra Mešter Trajković

**Grafički dizajn**

Aniko Olah Lošonc

**Tehnička podrška**

„Čikoš“ štamparija, Subotica



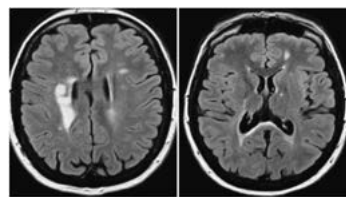
Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka. Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena. Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese [mediji@društveneurologasrbije.org](mailto:mediji@društveneurologasrbije.org), naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.

**Adresa Redakcije**

Društvo neurologa Srbije  
Crnotravska 17  
Poštanski pregradak 12  
11129 Beograd 102, Srbija  
[www.društveneurologasrbije.org](http://www.društveneurologasrbije.org)



6



68



98

CIP - Каталогизacija u publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд 64  
ISSN 2217-9879

## POZDRAVNA REČ – LETTER OF WELCOME

Dear Colleagues and Friends,



On behalf of the European Academy of Neurology, the Society of Serbian Neurologists and the Neurology Clinic of the Clinical Centre of Serbia, we are honoured to welcome you to the EAN Regional Teaching Course in Belgrade held on 20–22 April 2018.

This event is organised in cooperation with the National Society of Neuroangiology of Serbia and the Medical School of the University of Belgrade and endorsed by the European Stroke Organisation.

The EAN course is aimed at providing a very high level of scientific and practical knowledge in the fields of cerebrovascular diseases, headache and pain, epilepsy, neuroimaging, vestibular disorders and neurorehabilitation. These topics of scientific and clinical importance will be presented by the leading European and local experts. More than 200 specialists, residents and students in neurology and related disciplines from more than 20 countries have been registered to take part in this event.

In addition to the training, comradeship, exchanging of ideas, fruitful collaborations and the forging of new ties, all delegates will have the opportunity to enjoy the hospitality, history and beauty of Belgrade (*White City*) – one of the oldest cities in Europe.

On behalf of the Organising Committee, I wish all our participants a weekend of hard yet rewarding work!

Milija Mijajlović  
Chairman of the Organising Committee

## O BEOGRADU – ABOUT BELGRADE

Belgrade (*Beo-grad*, meaning *white city*) is the capital and the largest city of Serbia. It is situated in South-Eastern Europe, at the confluence of the Sava and the Danube rivers, where the Pannonian Plain meets the Balkans. The city has a population of about 1.7 million people and its territory is divided into 17 municipalities. Belgrade was also the capital city of Yugoslavia, the country which united the peoples of this region during the better part of the 20th century. Today it is the capital of Serbian culture, education, science and economy. As a result of its tumultuous history, Belgrade has for centuries been home to many nationalities.

Belgrade by night



With its history of 7000 years, Belgrade is one of the oldest cities in Europe and has since ancient times been an important focal point for traffic, an intersection of the roads of Eastern and Western Europe, an important strategic location. The area around the two great rivers, the Sava and the Danube, has been inhabited as early as the Palaeolithic period. Ancient sources provide the oldest known name for Belgrade – Singidunum – and the first written documents date back to the 3rd century B.C. The name of the settlement was preserved throughout the Roman rule. With the division of the Roman Empire in 395, Singidunum passed over to the Eastern Empire, i.e. Byzantium, and the name of the city gained a Greek sound: Singidon. Favoured by the weaknesses in the defence of the Byzantine border, the

Slavs started frequently crossing the Danube in the 6th century and gradually settled the area. The stone-built fortress rising above the rivers was dubbed *Beli grad* (White City). The first record of the Slavic name *Beograd* dates back to 878, during the rule of the First Bulgarian Empire. Between the 16th and 19th century Belgrade is referred to with various names in different languages: *Alba Graeca*, *Alba Bulgarica*, *Bello grado*, *Nandor Alba*, *Griechisch Weissenburg*, *Castelbianco*... All these names, however, are translations of the Slavic word *Beograd*.

There are over 5,500 streets, 32 squares and 16 plazas in the inner area of the City of Belgrade. The development of the street network started in 1867, after the Turks had departed, when the regulatory plan of Belgrade, drawn up by engineer Emilijan Josimović, was adopted. The oldest streets that have retained their original routes in the city are Vase Čarapića, Kralja Petra, Cara Dušana, Jevrejska, Narodnog fronta, Gavrila Principa and Karađorđeva streets. The oldest one is the Students Square, while the most famous one is the Republic Square. Knez Mihailova Street (the street of Prince Mihailo) is a pedestrian zone and a shopping area – protected by law as one of the oldest and most valuable monument complexes of the city, with a large number of representative buildings and urban houses built at the end of 1870s.

Knez Mihailova Street

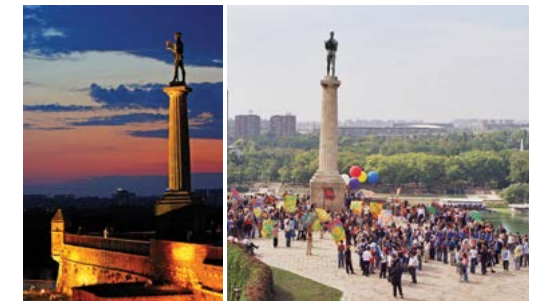


The first electric light was switched on in Belgrade in 1882, while the first train took off towards Niš (a Serbian city in the southern part of the country) from the Belgrade railway station in 1884. The first telephone rang in 1890, while the first cinema projection was held in 1896,

just six months after the first projection by the Lumière brothers in Paris.

High above the Sava and the Danube confluence, on the rocky ridge which gives view of Novi Beograd (*New Belgrade*), Zemun and the wide plains of Pannonia, there lies Kalemegdan Fortress, the former historical and urban centre of Belgrade. This spatial complex consists of the Fortress (divided into Upper Town and Lower Town), and the Kalemegdan Park, the most beloved promenade by the people of Belgrade. Kalemegdan, the biggest and most beautiful park in Belgrade, is also the most important cultural and historical complex. The name *Kalemegdan* applies only to the spacious plateau surrounding the Fortress, which was turned into a park in 1880s. When the Fortress served as Belgrade's chief military stronghold, the plateau was a place from which the enemy was kept under observation and where preparations were made for combat. Its name derives from the Turkish words *kale* (*fort*) and *megdan* (*battlefield*).

Kalemegdan



To its visitors, Belgrade offers a rich programme of cultural, arts and sports events, many museums and parks and cultural and historical monuments. With its height of 79 meters in total, the Church of Saint Sava in Vračar represents one of the largest churches in the world and the largest one in the Balkans. Other significant areas and buildings include the National Museum and the National Theatre, Terazije area, the Serbian Academy of Sciences and Arts, the House of the National Assembly, the White Palace, the House of the Royal Family Karađorđević and the nearby Josip Broz Tito's

Church of Saint Sava



Nikola Tesla Museum



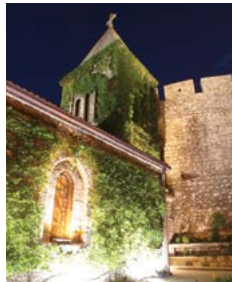
Yugoslav Drama Theatre



The White Palace



Rose Church



Brankov Bridge



Skadarlija



River at night



Mausoleum, "The House of Flowers", which documents the life of the former Yugoslav president. Also worth visiting are the Residence of Prince Miloš, the Residence of Princess Ljubica, Captain Miša's Mansion and "?" Café.

Ada Ciganlija is a former island in the Sava River, today an artificial lake and Belgrade's biggest sports and recreational complex with about 8 kilometres of long beaches, cafés and sports facilities. The city also has a good reputation for offering a rich nightlife. Many clubs that are open until early morning hours can be found all over the city. One of the most recognisable nightlife features of Belgrade are the barges spread along the banks of the Sava and the Danube rivers. A more traditional Serbian nightlife experience, accompanied by traditional music known as *starogradska* (roughly translated as *old town music*), can most commonly be gained in Skadarlija, the city's old bohemian neighbourhood, where the poets and artists of Belgrade gathered in the 19th and the early 20th century. Skadarlija Street and the surrounding neighbourhood are lined with some of Belgrade's best and oldest traditional restaurants (called *kafana* after the Serbian word *kafa*, meaning coffee), which date back to that period.

Last year Belgrade was visited by over three million tourists from all around the world. We hope you will enjoy your stay and come back to see us again!

Sources: Tourist Organisation of Belgrade, [www.beograd.rs](http://www.beograd.rs), [www.avalskitoranj.rs](http://www.avalskitoranj.rs), [www.hramsvetogsava.com](http://www.hramsvetogsava.com), AstraTravel

## NEUROLOGY IN SERBIA

There are six medical faculties in our country: two in Belgrade (Medical Faculty of the University of Belgrade and Medical Faculty of the University of Defence) and four in other major Serbian cities – Novi Sad, Kragujevac, Niš and Kosovska Mitrovica. The Medical Faculty of the University of Defence stands out as the facility which provides training particularly designed for young doctors introduced to the specifics of medical and neurological conditions in the army.

Basic medical studies in Serbia last for six years and students can be trained in either the Serbian or the English language. After completing the basic studies one can enter the residency programme. Neurology training lasts for four years, during which period one acquires a broad knowledge in general neurology.

There are currently about 450 neurologists and 200 neurology residents in Serbia.

Medical Faculty of the University of Belgrade



Medical Faculty of the University of Defence



Laza K. Lazarević (1851–1891), famous Serbian neurologist



There are many famous Serbians in the field of science, but perhaps the most distinguished is Laza K. Lazarević, a prominent Serbian physician, scientist, writer and translator. During his short life and his close to 11-year-long professional career during the 19th century, Dr. Lazarević penned 78 scientific papers and presentations in various branches of medicine, especially in the field of neurology. His greatest contribution to the field of neurology and to medical science in general lies in his description of the *straight leg raising test*, also known as the *Lasègue sign* (*Thomayer test* or *Kernig's sign*) or, among the Serbian neurologists, the *Lazarević sign*. In 1880 Laza K. Lazarević published an article (in the Serbian language, using the Cyrillic alphabet) titled "Ischiac postica Cotunnii – One contribution to its differential diagnosis" in the Serbian Archives of Medicine, which was translated to German and republished in Vienna in 1884. In this article Lazarević described the straight leg raising test based on the original observations of six patients from his medical practice, where he explained that stretching of the sciatic nerve and its component nerve roots produces the pain. It must be emphasised that Dr. Lazarević was the first to describe the mechanism of pain occurrence during the test performance, although he never received any credit for it. This test he described continues to be the most recognised maneuver that has been used for decades to evaluate patients with suspected compression of the sciatic nerve or nerve roots.

Our national society of neurologists is called the *Society of Serbian Neurologists* (SSN). Today, SSN has 650 members, including 150 young (below the age of 40) neurologists, organised in a subunit called the *Society of Young Serbian Neurologists* (SYSN). The current President of SSN is Prof. Dr. Ranko Raičević, Head of the

Neurology Clinic at the Military Medical Academy. The SSN supports neurologists and doctors specialising in neurology during their clinical practise, research and academic activities. The Society is dedicated to maintaining professional collaboration with the neurologists in the region and the whole of Europe, as well as with neurology centres around the world.

The SSN organises several important regional meetings. Every second year we have our *National Congress of Serbian Neurologists* with international attendees. Along with the lectures from experts in the field, the *Laza K. Lazarević Award* is granted to the two most prominent neurologists, one member of the SSN and the other from our international partner societies. Another important event is the *Adriatic Neurology Forum* (ANF), which is jointly and alternatively organised with our colleagues from Croatia. This year, however, the ANF will be hosted in Bari, Italy, providing the event international relevance. Once a year young Serbian neurologists and other young neurologists from the region (also members of the SYNS) have the opportunity to take part in the *Department to Department Exchange*, so that, under the auspices of the SSN, doctors from small hospital centres can spend time in university centres

#### National Congress of Serbian Neurologists



Under the patronage of the SSN, the SYNS also organises several important educational meetings. Every year in October the *Annual National School for Young Neurologists* takes place in Lake Palić, where relevant topics in clinical neurology are discussed. So far we have introduced many young doctors at the beginning of their career to hot topics in the fields of movement disorders, cerebrovascular diseases,

epilepsy, multiple sclerosis, neuromuscular disorders and urgent neurology. The novelty of the school is that the lectures are not held only by the experts in the field of neurology, but also by young neurologists, who have an opportunity to present their research results and case reports. The topic of this year's meeting is dementia.

The SYNS publishes two journals – *Neuronews*, which is published monthly, and *Synapse*, which is published twice per year. A special committee of the SSN grants two scholarships annually – the *Risto Bokonić Scholarship* and the *Zvonimir Lević Scholarship* – to the most promising young doctors, who can then spend one month working in a relevant European neurology centre of their preference. The SSN also strongly promotes participation of young neurologists in the most prestigious national, regional and international neurology meetings. It is challenging yet rewarding to be able to meet new people, get acquainted with other professional environments and experience different work opportunities.

#### School for Young Neurologists



## GENERAL INFORMATION

### Venue

Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35, Belgrade, Serbia (GPS: 44.817736, 20.456809): <https://www.sanu.ac.rs/english/>

### Proposer/Organiser

EAN Regional Teaching Course in Belgrade 2018 Chairman  
Dr. Milija Mijajlović  
Head of the Neurosonology Unit  
Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia;  
School of Medicine, University of Belgrade

Society of Serbian Neurologists  
([www.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org))  
Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia  
([www.neurologija.bg.ac.rs](http://www.neurologija.bg.ac.rs))

### Co-organisers

National Association for Neuroangiology of Serbia  
School of Medicine, University of Belgrade

### Endorsed by

European Stroke Organisation (ESO)



### Local Organising Committee

Dr. Milija Mijajlović – Chairman of the Local Organising Committee; Dr. Vladimir S. Kostić; Dr. Dragoslav Sokić; Dr. Jasna Zidverc-Trajković; Dr. Ranko Raičević; Dr. Olivera Tamaš; Dr. Aleksandra Pavlović; Dr. Nikola Veselinović; Dr. Tamara Švabić Međedović; Dr. Nataša Stojanovski; Dr. Tijana Đukić; Dr. Vanja Martinović; Dr. Jovana Ivanović; Dr. Sandra Vujović; Dr. Jovana Stijović; Dr. Milica Čančarević; Dr. Dunja Kostić; Dr. Aleksandra Radivojević; Dr. Sanja Vodopić; Dr. Maša Kovačević; Dr. Marko Mirić; Dr. Ivana Kezić; Ivana Ilić (*Astra Travel*)

### Topics

Topic 1: Rare causes of cerebrovascular diseases  
Topic 2: Headache and pain  
Topic 3: Mixed topics

### Social programme

20 April: Sightseeing boat tour  
21 April: Visit to the Nikola Tesla Museum:  
<http://www.tob.rs/belgrade-sightseeing-tours/sightseeing-by-ship/sightseeing-by-boat>  
<http://www.tesla-museum.org/web/index.php?l=en>  
For more information please enquire at the registration desk.

### Language

The official language of the course is English.

### Badges

All registered participants are required to wear the badges during all of the scientific and social activities of the Teaching Course.

### Dress code

Smart casual.

### Syllabi

All abstracts and the final version of the programme are published in *Sinapsa* – the official journal of the Society of Serbian Neurologists: [http://drustvoneurologasrbije.org/sinapsa\\_eng.html](http://drustvoneurologasrbije.org/sinapsa_eng.html)  
All registered participants have the possibility of downloading the lectures/syllabi via the following link: <http://www.drustvoneurologasrbije.org/eankurs/>

**To log in, please use the following username and password: Username: EAN2018; Password: Belgrade2018**

### Accreditation and certification

EAN Regional Teaching Course in Belgrade is accredited by the Serbian Health Council with 13 CME credits for lecturers and 8 CME credits for participants.  
Those participants who successfully pass the final exam will receive a separate EAN certificate.

### Registration

Registration for the course is free of charge but the number of places is limited. Only registered

participants will be able to attend EAN RTC.

\*The EAN is covering the registration and the speakers' fees. The participants only have to pay for their travel and accommodation expenses (if required).

**Registration desk opening hours**

Friday, 20 April: from 8 a.m. until 5 p.m.  
 Saturday, 21 April: from 8 a.m. until 5 p.m.  
 Sunday, 22 April: from 8 a.m. until 3:30 p.m.

\*\*We would like to emphasise that even though the EAN and the organisers are taking reasonable measures to ensure the safety of all our guests and speakers, the EAN cannot assume any liability whatsoever for any loss or damage suffered as a result of or in connection with your attendance of the RTC in Belgrade. We thus encourage you to take adequate third party insurance should you find it necessary.

**Local currency**

The local currency in Serbia is the Serbian Dinar (RSD). Currency exchange is possible in all banks and exchange offices. To check the current exchange rates please visit the official site of the National Bank of Serbia: <http://www.nbs.rs/internet/english/index.html>

**Hotel accommodation**

The organisers have blocked a sufficient number of rooms in various hotel categories at preferential rates. The participants are responsible for covering their own accommodation expenses, as they are not covered by the organisers.

**Official hotels**

ENVOY Hotel, Čika Ljubina 13 (GPS: 44.817367, 20.458990)  
 BEST WESTERN Hotel M, Bulevar Oslobođenja 56a (GPS: 44.768754, 20.476347)  
 PARK Hotel, Njegoševa 2 (GPS: 44.805401, 20.46776)

**Travel**

Belgrade is accessible by air, rail or road from all of the main European cities. For more information please visit: <http://www.serbia.travel/home.779.html>

**Local transportation**

Belgrade city public transport is provided through a network of bus, trolleybus and tram routes run by GSP Beograd. The bus services are operated by private bus companies on around 130 routes. For more information please visit: <http://www.tob.rs/useful-informations/basic-information/city-public-transport>. Information on the official local taxi providers can be found here: <http://belgrademyway.com/taxi/>

**Visa requirements**

Serbia is an EU candidate and visas are not required for EU citizens. All EU and non-EU citizens are required to have a passport to enter Serbia. Some citizens may need an appropriate visa to visit Serbia. For more information on the visa regime for entering Serbia please check the information at the Ministry of Foreign Affairs of the Republic of Serbia's website: <http://www.mfa.gov.rs/en/consular-affairs/entry-serbia/visa-regime>

**Official letter of invitation**

Registered participants who need an official letter of invitation for visa and travel purposes should send a request to the organiser and indicate it during the registration process. There is no fee for the issuing of the official letter of invitation, although one must be registered to attend the course.

**Insurance**

All participants are responsible for arranging for their own travel and health insurance during their stay in Serbia.

**Climate**

The average temperature in Belgrade in April is 12°C (8–20°C). For more details please visit: <http://www.serbia.climatetemps.com/april.php>

**Technical organiser**

Astra Travel d.o.o.  
 Svetozara Markovića 4  
 11000 Beograd, Srbija (Serbia)  
 Tel: +381 11 2622 104  
 Fax: +381 11 2622 105  
 E-mail: [astraooffice@astratravel.rs](mailto:astraooffice@astratravel.rs)



REGIONAL TEACHING COURSE IN BELGRADE, SERBIA  
 Programme



**Day 1 – Friday, 20 April 2018**

**Chairpersons:**

Assist. Prof. Milija Mijajlović (Serbia)  
 Prof. Franz Fazekas (Austria)

<b>9:00–09:30</b>		Opening ceremony
<b>9:30–10:15</b>	George Ntaios (Greece)	Perioperative stroke
<b>10:15–11:00</b>	Franz Fazekas (Austria)	Metabolic, mitochondrial and vasoregulatory causes of stroke
<b>11:00–11:30</b>	Coffee break	
<b>11:30–12:15</b>	José Ferro (Portugal)	Venous stroke
<b>12:15–13:00</b>	Milija Mijajlović (Serbia)	Non-atherosclerotic vasculopathies and Fabry disease
<b>13:00–14:00</b>	Lunch break	

**WORKSHOPS**

<b>14:00–14:45</b>	José Ferro	Hematological conditions and stroke
<b>14:45–15:30</b>	Franz Fazekas	Immunological and infectious diseases and stroke
<b>15:30–16:00</b>	Coffee break	
<b>16:00–16:45</b>	George Ntaios	Embolic stroke of unknown source

**Social programme:**

18:30 – Sightseeing boat tour  
 20:30 – Dinner

**Day 2 – Saturday, 21 April 2018**

**Chairpersons:**

Prof. Jasna Zidverc-Trajković (Serbia)  
 Prof. Claudia Lina Sommer (Germany)

<b>9:00–09:45</b>	Dimos Mitsikostas (Greece)	Medication overuse headache
<b>9:45–10:30</b>	Stefan Evers (Germany)	Cervicogenic headache
<b>10:30–11:00</b>	Coffee break	
<b>11:00–11:45</b>	Claudia Sommer (Germany)	Diagnostics and treatment of neuropathic pain conditions
<b>11:45–12:30</b>	Jasna Zidverc-Trajković (Serbia)	Headaches provoked by physical activity
<b>12:30–13:15</b>	Vana Košta (Croatia)	Postgraduate education in neurology, opportunities and organisations for neurologists in training
<b>13:15–14:00</b>	Lunch break	

**WORKSHOPS**

<b>14:00–14:45</b>	Claudia Sommer	Update on migraine treatment
<b>14:45–15:30</b>	Stefan Evers	Update on trigemino-autonomic headaches
<b>15:30–16:00</b>	Coffee break	
<b>16:00–16:45</b>	Dimos Mitsikostas	Intracranial pressure and headache

**Social programme:**

18:00 – Visit to the Nikola Tesla Museum  
 21:00 – Party

**Day 3 – Sunday, 22 April 2018**

**Chairpersons:**

Prof. Dragoslav Sokić (Serbia)  
Prof. Dafin Muresanu (Romania)

<b>9:00–09:45</b>	Alexandre Bisdorff (Luxembourg)	Update on vestibular disorders
<b>9:45–10:30</b>	Dragoslav Sokić (Serbia)	Psychiatric conditions and the quality of life in epilepsy
<b>10:30–11:00</b>	Coffee break	
<b>11:00–11:45</b>	Dafin Muresanu (Romania)	Brain protection and recovery – Where are we now? Where are we heading to?
<b>11:45–12:30</b>	Uwe Walter (Germany)	Transcranial parenchymal sonography in movement disorders
<b>12:30–13:15</b>	Aleksandar Ristić (Serbia)	Recent advances in neuroimaging with emphasis on MRI post-processing
<b>13:15–14:15</b>	Lunch break	
<b>14:15–14:45</b>	Exam	
<b>14:45–15:15</b>	Handing out of certificates; Closing ceremony	



**EAN RTC in Belgrade 2018**

*Lecturers*

**Alexandre Bisdorff**



**Affiliation**

Head of the Vertigo Clinic Hospital Centre Emile Mayrisch Esch-sur-Alzette, Luxembourg

**Biography**

Alexandre René Bisdorff was born in Esch/Alzette, Luxembourg in 1959. He completed his undergraduate medical studies at the *Humboldt University*, Berlin, Germany (1978–1984) and acquired his doctorate (MD) at the *Institut für Klinische und Pathologische Biochemie der Charité* in Berlin in 1985. In 1991 he finished his neurology specialisation in Trier, Germany and spent two years (1993–1995) as a research fellow at the *MRC Movement and Balance* at the *National Hospital for Neurology and Neurosurgery* in London, UK. He acquired his PhD in 2013 at the *Université de Lorraine*, France on the epidemiology of vertigo and its comorbidities. He has been a neurology consultant at the *Department of Neurology* at the *Centre Hospitalier Emile Mayrisch*, Esch-sur-Alzette, Luxembourg since 1995 and Head of the *Multidisciplinary Vertigo Clinic* since 2017. He is Chair of the *Classification Committee of Vestibular Disorders of the Barany Society*. He was President of the *UEMS Section and Board of Neurology* from 2010 to 2017 and has been President of the *Société Luxembourgeoise de Neurologie* since 2015.

**Abstract**

**Update on vestibular disorders**

The modern approach to a vertiginous patient recommends less emphasis on the quality of the symptoms. Instead it suggests the use of a system called TITRATE (acronym of Timing Triggers and Targeted Examination). Patients with a variable combination of vestibular symptoms (vertigo, dizziness, unsteadiness) representing a syndrome and should be cate-

gorised according to timing into one of three (acute, episodic, chronic) vestibular syndromes (VS), which helps to narrow down differential diagnoses. With regard to the triggers, the differences between head-motion versus positional versus orthostatic induced symptoms need to be recognised, because their diagnostic meaning is quite different. Head-motion induced vertigo or dizziness, time locked to the movement, regardless of plane or position, orients towards a central or peripheral vestibular dysfunction of the measurement of head motion. Positional vertigo or dizziness appears after a new position of the head with regard to gravity is taken, with potential peripheral and central causes. Orthostatic induced vertigo or dizziness occurs only on arising, causing hemodynamic changes to head perfusion. Selected diseases underlying the three vestibular syndromes will be discussed. For the acute VS, the focus will be on how to differentiate vestibular neuritis from posterior fossa stroke with the help of the three-step examination HINTS (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew). This is particularly important as cerebellar stroke may present itself with acute isolated vertigo. For the episodic VS the emphasis will be on vestibular migraine versus Ménière's disease; benign paroxysmal positional vertigo and vestibular paroxysmia. Vestibular migraine is in the meantime recognised as one of the most frequent causes of vertigo that can be better treated than Ménière's disease. In the chronic VS it will be bilateral vestibulopathy and PPPD. PPPD (Persistent Postural Perceptual Dizziness) is a recently defined entity representing a potential functional complication of any acute vestibular event or episodic vestibular disturbance arising from a primary vestibular disease or from a medical or psychiatric condition presenting itself with vestibular symptoms (e.g. orthostatic hypotension or panic attack). PPPD presents itself with chronic dizziness, non-rotational vertigo and unsteadiness, worse when standing and when exposed to passive or active head motion or moving or complex visual environments.

**Stefan Evers****Affiliation**

Professor of Neurology and Clinical Neurophysiology  
Head of the Department of Neurology, Lindenbrunn Hospital Coppenbrügge, Germany

**Biography**

Professor Stefan Evers completed his undergraduate medical studies (1985–1992) and studies of musicology (1987–1995) at the University of Münster, Germany. In the past he worked at the *Neurology Department of the University of Münster* and the *Institute of Neurology* in the United Kingdom. Since 2012 he has been employed at the *Department of Neurology of the Lindenbrunn Hospital* in Coppenbrügge.

His research interests include headache disorders, epileptology, neuromanifestations of HIV infection, as well as music and medicine.

He is a member of various scientific societies and has held numerous positions of significance.

He was President of the *German Migraine and Headache Society* (2003–2007) and Chair of the *Headache Panel of the European Federation of Neurological Societies* (2004–2010) and has been Chair of the *Headache Panel of the European Academy of Neurology* since 2016 and Honorary Secretary of the *International Headache Society* since 2011.

He is Associate Editor of *Cephalalgia*, a European journal of pain.

**Abstracts****Cervicogenic headache**

Upper cervical pain is frequent in different primary headaches and there is not sufficient evidence for cervicogenic headaches (CH). The diagnosis of CH is based on the diagnostic criteria of ICHD-3 or on the criteria published by Sjaastad et al. with a clinical picture that might also fulfil the criteria of migraine. Biological markers should help to differentiate CH from other headache disorders. In most cases im-

aging techniques of the cervical spine are not helpful for the diagnosis of CH. Symptoms and signs of neck involvement such as a mechanical precipitation of attacks, a restriction in range of motion of the cervical spine and the existence of ipsilateral neck, shoulder or arm pain seem to be reasonably valid for the diagnosis of CH, but its reliability and validity should be confirmed in larger studies. Positive diagnostic blockades of cervical structures or its nerve supply are not specific for CH. Neurophysiological investigations give some insight into the pathophysiological mechanisms of CH but are not diagnostic. In CH, calcitonin gene-related peptide levels do not differ between the symptomatic and the asymptomatic side, between the jugular and the cubital blood and between days with and without headache. There is no evidence for the activation of the trigemino-vascular system in CH. It can be concluded that CH is not just a migraine variant triggered by neck dysfunction, but a functional entity for which, however, valid biological markers are still lacking. The treatment of CH is based on manual therapy and in some cases additional analgesics.

**Update on trigemino-autonomic headaches**

Cluster headache and other trigemino-autonomic headache disorders (paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA syndrome, hemicrania continua) are rare but very disabling conditions with a major impact on the patients' quality of life. In this lecture evidence-based or expert treatment recommendations for these headache disorders based on literature research and a consensus in an expert panel are given. For the acute treatment of cluster headache attacks oxygen (100%) with a flow of at least 7l/min over 15 minutes, 6mg subcutaneous sumatriptan and 5mg zolmitriptan nasal spray are drugs of first choice. As the second choice, 20mg sumatriptan nasal spray is recommended. Prophylaxis of cluster headache should be performed with verapamil in a daily dose of at least 240mg (maximum dose depends on efficacy or tolerability). Although no class I or II trials are available, steroids are clearly effective in cluster headache. Therefore,

the use of at least 100mg oral and up to 500mg i.v. of methylprednisone per day (or an equivalent corticosteroid) over 5 days (then tapering down) is recommended. Methysergide, lithium and topiramate are recommended as alternative drugs of second choice. Surgical procedures, although in part promising, require further scientific evaluation before they can be recommended. For paroxysmal hemicrania and *hemicrania continua* indomethacin in a daily dose of up to 200mg is drug of first (and only) choice. For treatment of SUNCT/SUNA syndromes no drug has shown consistent efficacy. Based on case reports, oral lamotrigine, gabapentin and topiramate and intravenous phenytoin and lidocaine are recommended.

**Franz Fazekas****Affiliation**

Professor of Neurology  
Head of the Department of Neurology  
Director of the Division of General Neurology  
Medical University of Graz, Austria

**Biography**

Dr. Franz Fazekas is Professor of Neurology and Head of the *Department of Neurology* and Director of the *Division of General Neurology* at the *Medical University of Graz, Austria*. He obtained his medical degree from *Karl-Franzens University* in Graz, where he also received his training in neurology and psychiatry. After a two-year fellowship at the *University of Pennsylvania, Philadelphia, USA* Dr. Fazekas focused his research on the diagnosis and treatment of stroke and multiple sclerosis in combination with neuroimaging tools, especially magnetic resonance imaging (MRI).

Professor Fazekas is President of the *Austrian Society of Neurology* and the *Austrian Society for Stroke Research*. He was also a member of the *Executive Committee of ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis)* and of *MAGNIMS (Magnetic Resonance in MS)*. Currently, he is Vice President of the *European Charcot Foundation* and Pres-

ident Elect of the *European Academy of Neurology (EAN)*. Professor Fazekas is the author of more than 500 peer-reviewed papers, books and book chapters and serves in various scientific, advisory, editorial and review boards.

**Abstracts****Metabolic, mitochondrial and vasoregulatory causes of stroke**

Diabetes mellitus and hyperlipidemia are metabolic disorders well known to increase the risk for vascular disease and respective treatment is undebated. Apart from this, few metabolic disturbances have been implicated as individual causes of stroke. One metabolic factor which has been more extensively followed up in past years was hyperhomocystenemia. It has been observed that the elevation of homocystein is associated with arteriosclerosis and especially with small vessel disease, presumably due to endothelial damage. Hyperhomocystenemia has also been associated with increased cognitive ageing and can be caused by different enzymatic defects, nutritional deficiencies, toxins and drugs. Studies to reduce homocysteine levels by vitamin B supplementation have, however, not been successful. In children and young adults, there exist several rare metabolic disorders which can cause stroke, such as homocystinuria, organic acidurias and urea cycle disorders. These usually present themselves as multisystem disorders, usually with a family history. Also, much attention has been lately given to the association with Fabry disease, a hereditary disorder of glycosphingolipid metabolism, with stroke in the young, but this will be dealt with separately in this RTC.

Regarding mitochondrial causes of stroke or stroke-like episodes, *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)* has to be noted. MELAS has no ethnic predilection and is one of the most common maternally inherited mitochondrial disorders. As is the case with most rare disorders, the diagnosis can be challenging and needs a high level of alertness. Stroke-like deficits are most often associated with seizures and recurrent, mostly migrainous headaches. Short stature and other organic problems like

increased muscle fatigability or hearing loss are common. On MRI the acute lesions usually extend beyond known vascular territories, with a preference for posterior portions of the brain, and may progress. This has led to the suggestion of neuronal hyperexcitability as the prevailing mechanism similar to that seen in *status migrainosus* and *status epilepticus*.

With respect to the vasoregulatory causes of stroke, it is often the debate whether they cause true infarction or just stroke-like symptoms due to vasoconstriction and/or increased vascular permeability with edema. The posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) presents typically with seizures, headaches and visual disturbances, which initially may be attributed to posterior cerebral artery infarction. Hypertension, eclampsia and immunosuppressive medication have been specifically associated with PRES, which is characterised by mostly symmetric lesions typical of vasogenic edema with preferential involvement of the parietooccipital regions, but the basal ganglia and brainstem may also be affected. Imaging changes are mostly reversible but focal defects may remain. Another vasoregulatory disorder is the reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), which is characterised by the hyperacute onset of severe headache similar to that in subarachnoid hemorrhage and reversible segmental vasoconstriction of the cerebral arterial vasculature. Such changes should not be misinterpreted as vasculitis.

### **Immunologic and infectious diseases and stroke**

Immunologic diseases can both be a differential diagnostic consideration and a cause of stroke. Regarding the first aspect, acute lesions of multiple sclerosis can sometimes appear quite similar to acute subcortical infarction, although they usually have reduced diffusivity, not throughout the lesion but only at the periphery. With an unclear clinical presentation this may sometimes cause confusion.

Otherwise, some autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome have a direct impact on stroke risk. In a recent Swed-

ish population-based cohort study stroke risk in patients with SLE was more than doubled compared with the general population. Different mechanisms appear to be involved.

In a more direct manner immune dysfunction may also affect CNS supplying arteries such as giant cell arteritis, which can occur both in the large neck vessels (Takayasu's disease) and in the temporal artery. Rapid diagnosis is important to prevent blindness and stroke. Behcet's disease is a small vessel vasculitis which may also involve the brainstem. Primary CNS vasculitis poses specific diagnostic challenges. Patients present with a mixture of focal deficits, headaches, cognitive disorders and seizures, but this is rather non-specific and imaging findings are also quite variable. This often necessitates biopsy, which also may remain non-contributory.

Cerebral vasculopathy/vasculitis may also be associated with infectious diseases such as tuberculosis of the central nervous system and fungal infections, and vessel abnormalities are also associated with bacterial meningitis. Vasculitis has also been observed with neuroborreliosis and in association with herpes zoster and other viral infections.

In all these situations the complexity of clinical and somatic findings and their course as well as unusual imaging and laboratory results will point towards a rare stroke etiology and lead towards a correct diagnosis.

### **José Manuel Morão Cabral Ferro**

#### **Affiliation**

Professor and Chairman of Neurology  
Neurology Service,  
Neurosciences Department  
Hospital de Santa Maria  
*University of Lisbon, Portugal*



#### **Biography**

Professor José Manuel Morão Cabral Ferro earned his medical degree at the *Faculty of Medicine* of the in 1975 and became a licenced neurologist in 1985. He completed his PhD

studies at the *University of Lisbon* in 1986 and has worked there since 1992.

Throughout his professional career he has held a number of distinguished posts such as Head of *Neurology Service, Hospital de Santa Maria* (since 2003), Head of *Neurological Clinical Research Unit, Instituto de Medicina Molecular* (since 2003), Head of *Neurosciences Department, Hospital de Santa Maria* (since 2004), Professor and Chairman of Neurology, *University of Lisbon* (since 2005), President of the "*Conselho de Escola*", *Faculty of Medicine, University of Lisbon* (since 2014) and many other before that. In his advisory capacity he is also involved in the work of numerous scientific committees and has contributed to his field of expertise as an author and a co-author of approximately 300 publications in peer-reviewed journals and 67 book chapters.

#### **Abstracts**

##### **Venous stroke**

Cerebral venous thrombosis (CVT) has an incidence of 1.32/100 000/ years in high-income countries and higher in middle and low-income countries. CVT is more frequent in infants and children, young adults and females, especially during pregnancy/puerperium. CVT rarely presents as a stroke syndrome. Its most frequent presentations are isolated headache, intracranial hypertension syndrome, seizures, a lobar syndrome and encephalopathy. The confirmation of the diagnosis of CVT relies on the demonstration of thrombi in the cerebral veins and/or sinuses by MR/MR venography or veno CT. The more frequent risk factors/associated conditions for CVT are genetic prothrombotic conditions, antiphospholipid syndrome and other acquired prothrombotic diseases including cancer, oral contraceptives, puerperium and pregnancy, infections and trauma. The prognosis of CVT is generally favourable, as acute death rate is below 5% and only 15% of the patients remain dependent or die. Treatment in the acute phase includes management of the associated condition, anticoagulation with either low molecular weight or unfractionated heparin, treatment of intracranial hypertension, prevention of recurrent

seizures and headache relief. In patients with severe condition on admission or who deteriorate despite anticoagulation, local thrombolysis or thrombectomy is an option. Decompressive surgery is life-saving in patients with large venous infarcts or hemorrhage with impending herniation. After the acute phase patients should be anticoagulated for a variable period of time, depending on their inherent thrombotic risk. CVT patients may experience recurrent seizures. Prophylaxis with antiepileptic drugs is recommended after the first seizure, in those with hemispheric lesions.

### **Hematological conditions and stroke**

We will review the most relevant features (diagnosis, clinical features, pathophysiology, treatment and prevention) of stroke associated with leukemia and chronic myeloproliferative disorders/neoplasms.

Acute and chronic leukemias can be complicated by all types of stroke; the most serious and often fatal ones are intracranial, mostly intracerebral hemorrhages. Arterial and ischemic stroke can also occur, as well as cerebral venous thrombosis. Treatments of leukemia, including chemotherapy, radiation and bone-marrow transplant can also increase stroke risk.

Myeloproliferative neoplasms (MPN) are a group of diseases in which there is an increased proliferation of one or more subtypes of myeloid cells. Those associated with stroke are polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET). Both PV and ET patients can experience typical and atypical TIAs, ischemic and less often hemorrhagic stroke and cerebral venous thrombosis.

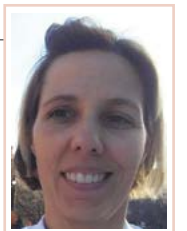
### **Vana Košta**

#### **Affiliation**

Department of Neurology  
Clinical Hospital Split, Croatia

#### **Biography**

Dr. Vana Košta, MD, PhD is working as a neurologist at the *Department of Neurology, Clinical Hospital Split, Croatia*. She received her Master's Degree at the *School of*



*Medicine of the University of Split* in 2007, with thesis entitled "Deformity of spine as an additional source of pain in experimental models of neuropathic pain". She obtained her doctorate in 2011 with doctoral thesis "Immunohistochemical characteristics and influence of exercise on cardiac neurons in rat nodose ganglia". She is a member of the *European Academy of Neurology* – RRFs and is a national representative for years 2017 and 2018.

Dr. Košta is the author of eleven articles published in peer-reviewed journals and a co-author of two books.

### Abstract

#### **Postgraduate education in neurology, opportunities and organisations for neurologists in training**

The presentation will summarize general information about *European Academy of Neurology – Residents and Research Fellow Section* (EAN-RRFS). The presentation will cover educational opportunities for RRFs members such as how to become a representative in EAN committees and scientific panels and how to become an abstract reviewer. Furthermore, the new initiative of national junior representatives will be introduced. Finally, available EAN clinical and research fellowships and RRFs grants including the application process will be presented.

### Milija Mijajlović



#### Affiliation

Head of the Neurosonology Unit, Department for Cerebrovascular Disorders Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia

Ass. Professor of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

#### Biography

Milija Mijajlović, MD, MSc, PhD is Ass. Professor of Neurology at the *School of Medicine, University of Belgrade, Serbia*. He is working as a Board Certified Neurology Specialist/Angiology Subspecialist and Head of the *Neurosonology Unit* at the *Department for Cerebrovascular Disorders*

*of the Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia* in Belgrade. Dr. Mijajlović is Research Associate at the *Ministry of Science and Education* of Serbia. Dr. Mijajlović received his Master's Degree in Neurology (stroke) and his PhD title in neurology from the *School of Medicine of the University of Belgrade* and has been trained at various renowned medical centres throughout the world. His research is focused on stroke, neuroangiology, neurosonology, neurodegenerative diseases and headaches/pain. Dr. Mijajlović is a member of the *Executive Committee of the Neurosonology Research Group* of the *World Federation of Neurology* as well as the *Neurosonology Subspecialist Panel* of the *European Academy of Neurology*. He is also a member of the *Teaching Course Committee* of the *European Academy of Neurology*. Dr. Mijajlović is Senior Editor of the *Clinical Case Reports Journal* and a member of the *Editorial Board* of the *Journal of Ultrasound in Medicine*, from which he received a distinguished reviewer award in 2014. Dr. Mijajlović served as an invited reviewer for more than 20 peer-reviewed journals including *Neurodegenerative Diseases, Journal of Neural Transmission, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Journal of Neurology, Journal of the Neurological Sciences, International Journal of Stroke*, etc.

Dr. Mijajlović is the author of more than 150 articles published in peer-reviewed journals and has been an invited speaker at more than 60 national and international conferences. He is also a co-author of 20 books and book chapters.

### Abstract

#### **Non-atherosclerotic vasculopathies and Fabry disease**

Uncommon causes of stroke represent up to 5% of all ischemic strokes. There is a large variety of non-atherosclerotic causes of ischemic stroke in the young.

Cerebral non-atherosclerotic vasculopathies (CNAVs) are of particular importance in children and young adults, accounting for 15–25% of strokes in younger patients. CNAVs comprise a great variety of diseases, with various underlying mechanisms including immunological, infective, collagen vascular and hematological

conditions. Arterial dissection, both traumatic and spontaneous, is the most common of the CNAVs. Dissection is often interlinked with other arteriopathies including fibromuscular dysplasia and collagen vascular disorders. Other CNAVs are being increasingly recognised, including reversible cerebral vasoconstriction syndrome, unilateral intracranial arteriopathy of childhood, moyamoya disease, post-radiation vasculopathies and cerebral vasculitides. Mechanisms of stroke in CNAVs vary from traumatic vessel injury to inflammation and infection, often in the setting of an underlying genetic predisposition. Identification of the correct etiology is important in establishing treatment strategies and assessing prognosis. Careful history-taking and appropriate laboratory testing are essential. Although catheter angiography is the most important diagnostic tool to examine, various intracranial arterial diseases, other diagnostic modalities such as CT angiography and MR angiography are nowadays widely used. High resolution vessel wall MRI can also assist in making the correct diagnosis, as it can yield information regarding vessel wall pathology.

Fabry disease is an X-linked, lysosomal storage disorder caused by a mutation in the GLA gene, leading to a deficiency in alpha-galactosidase A enzyme activity, which in turn results in the accumulation of globotriaosylceramide in the vascular endothelium and smooth muscle cells of different organs, including kidney and heart, finally leading to the impairment or failure of organ function. The central and peripheral nervous systems are also affected, leading to neurological manifestations such as cerebrovascular diseases, small fiber neuropathy and dysautonomic disorders, that may be the presenting clinical features in a proportion of patients.

An appreciation of the unusual causes of stroke in the young is very important when considering secondary prevention measures.

### Dimos Dimitrios Mitsikostas



#### Affiliation

Associate Professor of Neurology National and Kapodistrian University of Athens, Greece

#### Biography

Dr. Dimos Dimitrios Mitsikostas is presently Associate Professor of Neurology at the *National and Kapodistrian University of Athens* in Greece. His scientific field of expertise includes headaches, multiple sclerosis and nocebo and he is currently participating in several scientific projects: *Neuroimaging in nocebo*, *OCT as an outcome in MS* and *Cefaly in acute migraine treatment*.

His professional achievements include practicing in and contributing to the fields of headache and multiple sclerosis; heading a neurology unit in an academic hospital, participating in phase 2–4 clinical trials, teaching under- and post-graduate students in neurology, headache, pain and multiple sclerosis and giving lectures on the above-mentioned topics at various events across the globe.

### Abstracts

#### **Intracranial pressure and headache**

Headache typically accompanies changes of the intracranial pressure and it is classified into two major classes: Headache attributed to the increased CSF pressure (code 7.1) and Headache attributed to low CSF pressure (code 7.2; ICHD-3, 2018). In both conditions headache is consistently the most common symptom, occurring in 68–98% of patients and featuring as the presenting complaint in many. Headache seems to be less common in the children than in the adults with the disorder. It can fluctuate and be progressive or permanent. The pain may have similarities to migraine and tension-type headache. Among the causes of CSF elevation (>250mmH<sub>2</sub>O or 280mm CSF in obese children), the idiopathic intracranial hypertension (IIH) is the most prevalent, followed by intracranial hypertension secondary to metabolic, toxic, hormonal or chromosomal

disorder and hydrocephalus. Cerebral edema, high cerebrospinal fluid outflow resistance and high cerebral venous pressure, or a combination of the three, are the principal causes of IIH. Post-dural puncture headache, spontaneous intracranial hypotension and SCF fistula are the main causes of low CSF pressure (<60mmH20). In the case of IIH, headache exacerbates with coughing, straining or the Valsalva manoeuvre and may be aggravated by body lay. Disturbance of vision is the second most prevalent symptom, while papilloedema is almost universal. Other symptoms include intracranial noises (66%), often pulsatile, neck, back, shoulder or radicular pain. Signs of meningeal irritation sometimes occur, including nausea, vomiting and photophobia. Contrary to this, headache is typically orthostatic and subsides in the resting position in the case of low CSF pressure. Neck pain, tinnitus, changes in hearing, photophobia and/or nausea may accompany low CSF pressure headache. Compared to those on primary headaches, there are few epidemiological studies of these headache types. Controlled trials of therapy are almost non-existent. Blindness has been shown to occur in at least one eye in 8–10% of patients with IIH and some sustained loss of vision has been reported in almost half of the patients in some studies. Headache remits after normalisation of CSF pressure or successful sealing of the CSF leak (autologous epidural lumbar patch may be needed). In the case of IIH medical treatment includes high doses of acetazolamide, topiramate and weight loss. When necessary, surgical treatment includes optic nerve sheath fenestration (ONSF) and CSF diversion procedures. Medication overuse headache may complicate all CSF pressure-related headaches and should be determined before initiating any treatment. In addition, previous headache diagnoses must be considered and the presence of any comorbid depression or anxiety disorder. These latter disorders seem to occur with greater frequency in IIH patients despite the control of the IIH, and they are known to make headache management more difficult.

### **Medication overuse headache**

Medication overuse headache (MOH) is the commonest headache subtype seen in headache centres, representing one of the leading disabling medical conditions worldwide. It affects mainly the productive people, predominantly women, causing a tremendous personal, social, professional and financial impact. MOH is highly associated with depression and other affective disorders. According to ICHD-III beta, MOH is a headache occurring on 15 or more days per month, developing as a consequence of regular overuse of acute or symptomatic headache medication (on 10 or more or 15 or more days per month, depending on the medication) for more than three months. It usually, but not invariably, resolves after the overuse is stopped. Typically, MOH occurs in patients with a pre-existing primary headache (most often migraine and tension-type headache, less frequent chronic cluster headache or new daily persistent headache) who, in association with medication overuse, develop a new type of headache or a marked worsening of their pre-existing headache. MOH is an interaction between a therapeutic agent used excessively and a susceptible patient who often displays behaviours similar to those seen with other drug addictions (e.g. the *Severity of Dependence Scale* score is a significant predictor of medication overuse among headache patients). Regarding the substance overused, MOH is divided into several subtypes (e.g. triptan-overuse headache, NSAIDs-overuse headache, etc.). Whether acute and complete detoxification or tapering is more efficient remains debatable, but all specialists agree that the overused agent should be discontinued in one or the other way. Inpatient withdrawal therapy is recommended for some patients, in particular for those who are overusing opioids, benzodiazepine or barbiturates. Withdrawal therapy includes intravenous steroids alone or in combination with diazepam or valproate or dihydroergotamine. Preventive treatment that starts the first day of withdrawal or even before is recommended in all cases and depends on the pre-existing primary headache type. For chronic migraine with medication

overuse there is evidence for botulin toxin type A, topiramate and amitriptyline. Psychotherapy and other non-pharmaceutical treatments may also be needed. After the withdrawal therapy patients should be followed up regularly to prevent relapse of medication overuse (almost 30% relapse within one year after withdrawal therapy) and increase adherence to the preventive treatment.

### **Dafin F. Muresanu**



#### **Affiliation**

Professor of Neurology, Senior Neurologist, Chairman of the Neurosciences Department Faculty of Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

#### **Biography**

Dr. Dafin F. Muresanu is Professor of Neurology, Senior Neurologist, Chairman of the *Neurosciences Department, Faculty of Medicine, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca*, past President of the *Romanian Society of Neurology*, President of the *Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity (SSNN)*, member of the *Academy of Medical Sciences* in Romania and Secretary of its Cluj Branch. He is a member of 16 international and 10 national scientific societies. Professor Dafin F. Muresanu is a specialist in leadership and management of research and health care systems (specialisation in Management and Leadership, *Arthur Anderson Institute*, Illinois, USA (1998) and several international courses and training stages in neurology, research, management and leadership). He is a coordinator of international educational programs of the *European Master*; an organiser and co-organiser of many educational projects; European and international schools and courses; seminars and scientific events; congresses, conferences and symposia. Professor Muresanu is involved in many national and international clinical studies and research projects. So far he has participated in over 400 scientific events as an invited speaker

and he is also the author of 163 papers indexed on Web of Science – ISI. He has contributed to many monographs and books published by prestigious international publishing houses. He has been honoured with numerous awards, most recently (2017) the *National Order "Faithful Service"* awarded by the President of Romania. He received awards for the best educational project in the last five years (2016); for the contribution to the neurosurgery book *Tratat de Neurochirurgie* (Vol. 2, Editura Medicala, Bucuresti, 2011); for the best scientific activity (2010) and the *Gheorghe Marinescu Award* for advanced contributions in neuroprotection and neuroplasticity (2009).

#### **Abstract**

#### **Brain protection and recovery – Where are we now? Where are we heading to?**

In the last decade we have witnessed an increase in efforts to establish evidence-based parameters for the practise of central nervous system neuroprotection and neurorecovery, as well as to find the best way to assess external validity of these data. This effort has been placed in a broader context involving the role of theory and basic research in advancing rehabilitation science, particularly in relation to specifying the active components and mechanisms of drugs and interventions. There is still a significant gap between these directions.

### **George Ntaios**



#### **Affiliation**

Department of Medicine, Larissa University Hospital Assistant Professor of Internal Medicine, University of Thessaly, Greece

#### **Biography**

George Ntaios is Assistant Professor of Internal Medicine at the *University of Thessaly* and practises medicine at the *Department of Medicine* at the *Larissa University Hospital*, Greece. He received his stroke training during a stroke research fellowship at the CHUV (Lausanne, Switzerland) next to Prof. Patrik Michel and during

the *European Master course in stroke medicine* (Danube University, Austria).

He has been Co-chair of the *Guidelines Committee* of the *European Stroke Organisation* since 2014 and was the leading author of the *Standard Operating Procedure* for the development of the *ESO Guidelines*. Also, he chaired the working group which developed the ESO guidelines for the temperature management in acute ischemic stroke and participated in the working group which developed the ESO guidelines on glycemia management in acute stroke. In addition, he is a member of the working group developing the ESO guidelines for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke, as well as the ESO guidelines about blood pressure management in acute stroke. He is a member of the *Editorial Board of the European Stroke Journal*, the *Virtual Stroke University* and the *Scientific Committee of the European Stroke Organisation Conference* (ESOC). He was Chair of the local organising committee which organised *21st Stroke Summer School of the European Stroke Organisation* in Larissa, Greece in 2017. He serves as Member-at-large at the *Executive Committee* of the ESO and also as General Secretary of the *Hellenic Stroke Organisation*.

His main research interest focuses on stroke pathophysiology, prevention and prognosis. He participates in several observational and randomised studies of acute stroke management and stroke prevention as steering committee member, national coordinator or principal investigator.

He is blessed with a very supportive and caring wife and his three noisy children. He prefers enjoying his free time at home with his family.

## Abstracts

### **Embolic stroke of undetermined source**

A new clinical entity termed "embolic stroke of undetermined source" (ESUS) was recently introduced by the *Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group*, which describes stroke patients for whom the source of embolism remains undetected despite standard investigation. Potential embolic sources include covert atrial fibrillation (AF), mitral and aortic

valves, the left cardiac chambers, the proximal cerebral arteries of the aortic arch, the venous system via paradoxical embolism, artery-to-artery embolism (even without stenosis), *in situ* thrombosis, prothrombotic disorders and others. In a recent analysis of the *Athens Stroke Registry*, episodes of AF were detected during follow-up in approximately one third of ESUS patients, either at repeated electrocardiogram (ECG) monitoring or during hospitalisation for a recurrent stroke. Although covert AF could potentially be the causative mechanism in these patients, there is increasing debate whether episodes of AF during follow-up of an ischemic stroke patient are causally associated with the event – especially for AF episodes detected remotely after the index event – or represent only a (still) innocent bystander. Numerous studies have shown that AF-related strokes have more severe clinical presentation compared with other etiologies.

In this session we will discuss the potential underlying causes of ESUS, the ESUS epidemiology and the potential secondary prevention strategies.

### **Perioperative stroke**

Perioperative stroke has a varying incidence depending on the type and complexity of the surgical procedure: for general, non-cardiac procedures, it is very low, but cardiac and vascular surgeries are associated with a higher risk. Also, the timing is important, as more strokes develop after urgent surgery rather than elective, with almost half of them within the first day, usually from aortic/heart interventions. Contrary to this, the later postoperative strokes occur due to atrial fibrillation, myocardial infarction or coagulopathy. The risk of a perioperative stroke is higher in patients with a previous stroke, with carotid stenosis, aortic atherosclerosis, systolic heart failure, atrial fibrillation, inappropriate perioperative management of antithrombotics. The treatment of choice for perioperative stroke is endovascular thrombectomy.

## Aleksandar Ristić



### **Affiliation**

Head of the Video-EEG Monitoring Unit, Epilepsy Centre Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia

Ass. Professor of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

### **Biography**

Dr. Aleksandar Ristić has served as Attending Staff and Specialist in Neurology at the *Neurology Clinic of the Clinical Centre of Serbia* in Belgrade since 2005. He has years of experience in clinical and basic research in epilepsy and its mechanisms and movement disorders. Dr. Ristić also works as Assistant Professor at the *Medical School* in Belgrade, educating medical students and neurology residents.

Dr. Ristić earned his undergraduate degree at the *Medical School of the University in Priština*, pursued post-doctoral clinical and research training at the *Medical School* in Belgrade, *Epileptology Clinic* in Bonn, *Neurology Clinic* in Innsbruck and the *Epilepsy Center Cleveland Clinic*. Dr. Ristić is married and is a father of two daughters.

### **Abstract**

#### **Recent advances in neuroimaging with emphasis on MRI post-processing**

Pharmacoresistant focal epilepsy is potentially curable by surgery. Although lesions associated with the epileptic focus can often be accurately detected by brain MRI, in many patients conventional imaging based on visual evaluation is incapable of identifying the surgical target. Patients with the so-called non-lesional epilepsy represent one of the greatest challenges in surgical treatment. Recently it has become increasingly clear that epilepsies considered as non-lesional have primary histopathological substrate being subtle cortical dysplasia. Application of post-processing in neuroimaging such as MRI morphometry may be helpful in revealing dysplastic lesions that previously escaped visual assessments. Mor-

phometry is the study of the size and shape of the brain and its structures. The brain changes as it grows into adulthood, decays with age and undergoes disease processes. The shape of the brain is highly dependent on genetic factors as well. All these properties have made brain morphometry one of the most studied modalities in brain imaging. There are several metrics that one can use to test a morphometry-related hypothesis, such as gray matter volume, white matter volume, cortical thickness or cortical curvature. There are two main techniques for analysing brain morphometry: voxel-based morphometry and surface-based analysis. MRI methods such as these have clearly demonstrated an increased diagnostic yield of epileptic lesions and have provided successful surgical options to an increasing number of patients with non-lesional epilepsy.

## Dragoslav Sokić



### **Affiliation**

Head of Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia  
Professor of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

### **Biography**

Dragoslav Sokić graduated *summa cum laude* from the *Medical Faculty of the University of Belgrade* in 1985. He took a job at the *Clinic of Neurology, Clinical Centre of Serbia* in 1987 under the leadership of Professor Zvonimir Lević. He attended a residency programme in neuropsychiatry between 1987 and 1992 and passed his specialist exam in neuropsychiatry in 1992. He joined the *Department of Epileptology* in 1992. He passed his Master of Science exam in 1991 and got his PhD degree in neurology in 2001. He was appointed Head of the *Department of Epileptology* and Vice-Director of the *Clinic of Neurology, Clinical Centre of Serbia* in 2001 and became Director of the *Clinic of Neurology CCS* in 2015. He was elected Associate Professor of Neurology at the *Medical Faculty, University of Belgrade* in 2001 and Professor of Neurology in 2015. In 2008 he established the surgical

programme for the treatment of drug-resistant epilepsies in Serbia.

Professor Sokić's main areas of interest are *status epilepticus*, pharmacotherapy of epilepsy, pharmacoresistant epilepsy and surgical treatment of epilepsy. Other areas of interest include neuroanatomy, multiple sclerosis, degenerative neurological diseases, emergency neurology, neurological intensive care, clinical electrophysiology, electroencephalography, sleep medicine, neuropharmacology, epidemiology of epilepsy, mortality, SUDEP, first epileptic seizure, classification, epilepsy syndromes, temporal lobe epilepsy, psychiatric comorbidities, neuropsychology of epilepsy, pregnancy and epilepsy, antiepileptic drug treatment, pharmacokinetics, AED interactions, etiology of epilepsy, focal cortical dysplasias, neuroradiology, MRI of epilepsy, electrocorticography, stereo EEG, epilepsy outcome, social issues of epilepsy, stigma and epilepsy.

He is the author and co-author of 44 articles in major medical journals, four of which are in the leading medical journals (*Lancet*, *Lancet Neurology*) and six in the leading neurological journals (*Neurology*).

### Abstract

#### **Psychiatric conditions and the quality of life in epilepsy**

Psychiatric disorders such as depression, anxiety, psychosis or suicidality are common in epilepsy and epilepsy is common in psychiatric disorders. The relationship between epilepsy on one side and depression, anxiety, psychosis and suicidality on the other side is bi-directional due, to the mutual pathophysiological and etiological factors.

Recognising and treating comorbidity greatly helps patients with severe epilepsy. Depression significantly disrupts a patient's life and, in addition, has an adverse effect on the treatment of epilepsy. The clinical picture of depression within epilepsy is atypical and often does not meet all of the diagnostic criteria, especially when periictal changes, the effect of the AE drugs and anxiety are intermixed. Antidepressants do not worsen epilepsy both in therapeutic and in very high doses, with the pos-

sible exception of bupropionin, clomipramine and amoxapine. The frequency of seizures when SSRI/SNRI are applied is three times lower than when placebo is administered, suggesting that depression, and not antidepressants, is responsible for the increased incidence of seizures in patients with depression. After an epilepsy surgery, anxiety, depression and psychosis occur in ~10% of patients and early psychiatric treatment is beneficial. The quality of life in patients with epilepsy is highly dependent on the presence of psychiatric comorbidities. Elimination of depression, anxiety and other comorbidities improves the quality of life of these patients. Good treatment of patients with epilepsy, besides the treatment of seizures, requires a successful treatment of the comorbidity as well.

#### **Claudia Lina Sommer**

##### **Affiliation**

Professor of Neurology  
Department of Neurology,  
University Hospital Würzburg,  
Germany



##### **Biography**

Claudia Lina Sommer attended the *Medical School* at *Johannes Gutenberg-Universität* in Mainz, Germany and *Westminster Medical School* and the *National Hospital for Nervous Diseases* in London, England from 1977 to 1983. In 1991 and 1993 she obtained a Board Certification in Psychiatry and a Board Certification in Neurology, respectively. In 2005 she received the German Board Certification as Pain Specialist, *Bayerische Landesärztekammer*, in München, Germany. She is currently Professor of Neurology at the *Department of Neurology, University of Würzburg*, Germany. She works at the *Outpatient Clinic for Neuropathic Pain and Headache* and is *Director of the Neuromorphological Laboratory*.

Professor Sommer is the Councilor of the *International Association for the Study of PAIN (IASP)*, President Elect of the *German Pain Society* and Chair of the *Teaching Course Subcommittee of the European Academy of Neurology (EAN)*.

In the course of her career she has written 200 original publications in peer-reviewed journals and 100 review articles and book chapters. She is the editor of four books on neuropathic and orofacial pain.

### Abstracts

#### **Diagnosics and treatment of neuropathic pain conditions**

Neuropathic pain is defined as pain that is caused by a lesion or disease of the somatosensory system. This lesion or disease can be localised at the level of peripheral or of the central nervous system. Characteristic clinical features, which are however not specific, are spontaneous burning pain, electrifying and shooting pain, hyperalgesia and allodynia. Diagnostic work-up is directed at detecting the lesion in the somatosensory system and uncovering the cause of the neuropathic pain. The methods for detecting nociceptor dysfunction have significantly improved in recent years. These include psychophysical, electrophysiological and morphological methods.

Diagnostics in a patient with neuropathic pain serves three purposes: 1) to determine whether the patient suffers from neuropathic pain as opposed to other types of pain, 2) to uncover the cause of the neuropathic pain, 3) to characterise the pain to determine the exact phenotype. When taking the medical history, one should ask for accompanying diseases and predisposing factors such as diabetes, alcohol consumption, collagen diseases, etc. Also, a history of trauma and surgery (iatrogenic nerve lesion) should be taken. In many cases an etiology-oriented therapy is possible in addition to the treatment of pain, so the search for the cause of the neuropathic pain is useful. Treating neuropathic pain remains a challenge. First-line drugs in the treatment of neuropathic pain include antidepressants from the groups of tricyclic antidepressants (TCAs) and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), the anticonvulsants like gabapentin and pregabalin and topical agents. Other drug classes may be considered either alone or in combination with first-line treatment, including opioids and cannabinoids. Topical agents without sys-

temic side effects are favourable, particularly in the treatment of the elderly and in patients prone to side effects. The lidocaine 5% patch can be applied in post-herpetic neuralgia, the capsaicin 8% in most types of peripheral neuropathic pain. Among the new developments are subcutaneous injections of botulinum toxin type A.

#### **Update on migraine treatment**

Migraine is diagnosed according to the IHS-criteria and differentiated into migraine with and without aura, episodic and chronic migraine. Mild to moderate attacks can be treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Severe migraine attacks are treated with triptans. Cardiovascular and cerebrovascular contraindications to triptans need to be observed. An antiemetic can be added if needed. If a migraine attack lasts for longer than 72 hours this is considered *status migrainosus*, and intravenous acetylsalicylic acid or oral or intravenous prednisolone can be given. Prophylactic treatment is considered in the case of very frequent attacks, attacks of high intensity that do not respond sufficiently to acute medication, impending medication overuse. Non-drug approaches such as psychoeducation, regular exercise and relaxation techniques should be recommended first. Good evidence for pharmacological migraine prevention is available for the  $\beta$ -blockers propranolol, bisoprolol and metoprolol, the anticonvulsants topiramate and valproate and the calcium channel and dopamine receptor antagonist flunarizine have also shown effectiveness in randomised controlled trials. Botulinum toxin A can be used in chronic migraine. There is some evidence that other substances (e. g. sartans) may also be efficacious. Antibodies to calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor have been in clinical trials as new therapeutic options and preliminary meta-analysis of these data shows good efficacy with few adverse effects. Non-invasive neuromodulatory approaches such as supraorbital or vagal nerve stimulation can be considered in otherwise treatment-refractory patients.

**Uwe Walter****Affiliation**

Professor of Neurology  
Department of Neurology,  
University of Rostock,  
Germany

**Biography**

Professor Uwe Walter attended the *Medical School in Jena*, Germany from 1989 to 1995, where he graduated *summa cum laude*. He has worked at the *Department of Neurology* of the *University of Rostock* since 2009 and has been Vice-Chair of the Department since 2011 and Head of the *Brain Death Commission of the German Society of Clinical Neurophysiology and Functional Imaging* since 2012.

During his career, Professor Walter has acquired a number of medical licences, such as the Accreditation as Instructor for Neurology, State Med. Bd. of Registration, Mecklenburg-Vorpommern, Germany (2014), Accreditation as Instructor for Neurological Intensive Care Medicine, State Med. Bd. of Registration, Mecklenburg-Vorpommern, Germany (2007) and many others. He is a member of the *German Society of Neurology* (1997), the *German Society of Ultrasound in Medicine* (2000), the *German Society of Clinical Neurophysiology and Functional Imaging* (2001), the *Movement Disorder Society* (2002), the *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* (2002), the *German Society of Liquor Diagnostics and Clinical Neurochemistry* (2007) and the *Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology* (2013).

He has published 135 articles in peer-reviewed journals, written several chapters of 14 medical books and worked as an editor on two of them.

**Abstract****Transcranial parenchymal sonography in movement disorders**

Transcranial B-mode sonography (TCS) is a non-invasive, low-cost, short-duration neuroimaging method that allows high-resolution imaging of deep brain structures in patients with movement disorders. With contemporary

high-end ultrasound systems, image resolution of echogenic deep brain structures can even be higher on TCS than on magnetic resonance imaging (MRI). Hyperechogenicity of the *substantia nigra* (SN), a TCS finding present in about 90% of patients with idiopathic Parkinson's disease (PD), is already present in pre-symptomatic disease stages and indicates an increased risk of developing PD, especially if present in combination with other risk markers. The TCS finding of SN hyperechogenicity well discriminates PD from other parkinsonian disorders such as multiple-system atrophy and welding-related Parkinsonism. In turn, normal SN echogenicity in combination with lenticular nucleus hyperechogenicity indicates an atypical parkinsonian syndrome rather than PD, with a specificity of more than 95%. TCS also detects characteristic basal ganglia changes in other movement disorders such as lenticular nucleus hyperechogenicity in idiopathic dystonia and Wilson's disease and caudate nucleus hyperechogenicity in Huntington's disease. Reduced echogenicity of midbrain raphe is frequent in depressive disorders and correlated with both suicidal ideation and responsivity to serotonin reuptake inhibitors. TCS reliably and safely displays deep brain stimulation electrodes in patients with movement disorders and allows intra- and postoperative monitoring of electrode location. Upcoming technologies such as digitised image analysis and TCS-MRI fusion imaging will promote novel diagnostic applications of TCS in neurodegenerative brain disorders.

**Jasna Zidverc-Trajković****Affiliation**

Associate Professor of  
Neurology  
School of Medicine,  
University of Belgrade  
Neurology Clinic, Clinical  
Centre of Serbia

**Biography**

Jasna Zidverc-Trajković is Associate Professor of Neurology at *School of Medicine, University of Belgrade*. She was educated at the same

university, where she completed basic medical studies (1986) and obtained a PhD (2005). She has been employed at the *Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia* since 1987, first as a clinical physician and then as a neurologist (from 1996). She is a subspecialist of clinical pharmacology (2010) and of pain medicine (2016) and an educator in neurovascular ultrasound at the *National Society of Neuroangiology of Serbia*. In 2000 she established the *Headache Centre* at the *Neurology Clinic*. She is Head of the *Department for Cerebrovascular Diseases and Therapeutically Resistant Headaches*. She is an active participant in the projects of the *Ministry of Education, Science and Technological Development of Serbia* in the field of cerebral small vessel diseases. She is the founder and President of the *National Headache Society of Serbia*.

Major areas of Professor Zidverc-Trajković's interest include headaches, pain therapies and cerebrovascular disorders, on which topics she has published numerous studies.

**Abstract****Headaches provoked by physical activity**

Headaches provoked by cough, physical exercise and sexual activity are rare headache disorders when compared with tension-type headache or migraine, with estimated prevalence of around 1% of all headache patients consulting neurology clinics.

Cough triggering headache, first described in medical literature in 1932, is triggered by rapid increases in intra-abdominal pressure, caused by coughing, sneezing or straining. In the case of exertion headache, the precipitating factor is usually sustained by physically strenuous exercise. The pathophysiological mechanisms underlying exercise headache are unknown, however, several studies point to the venous or arterial distension secondary to physical exercise as the pain-inducing mechanism. Excessive neck or cranial muscle contraction and rapid increases in blood pressure and heart rate during the orgasmic phase are considered a possible explanation for headache provoked by sexual activity.

Many secondary cases and frequent acute onset with clinical presentation of thunderclap headache require careful evaluation of these patients. Diagnostic algorithm with recommended tests, arranged as urgent tests and those that could be delayed, are suggested for all these patients. Therefore, in the emergency settings non-contrast CT brain scan followed by cerebrospinal fluid analysis and CT angiography are considered as obligatory for all patients with headache provoked by physical activity.

As primary headache disorders, they are separated as distinctive entities by *International Classification of Headache Disorders*. The existing diagnostic criteria of these entities are very scarce, and besides the duration of attacks, there is a lack of specific headache features. The treatment of these headache disorders is insufficient and based on case reports or uncontrolled trials.



## REVIJALNI RAD

*Encefalopatije u metaboličkim poremećajima***Autor:** Ivana I. Berisavac*Odeljenje urgentne neurologije, Klinika za neurologiju KCS, Beograd***Sažetak**

Encefalopatije u metaboličkim poremećajima su trajni ili privremeni poremećaji moždane funkcije koji variraju u kliničkoj slici od blagih mentalnih poremećaja do duboke kome i smrti. Odlikuju se različitim psihijatrijskim i neurološkim simptomima i znacima. Najčešći uzroci njihovog nastanka su hipoksija, ishemija, sistemske bolesti i toksični agensi. Metaboličke encefalopatije su češće kod starijih osoba, iscrpljenih hroničnim bolestima i produženim boravkom u postelji. One su vrlo česta komplikacija bolesnika lečenih u jedinicama intenzivne nege (neurološke, internističke i hirurške). Patofiziološki mehanizmi nastanka bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da glavnu ulogu imaju vaskularni poremećaji, endotoksini i inflamacija. Prognoza bolesti zavisi od uzroka koji je do nje doveo, dok je ishod povezan sa vrstom i težinom kliničke slike. Mortalitet bolesnika sa anoksičnom encefalopatijom kreće se između 70 i 90%, dok 85% bolesnika sa Vernikeovom encefalopatijom ima povoljan ishod tokom lečenja.

**Ključne reči:** encefalopatije, intenzivna nega, metabolički poremećaji

**Uvod**

Naziv „encefalopatija“ potiče od grčke reči *ενκεφάλη* (unutar glave) i *πάθος* (patnja). Stari Grci su ovom rečju pokašavali da označe neku bolest ili patnju u glavi [1].

Tokom 1912. godine, Kinir Wilson je prvi put u kliničkoj praksi upotrebio reč „encefalopatija“, kojom je pokušao da objasni stanje globalne cerebralne disfunkcije uzrokovane sistemskim stresom. Wilson ističe varijacije u kliničkoj slici

ovih bolesnika, koje se kreću od vrlo blagih poremećaja, do duboke kome sa decerebracionom rigidnošću [2].

Dvadeseti vek je vek sve veće zainteresovanosti za metaboličke encefalopatije, te tako Kuncen na osnovu sopstvenih rezultata zaljučuje da su one posledica difuzne cerebralne disfunkcije koja nastaje usled poremećene funkcije različitih organa ili njihovih faktora [3]. Katramados smatra da se metaboličke encefalopatije odlikuju suptilnim kognitivnim poremećajima koji se vremenom mogu pogoršavati i dovesti do kome i moždane smrti [4]. Većina autora ističe da je poremećaj najverovatnije nastao na nivou korteksa u obe cerebralne hemisfere sa širenjem na subkorteks, zahvatanjem retikuloaktivirajućeg sistema i bez adekvatnog funkcionisanja talamokortikalnih veza [5,6,7].

Iz svega gore navedenog zaključuje se da metaboličke encefalopatije predstavljaju privremenu ili trajnu bolest, više simptom nego bolest, koja se manifestuje različitom kliničkom slikom, od veoma blagih kognitivnih poremećaja, preko delirijuma, kome i smrtnog ishoda.

**Epidemiološki i demografski podaci**

Demografski podaci ukazuju da je encefalopatija povezana sa godinama života, što znači da će se broj pacijenata sa encefalopatijom povećavati posle 65. godine života. Osobe starije od 75 godina koje borave u domovima za stara lica imaju 60% šanse da razviju encefalopatiju, dok taj procenat kod bolesnika mlađih od 55 godina iznosi 1,1% [8,9].

Epidemiološki podaci ukazuju da će se hepatična encefalopatija razviti kod 45-80% bolesnika sa nekom formom ciroze jetre. Oni sa minimalnom cirozom imaju zastupljenost od 28%, a oni sa dekompenzovanom cirozom 50-70% [10,11]. Prema podacima iz SAD, anoksična encefalopatija se razvija kod sto do dvesta hiljada bolesnika godišnje [1], dok se manje od 10% bolesnika otpusti kući nakon lečenja [12]. Uremijska encefalopatija se viđa u dečjem uzrastu u oko 40%, dok je kod odraslih znatno ređa i viđa se u akutnim uremijama ili kod bolesnika na hroničnom programu hemodijalize koji se ne dijaliziraju na vreme [13,14]. Septična encefalopatija je najčešća u bolnicama i zastupljena je u 9-71% bolesnika [1].

**Etiologija**

Hipoksija, ishemija, sistemske bolesti i toksični agensi su najčešći uzroci nastanka metaboličkih encefalopatija [15,16]. Hipoksija obično nastaje kod hroničnih stanja kao što su anemija, bolesti pluća (hronična opstruktivna bolest pluća), alveolarna hipoventilacija. Išemija je posledica kardiovaskularnih bolesti uključujući i akutni srčani zastoj, mikrovaskularne bolesti, hipo- i hipertenzija itd. Metabolička encefalopatija se često viđa kod hepatične i renalne insuficijencije, pankreatitisa, malnutricije, elektrolitnih disbalansa kao što su hiper- i hipoglikemija, hiper-ihpokalcemija, hiper-ihponatremija, infekcije (naročito sepsa), vaskulitisa i maligniteta (paraneoplastični sindromi). Sve one predstavljaju encefalopatije usled sistemske bolesti. Delovanja toksičnih agenasa kao što su alkohol, sedativi (barbiturati, narkotici), psihijatrijski lekovi (triciklični antidepresivi, antiholinergici, fenotiazini), teški metali, organski fosfati i drugi lekovi (antikonvulzivi, kortikosteroidi, penicilini itd.), takođe mogu dovesti do nastanka metaboličke encefalopatije (Tabela 1) [15,16].

Kaplan i Roseti dele encefalopatije u četiri grupe prema kliničkoj slici, odnosno prema kliničkom stanju koje može dovesti do nastanka ove bolesti. To su bolesnici koji se leče u urgentnim službama, intenzivnim negama, opštim bolnicama i psihijatrijskim odeljenjima (Tabela 2) [17].

Zloupotreba lekova, bilo kod hroničnih bolesnika ili iz drugih razloga, dovodi do poremećaja stanja svesti a nekad i disanja, te se takvi bolesnici najčešće leče u urgentnim službama i intenzivnim negama. To su najčešće neuroleptici, antidepresivi, hipnotici, analgetici, opiodi, antiparkinsonski lekovi, antikonvulzanti, antibiotici, depresori centralnog nervnog sistema (CNS), imunosupresivi itd. Encefalopatije nastaju i usled zloupotrebe alkohola i toksina. One se viđaju kod hroničnih organskih bolesti (bubrega, pluća, jetre, srca) udruženih sa elektrolitnim poremećajima (glukoza, Na, Ca, Mg,

PO4, urea, kreatinin, pankreasni enzimi, srčani enzimi itd) i osmotskim poremećajima. Kod takvih bolesnika česte su interkurentne infekcije kao što je urinarna i/ili infekcija respiratornog trakta. U jedinicama intenzivnih nega i urgentnih službi nalaze se bolesnici sa posttraumatskim i psihogenim stanjima, kao i iktalnim i postiktalnim stanjima. Encefalopatija se može razviti i kod primarnih infekcija CNS, ali i nakon produženog efekta anestezika i sedativa [17].

**Patofiziološki mehanizmi**

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak encefalopatija nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da najznačajniju ulogu imaju vaskularni faktori, delovanje endotoksina i infekcija [15,18,19]. U osnovi bolesti leži poremećaj krvnomoždane barijere za aminokiseline i neurotransmiterski sistem. Zbog neadekvatnog funkcionisanja neurotransmiterskog sistema u mozgu nastaje fokalni ili globalni edem, akumulacija toksičnih metabolita, postkapilarni vazogeni edem i poremećaj energetske mehanizma, koji za krajnji cilj imaju oštećenje neurona [19].

Jedan od dobro ispitanih eksperimentalnih modela jeste hipoksično ishemijska encefalopatija (HIE). Pad u cerebralnoj perfuziji, hipoksija, hipoglikemija ili teška anemija, mogu uzrokovati „energetsku krizu“, koja je obično posledica srčanog zastoja ili teške hipotenzije (šok), koje udružene sa drugim faktorima mogu dovesti do neuronskog oštećenja i neuronske smrti. Proces nastanka neuronske smrti u modelu HIE se ne dešava momentalno, već traje satima i danima [20].

Kao posledica gubitka energije dolazi do sloma N+/K+ pumpe, što uslovljava depolarizaciju neuronske membrane. U takvim uslovima njena sinaptička funkcija i provodljivost prestaju da postoje, već dolazi do oslobađanja glutamata u sinaptičku pukotinu. Ova aktivacija eksitotoksičnosti uslovljava pasivni ulazak Cl- i Na+ u ćeliju, što dovodi do osmotskog (citotoksičnog) edema. NMDA (N-metil D-aspartat) i AMPA (α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropainska kiselina) glutamatni receptori uslovljavaju povećanu permeabilnost za jone

Tabela 1 – Česti uzroci encefalopatija

Hipoksija	Ishemija	Sistemske bolesti	Toksički agensi
Anemija	Kardiovaskularne bolesti	Hepatične i renalne bolesti	Alkohol
Bolesti pluća	Stokes-Adamsov sindrom, srčane aritmije	Gastrointestinalne bolesti (pankreas)	Sedativi (barbiturati, narkotici)
Alveolarna hipoventilacija	Mikrovaskularne bolesti	Endokrini poremećaji (hiper- i hipoglikemija, hiperosmolarna stanja)	Psihijatrijski lekovi (triciklični antidepresivi, antiholinergici, fenotiazini itd.)
	Hipersenzitivni karotidni sinus	Acidobazni, elektrolitni poremećaji i poremećaji tečnosti	Teški metali
	Hiperviskozni sindromi	Vaskulitisi	Organski fosfati
	Hipotenzija	Infekcija i sepsa	Drugu lekovi (kortikosteroidi, penicilin, antikonvulzanti)
	Hipertenzija	Malignitet (paraneoplastični sindromi)	

Preuzeto iz: Supanc V, Vargek-Solter V and Demarin V. 2003 [15].

Tabela 2 – Kliničko stanje koje dovodi do nastanka encefalopatije i mesto lečenja encefalopatije

Urgentni bolesnici	Jedinice intenzivnog lečenja	Opšte bolnice	Psihijatrijske jedinice
Upotreba većeg broja lekova	Organski ili multiorganski poremećaji	Interkurentne infekcije	Upotreba većeg broja lekova
Organski poremećaji	Upotreba većeg broja lekova	Upotreba većeg broja lekova	Psihijatrijski lekovi
Elektrolitni disbalans/glukoza/ osmotski poremećaj	Elektrolitni disbalans/glukoza/ osmotski poremećaj	Organski poremećaji	Iktalna i postiktalna stanja
Interkurentne infekcije	Interkurentne infekcije	Elektrolitni disbalans/glukoza/ osmotski poremećaj	Psihičke izmene ponašanja
Zloupotreba alkohola i lekova/toksina	Produženi efekat anestetika/sedativa	Produženi efekat sedativa/ alkoholni efekat	
Iktalna i postiktalna stanja	Iktalna i postiktalna stanja		
Primarne infekcije CNS	Primarne infekcije CNS		
Posttraumatska stanja			
Psihogeni stanja			

Preuzeto iz: Kaplan P, Rossetti A. 2011 [17].

Ca<sup>++</sup>, što uslovljava influks Ca u ćeliju i stvaranje kataboličkih enzima (proteaza, fosfolipaza, endonukleaza) i NO (azot oksid) sintaze, što rezultira produkcijom slobodnih radikala NO. Slobodni radikali i katabolički enzimi dalje dovode do oksidativne fosforilacije, uništavaju strukturne proteine, lipidne membrane, nukleinske kiseline i druge ćelijske sadržaje uključujući i oštećenje neurona, što sve dovodi do apoptoze [20].

### Klinička slika

Klinička slika bolesnika obolelih od metaboličke encefalopatije odlikuje se dvema glavnim karakteristikama, psihičkim izmenama ponašanja i neurološkim simptomima i znacima.

Metaboličke encefalopatije obično počinju psihičkim izmenama ponašanja u vidu kvantitativnih izmena koje se manifestuju budnošću, somnolencijom, soporom i komom – Glasgow Coma Score (GCS) najčešće od 8 do 14 – dok

se kvalitativne ogledaju u poremećajima ličnosti sa psihomotornom hiperaktivnošću, agitacijom, halucinacijama i iluzijama. Bolesnici često prezentuju i poremećaj orijentacije i raspoloženja, poremećaj mišljenja i pamćenja, razvija se intelektualna deterioracija, demencija, depresivnost i delirijum [2,15,21,22].

Neurološki simptomi i znaci se dele na globalne, fokalne i druge ređe simptome. U početnoj fazi bolesti globalni simptomi počinju sa izmenom stanja svesti u vidu konfuznosti, dezorijentacije i delirijuma, GCS je najčešće između 11 i 14. Postoje izraženi autonomni fenomeni kao što su nesanica, mučnina, poremećaji srčanog ritma, problemi u disanju [2,15]. Kako bolest napreduje i klinička slika se dalje obogaćuje, te se viđaju epileptički napadi (generalizovani ili fokalni), a ne retko i epileptički status (konvulzivni ili nekonvulzivni) (69,71k), oralni i facijalni automatizmi, patološki refleksi, mioklonizmi, tremor i koma (GCS najčešće između 8 i 10). U najtežim fazama bolesti javlja se decerebraciona i dekortikaciona rigidnost, dublji stepen kome (GCS manji od 8) i bolest se završava smrtnim ishodom [2,15].

Fokalni neurološki simptomi potiču od hemisfere ili od moždanog stabla. Hemisferični znaci se prezentuju poremećajem vida, apraksijom, afazijom, hemispasticitetom, hemiataksijom, hemisenzitivnim sindromima i pojavom patoloških refleksa [2,15]. Znaci oštećenja moždanog stabla predstavljaju oštećenja kranijalnih nerava (promene u veličini zenica, okulomotorni poremećaji, nistagmus), poremećaji refleksa moždanog stabla, dizartrija, disfagija, ataksija, hemi- i kvadripareze, senzitivni i respiratorni poremećaji [2,15]. Klinička slika se nekad, mada retko, može prezentovati i ekstrapiramidnim znacima (hiperbilirubinemija, kernikerus) i cerebelarnom ataksijom (hipotireoidizam, celijakija, hipertermija)[15].

### Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu laboratorijskih analiza krvi, elektroencefalografije (EEG) i imidžing metoda (MSCT, MRI).

Gasne analize krvi se koriste za procenu respiratorne, kardiocirkulatorne i metaboličke

funkcije. U urgentnim službama one su vrlo značajne, jer mogu dati brz odgovor o zastupljenosti kiseonika i ugljendioksida u krvi [23]. One nam daju i brzu orijentaciju o elektrolitnom statusu (Na, K, glikemija), bikarbonatima, laktatima (povišeni u sepsi), što olakšava postavljanje dijagnoze.

Krvna slika je značajna za otkrivanje anemije, hematoloških indeksa, leukocitoze ili leukopenije, trombocitoze ili trombocitopenije. Ubrzana sedimentacija obično govori u prilog postojanja infekcije, ali i autoimunih poremećaja. Ona se viđa u različitim vrstama anemije, tireoiditisa, nefrotskog sindroma, srčane bolesti, maligniteta itd [24]. U biohemijskim analizama krvi dobijamo vrednosti glikemije, uree, kreatinina, mokraćne kiseline, bilirubina, elektrolita – natrijuma (Na), kalijuma (K), magnezijuma (Mg), kalcijuma (Ca), transaminaza–aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama glutamil transferaze (gama-GT), laktat dehidrogenaze (LDH), kreatin kinaze (CK), C reaktivnog proteina (CRP). Patološke vrednosti ovih parametara mogu ukazivati na bolest koja uzrokuje metaboličku encefalopatiju. Na primer, povišene vrednosti uree, kreatinina i mokraćne kiseline, uz poremećaj funkcije elektrolita i anemije ukazuju na bubrežnu bolest i/ili slabost [25]. Hiponatrijemije obično viđamo kod bolesnika u intenzivnim negama ili kod hroničnih bolesnika na politerapiji koja podrazumeva upotrebu diuretika ili drugih lekova koji imaju za cilj izbacivanje Na (malignitet, srčano popuštanje, stres, malnutricija) [26]. Kod septičnih stanja viđamo povišene vrednosti leukocita, CRP, prokalcitonina i drugih laboratorijskih i kliničkih poremećaja [27].

Ukoliko biohemijske analize krvi ne objasne razlog nastanka poremećaja stanja svesti, onda pribegavamo uzimanju drugih specifičnih analiza, kao što su: amonijum jon, fosfor, pankreasni enzimi, virusi, toksini i lekovi, antitela, tumor markeri itd.

Jedan od najznačajnijih dijagnostičkih kriterijuma u dokazivanju encefalopatija jeste elektroencefalografija [EEG]. EEG u encefalopatiji dovodi do: usporenja osnovne aktivnosti,

izostanka reaktivnosti, gubitka brzih ritmova uz pojavu difuzne spore aktivnosti (teta delta), pojava specifičnih obrazaca, fokalnih ili generalizovanih, intermitentnu supresiju aktivnosti i elektrokortikalnu tišinu [28,29]. EEG nije specifičan u encefalopatijama, ali neki obrasci mogu biti patognomistični za određeni tip bolesti. Tako se kod bolesnika sa hipoglikemijom pored difuzne spore teta aktivnosti mogu videti i specifični obrasci kao što je FIRDA (frontalna intermitentna ritmička delta aktivnost) ili pojava šiljaka, oštih talasa, pa čak i šiljak-talas kompleksa fokalno iznad temporalnih regiona [30]. FIRDA se viđa i kod hiponatrijemije, uz globalno sporu teta aktivnost, ali i kod bolesnika sa toksičnim stanjima [30]. Bolesnici sa hiponatrijemijom mogu imati i PED (periodična epileptična aktivnost), dok se oni češće viđaju kod septičnih i paraneoplastičnih stanja [30,31]. Kod hipokalemije vidamo difuznu sporu aktivnost sa pojavom paroksizmalne delta/teta aktivnosti, kao i pojavu fokalnih paroksizma oštih talasa i šiljak-talasa tokom perioda hiperventilacije (HV) [32]. Bolesnici sa cirozom jetre, uremijom ili sepsom u EEG nalazu pored difuzne spore aktivnosti imaju i pojavu trifazičnih talasa (TW) nad prednjim regionima, ali i drugih epileptičkih obrazaca u vidu šiljaka ili oštih talasa (Tabele 4 i 5) [33,34].

### MRI kod encefalopatija

Primena neuroradioloških metoda u vidu kompjuterizovane tomografije (CT) glave ili magnetne rezonancije (MRI) glave su značajne u cilju isključivanja drugih organskih lezija kao mogućih uzroka poremećaja stanja svesti. CT ili MRI endokranijuma bolesnika sa encefalopatijom uglavnom opisuju uredan nalaz, ali se može videti i difuzni ili fokalni edem. Međutim, mogu se videti promene u intenzitetu signala kao hipo- ili hiperintenzitet određenih regija mozga, kao na primer bazalnih ganglija, talamusa, cerebralnog korteksa i bele mase hemisfera, koje su obično metatoksičnih ili stečenih metaboličkih poremećaja [35].

Kod bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom na MRI u T1 sekvenci opisuje se hiperintenzni signal globusa palidusa, subtalamičkih regiona

i moždanog stabla, dok se u T2 sekvenci može registrovati difuzni edem u kortikalnim regionima kao hiperintenzitet uz poštedu perirolandičnih i okcipitalnih regiona [36]. Duboka bela masa može biti promenjena sa pojavom hiperintenziteta na T2 sekvenci u regiji kapsule interne, korone radijate i splenijuma, a lezije ukazuju na restrikciju difuzije [35]. Bolesnici sa hipoglikemijskom encefalopatijom imaju selektivnu neuronalnu nekrozu, pa su im poštedeni regioni malog mozga, moždanog stabla i talamusa, dok su regioni cerebralnog korteksa, kaudatusa i putamena zahvaćeni, što se vidu u T2 sekvenci MRI u vidu hiperintenziteta signala [37].

Bolesnici sa uremijom mogu imati reverzibilne znake na MRI/CT glave. U pogoršanju bolesti i napredovanju uremije na CT glave registruju se hipodenziteti u beloj masi, dok MRI u T2 sekvenci ukazuje na hipodenzitete u bazalnim ganglijama obostrano, kapsuli interni i periventrikularnoj beloj masi [38]. Ukoliko se pristupi blagovremenoj dijalizi, promene mogu biti reverzibilne nakon 3–4 meseca [38].

### Terapija

Lečenje metaboličke encefalopatije se odlikuje lečenjem osnovne bolesti, tj. bolesti koja je dovela do nastanka neuroloških simptoma i znakova. Uremijska encefalopatija se leči dijalizom [39], kod hiponatrijemije vrši se restrikcija tečnosti i nadoknada Na [40]. Encefalopatija uzrokovana tireotoksičnom krizom leči se plazmaferezom i glukokortikoidima [41].

Međutim, ukoliko bolest nije poznata, onda se, radi definisanja uzroka bolesti, sprovode hitne terapijske procedure: obezbeđivanje adekvatne respiracije i cirkulacije, gasne analize, laboratorijska analiza krvi i toksikološke analize krvi i urina [6]. Kod kome ili akutnih poremećaja stanja svesti bez poznatog uzroka počinje se sa opštom terapijom u cilju isključivanja hipoglikemije, trovanja benzodijazepinima i opijatima. Prvo se primenjuje 50% glukoze (hipoglikemija), potom davanje antagonista benzodijazepina i/ili opijata (naloxon amp No I i.v.) i prevencija Vernikeove encefalopatije primenom tiamina 100mg i.v.

Tabela 4 – EEG kod bolesnika sa encefalopatijom – spora difuzna delta aktivnost

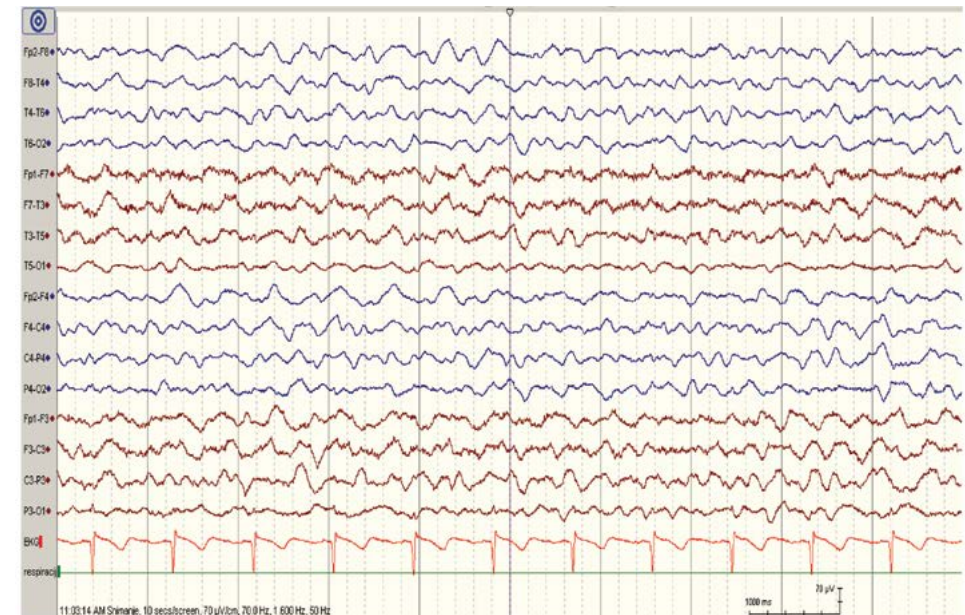
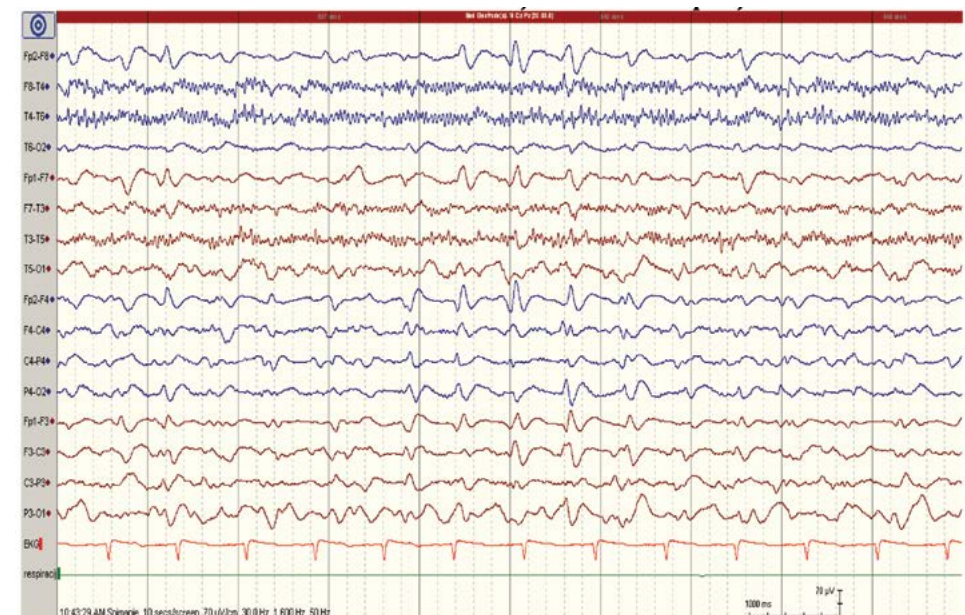


Tabela 5 – TW talasi kod bolesnika sa uremijskom encefalopatijom



Ukoliko se jave epileptički napadi lečiti ih benzodijazepinima ili/i antiepilepticima (ako nema reakcije na benzodijazepine). Sledeći korak podrazumeva RTG srca i pluća, CT glave, EEG i lumbalnu punkciju (ukoliko postoji sumnja na infekciju ili subarahnoidalnu hemoragiju) [6].

Ukoliko i dalje ne postoji otkriven uzrok encefalopatije, proširiti opšte analize krvi specifičnim analizama (amonijum jon, tumor marker, virusološke analize krvi, CRP i prokalcitonin, toksikološke analize itd.).

## Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnu dijagnozu metaboličkih encefalopatija čine različite bolesti koje mogu dovesti do izmena stanja svesti i izmena ponašanja. Tu spadaju intoksikacije alkoholom ili lekovima, metabolički disbalans (elektroliti, hipotenzija ili hiperglikemija, organska oštećenja bubrega i/ili jetre), sistemske infekcije ili primarne infekcije CNS, autoimune bolesti, vaskulitisi, neoplazme, degenerativne bolesti (demencija, Krocjfeld–Jakobova bolest), traumatska stanja, iktalna i postiktalna stanja, psihijatrijski poremećaji (psihoza) [1].

## Prognoza

Prognoza bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom je različita i zavisi od uzroka i vrste encefalopatije. Oko 80% bolesnika sa Verni-keovom encefalopatijom ima povoljan ishod tokom lečenja, dok je kod pankreasne on oko 50% [42,43]. Mortalitet od septične encefalopatije prema Ajdelmanu i autorima zavisi od stepena kvantitativnog poremećaja stanja svesti mereno GCS. Tako skor od 15 ima mortalitet 16%, dok je mortalitet kod GCS 3–8 čak 63% [44]. Preživljavanje bolesnika sa cirozom jetre i hepatičnom encefalopatijom je manje od 50% na godišnjem nivou ili manje od 25% u toku 3 godine [45]. Kod bolesnika sa hipoksično anoksičnom encefalopatijom prognoza je još lošija, ona zavisi od dužine trajanja anoksije. Smatra se da preživljavanje iznosi svega 10–30% bolesnika [46], dok je svega 10–17% ovih bolesnika sposobno da vremenom napusti bolnicu na svojim nogama [12,46].

Metaboličke encefalopatije predstavljaju ozbiljnu grupu simptoma različitih bolesti koje zahtevaju multidisciplinarni način lečenja i praćenja.

## Reference

1. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3019–24.
2. Angel MJ and Young GB. Metabolic encephalopathies. *Handb Clin Neurol.* 2011; 29: 837–882.
3. Kunze K. Metabolic Encephalopathy. *J Neurol.* 2002; 249: 1150–1159.
4. Katramados A and Panayiotis NV. Encephalopathy. In: *Tirbey M, ed. Neurocritical Care: Cambridge University Press.* 2010: 220–226.
5. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posners diagnosis of stupor and coma. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.
6. Aminoff AJ. Anoxic, metabolic and toxic encephalopathy. *In Neurology Web Med Scie.* VII January 2003.
7. Snap MN and Worthley LG. Neurologic complications of critical illness: Part I.

Altered State of consciousness and metabolic encephalopathies. *Critical Care and Resuscitation.* 2002; 4: 119–132.

8. Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A and Sullivan EV. Signs of Preclinical Wernicke's Encephalopathy and Thiamine Levels as Predictors of Neuropsychological Deficits in Alcoholism without Korsakoff's Syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 36: 580–588.
9. Vexler ZS, Ayus JC, Roberts TP, Fraser CL, Kucharczyk J, and Arief AI. Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals. *The Jour of Clin investigation.* 1994; 256–264.
10. Stewart CA and Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4: 677–685.
11. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999; 30: 890–895.
12. Heinz UE and Rollnik JD. Outcome and prognosis of hypoxic brain damage patients undergoing neurological early rehabilitation *BMC Res Notes.* 2015; 8: 243. doi: 10.1186/s13104-015-1175-z.
13. Nomoto K, Scurlock C, Bronster D. Dexmedetomidine controls twitch-convulsive syndrome in the course of uremic encephalopathy. *J Clin Anesth.* 2011; 23: 646–648.
14. Mahoney CA and Arief AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical and experimental features. *Am J Kidney.* 1982; 2: 324–326.
15. Supanc V, Vargek-Solter V and Demarin V. Metabolic encephalopathy. *Acta Clin Croat.* 2003; 42: 351–357.
16. Sanap MN, Worthley LI. Neurologic complication of critical illness: part I. Altered states of consciousness and metabolic encephalopathies. *Crit Care and Resuscitation.* 2002; 4: 119–132.
17. Kaplan P, Rossetti A. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2011; 28: 233–251.
18. Fontera JA. Delirium and Sedation in the ICU. *Neurocrit Care.* 2011; 14: 463–474.
19. Morris JC and Ferendelli JA. *Neurobiology of disease.* New York Oxford University Press; 1990: 496–527.
20. Agamanolis DP. Cerebral ischemia and stroke. *Neuropathology.* <http://neuropathology-web.org/chapter2/chapter2aHIE.html>.
21. Surtees R and Leonard JV. Acute metabolic encephalopathy: A review of causes, mechanisms and treatment. *J Inher Metab Dis.* 1989; 12: 42–54.
22. Teasell R and Dittmer DK. Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications. *Can Fam Physician.* 1993; 39: 1440–1446.
23. Verma AK and Roach P. The interpretation of arterial blood gases. *Aust Prescr* 2010; 33: 124–129.
24. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczyńska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 2011; 5: 50–55.
25. Scaini G, Kozuchovski Ferreira G, Streck EL. Mechanisms underlying uremic encephalopathy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010; 22: 206–211.
26. Nagler EV, Vanmassenhove J, Van der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, Vanholder R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Medicine.* 2014; 12: 23.
27. Zenaide PV et Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013; 25: 56–62.
28. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21: 307–318.
29. Kaplan PW and Rossetti AO. EEG Patterns and Imaging Correlations in Encephalopathy: Encephalopathy Part II. *J Clin Neurophysiol.* 2011; 28: 233–251.
30. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. The electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30: 1–25.
31. Oddo M, Carrera E, Classen J, Mayer SA, Hirsh LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2051–2056.
32. Glaser GH, Levy L. Seizures and idiopathic hypoparathyroidism. A clinical-electroencephalographic study. *Epilepsia.* 1960; 1: 454–465.
33. Marchetti P, D'Avanzo C, Orsato R, Montagnese S, Schiff S, Kaplan PW, Piccione F, Merkel C, Gatta A, Sparacino G, Toffolo GM, Amodio P. Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1680–1689.
34. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol.* 1992; 9: 145–152.
35. Sharma P, Eesa M, Scot JN. Toxic and Acquired Metabolic Encephalopathies: MRI Appearance. *AJR.* 2009; 193: 879–886.
36. Rovira A, Alonso J. Co-rod J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *AJNR.* 2008; 29: 1612–1621.
37. Hedge AN, Mohan S, Lath N et al. Differentia diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radio Graphics.* 2011; 33: 524–526.
38. Okada J, yoshiakawa K, Matsuo H, Kanno K, Oouchi M. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology.* 1991; 33: 524–526.
39. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complication in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 107: 1–16.
40. Sterns RH, Silver S, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM. Current prospective in the management of hyponatremia: prevention of CPM. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7: 1791–1797.
41. Schiess N, Prado CA. Hashimoto encephalopathy. *An NY Acad Sci.* 2008; 1142: 254–265.
42. Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Panvreatic encephalopathy. *Am J Case Rep.* 2008; 9: 399–403.
43. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcoholism.* 2006; 41: 151–158.
44. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of sepsis encephalopathy. Definition, etiologies and mortalities. *JAMA.* 1996; 275: 470–473.
45. Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Cordoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Disease Markers.* 2011; 31: 171–179.
46. Young B. Neurological prognosis after cardiac arrest. *N Engl Med.* 2009; 361: 605–611.

### Sažetak

Uvod: Narušenje neuronskih mreža talamusa, limbičkog sistema, moždanog stabla i cerebeluma može biti udruženo sa juvenilnom miokloničkom epilepsijom (JME). Smatra se da su kognitivni i bihevioralni poremećaji kod pacijenata sa JME povezani sa promenama u bazalnim ganglijama. Ove strukture učestvuju u modulaciji generalizovanih šiljak-talasa pražnjenja kod pacijenata sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom (IGE).

## IZVOD IZ SAS\*

### \*Specijalističke akademske studije

Transkranijalna parenhimska sonografija bazalnih ganglija u proceni kliničkog toka juvenilne miokloničke epilepsije

**Autori:** Ivana Đorđević<sup>1</sup>, Milija Mijajlović<sup>2</sup>, Dragana Vučinić<sup>3</sup>, Nebojša Jovičić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu  
<sup>2</sup> Klinika za neurologiju KCS; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>3</sup> Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

### Sažetak

**Uvod:** Narušenje neuronskih mreža talamusa, limbičkog sistema, moždanog stabla i cerebeluma može biti udruženo sa juvenilnom miokloničkom epilepsijom (JME). Smatra se da su kognitivni i bihevioralni poremećaji kod pacijenata sa JME povezani sa promenama u bazalnim ganglijama. Ove strukture učestvuju u modulaciji generalizovanih šiljak-talasa pražnjenja kod pacijenata sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom (IGE).

**Cilj:** Utvrđivanje patoloških promena subkortikalnih struktura i procena njihovog mogućeg kliničkog značaja kod pacijenata sa JME.

**Metod:** U retrospektivnu studiju uključeno je 40 bolesnika sa dijagnozom JME, koji su hospitalno lečeni i ambulantno praćeni u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu, u periodu od januara 1985. do decembra 2016. godine. Kod svih pacijenata rađena je transkranijumska parenhimska sonografija (TKS). Ispitivana je povezanost kliničkih parametara JME (kontrola napada, kognitivno i bihevioralno funkcionisanje) i nalaza TKS.

**Rezultati:** Kod 71% bolesnika postignuta je remisija bolesti u trajanju od najmanje godinu dana (prosečno vreme trajanja remisije bolesti iznosilo je 8,9 godina). Kod 10% bolesnika utvrđena je pseudorezistencija napada. Dizegze-

kutivnost je nađena kod 30,4%, a psihijatrijski komorbiditet kod 25% bolesnika. Patološki značajna hiperehogenost crne supstancije na TKS nađena je kod 35%, a crvenog jedra kod 32,5% bolesnika. Učestalost patološke hiperehogenosti ovih struktura među različitim grupama bolesnika u zavisnosti od nivoa kontrole napada nije bila statistički značajna, ali je, u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih, desnostrana hiperehogenost crne supstancije i desnostrana/levostrana hiperehogenost crvenog jedra kod pacijenata sa JME bila statistički značajno češća.

**Zaključak:** Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje u kojem su kod pacijenata sa JME primenom TKS nađene strukturne hiperehogene promene crne supstancije i crvenog jedra. Naši rezultati ukazuju na postojanje nelezionih promena bazalnih ganglija i struktura moždanog stabla kod pacijenata sa JME.

### Uvod

Juvenilna mioklonička epilepsija (JME) predstavlja čest, idiopatski, generalizovani epileptički sindrom, koji se najčešće javlja kod adolescenata od 12 do 18 godina starosti [1]. Čini od 5% do 10% svih epilepsija i karakteriše ga mioklonički trzaji koji su najčešći po buđenju. Česti su i generalizovani toničko-klonički, a mogu se javiti i apsantni napadi. Napadi su često izazvani lišavanjem spavanja i zloupotrebom alkohola. Potpuna kontrola napada postiže se kod 80% bolesnika, pri čemu su valproati antiepileptički lekovi (AEL) izbora za muškarce, dok se za osobe ženskog pola preporučuje levetiracetam [1,2]. U slučaju razvoja neželjenih efekata ili lošeg terapijskog odgovora, povoljna kontrola napada se može postići i topiramatom ili zonisamidom [2]. Standardni elektroencefalografski (EEG) zapis bežeći bilateralne nepravilne paroksizme šiljaka ili višestrukih šiljaka i sporih talasa sa anteriornim maksimumom kod više od 70% bolesnika sa JME [1].

Iako patogenetski mehanizam JME nije u celini poznat, neuroradiološkim metodama posebne vizuelizacije subkortikalnih struktura prikazana je regionalna atrofija levog talamusa, levog putamena (ljuske), levog globus palidusa

(bledog jedra) kod pacijenata sa IGE, uključujući i pacijente sa JME [3]. Pored strukturne izmene kore i subkortikalnih struktura u generisanju epileptičkih napada, važnu ulogu ima i patološka oscilacija i strukturna izmenjenost talamokortikalne mreže, koja je recipročno povezana ekscitatornim glutamatergičkim i inhibitornim gama-aminobuternim (GABA) projekcijama [4]. Primenom pozitronske emisije tomografije (PET) uočeno je da je kod pacijenata sa JME značajno narušena GABA-ergička, ali i dopaminergička transmisija unutar talamokortikalne mreže, koja je u korelaciji sa nižim kognitivnim postignućima u ovoj grupi bolesnika [4,5].

Tačna uloga bazalnih ganglija u razvoju epilepsije nije rasvetljena. Iako bazalne ganglije nisu same po sebi uključene u generisanje epileptičkog napada, smatra se da imaju značajnu ulogu u modulaciji fenotipske ekspresije i moguće kontrole napada. Naime, postoje brojni dokazi da inhibicijom neurona retikularnog dela crne supstancije ispitivanih životinjskih modela može biti suprimirano nekoliko tipova epileptičkih napada. S obzirom na to da su epileptički napadi brzi, intermitentni događaji, koji obično prolaze spontano, mogućnost da retikularni deo crne supstancije učestvuje u mehanizmu koji modifikuje razvoj, propagaciju i prestanak različitih tipova epileptičkih napada postalo je izazovna radna hipoteza [6].

Drugi dokazi o ulozi bazalnih ganglija u epileptogenezi potiču iz zapažanja da lezije ili lokalno plasiranje GABA-ergičkih agonista u njihove izlazne strukture suzbijaju propagaciju napada u različitim konvulzivnim i nekonvulzivnim epileptičkim napadima. Imajući u vidu dobro poznatu funkcionalnu povezanost bazalnih ganglija i talamo-kortikalnog i limbičkog sistema, smatralo se da bazalne ganglije služe kao relejna stanica propagacije epileptičkog napada ili bar obezbeđuju mehanizam „kapije“ u kontroli epileptičke aktivnosti [7].

### Cilj

1. Utvrđivanje postojanja patološke izmenjenosti subkortikalnih struktura kod pacijenata sa JME u odnosu na kontrolnu grupu zdravih

ispitanika upotrebom transkranijalne parenhimske sonografije (TPS).

2. Procena potencijalnog prognostičkog značaja patološkog sonografskog nalaza subkortikalnih struktura kod pacijenata sa JME.

3. Uticaj kognitivnog narušenja na klinički ishod JME.

### Metod

U retrospektivnu studiju uključeni su pacijenti koji su hospitalno lečeni i ambulantno praćeni u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu u periodu od januara 1985. do decembra 2016. godine, a koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze JME propisane od strane Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije. Kod svih ispitanika u sklopu kliničkog praćenja rađena je TPS prema standardnom protokolu [8], od strane obučenog neurologa za izvođenje metode (korišćenjem kolor-kodiranog faznog ultrazvučnog sistema transkranijumskom ultrazvučnom sondom od 2,5MHz – Aloka Prosound Alpha 10, ALOKA, Japan).

Neuropsihološko testiranje je obuhvatalo ispitivanje glavnih kognitivnih funkcija, procenu pažnje, egzekutivnih funkcija, mišljenja, spontanog usmenog i pisanog govora, konstrukcije, verbalnog i vizuelnog deklarativnog pamćenja, praksije, taktilne i akustičke percepcije.

Na osnovu nivoa kontrole napada primenom hronične antiepileptičke terapije, pacijenti su podeljeni u četiri grupe: 1) pacijenti kod kojih je postignuta remisija bolesti u trajanju od najmanje pet godina; 2) pacijenti kod kojih je postignuta remisija bolesti u trajanju od jedne do pet godina; 3) pacijenti kod kojih postoji rezistencija napada uprkos dobroj komplijansi i odgovarajućem načinu života; 4) pacijenti kod kojih postoji pseudorezistencija napada.

Remisijom bolesti se smatra odsustvo epileptičkih napada, pseudorezistencijom se smatra pojava napada usled loše komplijanse, neadekvatnog načina života ili grešaka u izboru i primeni antiepileptičke terapije.

Za analizu rezultata korišćen je deskriptivni statistički metod. Za određivanje statističke

značajnosti nalaza neuropsihološkog testiranja i TPS između četiri grupe bolesnika korišćen je Fišerov test (test tačne verovatnoće). Kontrolnu grupu su činila 42 zdrava ispitanika, koja su bila uparena sa grupom obolelih prema polu i životnom dobu. Za određivanje statističke značajnosti nalaza TPS između kontrolne i grupe obolelih korišćen je Man-Vitnijev U-test (dvostrani). P vrednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

### Rezultati

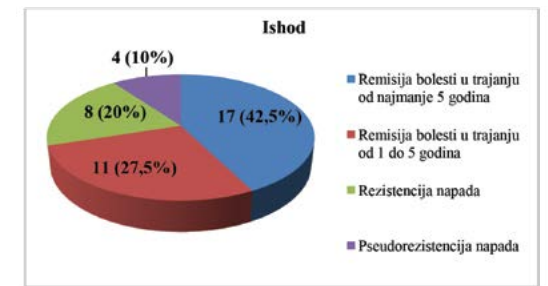
Ispitivanu kohortu je činilo 40 pacijenata (27/67,5% ženskog i 13/32,5% muškog pola) prosečne starosne dobi od 27 godina, u rasponu od 15 do 47 godina. Prosečno životno doba u vreme početka epilepsije bilo je 15,9 godina (u rasponu od 7 do 20 godina).

Izuzev dva ispitanika, svi istraživani bolesnici (38/95%) imali su uredan neurološki nalaz. Kod jednog bolesnika dijagnostikovana je udružena demijelinizaciona bolest centralnog nervnog sistema i desnostrana spastična hemipareza. Kod drugog bolesnika je registrovano obostrano konduktivno oštećenje sluha.

Uredan psihički status utvrđen je kod 30 bolesnika (75%). Kod četiri bolesnika je dijagnostikovana subdepresivni (dva bolesnika), odnosno depresivni poremećaj (dva bolesnika), a registrovani su i: poremećaj adaptacije i psihosocijalnog funkcionisanja (jedan), opsesivno-kompulzivni poremećaj (jedan), socijalna izolovanost (jedan), agresivno ponašanje (jedan), shizoidno-izbegavajući obrazac ponašanja (jedan) i bradipsihičnost (jedan).

Trajanje remisije bolesti se kretalo u rasponu od jedne do 22 godine (prosečno 8,9 godina). Remisija bolesti u trajanju od najmanje

Grafikon 1 – Ishod bolesti



pet godina postignuta je kod 17 pacijenata (42,5%). Kod 12 bolesnika (30%) ove grupe remisija je trajala duže od 10 godina. Kod 11 bolesnika (27,5%) je postignuta remisija bolesti u trajanju od jedne do pet godina. Kod osam bolesnika (20%) je postojala rezistencija napada uprkos primeni adekvatne AET, načina života i komplijanse, dok je kod četiri bolesnika (10%) utvrđena pseudorezistencija napada.

Neuropsihološko testiranje je izvršeno kod 23 bolesnika (devet u grupi sa remisijom u trajanju od najmanje pet godina, šest u grupi sa postignutom remisijom u trajanju od jedne do pet godina, šest u grupi sa rezistencijom napada i dva u grupi sa pseudorezistencijom). Normalno kognitivno funkcionisanje nađeno je kod 16 bolesnika (69,6%), dok je u sedam slučajeva (30,4%) registrovana dizegzekutivnost. Kod jednog bolesnika postojalo je globalno kognitivno narušenje sa dominantnom disfunkcijom frontalnog režnja, a kod dva bolesnika (8,7%) nađen je i značajan poremećaj pažnje.

U Tabeli 1 prikazana je distribucija urednog nalaza kognitivnih funkcija i dizegzekutivnosti u različitim grupama obolelih. Učestalost dizegzekutivnosti među različitim grupama bolesnika nije se razlikovala na nivou statističke značajnosti ( $p=0,637$ ).

Tabela 1 – Distribucija urednog kognitivnog statusa i dizegzekutivnosti u različitim grupama obolelih u zavisnosti od nivoa kontrole napada

Neuropsihološka procena	Remisija >5 godina	Remisija 1– 5 godina	Rezistencija napada	Pseudorezistencija napada
Uredan nalaz	8 (88,9%)	3 (50%)	4 (66,7%)	1 (50%)
Dizegzekutivnost	1 (11,1%)	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (50%)

**Transkranijumska parenhimska sonografija mozga**

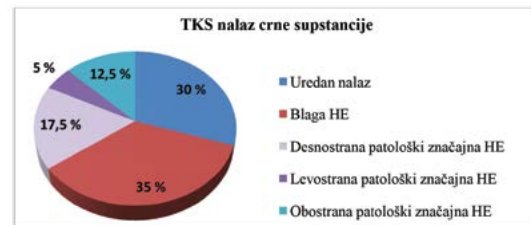
Samo jedan bolesnik je imao uredan nalaz transkranijumske parenhimske sonografije mozga, dok je kod svih ostalih registrovan patološki nalaz (ili blagi poremećaj ehogenosti) jedne ili više subkortikalnih struktura.

**Crna supstancija (substantia nigra)**

Potpuno uredan ehosonografski nalaz crne supstancije nađen je kod 12 (30%) pacijenata, dok je kod ostalih (28/70%) registrovana hiperehogenost ove strukture.

Kod 14 bolesnika (35%) nađena je hiperehogenost (levostrana, desnostrana ili bilateralna) crne supstancije koja ne prelazi patološki prag, koji za našu neurosonološku laboratoriju i ultrazvučni sistem iznosi 0,20cm2. Kod jednakog broja bolesnika (14/35%) ova hiperehogenost je bila patološki značajna. Sedam bolesnika (17,5%) imalo je desnostranu, a pet (12,5%) obostranu patološku hiperehogenost crne supstancije. Levostrana hiperehogenost ove strukture nađena je kod dva bolesnika (5%).

Grafikon 2 – TKS nalaz crne supstancije kod pacijenata sa JME



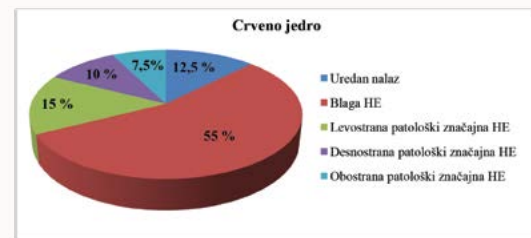
Distribucija TKS nalaza crne supstancije u različitim grupama obolelih prikazana je u Tabeli 2. Učestalost patološkog nalaza među ovim grupama bolesnika nije bila statistički značajna (p=0,467). Međutim, u poređenju sa kontrol-

nom grupom, pacijenti sa JME su imali statistički značajno češći patološki nalaz desnostrane crne supstancije na TKS (p=0,029). Patološki nalaz levostrane crne supstancije nije dostigao nivo statističke značajnosti između naše kohorte bolesnika i kontrolne grupe (p=0,673).

**Crveno jedro (nucleus ruber)**

Uredan ehosonografski nalaz crvenog jedra registrovan je kod pet bolesnika (12,5%), dok je kod ostalih nađena blaga ili patološki značajna hiperehogenost ove strukture (Grafikon 3).

Grafikon 3 – TKS nalaz crvenog jedra u grupi obolelih od JME



U Tabeli 3 prikazana je distribucija TKS nalaza crvenog jedra u različitim grupama obolelih od JME. Učestalost i stepen patološkog nalaza među različitim grupama bolesnika nisu bili statistički značajni (p=1,0). Međutim, izolovani desnostrani i izolovani levostrani patološki nalaz crvenog jedra bio je statistički značajno zastupljen u grupi obolelih od JME u poređenju sa kontrolnom grupom (p<0,001).

**Udruženi patološki nalaz crne supstancije i crvenog jedra**

Udružena patološka hiperehogenost crne supstancije i crvenog jedra nađena je kod tri bolesnika (7,5%). Šesnaest bolesnika je

Tabela 2 – TKS nalaz crne supstancije u različitim grupama obolelih od JME

Oboleli od JME	Uredan nalaz	Patološki neznčajna HE	Obostrana patološki značajna HE	Desnostrana patološki značajna HE	Levostrana patološki značajna HE
Remisija >5 godina	7 (17,5%)	4 (10%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	0
Remisija 1– 5 godina	1 (2,5%)	8 (20%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0
Rezistencija	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Pseudorezistencija	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0	2 (5%)	0

Tabela 3 – TKS nalaz crvenog jedra u različitim grupama obolelih od JME

Oboleli od JME	Uredan nalaz	Patološki neznčajna HE	Obostrana patološki značajna HE	Desnostrana patološki značajna HE	Levostrana patološki značajna HE
Remisija >5 godina	3 (7,5%)	9 (22,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5%)
Remisija 1– 5 godina	0	7 (17,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Rezistencija	2 (5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	0
Pseudorezistencija	0	3 (7,5%)	1 (2,5%)	0	0

imalo uredan nalaz ovih struktura ili blagu hiperehogenost (40%). Izolovana patološka hiperehogenost crne supstancije nađena je kod 11 bolesnika (27,5%), dok je kod 10 pacijenata (25%) zabeležena izolovana patološka hiperehogenost crvenog jedra.

**Diskusija Klinički aspekti**

Juvenilna mioklonička epilepsija je relativno čest epileptički sindrom, čija je tipična klinička prezentacija pojava bilateralnih miokloničkih napada bez gubitka svesti, najčešće provociranih lišavanjem spavanja. Kod velikog broja pacijenata se javljaju i generalizovani toničko-klonički napadi (80–95%), a ređe i apsantni napadi [9].

Poznato je da se JME najčešće javlja u vreme puberteta, što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja, imajući u vidu da je kod 90% pacijenata bolest počela u periodu od 12. do 18. godine života. Raspon pojave prvog epileptičkog napada u našoj kohorti bolesnika iznosio je od 7. do 20. godine, što, takođe, pripada uobičajenom i najčešće navođenom rasponu početka bolesti [1]. Pored toga, poslednja istraživanja su pokazala da se JME češće javlja kod osoba ženskog pola, sa čime su saglasni i naši rezultati [10].

Pacijenti sa JME najčešće nemaju veće strukturne promene mozga i imaju uredan neurološki nalaz, što je pokazalo i naše istraživanje [10]. Naime, čak 95% pacijenata imalo je uredan neurološki nalaz, dok je patološki nalaz nađen kod dva bolesnika sa udruženim oboljenjima (demijelinizaciona bolest centralnog nervnog sistema i kongenitalna konduktivna naglupost).

**Kognitivni poremećaji**

Uprkos činjenici da se JME smatra benignim epileptičkim sindromom, kao i da oboleli često nemaju veće strukturne promene mozga i najčešće imaju normalnu inteligenciju, postoje brojni dokazi da je dugoročno psihosocijalno funkcionisanje ovih pacijenata lošije nego što se ranije verovalo. Nezavisno od neuroradioloških studija, koje su pokazale da pacijenti sa JME ipak imaju diskretne strukturne promene mozga, postoje brojne studije koje su proučavale neuropsihološki profil ovih pacijenata, ukazujući da se kod njih često javlja dizegzekutivni sindrom, koji se najviše dovodi u vezu sa frontalnim režnjem, ali i cerebelumom i talamusom [11,12].

U našoj kohorti bolesnika, kod 30% je dijagnostikovana dizegzekutivnost, koja se ogledala u lošoj strategiji tokom rešavanja konstrukcijskih zadataka, produženom konceptualnom praćenju i teškoćama pretraživanja uspešno naučenih informacija. Treba istaći da je kod jednog bolesnika postojao globalni kognitivni pad, sa dominantnom disfunkcijom frontalnog režnja, a kod dva bolesnika je nađen poremećaj pažnje, koji obuhvata funkciju više moždanih struktura.

Iako je neuropsihološko testiranje sprovedeno na malom broju bolesnika, naši rezultati ukazuju na značajnu učestalost kognitivnog narušenja kod ovih bolesnika, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih istraživanja [11]. Takođe, naši rezultati sugerišu mogućnost narušenja više moždanih struktura, a ne samo frontalnog režnja, kako se ranije verovalo [11,13,14]. Ipak, potrebna su opsežnija istraživanja u kojima bi se razmatrao i uticaj AET, kao i poređenje sa kontrolnom grupom, kako bi ovi zaključci bili statistički utemeljeni.

### **Psihijatrijski komorbiditeti**

Deca i adolescenti sa IGE imaju češće antisocijalno i neprilagođeno ponašanje i poremećaje pažnje u poređenju sa pacijentima koji imaju žarišnu epilepsiju. Pored toga, pacijenti sa JME su češće infantilnog i dezinhibisanog ponašanja, emocionalno su nestabilni, što može biti uzrok određenog lošeg psihosocijalnog funkcionisanja [11,15]. Infantilno i socijalno neodgovorno ponašanje kod ovih bolesnika može biti od kliničkog značaja, imajući u vidu da je ono često uzrok loše komplijanse. Neki od poremećaja ličnosti i ponašanja koji se mogu videti kod pacijenata sa JME (impulsivnost, nepoštovanje zabrana i socijalnih normi, neuviđavnost, upadljivost itd.) karakteristični su i za pacijente sa lezijom frontalnog režnja [16]. Takođe, za poremećaj frontalnog režnja vezuje se visoka učestalost anksioznosti, poremećaja raspoloženja, fobija i psihosomatskih poremećaja, koji su takođe viđeni kod pacijenata sa JME [17]. Psihijatrijski poremećaji i JME mogu imati isti patofiziološki mehanizam, imajući u vidu da se oba javljaju kod poremećaja funkcije fronto-talamičke mreže [11]. Naime, istraživanja upotrebom magnetne spektroskopije mozga i na vokselu zasnovanoj volumetriji pokazuju značajan poremećaj regiona tamalusa i frontalnog režnja kod pacijenata sa JME i pridruženim psihijatrijskim poremećajima u odnosu na one pacijente koji nemaju psihijatrijski komorbiditet [18].

U našoj kohorti je psihijatrijski komorbiditet nađen kod 25% bolesnika. Karakteristično za pacijente sa JME, i naši bolesnici su u najvećem broju slučajeva pokazali poremećaj raspoloženja, psihosocijalnog funkcionisanja i socijalnu izolovanost.

### **Ishod**

Primenom adekvatne AET kod pacijenata sa JME postiže se potpuna (ili povoljna) kontrola napada kod oko 80% bolesnika, sa čime su saglasni i naši rezultati [2]. Naime, u našoj kohorti, odsustvo napada u trajanju od najmanje godinu dana postignuto je kod 71% bolesnika. Takođe, kod 10% pacijenata postojala je pseudorezistencija napada, koja se ogleda u lošoj komplijansi i vođenju rizičnog

načina života, pa se ne može pripisati pravoj rezistenciji na AET.

### **Subkortikalne strukture i epilepsija**

Brojni su dokazi i rastuće je uverenje da bazalne ganglije imaju značajan uticaj na modulisanje i generisanje različitih tipova epileptičkih napada. Kolika je uloga njenih pojedinih struktura i da li se ona ogleda samo u funkcionalnim ili i u morfološkim aspektima i danas je tema istraživanja.

### **Crna supstancija**

Crna supstancija, posebno njen retikularni deo, dobro je organizovana struktura bazalnih ganglija i važna komponenta sistema motorne kontrole, a smatra se i da ima značajnu ulogu u modulisanju epileptičkih napada [19,20]. Prve studije koje su ukazale na ulogu retikularnog dela crne supstancije u generisanju epileptičkih napada odnosile su se na istraživanje metabolizma glukoze tokom epileptičkih napada upotrebom C2 deoksuglukoze kod odraslih miševa. Posebno je upečatljivo bilo povećanje metabolizma glukoze u retikularnom delu crne supstancije tokom različitih tipova epileptičkih napada. Takođe, pokazano je da je metabolizam glukoze u drugim strukturama bio promenljiv, dok je u retikularnom delu crne supstancije sve vreme bio aktivan, posebno tokom generalizovanih epileptičkih napada. Dalje studije su pokazale da je posteriorni segment retikularnog dela crne supstancije aktivniji neposredno pre kliničke ekspresije epileptičkog napada, dok je prednji deo aktiviran tokom samog napada [20–24].

Farmakološka sredstva koja inhibiraju aktivnost GABA-ergičkih neurona prednjeg dela retikularnog dela crne supstancije dovode do redukcije epileptičke aktivnosti [19,20,25]. Takođe, suzbijanje glutamatergičkih ulaznih signala preko subtalamičkog jedra putem mikroinfuzije antagonista glutamatnih receptora smanjuje depolarisuću aktivnost neurona retikularnog dela crne supstancije i na taj način ispoljava antikonvulzivni efekat, koji se ogleda u dezinhibiciji izlaznih struktura [20].

Čiumas je sa saradnicima proučavala dopami-

neregičku transmisiju kod obolelih od JME i pokazao je njeno značajno narušenje upravo u crnoj supstanciji. Naime, istraživanje je pokazalo značajno smanjenje vezivanja dopaminskog transportera u ovoj strukturi, a jedno od objašnjenja je bilo gubitak nigralnih neurona usled same bolesti, u sklopu epileptogeneze, zbog ekscitotoksičnosti ili toksične uloge antiepileptičkih lekova [26]. Međutim, nijedna studija koja je proučavala subkortikalne strukture nije opisala strukturnu izmenjenost crne supstancije i time potvrdila ovu hipotezu.

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje upućuje i na morfološku izmenjenost crne supstancije. Naši rezultati su pokazali značajnu desnostranu hiperehogenost ove strukture kod obolelih od JME u odnosu na kontrolnu grupu. Nije nađena obostrana patološki značajno češća hiperehogenost u odnosu na kontrolne ispitanike, najverovatnije zbog malog broja ispitanika, što će se proveriti tokom budućeg istraživanja. Naime, rezultati hiperehogenosti levostrane crne supstancije imaju tendenciju da dostignu statističku značajnost povećanjem broja ispitanika, što bi svakako trebalo dokazati sveobuhvatnijim ispitivanjem.

Kao i u slučaju narušenja morfologije talamusa, o čemu je bilo reči u uvodu, mogli bismo reći da sama izmenjenost moždane kore može biti uzrok morfoloških izmena subkortikalnih struktura usled patoloških signalnih puteva koje ona razvija. Na nivou spekulacije zaključak bi bio da takva morfološka izmenjenost – hiperehogenost crne supstancije – može da znači i njenu povećanu aktivnost, što za posledicu ima generisanje napada. Međutim, ovakva hipoteza zahteva mnogo opsežnije i posebno metodološki dizajnirano istraživanje.

### **Crveno jedro**

Crveno jedro, smešteno u tegmentumu moždanog stabla, čini kompaktna populacija neurona koja ima značajnu ulogu u kontroli motornih pokreta i kretanja. Istraživanja su pokazala da je crveno jedro anatomski i funkcionalno povezano sa senzomotorom, limbičkom i asocijativnom cerebralnom

mrežom. Najveću ulogu ova struktura ima u senzomotorim (eksplorativnim procesima) i čistim senzornim procesima (razlikovanje finog dodira i bola) [27]. Cerebrovaskularni insulti u regionu crvenog jedra mogu biti uzrok pojave nekih motornih simptoma, kao što su tremor, asinergija, dizometrija, hipotonija, adijadohokineza, ali ne treba zaboraviti da oni mogu nastati i kao rezultat lezije susednog gornjeg cerebelarnog pedunkula. Pored navedenih motornih simptoma, opisana su i neka kognitivna narušenja koja nastaju usled lezije ovog jedra, kao što su smanjena verbalna fluentnost i narušena pažnja [28].

Crveno jedro svoje mesto ima i u modifikaciji epileptičkih napada. Naime, eksperimentalnim istraživanjem koje su na mačkama sprovedi Paz i Rejgadas pokazano je da obostrana lezija crvenog jedra može da utiče na inhibiciju propagacije epileptičke aktivnosti koja je „veštački“ pokrenuta stimulacijom amigdala. Autori ovog istraživanja su ulogu crvenog jedra objasnili narušenjem cerebelo-cerebralnih puteva koji su integrisani u ovom jedru, a koji dovode do depresije kortikalne aktivnosti [29].

Crveno jedro šalje projekcione puteve ka mnogim regionima centralnog nervnog sistema. Posebno su važni njegovi projekcioni putevi ka prugastom telu i crnoj supstanciji. Projekcioni putevi ka crnoj supstanciji su GABA-ergički, dok su oni ka prugastom telu holinergetički. Istraživanja na modelima pacova su pokazala da lezije crvenog jedra, koje za posledicu imaju smanjenje koncentracije ovih neurotransmitera u eferentnim putevima ka prugastom telu i crnoj supstanciji, dovode do pojačane konvulzione aktivnosti. Autori ovog istraživanja smatraju da crveno jedro utiče na strijato-nigralnu GABA-ergički posredovanu povratnu spregu, koja ima značajnu ulogu u kontroli dopaminskog sistema. Na ovaj način crveno jedro može u značajnoj meri da utiče na ubrzavanje i generalizaciju epileptičke aktivnosti [30].

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je čak 87,5% bolesnika imalo hiperehogenost crvenog jedra, a kod trećine bolesnika je



ona prelazila patološki prag. Iako učestalost patološkog nalaza ove strukture (i levostrane i desnostrane) među različitim grupama obolelih nije bila statistički značajna (što može biti vezano za mali broj ispitanika), ona je visoko prelazila prag statističke značajnosti u poređenju sa kontrolnom grupom. Istraživanjem nismo obuhvatili ulogu crvenog jedra u patofiziološkom mehanizmu pojave epileptičkih napada, ali ipak naši rezultati čvrsto ukazuju da je patološki nalaz ove strukture statistički značajno češći kod obolelih od JME. U prilog ovome govori i činjenica da je svega troje bolesnika (7,5%) imalo udruženu leziju crvenog jedra i crne supstancije, zbog čega se uloga u modifikaciji epileptičke aktivnosti ne može pripisati samo izolovanom uticaju crne supstancije, čija je uloga u modulisanju epileptičke aktivnosti detaljnije ispitana. Verovatno je da sama lezija crvenog jedra nije dovoljan supstrat pojave epileptičkih napada, ali imajući u vidu komunikacijske mreže koje prožima, ona u značajnoj meri može da utiče na strijato-nigralni sistem pre svega, a samim tim i na generisanje epileptičkih napada. Naravno, potrebna su sveobuhvatna i sistematična istraživanja koja bi potkrepila ove pretpostavke, a koja se pre svega odnose na analizu neurotransmiterske aktivnosti neurona crvenog jedra.

### Zaključak

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje u kojem su kod pacijenata sa JME registrovane sonografski prikazane, strukturne promene pojedinih subkortikalnih struktura, pre svega crne supstancije i crvenog jedra. Imajući u vidu da smo dokazali da je učestalost patološke hiperehogenosti desnostrane crne supstancije i crvenog jedra obostrano značajno češća kod obolelih od JME u odnosu na kontrolnu grupu, opravdano je pretpostaviti da su ove strukture uključene u proces patogeneze JME. Nismo dokazali da ovi patološki nalazi, kao i kognitivni status, utiču na ishod bolesti, odnosno na kontrolu epileptičkih napada, ali treba imati u vidu da je ispitivanjem obuhvaćen relativno mali broj bolesnika, različitog perioda kliničkog praćenja, što otežava definitivni zaključak. Zbog toga je potrebno sprovesti mnogo

opsežnija neuroradiološka i neurofunkcionalna ispitivanja, koja bi obuhvatila značajno veći broj ispitanika.

Duže longitudinalno praćenje pacijenata sa JME je potrebno. To nameće potrebu zajedničkog vođenja ispitanika sa JME (neurolozi koji će pratiti razvojni i adultni period) i tako izvedenu tranziciju u kliničkom praćenju, koja će omogućiti dugoročnu procenu istih ključnih dijagnostičkih i kliničkih parametara.

### Reference

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30:389–99.
2. Crespel A, Gelisse Ph, Reed R, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 581–586.
3. Du H, Zhang Y, Xie B, et al. Regional Atrophy of the Basal Ganglia and Thalamus in Idiopathic Generalized Epilepsy. *J Magn Res Imag*. 2011; 33:817–21.
4. Hattungen E, Lückcrath C, Pellikan S, Vronski D, Roth C, Knake S, Kieslich M and Pilatus U. Frontal and thalamic changes of GABA concentration indicate dysfunction of thalamofrontal networks in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55(7): 1030–7.
5. Landvogt C, Buchholz HG, Bernedo V, Schreckenberger M, Werhahn KJ. Alteration of dopamine D2/D3 receptor binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2010; 51: 1699–1706.
6. Depaulis A, Moshé SL. Editorial The basal ganglia and epilepsies: translating experimental concepts to new therapies. *Epileptic Disord* 2002; 4 (suppl 3): 57–8.
7. Slaght SJ, Paz T, Mahon S, Maurice N, Charpier S, Deniau JM. Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia: implications for the role of the basal ganglia in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2002; 4 (suppl 3): 59–21.
8. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tücha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 1999; 53: 1026–1031.
9. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A, Medina M.T, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 28: 58–514.
10. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 515–517.
11. Jovic N. Frontal lobe dysfunctions in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *J Pediatr*. 2012; 2: 77–85.
12. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 572–73.
13. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol*. 1997; 10 (4):243–6.
14. Karachristianou S, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Kazis A. Neuropsychological EEG activation in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Funct Neurol* 2004; 19(3): 185–9.
15. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30(1): 85–96.
16. Jovic N. *Neuropsychology of Epilepsies in the Developmental Age*. 2nd ed. Belgrade: Grafmarket, 2001.
17. Trinka E, Kienpointner G, Unterberger J, et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47(12): 2086–91.
18. Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008; 13(1): 196–201.
19. Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science*, 1982; 218: 1237–40.
20. Velisková J, Moshé SL. Update on the role of substantia nigra pars reticulata in the regulation of seizures. *Epilepsy Curr*. 2006; 6(3): 83–7.
21. Albaladejo J, Moshé eSL, Okada R. Kainic acid-induced seizures: a developmental study. *Dev Brain Res*. 1984; 13: 139–48.
22. Ben-Ari Y, Tremblay R, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrophysiological and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*, 1981; 6: 1361–91.
23. Nehlig A, Vergnes M, Marescaux C, Boyet S. Mapping of cerebral energy metabolism in rats with genetic generalized nonconvulsive epilepsy. *J Neural Transm*. 1992; 35:141–53.
24. Velisková J, Miller AM, Nunes ML, Brown LL. Regional neural activity within the substantia nigra during peri-ictal/furthyl generalized seizure stages. *Neurobiol Dis*. 2005; 20: 752–9.
25. Sperber EF, Wurple JND, Zhao DY, Moshé SL. Evidence for the involvement of nigral GABA-A receptors in seizures of adult rats. *Brain Res*. 1989; 480: 378–82.
26. Cumas C, Wahlin TB, Jucaite A, Lindstrom P, Halldin C, Savic I. Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 2008; 71(11): 788–94.
27. Habas C, Guillemin R, Abanou A. In vivo structural and functional imaging of the human midbrain and inferior olivary nuclei: A mini-review. *Cerebellum*, 2010; 9(2):167–73.
28. Lefebvre V, Josien E, Pasquier F, Steinling M, Petit H. Infarctus du noyau rouge et dischisis cérébelleux croisé. *Rev Neurol (Paris)*, 1993; 149:294–6.
29. Paz C, Reygadas E. Red nucleus lesions delay the evolution of amygdala kindling in cats. *Brain Res*. 1987; 422: 99–105.
30. Kolasa K, Kleinrok Z, Consolo S, Ferrario P, Zecca L. Susceptibility to seizures produced by chemical convulsants and maximal electric shock in rats after electrolytic lesions into the red nucleus. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992; 41(1): 99–103.

## NEUROLOGIJA I UMETNOST

### Migrena Riharda Vagnera

**Autor:** Ana Podgorac

Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Muzičke drame nemačkog kompozitora i pesnika Riharda Vagnera (22. maj 1813–13. februar 1883.), među kojima neke od najčešće izvođenih u svetu, u kojima je integrisana poetska, vizuelna, muzička i dramska umetnost, predstavljaju prekretnicu u istoriji muzike.

Sam Vagner opisivan je kao posebno osetljiva osoba koja je veoma brzo registrovala spoljne stimuluse i gotovo istovremeno reagovala na njih, što je od strane nekih autora smatrano „ozbiljnom vegetativnom nestabilnošću“ u okviru koje su se javljali brojni „funkcionalni poremećaji“, manifestovani uglavnom u vidu različitih somatskih smetnji i poremećaja spavanja [1]. U monografiji o Vagnerovim zdravstvenim problemima [2] pominje se njegova takozvana „funkcionalna glavobolja“, ali samo u vidu beleške i ne daje detalje na osnovu kojih bi se mogla izvršiti tačnija fenotipska klasifikacija glavobolje. Još jedan pregled zdravstvenih tegoba Riharda Vagnera [3] dodaje i uporne probleme sa vidom koji su „mogli biti otklonjeni naočarima“.

Savremenim radom nemačkih autora [4] pokazano je na koji način je Rihard Vagner svoju patnju uzrokovanu glavoboljom utkao u svoju muziku i libreto, koristeći kao primer operu „Zigfrid“, treću u epskoj tetralogiji „Prsten Nibelunga“.

Možda najbliža dijagnostička procena njegove glavobolje sa udruženim neurološkim simptomima, koju Vagner opisuje kao „najveću kugu svog života“ [5], data je u studiji Gobela i saradnika [6]. U ovoj studiji glavobolja Riharda Vagnera analizirana je primenom dijagnostičkih kriterijuma Međunarodne klasifikacije glavobolja [7], a na osnovu Vagnerovog opisa sopstvene glavobolje datog u različitim spisi-

ma i pismima [6,8,9], kao i opisa pronađenih u dnevniku njegove druge žene, Kosime Vagner [10,11], vođenom od 1. januara 1869. do 12. februara 1883, jednog dana pred smrt Riharda Vagnera.

### Glavobolja u spisima i pismima Riharda Vagnera

Prema memoarima [5] i pismima [8,9] Riharda Vagnera, jasno je da je kod njega postojala porodična predispozicija za glavobolju. Ovako je Vagner pisao o svojoj majci, pekarskoj kćerki Johani Vagner (1774–1848): „Čak i od trenutka od kada su moja sećanja na nju prilično jasna, uvek je morala da nosi kapu zbog neke vrste bola u glavi, tako da je se ne sećam kao mlade i lepe majke“ [5]. Nije jasno od koje vrste „bola u glavi“ je patila, međutim, zna se da je u devetnaestom veku postojala preporuka za nošenje kape na glavi ukoliko osoba ima glavobolju, posebno migrenu. Ovo je bilo rasprostranjeno praksa u evropskoj narodnoj medicini u to vreme, a i Rihard Vagner je često u zatvorenom prostoru bio viđan sa šeširom na glavi. Uzimajući u obzir podatke o učestalosti glavobolje kod troje dece Riharda i Kosime Vagner, verovatno je da se predispozicija za ovu „porodičnu glavobolju“ proteže kroz tri generacije. Rihard Vagner opisuje patnju usled dugotrajnih, gotovo „beskrajnih, nervnih“ glavobolja: „Konačno, Pariz je dobio našu pažnju, ali dok su dame posećivale muzeje, ja sam nažalost morao da ostanem sam u svojoj sobi, mučen beskrajnom, nervnom glavoboljom“ [5]. Ovim je opisan napad glavobolje koji traje nekoliko dana, izraz „mučen“ ukazuje na jaku glavobolju kojom su u značajnoj meri ograničene ili u potpunosti onemogućene uobičajene dnevne aktivnosti, a „morao (sam) da ostanem sam u svojoj sobi“ sugerise da su glavobolje bile otežane fizičkom aktivnošću, koju je izbegavao odmarajući se u krevetu, kao i da su bile udružene sa fotofobijom i fonofobijom, te se povlačio u tihi i zamračenu sobu.

Rihard Vagner takođe u više navrata opisuje mučninu u vezi sa bolom, stresom i umorom: „Ušli smo u 1850. godinu; odlučio sam da idem u Pariz, samo zbog mira, ali morao sam da od-

ložim putovanje zbog lošeg zdravlja. Veliko uzbuđenje pri nedavnom putovanju odrazilo se i na prenadraženost mojih nerava i usledilo je stanje potpune iscrpljenosti“ [5].

U svojim pariskim izveštajima u „Večernjim vestima u Drezdenu“ od 5. aprila 1841. Wagner piše: „Toga dana patio sam od tako strašnih glavobolja i bolnih nervnih trzaja, da sam morao rano otići kući i leći u krevet“ [9]. Wagner opisuje i efekte glavobolje na njegovo raspoloženje i društveno funkcionisanje: „Posle večere, kada je List seo za klavir, mlada Mari Vitgenštajn je primetila da sam se povukao, tiho i prilično tužno od ostatka društva; ovo je bilo delimično zbog moje glavobolje, a delom i zbog osećaja izolovanosti u ovom okruženju. Dirnulo me je njeno saosećanje i očigledna želja da me razveseli“ [5]. Osim toga, Wagner u svojim memoarima naznačava prisustvo osmofo-bije. Bio je svestan glavobolje koja bi mogla biti pokrenuta olfaktornim stimulusima: „Otišao sam jednog dana na sastanak sa gospodinom E. Kosakom i ustanovio da je pod njegove sobe upravo bio opran ključalom vodom. Isparenja nastala ovim postupkom bila su toliko nepodnošljiva da su kod njega već izazvala glavobolju, a ni meni nisu bila ništa manje neprijatna“ [5]. U pismu svojoj sestri Sesiliji Avenarius od 12. decembra 1844. godine, Wagner piše: „Glava ti zuji, ne znaš gde si, sve izgleda kao u snu i sve treperi pred tvojim očima? Sasvim tako, iz sopstvenog iskustva znam sve o tome“ [9]. Ovde, Wagner opisuje direktne poremećaje u smislu vizuelnih migrenskih aura, glavobolje, pratećih neuropsiholoških poremećaja i smanjenog nivoa svesnosti, koje je spoznao sopstvenom patnjom.

U pismu dugogodišnjem prijatelju, doktoru Pusineliju iz Drezdena, Wagner 1. avgusta 1843. godine opisuje trajanje epizoda glavobolje koje su prepreka njegovom radu: „Moj dragi prijatelju, imam glavobolju i nisam produktivan, ali ne mogu se odupreti potrebi da odgovorim na Vaše ljubazno pismo“. [9] Isto se izražava u pismu Riharda Vagnera upućenom supruzi Mini Wagner 12. oktobra 1853: „Juče sam imao glavobolje tako jake da sam morao da

napustim pozorišnu predstavu. Danas je bolje; Spavao sam četiri sata posle svega“ [9]. Ovaj odlomak takođe omogućava preciznu procenu epizode glavobolje koja traje oko jedan dan. U drugom pismu Mini Wagner od 26. juna 1855. Wagner piše: „Danas imam užasne glavobolje“ [9]. Slično tome, 22. juna 1856. iz Ženeve piše: „Vazduh je sjajan; glavobolja je nestala već prilikom dolaska“ [9].

U odgovoru Fridrihu Šmitu od 3. juna 1854. godine, Wagner odbija da bude uključen u postavljanje operske pevačke škole i ovo opravdava glavoboljom: „Samo što sam završio novo delo i samo da znate šta je taj posao bio za mene! To je fanatizam, koji mi ne dozvoljava da vidim išta drugo. Nikad ne prekidam, osim kada me najbolnija glavobolja sprečava da dalje radim: ali onda ne mogu ništa da učinim po ceo dan“ [9]. Septembra 1854. Wagner piše Mini: „Otišao sam u krevet tek u podne i nisam mogao dobro da spavam. Probudio sam se uz strašnu glavobolju“ [9]. U svojoj operi „Zigfrid“ (1876.), u prvom činu, prvoj i trećoj sceni, Richard Wagner kroz muziku, svojom specifičnom tehnikom lajtmotiva, živopisno prikazuje migrensku glavobolju i fenomene aure [5,12]. Muzika počinje pulsirajućim udaranjem, prvo u pozadini, a zatim postepeno postaje intenzivnija. Zatim se pojačava dok ne postane gotovo opipljiva, skoro bolna pulsacija. Dok slušalac doživljava ovu zastrašujuću senzaciju glavobolje, vidi se patuljak Mime kako udarajući svojim čekićem kuje mač za mladog Zigfrida [4]. U svojim memoarima Wagner beleži simptome koje je imao tokom komponovanja ove opere, a koji odgovaraju fonofobiji: „Počeo sam sa uvertirom (Zigfrida) 22. septembra, kada se javila jedna od najvećih kuga mog života, izazivajući kritičnu uznemirenost. Nasuprot naše kuće doselio se lončar i moje uši zaglušio celodnevnim čekićanjem. U svojoj nemoći da ikada pronađem kuću zaštićenu od svake vrste buke, bio sam na pragu odluke da odustanem od komponovanja sve dok ovaj uslov ne bude ispunjen“ [5]. U pismu Francu Listu od 27. januara 1857. Wagner je otvoreno izrazio svoju patnju i onesposobljenost izazvanu „tremuloznim glavobolima“: „Još se nis-

am vratio u raspoloženje za pisanje. Uvek sam uznemiren u stanju lamentacije i zato moram da sačekam pravi čas, jer ja nikako ne želim da te prevarim. Ti si već navikao na moje žalopojke i ne očekuj ništa drugo. Moje zdravlje je ponovo tako loše da deset dana, nakon što sam završio skicu za prvi čin Zigfrida, bukvalno nisam mogao da napišem niti jedan red a da me od mog rada ne odvoji tremulozna glavobolja. Svako jutro sedim, gledam papir, i srećan sam ako uspem da čitam Valtera Skota. Činjenica je da sam se ponovo preopteretio, i kako da povratim snagu? Sa „Rajnskim zlatom“ sam se dobro snašao, s obzirom na moje okolnosti, ali mi je „Valkira“ zadala mnogo bola. Trenutno mi nervni sistem podseća na pianoforte bez melodije, i na tom instrumentu se od mene očekuje da proizvedem Zigfrida. Pa, želim da strune konačno popucaju, a onda će doći kraj. Ne možemo to promeniti; ovo je život dostojan psa“ [8]. Većinom zbog svog lošeg zdravlja, Wagner je prekinuo komponovanje „Zigfrida“ usred drugog čina. Nastavio je sedam godine kasnije, 1864. godine.

#### **Glavobolja Riharda Vagnera u dnevnicima Kosime Vagner**

Kosima Vagner (24. decembar 1837–1. april 1930.), kći kompozitora Franca Lista, bila je druga supruga Riharda Vagnera. U dnevniku koji je pažljivo vodila od 1. januara 1869. do 12. februara 1883. godine [10,11], jedan dan pre smrti Riharda Vagnera, detaljno je opisala dnevnu rutinu porodičnog života, porodično zdravlje, kao i svoja razmišljanja u sferi filozofije, muzike i književnosti. Njeni zapisi obelodanjuju mnoge aspekte stanja Riharda Vagnera. Njenim dnevnicima dat je uvid u život porodice Vagner koji je bio višestruko opterećen glavoboljom njenih članova. Kosima Vagner je dokumentovala veliki broj dana sa glavoboljom Riharda Vagnera i članova porodice, i stoga njeni zapisi predstavljaju verovatno jedan od prvih sistematskih dnevnika glavobolje. Neki od opisa koji slede ključni su za dijagnostiku glavobolje Riharda Vagnera.

*Smetnje s vidom u smislu postojanja aure*

13.09.1870. R. radi previše, zaista, i javljaju mu

se brzo oscilirajuće distorzije vida. 15.08.1881. Loš dan, koji je za R. počeo bolom u grudima. Pokušao je da se zavera radom, ali su mu se popodne javili scintilirajući skotomi. I zašli smo u šetnju ali smo se ubrzo vratili, prvo su mu se lica koja vidi činila neprijatnima, zatim mu se nije dopadao vazduh.

#### *Glavobolje*

20.03.1871. R. i ja oboje imamo glavobolje; najmanja promena u našem načinu života nas poremeti. R. je juče rekao: „Ovaj život je kao da si na vašaru, svuda stranci, nigde ne pripadaš. Mi snagu crpimo sami iz sebe, ono što nas čini srećnima je naša ljubav, naša deca. Zato je vazduh napolju neprijateljski, niko nas ne razume.“

23.09.1871. Dolazak Frica, R. pati zbog jake glavobolje.

19.09.1872. R. je imao bolju noć, ali je imao glavobolju i utučen je.

23.11.1872. R. je imao jaku glavobolju, izašli smo do katedrale, čudan doživljaj...

22.05.1873. R. je imao glavobolju od sinoć, tako da su moje dobre namere bile osujećene.

14.08.1873. R. radi uprkos glavobolji, popodne, u bašti.

01.09.1873. R. ima glavobolju i ne može da radi.

08.10.1873. Uprkos divljačkoj glavobolji, R. je jutros rano dugo pričao sa mnom.

05.12.1873. R. je bio nezadovoljan okupljanjem u četvrtak, nakon kojeg je imao glavobolju, ali i pored toga radi.

15.12.1873. R. nije dobro, ujutro odlazi u šetnju da odagna glavobolju, ali ne uspeva.

21.03.1876. R. ima jaku glavobolju, mirno provodi dan u nadi da će uveče moći da primi pevače.

10.05.1876. R. ima glavobolju i danas ne drži probu.

28.10.1877. R. je pre ručka rekao da je imao glavobolju, ali je odagnao komponovanjem.

31.01.1878. R. je imao tešku noć, probudio se sa glavoboljom...

11.02.1878. Probudio se sa glavoboljom.

13.02.1878. R. ima glavobolju i ne može da radi.

20.03.1878. R. ima glavobolju od juče, i krvarenje iz nosa, ipak radi.

31.05.1878. R. radi. Ručak sa prijateljem mu nije

prijao, R. je popio malo više vina nego što to obično čini i imao je glavobolju.

12.05.1879. R. je mirno proveo noć, ali se tokom dana žali na glavobolju. Možda je previše radio?

06.08.1879. R. se probudio sa glavoboljom, odložio je čitanje, zatim je ponovo pogledao svoj esej i popravio ga da bi se najzad, na sreću kako kaže, rastao od njega.

26.12.1880. R. ima glavobolju, sebe naziva starijom, ali je veseo.

26.08.1881. R. ima glavobolje, ali se brzo oporavlja.

09.05.1882. R. se žali na glavobolje, a i vreme je loše.

Fokalni neurološki ispadi u smislu vizuelne migrenske aure i visokoonesposobljavajuće glavobolje su ovim navodima potvrđeni. Opisi koje daje Kosima Wagner saglasni su sa opisima Riharda Wagnera. Glavobolje su otežavale njegov rad i negativno se odražavale na njegovo raspoloženje. Prekomeran rad, napor, stres, mirisi, duvanski dim i alkohol se pominju kao faktori koji provociraju glavobolju. Zapisi naglašavaju veliku učestalost glavobolja i njenu periodičnost. Takođe, u mnogim delovima njenog dnevnika Kosima Wagner se i sama žali na glavobolje, zbog kojih bi tokom nekoliko dana ostajala u krevetu. Njene elaboracije podržavaju pretpostavku da je patila od migrene bez aure i migrene sa aurom u jačim napadima. U svom dnevniku, 1. aprila 1869. godine Kosima Wagner čak opisuje i bračni sukob koji je u značajnoj meri povezan sa njenom glavoboljom: „Tokom večeri, R. mi je pričao o Ilijadi i Odiseji, pušeci i pijući pivo. S obzirom na to da su u susednoj sobi majstori lakirali stubove, svi ovi različiti mirisi su počeli da mi se mešaju i postepeno mi se javila vrtoglavica, a zatim i glavobolja, od koje sam prvo obnevidela, a zatim i ogluvela. Kad sam mu rekla kako se osećam, R. se jako naljutio, razumevši to kao prebacivanje. Zatim je rekao mnogo toga što bi bilo bolje da nije. Otišla sam u svoju sobu, uznemirena i uplašena. Pitala sam se šta bi bilo najbolje da učinim – da ga pustim da se sam smiri ili da odem do njega, ponovo sve mirno objasnim i pomirim se sa njim. Tek što sam to

napisala, došao je da mi poželi laku noć. Zatim sam sišla dole do njega i smirila ga“ [10].

Dana 7. septembra 1879, Kosima opisuje Vagnerovu brigu i razumevanje za njene glavobolje: „Groznicu, moram da se odmorim dok ne dođe doktor, imam jaku glavobolju. Ne viđajući decu, ali uz rajsku brigu koju mi pruža R, dan provodim u velikom bolu“ [11]. Kosima Wagner takođe je zabrinuta zbog glavobolja koje imaju njihova deca Izolda, Eva i Zigfrid. Neguje ih stavljajući im hladne obloge (zapis od 15. septembra 1882.) [11].

Analizom zapisa Riharda Wagnera i Kosime Wagner dobijene su brojne naznake o ispunjenosti dijagnostičkih kriterijuma za migrenu bez aure i migrenu sa aurom. [7] Na primer, opisujući kvalitet glavobolje, Wagner koristi pojmove kao što su „nervozna“ ili „tremulozna“, „treperuća“ glavobolja, sugerišući pulsirajući kvalitet bola tipičan za migrenu. Sama reč „migrena“ ne koristi se ni u njegovim, ni u zapisima njegove supruge, ali treba imati u vidu da ova reč nije ni bila rasprostranjena u nemačkom jeziku devetnaestog veka. Broj zapisa posvećenih glavoboljama je iznenađujući i doprinosi utisku da su glavobolje i udruženi simptomi predstavljali veliko opterećenje za Wagnera, i da su decenijama predstavljale njegov glavni zdravstveni problem. Prvi nagoveštaj o patnji uzrokovanoj glavoboljom javlja se u dvadeset i osmoj, a poslednji u šezdeset i sedmoj godini života, pri čemu je opterećenje glavoboljom bilo u periodu između 30. i 51. godine.

Migrena, posebno migrena sa aurom, udružena je sa povećanim rizikom za nastanak ishemijskih kardiovaskularnih poremećaja uključujući anginu pektoris i infarkt miokarda [13]. Rihard Wagner je tokom poslednjih godina svog života imao kardiovaskularne smetnje i verovatno je umro usled infarkta miokarda [1,14].

Efikasni metodi lečenja mu nisu bili dostupni. Wagner je često primenjivao lekovite rastvore i dijetu, ali se čini da ove mere nisu donosile olakšanje. Da je u ono vreme postojala, terapija migrene Riharda Wagnera bi se svakako odrazilo i na njegovu muziku, a porodični i društveni

život porodice Wagner bio bi manje opterećen. Vagnerov život i opus nam mogu pomoći da bolje razumemo teret i patnju uzrokovane glavoboljom sa svim svojim teškim uticajima na individualni, porodični i društveni život, kulturu i zajednicu.

## Reference

1. Franken FH. Die Krankheiten großer Komponisten. Band 3: R. Wagner, G. Mahler, G. Bizet, M. Reger, N. Paganini. Taschenbuch zur Musikwissenschaft Band 114. 2nd edn. Wilhelmshaven: Noetzel, 2004.
2. Eggebrecht HH. Terminologie der musikalischen Komposition. Stuttgart: F. Steiner, 1996.
3. Gould GM. The ill-health of Richard Wagner. *Lancet* 1903; 162(1903): 306–313.
4. Göbel CH, Göbel A and Göbel H. 'Compulsive plague! Pain without end!' How Richard Wagner played out his Migraine in the Opera Siegfried. *BMJ* 2013; 347: f6952.
5. Wagner R. Mein Leben. München: Bruckmann, 1911.
6. Göbel A, Göbel CH, Göbel H. Phenotype of migraine headache and migraine aura of Richard Wagner. *Cephalalgia*. 2014 Oct;34(12):1004–11.
7. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta. *Cephalalgia* 2013; 33(2013): 629–808.
8. Liszt F. and Wagner R. Briefwechsel zwischen Wagner und Liszt. Erster-Zweiter Band (1841–1853, 1854–1861). Leipzig: Breitkopf & Härtel, 1887.
9. Wagner R. Werke, Schriften und Briefe. Berlin: Directmedia Publishing, 2004.
10. Wagner C. Die Tagebücher, Band 1. 1869–1877. München: Piper, 1976.
11. Wagner C. Die Tagebücher, Band 2. 1878–1883. München: Piper, 1977.
12. Göbel H. Schwan-Lenz-Abendstern: Wagners schönste Stellen. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 7 2013; 181: 27.
13. Sacco S, Ricci S and Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 2012; 32(2012): 785–795.
14. Otte A and Wink K. Kerners Krankheiten großer Musiker, 6 edn. Stuttgart: Schöningh, 2008.

## DA LI STE ZNALI?

Priredila: Mirjana Arsenijević

Adolf Valenberg



Valenberg

Adolf Valenberg (Adolf Wallenberg) je bio nemački internista i neurolog. Rođen je 1862. godine u blizini grada Danciga. Studirao je medicinu na Univerzitetima u Hajdelbergu i Lajpcigu. Svoj radni vek je proveo u gradskoj bolnici u Dancigu, gde je 1910. godine bio izabran u zvanje profesora. U svom vremenu Valenberg je bio poznat po pažljivom uzimanju anamnestičkih podataka i detaljnom neurološkom pregledu, kao i po insistiranju na kliničko-patološkoj potvrdi bolesti. Njegovi doprinosi nauci i medicini su brojni. Sa Ludvigom Edingerom (Ludwig Edinger) i Gordonom Holmsom (Gordon Holmes) je opisao ptičji mozak. Odgovoran je i za povezivanje mirisnog

sistema sa prepoznavanjem hrane i sa ukusom za hranu, a 1900. godine je dokumentovao i anatomiju trigeminalnog lemniskusa. Njegov najveći doprinos svakako predstavlja prvi detaljan opis kliničkih manifestacija (1895. godine) i autopsijskih nalaza (1901. godine) koji nastaju usled okluzije posteriorno inferiornog cerebelarne arterije (posterior inferior cerebellar artery – PICA). Skup kliničkih simptoma koji karakterišu ovaj sindrom po njemu i nosi naziv Valenbergov sindrom (Wallenberg's Syndrome). Godine 1929. dobio je medalju Erb (Erb medal) za svoje zasluge u oblasti anatomije, fiziologije i patologije nervnog sistema. Uprkos svim dostignućima, kada su nacisti preuzeli Dancig bila mu je oduzeta istraživačka laboratorija i bio je prisiljen da prestane sa radom zbog činjenice da je bio Jevrejin. Da bi pobjegao od nacizma, neposredno pre početka Drugog svetskog rata, na nagovor svoje supruge je emigrirao u Veliku Britaniju, a potom se preselio u Sjedinjene Američke Države. Umro je 1949. godine od posledica ishemijske bolesti srca u Mantenu, u saveznoj državi Ilionois.



Gabrijela Levi (Gabrielle Lévy) je postala poznata po članku koji je u saradnji sa Gustavom Rusijem (Gustav Roussy) objavila o hereditarnoj polineuropatiji, što je rezultovalo eponimom Rusi-Levijev sindrom. Život ove izvanredne neurološkinje/neuropatološkinje je i dalje misterija. Bila je učenik Pjer Marija (Pierre Marie), sa kojim je u Parizu radila i pisala o ratnoj neurologiji. U saradnji sa njim je objavila niz članaka o postencefalitičkim sindromima. Nekoliko godina kasnije, istraživanje tumora mozga je postalo jedno od glavnih područja njenog naučnog rada. Neverovatno je da je Gabrijela prvi autor u nekolicini svojih mnogobrojnih članaka, iako je Rusi potvrdio da je često inicirala studije i čak pisala njihov najveći deo. Umrula je 1934. godine u svojoj 48. godini života. Njena porodica je otkrila da joj je život oduzela bolest koju je proučavala, pa se pretpostavlja da je umrla od tumora mozga ili postencefalitičkog sindroma.

## ISTORIJA MEDICINE

*Trotula, prva žena lekar, ginekolog-akušer i profesor medicinske škole*

**Autori:** Radoje Čolović<sup>1,2</sup>, Nataša Čolović<sup>3</sup>  
 1 Srpska akademija nauka i umetnosti  
 2 Srpsko lekarsko društvo  
 3 Klinika za hematologiju KCS, Beograd

*Rad je saopšten na Kongresu „800 godina srpske medicine“ 2017. godine i nalazi se u štampi u „Zborniku radova“, čiji je urednik dr Zoran Vacić.*

**Sažetak**

Medicinska škola u Salernu je bila prva medicinska škola u svetu, osnovana u IX veku na tradicijama stare grčke i arapske medicine. U njoj se po prvi put odvijala nastava za studente medicine, iz anatomije, fiziologije i kliničkih disciplina. U nju su dolazili studenti iz mnogih zemalja Evrope, uključujući i Englesku. Bila je poznata po veštima lekarima kojima su za pomoć dolazili pacijenti iz dalekih zemalja.

Iako neki dovode u sumnju i samo njeno postojanje, najveći broj autora veruje da je Trotula bila istorijska ličnost i jedan od najistaknutijih profesora Medicinske škole u Salernu, prva žena lekar, ginekolog-akušer, profesor, babica i autor najmanje tri uticajna dela iz ženske medicine, pre svega iz ginekologije i akušerstva ali i iz nekih drugih oblasti, dermatologije i kozmetologije, koja su prevedena na brojne jezike, preštampana veliki broj puta i nekoliko vekova širom Evrope služila kao osnovni udžbenici iz kojih su se obrazovali studenti medicinskih škola (fakulteta). Veruje se da je bila supruga profesora Jovana Platearijusa I (*Joannes Platearius*) i majka dva lekara i profesora te škole, Mateusa (Mattheus) i Jovana (Joannes) Platearijusa II (mlađeg), koji su možda i koautori nekih njenih dela. Umrta je krajem XI ili početkom XII veka. Mnogi pod imenom „Trotula“ ne podrazumevaju samo nju kao lekara i profesora, već i njena tri dela, uglavnom iz ženske medicine.

**Ključne reči:** Salerno, medicinska škola, Trotula, ginekolog-akušer, profesor

**Uvod**

Medicinska škola u Salernu, osnovana u IX veku, bila je prva medicinska škola u svetu. Bila je poznata po veštima lekarima i uglednim profesorima. Iako nije bila deo onoga što danas smatramo univerzitetom, škola je bila na velikom glasu sve do XIII veka. U nju su iz cele Evrope, pa čak i iz Engleske, dolazili pacijenti na lečenje i studenti za učenje medicine.

**Život i delo Trotule**

Trotula (Trocta, Trota, Troto, Trotina, Trokula, Truta, Trutela, Trota od Salerna, Trotula od Salerna, Trotula di Ruggiero, Trotula Platearius, poznata i kao *magistra mulier sapiens* (mudra žena učitelj)), u XI veku bila je jedan od slavni profesora Medicinske škole u Salernu. Ona je bila prva žena lekar, prva žena ginekolog i akušer, babica i profesor – „instruktor“ medicine.

Trotulino opredeljenje za „žensku“ medicinu bilo je posledica njenog verovanja da je žena po prirodi specifična, da je slabija i podložnija bolestima nego muškarac, i da ima specifične medicinske potrebe, koje samo žena može razumeti, ispitati i lečiti. Tako je u uvodu svog dela „*Passionileus Mulierum Curandorum*“ pisala o uzdržanosti žene da sa lekarom muškog pola govori o svojim polnim organima, o pitanjima u vezi sa začećem, trudnoćom i porođajem i drugim „ženskim“ pitanjima, pa se zalagala da se pre svega žene edukuju da leče bolesne žene, čime je zastupala revolucionarni zahtev da se ženama da pravo da se školuju za lekare, koje će im biti dato tek krajem XIX veka.

Iako je ponekad pravila izlete i u druge oblasti medicine, Trotula je najveći deo svog lekarskog i publicističkog rada posvetila bolestima žene, te se s pravom smatra piscem najuticajnijih srednjovekovnih tekstova iz ženske medicine.

Među istoričarima medicine se još uvek diskutuje da li je Trotula zaista i postojala. Neki njena dela pripisuju muškarcu, koji je navodno to

ime koristio kao pseudonim. Međutim, teško je verovati da bi jedan muškarac profesor koristio taj pseudonim, posebno pošto nije bilo nimalo ni popularno ni poželjno da se u to vreme žena bavi medicinom, a kamoli podučavanjem medicine.

Drugi su, opet, uvereni da je Trotula bila istorijska ličnost. Po njima, negiranje njenog postojanja počelo je sredinom XV veka, a nastavilo se do pred kraj XIX veka, do kada je na većini evropskih univerziteta ženama bilo zabranjeno studiranje, pa je zato bilo uputno negirati i samo postojanje učenih žena, lekara i profesora. Naime, ženama je u Evropi u tom periodu negirano svako pravo na obrazovanje, a naročito na bavljenje medicinom. Žene koje su se bavile veštinom lečenja i koje su poznavale lekovite biljke često su bile proganjane kao veštice. Neki sumnjaju da su, zbog pomenutog neprijateljskog odnosa prema ženama, neke Trotuline knjige pripisane muškarcima, zagubljene ili zanemarene. Da bi umanjili značaj Trotulinog rada, neki su je na neki način pokušavali degradirati, smatrajući je za babicu i medicinsku sestru.

O Trotulinom rođenju i detinjstvu se malo zna. Poticala je iz bogate plemićke porodice Ruđero (Ruggiero). Veruje se da je bila supruga slavnog profesora Medicinske škole u Salernu Jovana Platearijusa I, a majka Mateusa i Jovana Platearijusa II. Svi četvoro su bili profesori Medicinske škole u Salernu. Trotuli su, možda da bi umanjili njen značaj, neki pripisivali zvanje „instruktor“. Ni godina smrti Trotule nije sigurno poznata, po nekima ona je umrla 1090, po drugima 1097, a po trećima početkom XII veka.

Smatra se da je Trotula bar jedan od autora, ako ne glavni i jedini autor tri dela iz medicine, koja neki podrazumevaju pod samim tim nazivom – imenom „Trotula“. To su: 1. *Practica secundum Trotam* („Praktična medicina po Troti“), 2. *De egritudine curatione* („O lečenju bolesti“) i 3. *Summa que dicitur* („O lečenju žena“). Posebno se veruje da ona nije jedini autor dela *De egritudine curatione*. Njeno delo *Ornatu Mulierum* (Trotula Minor) je tekst o tome kako sačuvati i

poboljšati žensku lepotu pomoću nege i kozmetike. Delo je zasnovano na empirijskom iskustvu žena južne Italije i na uticajima islamske kulture sa Sicilije i severa Afrike, pa se više puta poziva na praksu muslimanskih žena, koje su na Siciliji imitirale Hrišćanke. U uvodnom delu teksta (koji je u kasnijim izdanjima izostavljen) govori se o negovanju kose, lica, usana, zuba, usta i genitalija, kao i o bolestima kože. Delo je do XII veka egzistiralo samostalno, a onda je bilo uvršteno kao deo mnogo većeg dela, poznatog pod imenom *Trotula Major*, koje je najveću popularnost steklo u XIV veku.

Delo *Practica secundum Trotam* je sačuvano samo u dva primerka. Ono je verovatno skraćena verzija ranijeg, mnogo šireg spisa. Napisano je na latinskom, a odnosi se na lečenje svih tada poznatih bolesti, „od zubobolje do hemoroida“.

Za delo *De egritudine curatione* se veruje da je delo sedam autora Medicinske škole u Salernu, uključujući i Trotulu.

Trotulina dela su više puta izdavana, dopunjavana i menjana od strane srednjovekovnih izdavača i prepisivača, što predstavlja dodatnu teškoću za utvrđivanje njenog tačnog autorstva.

Trotulin uticaj je ostao ogroman, a njena dela su postala osnova ženske srednjovekovne medicine sve do XVI veka, do kada su prevedena na skoro sve evropske jezike. Tokom narednih decenija i vekova, Trotulina dela su i kombinovana sa drugim delima, pa su tako nastajali udžbenici. Takvo delo je *De Passionibus Mulierum Curandorum* („Bolesti žena“), poznato kao *Trotula Major*, sa 63 poglavlja, koje je sve do XVI veka bilo osnovni udžbenik iz ginekologije i akušerstva. Prva verzija ovog udžbenika bilo je Trotulino delo *Summa que dicitur* („O lečenju žena“), koje je kao prva kompilacija nastalo krajem XII veka i u originalu je napisano na latinskom. To je kraće delo od njenog dela *Practica secundum Trotam*, koje je imalo više izdanja i koje je s latinskog prevedeno na više evropskih jezika, čime se Trotulin uticaj proširio na lekare i babice širom Evrope. Do XVI veka ovo delo je bilo standardni udžbenik na medicinskim fakultetima

ma. Delo je više puta izdavano i pri tom su u njega unošene izmene, dodavane nove ideje i delovi teksta. U XII veku, delo je izašlo čak i pod imenom njenog supruga Jovana Platearijusa I. Drugi su Trotulino delo izdavali pod drugim naslovima i pod sopstvenim imenima. Pojedina poglavlja njene knjige unošena su u druge knjige. U XIII veku delo je skratila jedna žena doktor iz Salerno i unela značajne izmene u sadržaju. U nekim izdanjima knjige njeno ime je pisano drugačije, kao Trottola, Tortola, pa čak i kao muško ime, Trottus.

Trotulina dela su u stvari vrlo široka zbirka medicinskih saveta. Ona govore o začeću, pobačaju, menstruaciji, trudnoći, carskom rezu, porođaju, prolapsu uterusa, ali i o nekim drugim pitanjima poput toga kako lečiti ujed zmije, otežano disanje, kako olakšati pege od sunca po koži itd.

Trotula se naročito interesovala za sterilitet. Ona je verovala da žena može imati grešku u materici i utrobi koja može biti odgovorna za nemogućnost začeća. Znala je za plodne i neplodne dane u ženskom ciklusu, pa je shodno tome tokom tih dana preporučivala seksualnu aktivnost, odnosno seksualnu apstinenciju, zavisno od toga da li žena želi ili ne želi da začne. Ona je prva u medicini pisala da, ne samo žena već i muškarac može imati grešku u stvaranju ili izbacivanju semena, da bilo koja od tih grešaka može onemogućiti začeće, te da tako, kao i žena, i muškarac može biti „odgovoran“ za bračni sterilitet, što je u to vreme bila prava jeres koja je šokirala medicinsku i širu društvenu javnost. Pošto se za menstruaciju vezivala fertilitet, preporučivane su razne kure za ponovno uspostavljanje prekinutog menstrualnog ciklusa, a sve radi ponovnog uspostavljanja sposobnosti začeća.

Trotula je verovala da za uspešno lečenje nemogućnosti začeća najpre valja odrediti da li je žena „hladna“ ili „vrela“. Ako je žena „suviše hladna“, po Trotuli, ona je morala biti lečena „toplom“ biljkama koje dovode do toplote, kao što su lovor, juniper, velenduh, muholovke, a zavisno od stanja koje se leči, to se izvodilo

kupkama ili pesarima tj. tamponima stavljanim u vaginu. Ženama koje su patile od „viška toplote“ prepisivane su „hladne“ biljke, kao što su ruža, slez i ljubičica. Verovala je da će se tako postići ravnoteža sistema koja će „biti očišćena od svih suvišnosti“ i žena će biti sposobna za začeće.

U srednjovekovnoj medicini vladale su i druge zablude, uključujući i one o „lutajućoj materici“, što je bila dosta često postavljana dijagnoza. Simptomi „lutajuće materice“ su navodno zavisili od trenutne lokalizacije materice. Za lečenje preporučivane su mirisne i smrdljive supstance, kako bi „uticale na matericu da se vrati na svoje mesto“ (tj. dalje od „smrdljivog“ i bliže dobrom položaju) i da tako materica povratu svoju normalnu funkciju. Druga zabluda bila je, na primer, ona o „materičnom zagušenju“, ili „vetru u materici“, čiji simptomi su bili slični epilepsiji, za koje se verovalo da nastaje bilo zbog seksualne neaktivnosti, bilo zbog prestanka menstruacija koje nije izazvano začećem. Još je Hipokrat verovao da menstruacije služe da žene „očiste od štetnih humora“, a Galen je menstruaciju smatrao za zdravo čišćenje žene. On je tvrdio da je žena „hladnija“ od muškarca i da ne može da „svari“ sve svoje nutrijente, te da njihov višak mora eliminisati preko menstruacije. Prekid menzesa kod žene koji nije bio posledica trudnoće, tadašnji lekari smatrali su „otrovom za telo“, pa su preporučivali „zamenu“ u vidu nekog drugog krvavljenja, uključujući i „terapijsko“ puštanje krvi iz vene (flebotomiju) ili izazivanje krvavljenja iz nosa. To je verovatno bio rezultat zapažanja da neke žene pre menstruacije imaju znatne tegobe koje se gube tokom i nakon menstruacije, pa se došlo do pomisli da bi puštanje krvi moglo biti korisno u lečenju.

Uprkos tadašnjem verovanju crkve i društva da tokom porođaja žena treba i mora da pati zbog Evinog greha, Trotula je verovala da žena ne treba da trpi jake porođajne bolove, pa je zagovarala upotrebu opijata koje proizvode biljke, da bi se ublažili porođajni bolovi. Ona je dala veliki broj uputstava za normalan porođaj. Pisala je o karličnom porođaju, o tome kako

postupiti kod abnormalne prezentacije ploda, o mrtvorodenju, o tome da rascepe vagine i perineuma do kojih dođe tokom porođaja treba svilenim koncem sašiti u tri do četiri reda.

U slučaju da novorođenče ne prodiše i zaplače, Trotula je preporučivala vršenje stimulacije lica i ušiju novorođenčeta masažom. Ona je tako bila i pionir pedijatrije kao zasebne grane medicine. Salernski profesor Konstantin Afrikanac je pisao da je Trotula preduzimala carski rez da bi spasila život deteta.

Trotula je preporučivala da se, u cilju smanjenja bolova, za vreme operacija upotrebljavaju uspavljujuće biljke, kao što su kukuta (vrsta crnogoričnog drveta) i *hyoscyamus*. Preporučivala je lekove biljnog porekla, banjanje u toplim biljnim kupatilima i odmaranje, kao metode da se pomognu procesi ozdravljenja. Verovala je u korist po zdravlje onoga što danas nazivamo „zdravim načinom života“, tj. u važnost čistoće, umerene ishrane, fizičke aktivnosti, u život sa što manje uzbuđenja, kao i masažu kože mirisnim uljima.

Pisala je i o balzovima za kožu koja je suncem opečena ili povređena i o balzovima za ispucale usne. Za lečenje kamena u mokraćnoj bešici, hemoroida i bolova u trbuhu, Trotula je prepisivala različite lekove za žene od onih za muškarce.

Neki pretpostavljaju da je Trotula sa suprugom Jovanom i sinovima radila na enciklopediji *Practica brevis*, za koju se veruje da je nastala između 1120. i 1150. godine. Drugi veruju da je *Practica brevis* prevashodno delo jednog od njenih sinova, Jovana mlađeg ili Mateusa. Bilo ko da je ovo delo pisao, veruje se da je ono nastalo na osnovu iskustava cele porodice Platearijus, a možda i drugih salernskih profesora. Delo je imalo uticaja na sekundarne medicinske spise, pa i na srpske srednjovekovne medicinske spise, a naročito na „lekaruše“, uputstva za lečenje, koje su nađene u brojnim manastirima u srpskim zemljama, pri čemu je dolazilo i do određenih modifikacija tih uputstava, zavisno od konkretne dostupnosti određenih, mahom

biljnih lekova i metoda lečenja. Kao „učitelj“, „instruktor“, tj. profesor Medicinske škole u Salerno, Trotula je savetovala studente da treba da nauče da slušaju svoje pacijente, da budu strpljivi da ih saslušaju, ali ne samo da ih puste da pričaju o svojim tegobama, već i da im postavljaju dodatna pitanja, da ih pri tom sve vreme pažljivo posmatraju, a zatim i da ih pažljivo pregledaju, jer će jedino tako moći doći do tačne dijagnoze i propisati pravilno lečenje: „Kad se približiš pacijentu, pitaj ga gde ga boli, kad mu počinje bol i da li je jači noću, onda mu opipaj puls, pipni mu kožu da osetiš da li pacijent ima temperaturu, pitaj ga ima li jezu i drhtavicu, pa kad nađeš uzrok njegovim tegobama, biće ti lakše da odrediš lečenje“.

Izradu ovog rada pomogla je Srpska akademija nauka i umetnosti finansiranjem projekta F-23 „Istorija srpske medicine“.

## Reference

1. Green HM. The Trotula. University of Pennsylvania Press, 2002; 227. <http://books.google.com/books?id=yPhNe9ZkeFSc&pg=PA199&lp>
2. Trotula. Physician of the Middle Ages. <http://www.economy-point.org/t/trotula.htm>
3. Lewis JJ. Trota or Trotula. <http://womenhistory.about.com/od/physicians/p/trotula.htm>
4. Trotula of Salerno (12th Century?) [http://departments.kings.edu/womens\\_history/trotula.html](http://departments.kings.edu/womens_history/trotula.html)
5. Trotula From Wikipedia, the free encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Trotula>
6. Trotula of Salerno and Women's Health in the Middle Ages <http://blog.yovisto.com/trotula-of-salerno-and-womens-health-in-the-middle-ages/>
7. Trota of Salerno. <http://www.encyclopedia.com/doc/1G2-3435000196.html>
8. The Trotula. A Medieval Compendium of Women's Medicine. <http://www.upenn.edu/pennpress/book/13496.html>
9. Katić R. Srpska srednjovekovna medicina. Dežje novine, Gornji Milanovac. 1990.

## IZVEŠTAJ SA USAVRŠAVANJA

Izveštaj dobitnika Stipendije **Dr Laza K. Lazarević** – Bayer za 2016. godinu

Kao laureat Stipendije „Dr Laza K. Lazarević – Bayer“ za 2016. godinu imao sam veliku dilemu kako na najbolji mogući način da iskoristim ukazanu priliku. Izbor je pao na Kliniku za neurohirurgiju u Gincburgu, koja je dio Univerzitetskog kliničkog centra u Ulmu. Edukaciju sam obavio tokom maja mjeseca 2017. godine pod mentorstvom profesora Gregora Antoniadisa. Postojalo je više razloga za ovu moju odluku.

Profesor Gregor Antoniadis (desno), mentor



Okružna bolnica Gincburg



Tokom svog profesionalnog rada u EMNG kabinetu Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjoj Luci susretao sam se sa pacijentima koji su imali oboljenja i povrede perifernog nervnog siste-

ma (PNS), gdje je EMNG dijagnostika pokazala određena ograničenja i nedostatke. Naime, EMNG ne pruža jasan uvid u morfologiju ispitivanog nerva, kao ni u njegove odnose sa okolnim anatomskim strukturama. Iz ovog razloga uvidio sam potrebu da dijagnostiku oboljenja i povreda PNS dopunim i unaprijedim vizualizacionom dijagnostičkom metodom kao što je ultrazvuk (UZ).

Fornaž (*Fornage*) je sa saradnicima 1988. godine prvi pretpostavio i dokazao da se pomoću ultrazvučnih talasa, koji su se do tada prevashodno koristili u dijagnostici vaskularnih oboljenja, mogu adekvatno vizuelizovati i periferni nervi. Prethodnih godina UZ visoke rezolucije se nametnuo kao jedna od najvažnijih dijagnostičkih metoda u evaluaciji perifernih nerava, o čemu svjedoči sve veći broj naučnih i stručnih radova iz ove oblasti. Pomoću UZ može se ustanoviti veličina, oblik, struktura, kontinuitet i vaskularizacija nerva. UZ nerava je superiorniji u odnosu na druge dijagnostičke metode u mnogim aspektima kao što su minimalna invazivnost, dobra tolerancija od strane pacijenta, jednostavnost primjene, značajno niža cijena pregleda u odnosu na ostale neurovizuelizacione metode, multidimenzionalni karakter slike, kao i mogućnost preciznog ispitivanja okoline nerva. Važno je istaći da UZ ne omogućava samo ispitivanje perifernih nerava i njihove okoline u datom statičkom momentu, već i dinamsko ispitivanje (tj. ispitivanje prilikom pokreta), što je značajno kod određenih patoloških stanja. Tehnološki napredak u razvoju UZ aparata i sondi protekle decenije omogućio je prikaz perifernih nerava sa rezolucijom koja je identična ili čak bolja u odnosu na magnetnu rezonancu (MR). Skorašnja studija u kojoj je UZ poređen sa MR u detekciji različitih patoloških stanja perifernih nerava pokazala je da su UZ i MR imali identičnu specifičnost (86%), dok je UZ imao veću senzitivnost u odnosu na MR (93% prema 67%). Ipak, MR ima prednosti u evaluaciji dublje položenih nerava i plexusa, kao što su proksimalni dio *n. ishiadicus* i *plexus lumbosacralis*. UZ je koristan za ispitivanje čitavog niza patoloških stanja perifernih nerava. Najčešće se koristi kod sumnje

na kompresivne neuropatije, lezije perifernih nerava, tumore i tumorima slične promjene, ali se sve više primjenjuje i u dijagnostici polineuropatija u neurologiji.

Klinika za neurohirurgiju u Gincburgu predstavlja jednu od najeminentnijih ustanova kada je u pitanju dijagnostika i hirurško liječenje oboljenja i povreda PNS. Na čelu odjeljenja za hirurgiju PNS nalazi se prof. Gregor Antoniadis, jedan od najvećih svjetskih eksperata iz ove oblasti. Pod mentorstvom prof. Antoniadisa, i uz nesebičnu pomoć i zalaganjenjegovog tima, imao sam priliku da se upoznam sa organizacijom rada u ovoj ustanovi, sa preoperativnom dijagnostičkom evaluacijom pacijenta sa različitim patološkim stanjima PNS, gdje je fokus mogao interesovanja bilo UZ ispitivanje. Naime, Klinika za neurohirurgiju u Gincburgu bila je jedna od prvih ustanova koja je prepoznala značaj i mogućnosti UZ ispitivanja PNS i koja veliki akcenat pridaje ovoj dijagnostičkoj metodi kada je u pitanju navedena patologija. Pored preoperativne primjene UZ, imao sam priliku da prisustvujem i operativnim zahvatima na perifernim nervima i da se upoznam sa mogućnostima njegove intraoperativne primjene kod lezija i oboljenja PNS. Intraoperativni UZ omogućava direktno, sterilno ispitivanje hirurški izloženog nervnog segmenta i daje izvanredan uvid u unutrašnju ehostrukturu nerva. Iz navedenih razloga, intraoperativni UZ, zajedno sa intraoperativnom neurografijom, ima ogroman značaj u utvrđivanju tipa i obima neuralne lezije, a zatim i u planiranju adekvatne hirurške intervencije i tehnike koja će biti primjenjena. Potrebno je istaći da je intraoperativna primjena UZ kod lezija i oboljenja PNS prvi put opisana baš od strane stručnjaka iz Klinike za neurohirurgiju u Gincburgu.

Pored stručnog dijela edukacije, jednomjesečni boravak u Njemačkoj omogućio mi je da sklopim niz novih poznanstava, što smatram veoma bitnim za moju dalju karijeru i buduću saradnju. Koristeći mogućnosti izvanredno razvijene željezničke mreže, što je u skladu sa maksimumom „*Bahnland Bayern – Bavorska, zemlja vozova*“, u slobodno vrijeme sam pro-

putovao veći dio ove prelijepe i napredne njemačke pokrajine.

Na kraju, želim da se zahvalim Društvu neurologa Srbije, na čelu sa profesorom Rankom Raičevićem, Društvu mladih neurologa Srbije, kompaniji Bayer Srbija, profesoru Antoniadisu i njegovom timu, na ukazanoj prilici i novim saznanjima koja sam stekao, a koja ću moći da primjenim u svakodnevnom radu sa pacijentima sa lezijama i oboljenjima perifernih nerava.

Grad Gincburg



Milorad Vujnić  
Katedra za patološku fiziologiju  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci  
Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
„Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka

## IZVEŠTAJ

## VI Škola mladih neurologa na Paliću



Veliko nam je zadovoljstvo da izvestimo da je u izuzetnom prostoru Velike terase na Paliću uspešno održana Šesta škola Društva mladih neurologa Srbije, a Prva škola urgentne neurologije. Škola je ovog puta okupila 190 polaznika (od kojih je čak četvrtina lekara specijalista neurologije) iz Srbije, Crne Gore, Bosne i Hercegovine i Makedonije, koji su imali priliku da čuju savremene stavove za zbrinjavanje urgentnih neuroloških bolesnika. Ponosni smo na činjenicu da su među predavačima bili i najeminentniji regionalni stručnjaci za ovu oblast medicine predvođeni prof. dr Ljiljanom Beslač Bumbaširević, prof. dr Dejanom Jovanović i predsednikom Društva neurologa Srbije prof. dr Rankom Raičevićem.

Obuhvaćeni su modaliteti dijagnostike i lečenja urgentnih neuroloških bolesti, od prvog susreta sa bolesnikom u urgentnoj neurološkoj ambulanti do njegovog otpusta sa bolničkog lečenja. Dati su principi specifičnog zbrinjavanja kritično obolelog neurološkog bolesnika, sa osvrtom na sve važne aspekte: stanje svesti, disanje, bol, motoriku, ali i komplikacije do kojih dolazi u toku bolesti. Uz saradnju sa kolegom, neurohirurgom doc. dr Vladimirom Baščarevićem, su prikazane osnove zbrinjavanja bolesnika sa neurotraumom. Kao i do sada, akcentovan je praktičan pristup, te smo svaku sesiju zaokružili prikazima slučajeva uz pomoć kojih su predavači iz redova mladih neurologa nastojali da nam ilustrativno i pragmatično približe i podsete na neke od svakodnevnih

situacija i dilema sa kojima se sreće neurolog u svom kliničkom radu i uz diskusiju ponude moguća rešenja.

Važan događaj u okviru Škole je bila i svečana večera, ovog puta održana u prijatnom ambijentu Salaša Zvonko Bogdan, tokom koje su učesnici imali priliku da se upoznaju i druže u manje formalnim okolnostima.

U organizaciju Škole je i ove godine uloženo mnogo entuzijazma, vremena i energije, kako bi se dostojno prikazala ovako raznovrsna i složena problematika u kratkom vremenskom okviru. Zajednički utisak predavača i slušalaca je da smo u tome uspeali i izuzetno nam je drago zbog toga.

Učesnici Škole



Dugujemo veliku zahvalnost farmaceutskim kućama, koje su i ove godine prepoznale značaj Škole i nesebično je pomogle, kao i svim predavačima i polaznicima koji su svojim prisustvom dali doprinos i smisao ovom događaju. Takođe, zahvaljujemo se kolegama koje nisu prisustvovala, i time preuzele teret većeg obima posla u neurološkim stanicama širom regiona.

Lepi utisci nas ohrabruju i daju novu snagu za pripremu sledeće Škole Društva mladih neurologa Srbije, koja će se održati sledeće godine i za temu imati demencije.

Predrag Stanarčević  
Sekretar Organizacionog odbora

## IZLAZNI TEST

## Urgentne neurološke bolesti – dijagnostički postupak i lečenje

**1. Delirijum predstavlja akutni reverzibilni organski poremećaj koji se odlikuje:**

- poremećajem svesti sa smanjenom sposobnošću fokusiranja, održavanja ili usmeravanja pažnje,
- poremećajem kognicije (poremećaj memorije, dezorijentacija i poremećaj govora) ili razvojem perceptivnih poremećaja,
- mentalnim poremećajem koji fluktuiru u kratkom vremenskom periodu (obično nekoliko sati do nekoliko dana) nekoliko puta na dan,
- Svi odgovori su tačni.

**2. Primena benzodijazepina u nealkoholnom delirijumu je značajna jer:**

- smanjuje broj dana na mehaničkoj ventilaciji,
- smanjuje intrahospitalni boravak,
- smanjuje rizik od nastanka delirijuma,
- Nijedan od odgovora nije tačan.

**3. Predisponirajući faktori za nastanak delirijuma su:**

- starije osobe muškog pola bez postojećih ranijih faktora rizika,
- mlađe osobe muškog pola nakon smanjene fizičke aktivnosti i hirurških intervencija,
- starije osobe muškog pola sa oštećenom kognicijom, ranijom istorijom demencije, delirijuma i hroničnih bolesti,
- delirijum se javlja podjednako u oba pola bez obzira na godine i bolest.

**4. Lekovi prvog izbora za lečenje bola u jedinicama intenzivne nege su:**

- opioidi,
- nesteroidni antiinflamatorni lekovi,
- paracetamol,
- antiepileptici.

**5. Kod bolesnika koji je soporozan ili u koma:**

- nema potrebe da se procenjuje bol, pošto kvantitativne izmene svesti imaju analgetički efekat,
- nema načina da se izvrši procena bola, pošto je standardizovana skala za ovu procenu verbalna, odnosno vizuelna numerička skala,
- procena bola se može uraditi specijalizovanim skalama za bolesnike koji ne mogu da sarađuju,
- procena bola nije deo standardnog protokola u jedinicama intenzivne nege, pošto je bol redak kod ovih bolesnika.

**6. Najčešći tip poremećaja disanja kod neuroloških oboljenja je:**

- Čejn–Stoksovo disanje,
- ataksično disanje,
- tahipneja,
- apneustičko disanje.

**7. Koji od navedenih simptoma NIJE simptom preteće respiratorne slabosti kod pacijenata sa neuromišićnim bolestima:**

- smanjenje vitalnog kapaciteta pluća,
- nemir, tahikardija, preznojavaње, angažovanje pomoćne disajne muskulature, prinudni položaj,
- poremećaj stanja svesti,
- oslabljen kašalj.

**8. Koji su znaci preteće mijastenične krize?**

- progresivna slabost bulbarnih mišića,
- progresivna slabost antefleksora vrata,
- osećaj nedostatka vazduha i tahikardija praćeni strahom,
- Sve gore navedeno.

**9. Koji lekovi (u preporučenim dozama i brzini primene) imaju dokazani povoljan odnos efikasnosti i podnošljivosti za lečenje ranog stadijuma (5–30 minuta trajanja) epileptičkog statusa?**

- i.m. i/ili i.v. midazolam, i.v. diazepam, i.v. fenobarbiton (Nivo A)
- i.m. diazepam, rektalni diazepam, bukalni midazolam (Nivo B)
- i.v. midazolam, i.v. tiopenton-Na, i.v. propofol
- i.m. diazepam, i.m. midazolam, i.m. fenobarbiton

**10. Koji lekovi (u preporučenim dozama i brzini primene) imaju dokazani povoljan odnos efikasnosti i podnošljivosti za lečenje epileptičkog statusa koji je rezistentan na inicijalnu primenu benzodiazepina?**

- a) i.v. fenobarbiton, i.v. valproat, i.v. tiopentona, i.v. propofol
- b) i.v. fenobarbiton, i.v. valproat, i.v. levetiracetan, i.v. fenitoin
- c) i.v. fenobarbiton, i.v. valproat, i.v. levetiracetam
- d) Svi odgovori su tačni.

**11. Od kojih faktora najviše zavisi prognoza bolesnika sa epileptičkim statusom:**

- a) od pravilnog izbora i doziranja preporučenih antistatusnih lekova,
- b) od osnovnog uzroka statusa, starosti bolesnika i vremena provedenog u statusu,
- c) od težine konvulzija, respiratornih komplikacija i mogućnosti punktiranja venske linije,
- d) od dostupnosti aparata za mehaničku ventilaciju i mera intenzivnog neurološkog lečenja.

**12. Spinalni šok je:**

- a) vremenski ograničeno stanje koje se javlja posle transekcije kičmene moždine,
- b) stanje koje se karakteriše hipotonijom i gubitkom MTR u svim delovima tela ispod mesta povrede,
- c) stanje kod kojeg se simptomi oporavljaju u fazama, koje traju nekoliko dana, nedelja ili više meseci,
- d) Sve navedeno je tačno.

**13. Kod disekcije aorte mogu se javiti:**

- a) veliki epileptični napad, somnolencija, koma,
- b) moždani udar, ishemija kičmene moždine, TGA, ishemijska polineuropatija,
- c) sinkopa, hipoksična encefalopatija,
- d) Sve navedeno je tačno.

**14. Kod sumnje na disekciju aorte (koja je uzrok akutno nastale neurološke simptomatologije) potrebno je hitno uraditi:**

- a) CT glave, MR kičme,
- b) rtg. grudnog koša, D dimer, EHO srca (transtorakalni i transezofagealni), CT (MR) aortografiju,

- c) merenje pritiska na levoj i desnoj ruci, EHO srca, dopler krvnih sudova vrata (zbog širenja disekcije), pregled luka aorte,
- d) CT kičme, transezofagealni EHO srca.

**15. Infarkt kičmene moždine je :**

- a) najčešće posledica okluzije art. spinalis anterior i karakteriše ga bol na nivou ishemije sa brzim razvojem spastične paraplegije sa življim MTR i gubitkom senzibiliteta za bol i temperaturu ispod nivoa lezije,
- b) najčešće posledica okluzije art. spinalis anterior i karakteriše ga bol na nivou ishemije sa brzim razvojem flakidne paraplegije sa sniženim MTR i gubitkom senzibiliteta za bol i temperaturu ispod nivoa lezije,
- c) najčešće je posledica okluzije art. spinalis posterior i karakterišu ga simptomi lezije zadnjih funikulusa,
- d) Osnovni simptomi su anestezija ispod nivoa lezije i smetnje sfinktera.

**16. Prevencija aspiracione pneumonije u JIN podrazumeva:**

- a) zabranu hranjenja bolesnika na nazogastričnu sondu šest sati pre i posle ekstubacije,
- b) zabranu hranjenja bolesnika na nazogastričnu sondu dva sata pre i posle ekstubacije,
- c) maksimalno odlaganje endotrahealne intubacije,
- d) što kasniju ekstubaciju bolesnika.

**17. Najsnažniji faktor rizika za nastanak komplikacija kontinuirane urinarne kateterizacije je:**

- a) produženo trajanje kateterizacije,
- b) intermitentno plasiranje katetera,
- c) prevremeno odstranjivanje katetera,
- d) upotreba kondom katetera.

**18. Prevencija padova i povređivanja bolesnika u JIN podrazumeva sve navedeno, izuzev:**

- a) mehaničke fiksacije bolesnika odmah po dolasku u JIN,
- b) edukacije osoblja i programa prevencije padanja bolesnika,
- c) primene kreveta sa ogradicama,
- d) medikamentnog lečenja delirantnih bolesnika.

**19. Sve navedeno su kontraindikacije za enteralnu ishranu, izuzev:**

- a) hepatične insuficijencije,
- b) ileusa,
- c) hematemeze i melene,
- d) upornog povraćanja.

**20. Apneustički tip poremećaja disanja se javlja kod:**

- a) oštećenja interhemisferičnih veza,
- b) unilateralnih hemisferičnih lezija bez zahvatanja interhemisferičnih veza,
- c) lezije donje polovine tegmentuma ponsa,
- d) lezije gornjeg dela produžene moždine.

**Rešenja:**

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

**KAKO SE LEČI?**

*Lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara mehaničkom trombektomijom*

**Autori:** Željko Živanović<sup>1,2</sup>, Nikola Boban<sup>3</sup>  
1 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad

2 Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

3 Centar za radiologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

**Uvod**

Ishemijski moždani udar (IMU) je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta i vodeći uzrok invaliditeta u svetu [1]. Smanjenje posledica moždanog udara i poboljšanje ishoda je cilj lečenja pacijenata sa akutnim IMU (AIMU). Ishemijski moždani udar nastaje usled okluzije neke od moždanih arterija, što dovodi do infarkta dela mozga i klinički naglog nastanka fokalnog neurološkog deficita [2]. U akutnom infarktu mozga svakog minuta odumire oko 1,9 miliona neurona, 14 milijardi sinapsi i 12 kilometara mijelinskih vlakana [3]. U akutnoj fazi IMU postoji centralna zona infarkta mozga (jezgro infarkta) u kojoj neuroni vrlo brzo umiru, a oko ove zone postoji i zona penumbre, gde neuroni brzo postaju afunkcionalni, ali su još neko vreme vijabilni i blagovremenom reperfuzijom se mogu spasiti [2]. Jedan od preduslova za reperfuziju moždanog tkiva u ishemiji je rekanalizacija prethodno okludirane arterije [4]. Zbog svega navedenog AIMU je urgentno stanje, a rekanalizacione metode lečenja zahtevaju neodložnu primenu. Cilj rekanalizacije i reperfuzije u AIMU je smanjenje veličine pretećeg ireverzibilnog oštećenja moždanog parenhima, neurološko poboljšanje i poboljšanje ishoda kod pacijenata nakon AIMU.

### Intravenska trombolitička terapija rekombinovanom tkivnim aktivatorom plazminogena

Intravenska (IV) primena rekombinovanog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) je već više od dve decenije osnov lečenja pacijenata sa AIMU [5]. Klinička efikasnost intravenske trombolize (IVT) dokazana je 1995. godine rezultatima NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) studije [6], nakon čega je Američka asocijacija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*) odobrila ovaj lek za lečenje AIMU u prva tri sata od nastanka simptoma [7], što je predstavljalo pravu revoluciju u lečenju AIMU. Godine 2008, rezultati ECASS 3 studije (*European Cooperative Acute Stroke Study III*) su pokazali da terapijski efekat i klinički benefit postoji i ukoliko se IVT primeni u periodu 180–270 minuta od nastanka simptoma [8]. Do danas je više velikih multicentričnih, kontrolisanih, dvostruko-slepih, randomizovanih studija potvrdilo efikasnost IVT u AIMU, što je sumirano u metaanalizi [9] koja je pokazala da benefit od primene IVT postoji kod svih tipova IMU, bez obzira na životnu dob pacijenta, težinu moždanog udara odnosno težinu neurološkog deficita izraženu NIHSS skalom (*National Institutes of Health Stroke Scale*) i bez obzira na vreme primene terapije.

Iako se IVT može započeti u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma IMU, u više studija rezultati su pokazali da je efekat terapije vremenski zavisna i da je terapijski odgovor bolji što se terapija ranije primeni [10,11]. Pokazano je da se sa svakih dodatnih 30 minuta kašnjenja u primeni IVT za oko 10% smanjuje šansa da nakon lečenja pacijent bude samostalno pokretan ili da bude otpušten kući, kao i da se za oko 10% povećava rizik da pacijent doživi sICH ili smrtni ishod [10]. Broj pacijenata koje je potrebno lečiti da bi se jedan u potpunosti oporavio (*Number Needed to Treat – NNT*) je 4,5 ukoliko se lek primeni u prvih 90 minuta od nastanka simptoma. Ovaj broj je dvostruko veći (NNT = 9) ukoliko se IVT primeni u periodu od 90 do 180 minuta, a trostruko (NNT = 14,1) ukoliko se primeni nakon 180 minuta [12]. Kako bi pacijenti sa AIMU što ranije primili terapiju, po-

trebno je brzo prepoznavanje simptoma, brza reakcija službi hitne medicinske pomoći, ali i brzo reagovanje tima po pristizanju pacijenta u bolničku ustanovu u kojoj postoje uslovi za primenu ove terapije [13]. Prosečno vreme od nastanka simptoma AIMU do primene IVT (*Onset to Treatment Time – OTT*) je u industrijalizovanim zemljama oko 140 minuta [14], a preporuke su da vreme od ulaska u bolnicu do primene terapije (*Door to Needle Time – DNT*) ne sme da bude duže od 60 minuta [11]. Kako bi se povećao broj pacijenata sa AIMU koji bi bili lečeni IVT, a vreme do primene terapije smanjilo, nedavno je napravljena revizija kontraindikacija za primenu ove terapije [15].

### Endovaskularne intervencije – mehanička trombektomija, rezultati dosadašnjih studija

Ipak, u slučaju okluzije velikog cerebralnog arterijskog krvnog suda (*Large Vessel Occlusion – LVO*), kao što je terminalni deo *a. carotis interna* (ACI) ili M1 segment *a. cerebri media* (ACM), i pored blagovremene primene IVT kod malog broja pacijenata se postiže potpuna rekanalizacija [16–18]. Iz tog je razloga kod ovih pacijenata pokušavana rekanalizacija intraarterijskim pristupom. Ovo je donekle i uspevalo kod značajnog broja pacijenata, ali je klinički odgovor često izostajao ili je učestalost komplikacija u vidu simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) bila visoka, zbog čega neke velike studije (IMS III, SYNTHESIS Expansion i MR RESCUE) nisu uspele da pokažu benefit od intraarterijskog lečenja [19–21]. Izostanak pozitivnih rezultata je pripisivan lošem dizajnu studija i nedovoljno dobroj selekciji pacijenata koji bi imali korist od endovaskularnih intervencija. Tek 2015. godine je pet velikih uzastopnih studija (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) pokazalo jasnu korist od endovaskularnog lečenja AIMU [22–26]. U ovim studijama, mehanička trombektomija nakon IVT je kod pacijenata sa LVO u prednjoj cerebralnoj cirkulaciji pokazala jasnu prednost u odnosu na primenu samo IVT. Nakon toga je, krajem 2015. godine, mehanička trombektomija (MT) preporučena kao standard u lečenju pacijenata sa AIMU i LVO, što je predstavljalo drugu revoluciju u terapiji AIMU [27,28].

Zajedničko za pomenutih pet studija, na osnovu kojih su 2015. iznete jasne preporuke za lečenje AIMU putem MT [27,28], je da je kod više od 80% pacijenata za postizanje uspešne rekanalizacije (koja je bila izražena kao TICl skor (*Thrombolysis in Cerebral Infarction Score*) 2b ili 3) korišćen stent retriever. Kod većine pacijenata endovaskularna procedura je započinjana unutar prvih šest sati od nastanka simptoma (u nekim studijama je vreme započinjanja endovaskularne intervencije procenjivano od trenutka nastanka simptoma AIMU do trenutka preponske punkcije, a u nekim do uspostavljanja rekanalizacije) [22,24,25]. MR CLEAN studija je i pokazala jasnu vremensku zavisnost efikasnosti i ovog tretmana [22]. Skoro svi pacijenti u ovih pet studija su najpre tretirani IVT. Kod malog procenta pacijenata je primenjen samo endovaskularni tretman, bilo da su pacijenti bili van vremenskog prozora ili da su imali druge kontraindikacije za primenu IVT. Uključujući nivo NIHSS skora se razlikovao u pomenutim studijama, ali na osnovu dobijenih rezultata nije bilo dokaza da je endovaskularni tretman koristan kod pacijenata sa NIHSS skorom <6 [27]. Nedavno publikovana metaanaliza je pokazala da su i pacijenti sa NIHSS skorom ≤5 i prisustvom LVO imali bolji ishod nakon tri meseca ukoliko su lečeni MT sa ili bez prethodne IVT [28]. U četiri studije [22–24,26] je procenjivan funkcionalni status kod pacijenata pre pojave simptoma AIMU kao kriterijum za primenu terapije, te je zaključeno da se benefit od mehaničke trombektomije može očekivati samo kod pacijenata koji su funkcionalno nezavisni pre pojave simptoma IMU (mRS 0–1).

U svih pet studija [22–26] je inicijalno rađen nativni CT ili MRI pregled mozga i procenjivan ASPECT skor (*Alberta Stroke Programme Early CT Score*), a pokazano je da pacijenti sa ASPECT skorom <6 nisu imali korist od mehaničke trombektomije. Svaka studija je imala različite imidžing kriterijume za selekciju pacijenata. U cilju potvrde LVO, rađena je neinvazivna CT ili MR angiografija. Kod nekih pacijenata je nakon IVT dolazilo do kompletne rekanalizacije, te nije postojala potreba za dodatnim endovaskularnim tretmanom [29], ali je to bio

slučaj samo kod malog broja pacijenata, te je nedvosmisleno pokazano da je neinvazivni imidžing intrakranijalnih arterija neophodno načiniti bez odlaganja, pre ili odmah nakon započinjanja IVT, kako bi se identifikovali pacijenti koji će imati korist od kasnijeg endovaskularnog tretmana. Većina tretiranih pacijenata imala je okluziju terminalnog dela ACI ili proksimalnog dela ACM. Neke studije (ESCAPE, EXTEND-IA i SWIFT PRIME) su bile dizajnirane da uključuju pacijente sa malom infarktnom lezijom, sa prisustvom penumbre i/ili sa zadovoljavajućim kolateralnim krvotokom. Sve ove studije su pokazale da selekcija pacijenata zasnovana na dodatnom imidžingu povećava efikasnost tretmana i broj pacijenata koji će imati dobar terapijski odgovor [27,29].

Jasni dokazi o sigurnosti i učinkovitosti MT su potvrđeni i kolaborativnom metaanalizom, nazvanom HERMES (*Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials*) [30]. Ova metaanaliza je pokazala da je procenat pacijenata sa dobrim funkcionalnim ishodom (mRS ≤2) nakon 90 dana bio značajno veći u grupi pacijenata lečenih pomoću MT sa ili bez prethodne IVT (46% pacijenata) nego u grupi pacijenata lečenih samo IVT (26,5%). Upotrebom MT značajno je smanjivana onesposobljenost kod pacijenata, odnosno postignuto je smanjenje prosečne vrednosti mRS nakon 90 dana od AIMU (uz pomoć MT bilo je potrebno lečiti 2,6 pacijenta kako bi se kod jednog mRS skor nakon 90 dana smanjio najmanje za jedan stepen). Smrtnost u prvih 90 dana i rizik od sICH nisu se razlikovali između pacijenata koji su lečeni MT i IVT u odnosu na grupu pacijenata lečenih primenom samo IVT [30]. Naknadno je i THRACE studija potvrdila rezultate prethodnih [31], te je kao opšti zaključak izneseno da svi pacijenti sa AIMU i LVO u prednjoj moždanoj cirkulaciji imaju benefit od MT ukoliko se tretman započne u prvih šest sati od nastanka simptoma AIMU. Kao preduslov, potrebno je da je neurološki deficit klinički značajan (NIHSS skor ≥6), da jezgro infarkta nije suviše veliko (ASPECT skor ≥6) i da je pacijent pre nastanka moždanog udara bio bez ili sa minimalnim neurološkim deficitom

Slika 1 – Indikacije i kontraindikacije za mehaničku trombektomiju

Indikacije	Kontraindikacije
Klinička dg AIMU.	Intrakranijalna hemoragija na CT.
Pac ≥18 god. koji su pre AIMU bili nezavisni (mRS 0-2).	Jasno definisana razvijena ishemijska (verovatno starija od 6h).
Kl. signifikantan neurološki deficit i NIHSS ≥6.	SAH
Pogodni za IV rTPA prema protokolu unutar <4,5h od početka simptoma.	Faktori koji mogu otežati ili onemogućiti kateterizaciju:
Okluzija MCA stabla ili bifurkacije (M1 ili jedne M2 grane) ili intrakranijalne ACI, te AB dokazana na CTA, MRA ili DSA.	- značajna ipsilateralna karotidna stenozna,* - femoralni bajpasi,* - nepogodna vaskularna anatomija (angulacije i sl).
Priprema i početak intervencije (punkcija prepone) unutar 90 min. od početka IV rTPA (najkasnije 5,5h nakon početka simptoma kod okluzija u anteriornoj cirkulaciji, odnosno 7,5h kod okluzije AB).	Okluzija ekstrakranijalne ACI ili AV.
	Druga stanja koja mogu biti odgovorna za simptome ili komorbiditeti (izražena srčana, jetrena ili bubrežna insuficijencija, koagulopatije, metastatski karcinomi).
	Poznata alergija na kontrast.

\*predstavljaju relativne kontraindikacije

Svi navedeni kriterijumi su podložni reviziji u različitim kliničkim situacijama.

[mRS ≤1] [27, 29]. Upotreba MT kod pacijenata sa okluzijom M2 ili M3 segmenta nije pokazala jasan benefit kao kada su u pitanju proksimalnije okluzije. HERMES metaanaliza [30] je pokazala da su i ovi pacijenti imali bolji ishod ukoliko su tretirani MT, ali da rezultati nisu bili statistički značajni (OR 1.28, 95% CI 0.51–3.21; NS). Ipak, ovi pacijenti ne bi trebalo da budu izuzeti od primene MT u prvih šest sati od nastanka simptoma [32]. Za primenu MT kod okluzije arterija zadnjeg sliva (vertebralne, bazilarne i zadnje moždane arterije), pa i prednje moždane arterije, ne postoje rezultati velikih randomizovanih studija, ali se mogu primeniti rezultati dosadašnjih studija na okluziji arterija prednjeg sliva [32].

Na osnovu do sada izloženog, može se reći da je vremenski prozor za lečenje pacijenata sa AIMU i LVO produžen na šest sati (Slika 1). Međutim, nedugo nakon prve, objavljena je i druga metaanaliza, koju je načinila HERMES grupa [33]. Analizom istih pet studija ispitivan je uticaj vremena započinjanja tretmana na ishod, a autori su došli do zaključka da klinički benefit od MT postoji i ukoliko se intervencija započne u prvih 7,3h (nakon 7 sati i 18 minuta od nastanka simptoma do punkcije femoralne arterije klinički benefit nije postojao) [33].

Prošle godine objavljeni su prvi rezultati DAWN studije, u kojoj su pacijenti tretirani MT u periodu 6–24 časa od nastanka simptoma AIMU [34]. Ova studija je koristila kliničko-radiološku nepodudarnost kao kriterijum za uključnje. Naime, tretirani su samo pacijenti koji su imali NIHSS skor ≥10, kod kojih je postojala okluzija velikog krvnog suda u prednjoj moždanoj cirkulaciji [terminalna ACI ili proksimalna ACM] i kod kojih je volumen jezgra infarkta bio <1/3 vaskularne teritorije ACM (na osnovu nalaza CT perfuzija ili DW-MRI). Rezultati su pokazali da je među pacijentima tretiranim MT nakon tri meseca njih 49% bilo funkcionalno nezavisno (mRS 0–2), naspram samo 13% među pacijentima koji su zbrinjavani standardnim merama lečenja i prevencije [34]. Ove godine su objavljeni i rezultati DEFUSE 3 studije, u kojoj su pomoću MT tretirani pacijenti u periodu 6–16 sati od nastanka simptoma [35]. Pacijenti su selektovani na osnovu postojanja moždanog parenhima koji se potencijalno može spasti, na osnovu nalaza perfuzionog CT ili MRI nalaza. Uključivani su pacijenti sa NIHSS skorom ≥6, okluzijom distalne ACI ili M1 segmenta ACM i jezgrom infarkta <70 ml. Među pacijentima lečenim MT, povoljan ishod (mRS 0–2) je nakon 90 dana imalo njih 44,6%, dok je samo 16,7% postiglo ovaj ishod među pacijentima koji su

lečeni prema standardnim preporukama za lečenje IMU nakon šest sati od nastanka simptoma ( $p < 0,0001$ ). Rezultati ove dve studije su doveli do toga da je vremenski prozor za primenu MT kod pojedinih, strogo selektovanih pacijenata, produžen na 24h [32].

Upotreba drugih endovaskularnih instrumenata osim stent retrievera, pre svega aspiracionih mehanizama, može se u pojedinim situacijama smatrati opravdanom [32]. ASTER studija je pokazala da je procenat uspešne rekanalizacije (85,4% nakon aspiracije naspram 83,1% nakon stent retrievera;  $p = 0,53$ ) i povoljnog ishoda (mRS 0–2 nakon tri meseca je imalo 45,3% pacijenata u aspiracionoj grupi, naspram 50,0% u stent retriever grupi;  $p = 0,38$ ) bio sličan ukoliko je MT izvođena upotrebom kontaktne aspiracije ili upotrebom stent retrievera [36]. Ipak, ova studija nije bila dizajnirana da se pokaže neinferiornost, nego superiornost aspiracione tehnike, što na kraju nije uspela. Lečenje pacijenata sa tandem okluzijom ACI i ACM još uvek nije jasno definisano. Na osnovu rezultata HERMES metaanalize [30] i THRACE studije [31], mali broj ovakvih pacijenata je tretiran MT i to različitim pristupima. I neke opservacione studije [37] su prikazale uspešno lečenje tandem okluzija upotrebom endovaskularnih procedura, zbog čega izvođenje MT i kod ovih pacijenata može biti opravdano.

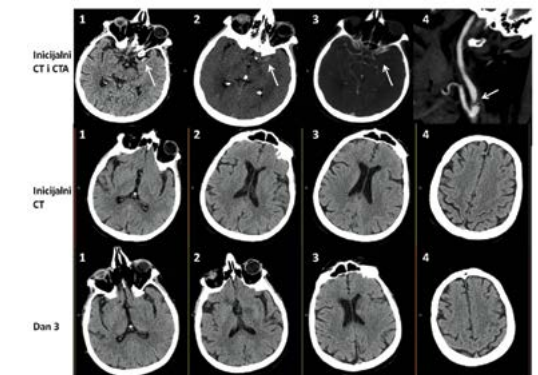
U pripremi pacijenata za endovaskularnu intervenciju, u dosadašnjim studijama korišćene su dve vrste anestezije: opšta anestezija i analgo-sedacija [27,29]. Iako su pacijenti koji su bili u opštoj anesteziji imali trend za lošiji ishod, to nije bilo uzrokovano vrstom anestezije, nego težinom moždanog udara [27]. Dosadašnje studije nisu uspele da pokažu superiornost jedne vrste anestezije u odnosu na drugu, te je potreban individualan izbor vrste anestezije u zavisnosti od kliničke slike, faktora rizika i drugih tehničkih performansi [32]. Nedavno je objavljena studija koja je potvrdila da opšta anestezija ne nosi rizik od povećanja infarkta mozga i lošijeg ishoda [38]. U pogledu održavanja vrednosti arterijskog pritiska i nakon MT, treba da važe isti principa kao nakon IVT, tj. da

vrednosti sistolnog arterijskog pritiska u prvih 24h ne prelaze 180mmHg [32]. U nekim studijama predlagane vrednosti sistolnog arterijskog pritiska nakon uspostavljene rekanalizacije su bile i niže (150mmHg u ESCAPE studiji i 140mmHg u DAWN studiji).

### Neuroimidžing u akutnom ishemijskom moždanom udaru

Moderna radiologija raspolaže širokim dijapazonom modaliteta koji mogu biti angažovani u dijagnostičkoj evaluaciji pacijenata sa AIMU. U okviru najčešće dostupnog modaliteta, kompjuterizovane tomografije (CT), pored nativnog CT pregleda razvijene su i metode neinvazivne kompjuterizovane tomografske angiografije cerebralnih arterija (CTA) (Slika 2), kao i kompjuterizovano tomografske perfuzione studije moždanog parenhima (CTP) [32].

Slika 2 – Mehanička trombektomija – pre- i postinterventni CT i CTA



Gornji red: 1 i 2 – znak hiperdenzne medije leve ACM, prominentniji na „prozoru za moždani udar“; 3 – odsutstvo punjenja M1 segmenta ACM koje odgovara okluziji; 4 – CTA sa udruženom subokluzivnom lezijom na početnoj ACI.

Srednji i donji red: CT na prijemu u UC i nakon tri dana – inicijalno je viđen diskretan hipodenzitet u regiji glave n. caudatus i posteriornog n. lentiformis sa leve strane, koji je jasno demarkiran trećeg dana. Dodatno uočena manja ishemijska lezija u frontalnom subkorteksu koja delom zahvata i precentralni girus.

Ekspanzija tehnologije magnetne rezonance (MR) je dodatno promenila situaciju na ovom polju. Tehnologija MR je od starta nudila superioran tkivni kontrast u poređenju sa CT, a razvoj sekvenci difuzije (DWI), perfuzije (MRP) kao i značajno ubrzanje akvizicije i limitiranje

artefakata dovelo je do sve veće dostupnosti ovog modaliteta u uslovima urgentnih centara i centara/jedinica za moždani udar.

Neophodno je istaći da je polje dijagnostike AIMU i LVO izuzetno dinamično; od momenta promene paradigme u tretmanu AIMU i uvođenja MT na veliku scenu, praktično svake nedelje se pojavljuju publikacije dodatnih analiza i metaanaliza koje ukazuju na nove uglove ove problematike. Takođe, konstruktori i proizvođači ulažu velike napore da unaprede metode i popravne nedostatke pojedinih tehnika. Usled svega navedenog, postoji stalna tendencija i pritisak promene pojedinih detalja ili čitavih protokola. Stoga cilj ovog segmenta teksta nije prikaz svih ovih modaliteta i njihovih performansi i aplikacija. Samo postojanje ovolikog broja različitih tehnika svakako govori u prilog činjenici da nijedna nije pokazala superiornu vrednost u meri koja bi je pozicionarala kao zlatni standard. Ovaj tekst će stoga imati za cilj pre svega praktičan pristup i fokus na tehnologiju dostupnu našoj i većini ustanova u razvijenom svetu.

### **Otkrivanje i kvantifikacija AIMU**

Inicijalna uloga radiologa je dijagnostička, sa fokusom na dva primarna cilja – isključivanje hemoragije i utvrđivanje volumena infarkta i zone penumbre. U detekciji hiperakutne hemoragije, koja predstavlja glavnu kontraindikaciju za primenu IVT i MT, mogućnosti CT i MR su visoke i praktično približne senzitivnosti [39].

Za određivanje volumena infarkta i zone penumbre se mogu koristiti praktično svi navedeni modaliteti – nativni CT, CTA (multifazni protokol), CTP, kao i MRP i DWI [4,32]. Dijagnostička strategija će zavisiti od dostupne tehnike i iskustva tima. U našim uslovima MR obično nije u tolikoj meri dostupan modalitet, te se najčešće koriste CT tehnike. Klasični znaci rane ishemije podrazumevaju gubitak jasne granice bele i sive mase, gubitak insularne trake, hipodenzitet struktura sive mase i korteksa. Senzitivnost nativnog CT pregleda za ove znake može biti povećana upotrebom adaptiranih prozora [40].

Tehnike MR svakako pokazuju veću senzitivnost za rane znake ishemije. Navedeno se posebno odnosi na DWI sekvencu za koju je dokazano da je u mogućnosti da otkrije znake ishemije već nakon 15 minuta od nastanka simptoma IMU [41]. Međutim, metaanaliza iz velike populacije pacijenata sa AIMU je pokazala da postoji i značajan broj DWI negativnih pacijenata [6,8%], posebno u posteriornoj cirkulaciji [42]. U ovom kontekstu je neophodno naglasiti činjenicu da je dijagnoza AIMU i dalje pre svega klinička.

Merenje volumena jezgra infarkta i penumbre može biti izvršeno semikvantitativnim i kvantitativnim metodama. Najčešće korišćeni semikvantitativni scoring sistem podrazumeva ASPECT skor, i velika većina studija koje se bave tretmanom AIMU se zasniva na njegovoj upotrebi [32]. On se zasniva na detekciji znakova rane ishemije prema zadatom sistemu anatomskih zona u slivu ACM. Klasično se on upotrebljava na tomogramima nativnog CT pregleda, ali postoje modifikacije koje ovaj sistem kombinuju sa podacima iz CBV mapa ili DWI tomograma. Dosadašnji prag za aplikaciju IVT ili MT se zasnivao na vrednosti CT ASPECTS  $\geq 6$ ; obzirom na rezultate novijih studija, koje su upotrebljavale modifikovane vremenske prozore i tehnike imidžinga, izvesno je da će ova vrednost u budućnosti biti revidirana.

Kvantitativne metode merenja podrazumevaju perfuzione tehnike – CTP i MRP. Ove tehnike se zasnivaju na merenju cerebralnog volumena krvi (CBV), cerebralnom protoku krvi (CBF) i srednjem vremenu neophodnom za prolazak krvi kroz moždano tkivo (MTT). Kombinacijom ovih parametara, ove tehnike određuju precizne volumene tkiva koje je u ishemiji i u fazi penumbre, tj. potencionalno spasivoj fazi. Prednosti ovih tehnika su očigledne, ali je njihov nedostatak neophodnost dodatnog vremena za obradu podataka, postojanje nešto veće doze zračenja kod CTP i često limitiranih rezultata zbog osetljivosti akvizicije i otežane saradnje sa pacijentima koji su u teškom kliničkom stanju [41].

### **Otkrivanje LVO**

Na okluziju arterije se može posumnjati već na nativnom pregledu, ukoliko je prisutan znak hiperdenzne arterije [41]. Navedeno je od posebnog značaja u retkim situacijama kada kod upućenog pacijenta klinički nije postavljena sumnja na AIMU, jer on može uputiti na pravu dijagnozu čak i u odsustvu znakova rane ishemije. Poseban aspekt nativne ili postkontrastne evaluacije je procena dužina tromba/segmenta okluzije. Utvrđeno je da je uspešnost reperfuzije sa IVT direktno zavisila od dužine tromba; kraći trombovi su u većem procentu bili razloženi upotrebom IVT, dok je kod trombova dužih od 8mm rekanalizacija bila znatno ređa [17,18]. Stoga je i ovo parametar u selekciji pacijenata za tip tretmana.

U najvećem broju ustanova standardna metoda za detekciju LVO predstavlja CTA [32,41]. Senzitivnost CTA za detekciju okluzije je izuzetno velika i odavno dokazana u kliničkoj praksi. Standardna CTA u proširenom obuhvatu od luka aorte do verteksa nam pored ovoga daje uvid i u eventualnu patologiju aorte i granu luka u gornjem torakalnom i ekstrakranijalnom segmentu, koje mogu imati dalji uticaj na odluku o tretmanu – disekcija, aneurizma, izrazita stenoza na nivou ACC ili ekstrakranijalne ACI, koje može biti kontraindikacija za MT, ili pak interventnog radiologa uputiti na planiranje kombinovanog tretmana dve lezije (npr. karotidni stent na signifikantnoj stenozu ACC/ACI praćen trombektomijom okludirane terminalne ACI ili ACM).

### **Detekcija, kvantifikacija i značaj kolateralnog krvotoka**

Multifazna CTA predstavlja modifikaciju ove tehnike, koja se zasniva na standardnoj CTA akviziciji u obuhvatu od luka aorte do verteksa, koja je zatim praćena sa dve ponovljene akvizicije koje obuhvataju samo kranijum [42]. Dodatne dve akvizicije nam omogućavaju evaluaciju kolateralnog protoka, jer se u njima prikazuje kolateralno pijalno punjenje. Na osnovu dobijenih faza se daje semikvantitativna procena kolateralnog protoka (postoje različiti sistemi gradacije sa ocenama od tri do

šest nivoa). Navedeno je direktno povezano sa manjim volumenom infarkta i većim volumenom penumbre i izuzetno je značajan parametar u selekciji pacijenata sa povoljnim profilom za trombektomiju. Multifazna CTA esencijalno prikazuje isti patofiziološki supstrat i slične je dijagnostičke vrednosti kao i CT perfuzija, upotrebljavajući manje informacija i u kraćem vremenu, tj. bez potrebe za „postprocesingom“ podataka [43,44].

Pored navedenog, usled okluzije terminalne ACI ili ACM često je protok kroz ACI usporen; ovo za posledicu ima usporeno punjenje segmenata ekstrakranijalne ACI, te ukoliko je načinjena samo jedna akvizicija CTA može se steći lažni utisak okluzije na nižem nivou, već u C1 segmentu ACI [41]. U dodatnim akvizicijama se prikaže kontrastno punjenje i u višim delovima do C6–7 segmenata, što je esencijalna informacija u odluci o pogodnosti za MT.

Imajući u vidu sve navedeno i tehničku opremljenost i dostupnost opreme, standardni dijagnostički protokoli u većini ustanova kod nas i u većem delu razvijenog sveta podrazumevaju CT modalitete. Najčešća kombinacija podrazumeva CT i CTA pregled, uz opciono dodavanje multifazne CTA (kao što je slučaj u našoj ustanovi) ili CTP. Modaliteti MR tehnike su rezervisani za upotrebu u uslovima nejasnih kliničkih situacija, kao što može biti u nekim slučajevima *wake-up stroke*, ili u slučajevima u kojima ne postoji dobra korelacija između podataka o vremenu nastanka simptoma, kliničke i radiološke slike. Cilj uvek treba da bude najveća brzina dobijanja podataka koji će uticati na dalji tretman pacijenta sa IVT i/ili MT.

### **Procedura MT**

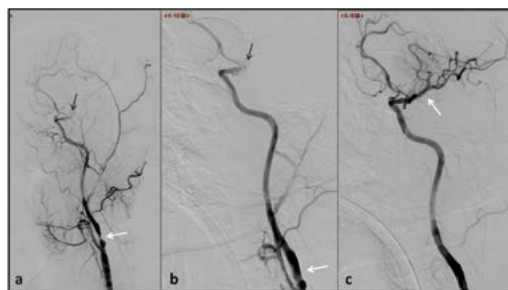
#### **Tehnike mehaničke trombektomije**

Tehnike mehaničke trombektomije su u kratkom vremenu prošle nekoliko evolucionih verzija, od kojih su neke odbačene, a neke usavršene [32]. Moderne tehnike u najkraćem podrazumevaju dva osnovna pristupa: tehniku aspiracije i tehniku stent retrievera; koristi se i kombinacija ove dve tehnike.

Tehnika stent retrievera je bila uvodna tehnika koja je pokazala dovoljnu efikasnost i pokrenula preokret u strategijama lečenja pacijenata sa AIMU i LVO [27,29]. Zasniva se na postavljanju stenta unutar tromba; kada se ovo postigne, stent se sa trombom uvlači u kateter. Druga tehnika u upotrebi je aspiraciona tehnika, koja se zasniva na pozicioniranju širokog aspiracionog katetera na početni segment tromba, nakon čega se aspiracijom manuelno ili uz pomoć pumpe uvlači tromb u kateter [45]. Ovi jednostavni principi shematski su prikazani na slici. Obe tehnike su pokazale visoke stope rekanalizacije već na inicijalnim studijama koje su ih predstavile (85% i 93%) [45,46].

Danas su, uz manje modifikacije, u upotrebi brojni savremeni uređaji bazirani na ova dva principa, te kombinacije ovih tehnika. Jedna od najkompleksnijih tehnika podrazumeva upotrebu uvodnog katetera sa okluzivnim balonom, koji kratkotrajnom kontrolisanom okluzijom proksimalne arterije sprečava distalnu embolizaciju u slučaju fragmentacije tromba; u ovim uslovima se prethodno postavljeni stent retriever uvlači uz dodatnu aspiraciju, sa ciljem vađenja celog tromba (Slika 3).

Slika 3 – Stent ACI i mehanička trombektomija ACM



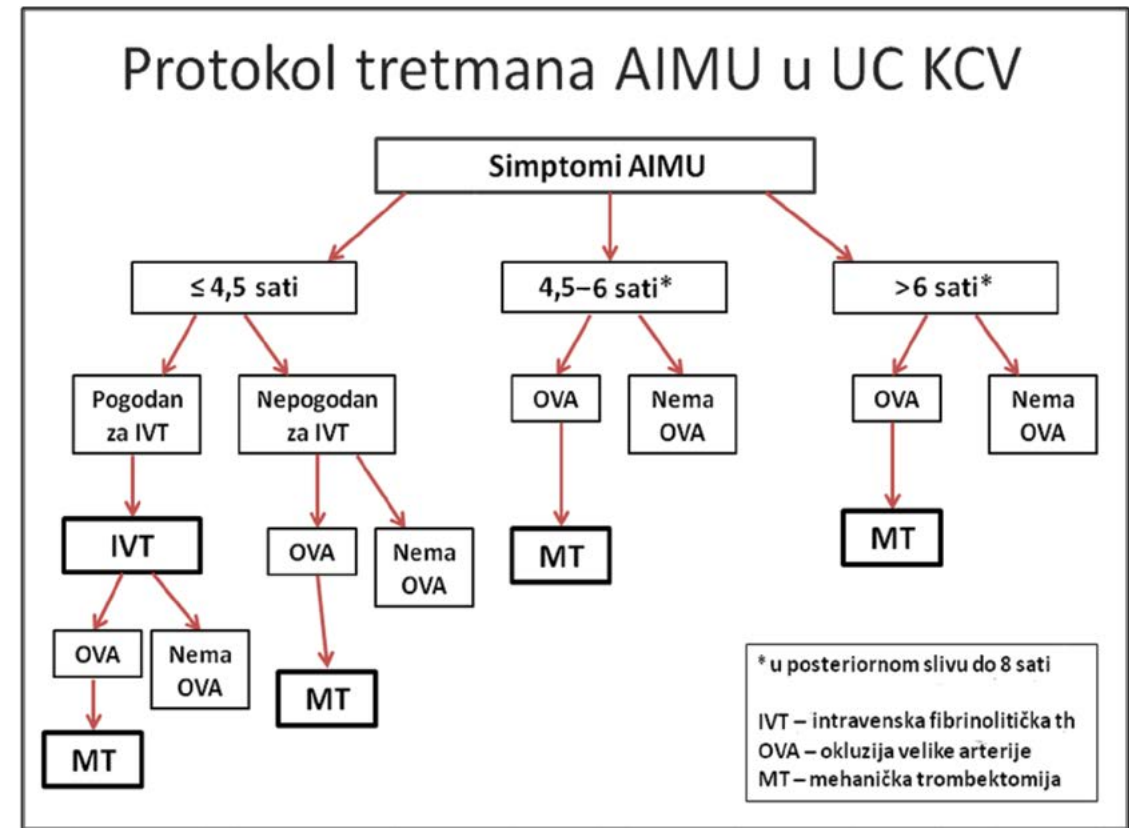
Slika a – subokluzivna lezija leve ACI (bela strelica) i okluzija leve ACM (crna strelica); Slika b – subokluzivna tretirana stentom (bela strelica) i okluzija leve ACM (crna strelica); Slika c – stanje nakon rekanalizacije ACM sa penumbra sistemom (bela strelica) i prikazano punjenje M2-4 segmenata ACM.

**Protokol zbrinjavanja pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom**  
**Ukoliko se tretman može započeti u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma**

Standard lečenja pacijenata sa AIMU u prvih 4,5 sata je IVT. Kako jedan od prvih postulata u preporukama za MT glasi da MT ne treba da sprečava izvođenje IVT i obrnuto, IVT ne treba da odlaže primenu MT (stepen preporuke A, nivo dokaza 1a) [27,29,32], nameće se rešenje da svi pacijenti koji se sa simptomima AIMU prezentuju u prvih 4,5 sata, ukoliko nemaju kontraindikacije, treba, neodložno, da prime IVT (Slika 4). Kako se ne bi gubilo vreme za primenu IVT, a kako bi se istovremeno identifikovali pacijenti koji imaju okluziju velike arterije i koji potencijalno mogu imati korist od MT, neophodno je svim pacijentima kod kojih je NIHSS skor  $\geq 6$  ili imaju pridružene kortikalne simptome, bez čekanja na laboratorijske analize pokazatelja bubrežne funkcije, odmah nakon nativnog CT pregleda mozga načiniti i kontrastnu CT angiografiju [32]. Pored procene cerebralnih arterija, neophodno je napraviti i uvid u cervikalne arterije, kako bi se mogao proceniti eventualni endovaskularni pristup mestu okluzije. U svakodnevnoj kliničkoj praksi to znači da se nakon načinjenog nativnog CT pregleda mozga i tokom snimanja CTA može doneti odluka o primeni IVT i, ukoliko ne postoje kontraindikacije, ista se može započeti neposredno nakon završetka CTA. Nakon interpretacije CTA nalaza, ukoliko su svi uslovi zadovoljeni, pacijent se bez prekidanja infuzije rtPA upućuje u angio salu, gde se sprovodi intervencija. U ovim slučajevima ne čeka se završetak IVT niti eventualni terapijski odgovor, nego se pacijent bez odlaganja, čim se steknu preduslovi, upućuje na endovaskularnu intervenciju [31]. Svako odlaganje endovaskularne intervencije smanjuje šansu za povoljan ishod. U HERMES metaanalizi, svakim satom kašnjenja reperfuzije šansa da pacijent nakon lečenja bude funkcionalno nezavisan smanjivana je za oko 20% [33].

Ukoliko je IVT kontraindikovana (npr. kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji vitamin K antagonistima i vrednostima INR  $>1,7$ )

Slika 4 – Protokol tretmana pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom (AIMU) u UC KCV



[15], MT treba da bude prva i jedina terapijska opcija i u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma AIMU [27,29]. Prošle godine je objavljena metaanaliza [47] koja je pokazala da nije bilo značajne razlike kako u procentu uspešne rekanalizacije, tako i u procentu povoljnog ishoda, ukoliko su pacijenti tretirani samo MT u odnosu na pacijente koji su pre MT tretirani i IVT. Naime, TICI skor 2b/3 postignut je kod 84,1% pacijenata tretiranih MT+IVT naspram 84,7% tretiranih samo MT. Modifikovani Rankinov skor 0–2, tri meseca nakon AIMU, imalo je 57,7% pacijenata u grupi sa kombinovanom terapijom naspram 47,7% u grupi koja je tretirana samo MT (p=0.1). Mortalitet je, takođe, statistički neznačajno bio manji u grupi lečenoj MT+IVT (8,1% naspram 12,2%). Ovi rezultati otvaraju pitanje da li bi i u slučaju postojanja relativnih kontraindikacija za primenu IVT (kao što su nedavna veća hirurška operacija, trud-

noća, upotreba direktnih oralnih antikoagulanasa i sl.), u slučajevima kada za to postoje mogućnosti, trebalo odmah pristupiti MT, bez prethodne primene IVT.

**Ukoliko se tretman ne može započeti u prvih 4,5, a može u prvih 6 sati od nastanka simptoma**

Ukoliko je nakon sprovedene imidžing dijagnostike kod pacijenta sa AIMU prošlo više od 4,5 sata od nastanka prvih simptoma, primena IVT je kontraindikovana i tada se pacijent, ukoliko ispunjava kriterijume, odmah upućuje u angio salu na sprovođenje endovaskularne intervencije [32]. Prema rezultatima metaanalize HERMES grupe, ovakav postupak se može razmatrati ukoliko je moguće započeti endovaskularni tretman u prvih 7,3 sata od nastanka simptoma [33].



## Ukoliko se tretman ne može započeti u prvih 6 sati od nastanka simptoma

Nakon rezultata DAWN i DEFUSE 3 studija, jasno je da se kod strogo selektovanih pacijenata, koji imaju okluziju velike arterije prednje moždane cirkulacije, nemaju veliki infarkt, i ukoliko postoje mogućnosti za sprovođenje dodatnog perfuzionog (difuziono-perfuzionog) imidžinga, MT može bezbedno izvesti sve do perioda od 24h od nastanka prvih simptoma [34,35]. Najznačajnija grupa ovih pacijenata svakako su pacijenti koji se bude sa simptomima moždanog udara (wake-up stroke), odnosno oni kod kojih je vreme nastanka simptoma nepouzdanost, ali je sigurno manje od 16 (DEFUSE 3 studija), odnosno od 24 sata (DAWN studija).

## Selekcija pacijenata za endovaskularne intervencije u centrima u kojima se ista ne primenjuje

Endovaskularno lečenje AIMU moguće je samo u malom broju centara. Kako bi ova terapija bila dostupna svim pacijentima sa AIMU i okluzijom velikog krvnog suda, potrebna je dobra selekcija i prepoznavanje ovakvih pacijenata što ranije [32]. Pokušaji da se samo na osnovu kliničke slike i upotrebom različitih skala, od kojih su najzastupljenije bile NIHSS i RACE, prepoznaju pacijenti sa okluzijom velikog krvnog suda, do sada nisu dali ubedljive rezultate [48,49]. Senzitivnost i specifičnost ovih skorova nije bila visoka, te je >30% pacijenata bilo bespotrebno upućivano u centre gde je bilo moguće primeniti MT, što je stvaralo veliko opterećenje ovim centrima i nosilo veliki finansijski gubitak. Ipak, mogućnost da se ovaj vid lečenja efikasno primeni i nakon šest sati svakako nameće potrebu za reedukacijom lekara i osoblja hitne medicinske pomoći, kako bi pouzdanost prepoznavanja pacijenata sa AIMU i okluzijom velikog krvnog suda bila veća [32]. Metaanaliza koja je procenjivala pouzdanost različitih skorova u cilju detekcije pacijenata sa okluzijom velikog krvnog suda zaključila je da je najracionalnija upotreba NIHSS skora (vrednosti NIHSS skora  $\geq 10$  pokazale su senzitivnost 73%, a specifičnost 74% u otkrivanju pacijenata sa okluzijom velikog

krvnog suda) [49].

Sa druge strane, prijem pacijenta sa AIMU u ustanovu u kojoj je moguće sprovesti CT i CTA dijagnostiku i primeniti IVT svakako daje veće mogućnosti za racionalan pristup ovim pacijentima [32]. U tim situacijama, ukoliko se kod pacijenta započne IVT, a CT angiografijom potvrdi okluzija velike arterije, pacijenta je potrebno odmah, bez prekidanja intravenske trombolitičke terapije, uputiti u centar gde je moguće izvesti MT [32]. Ukoliko je IVT iz bilo kog razloga kontraindikovana, a potvrdi se okluzija velike arterije, pacijenta je potrebno odmah uputiti u centar za izvođenje endovaskularnih procedura. Kako bi se postigla odlična koordinacija i komunikacija neurolog–neurolog, neurolog–radiolog, radiolog–radiolog, racionalno je i opravdano uvođenje telemedicine i formiranje mreže ustanova na određenoj teritoriji (regionu) u cilju pravilnog zbrinjavanja pacijenata sa AIMU [32,50,51].

## Zaključak i dalje perspektive

Intravenska tromboliza još uvek ima ključnu ulogu i ostaje standard u lečenju pacijenata sa AIMU. Ipak, danas je jasno da kod pacijenata sa LVO mehanička trombektomija mora predstavljati standardni tretman. Kako bi ovim pacijentima MT postala dostupna, neophodno je angažovanje svih društvenih struktura. Trenutno, ovaj vid lečenja moguće je u gotovo svim univerzitetskim centrima u Srbiji. Ipak, adekvatan dijagnostika na terenu i blagovremen transfer pacijenata iz bolničkih ustanova sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite ostaje veliki izazov.

## Reference

- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45[7]: 2160–236.
- Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1992; 23[4]: 552–9.
- Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006; 37[1]: 263–266.
- Kidwell CS. MRI biomarkers in acute ischemic stroke: a conceptual framework and historical analysis. *Stroke*. 2013; 44[2]: 570–8.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44[3]: 870–947.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med*. 1995; 333[24]: 1581–7.
- Adams HP, Jr, Brodt TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996; 27[9]: 1711–8.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of medicine*. 2008; 359[13]: 1317–29.
- Emerson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet [London, England]*. 2014; 384[9958]: 1929–35.
- Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013; 309[23]: 2480–8.
- Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014; 45[4]: 1053–8.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet [London, England]*. 2010; 375[9727]: 1695–703.
- Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, et al. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013; 44[11]: 3249–53.
- Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311[16]: 1622–31.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47[2]: 581–641.
- Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41[10]: 2254–8.
- Saariainen JT, Sillanpaa N, Rusanen H, Hakomaki J, Huhtala H, Lahteela A, et al. The mid-M1 segment of the middle cerebral artery is a cutoff clot location for good outcome in intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2012; 19[8]: 1121–7.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42[6]: 1775–7.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Interventional Management of Stroke [IMS] III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 893–903.
- Ciccone A, Valvassori L, Michelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 904–13.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 914–23.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372[1]: 11–20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New Engl J Med*. 2015; 372[11]: 1019–30.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2285–95.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1009–18.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2296–306.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46[10]: 3020–35.
- Griessenauer CJ, Medin C, Maingard J, Chandra RV, Ng W, Brooks DM, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusion Ischemic Stroke Presenting with Low National Institutes of Health Stroke Scale: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018 Feb; 110: 263–269.

- Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016; 11[1]: 134–47.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387: 1723–31.
- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke [THRACE]: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 1138–47.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar; 49[3]: e46–e110.
- Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 1279–1288.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378[1]: 11–21.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al; on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6–16 hours. In press.
- Laperque B, Blanc R, Gory B, Labrecque J, Duhamel A, Marnat G, et al; ASTER Trial Investigators. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 443–52.
- Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HJ, Shallwani H, Gandhi S, Davies JM, et al. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? *Neurosurg Focus*. 2017 Apr; 42[4]: E16.
- Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1; 75[4]: 470–477.
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004; 292: 1823–30.
- Mainali S, Wahba M, Eljovich L. Detection of Early Ischemic Changes in Noncontrast CT Head Improved with "Stroke Windows". *ISRN Neuroscience*, vol. 2014, Article ID 654980, 4 pages, 2014.
- Nentwich LM, Veloz W. Neuroimaging in acute stroke. *Emerg Med Clin North Am*. 2012; 30: 659–80.
- Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke. *Neurology*. Jul. 2017, 89[3]: 256–262.
- Menon BK, d'Esteiro CD, Qazi EM, et al. Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology*. 2015; 275: 510–520.
- Vagal A, Menon BK, Foster LD, Livorine A, Yeatts SD, Qazi E, et al. Association between ct angiogram collaterals and ct perfusion in the Interventional Management of Stroke III trial. *Stroke*. 2016; 47: 535–538.
- Kulcsar Z, Bonvin C, Pereira VM, Altrichter S, Yilmaz H, Lovblad KO, Sztajzel R, Rufenacht DA. Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 April; 31[4]: 628–33.
- Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafe A, Andersson T, Gralla J. Retrospective multicenter study of solitaire FR for recanalization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43[10]: 2699–2705.
- Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Davalos A, et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*. 2017; 74: 268–274.
- Carrera D, Campbell BC, Cortés J, Gorchs M, Querol M, Jiménez X, et al. Predictive value of modifications of the prehospital rapid arterial occlusion evaluation scale for large vessel occlusion in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26: 74–7.
- Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49: e111–e122.
- Spokoyiny I, Raman R, Ernstrom K, Demaerschalk BM, Lyden PD, Hemmen TM, et al. Pooled assessment of computed tomography interpretation by vascular neurologists in the STRoke DOC telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 511–515.
- Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, Pallesen LP, Siepmann T, Zerna C, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke*. 2017; 12: 502–9.

## PRIKAZ SLUČAJA

## Alemtuzumab i trudnoća

**Autori:** Jovana Ivanović<sup>1</sup>, Vanja Martinović<sup>1</sup>, Jelena Drulović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup> Klinika za neurologiju KCS, Beograd

## Sažetak

Multipla skleroza je hronično, inflamatorno i neurodegenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema od kojeg boluje oko dva i po miliona ljudi širom sveta, i koje je najčešći uzrok netraumatskog invaliditeta kod mladih odraslih osoba. Alemtuzumab je monoklonsko antitelo koje predstavlja lek za tretman aktivne relapsno-remitentne multiple skleroze.

Prikazujemo bolesnicu sa multiplom sklerozom koja je imala visoko aktivnu bolest, sa čestim i teškim relapsima sve do maja 2009. godine, kada je započeta terapija alemtuzumabom. Od početka terapije do sada, marta 2018. godine, bolesnica nema nova pogoršanja i progresiju bolesti, a trideset dva meseca nakon poslednje primene terapije je rodila zdravo dete, bez komplikacija i kongenitalnih malformacija.

**Ključne reči:** multipla skleroza, alemtuzumab, trudnoća

## Uvod

Multipla skleroza je hronično, inflamatorno i neurodegenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema. Nepoznate je etiologije i od nje boluje oko dva i po miliona ljudi širom sveta. Multipla skleroza je najčešći uzrok netraumatskog invaliditeta i onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba [1]. Učestalost bolesti je relativno niska u detinjstvu, a onda raste nakon 18. godine i dostiže vrhunac između 25. i 35. godine života, i nakon toga opada. Rizik za nastanak je veći kod žena nego kod muškaraca, i taj odnos varira između 2 i 3 [2]. Etiologija multiple skleroze je još uvek nepoznata, a

mnogobrojna istraživanja su ukazala na značaj genetskih faktora i faktora sredine i njihovih interakcija, koje zatim pokreću autoimunski proces. Kao značajni sredinski faktori se izdvajaju infekcije, posebno Epštajn-Barovim virusom, zatim manjak izloženosti ultraljubičastom zračenju, nedostatak vitamina D, kao i pušenje [3]. Analize stopa umiranja bolesnika oboljelih od multiple skleroze su pokazale da je kod bolesnika mortalitet viši nego kod opšte populacije i da ove osobe imaju 2,7 puta veći rizik umiranja. Smrtni ishod najčešće nastaje kao posledica sekundarnih komplikacija kao što su infekcije, dekubitusi, pneumonija [4].

Multipla skleroza je bolest koja se karakteriše veoma heterogenom i nepredvidivom kliničkom slikom, a težina bolesti može varirati od asimptomatske, dokazane obdukcijom, do one koja dovodi brzo do veoma teške onesposobljenosti. Uprkos velikoj heterogenosti, definisana su tri osnovna klinička toka bolesti: relapsno-remitentna, sekundarno-progresivna i primarno-progresivna multipla skleroza [5]. Danas se primenjuje 15 lekova koji imaju sposobnost da modifikuju prirodni tok bolesti, da smanje broj i težinu relapsa i da odlože progresiju. U pitanju su imunosupresivni i imunomodulatorni lekovi koji se dele u dve terapijske linije [6].

Alemtuzumab je monoklonsko antitelo koje je usmereno na CD52 antigen na limfocitima i monocitima i spada u terapiju za tretman aktivne relapsno-remitentne multiple skleroze [7].

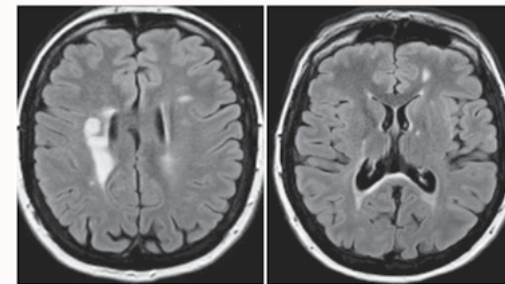
## Prikaz slučaja

Naša bolesnica I.L., stara 36 godina, u ličnoj anamnezi negira hronična oboljenja, operacije, povrede, alergije na hranu i lekove. U porodičnoj anamnezi nema oboljenja od značaja za hereditet.

Prvi simptomi kod bolesnice se javljaju jula 2006. godine, u njenoj 24. godini života, kada dolazi do naglog zamućenja vida na levom oku. Tada je bolesnica lečena visokim dozama kortikosteroida (metilprednizolon 1000mg iv tokom pet dana), koje su dovele do pozitivnog terapijskog efekta i do poboljšanja oštrine

vida. Vizus nakon terapije iznosi 0,8–0,9, a stepen neurološkog deficita izražen skorom na Proširenoj skali neurološke onesposobljenosti (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) [8] je iznosio 1.0. Sledeći relaps bolesti se javlja nakon godinu dana, februara 2007. godine, kada se javlja levostrana hemipareza sa hemihipestezijom. EDSS skor je iznosio 3.0. Bolesnica je ponovo lečena visokim dozama metilprednizolona, uz postepeno smanjivanje doze kortikosteroida, koji su doveli do redukcije neurološkog deficita. EDSS skor na otpustu je bio 2.0. Tada je obavljena magnetna rezonanca endokranijuma sa kontrastom, na kome su viđene multiple T2 hiperintenzne supratentorialne i infratentorialne lezije, koje diferencijalno dijagnostički odgovaraju demijelinizacionim, bez postkontrastnog pojačanja intenziteta signala (Slika 1).

Slika 1 – Magnetna rezonanca endokranijuma sa kontrastom, februar 2007. godine (T2 sekvenca)



Magnetna rezonanca cervikalne kičme je bila normalna, a obavljena je i lumbalna punkcija, koja je ukazala na intratekalnu sintezu, odnosno prisustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru, uz normalan nalaz u serumu. Na osnovu kliničke slike, sprovedenih dijagnostičkih procedura i isključivanja alternativnih dijagnoza, kod bolesnice je postavljena dijagnoza relapsno-remitentne multiple skleroze.

Već nakon pet meseci, jula 2007. godine, kod bolesnice se javlja novi atak bolesti, ovoga puta sa zahvatanjem cerebeluma i nespretnošću desne ruke i desne noge i stepenom neurološke onesposobljenosti izražene EDSS skorom 4.0. Nakon primene kortikosteroidne terapije se neurološki deficit ponovo povlači. Međutim, januara i decembra 2008. godine se

kod bolesnice javljaju dva onesposobljavajuća relapsa bolesti, sa teškom slabošću i gornjih i donjih ekstremiteta, tako da je bolesnica nepokretna i vezana za krevet. EDSS skor je iznosio 8.0, a s obzirom na veoma težak neurološki deficit, sprovedene su i terapijske izmene plazme. Bolesnica se i nakon ovih ozbiljnih relapsa potpuno oporavila, a s obzirom na veoma visoku aktivnost bolesti, maja 2009. godine uključena je u studijski protokol i započeta je terapija alemtuzumabom. Ordiniran je alemtuzumab u dozi od 12mg tokom pet dana, a godinu dana kasnije, maja 2010. godine, je obavljen retreatman, tako da je 12mg alemtuzumaba ordinirano tokom tri dana. Bolesnica je terapiju podnela bez neželjenih efekata, osim što je došlo do nastanka jatrogenog Hašimoto tireoiditisa.

Decembra 2012. godine bolesnica je i dalje bez relapsa bolesti, sa neurološkim nalazom koji odgovara EDSS skorom 2.0. Međutim, tada nam bolesnica saopštava da je u drugom stanju, trideset dva meseca posle poslednje doze leka, sa pitanjem da li može da nastavi trudnoću. Nakon devet meseci bolesnica je rodila zdravo dete, porođajne težine 1,6kg, dužine 43cm i sa Apgar skorom 7, bez kongenitalnih anomalija. Bolesnica je i sada, marta 2018. godine, bez novog relapsa bolesti, stabilnog neurološkog statusa koji odgovara EDSS skorom 2.0.

## Diskusija

Alemtuzumab je monoklonsko antitelo, usmereno na CD52 antigen limfocita i monocita, tako da dovodi do deplecije B i T-limfocita, posebno CD4+ subpopulacije, kao i NK-ćelija. Alemtuzumab smanjuje godišnju stopu relapsa za 55%. Nakon primene leka tokom dve uzastopne godine, najveći broj bolesnika nema relaps multiple skleroze narednih pet godina [7]. Alemtuzumab povećava rizik od razvoja sekundarne autoimunosti, tako da 30% pacijenata u toku prvih pet godina od primene leka razvije autoimuno oboljenje štitne žlezde [9], kao što je bilo slučaj i kod naše bolesnice. Kod 2–3% bolesnika se javila idiopatska trombocitopenijska purpura. Veoma retka (0,3%) ali i veoma ozbiljna komplikacija su nefropatije, među kojima je Gudpasturov sindrom [9].

Na animalnim modelima je pokazano da je alemtuzumab toksičan u reproduktivnom periodu i da se izlučuje u majčino mleko, međutim, primena nije apsolutno kontraindikovana tokom trudnoće. Praćene su žene koje su prethodno tretirane alemtuzumabom a potom ostale gravidne i zaključeno je da je 66% žena rodilo decu u terminu, bez komplikacija i bez kongenitalnih malformacija. Stopa spontanih abortusa je iznosila 22%, a mrtvorodenosti 1%, što odgovara grupi neležanih bolesnica sa multiplom sklerozom ili opštoj populaciji. S obzirom na ovakve rezultate, a uzimajući u obzir i poluvreme eliminacije alemtuzumaba, sadašnje preporuke savetuju da se koncepcija sprovodi 4 meseca nakon primene poslednje doze leka. S obzirom da je nepoznato da li se alemtuzumab kod žena izlučuje u mleko, laktaciju ne treba sprovoditi tokom terapije i 4 meseca nakon primene leka [10].

### Zaključak

Prikazali smo bolesnicu sa visokoaktivnom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, koja je nakon primene monoklonskog antitela alemtuzumaba već devet godina bez relapsa i progresije bolesti, a trideset dva meseca nakon primene poslednje doze leka u drugom ciklusu terapije je rodila zdravo dete, bez kongenitalnih malformacija.

### Reference

1. Duddy M. Epidemiology in multiple sclerosis has had its day: there are no more unanswered questions – Yes. *Mult Scler.* 2012; 18: 140–141.
2. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology Psychiatr.* 2013; 84: 141–7.
3. Ascherio A, Munger K. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007; 61: 504–13.
4. Pekmezovic T, Jarebinski M, Drulovic J, Stojavljevic N, Levic Z. Survival of multiple sclerosis patients in the Blegrade population. *Neuroepidemiology.* 2002; 21: 235–40.
5. Drulovic J, Mostarica Stojkovic M, Pekmezovic T, et al. (2013). *Multipla skleroza.* Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu.
6. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2): 96–120.
7. Wingerchuk DM, Weinstenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 2016; 22: 354: i3518.
8. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–52.
9. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
10. Alroughani A, Altintas A, Jumah AM, et al. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. *Mult Scler Int.* 2016; 2016: 1034912.

## DOKTORSKA DISERTACIJA

*U potrazi za idealnim biomarkerom u dijagnozi i praćenju atipičnih parkinsonizama*

**Autor:** Milica Ječmenica Lukić  
*Klinika za neurologiju KCS, Beograd*

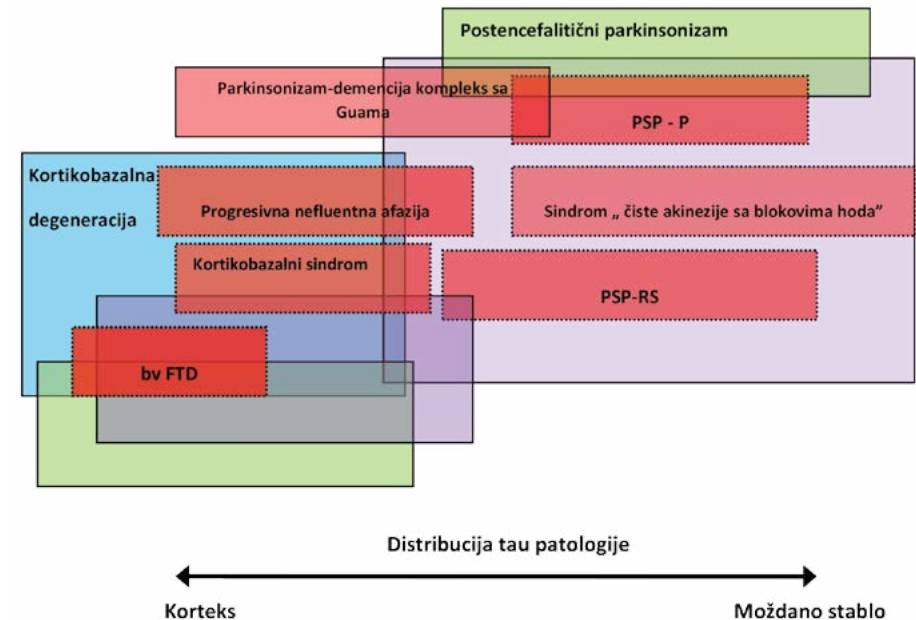
### Uvod

Ispitivanje atipičnih parkinsonizama (AP) predstavlja svojevrsan izazov, ali i imperativ, s obzirom da se i više od pola veka nakon prvih opisa ovih bolesti i dalje nalazimo na terenu dijagnostičke nesigurnosti i terapijskog nihilizma.

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije bile su dve najčešće forme neurodegenerativnih atipičnih parkinsonizama: progresivne supranuklearne paralize (PSP) i parkinsonsone forma multiple sistemske atrofije (MSA-P). Ova dva oboljenja su istovremeno reprezentativni predstavnici različitih proteinopatija (tauopatija i sinukleinopatija), sa jasnom distinkcijom u kliničkim smernicama, a opet ih je za života, naročito u ranim fazama bolesti, često nemoguće razlikovati, kako međusobno, tako i u odnosu na Parkinsonovu bolest (PB).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je ključ postavljanja tačne dijagnoze u oblasti parkinsonizama i dalje u rukama kliničkih lekara, odnosno neurologa. Međutim, istraživanje sprovedeno u Finskoj na 1362 patološki potvrđena slučaja parkinsonizma, koje je za cilj imalo ispitivanje pouzdanosti postavljanja tačne dijagnoze od strane opštih neurologa, pokazalo je da se PB najbolje prepoznaje, ali da skoro pet od deset obolelih od PSP, odnosno skoro četiri od deset obolelih od MSA, ostaje klinički neprepoznato [1]. Neurolozi sa posebnim treningom u oblasti nevoljnih pokreta sa većom verovatnoćom postavljaju tačnu dijagnozu (pet od šest obolelih od parkinsonizma ima tačno postavljenu dijagnozu) i, što je još interesantnije, postižu veću pouzdanost dijagnoze u odnosu na pouzdanost samih dijagnos-

Slika 1 – Heterogenost kliničkih i patoloških nozoloških sindroma progresivne supranuklearne paralize



Modifikovano prema: Williams DR i Lees AJ. 2007 [4].

Isprekidane linije = klinički sindromi; pune linije = patološki definisani sindromi  
bv FTD = bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije; FTDP-17 = frontotemporalna demencija sa parkinsonizmom-17.

tičkih kriterijuma [2]. Izgleda da se specijalisti sa posebnim treningom u oblasti nevoljnih pokreta pri postavljanju dijagnoze najverovatnije vode metodom prepoznavanja čitavih obrazaca kliničkih simptoma i znakova, koji čine jedan model parkinsonizma, što prevazi- lazi formalni set dijagnostičkih kriterijuma.

Jedno od potencijalnih objašnjenja za relativno nisku pouzdanost dijagnoze u atipičnim parkinsonizmima leži u heterogenosti kliničkog ispoljavanja pojedinih entiteta, naročito u ranim fazama bolesti, što se najbolje može sagledati na primeru PSP. U nedavnoj kliničko-patološkoj studiji koja je obuhvatila 100 bolesnika sa patološki potvrđenom dijagnozom PSP, kod samo 24% klinička slika odgovarala je klasičnom opisu bolesti, tzv. Ričardsonovom sindromu (PSP-RS), dok je spektar „atipičnih“ formi bolesti obuhvatao preko deset različitih fenotipova, među kojima je najzastupljenija bila parkinsonsna forma PSP (PSP-P) [3]. Dodatno, heterogenost kliničkog ispoljavanja u PSP

praćena je heterogenošću patoanatomskog supstrata ovih oboljenja, koja je dominantno rezultat uočenih razlika u regionalnoj distribuciji tau patologije, kao i razlika u stepenu akumulacije tau proteina i gubitka neurona u mozgu obolelog [4]. Ispostavilo se da nije vrsta patologije ta koja diktira fenotip, već distribucija tau patologije između moždanog stabla i korteksa u najvećoj meri uslovljava kako će se bolest manifestovati (Slika 1).

Zbog svega navedenog, pored što preciznijeg definisanja kliničkih smernica u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizama, pred nama je izazov pronalaska specifičnih biomarkera koji bi nas osigurali u postavljanju tačne dijagnoze pojedinih entiteta. Idealan dijagnostički biomarker bi trebalo da omogući postavljanje tačne dijagnoze parkinsonog sindroma, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću, u najranijim fazama bolesti, i da bude nezavisan od različite fenotipske ekspresije pojedinih entiteta iz ove grupe oboljenja. Glavni cilj bi stoga trebalo da

bude identifikovanje biomarkera koji direktno oslikava patološki proces koji je u osnovi datog oboljenja i koji bi, kao takav, predstavljao zaživotnu, definitivnu potvrdu dijagnoze. Novi biomarker bi takođe trebalo da bude pouzdan u predikciji progresije tog oboljenja, što bi pomoglo u evaluaciji terapijskog odgovora potencijalnih lekova.

### Značaj metoda MR kao potencijalnih biomarkera heterogenosti i progresije AP

Napredak u oblasti neurovizuelizacionih metoda, naročito u sferi magnetne rezonance (MR), doveo je do identifikovanja različitih radioloških znakova, nastalih kao odraz makroskopskih promena u mozgu obolelog od AP („znak siluete pingvina“, „Znak Miiija Mause“, „znak ladoleža“ itd.). Uprkos njihovoj prihvatljivoj specifičnosti, niska senzitivnost i nedostatak korelacije sa neuropatološkim nalazom ograničili su njihovo šire prihvatanje. Ovakvi nalazi podstakli su dalje potrage za radiološkim biomarkerima koji bi odražavali mikrostrukturne promene u neuropatološkom supstratu ovih oboljenja, a koje bi se mogle identifikovati i pre nego što makrostrukturne promene postanu uočljive.

Nekonvencionalne metode MR, kroz analize obrazaca atrofije na kortikalnom i subkortikalnom nivou, kao i kroz analize poremećaja difuzije kojima je moguće mapirati oštećene puteve bele mase, su se pokazale kao korisne u PSP i MSA [5,6]. Zbog svega navedenog, čini se da protokoli MR sa dodatnim sekvencama i multimodalnim pristupom predstavljaju imperativ u daljoj potrazi za idealnim radiološkim biomarkerom. Ove studije su većim delom bazirane ili na razvoju optimalnih predikcionih modela ili na automatizovanim tehnikama koje za cilj imaju identifikovanje zasebnih obrazaca atrofije. Pa tako u nekoliko studija, kombinovanjem različitih regiona, npr. srednjeg mozga, bazalnih ganglija, cerebeluma ili talamusa, dobijaju se obrasci atrofije koji obezbeđuju visoku pouzdanost u diferenciranju PSP-RS u odnosu na PB i MSA-P [7]. Šefler i saradnici su ustanovili model atrofije, koji kombinuje parametre srednjeg mozga, putamena, sive mase

cerebeluma, na osnovu kojeg je moguće razlikovati PSP-RS prema MSA i PB, sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću 100%, i to u ranim fazama bolesti [8].

Svega nekoliko longitudinalnih volumetrijskih MR studija je do sada sprovedeno u PSP i sve su bile fokusirane isključivo na PSP-RS. Signifikantna progresija atrofije srednjeg mozga, ponsa i bazalnih ganglija uočava se pri analizi regiona od interesa (ROI) [9,10], kao i pri morfometrijskoj analizi celog mozga zasnovanoj na vokselima [11]. Uz to, longitudinalna atrofija u PSP-RS uočava se i u frontalnim i temporalnim regionima, kao i u gornjim delovima parijetalnog režnja [11,12]. Pad zapremine frontalnog režnja i površine srednjeg mozga korelira sa kliničkom progresijom bolesti u PSP-RS [11,12]. Kada je u pitanju progresija oštećenja bele mase, nedavna volumetrijska studija na obolelima od PSP-RS pokazuje da je ona najuočljivija na nivou srednjeg mozga i cerebelarnih pedunkula [11,13]. Izgleda da u većini ispitivanja obrasci atrofije bele mase imaju veću dijagnostičku vrednost u odnosu na obrasce atrofije sive mase u AP [7,14].

### Izvod iz naših rezultata: Ispitivanje specifičnosti obrazaca nepredovanja moždane atrofije u PSP-RS i PSP-P nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance

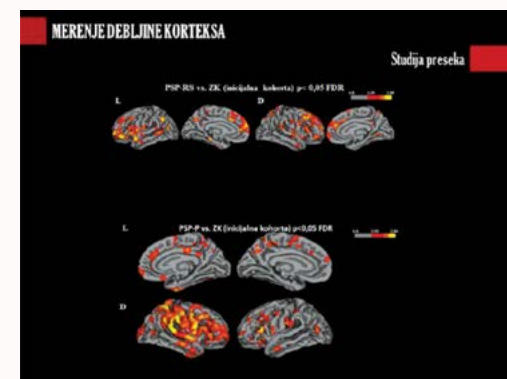
U eri identifikovanja čitavog spektra fenotipskog ispoljavanja tauopatija, jedan od ciljeva ove doktorske disertacije usmeren je na ispitivanje heterogenosti i napredovanja moždane atrofije u dva osnovna fenotipa PSP (PSP-RS i PSP-P) nekonvencionalnim metodama MR. Ispitivanje je u svojoj osnovi imalo prospektivni karakter. Analiza longitudinalnih promena u neuroanatomskim parametrima tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja ovih bolesnika obuhvatala je parametre kortikalnog istanjenja (cortical thickness metoda), kao i parametre mikrostrukturnih oštećenja bele mase (diffusion tensor MR (DT MR) metoda).

Tokom jednoipogodišnjeg perioda praćenja, kod obe grupe obolelih zapaženo je značajno pogoršanje u sferi motornog i kognitivnog

oštećenja. Očekivano, bolesnici sa PSP-RS su pokazali manje povoljan tok bolesti u poređenju sa PSP-P.

Obrazac neuroanatomskih promena u PSP-RS i PSP-P na nivou studije preseka ukazuje na „tipična“ mesta atrofije za PSP: izraženo kortikalno istanjenje u frontalnim regionima, sa širenjem na temporo-parijetalni korteks, kao i zahvaćenost glavnih supratentorijalnih i infratentorijalnih puteva bele mase, u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK) (Slika 2a i 2b).

Slika 2a – Promene debljine korteksa kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize. Regioni kortikalnog istanjenja u PSP-RS (gore) i PSP-P (dole) u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK). Rezultati predstavljaju *false-discovery rate* (FDR), korigovano za multipla poređenja ( $p < 0,05$  FDR).



Slika 2b – TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od PSP-RS (gore) i PSP-P (dole), u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK). Smanjena frakciona anizotropija (FA) u poređenju sa ZK prikazana je crvenom bojom, dok je povišena srednja difuzivnost (MD) prikazana plavom bojom.



Međutim, razlike između dva osnovna fenotipa PSP u obrascima atrofije sive i bele mase nisu nađene. Ovi rezultati postaju jasniji ukoliko uzmemo u razmatranje prosečno vreme trajanja bolesti u momentu MR akvizicije, koje je bilo značajno duže kod obolelih od PSP-P, kao i činjenicu da klinička slika u obe grupe obolelih još uvek nije bila ispoljena u svom punom obimu, sa dostizanjem u proseku tek dva milijokaza progresije bolesti. Međutim, bitno je konstatovati da u momentu u kojem bolest još uvek nije klinički ispoljena u svom punom obimu već postoje značajna kortikalna oštećenja i oštećenja bele mase u oba fenotipa PSP.

Ovi bolesnici su longitudinalno i dalje praćeni i ono što je interesantno jeste da posle 1,5 godine nije zabeležena značajna progresija kortikalnog istanjenja u našim kohortama obolelih od PSP, niti je uočena veza između kortikalne atrofije i kliničkog pogoršanja, što je u suprotnosti sa zapažanjima nekoliko prethodnih studija [9,11,12], u kojima je najveći stepen atrofije uočen upravo na nivou frontalnog korteksa, uz povezanost sa kognitivnom i motornom progresijom. Diskrepance u nalazima se jednim delom mogu objasniti različitim metodološkim postavkama istraživanja. U našem istraživanju, procena atrofije korteksa vršena je preko parametara kortikalnog istanjenja, dok su gore pomenute studije koristile volumetrijska merenja ili morfometriju zasnovanu na vokselima. Ipak, ne može se očekivati da su merenje kortikalnog istanjenja i volumetrijsko merenje korteksa podjednako senzitivne metode za detekciju kortikalne atrofije u neurodegenerativnim oboljenjima, gde se zna da je oštećenje inicijalno lokalizovano u određenim slojevima korteksa [15]. Zbog svega navedenog, izgleda da je senzitivnost i specifičnost metode kortikalnog istanjenja u merenju atrofije korteksa prihvatljivija za oboljenja poput PSP. Štaviše, parametri kortikalnog istanjenja predstavljaju direktne pokazatelje kortikalne morfologije i manje su podložni uticaju tehničkih parametara snimanja, poput pozicioniranja bolesnika (izdvajanje korteksa prati ivicu sive mase, bez obzira na poziciju obolelog tokom snimanja) [16].

Nasuprot ovim nalazima, progresija oštećenja bele mase tokom perioda praćenja kod oba fenotipa PSP bila je značajna i obuhvatala je dominantno supratentorijalne regione (Slika 3). Suprotno našem nalazu, Zang [13] i Dut [11] su u svojim longitudinalnim kohortama bolesnika sa PSP, sa šestomesečnim intervalom praćenja, otkrili značajne promene u infratentorijalnoj beloj masi (BM), dok su supratentorijalni putevi bili relativno pošteđeni, osim malih delova frontalnih regiona. Ipak, u studiji Duta i saradnika korišćena je morfometrija zasnovana na vokselima, dok je u našoj i Zangovoj studiji korišćena DT MR analiza, koja ima veću senzitivnost i specifičnost za ispitivanje progresije oštećenja BM. Uz to, razlikama u periodu praćenja kohorti može se delom objasniti izostanak ekstenzivnih promena u supratentorijalnim putevima BM u studiji Zanga i saradnika [13] (u našoj studiji interval praćenja iznosio je 1,5 godinu, dok je u studiji Zanga i saradnika taj interval iznosio 6 meseci).

Slika 3 – Longitudinalna TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza kod obolelih od PSP-RS (gore) i PSP-P (dole), u poređenju sa zdravim kontrolama (ZK).



Smanjena frakciona anizotropija (FA), u poređenju sa ZK, prikazana je crvenom bojom, dok je povišena srednja difuzivnost (MD), prikazana plavom bojom. Putevi bele mase koji pokazuju povišenu aksijalnu difuzivnost (axD) prikazani su roze bojom.

Naši rezultati nisu ukazali na značajnu atrofiju infratentorijalnih puteva bele mase, uključujući i atrofiju gornjih cerebelarnih pedunkula (SCP). Na značaj degeneracije SCP u PSP ukazano je kroz brojna DT MR ispitivanja [17,19],

kao i na povezanost atrofije ovih struktura sa pojedinim kliničkim parametrima ove bolesti [18–20]. Izgleda da je SCP posebno vulnerabilan na akumulaciju izmenjenog tau proteina i da njegova degeneracija predstavlja jedno od glavnih obeležja PSP patologije [22]. Pretpostavljamo da se u našoj kohorti obolelih izostanak progresije oštećenja u nivou SCP može objasniti postojanjem već uznapredovale atrofije ovih struktura, zbog čega su longitudinalne promene nedovoljno velike da bi se registrovale DT MR metodom. Zapravo, bolesnici u obe naše kohorte, i PSP-RS i PSP-P, su očigledno bili u više uznapredovalim stadijumima bolesti u poređenju sa studijom Zanga i saradnika [13]. Takođe, ista grupa saradnika ukazuje na male, ali značajne promene na nivou frontalne bele mase [13], dok je u našem istraživanju ukazano na opsežne promene bele mase frontalnih regiona, koje su značajno korelirale sa kliničkom deterioracijom. Slično, i kod obolelih od PSP-P uočene su DT MR promene frontalne bele mase, ali bez značajnih korelacija sa parametrima kliničke progresije, najverovatnije zbog malog broja uključenih bolesnika.

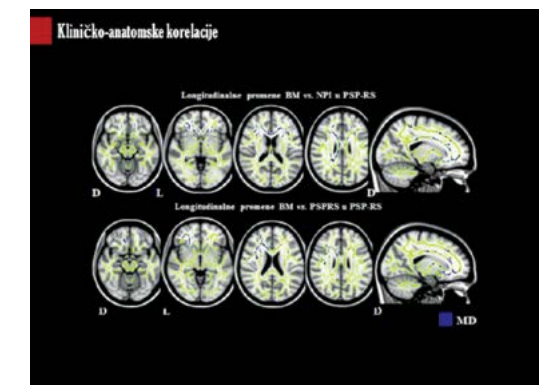
Razlike u progresiji atrofije bele i sive mase uočene u našoj analizi su u saglasnosti sa nalazima u drugim tauopatijama, poput frontotemporalne demencije (FTD) [23–26], uz sve više dokaza koji govore u prilog činjenici da se propagacija tau agregata iz zahvaćenih u nezahvaćene regione mozga odigrava intercelularnim transportom, u okviru dobro definisanih anatomskih konekcija unutar neuronskih mreža (prionu slični modeli). Neurovizuelizacione metode u FTD takođe potvrđuju da je bela masa daleko više zahvaćena procesom tau degeneracije nego siva masa, bez obzira na kliničku prezentaciju ovog oboljenja [27,28]. Promene u beloj masi čak mogu i prethoditi promenama sive mase [29]. Longitudinalna DT MR studija u bihevioralnoj varijanti FTD i primarnoj progresivnoj afaziji pokazuje da je progresija oštećenja bele mase izraženija nego u sivoj masi [30]. Funkcionalne studije konektiviteta kod obolelih od PSP-RS ukazuju na selektivnu vulnerabilnost nekoliko poveza-

nih regiona, uključujući i dorzalne strukture srednjeg mozga, *nc. dentatus* malog mozga, bazalne ganglije i kortikalne (većim delom frontalne) regione [31]. Jedno od ponuđenih objašnjenja je da je gradijent patologije unutar ovih mreža odgovoran za heterogenost kliničke prezentacije u PSP [31]. Naši rezultati podržavaju teoriju prema kojoj bi srednji mozak i frontalni korteks mogli da budu čvorišta u kompleksnoj cerebello-talamo-kortikalnoj mreži, koja je progresivno zahvaćena u PSP-RS.

Kroz analizu kliničko-anatomske korelacije u PSP-RS, pokazalo se da oštećenje bele mase igra značajnu ulogu u deterioraciji kliničkih parametara bolesti (Slika 4). Promene na nivou korpusa kalozuma korelirale su sa progresijom težine bolesti i bihevioralnih poremećaja, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija [18,21,32]. Ovaj nalaz nije iznenađujući, s obzirom da korpus kalozum sadrži komisuralna vlakna koja učestvuju u motornim i višim kognitivnim funkcijama, kao i u interhemisferičnoj integraciji i transferu ovih informacija. Takođe je pokazano da longitudinalne DT MR promene frontalnih puteva bele mase doprinose kliničkom i bihevioralnom pogoršanju. Ovi nalazi se nadovezuju na prethodna zapažanja prema kojima postoji značajan uticaj diskonekcije frontalnih krugova na kliničku sliku u PSP-RS [18,21,32,33]. Gornji longitudinalni fascikulus predstavlja asocijativni put koji povezuje prefrontalne regione sa parijetalnim korteksom sa relevantnim uplivom u motorne, bihevioralne, egzekutivne i jezičke funkcije [34]. Oštećenje *fasciculus uscinatus*-a, koji povezuje ventralne i orbitalne frontalne regione sa prednjim delom temporalnog režnja, se povezuje sa bihevioralnim poremećajima u neurodegenerativnim oboljenjima [21,35,36]. Pokazalo se da oštećenje donjeg fronto-okcipitalnog fascikulusa, strukture koja učestvuje u povezivanju i integraciji ventralnih vizuelnih struktura sa ventrolateralnim frontalnim i orbitofrontalnim korteksom, ima značajan doprinos u poremećaju ličnosti kod PSP-RS [37]. Sveukupno, nalaz korelacije skora na neuropsihijatrijskom upitniku (NPI) sa degeneracijom širokih polja bele mase podržava hipotezu pre-

ma kojoj neuropsihijatrijski poremećaji u neurodegenerativnim oboljenjima su posledica „diskonekcionog sindroma“, pre nego rezultat oštećenja u određenom regionu mozga [38].

Slika 4 – Korelacije između longitudinalnih promena TBSS (Tract-based spatial statistics) parametara i parametara kliničke progresije kod obolelih od progresivne supranuklearne paralize Ričardsonovog tipa (PSP-RS).



Gore: korelacija između povećanja srednje difuzivnosti (MD) i progresije na upitniku za neuropsihijatrijski intervju (NPI). Dole: korelacija između povećanja srednje difuzivnosti (MD) i progresije na skali za procenu PSP (PSPSRs). Povišena srednja difuzivnost (MD) kod PSP-RS prikazana je plavom bojom.

## Zaključak

Ovo istraživanje je među prvim studijama koje ukazuju na značaj, pre svega DT MR metode, u praćenju progresije bolesti u tipičnim i atipičnim prezentacijama PSP. Naši rezultati ukazuju da oštećenje BM igra glavnu ulogu u napredovanju bolesti u oba fenotipa PSP. Napred pomenuti nalazi predstavljaju dobru osnovu za definisanje in vivo biomarkera progresije AP i nude mogućnost definisanja dodatnih, merljivih kriterijuma, koji bi mogli da budu od koristi u ranom postavljanju dijagnoze, definisanju subtipova bolesti, praćenju progresije bolesti i, konačno, proceni efikasnosti terapije.

## PORUKE ZA PONETI

Ključ postavljanja tačne dijagnoze u oblasti parkinsonizama i dalje je u rukama kliničkih lekara, odnosno neurologa.

Objašnjenje za relativno nisku pouzdanost dijagnoze u atipičnim parkinsonizmima leži u heterogenosti kliničkog ispoljavanja pojedinih entiteta, koja je praćena i heterogenošću patoanatomskog supstrata.

Idealan biomarker u atipičnim parkinsonizmima bi trebalo da direktno oslikava patološki proces koji je u osnovi datog oboljenja, i koji bi kao takav predstavljao zaživotnu, definitivnu potvrdu dijagnoze.

Novi biomarker bi takođe trebalo da bude pouzdan u predikciji progresije tog oboljenja, što bi pomoglo u evaluaciji terapijskog odgovora potencijalnih lekova.

Metode nekonvencionalne MR (multimodalni pristup) ukazuju da se progresija atrofije moždanih struktura, u dva osnovna fenotipa PSP, uočava najpre na nivou oštećenja bele mase, i to dominantno u supratentorijalnim regionima.

Oštećenje bele mase igra značajnu ulogu u deterioraciji kliničkih parametara bolesti.

DT MR metoda predstavlja potencijalni in vivo biomarker progresije AP i nudi mogućnost definisanja dodatnih, merljivih kriterijuma, koji bi mogli biti od koristi u ranom postavljanju dijagnoze, definisanju suptipova bolesti, praćenju progresije bolesti i, konačno, proceni efikasnosti terapije.

## Reference

- Joutsa J, Gardberg M, Röttä M, Kaasinen, V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Park. Relat. Disord.* 2014; 20, 840–844.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo, Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002; 125, 861–870.
- Respondek G, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov. Disord.* 2014; 29, 1758–1766.
- Williams DR, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain.* 2007; 130, 1566–1576.
- Messina D, et al. Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17, 172–176.
- Padovani A, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2006; 77, 457–63.
- Whitwell JL, et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Mov. Disord.* 2017; 0, 1–17.
- Scherfler C, et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology.* 2016; 86, 1242–1249.
- Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: Rates and regions of atrophy.

- Brain, 2006; 129, 1040–1049.
- Reginald W, et al. Longitudinal quantitative MRI in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20, 222–225.
- Dutt S, et al. Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology.* 2016; 87.
- Josephs KA, et al. Modeling trajectories of regional volume loss in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2013; 28, 1117–1124.
- Zhang Y, et al. Progression of microstructural degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: A longitudinal diffusion tensor imaging study. 2016; *PLoS One* 11.
- Agosta F, et al. The in vivo distribution of brain tissue loss in Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism: A VBM-DARTEL study. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 32, 640–647.
- Du AT, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain.* 2007; 130, 1159–1166.
- June SK, et al. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage.* 2005; 27, 210–221.
- Whitwell JL, Master AV, Avula R, Kantarci K. NIH Public Access. 2012; 68, 753–760.
- Caso F, et al. Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome is related to white matter damage. *Park. Relat. Disord.* 2016; 31, 65–71.
- Whitwell JL, et al. Diffusion tensor imaging comparison of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20, 493–8.
- Whitwell JL, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010; 75, 1879–1887.
- Agosta F, et al. Clinical, cognitive, and behavioural correlates of white matter damage in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol.* 2014; 261, 913–924.
- Tsuboi Y, et al. Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2003; 60, 1766–1769.
- Clavaguera F, Hench J, Goedert M, Tolnay M. Invited review: Prion-like transmission and spreading of tau pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2015; 41, 47–58.
- Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-Tau (FTLD-Tau). in *Journal of Molecular Neuroscience.* 2011; 45, 384–389.
- Nishimura M, Namba Y, Ikeda K, Oda M. Glial fibrillary tangles with straight tubules in the brains of patients with progressive supranuclear palsy. *Neurosci. Lett.* 1992; 143, 35–8.
- Yamada T, McGeer PL, McGeer EG. Appearance of paired nucleated, Tau-positive glia in patients with progressive supranuclear palsy brain tissue. *Neurosci. Lett.* 1992; 135, 99–102.
- Agosta F, et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum. Brain Mapp.* 2015; 36, 2602–2614.
- Caso F, et al. In vivo signatures of nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia caused by FTLD pathology. *Neurology.* 2014; 82, 239–247.
- Dopper EGP, et al. Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology.* 2013; 80, 814–823.
- Lam BYK, Halliday GM, Irish M, Hodges JR, Piguet O. Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35, 3547–3557.
- Gardner RC, et al. Intrinsic connectivity network disruption in progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 2013; 73, 603–616.
- Tessitore A, et al. Clinical correlations of microstructural changes in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35, 2404–2410.
- Whitwell JL, et al. Imaging measures predict progression in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2012; 27, 1801–1804.
- Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: Neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008; 1142, 266–309.
- Hornberger M, Geng J, Hodges JR. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain.* 2011; 134, 2502–2512.
- Santillo AF, et al. Grey and white matter clinico-anatomical correlates of disinhibition in neurodegenerative disease. 2016; *PLoS One* 11.
- Kvickström P, et al. Selective frontal neurodegeneration of the inferior fronto-occipital fasciculus in progressive supranuclear palsy (PSP) demonstrated by diffusion tensor tractography. *BMC Neurol.* 2011; 11, 13.
- Kostić VS, Filippi, M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: Magnetic resonance imaging studies. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011; 310, 61–63.

## IZVEŠTAJ

Izveštaj sa XI/XVII nacionalnog kongresa neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem

Dragi prijatelji, Sa velikim zadovoljstvom želim da sa vama podijelim utiske o nedavno završenom XI/XVII nacionalnom kongresu neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, koji je održan u Beogradu od 24. do 26. novembra 2017. godine. Kongresu je prisustvovalo blizu 900 osoba, 600 ljekara, 180 medicinskih tehničara i preko 100 osoba iz farmaceutske industrije i udruženja pacijenata od neuroloških oboljenja. Osim toga, u radu Kongresa učestvovali su studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Univerziteta odbrane, kao i studenti Filozofskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Održano je i pet edukativnih kurseva, na kojima je dozvoljeno prisustvo i licima bez plaćene kotizacije. Kursevi su evaluacionim testovima u cjelini ocijenjeni odličnom ocjenom. Kongres je pored pet glavnih tema koje su bile predstavljene sa po dva simpozijuma sa eminentnim predavačima iz zemlje i inostranstva imao i simpozijume iz neurotraume, kliničke neurofiziologije, neurologije regiona, a poseban simpozijum je imalo Društvo neurologa Republike Srpske, koje je i zvaničan partner Kongresa. Kongres je i u cjelini, pa i u segmentu organizacije i kvaliteta predavanja, ocijenjen najvišim ocjenama.

Poseban segment Kongresa je cjelodnevni simpozijum mladih neurologa Srbije, koji je održan prvog dana Kongresa u udarnom terminu, sa ogromnom posećenošću kolega iz čitavog regiona, koji ujedno predstavljaju već polovinu učesnika ovog događaja. Okrugli stolovi o najvažnijim neurološkim temama bili su mjesto za diskutovanje iskustava zemalja regiona po svim ključnim pitanjima savremene neurologije.

Poster sesije su predstavljene sa blizu 100 poster prezentacija, a najbolji posteri obe sesije i najbolji poster Kongresa su novčano nagrađeni.

Na Kongresu je odlučeno da sledeći nacionalni kongres bude održan u Kragujevcu. Kongres je veoma dobro i obimno medijski praćen, kako u Srbiji tako i u regionu. Na samom kraju želio bih da naglasim je Nacionalni kogres tradicionalno uspio da uspešno obuhvati kako naučnu, tako i socijalnu dimenziju, na veliku radost organizatora i učesnika.

1 Rank Raičević, predsednik Društva neurologa Srbije; 2 Meho Mahmutović, državni sekretar za zdravlje; 3 Posetioci Konkresa; 4 Kongres je upotpunjen zanimljivim kulturnim sadržajem



Iskoristio bih ovu priliku da najavim još jedan tradicionalan neurološki skup, *Adriatic Neurology Forum*, koji će se održati u šarmantnom primorskom gradiću Monopoli na jugu Italije, u periodu od 23. do 27. maja 2018 godine. Ove godine po prvi put domaćin Kongresa biće kolege iz Italije. Nas to posebno raduje, a na svojevrsan način ujedno predstavlja još jednu potvrdu prepoznatljivosti našeg dosadašnjeg rada.

Sa velikom radošću očekujem buduće stručne skupove i iskreno vas pozdravljam.

Srdačan pozdrav,  
Ranko Raičević

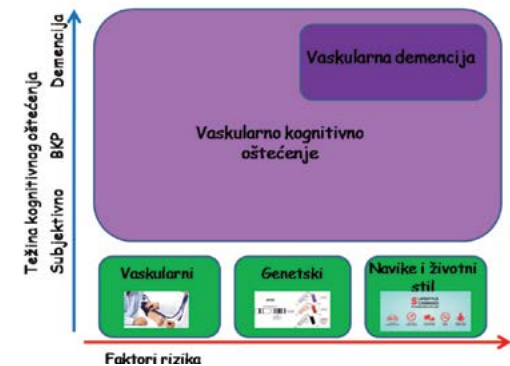
## KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Vaskularno kognitivno oštećenje – „vruć krompir“ savremene neurologije

**Autor:** Aleksandra M. Pavlović  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

Vaskularno kognitivno oštećenje (VKO) je termin koji obuhvata čitav spektar vaskularne patologije mozga koja doprinosi ili stoji iza bilo kog stepena kognitivnog oštećenja, u rasponu od subjektivnog kognitivnog pada do demencije (Slika 1) [1].

Slika 1 – Odnos VKO i VaD



Izučavanje VKO skopčano je sa brojnim metodološkim problemima, usled teškoća sa definicijom, heterogenosti patohistoloških i radioloških nalaza, kao i intrigantnog fenomena udružene pojave neurodegenerativnih i neurovaskularnih procesa, sa diskutabilnim stepenom i smerom povezanosti [2]. Termin „VKO“ je danas većinom zamenio termin „vaskularna demencija“ (VaD), najviše sa obrazloženjem da je VKO širi pojam koji obuhvata i slučajeve sa istim patološkim promenama i kliničkim manifestacijama ali blažeg stepena, koji (još) ne ispunjava kriterijume za demenciju. Kako se zapravo radi o kontinuumu, VKO je ne samo sveobuhvatniji, već i pojam koji olakšava i svakodnevni klinički rad i istraživanje ovog problema. Postoje, međutim, mišljenja da je i koncept „VKO“ sada zastareo i nedovoljno čisto definisan, jer kao što ne govorimo o „vaskularnoj hemiparezi“, tako možda ne bi trebalo ni

da govorimo o VKO (Odbor za demencije pri Evropskoj organizaciji za moždani udar, lične komunikacije). Prošle godine je formiran Odbor za demencije pri Evropskoj organizaciji za moždani udar (čiji je član i potpisnik ovih redova), koji kao jedan od prvih zadataka preuzima na sebe reevaluaciju preciznosti i korisnosti konstrukta VKO u svakodnevnoj praksi i istraživanju.

### ŠTA? Vaskularna demencija ili vaskularni neurokognitivni poremećaji ili vaskularno kognitivno oštećenje ili .... ?

Istorija termina VaD najverovatnije počinje 1896. godine, kada je Emil Krepelin u svom udžbeniku „Psychiatrie“ među senilne demencije uključio i „arteriosklerotičnu demenciju“, sledeći ideje Ota Binsvangerera i Alojza Alchajmera, koji su već govorili o kliničkom i patološkom diferenciranju ove bolesti od „senilne demencije“ i progresivne paralize u neurosifilisu [3]. Kriterijuma za VaD/VKO ima mnogo, što svedoči o težini problema definicije. Prvi publikovani su NINDS AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke i Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*) kriterijumi, koji su pandan kriterijuma za Alchajmerovu bolest (AB) kreiranim neposredno pre (NINCDS-ADRDA), čije opterećenje i nose u smislu pominjanja poremećaja pamćenja kao neophodnog uslova [4]. Godine 2011. objavljena je naučna izjava (*scientific statement*) Američke asocijacije za srce i Američke asocijacije za moždani udar (AHA/ASA) o vaskularnom doprinosu kognitivnom oštećenju i demenciji [5]. Oni identifikuju verovatnu i moguću VaD, sa uslovom da se dijagnoza postavi na osnovu testiranja kognitivnih funkcija, pri čemu je obavezno testiranje minimum četiri domena (egzekutivnih funkcija ili pažnje, pamćenja, jezika i vizuoprostornih sposobnosti) [5]. Dijagnoza demencije podrazumeva pad kognitivnih funkcija u odnosu na prethodni nivo, sa deficitom u bar dva kognitivna domena, koji su dovoljne težine da ometaju individualne aktivnosti svakodnevnog življenja [5]. Termin „vaskularni neurokognitivni poremećaj“ iz DSM-V klasifikacije [6] nije doprineo boljoj

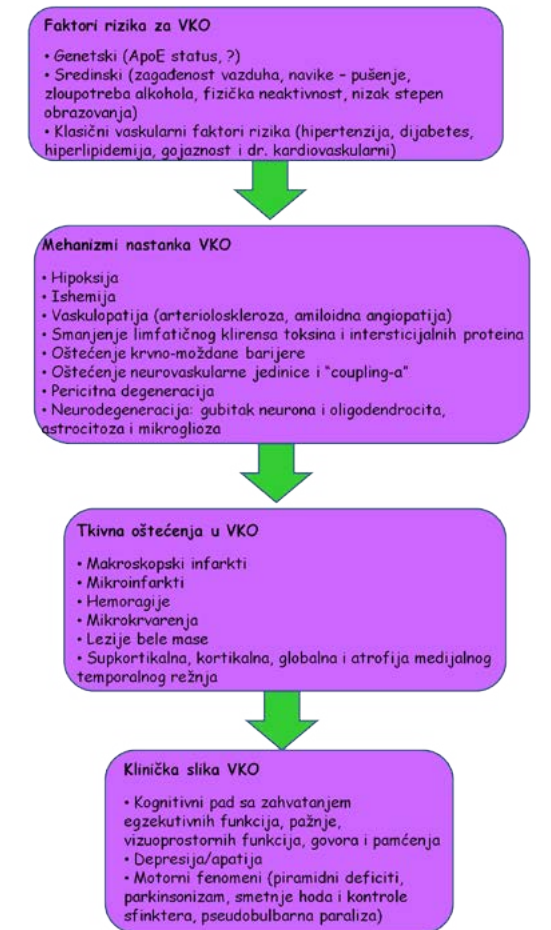
definiciji pojma, a kritikovan je zbog pleonazma („neurokognitivno“). Termin „vaskularni blagi kognitivni pad“ (vBKP) je takođe logičan koncept, ali su rezultati delfi konsenzus studije najpre uticali na to da prevagne termin VKO [7].

Različiti kriterijumi zapravo identifikuju različite grupe bolesnika ili, bolje reći, podgrupe VKO, kao što je demencija posle moždanog udara (MU) ili demencija usled bolesti malih krvnih sudova mozga, koji se čine najbolje definisanim entitetima u sklopu VKO [8]. Savremene klasifikacije takođe pokušavaju da gradiraju VKO na početne i razvijene forme, koje odgovaraju VaD. Nedavno je publikovan Konsenzus o klasifikaciji VKO (*Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study – VICCS2*), koji prepoznaje „blago VKO“ (koje bi bilo vaskularni BKP) i „veliko VKO“ (koje odgovara VaD), a ključni zahvaćeni domeni su tipično egzekutivne funkcije, pažnja, pamćenje, jezik i vizuoprostorne funkcije [9]. Dugoočekivani DSM-5 kriterijumi uvode pojam „vaskularnog neurokognitivnog poremećaja“ kao oštećenja bilo kog kognitivnog domena usled vaskularnih promena mozga, izbacujući hijerarhijsku prednost poremećaja pamćenja [6]. Veoma je važno istaći da savremeni kriterijumi VKO podvlače značaj MRI dijagnostike kao zlatnog standarda za dijagnozu VKO [9]. Kriterijumi po pravilu zahtevaju da se isključi postojanje drugog oboljenja koje je bi moglo dovesti do kognitivnog pada. Međutim, dodatni ugao gledanja pruža koncept mešovite demencije, gde se pored degenerativnih procesa nalaze i dokazi (klinički, radiološki i histološki) o vaskularnoj patologiji mozga kao doprinosećoj nastanku kognitivnog pada. Smatra se da bi, ako bi se osobe sa demencijom usled mešovite patologije i osobe sa konfluentnim lezijama bele mase (LBM) uključile u ovu računnicu, VKO/VaD slučajevi bi verovatno dostigli 50–70% svih slučajeva demencija [10,11].

Pored klasičnog kognitivnog profila sa usporenošću kognitivnih procesa, problemima egzekutivnih funkcija (planiranje, organizovanje i praćenje ponašanja), pada vizuoprostornih, govornih i mnestičkih funkcija, bolesnici sa

VKO imaju i bihevioralne i psihijatrijske simptome (apatija, anksioznost, depresija) [11]. Ne treba zaboraviti da oboleli imaju i druge neurološke znake i simptome, kao što su piramidni deficiti, dizartrija, parkinsonizam, urinarna urgencija i inkontinencija, pozitivni dezinhibicioni fenomeni i tako dalje (Slika 2).

Slika 2 – Patogeneza VKO: faktori rizika, mehanizam nastanka, tkivna oštećenja i klinička slika VKO



### KO? Ko oboleva od VKO?

Većina epidemioloških studija ne razlikuje termine VaD i VKO, pa neretko i VaD od mešovite demencije, što ne doprinosi uvođenju reda u ovu oblast [12]. Najcitiranije studije referišu da je VaD druga po učestalosti među demencijama, sa 15-30% slučajeva od svih demencija [12,13]. U većini starijih studija dijagnoza VaD se dominantno bazirala na anamnezi o

moždanom udaru, i to bez zahteva za dokazom o cerebrovaskularnoj bolesti na neuroimidžingu.

Faktori rizika za VKO su identični onima za MU (Slike 1 i 2) [1]. Iako je starenje važan faktor rizika za nastanak VKO, podaci naizgled paradoksalno ukazuju da povećan rizik za VKO opada sa godinama kod veoma starih osoba, verovatno usled predominacije degenerativne (AB) patologije [14]. Rodne razlike su takođe predmet diskusije u literaturi, sa povećanim rizikom za AB kod žena u odnosu na muškarce, ali posle 85. Godine [14]. Geografska predilekcija u smislu češće pojave VKO u azijskim populacijama je osporena [1]. Prethodni MU je sam po sebi jedan od snažnijih prediktora VKO, povećavajući rizik za demenciju 3–6 puta, čak i dugoročno gledano [15]. Zanimljivo je da postoje važni drugi faktori udruženi sa nastankom kognitivnog pada mosle MU, kao što su socio-demografski status, premorbidni kognitivni nivo, depresija i drugi komorbiditeti koji podižu rizik za VKO nezavisno od samog MU [16]. Neki od ovih parametara mogu da govore i o kognitivnoj rezervi (npr. prethodni obrazovni nivo i premorbidni kognitivni status). Klasično ali i pragmatično gledano, faktori rizika se mogu podeliti na nepromenljive i promenljive (korektibilne), kao i genetske i sredinske [17]. Izuzetno je intrigantna bidirekciona veza između depresije sa jedne strane i kardiovaskularnih faktora rizika (hipertenzija i koronarna bolest na prvom mestu), MU i VKO sa druge strane [17]. Depresija je nezavistan faktor rizika za VKO, pri čemu je rizik povećan preko tri puta, a kod depresivnih dodatni prediktori su starije životno doba, cerebrovaskularna i koronarna bolest i povreda glave [18]. Kod bolesnika sa depresijom postoje dokazi o disregulaciji neuroendokrinog sistema (na prvom mestu hipotalamo-pituitarno-adrenokortikalne osovine), aktivaciji imunoloških i inflamatornih mehanizama (povišeni nivoi proinflamatornih citokina interferona gama, interleukina 1 $\beta$ , interleukina 6 itd.), aktivaciji simpatičkog nervnog sistema, povećanoj agregabilnosti trombocita, ali i za neke druge mehanizme [19]. Pored toga, depresija je udružena

na sa nezdravim navikama kao što su pušenje, fizička neaktivnost, neadekvatna ishrana, loša komplijansa, gojaznost, kao i sa vaskularnim faktorima rizika [20]. Najčešća nasledna forma VKO je cerebralna autozomno-dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL), koja je i odličan model za izučavanje mehanizama VKO, a i kod nas postoje dokazani slučajevi [21].

### ZAŠTO?

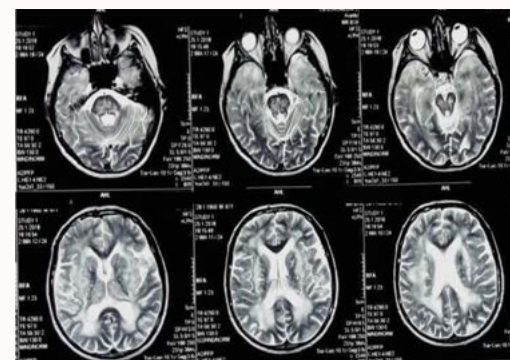
#### Mehanizmi nastanka i dalje su enigma.

Vodeća cerebrovaskularna patologija u VKO su višestruki infarkti i slivene LBM, a poslednjih godina je pokazana veza i između mikrokrvarenja i kognitivnog pada [22,23]. Dijagnoza „čiste“ VaD je, međutim, retka i u autopsijskim i u kliničkim serijama slučajeva [24,25]. Iz ovih studija proističe podatak o relativno maloj zastupljenosti VaD u demencijama uopšte, od 10 do 20%, ali je ovo u suprotnosti sa procentom bolesnika kod kojih vaskularna patologija doprinosi kognitivnom padu usled takozvane „mešovite demencije“, a koji se procenjuje na bar 75% [26,27]. Ovi podaci ukazuju da kod tri četvrtine bolesnika sa demencijom bilo kog tipa postoje dokazi o vaskularnoj patologiji (na autopsiji), te da je demencija usled mešovite cerebralne patologije česta, pogotovo u starijem životnom dobu [1].

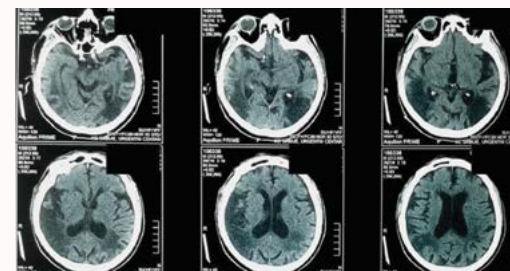
Jedna od najvažnijih spojnica u razumevanju VKO nedostaje: koji biološki mehanizmi vezuju lezije mozga sa kognitivnim promenama (Slika 2). Postoje jasno definisani neurološki sindromi, kada lokalizacija ishemijske lezije daje tipičan deficit, koji se klasično ispoljava lakunarnim sindromima. Takođe, jedan jedini strateški lokalizovan infarkt može dovesti do kognitivnog pada, kao što je ishemija koja zahvata angularni girus, talamus, bazalni telencefalon, teritorije arterije cerebri posterior ili arterije cerebri anterior [28]. Postoji, međutim, i takozvani kliničko-radiološki paradoks, tipičan za VKO – iste izražene vaskularne promene na snimcima mozga se kod nekih bolesnika ispoljavaju minimalnom simptomatologijom i minornim kognitivnim promenama, a kod drugih teškim deficitima u raznim domenima do stepena demencije.

Kao mehanizmi nastanka VKO prepoznati su hipoperfuzija usled malih i velikih ishemijskih, hronične i progresivne mikroangiopatije, ishemijska neuronalna lezija, gubitak volumena korteksa i bele mase (Slika 2). Direktna ishemijska lezija tkiva sa afekcijom projekcionih, komisuralnih i asocijativnih puteva u beloj masi i oštećenjem duboke sive mase nastaje kao posledica lakunarnih ili većih strateški lociranih infarkta ili usled mikrokrvarenja ili većih hemoragija (Slike 3, 4 i 5) [1].

Slika 3 – Magnetna rezonanca, T2w sekvenca, aksijalni snimci mozga. Pojedinačne lakunarne ishemijske i slivene LBM, sa kortikalnom i subkortikalnom atrofijom. Bolesnica stara 67 godina, dugogodišnja loše regulisana hipertenzija. VKO stepena demencije.



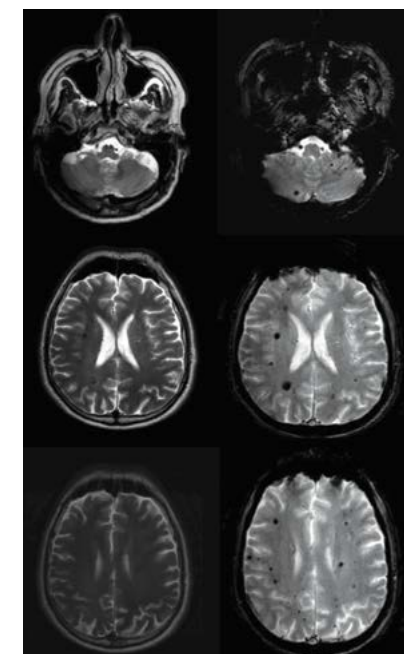
Slika 4 – Kompjuterizovana tomografija, aksijalni snimci mozga. Mutili teritorijalni, kortikalni i subkortikalni ishemijski MU. Bolesnik star 72 godine, dugogodišnja hipertenzija i atrijalna fibrilacija bez antitrombotičkih lekova. VKO stepena demencije.



Postoje direktni dokazi da su broj, lokalizacija i veličina makroskopski vidljivih infarkta mozga povezani sa povećanim rizikom za kognitivni pad [29]. Mikroinfarkti i LBM su povezani sa kognitivnim padom, mada su oko ovih fenomena postojale kontroverze. Mikroinfarkti se nalaze kod 20–40% bolesnika preminulih u

uzrastu >80 godina, a makroskopski infarkti mozga sa ili bez malih ishemijskih kod preko 50% osoba koje su umrle iz bilo kog razloga u uzrastu >90 godina [30]. Ovi podaci ilustruju da je pojava klinički nemih ishemijskih realnost koja se viđa sa starenjem, koje je samo po sebi faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti, dodatno doprinoseći riziku za MU i VKO. LBM ne moraju biti specifične za vaskularne patološke procese u mozgu, i ne moraju uvek označavati direktan gubitak tkiva, već mogu svedočiti o hroničnoj hipoperfuziji i hipoksemiji tkiva koja može biti tik iznad praga trajnog oštećenja. LBM mogu biti i posledica gubitka integriteta bele mase, ishemijske demijelinizacije (te reflektuju leziju ne aksona već oligodendrocita i mikroglije) i/ili oštećenja krvno-moždane barijere [31,32]. LBM se mogu videti i kao posledica Valerove degeneracije (*Wallerian degeneration*) odnosno gubitka aksona nakon lezije usled kortikalne ishemijske ili kortikalne patologije, kao što je slučaj u AB [33].

Slika 5 – Magnetna rezonanca, T2w i T2w\* sekvenca, aksijalni snimci mozga. Brojna lobarna i ređa duboka subkortikalna mikrokrvarenja, koja se bolje uočavaju na T2w\* sekvenci. Bolesnik star 59 godina, dugogodišnja dobro regulisana hipertenzija. VKO, sa padom pažnje i egzekutivnih funkcija.



**KAKO? Kako sprečiti i lečiti VKO?**

VKO remeti aktivnosti svakodnevnog življenja i lični i profesionalni život i obolelog i njegove okoline, i po pravilu je progresivna. Postoje studije koje ukazuju na stabilnost ili čak popravljanje kognitivnog statusa kod osoba sa VKO, mada je u njima longitudinalno praćenje obolelih kraće u odnosu na studije koje potvrđuju progresivnu prirodu VKO [16]. Takođe, mogući benefit kod ovih bolesnika je nastao lečenjem sistemskih komorbiditeta, depresije i biheioralnih simptoma i slično. Pacijenti sa VKO imaju za 3–5 godina kraće preživljavanje u odnosu na obolele od Alchajmerove bolesti, kod kojih vreme od dijagnoze do završetka života u proseku iznosi 7–10 godina [34,35]. Severnoamerička i evropska agencija za lekove (*Food and Drug Administration, European Medicines Agency*) za sada nisu odobrile nijedan simptomatski lek za lečenje VKO, mada postoje dokazi o izvesnom pozitivnom efektu inhibitora holinesteraze i NMDA antagonista (memantin) [1]. Mada se registruje izvesno poboljšanje kognitivnog statusa kod VKO sa ovim lekovima, nije pokazano da je pozitivan efekat povezan sa vidnim funkcionalnim ili biheioralnim poboljšanjem u svakodnevnom životu, mada je moguće da postoje podgrupe bolesnika kod kojih je korist potencijalno veća (Tabela 1) [36]. Nisu do kraja istražene ni iscrpljene mogućnosti primene nekih drugih metoda, kao što je kognitivni trening (negativne studije do sada, ali nova istraživanja su u toku) ili na primer repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (pozitivni rezultati za lečenje motornih i jezičkih funkcija nakon MU, izvesni pozitivni efekti u depresiji i AB) [1].

Procenjuje se da eliminacija sedam najčešćih promenljivih faktora rizika za VKO (gojaznost, hipertenzija, dijabetes, hiperholesterolemija, pušenje, nizak nivo edukacije i kardiovaskularne bolesti) može dovesti do smanjenja prevalence demencije i VKO za jednu trećinu [37]. Rezultati Framingamske studije potvrđuju ovo, sa evidentnim smanjenjem učestalosti VKO od sedamdesetih godina XX veka u odnosu na rane 2000.-te godine, zahvaljujući boljem tretiranju kardiovaskularnih faktora rizika [38].

Tabela 1 – Lečenje VKO

<b>Prevenција</b>	Prema preporukama za primarnu i sekundarnu prevenciju MU
<b>Simptomatsko lečenje</b>	Inhibitori holinesteraze imaju izvesno mesto, pogotovo kod bolesnika sa kortikalnim infarktima, atrofijom hipokampusa i istovremenom dijagnozom AB  Memantin ima izvesno mesto, pogotovo kod bolesnika sa bolešću malih krvnih sudova mozga i istovremenom dijagnozom AB
<b>Drugi aspekti lečenja</b>	Multidisciplinarni pristup za lečenje drugih kliničkih manifestacija (biheioralnih, motornih, smetnje sfinktera, itd.) i brige o potrebama negovatelja  Kod bolesnika sa parkinsonizmom se može pokušati terapija levodopom  Depresivni bolesnici bolje podnose i imaju manje kardiovaskularnih neželjnih dejstava kod primene selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina u odnosu na triciklične antidepresive  Promena izvesnih neuroleptika (haloperidol, risperidon) povezana je sa češćim razvojem metaboličkog sindroma i višim stepenom mortaliteta
<b>Posebni rizici</b>	Rizik produbljanja kognitivnog pada kod agresivne regulacije krvnog pritiska kod starijih bolesnika (>80 godina, ali potencijalno i kod mlađih), sa teškim lezijama bele mase ili teškom sistemskom aterosklerozom  Rizik za nastanak intracerebralnog krvarenja kod primene antitrombotskih lekova (oralni antikoagulansi i dvojna antiagregaciona terapija), naročito kod bolesnika sa lobarnim ili ≥5 subkortikalnih mikrovarenja

MU – moždani udar; AB – Alchajmerova bolest

Sa druge strane, suočeni smo sa svojevrsnim paradoksom da interventne studije, sa ciljem da pokažu da stroga kontrola pojedinih faktora rizika smanjuje učestalost VKO, ne dovode do

prevencije VKO. Svakako da postoje drugi faktori čiji se uticaj mora imati u vidu, kao što je, na primer, slučaj studije sa lečenjem hipertenzije, gde je ciljna populacija podrazumevala osobe starije od 70 godina [39]. Ova uzrasna grupa se ne čini adekvatnom, jer sa jedne strane znamo da intenzivno obaranje krvnog pritiska kod osoba sa već razvijenim vaskularnim promenama na mozgu i VKO može biti škodljivo (Tabela 1), a sa druge strane svesni smo dokaza da prevencija vaskularnih faktora rizika samo u srednjem životnom dobu smanjuje rizik za nastanak demencije decenijama kasnije [40,41].

**Zaključak**

Izučavanje VKO je povezano sa brojnim problemima, koji obuhvataju: definiciju bolesti, veliku kliničku i radiološku heterogenost i takozvani kliničko-radiološki paradoks. Iako tip, težina i lokalizacija vaskularnih lezija prikazanih neuroradiološkim pregledima jesu važan prediktor kognitivnog pada, postoje i drugi demografski, socijalni i klinički faktori predviđanja koji su važni u dijagnozi, prognozi i lečenju obolelih. Druga karakteristika koja obeležava stanje i sudbinu ovih bolesnika jeste često postojanje drugih komorbiditeta, kao što je koegzistencija degenerativnih demencija i/ili kardiovaskularnih bolesti. Ovi bolesnici zahtevaju multidisciplinarni pristup i negu i lečenje stručnjaka iz raznih oblasti.

**Reference**

1. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4: 18003.
2. Pavlović A, Pavlović D, Aleksić V, Stanić N. Vascular dementia: facts and controversies. *Srp Arh Celok Lek*. 2013; 141(3-4): 247–55.
3. Román GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13 Suppl 3: S4–8.
4. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43(2): 250–60.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–713.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edn* (American Psychiatric Association, 2013).
7. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, Pantoni L, Pasquier F, Roman GC, Wallin A, Sachdev P, Skoog I; VICCS group, Ben-Shlomo Y, Passmore AP, Love S, Kehoe PG. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's Dement*. 2017; 13(6): 624–33.
8. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014; 2(8): 80.
9. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's Dement*. 2018; 14(3): 280–92.
10. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013; 136(Pt 9): 2697–706.
11. Pavlović DM, Pavlović AM. Demencije – neuropsihijatrijski simptomi. Beograd. Orion Art, 2014.
12. Skoog I. U: *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*, 3rd edn (Wiley-Blackwell, 2011).
13. Goodman RA, Lohner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011–2013. *Alzheimer's Dement*. 2017; 13(1): 28–37.
14. Andersson M, Guo X, Björnsen-Hanson A, Liebetrau M, Östling S, Skoog I. A population-based study on dementia and stroke in 97 year olds. *Age Ageing*. 2012; 41(4): 529–33.
15. Portegies ML, Wolters FJ, Hofman A, Ikram MK, Koudstaal PJ, Ikram MA. Prestroke Vascular Pathology and the Risk of Recurrent Stroke and Poststroke Dementia. *Stroke*. 2016; 47(8): 2119–22.
16. Tang EY, Amiesimaka O, Harrison SL, Green E, Price C, Robinson L, Siervo M, Stephan BC. Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(2). pii: e006443.
17. Ford E, Greenslade N, Paudyal P, Bremner S, Smith HE, Banerjee S, Sadhwani S, Rooney P, Oliver S, Cassell J. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194735.
18. Lin WC, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Shen CC. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017; 32(5): 556–63.
19. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306(11): 1241–9.
20. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Campbell NR, Eliasziw M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med*. 2009; 71(3): 273–9.
21. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. *CADASIL*. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7): 643–53.
22. Wong A, Lau AY, Yang J, Wang Z, Liu W, Lam BY, Au L, Shi L, Wang D, Chu WC, Xiong YY, Lo ES, Law LS, Leung TW, Lam LC, Chan AY, Soo YO, Leung EY, Wong LK, Mok VC. Neuropsychiatric Symptom Clusters in Stroke and Transient Ischemic Attack by Cognitive Status and Stroke Subtype: Frequency and Relationships with Vascular Lesions, Brain Atrophy and Amyloid. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162846.
23. Gorelick PB, Farrow MU. Cerebral Microbleeds, Cognition, and Therapeutic Implications. *JAMA Neurol*. 2016; 73(8): 908–10.
24. Hejl A, Hoegh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4): 390–4.
25. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16(4): 203–12.
26. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003; 2(2): 89–98.
27. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. *Lancet*. 2001; 357(9251): 169–75.
28. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, Liu W, Kuijff H, Chu WW, Abrigo JM, Lee RK, Leung TW, Lau AY, Biessels GJ, Mok V, Wong A. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 27(16): 1728162.
29. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2017 Dec 19. pii: S0028-3908(17)30627–5.
30. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA. The Relationship of Cerebral Vessel Pathology to Brain Microinfarcts. *Brain Pathol*. 2017; 27(1): 77–85.
31. Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, Kalaria RN. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *J Neurochem*. 2018; 144(5): 617–33.
32. Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(8): 635–51.
33. Erten-Lyons D, Woltjer R, Kaye J, Mattek N, Dodge HH, Green S, et al. Neuropathologic basis of white matter hyperintensity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013; 81(11): 977–83.
34. Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Van Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J Alzheimer's Dis*. 2016; 53(1): 135–42.
35. Kim JH, Go SM, Seo SM, Kim SH, Chin J, Moon SY, et al. Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015; 40(3–4): 210–21.
36. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9): 782–92.
37. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, Ikram MA. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015; 13: 132.
38. Satizabal C, Beiser AS, Seshadi S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 93–4.
39. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoeveraar-Bloom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10046): 797–805.
40. Stefanova E, Pavlović A, Semic M, Janjić V, Petrović M, Milošević V, Rakić D, Jović J, Djordjević S, Miličević Kalasić A, Boričić K. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Alchajmerova bolest. Izdavač: Republika Srbija Ministarstvo zdravlja. Beograd, 2013.
41. Friedland RP, Nandi S. A modest proposal for a longitudinal study of dementia prevention (with apologies to Jonathan Swift, 1729). *J Alzheimer's Dis*. 2013; 33(2): 313–5.

## GRANIČNA OBLAST

*Funkcionalni neurološki poremećaji iz ugla psihijatra: „Istorija hysterije je istorija patnje“*

**Autor:** Danilo Pešić

*Institut za mentalno zdravlje, Beograd*

„Gde su nestale sve one divne žene, one Ane O, Eme fon N?“

Žak Lakan, 1977

### Nozološka konfuzija – insistirati na razlici ili na sličnosti?

Termin „histerija“ ili „histerična neuroza“ ne postoji u zvaničnoj psihijatrijskoj nozologiji od 1980. godine, kada je uvedena čuvena DSM-III klasifikacija, poznata po strogoj operacionalizaciji dijagnostičkih kriterijuma. Ovaj termin praktično obuhvata funkcionalne poremećaje (one bez organskog supstrata), poremećaje svih sistema organa i u njega bismo iz savremene dijagnostičke klasifikacije uključili konverzivni poremećaj (F44), somatizacioni poremećaj (F45, pored neurološkog uključuju i druge funkcionalne poremećaje; Brikeova histerija), disocijativne poremećaje (F44), čak i poremećaje ishrane (F50) i neke seksualne disfunkcije (F52). Kliničari ni danas ne žele da se odreknu ovog termina koji ukazuje na povezanost između navedenih poremećaja, bez obzira na modne trendove u dijagnostičkoj klasifikaciji [1]. Iako se vidi da je termin „histerija“ širi od termina konverzivni poremećaj (možda bi ga najobuhvatnije zamenio termin somatizacioni poremećaj), korišćenje kao sinonima je donekle razumljivo jer je konverzivni poremećaj najbogatiji naslednik histeričnog korpusa, pošto su „pseudoneurološka“ ispoljavanja najčešće opisivana, najdramatičnija, a verovatno i najzanimljivija. Najšire gledano, reč „histerično“ podrazumeva sve ono što ne može da se adekvatno verbalizuje i komunicira, već se iskazuje primarno preko tela (telesnog simptoma) i ponašanja, a

sama etimologija reči (materica) već upućuje na telo (na „žensku“ dimenziju i implicitno na seksualnost). U stručnim krugovima se za teatralno ponašanje češće koristi reč „histrionično“ (histrion – glumac) u čijoj osnovi stoje histrionične crte ličnosti i kao ekstrem histrionični poremećaj ličnosti.

Za neurologe je važno da je termin zamenjen terminom „konverzivni poremećaj“, a od 2013. godine i uvođenja DSM-5 klasifikacije zvanično se koristi naziv „Konverzivni poremećaj (poremećaj sa funkcionalnim neurološkim simptomima)“, koji se nalazi u grupi „Poremećaji sa somatskim simptomima i srodni poremećaji“. Potrebno je naglasiti da su u ICD-10 klasifikaciji disocijativni i konverzivni poremećaji svrstani u istu grupu (F44) i nazivi se koriste naizmenično („konverzivni (disocijativni) poremećaj motorike“). U DSM klasifikaciji situacija je drugačija: konverzivni poremećaji su svrstani u grupu sa somatizacionim poremećajem jer se odnose na telesne simptome, a disocijativni poremećaji stoje samostalno jer se odnose na „psihološke“ simptome vezane za pamćenje i identitet (disocijativna amnezija, fuga, stupor i disocijativni poremećaj identiteta) [2]. Iako je didaktički jasnije razdvojiti poremećaje kod kojih se problem integracije manifestuje kroz motorno-senzorne poremećaje (pseudoneurološki tj. konverzivni) od poremećaja koji se manifestuje u psihičkim funkcijama (disocijativni), ostaje pitanje da li u osnovi ove dve grupe stoji isti (disocijacija) ili različiti etiopatogenetski mehanizam (konverzija versus disocijacija) i koja je klasifikacija bolja, tj. koja je više bazirana na etiologiji [3]. Zarad konceptualne jasnoće i diferencijacije, potrebno je spomenuti i psihosomatske poremećaje (sada se koristi naziv psihofiziološki poremećaji) koji se kategorizuju u samostalnu vrstu poremećaja i, moramo priznati, gube poziciju i značaj koji su imali u prethodnim klasifikacijama (klasifikuju se u grupu „Psihološki ili bihevioralni činiooci udruženi sa poremećajima ili bolestima klasifikovanim na drugom mestu“). Oni se pojavljuju u organima inervisanim od strane autonomnog nervnog sistema (vegetativna neuroza) i nastaju uz sadejstvo i

posledicu hroničnog stresa na neuroendokrinoinmunološki sistem. Još je Franc Aleksander, osnivač Čikaške psihosomatske škole, opisao sedam psihosomatskih oboljenja i govorio da je psihosomatski simptom „glup“ i da nema simbolično značenje, ne razrešava unutrašnji konflikt i predstavlja prirodni fiziološki sadržaj emocije, te ga to razlikuje od konverzivnog simptoma (npr. hipertenzija i hipertireoza nemaju specifično značenje, za razliku od npr. funkcionalne afonije, koja nekad može predstavljati simbolički strah da se kaže nešto neprihvatljivo za sistem vrednosti pacijenta) [4].

U ovom radu će se ciljano koristiti termin „histerija“, jer omogućava razumevanje zajedničkih psiholoških aspekata, a pošto su u prvom planu „pseudoneurološka“ ispoljavanja (a među njima najviše poremećaji pokreta), naizmenično koristim i termin „konverzivni poremećaj“.

### Zbrka u mehanizmima nastajanja simptomatologije – specifični ili zajednički?

I u konverzivnom (i disocijativnom) i somatizacionom i psihosomatskom poremećaju postoji izražavanje emocionalnog stanja telesnim simptomom. Da bismo napravili razliku između mehanizama nastanka, uproščeno možemo reći da je konverzija kao mehanizam na najvišem nivou, i u pozadini ima potisnut i konvertovan psihički konflikt u motorno-senzornu sferu i simboličko značenje. Somatizacija je na nižem nivou, i povezana je sa stresom svakodnevnog življenja (Frojd je nazivao „aktuelna neuroza“, koja nastaje zbog nakupljanja nezadovoljenog libida i nema simboličko značenje), a psihosomatski mehanizam je na najnižem nivou, i povezan je sa strukturom ličnosti i manifestuje se sirovim ekscitacijama koje apsolutno nemaju nikakvu psihičku reprezentaciju i vezan je isključivo za autonomni nervni sistem [5,8]. Ipak, veštački je napraviti apsolutnu granicu između konverzije, somatizacije i nastanka psihosomatskih poremećaja, jer su kod svih pacijenata opisani i različiti zajednički fenomeni: „aleksitimični obrazac“ (*a-lexy-thymia* tj. bez reči za osećanja) [6], „operantno mišljenje“ (karakterističan stil

mišljenja koji je logičan ali lišen imaginacije, zbog kojeg njihova osećanja ne mogu da budu procesuirana, pa se nesvesni sadržaji direktno izražavaju kroz somatski kanal) [7] „teškoće u mentalizaciji“.

„Mentalizacija“ je termin koji su prvi upotrebili francuski autori, ali postaje popularan razvojem terapije bazirane na mentalizaciji (MBT), primarno za granični poremećaj ličnosti. Mentalizacija je koncept koji bi mogao da objedini gorenavedene pojmove, a moglo bi se reći da je dobra mentalizacija suprotnost aleksitimiji [8]. „Mentalizovati“ znači biti u kontaktu (delom svesno, delom predsvesno) sa sadržajem koji se događa u našem umu, ali i u umu drugoga – videti sebe spolja i druge iznutra. Bliska je konceptu teorije uma, ali toj teoriji dodaje afektivnu komponentu. Neophodan uslov da dete nauči da mentalno predstavi afekte jeste sigurna afektivna vezanost (siguran attachment) i roditelj koji ume da mentalizuje. Težina svih gorenavedenih poremećaja korelira sa stepenom oštećenja mentalizacije [9]. Terapija bazirana na mentalizaciji, u individualnom ili grupnom setingu, jedna je od terapija izbora za ovu grupu poremećaja.

„Disocijacija“ kao mehanizam odbrane (kandidat da ujedini sve ostale mehanizme u nastanku histerije) predstavlja slom integrisanog psihološkog funkcionisanja. Disocijacija štiti psihički aparat od reaktiviranja trauma, a disocijacija je alternativa kada su borba ili bekstvo nemogući. Dete mora da razvije „amneziju“ na zlostavljanje/zapostavljanje člana porodice ili osobe kojoj veruje i od koje zavisi. Amnezija štiti detetovu biološki primarniju razvojnu potrebu za afektivnim vezivanjem (jer ne može da živi samostalno), te omogućava da se sačuva bilo kakav emocionalni i kognitivni razvoj. Holandski psihotraumatolog Ono van der Hart stavlja disocijaciju na centralno mesto u nastajanju histerije i smatra da se u osnovi svih funkcionalnih poremećaja nalazi disocijacija. On razlikuje dve vrste disocijacije: somatoformnu i psihoformnu. Somatoformna disocijacija nastaje usled kumulativne traumatizacije koja je vezana za nedovoljno dobro psihološko

okruženje (*holding*), tj. izostajanje podrške, empatije i brige, a neprorađen emocionalni naboj se u ovom slučaju manifestuje telesnom simptomatologijom. Psihoformna disocijacija nastaje češće kao reakcija na snažne traumatske situacije i manifestuje se smetnjama vezanim za psihološku sferu (amnezija, fuga) [10].

### Funkcija simptoma - dobit ili gubitak?

Histerični simptom ima veoma moćnu socijalnu funkciju, on otklanja zlokobni prizvuk ludila, a neurološki bolesnik se ipak lakše prihvata od strane društva od psihijatrijskog. Status neurološkog bolesnika izbjavlja iz psihološki delikatne situacije, a sopstveni neuspeh u nečemu može biti opravdan objektivnom bolešću. Ovo se lepo može razumeti u kontekstu konverzivnih simptoma u ratu: strah od pogibije i želja za bežanjem sa fronta stoje nasuprot osećanju lojalnosti i pripadnosti drugim vojnicima. Konverzivni simptom tada nastaje kao kompromis (niti je poginuo, niti je pobeo, bolestan je), jer je i za osobu i za grupu prihvatljiv izlaz iz nepodnošljive situacije. Najčešće je opisivano konvertovanje osećanja koja imaju vezu sa seksualnošću, ali se naglašava i važnost agresivnosti, jer konverzivni simptom može predstavljati jedini način da se izraze ljutnja, bes, mržnja, osećaj krivice ili zavisnost (svako ko radi sa ovom grupom pacijenata često oseća ova osećanja). Određena osećanja je jednostavno teško iskazati (isuviše su bolna, moralni razlozi), i jedino što preostaje je konverzija u telesni simptom. Simptom jeste kompromis, jer se osećanja donekle ipak ispoljavaju, a sami simptomi imaju svrhu komunikacije. Konverzivni simptom omogućava pacijentu da smanji strah i napetost, komunicira donekle, ali i mogućnost da kazni sebe zbog neprihvatljivih osećanja. Zadovoljavanje potrebe za zaštitom, sigurnošću, prihvatanjem, pažnjom i negom pokazuje da ovi pacijenti često imaju istoriju ozbiljnog lišavanja u ranom detinjstvu i poremećen odnos sa primarnim objektima [5].

Možda zajednički imenitelj svih ovih stanja može biti pronađen u konceptu somatotimije Alana Studmajera, koji nastaje modifikacijom koncepta aleksitimije. Osnovna pretpostav-

ka koncepta aleksitimije koju su osamdesetih godina postavili američki psihijatri Sifenos i Nimaja je da sve emocije treba da se izraze verbalno, psihološkim metaforama zapada, te se individue i kulture bez ovako razvijenog vokabulara doživljavaju insuficijentno. Međutim, govor tela i somatizacija u funkciji komunikacije psihološkog konflikta i njihova rasprostranjenost u različitim kulturama ne moraju nužno da znače nešto patološko. Somatotimija je neutralni pojam u izražavanju emocionalne patnje putem telesnog jezika. Kada somatizujući pacijent iznese svoje telesne senzacije svojoj okolini i lekarima ceo proces ipak predstavlja specifičnu formu komunikacije i traženja pomoći [11]. Setimo se kada je Petriji Dragoslava Mihajlovića „počela da se suši ruka na zdravo“ i da je boli, sem kada radi nešto za Misu, a mudri doktor iz rudarskog okna dr Ćorović je nakon pregleda pitao da nije „nešto grešno uradila sa rukom“. Nakon prisećanja da je dodirнула bivšeg supruga (i prevarila ga) dok je bila udata za Misu, i par terapijskih zadataka (da zasadi jablanove i sredi bolničku baštu), simptom se povukao.

### Etiopatogeneza, počeci – organogeneza (Žane) ili psihogeneza (Frojd)?

Termin „konverzija“ potiče od Frojda i podrazumeva pretvaranje tj. preobražaj psihološkog konflikta u motorne ili senzitivne simptome, bilo da se radi o ispadima ili pozitivnim simptomima. Zbog ove konverzije (transformacije) „psihološkog“ u „neurološko“, koja se dešava na granici uma i mozga (*mind/brain*), poremećaji privlače pažnju i neurologa i psihijata. Iako su teorije o nastanku konverzivnih poremećaja brojne i proliferišu posebno sa razvojem neslućenih mogućnosti neuroimidžinga, u suštini se mogu svesti na dve grupe teorija: na teorije organogeneze i teorije psihogeneze. Konverzivni poremećaj je čuveno bojno polje između pristalica psiholoških i bioloških tumačenja, a srž problema leži u zagonetki na koji način mentalno stanje može da dovede do dugotrajnih motornih i senzornih posledica kod osobe koja pri tom tvrdi da za to nije odgovorna [12].

Teorije organogeneze podvlače integrativnu

„slabost“ centralnog nervnog sistema, hereditarnu ili traumom izazvanu, te nemogućnost da se psihološki konflikt adekvatno obradi i integriše u sadržaje svesnosti. Teorije psihogeneze naglašavaju suprotno, da se ne radi o slabosti integracije, već o aktivnim mehanizmima kroz koje psihički aparat pokušava da se bori sa konfliktom. Prve konkurentne teorije organogeneze i psihogeneze bile su teorija Pjera Žanea i teorija Sigmunda Frojda. Utemeljivači obe struje se slažu u tome da su histerični simptomi samo spoljna manifestacija nesvesnih tj. od svesti odvojenih, traumatskih sećanja za koje postoji amnezija, te nema normalne integracije između najmanje četiri elementa: svesnosti neposrednih događaja, svesnosti prošlih događaja, svesnosti identiteta i svesnosti kontrole pokreta. Po Žaneu, disocijacija je rezultat nedostatka i slabosti psihološke energije (vezujuće snage ega, sintetske funkcije svesti) koja omogućava da se psihičke funkcije povežu u organizovanu celinu pod kontrolom ega, a kod ovih pacijenata vezujuća snaga ega je oslabljena bilo konstitucionalno, bilo zbog iscrpljujućih traumatskih iskustava [13]. Frojdovo objašnjenje je dijametralno različito, ego nije ni slab ni pasivan, već aktivno i snažno pokreće mehanizme odbrane i štiti se od bolnih traumatskih iskustava potiskujući sećanja i emocije iz svesnog dela psihe. Poštujući princip konstantnosti u psihičkom aparatu, mehanizmom konverzije ovaj bolni emocionalni naboj biva preobražen u somatske simptome. Frojdova teorija potiskivanja i konverzije u decenijama koje slede potpuno potiskuje Žaneovu teoriju disocijacije, što ima svoje prednosti i mane, ali se Žaneova teorija ponovo vraća na scenu osamdesetih godina dvadesetog veka, zajedno sa povećanim interesovanjem za seksualno zlostavljanje, posttraumatski stresni poremećaj i *borderline* patologiju, kao i njihovu vezu sa disocijacijom. Ciklično smenjivanje interesovanja se nastavlja, (npr. neuropsihoanalitički pokret ponovo vraća fokus na potiskivanje i konverziju, ali sada uz uključivanje neurološkog supstrata), postoje brojne integrativne teorije, ali se uvek konceptualno možemo vratiti na prve konkurentne teorije organogeneze i psihogeneze.

## PSIHOGENEZA

### Psihodinamske teorije: „Histerični pate od reminiscencija“ (afekat-trauma model, prva prava psihološka teorija histerije)

Osamdesetih godina XIX veka Martin Šarko („otac“ neurologije) se posvetio sistematskom izučavanju „velike neuroze“ (histerija izazvana životno ugrožavajućom traumom) i uspevao da hipnotičkom sugestijom ukloni paralizu ekstremiteta nastalu kao posledica te po život opasne traume, ali takođe sugestijom je uspevao i da izazove paralize. Pošto je studijski boravio u bolnici „Salpetrijer“, Frojd je nastavio da radi sa svojim pacijentkinjama koje su bolovale od „običnih“ histerija, nastalih zbog trauma koje nisu opasne po život. Detaljnom analizom Frojd dolazi do zaključka da između traumatskih i „netraumatskih“ histerija postoji potpuna analogija, i da razlog i jednih i drugih leži u psihičkoj sferi, u afektu straha koji sam deluje kao psihička trauma. Ispitujući poreklo svakog pojedinačnog simptoma dok je pacijent bio u stanju hipnoze, dosledno je pokazao da se iza svakog histeričnog simptoma krije sećanje na emocionalno nabijeno iskustvo, pri čemu i zabranjena želja može da deluje kao traumatsko iskustvo. U normalnim okolnostima, kada je neko iskustvo praćeno intenzivnim afektom, afektivni naboj biva rasterećen motornim ili verbalnim reagovanjem, a sećanje na događaj se povezuje sa drugim svesnim psihičkim sadržajima i postepeno bleđi. Kod histerije, afekat prouzrokovan traumatskim iskustvom usled nemogućnosti rasterećenja ostaje uklješten, a za njega vezano sećanje biva odsečeno od asocijativnih veza sa ostatkom svesti, te ne podleže normalnom zaboravljanju. Ukupna količina ekscitacija raste u CNS, te dolazi do rasterećenja konverzijom u telesni simptom. Sećanje na traumatsko iskustvo koje je prividno zaboravljeno ostaje prisutno u svesti u vidu simptoma koji su „prerušena sećanja na traumatsko iskustvo“ [14,15]. U svojoj prvoj knjizi, „Studije o histeriji“, Frojd govori o svojim čuvenih pet pacijentkinja, od kojih je najpoznatija Ana O, čiji je identitet Berta Papenhajm, koju je lečio prvo Brojer, pa Frojd (delikatnost ovog slučaja i terapijskog odnosa je opisana u Jalo-



movoj knjizi „Kada je Niče plakao“). Značaj tretmana ogleđao se u tome što je prvo korišćena hipnoza, a kasnije sugestija, dok simptomi jesu iščezavali, ali su se i vraćali posle nekog vremena. Ana O. je zamolila Brojera da je pusti da jednostavno priča i da je ne prekida, metod koji je sama nazvala „čišćenje dimnjaka“ (*chimney sweeping*) ili „lečenje razgovorom“ (*talking cure*), te je tako otkrivena tehnika slobodnih asocijacija, koja je i dalje stožer psihoanalitičke tehnike u XXI veku. Poenta je u tome da su hipnoza i sugestija samo privremeno sklanjale odbrane i potiskivanje, dovodile do prisećanja traumatskoj sadržaja, ali suština lečenja i nije bila u tome da se dopre do samog sadržaja trauma, već u tome da se uklješteni afekat dovede u svest i proradi. Ovo je važna istorijska činjenica, posebno imajući u vidu ponovo interesovanje za hipnoterapiju u lečenju konverzivnih stanja, s obzirom da nešto što se predstavlja kao novina jeste u stvari nešto od čega se počinjalo. Takođe, treba imati u vidu da je lečenje fizikalnom terapijom takođe obilato korišćeno (masaže, kupke, faradizacija), paralelno sa hipnozom i sugestijom, ali da je davalo samo ograničene rezultate, što je isto činjenica koju treba imati u vidu, uzevši u obzir ponovo oživljavanje ovih metoda lečenja u savremenim terapijskim protokolima za funkcionalne poremećaje. Terapijske implikacije afekat-trauma modela su jasne i predstavljaju obrnutu sekvencu etiopatogenetskog modela. Sekvenca trauma-potiskivanje-konverzija u telesni simptom se mora obrnuti u sekvencu lečenje razgovorom-vraćanje sećanja na traumatsko iskustvo (povratak potisnutog)-ponavljana prorada i proživljavanje osećanja (abreagovanje i katarza), a samim tim i iščezavanje simptoma. Na primer, uporno povraćanje Ane O. i odbijanje hrane povezano je sa sećanjem na scenu gde pas njene guvernante pije iz njene čaše. Međutim, ono što je otkriveno nije zaboravljeno gađenje, već Anin ogroman potisnut bes prema guvernanti, koji kao gospođica iz buržoaskog bečkog društva nije mogla da verbalizuje. Iako se često, verovatno i sa razlogom, pežorativno govori kako su psihološka objašnjenja konverzije veoma simplifikovana (npr. laterokolis se objašnjava okretanjem glave

na suprotnu stranu kada je viđen prizor saobraćajne nesreće), Frojdove temeljne analize i pozitivni ishodi su daleko od simplifikacije [16]. Frojd govori o dve vrste veza koje postoje između simptoma i traumatske situacije. Direktno nesimboličke veze su jednostavne. Mladić prisustvuje ekstenziji ankilotičnog zgloba svoga brata, a nakon godinu dana počinje da pati od bola u skočnom zglobu. Druge simboličke veze između trauma i simptoma su složenije i imaju simboličko značenje, a nastaju mehanizmima koje koristi rad sna (premeštanje, kondenzacija, pretvaranje u suprotno). Trigeminalna neuralgija gospođe Cecilije M. se povukla kad je ona proradila da je suprug mučno ponižava u društvu, i kada je prizvala u svest njegove uvrede koje je doživljavala „kao da joj je opaljen šamar“ [14,15].

#### **Dalji razvoj psihodinamskih teorija – seksualna trauma ili seksualna fantazija?**

Zanimljivo je da savremena neurološka literatura, kada razmatra dinamske doprinose razumevanju konverzije, staje na afekat-trauma modelu sa početka XIX veka. Seksualna frustracija, kao etiološki faktor, nije bio nepoznat u medicinskim krugovima, ali Frojd problem seksualnosti premešta sa tela na um. Teorija traume je proširena teorijom seksualne traume tj. seksualnog zavođenja (prerano uvođenje seksualnosti u život deteta (pre osme godine) od strane odraslog) a njoj se kasnije suprotstavlja teorija infantilne seksualnosti (simptomi nisu posledica trauma, već potisnute seksualne fantazije koja prirodno postoji kod male dece). Frojd je zaključio da je preterano da je toliki broj Bečlija zaista seksualno zlostavljan, te je postulirao da se ne radi o realnim već fantaziranim iskustvima, te teoriju zavođenja zamenio teorijom infantilne seksualnosti. Zanimljivo je pratiti aktuelnost suprotstavljenosti dve Frojdove teorije i danas, jer je dekadama kasnije, razvojem interesovanja za PTSP i disocijativne poremećaje, Frojd kritikovan zbog zanemarivanja mogućnosti realnog seksualnog zlostavljanja, što ponovo vraća teoriju trauma i zlostavljanja na scenu. Sa druge strane, epidemija fenomena lažnih sećanja (*recovered memories syndrome*) pod-

seća na opasnost preterivanja u tom smeru, te na scenu dovodi ponovo teoriju infantilne seksualnosti. Razumevanje oscilacije klatna od samog početka važno je ne samo za kliničku, već i sudsko-psihijatrijsku praksu.

Većina specijalizirana nauči da histerija predstavlja fiksaciju na falusnu fazu, da je dominantan mehanizam odbrane potiskivanje i da predstavlja nerazrešen edipalni konflikt (za razliku od npr. opsesivnog poremećaja, koji je niže organizovan, predstavlja fiksaciju na analnu fazu, dominira reaktivna formacija i izolacija afekta). Međutim, stvar je daleko kompleksnija. Savremena teorija prerane triangulacije daje obuhvatan dinamski model histerije i uključuje činjenicu da postoji problem i na dijadnom nivou, tj. problem separacije od majke, ali i na trijadnom (edipalnom) nivou, koji uključuje i odnos sa ocem. Sazrevanje infantilne seksualnosti i doživljaja tela je razvojno zaustavljen, te nema optimalnog razvoja zrele seksualnosti u kojoj su sjedinjeni psihološka intimnost i seksualna strast. Na dijadnom nivou se evidentira sa jedne strane intenzivna i simbiotska, a sa druge strane distancirana majčina ljubav, posebno u aspektima koji se tiču seksualnosti deteta, te dete ima problem sa uživanjem u sopstvenoj seksualnosti i samim psihološkim doživljajem sopstvenog tela. Na primeru razvojnog problema kod devojčice, ona se zbog problema sa majkom prerano okreće ka ocu, ali ključno je da otac na to okretanje reaguje neadekvatnom seksualizacijom (ne mora biti manifestna), te se devojčica, iako može i da prihvati igru na površini (otvorena ili prikrivena seksualizacija kao stil ponašanja ili razvoj telesnog simptoma), od straha povlači iz realnog odnosa u fantazije i odbrambenu idealizaciju oca. Poznato je da sebe intimno doživljava primarno kao očevu ćerku (ne kao suprugu, majčinu ćerku ili sestru), seksualno je prividno slobodna, ali suštinski postoji inhibicija seksualnosti. Iako i brzo oscilovanje između multiplih nesvesnih identifikacija (i između objekata želje i objekta identifikacije), zbog straha u svakoj od ovih pozicija, je potencijalan konceptualni alat kroz koji možemo da razumemo kameleonsku prirodu poremećaja,

protivrečna ponašanja (histerik u isto vreme i šarmira i iritira), ali i mehanizam lakog širenja „epidemija“ histeričnog ponašanja [17]. Kulturni je primer kada devojka dobije ljubavno pismo u internatu i kolabira, nakon čega nastupa epidemija padanja u nesvest (i druge devojke takođe nesvesno žele da dobiju ljubavno pismo) ili kada dečak padne na treningu i ne može da se pomeri satima iako nema povreda, ali je važna činjenica da je poznati sportista pao pre nekoliko dana i ozbiljno se povredio.

#### **Socijalne teorije i teorije učenja**

Interpersonalne i socijalne komponente mogu biti značajne u nastajanju konverzije, a one će se češće javljati u društvima gde je nepoželjno direktno ispoljavanje emocija. Ponašanje roditelja u odnosu na telesno obolelo dete (posebno interesovanje i pažnja koja se poklanja telesnim simptomima) može doprineti pojavi ove grupe poremećaja, jer se u nekim porodicama određena ponašanja preuzimanja uloge bolesnika prihvataju kao adekvatna (*sick role*), nagrađuju i potkrepljuju. Somatizujuće ponašanje može da se razume kao jedinstvena forma interpersonalnog ponašanja, nastala na bazi nesigurne afektivne vezanosti za roditelje (nesiguran tip atačmenta). Kasnije ovo veoma zahtevno ponašanje traženja pažnje, koje stoji jedino na repertoaru, može izazvati odbacivanje od strane drugih, a samo odbacivanje još više potencira ovo ponašanje, čime se stvara začarani krug. Takođe, moguće je da se osoba identifikuje sa nekom značajnom osobom i „preuzme“ njene simptome, a neke studije pokazuju da su osobe sa konverzivnim i somatizacionim poremećajem češće imale roditelja koji je bolovao od značajne somatske bolesti, te da je moguće nesvesno preuzimanje tog stila ponašanja. Od izuzetne su važnosti i jatrogena potkrepljenja (ponašanje koje se potkrepljuje se i održava). Lekari često, i pored negativnih nalaza, šalju pacijente na dalje pretrage ili ih hospitalizuju, kako zbog objektivne odgovornosti ili sopstvene anksioznosti, ali i jednostavno zbog toga što je lakše poslati zahtevnog pacijenta na dodatno ispitivanje, jer ne postoji dovoljno vremena ni za razuveravanje, a kamoli za traganje za emocionalnim uzrocima prob-

lema. S obzirom na dominantnu paradigmu u medicini, većina sledi dominantnu logiku „telesni simptom logično znači i telesno oštećenje“, a to otvara put za beskonačno traganje za tim oštećenjem [5]. Pogrešno naučeno razmišljanje/ponašanje je moguće kognitivno restrukturisati/razusloviti kognitivno-bihejvioralnom terapijom, a koja pored dokazane efikasnosti dobija i novi specifičan teorijski okvir u kojem postojeća pogrešna uverenja o pokretu utiču na poremećenu percepciju, te na poremećaj pokreta [18].

### Moderne teorije „organogeneze“

Paralelno sa modernim dijagnostičkim kriterijumima koje predlažu neurolozi (već postoji njihova implementacija u DSM-5), u kojima se fokus u dijagnostici pomera na prisustvo pozitivnih znakova<sup>1</sup>, sa dijagnoze *per exclusionem* ili dijagnoze bazirane na prisustvu psihološkog faktora [19], razvijaju se moderne neurobiološke teorije, a jedna od najkompletnijih je teorija Marka Edvardsa, specijaliste za poremećaje pokreta sa Kvin Skvera [20]. U radovima autora iz ove grupe navodi se da je novi talas interesovanja neurologa za ove pacijente uslovljen činjenicom da su oni ostali bez „zakonskog staratelja“ nakon „razvoda“ neurologije i psihijatrije, da su česti u neurološkoj praksi i da se skoro polovina nelečenih pogoršava do fizičke onesposobljenosti. Navodi se pet značajnih promena u shvatanju ove grupe poremećaja, a one obuhvataju: promenu naziva, promenu gledanja na ulogu psiholoških faktora, definisanje patofiziologije, neurovizuelizacione markere i dokaze o efikasnosti specijalizovane fizikalne rehabilitacije [21].

Termin „funkcionalni poremećaj“ je i zvanično prihvaćen u DSM-5 umesto psihogeni, što je podržano nalazima da psihopatologija ne mora da bude prisutna (na skrining testovima nema značajne razlike u skorovima za anksioznost, depresiju, poremećaje ličnosti i psihofornu disocijaciju između organskih i funkcionalnih

poremećaja pokreta), te da se tokom rutinskog intervjua ne detektuje značajan stresni životni događaj, što više i ne spada u neophodan kriterijum za dijagnozu. Ipak, potrebno je naglasiti da postoji razlika u skorovima somatoformne disocijacije (što predstavlja i suštinu psiholoških tumačenja ovog problema!), kao i to da je postojanje psihološkog stresora često teško rutinski detektovati (npr. duple poruke ili emocionalno zapostavljanje). Neurovizuelizacione studije pokazuju tri konzistentna nalaza: hipofunkciju temporoparijetalne spojnice (poređenje aktuelnog i očekivanog senzornog *feedback*-a), abnormalno povezivanje između motornih i limbičkih regiona, a funkcionalna magnetna rezonanca tokom prisećanja značajnih stresnih životnih događaja pokazuje povećanu aktivnost u levom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i smanjenje hipokampalne i parahipokampalne aktivnosti, što je inače tipičan obrazac koji se aktivira tokom potiskivanja.

U rasvetljavanju patofizioloških aspekata analiziraju se tri ključna elementa: poremećaj fokusa pažnje, poremećaj agensnosti i poremećaj prethodno stvorene „mape“ pokreta (*priors and beliefs*). Kod funkcionalnih poremećaja pažnja je usmerena na poremećaj, a distrakcija često otklanja simptom. Agensnost podrazumeva uverenje da imamo voljni uticaj i kontrolu nad pokretom, a kod funkcionalnih poremećaja agensnost je snižena. Nova istraživanja pokazuju da u osnovi agensnosti leži fiziološki fenomen senzorne atenuacije, tj. fiziološko smanjenje pažnje prema senzornim konsekvencama sopstvenog voljnog pokreta (npr. ne možemo sami sebe golicati). Gubitak senzorne atenuacije i usmeravanje pažnje ka telesnim senzacijama (*body-focused attention*) i posledična smanjena agensnost (*loss of agency*) karakteristični su za funkcionalne poremećaje [22], a slični fenomeni se opisuju i kod shizofrenije sa sumanutostima uticaja i kontrole i kortikobazalne degeneracije (*alien limb*). Što se tiče „mapa“ pokreta, one se ne slažu sa osnovnim neuroanatomskim/neurofiziološkim karakteristikama bolesti, ali se uklapaju sa pogrešnim uverenjima o funkciji

mozga. Na primer, kada se bolesniku fiksira ruka na kojoj je prisutan funkcionalni tremor, tremor se prenosi na druge delove tela. Dakle, ovakav način širenja je u suprotnosti sa poznatim obrascem fenotipskog ispoljavanja kod „organskog“ tremora, ali je u saglasnosti sa prethodno kreiranom „mapom“. Potvrđena je efikasnost specijalizovane fizikalne terapije (edukacija, diskusija o trigerima, reedukacija pokreta uz pomoć video snimaka i ogledala) i na fizičko i na socijalno funkcionisanje, uz naglašavanje da je socijalno prihvatljivije biti bolje od fizikalne terapije nego od psihoterapije. Na kraju, Edwards smatra da je neurolog taj koji treba da preuzme odgovornost za pacijente sa funkcionalnim poremećajima, jer se nalazi na mestu sa kojeg može da koordiniše dugotrajnu brigu o pacijentu i po potrebi da uključi profesionalca iz oblasti mentalnog zdravlja [21].

### Histerični spektar: Od biologije do kulture

Iako deluje preširoko i neprecizno, histerija je sveobuhvatan koncept jer zahvata intrapsihičko, interpersonalno i socijalno. Iz ugla psihijatrije, rehabilitacija termina omogućava razumevanje čitavog spektra poremećaja. Sve psihijatrijske poremećaje možemo uslovno da razumemo na dve dimenzije: prva je nivo funkcionisanja (neurotski, granični ili psihotični), a druga specifičan tip adaptacije (npr. opsesivni tip adaptacije, može se rasporediti na neki od tri nivoa funkcionisanja kada razlikujemo opsesivnu neurozu, opsesivni poremećaj ličnosti i na kraju psihozu sa opsesivnim elementima). Iz te perspektive „histerično rešenje“ (histerični tip adaptacije) se može manifestovati na tri nivoa, te govorimo o konverzivnom poremećaju (neurotskoj histeriji), histrioničnom poremećaju ličnosti (granični nivo funkcionisanja, viši i niži), te histeričnoj psihozi (psihotično funkcionisanje). Razumevanje postojanja funkcionisanja i na psihotičnom delu spektra je važno za razumevanje teških kliničkih slika psihofornne i somatoformne disocijacije. Izražena psihoforna disocijacija objašnjava slike disocijativnog poremećaja identiteta i „histerične psihoze“, gde postoje poremećaji percepcije i mišljenja. Izražena somatoformna disocijacija može da objasni teške kliničke slike fiksnih

distonija, koje se neretko završavaju amputacijom, i fenomene kao što su apotemnofilija i ksenomelija (doživljaj dela tela kao stranog i želja da se deo tela amputira).

Sam tretman histerične neuroze ima svoju socijalnu dimenziju još od Šarkoovih kompresora za pritisak na ovarijume, i menja se zavisno od dominantne percepcije poremećaja u medicinskim krugovima i kulturi. Kompleksnost pitanja kao što su zakonsko „starateljstvo“ nad ovim pacijentima nakon „razvoda“ neurologije i psihijatrije, ko može (i hoće!) da ponudi bolju brigu i da li jednostavno treba poštovati želju pacijenta po pitanju gde on želi da se leči, u najmanju ruku liče na pitanja o dodeli starateljstva i raspodeli brige o deci tokom komplikovanog razvoda braka, koji zahteva veštačenje i deteta i roditeljske podobnosti. Ono što je nepromenljivo i što je početak svakog tretmana jeste činjenica da takvom pacijentu jedino somatotimični jezik stoji na raspolaganju i da je to jedina, ma koliko za lekara mučna, forma komunikacije koja je moguća, te prihvatanje toga smanjuje tenziju i lekovito je po sebi. Uz prvi uslov, optimalna dijagnostička briga i brzo hemijsko i psihološko umirenje (sugestija) su dovoljni u urgentnim jedinicama. Farmakoterapija za konverzivne poremećaje još ne postoji. U dispanzerskim uslovima potrebno je objasniti pacijentu prirodu funkcionalnog poremećaja, lečiti komorbidni poremećaj, a kao mogućnosti stoje aplikacija botulinjskog toksina, propisivanje fizikalne terapije i strukturisana fizička aktivnost. Ukoliko pacijent nakon motivacije prihvata psihološku podršku, u našim uslovima je moguće dobiti psihoterapijski tretman u uslovima dnevnih bolnica. Pored interpersonalnog fokusa na socioterapijskim grupama (razumevanje interpersonalnih posledica sopstvenog ponašanja), većina programa u okviru dnevnih bolnica edukuje pacijente o metodama relaksacije (autogeni trening), veštinama komunikacije (asertivni trening) i uključuje rad sa porodicom. U nekim institucijama moguće je dobiti i specijalizovane psihoterapijske tretmane različitih orijentacija, a dokazi iz istraživanja ne izdvajaju posebnu efikasnost nekog tretmana [23]. Jedan od vodećih britanskih psihoanalitičara, Kristo-

<sup>1</sup> Huverov znak, lažni Babinski, slabost plantarne fleksije kod osobe koja može hodati na prstima, distrakcija, tremor zahvaćene ruke oponaša od ispitivača zadati ritam pokreta zdrave ruke.

fer Bolas, na početku novog milenijuma (sto godina posle objavljivanja „Studija o histeriji“) objavljuje svoje delo „Histerija“, zasnovano na materijalu iz bogate privatne prakse (iz koje ovi pacijenti očigledno nisu nestali), zalaže se za očuvanje termina i kroz studije slučaja pokazuje efikasnost dinamskog tretmana [24].

Luiz Buržo – „Luk histerije“ Kristofer Bolas – „Histerija“



Ne smemo zanemariti ni najširi društveno-politički nivo, gde se histerični fenomeni mogu pratiti još od epidemija plesa svetog Vida (tarantela), koje su bile česte u Evropi sve do XVII veka, posebno u stresnim društvenim periodima, preko indukovanih ludila kod histeričnih adolescentkinja iz Salema, sve do sadašnjeg pandemijskog širenja osećaja ugroženosti kada „Fejsbuk počinje da gori“. Od feminističkog i nadrealističkog slavljenja i demedikalizacije histerije (dijagnoza je izmišljotina muških doktora) i proklamovanja da je govor tela (*body language*) legitimni oblik ženskog protesta protiv patrijarhalne diktature, stiglo se i do sagledavanja autodestruktivnih aspekata protesta, te i nove medikalizacije [25]. Elejn Šouvalter, američka feministkinja i kulturolog, smatra da histerija preživljava, menja oblik kroz epohe i klinički i društveno, i da je još zaraznija. Ona smatra da se sada klinički češće manifestuje kroz poremećaje ishrane i sindrom hroničnog zamora (za razliku od ranijih pseudoneuroloških slika), a da su epidemije koje su uključivale telo, npr. ples i padanje u nesvest, zamenjene modernijim pandemijama (npr. pandemija otmica i potrage za vanzemaljcima). Navodi da je histerija danas virtuelnija, i da joj pogoduje brzo širenje internetom,

tv-serijama i *talk-show* emisijama [26]. Potrebno je naglasiti da iako histerija menja svoju kliničku i društvenu prezentaciju, ne menja psihodinamiku.

Ako se ponovo vratimo na kliniku, ostaje pitanje da li se histerija sakrila na neurologiju, jer uživa u sve raskošnijim mogućnostima neurološke dijagnostike, prateći trend biomedicinskog modela. Zanemarivanje psihološkog, a uporno traganje za isključivo fizičkim objašnjenjem simptoma je ključna karakteristika ovih pacijenata, a imajući u vidu dokumentovanu kontagioznost histerije, potreban je oprez, jer i lekari koji rade sa ovakvim pacijentima mogu lako da podlegnu ovoj zarazi.

## Reference

1. North C. *The Classification of Hysteria and Related Disorders: Historical and Phenomenological Considerations*. Behav Sci. 2015; 5(4): 496–517.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
3. First MB. Harmonisation of ICD-11 and DSM-V: Opportunities and challenges. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(5): 382–90.
4. Alexander F. *Fundamental Concepts of Psychosomatic Research: Psychogenesis, Conversion, Specificity*. Psychosom Med. 1943; 5: 205–10.
5. Starčević V. Konverzivni poremećaj. U: Erić Lj, urednik. *Psihodinamička psihijatrija, Tom 5, Somatoforni, disocijativni i poremećaji raspoloženja*. Službeni glasnik, Beograd, 2011; 42–61.
6. Sifneos PE. *Alexithymia: Past and present*. Am J Psychiatry. 1996; 153: 137–42.
7. Marty P, De M'Uzan M. "Operantno mišljenje". U: Diatkin Ž, Jović V. *Francuska psihosomatika*. Beograd: IAN, 2007; 9–20.
8. Šikanić N. Somatizacija i teorije somatizacije. U: Erić Lj, urednik. *Psihodinamička psihijatrija, Tom 5, Somatoforni, disocijativni i poremećaji raspoloženja*. Službeni glasnik, Beograd, 2011; 11–26.
9. Bateman A, Fonagy P. *Mentalization based treatment for borderline personality disorder*. World Journal Psychiatry. 2010; 9(1): 11–5.
10. Nijenhuis E, Van der Hart O. *Defining dissociation in trauma*. J Trauma Dissociation. 2011; 12(4): 469–73.
11. Stoudemire A. *Somatohymia*. Psychosomatics. 1991; 32(4): 365–81.
12. Vuković O. *Disocijativni (konverzivni) poremećaji*. Predavanje za specijalizante psihijatrije. Medicinski fakultet, Beograd, 2013.
13. Van der Hart O, Horst R. *The dissociation theory of Pierre Janet*. J Trauma Stress. 1989; 2(4): 397–412.
14. Jovanović-Dunjić I. *Klasična psihoanalitička teorija Sigmunda Frojda-psihopatoški model*. U: Erić Lj, urednik. *Psihodinamička psihijatrija, Tom 1. Istorija, osnovni principi, teorije*. Službeni glasnik, Beograd, 2008; 79–108.
15. Tütté JC. *The concept of psychical trauma: a bridge in interdisciplinary space*. Int J Psychoanal. 2004 Aug; 85(Pt 4): 897–921.
16. Brojer J, Sigmund F. *Studije o histeriji*. Čigoja, Beograd, 2004.
17. Rupperecht-Schampera U. *The concept of "early triangulation" as a key to a unified model of hysteria*. Int J Psychoanal. 1995; 76(3): 457–73.
18. Edwards MJ, Adams RA, Brown H, Pareés I, Friston KJ. *A Bayesian account of "hysteria"*. Brain. 2012; 135(11): 3495–512.
19. Stone J, La France WC, Brown R, Spiegel D, Levenson JL, Sharpe M. *Conversion disorder: Current problems and potential solutions for DSM-5*. Vol. 71, J Psychosom Res. 2011; 369–76.
20. Edwards MJ, Fotopoulou A, Pareés I. *Neurobiology of functional (psychogenic) movement disorders*. Curr Opin Neurol. 2013; 26: 442–7.
21. Pringsheim T, Edwards M. *Functional movement disorders, Five new things*. Neurol Clin Pract. 2017; 7(2): 141–7.
22. Pareés I, Brown H, Nuruki A, Adams RA, Davare B, Bhatia KP, et al. *Loss of sensory attenuation in patients with functional (psychogenic) movement disorders*. Brain. 2014; 137(11): 2916–21.
23. Goldstein LH, Mellers JDC. *Psychologic treatment of functional neurologic disorders*. In: Mark Hallett M, Stone J, Carson A (ed), *Handbook of Clinical Neurology*. 2016; 46: 571–83.
24. Bolas C. *Hysteria*. Routledge, London&New York, 2000.
25. Marčinko D, Rudan V i suradnici. *Histerija*. Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
26. Showalter E. *Hysteria, Feminism, and Gender*. In: *Hysteria Beyond Freud*. Gilman SL, King H, Porter R, Rousseau GS, and Showalter E. *Hysteria Beyond Freud*. Berkeley: University of California Press, 1993; 286–344.

OGLAS

Mylan



## Istorijat kompanije Mylan

Naš istorijat, naša misija i naše vrednosti svedoče o tome ko smo mi kao kompanija. Počeli smo kao distributer farmaceutskih proizvoda koji je snabdevao kupce iz malih zajednica. Danas smo jedna od vodećih svetskih farmaceutskih kompanija u domenu generičkih lekova i lekova za lečenje specifičnih bolesti, sa proizvodima u približno 145 zemalja sveta. Naša posvećenost obezbeđivanju pristupa lekovima nastavlja da raste i nakon više od 50 godina.

## Jedinstven standard kvaliteta

Naša misija je da omogućimo da sedam milijardi ljudi širom sveta dobije pristup lekovima visokog kvaliteta. Međutim, „pristup“ podrazumeva više od punjenja polica u apotekama. Sve je u pokretanju politike kvaliteta i zalaganju za nju. Politike koja poboljšava pristup lečenju. Politike koja promovise jedinstven globalni standard kvaliteta za sve lekove.

## Stalno napredujemo

Inovacije su osnovni deo kulture kompanije Mylan. Inovacije su razlog zbog kog pronalazimo mogućnosti u svakom izazovu. Zbog njih ćete naići na hiljade naučnika, istraživača i mislilaca kako rade zajedno širom sveta, preko okeana i u različitim vremenskim zonama, na rešavanju kompleksnih izazova i ispunjavanju nezadovoljenih potreba. Da li vas iznenađuje to što jedna kompanija poznata po kvalitetnim generičkim lekovima napreduje zahvaljujući inovacijama? Uzmite u obzir sledeće: godine 1984. bili smo prva kompanija za proizvodnju generičkih lekova koja je dobila patent za novi lek. Danas stvaramo bioekvivalentne verzije lekova pod zaštićenim imenom i kreiramo poboljšane verzije lekova zahvaljujući kojima se naši proizvodi razlikuju od mase drugih proizvoda. Sa ciljem da napredujemo, izgradili smo organizaciju koja je raznovrsna, ambiciozna i jedinstvena po svojoj sposobnosti da saraduje.

## Kvalitet kompanije Mylan

Kompanija Mylan primenjuje jedinstven globalni standard kvaliteta u svim svojim postrojenjima i na sve svoje linije proizvoda – nezavisno od tržišta. U kompaniji Mylan, bilo da se radi o leku namenjenom milionima ili malobrojnima, naš prioritet je da zadovoljimo ili prevaziđemo standarde industrije. Zato što ne postoji ništa generičko kada je reč o našim standardima. Naši interni timovi vrše stalnu kontrolu svih proizvoda, od početka do kraja, bez obzira na to u kom delu sveta su oni proizvedeni. U stvari, izborili smo se za zakon koji ovlašćuje Upravu za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) da vrši kontrolu svih proizvodnih postrojenja širom sveta koja snabdevaju američko tržište. Svi lekovi kompanije Mylan koji se koriste u Evropi dizajnirani su, razvijeni i proizvedeni u skladu sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse (*Good Manufacturing Practice* – GMP), koju je usvojila Evropska komisija. Pored redovnih kontrola i propisa, 40 internih revizora izvrši kontrolu oko 300 lokacija godišnje. Sve sirovine (aktivne i pomoćne supstance) koje se koriste za proizvodnju naših lekova podvrgavaju se utvrđenim postupcima kontrole koji se striktno poštuju. Za nas, povećanje prevazilazi globalne standarde kvaliteta. Sve se svodi na brigu o ljudima kojima ćemo pomoći onim što radimo.

Pre svega, kvalitet je zaslužan za to što možemo da saopštimo sedam milijardi ljudi da znamo gde su naši prioriteti: sve počinje i završava se sa Vama. Jer, naš Mylan je Vaš Mylan.

## Istinski globalna kultura

Kao kompanija koja posluje na globalnom nivou, krenuli smo sa izgradnjom discipline istraživanja i razvoja koja bi mogla da iskoristi snagu svakog pojedinca i svake lokalne kulture. Takođe, cilj nam je bio da prisustvo u više vremenskih zona iskoristimo kao prednost. Rezultat: tim širom sveta sa jedinstvenim pogledom na izazove vezane za zdravlje na lokalnom i globalnom nivou. Radeći zajedno, pretvorili smo vreme u svog partnera – kada tim na jednoj strani planete završi sa radom za taj dan, tim na drugoj strani planete nas-

tvavlja rad. Drugim rečima, u kompaniji Mylan istraživanje i razvoj nikada ne prestaju.

### Na koji način se Mylan razlikuje

Naše je mišljenje da, zahvaljujući ovom načinu rada, reagujemo brže i razvijamo naš portfolio, koji se stalno povećava, a koji uključuje injekcije, biološke, respiratorne, onkološke i neurološke lekove, kao i inovativne tretmane za HIV/sidu. Međusobnom saradnjom između kontinenata i kultura brzo smo shvatili da nijedan istraživački centar nije ostrvo samo za sebe. Postalo je jasno da, među svim složenim proračunima koje pravimo, postoji jedna jednostavna istina: zajedno smo veći od zbira svojih delova.

### DA LI STE ZNALI?

Priredila: Mirjana Arsenijević

Reklama za „Aspirin“ početkom XX veka



Prvi zabeležen slučaj sa Brokinom afazijom bio je pacijent po imenu Leborn (*Leborgne*) star 51 godinu, koji je imao brojne neurološke probleme. On je dugi niz godina u potpunosti bio lišen mogućnosti produktivnog govora. Svaki put kada bi pokušao da nešto izgovori ili da odgovori na pitanje uspeva bi da izusti samo jedan te isti slog, „tan“. Mogao je da menja intonaciju zvuka, ali nije mogao da proizvede bilo kakve prepoznatljive reči ili fraze.

Prvi put je naziv „Aspirin“ za acetilsalicilnu kiselinu upotrebio Bajer (*Bayer*) 1899. godine. Slovo „A“ na početku te reči označava acetyl, „spir“ je deo reči iz imena biljke poznate pod nazivom *Spiraea ulmaria* koja daje salicin, a „in“ je bio uobičajeni sufiks koji se koristio za lekove u vreme kada je izvršena prva stabilna sinteza acetilsalicilne kiseline.

## GBSERBIA

*Od GBSerbia do INeSS – Istraživanje inflamatornih neuropatija u populaciji Srbije, Republike Srpske i Crne Gore*

**Autori:** Stojan Perić, Ivana Basta  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

### GBSerbia

Ranije smo vas u više navrata obavestavali o aktivnostima u sklopu multicentrične studije Društva mladih neurologa Srbije (DMNS) i Srpskog udruženja za periferni nervni sistem (SUPNS) pod nazivom *GBSerbia*. Sprovođenje studije je započeto 2013. godine, a njeni ciljevi su bili ispitivanje kliničkih i epidemioloških karakteristika Gijen-Bareovog sindroma (*Guillain-Barré syndrome* – GBS) na prostoru Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, promocija multicentrične saradnje i jačanje naučnih temelja DMNS i SUPNS. Ultimativni cilj je bio poboljšanje dijagnostike i lečenja GBS u našem regionu. U studiju su uključene sledeće ustanove: Klinički centar Srbije, Klinički centar Vojvodine, Klinički centar Niš, Klinički centar Banjaluka, Vojnomedicinska akademija, Klinički centar Crne Gore i Klinički centar Kragujevac. Glavni istraživač je prof. dr Dragana Lavrnić, a koordinator studije dr Stojan Perić.



Do sada su objavljena četiri rada iz studije GBSerbia.

1. Perić S, Milosević V, Berisavac I, Stojiljković O, Beslac-Bumbasirević L, Marjanović I, Djurić V, Djordjević G, Rajić S, Cvijanović M, Babić M, Dominović A, Vujović B, Cukić M, Petrović M, Tončević G, Komatina N, Martić V, Lavrnić D. **Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in the Western Balkans.** *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(4):317-21.

Rezultati ovog istraživanja su ranije detaljno prezentovani u Časopisu „Sinapsa“. Incidencija GBS na prostoru Srbije i Crne Gore prilagođena prema standardnoj svetskoj populaciji iznosila je 0,86 na 100 000 stanovnika. Incidencija je bila naročito visoka u grupi muškaraca starosti 50–80 godina. GBS nastao nakon gastrointestinalne infekcije imao je pik javljanja u oktobru mesecu. Gotovo polovina bolesnika je u najtežoj fazi bolesti bila nepokretna i/ili je zahtevala mehaničku ventilaciju, dok je kod 5% bolesnika registrovan letalni ishod. Rezultati ovog istraživanja su prezentovani na sastanku Američke akademije neurologa u Vašingtonu 2015. godine, a dr Stojan Perić je tom prilikom dobio Nagradu „Brus Šenberg“ za izuzetno postignuće u neuroepidemiologiji.

2. Perić S, Berisavac I, Stojiljković Tamas O, Rajić S, Babić M, Cvijanović M, Dominović-Kovacević A, Basta I, Beslac-Bumbasirević L, Lavrnić D. **Guillain-Barré syndrome in the elderly.** *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(2):105-10.

S obzirom na visoku učestalost GBS u populaciji starijih koju smo uočili u našem prethodnom radu, u novoj studiji su analizirane karakteristike GBS kod osoba starije životne dobi. Teška onesposobljenost je bila mnogo češća kod starijih od 60 godina u odnosu na mlađe od 60 (72% prema 42%), kao i mortalitet (9% prema 2%). Pored toga, kod starih su bile zastupljenije aksonalne varijante bolesti, hiponatrijemija i udruženi malignitet. Kod osoba starijih od 80 godina uočen je sporiji oporavak od bolesti, kao i češće prisustvo bulbarne simptomatologije i različitih komorbiditeta u odnosu na pacijente starosti od 60 do 80 godina.

3. Perić S, Bozović I, Bjelica B, Berisavac I, Stojiljković O, Basta I, Beslac-Bumbasirević L, Rakočević-Stojanović V, Lavrnić D, Stević Z. **Diabetes mellitus may affect short-term outcome of Guillain-Barré syndrome.** *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(2):127-30.

U ovoj studiji analizirana je podgrupa od 257 bolesnika hospitalizovanih na Klinici za neurologiju KCS. Dijabetes melitus je bio prisutan

kod 17% obolelih pre pojave GBS. Pokazano je da su upravo starost bolesnika i dijabetes bili značajni prediktori veće onesposobljenosti u piku bolesti, kao i lošijeg ishoda nakon mesec dana od početka bolesti.

4. Martić V, Bozović I, Berisavac I, Basta I, Perić S, Babić M, Lukić Rajić S, Bjelica B, Stojiljković Tamas O, Stojanović A, Grunauer M, Cobeljić M, Komatina N, Djurić V, Petrović M, Vujović B, Dominović Kovacević A, Djordjević G, Jovanović D, Stević Z. **Three-Year Follow-Up Study in Patients with Guillain-Barré Syndrome.** *Can J Neurol Sci.* 2018. doi:10.1017/cjn.2018.12.

GBS se smatra monofaznom bolešću sa dobrim ishodom u većini slučajeva. U ovom istraživanju smo analizirali kakav je ishod godinu dana i tri godine nakon akutne epizode bolesti kod bolesnika sa GBS hospitalizovanih tokom 2014. godine. Loš funkcionalni ishod koji podrazumeva nemogućnost trčanja, hod uz pomagalo ili vezanost za krevet imalo je 39% od 57 obolelih nakon godinu dana i 30% od 54 obolelih nakon tri godine. Parestezije/dizestezije su bile prisutne kod 60% GBS pacijenata nakon godinu dana i 43% nakon tri godine. Muskuloskeletni bol je prijavljivalo 40% bolesnika posle prve godine i 33% nakon treće, dok je zamor imalo 21% obolelih posle godinu dana i 7% nakon tri godine. Loš ishod nakon godinu dana su imali pacijenti stariji od 55 godina i oni sa težom funkcionalnom onesposobljenošću na prijemu i na otpustu iz bolnice. Loš ishod nakon tri godine je zapažen kod muškaraca i onih sa težom onesposobljenošću pri otpustu sa neurološkog odeljenja.

Rad na projektu *GBSerbia* se i dalje nastavlja. U toku je prospektivna studija praćenja bolesnika sa GBS, koja podrazumeva analizu funkcionalne onesposobljenosti, kvaliteta života, autonomnih poremećaja, neuropatskog bola i svakodnevnih aktivnosti u četiri vremenske tačke: 14. dan bolesti, 28. dan bolesti, tri i šest meseci nakon početka bolesti. U istraživanje su uključeni svi centri. Do sada je uključeno više od 40 bolesnika. Poslednji pacijent će biti regrutovan do 1.5.2018, a testiran na mesecu 6 do 1.11.2018.

Nastavljeno je redovno unošenje podataka bolesnika sa GBS u zajedničku bazu, tako da ćemo početkom 2019. godine imati epidemiološke i kliničke podatke iz desetogodišnjeg perioda (2009–2018). Očekivani broj registrovanih slučajeva bi bio oko 700, što čini našu bazu dragocenom.

### INeSS

#### (Inflammatory Neuropathy Study of Serbia)

S obzirom na značajne rezultate koje smo dobili tokom višegodišnjeg sprovođenja studije *GBSerbia*, prirodno smo nastavili naš proces istraživanja kreirajući novu studiju koja bi uključila i druge forme inflamatornih neuropatija. Studija je dobila naziv INeSS (*Inflammatory Neuropathy Study of Serbia*). Prvi pacijenti u ovoj studiji su regrutovani krajem 2016. godine na Klinici za neurologiju KCS. Glavni istraživač je asist. dr Ivana Basta, a koordinator studije dr Stojan Perić. Vremenom su u studiju uključeni i drugi tercijarni centri – u Banjaluci, Nišu, Novom Sadu, Beogradu, Kragujevcu i Podgorici.



Prvi korak je bilo uključivanje bolesnika sa hroničnom inflamatornom demijelinizacionom polineuropatijom (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP), s obzirom na to da nisu poznate kliničke karakteristike CIDP u našoj populaciji. Takođe, u literaturi postoji samo mali broj studija koje ispituju uticaj CIDP na različite životne domene, a sve studije ove vrste su do sada sprovedene samo u bogatim zapadnim zemljama, i to na malom broju ispitanika. Naše istraživanje je obuhvatilo više od 100 pacijenata sa CIDP. Prvi rezultati studije su prezentovani na međunarodnom sastanku Društva za periferni nervni sistem u Sidžesu (Španija) u julu 2017. godine. Pored toga, dr Basta je učestvovala u sastanku međunarodne radne grupe za CIDP u Nardenu u Holandiji u maju 2017. Na ovom sastanku je odlučeno da se formira međunarodni registar za CIDP, u čijem će formiranju učestvovati

i Klinika za neurologiju KCS. Uspostavljena je saradnja na ovom polju sa Univerzitetom u Amsterdamu i Univerzitetom u Virzburgu. Do sada su objavljene tri naučne publikacije iz ove oblasti, a analiza podataka za još nekoliko je u toku.

1. *Bozovic I, Kacar A, Peric S, Nikolic A, Bjelica B, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djuric V, Stojanovic M, Djordjevic G, Martic V, Dominovic A, Vukojevic Z, Basta I. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol. 2017; 264(12): 2481–6.*

Studija je obuhvatila 106 pacijenata sa CIDP. Rezultati na SF-36 upitniku pokazuju redukciju kvaliteta života kod ovih bolesnika, i to više u fizičkim nego u mentalnim domenima. Značajni prediktori lošijeg kvaliteta života su bili težak zamor, veća motorna onesposobljenost, depresivnost, nezaposlenost/penzionisanje i kraće trajanje bolesti. Potrebno je da kliničari obrate veću pažnju na bolesnike sa CIDP koji imaju ove faktore rizika, te da pored lečenja osnovne bolesti utiču i na navedene prediktore.

2. *Kacar A, Bjelica B, Bozovic I, Peric S, Nikolic A, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djordjevic G, Vukojevic Z, Dominovic-Kovacevic A, Stojanovic M, Stevic Z, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, Basta I. Neuromuscular disease-specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2018. doi: 10.1111/jns.12251.*

Pretpostavlja se da generički upitnici nisu dovoljno dobri u analizi kvaliteta života kod bolesnika sa CIDP, te smo u ovoj studiji koristili INQoL, upitnik specifičan za neuromišićne bolesti. Fizički domeni kvaliteta života su bili lošiji u odnosu na mentalne. Značajni prediktori lošijeg kvaliteta života su bili težak zamor, veća motorna onesposobljenost i nezaposlenost/penzionisanje. Potrebne su prospektivne studije koje bi analizirale upotrebu INQoL u kliničkim trajalima kod bolesnika sa CIDP.

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

Rezultati ovog istraživanja su plod saradnje Univerziteta u Beogradu i Univerziteta u Amsterdamu. Analiza likvora je obično deo dijagnostičkog postupka kod CIDP. Prema EFNS/PNS kriterijumima, albuminocitološka disocijacija sa manje od 10 ćelija po uL je pomažući kriterijum za CIDP. Nije jasno da li je ova granična vrednost u potpunosti adekvatna, kao ni da li je potrebno preduzeti dopunska ispitivanja ako broj ćelija prevazilazi 10 po uL. Među 273 bolesnika sa CIDP dijagnostikovanih u Beogradu i Amsterdamu, 14 (6%) je imalo više od 10 leukocita po uL, a ispunili su EFNS/PNS kriterijume za siguran ili verovatan CIDP. Većina ovih pacijenata je dobro odgovorila na standardnu terapiju za CIDP. Naši rezultati pokazuju da blaga do umerena pleocitoza, naročito kod bolesnika sa (sub)akutnim početkom bolesti, ne isključuje dijagnozu CIDP, te da je potrebno menjati važeće kriterijume za dijagnostiku.

Sledeći korak koji smo preduzeli je sveobuhvatna analiza bolesnika sa disimunim neuropatijama, o kojima za sada ne postoje nikakvi zvanični podaci sa naših prostora, a mali je broj istraživanja ove vrste i u svetu. U studiju je do sada uključeno više od 50 bolesnika sa MGUS polineuropatijom sa Klinike za neurologiju KCS, od toga 14 sa IgM MGUS polineuropatijom. U toku je analiza prikupljenih podataka, a prvi rezultati će biti prikazani na Kongresu Evropske akademije neurologa u junu ove godine u Lisabonu, a potom i na sastanku Društva za periferni nervni sistem u julu ove godine u Baltimoru.

U saradnji sa Univerzitetom u Mاستrihtu sprovodimo studiju ispitivanja svakodnevnih aktivnosti kod bolesnika sa IgM MGUS polineuropatijom. Klinika za neurologiju je pozvana da bude deo multicentrične *IMAGiNe* studije sa najeminentnijim ustanovama iz Evrope i SAD.

### Klinika za neurologiju KCS dobila titulu **Centar za izuzetnost u oblasti inflamatornih neuropatija**

Međunarodna fondacija za Gijen–Bareov sindrom i hroničnu inflamatornu demijelinizacionu polineuropatiju (*GBS/CIDP Foundation International*) u februaru mesecu 2017. godine proglasila je Kliniku za neurologiju KCS centrom za izuzetnost u oblasti dijagnostike i lečenja inflamatornih neuropatija, čime je Klinika uvrštena u red retkih ustanova u svetu sa ovom titulom. U obaveštenju se navodi da je Klinika za neurologiju KCS zaslužila ovo zvanje na osnovu dugogodišnjih visokih standarda dijagnostike i tretmana pacijenata sa inflamatornim neuropatijama. Tim Klinike koji se bavi ovim bolestima čine: prof. dr Dragana Lavrnić, prof. dr Zorica Stević, prof. dr Vidosava Rakočević-Stojanović, prof. dr Dejana Jovanović, asist. dr Ivana Basta, asist. dr Aleksandra Kačar, asist. dr Ivana Berisavac i asist. dr Stojan Perić. Svi članovi tima veruju da će ova titula doneti dobro pacijentima sa inflamatornim neuropatijama u Srbiji i regionu, jer će omogućiti još bolju dijagnostiku i lečenje, kao i bitna nova istraživanja u ovoj oblasti.



## IZVEŠTAJ SA USAVRŠAVANJA

Izveštaj dobitnika Stipendije **Dr Laza K. Lazarević** – Bayer za 2017. godinu

Boravak na stručnom usavršavanju kao dobitnik Stipendije „Dr Laza K. Lazarević – Bayer“ za 2017. godinu započeo sam 6. marta 2017 godine. Mesec dana usavršavanja proveo sam u Klinici za neurologiju i Klinici za radiologiju Univerzitetske bolnice Odense u Danskoj. Domaćini tokom mog boravka bili su prof. Seren Bak, načelnik jedinice za moždani udar i prof. Ljubo Marković, neuroradiolog na Odeljenju interventne neuroradiologije. Ne mogu a da već na samom početku ne pomenem moje prve utiske odmah po dolasku na Kliniku, a to je da se radi o jednom izuzetno uređenom i organizovanom sistemu rada, vrlo sličnom i po kapacitetima bolnici iz koje dolazim.

S obzirom da je težište edukacije bilo usmereno ka zbrinjavanju pacijenata sa MU, svakodnevni rad bio je pažljivo isplaniran u vidu agende koju je prof. Bak napravio za svaki dan boravka. Želja je bila da me što bolje upozna sa protokolima – tromboliza/ trombektomija – koje ova bolnica sprovodi u lečenju AMU, kao i sa celim svojim timom koji radi na ovom odeljenju, ali i na drugim odeljenjima Klinike za neurologiju. Već tokom prvih dana boravka upoznat sam sa načinom funkcionisanja zdravstvenog informacionog sistema i prednostima koje nudi posebno kada je reč o lečenju pacijenata sa moždanim udarom. Da bih približio i što slikovitije dočarao kako izgleda protokol koji se ovde sprovodi kod pacijenta sa MU, moram napomenuti da je gotovo pravilo da su svi pacijenti započinjali terapiju u prvih sat vremena od ulaska u urgentnu ambulantu odnosno *door-to-needle time* bio je daleko ispod 60 minuta. Ovo je moguće upravo zahvaljujući centralizovanom i, rekao bih, automatizovanom načinu rada od momenta prvog kontakta terenskog lekara sa pacijentom do aktiviranja neurologa koji prihvata poziv, ima uvid u zdravstveni karton sa svim dijagnostičkim izveštaji-

ma, istorijom bolesti, kao i personalizovanom terapijom sa tačnim vremenom izdavanja od strane apotekara i pre dolaska pacijenta u urgentni centar. Vreme koje protekne od momenta prijema u hitnu neurološku ambulantu meri se u minutima za svaki naredni korak. Skenerska dijagnostika, koja obavezno uključuje i CT perfuzionu sekvencu, sprovodi se neposredno nakon kratkog neurološkog pregleda u ambulanti odmah pored prijemne neurološke, a na istom mestu se sprovodi i trombolitička terapija neposredno nakon konsultacije sa neuroradiologom ili interventnim neuroradiologom ukoliko se razmatra i trombektomija. Tim za interventne neuroradiološke procedure kao i angio sala su u neposrednoj blizini urgentnog centra, na istom spratu, udaljeni ne više od 40 metara. Napomenuo bih samo da se pacijent, ukoliko je rađena trombektomija, prati narednih 24h, odnosno vodi na jedinici neurohirurškog intenzivnog lečenja, koja se nalazi u produžetku hodnika angio bloka.

Prof. Seren Bak sa podmlađenim timom



Drugi važan segment boravka u Univerzitet-skoj klinici Odense bio je rad u angio sali, gde sam zahvaljujući interventnim neuroradiolozima, dr Đuli Gal i dr Anabel Dijaz, imao prilike da posmatram i naučim sve minimalno invazivne endovaskularne procedure, počev od plasiranja karotidnih stentova, preko tehnika tromboaspiracije, pa do upoznavanja sa različitim tehnikama embolisanja aneurizmi intrakranijalnih krvnih sudova. S obzirom da je plan razvoja klinike u kojoj radim, a i neurologije u Srbiji uopšte, rutinsko sprovođenje tromboliza/ trombektomija protokola, iskustva stečena u ovom centru bila su od neprocenjivog značaja.

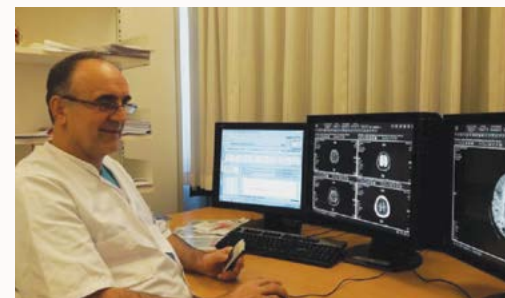
Dr Anabel Dijaz



Važno je da napomenem ono što je na mene ostavilo upečatljiv utisak, naročito uz uobičajenu predrasudu da su Danci „hladni i poslovični“, a to su pažnja i vreme koje posvećuju građenju interpersonalnih odnosa među kolegama, poštovanje *team building* koncepta. Dva puta godišnje organizuju se seminari namenjeni zdravstvenom osoblju u vidu stručnih predavanja psihologa, poslovnih menadžera, stručnjaka iz oblasti kvaliteta na radu. Zaposleni se u potpunosti upoznaju sa svojim pravima na poslu, poštovanjem tih prava, različitosti samih zaposlenih, mogućnostima kako da što kvalitetnije i sa što manje stresa provode vreme na poslu, koji prepoznaju kao izuzetno opterećen.

Želeo bih i da istaknem da moj boravak u Odensu ne bi bio toliko sadržajan i prijatan da nije bilo našeg eminentnog stručnjaka, neuroradiologa prof. Ljuba Markovića. Uz njega sam imao priliku da se do tančina upoznam sa funkcionisanjem radiološke službe, novinama u neuroradiološkoj dijagnostici, kao i mogućnostima saradnje na projektima koji su, zahvaljujući njegovom ličnom angažovanju, sada dostupni i našim lekarima.

Prof. Ljubo Marković



Na kraju, posebnu zahvalnost dugujem *Društvu neurologa Srbije*, na čelu sa pk. prof. Rankom Raičevićem i kompaniji *Bayer*, koji su mi omogućili ovo jedinstveno i za moje profesionalno usavršavanje važno iskustvo.

Viktor Pasovski  
Klinika za neurologiju VMA, Beograd

## DA LI STE ZNALI?

Privedila: *Mirjana Arsenijević*

Ser Čarls Bel



Godine 1821. ser Čarls Bel opisao je anatomiju facijalnog nerva i njegovu povezanost sa jednostranom paralizom mimične muskulature lica, koja nosi njegovo ime. Međutim, prvi sveobuhvatni opis ovog fenomena dao je persijski lekar Razi iz 9. veka. Razi

je visoko uvažavao etičko ponašanje u svojoj praksi medicine i naučnim aktivnostima. Bio je poznat po tome što je precizno citirao svaki rad koji nije bio njegov. U njegovoj šestoj knjizi, „Al-Havi“ (*Kitab al-Hawi fi tebb*), nalazi se poglavlje pod naslovom „Distorzija, spazam i paraliza lica“, u kojem je prikupio svoja i zapažanja više od 20 drugih autora. Delo „Al-Havi“ je prvi put prevedeno na latinski jezik 1279. godine. Ono je bilo glavni udžbenik u mnogim medicinskim školama između 14. i 16. Veka, pa su stoga lekari toga doba u značajnoj meri bili izloženi Razijevim idejama.

## PRIKAZ SLUČAJA

## Čarg–Štrausov sindrom (eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom)

**Autor:** Nikola Ivančević

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

**Sažetak**

**Uvod:** Čarg–Štrausov sindrom (CSS) je teško i retko autoimuno, multisistemsko oboljenje iz grupe vaskulitisa, koje se karakteriše hipereozinofilijom i astmom uz pozitivna antineutrofilna citoplazmatska antitela (ANCA). Bolest prolazi kroz tri kliničke faze. Prisustvo četiri (ili više) od šest dijagnostičkih kriterijuma sa visokom specifičnošću i senzitivnošću govori u prilog CSS. Okosnica terapije su kortikosteroidi i imunosupresivi.

**Prikaz slučaja:** Pacijentkinja starosti 59 godina, koja se godinama unazad leči od hroničnog rinitisa i sinuzitisa, tokom perioda od devet meseci razvija pogoršanje ovih tegoba uz pojavu astme, artralgijske, opšte malaksalosti i kasnije asimetrične polineuropatije teškog stepena. Tokom ispitivanja uzroka polineuropatije registrovana su pozitivna ANCA i hipereozinofilija. Postavljena je dijagnoza CSS. Dopunskim ispitivanjem isključeni su drugi uzroci navedenih tegoba. Započeto je lečenje terapijom indukcije remisije visokim dozama kortikosteroida parenteralno, potom per os uz uvođenje imunosupresiva. U daljem praćenju bolesnica je na terapiji održavanja remisije (niske doze kortikosteroida uz imunosupresivnu terapiju), bez reaktivacije bolesti, sa značajnim neurološkim oporavkom (uz redovan fizikalni tretman).

**Diskusija:** Postoje klinički dokazana četiri (astma, sinuzitis, hipereozinofilija i polineuropatija) od šest dijagnostičkih kriterijuma uz pozitivan nalaz ANCA antitela, što govori u prilog sigurne dijagnoze CSS vaskulitisa. Kod naše bolesnice

bolest je prošla kroz tri kliničke faze bolesti: alergijska faza, eozinofilna faza i faza vaskulitisa. Odgovor na primenjenu terapiju je povoljan, uz minimalna neželjena dejstva hronične kortikosteroidne i imunosupresivne terapije. Neurološki oporavak je spor ali značajan.

**Zaključak:** CSS je teško multisistemsko oboljenje. Važno je pravovremeno postavljanje dijagnoze i izbor adekvatne terapije. U dijagnostici, daljem praćenju i lečenju važan je multidisciplinarni pristup.

**Uvod**

Čarg–Štrausov sindrom (*Churg–Strauss syndrome* – CSS) je nekrotizirajući sistemski vaskulitis koji zahvata krvne sudove malog i srednjeg dijametra. Karakteriše ga postojanje multisistemskih granulomatoznih zapaljenskih infiltrata bogatih eozinofilima, koji vrlo često zahvataju respiratorni sistem, manifestujući se klinički bronhijalnom astmom i eozinofilijom u krvi [1]. Spada u grupu sistemskih vaskulitisa, u koju se ubrajaju i drugi vaskulitisi kao što su Vegenerova granulomatoza, mikroskopski poliangitis i idiopatski nekrotizirajući krescentni glomerulonefritis [2]. Za CSS je karakteristično postojanje antineutrofilnih citoplazmatskih autoantitela (ANCA) u serumu obolelih, posebno njihovog podtipa, antimijeloperoksidaznih antitela (MPO-ANCA ili kraće pANCA) [2]. Prema podacima iz literature, ANCA antitela se nalaze kod 10% do 80% obolelih sa CSS, od čega se pANCA sreću u oko 75% slučajeva [1,3].

Čarg–Štrausov sindrom su 1951. godine prvi opisali patolozi Džejkob Čarg i Lote Štraus, kod pacijenata ranije dijagnostikovanih kao „periarteritis nodoza“ sa hipereozinofilijom i astmom [3]. Spada u grupu retkih oboljenja sa prevalencijom od 10,7 do 13 na million stanovnika i godišnjom incidencijom od 0,5 do 6,8 na million stanovnika [4]. Tačan patofiziološki mehanizam nastanka ovog vaskulitisa nije sasvim poznat, ali se smatra da udruženo dejstvo genetičkih i sredinskih činilaca dovodi do započinjanja autoimunog procesa posredovanog pre svega eozinofilima, T i B limfocitima [1,3]. Bolest najčešće prolazi kroz tri kliničke

faze koje se često preklapaju, a to su: alergijska faza (astma, alergijski rinitis i sinuzitis), eozinofilna faza (eozinofilna infiltracija pluća, srca ili gastrointestinalnog trakta) i faza vaskulitisa (kožne promene, sistemske zapaljenske manifestacije, neuropatija i drugo) [5].

Klinički dijagnostički kriterijumi, koji ne podrazumevaju patohistološku potvrdu dijagnoze ovog vaskulitisa, preporučeni su od strane Američkog koledža za reumatologiju 1990. godine [1]. Prema ovim kriterijumima, u prilog dijagnozi CSS govori nam prisustvo četiri (ili više) od šest dijagnostičkih kriterijuma, i to sa senzitivnošću od 85% i specifičnošću od čak 99,7% (Tabela 1) [1,6,7]. Međunarodnim konsenzusom iz 2012. godine istaknut je značaj histopatološke dijagnoze ovog vaskulitisa, kao i pozitivnih ANCA antitela, međutim, dijagnostički klinički kriterijumi su ostali nepromenjeni. Iste godine je predloženo da se dotadašnji naziv oboljenja, „Čarg–Štrausov sindrom“, zameni nazivom „eozinofilna granulomatoza sa poliangitisom“ (EGPA) [1].

Tabela 1 – Dijagnostički kriterijumi za Čarg–Štrausov sindrom (EGPA) (Američki koledž za reumatologiju)\*

Dijagnostički kriterijumi
Astma (podaci o vizingu ili visokotonski zvižduci pri ekspirijumu)
Hipereozinofilija (više od 10% u leukocitarnoj formuli)
Neuropatija ( <i>mononeuritis multiplex</i> ili simetrična polineuropatija)
Plućni infiltrati (viđeni na rendgenu ili kompjuterizovanoj tomografiji pluća; mogu biti prolazni)
Abnormalnosti paranazalnih sinusa (hronični sinuzitis)
Ekstravaskularni eozinofili (biopsijom potvrđene ekstravaskularne nakupine eozinofila)

Modifikovano prema: Masi et al, 1990 [6]

\*Prisustvo 4 (ili više) od 6 dijagnostičkih kriterijuma – senzitivnost od 85% i specifičnost od 99,7%

CSS je ozbiljno, životno ugrožavajuće oboljenje koje uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet (kod više od 10% obolelih) [8]. Imajući u vidu da bolest zahvata više sistema i organa,

važno je napomenuti da je neophodan multidisciplinarni pristup ovim pacijentima [1,4]. Osnovni terapijski algoritam podrazumeva primenu kortikosteroida i ostale imunosupresivne terapije (ciklofosamid, azatioprin, metotreksat, ciklosporin) kao terapije prvog izbora. Terapijski protokol obuhvata primenu indukcione terapije, kojim se lečenje započinje sa ciljem postizanja remisije, kao i dugoročnu primenu imunosupresivne terapije održavanja, a u cilju sprečavanja relapsa bolesti. Terapija drugog reda podrazumeva primenu drugih vidova imunoterapije, kao što su terapijske izmene plazme (TIP), intravenski imunoglobulini (IVIg), biološka terapija monoklonskim antitelima (rituximab) i drugo [1,4]. Imajući u vidu da bolest često dovodi do značajne funkcionalne onesposobljenosti, posebno usled postojanja neuroloških manifestacija, značajno je primeniti i nefarmakološke metode u lečenju, a koje se odnose na primenu različitih procedura fizikalne terapije [4]. Ono što je svakako najvažnije za povoljni tok i ishod ovog oboljenja je pravovremeno postavljena dijagnoza i započinjanje odgovarajuće terapije.

**Prikaz slučaja**

U radu prikazujemo pacijentkinju starosti 59 godina, koja je ispitivana i lečena na Odeljenju za neuromišićne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Pacijentkinja je hospitalizovana u cilju etiološkog razjašnjenja bolne neuropatije subakutnog toka.

U ličnoj anamnezi je dobijen podatak da pacijentkinja godinama unazad ima tegobe u vidu alergijskog rinitisa, hroničnog sinuzitisa (zbog kojih je praćena od strane otorinolaringologa) i periodično kožne promene u vidu koprivnjače. Navela je da je devet meseci do pred aktuelnu hospitalizaciju bila bez značajnijih zdravstvenih tegoba. Negira postojanje drugih težih bolesti, operacije i povrede. Negira ubod krpelja. Dobijen je podatak o alergiji na trimetoprim-sulfametaksazol.

Prve tegobe su nastale nakon stresnih događaja, a u vidu pojave upornog, neproduktivnog kašlja, sa pogoršanjem od ranije prisutnog

rinitisa i sinuzitisa. Nakon obavljenog pulmo- loškog ispitivanja postavljena joj je dijagnoza bronhijalne astme. U daljem toku dolazi do pojave tegoba u smislu opšte malaksalosti, bolova u velikim zglobovima, gubitka apetita i gubitka telesne mase. U daljem toku tegobe progrediraju sa pojavom bolova i osećaja „žarenja i pečenja“ u šakama i stopalima, najpre u levoj šaci, potom i u levom stopalu, a kasnije i u desnoj šaci i stopalu. Uporedo sa navedenim, pacijentkinja uočava i „topljenje“ malih mišića šaka i stopala praćeno progresivnim mišićnim slabostima. U laboratorijskim analizama registrovane su povišene vrednosti eozinofila (49%) u krvnoj slici, blago povišena sedimentacija eritrocita i značajno povišen titar pANCA antitela (vrednost titra 1:80). Ostale biohemijske i imunološke analize seruma i urina bile su uredne. Virusološke i parazitološke analize krvi su takođe bile uredne. Reumatološkim pregledom je isključeno postojanje sistemske bolesti vezivnog tkiva. Zbog postojanja opšte slabosti i malaksalosti ispitivana je i od strane kardiologa, koji pregledom i ultrasonografijom srca osim postojanja perikardnih priraslica nalazi uredan nalaz. Endokrinološkim ispitivanjem konstatovana je subklinička hipotireoza, koja nije zahtevala medikamentozno lečenje. Neurološkim pregledom i elektromioneurografijom (EMNG) postavljena je sumnja na postojanje vratne i lumbosakralne kompresivne poliradikulopatije udružene sa neuropatskim bolom. Magnetna rezonanca vratne i lumbosakralne kičme pokazala je prisustvo degenerativnih promena na pršljenkim telima i intervertebralnim diskusima, ali bez kompresije kičmene moždine ili nervnih korenova. Zbog gubitka u telesnoj masi i opšte malaksalosti ispitivana je i u pravcu onkološkog oboljenja. Svi urađeni pregledi, kao što su rendgen srca i pluća, ultrasonografija trbuha i male karlice, kompjuterizovana tomografija grudnog koša, trbuha i male karlice, pokazali su uredne nalaze.

Kliničkim pregledom na prijemu, u somatskom nalazu, izuzev postojanja astenične konstitucije i prisutnih trofičkih izmena na koži šaka i stopala, celokupan ostali nalaz je bio uredan. U neurološkom nalazu se registruje asimetrična

senzomotorna polineuropatija izraženije levo, posebno na donjim ekstremitetima, praćena distalnim hipotrofijama i slabostima, uz smetnje hoda po tipu peronealnog hoda obostrano, naglašenije levo. Površinski senzibilitet je bio izmenjen u vidu dizestezija i parestezija po tipu „damskih rukavica“ i „dokolenica“. Vibracioni senzibilitet je bio skraćen od nivoa lakta i kolena, dok je ostali neurološki nalaz bio uredan.

U cilju etiološkog razjašnjenja klinički i elektro- fiziološki dokazane polineuropatije, kod naše pacijentkinje sprovedena su detaljna dopunska ispitivanja. U tom smislu urađen je glikemijski profil, tireoidni status, nivo vitamina B12 i tumorski marker, koji su bili u granicama referentnih vrednosti. U krvnoj slici registrovani su znaci anemije, a u leukocitarnoj formi hipereozinofilija (39%). Analiza urina, klirens kreatinina i nivo proteina u 24h urinu bili su u referentnim vrednostima. Elektroforeza proteina seruma i urina sa imunofiksacijom bila je uredna. Ponovljeni EMNG pregled je pokazao postojanje aksonalno-demijelinizacione senzomotorne polineuropatije veoma izraženog stepena na donjim, a izraženog stepena na gornjim ekstremitetima. Nalaz je pokazao asimetriju sa najviše zahvaćenim *nervus radialis* (*n. radialis*) i *n. medianus* levo i *n. ulnaris* desno, dok su na nogama bili zahvaćeni *n. peroneus communis* obostrano više sa leve strane. Hematološkim ispitivanjem je isključeno postojanje hematološke bolesti koje mogu biti praćene hipereozinofilijom, a nalazom spirometrije je potvrđeno postojanje bronhijalne astme. Alergološka ispitivanja, kao i detaljan kardiološki pregled, bili su uredni.

Na osnovu anamnestičkih podataka, kliničke slike i rezultata sprovedenih ispitivanja, kod pacijentkinje je potvrđeno postojanje četiri od šest dijagnostičkih kriterijuma za CSS, a to su: bronhijalna astma, hronični sinuzitis, hipereozinofilija, polineuropatija, kao i pozitivna pANCA antitela, na osnovu čega je postavljena definitivna dijagnoza ovog oboljenja, i u skladu sa tim je i započeto lečenje.

Terapija je inicijalno započeta parenteralnom primenom metilprednizolona u dozi od 1mg/kg TM/dan tokom 10 dana, uz nastavak terapije održavanja oralnom kortikosteroidnom terapijom prednizonom u dozi od 1mg/kg TM/dan po alternativnom režimu davanja, uz uvođenje i azatioprina u dozi od 2–3mg/kg TM/dan. Zbog postojanja izraženih simptoma neuropatskog bola, uvedena je odgovarajuća terapija pregabalinom (u dozi od 300mg/dan podeljeno u dve doze). Zbog postojanja distalne, predominantno peronealne slabosti izraženije levo i otežanog hoda, pacijentkinja je tokom hospitalizacije uključena u redovan fizikalni tretman, koji je nastavljen i ambulantno po otpustu iz bolnice. Na primenjenu terapiju registrovano je subjektivno i objektivno poboljšanje stanja pacijentkinje sa postizanjem remisije bolesti 12 meseci od početka prvih tegoba.

Osam meseci nakon započinjanja terapije došlo je do razvoja neželjenih dejstava hronične kortikosteroidne terapije u vidu gastričnih smetnji, hipertenzije, hiperlipidemije, osteoporoze i kušingoidnog aspekta. Prednizon je supstituisan deflazakortom u dozi od 24mg na drugi dan. Zbog pancitopenije u krvnoj slici, azatioprin je supstituisan ciklosporinom u dozi od 3mg/kg TM/dan. Uvedena je i terapija alfa-lipoinskom kiselinom, vitaminom D i kompleksom B vitamina. Hipertenzija je korigovana antihipertenzivima. Sa oporavkom neuropatije, terapija pregabalinom je postepeno obustavljena.

U daljem toku, 11 meseci nakon uvođenja terapije, stanje bolesnice je i dalje stabilno. U neurološkom nalazu na kontrolnom pregledu registrovano je značajno poboljšanje objektivnog stanja pacijentkinje, uz zaostajanje rezidualnog neurološkog deficita u smislu peronealne slabosti obostrano, izraženije levo, najizraženije slabosti dorzifleksora palca levog stopala.

#### Diskusija

Dijagnoza CSS (EGPA) kod naše pacijentkinje postavljena je u skladu sa međunarodnim kriterijumima za postavljanje dijagnoze ovog oboljenja [6,7]. Postoje klinički dokazana četi-

ri (astma, sinuzitis, hipereozinofilija i polineuropatija) od šest dijagnostičkih kriterijuma, uz pozitivan nalaz pANCA antitela, što govori u prilog sigurne dijagnoze ovog vaskulitisa. U slučaju naše pacijentkinje klinička slika je prošla kroz pomenute tri faze bolesti: alergijsku fazu praćenu hroničnim rino-sinuzitisom i pojavom astme, potom fazu eozinofilne infiltracije sa postojanjem hipereozinofilije u krvi uz pogoršanje respiratornih tegoba i na kraju fazu sistemskog vaskulitisa sa pojavom opštih manifestacija (malaksalost, gubitak u telesnoj težini, artralgijske i mijalgije) i neuropatije. Ovakva klinička prezentacija bolesti razlikuje CSS od drugih ANCA pozitivnih sistemskih vaskulitisa [2,4]. Vreme pojave bolesti, njen tok i navedene kliničke manifestacije su u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija (Tabela 2) [1,3,4,8].

Prema preporukama radne grupe za CSS iz 2015. godine [4], kod svih pacijenata sa ovakvim tipom vaskulitisa preporučuje se sprovođenje detaljnih dopunskih ispitivanja u cilju isključenja drugih bolesti koje mogu doći u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Pulmološkim, mikrobiološkim, otorinolaringološkim i alergološkim ispitivanjima isključena je druga etiologija postojećih respiratornih smetnji i hroničnog rino-sinuzitisa. Hematološkim i parazitološkim analizama isključeni su, takođe, i drugi uzroci hipereozinofilije, koja može dovesti do multisistemskih manifestacija [4,9]. Detaljnim imunoserološkim analizama i reumatološkim pregledom isključena je mogućnost postojanja sistemske bolesti vezivnog tkiva, u okviru koje se često može javiti i oštećenje perifernih nerava [10]. Ekstenzivnim ispitivanjima isključena je i mogućnost postojanja neuropatije paraneoplastične etiologije, zatim neuropatije nastale usled deficijencije vitamina B12, hipotireoze, šećerne bolesti ili neuropatije u sklopu drugih ređih metaboličkih, infektivnih ili toksikoloških oboljenja [10,11]. Imajući u vidu činjenicu da se, iako retko, kardiološke, nefrološke i gastroenterološke komplikacije mogu takođe javiti u sklopu CSS i predstavljaju najčešći uzrok mortaliteta u ovoj bolesti (Tabela 2) [8], i kod naše pacijentkinje su sprovedena detaljna ispitivanja u tom smislu, koja su pokazala u celini

Tabela 2 – Glavne kliničke manifestacije CSS (EGPA) i njihova prevalencija

Kliničke karakteristike	Prevalencija (%)
<b>Prosečna starost u trenutku postavljanja dijagnoze (±SD) (godine)</b>	<b>50±16</b>
Astma	91–100
Zahvaćenost uha, grla i nosa (rinitis, sinusitis)	48–75
Neuropatija (mononeuritis multiplex ili simetrična polineuropatija)	55–72
Zahvaćenost pluća (plućni infiltrati, pleuralni izlivi, alveolarna hemoragija)	65–91
Zahvaćenost kože (palpabilna purpura, noduli, urtikarija)	40–52
Zahvaćenost bubrega (glomerulonefritis)	27
Zahvaćenost srca (perikardni izlivi, miokarditis, koronarni vaskulitis)	27–35
Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta (bol u stomaku, krvave dijareje)	23–32
Zahvaćenost centralnog nervnog sistema (ishemijski moždani udar, epilepsija, intrakranijalno krvarenje, disfunkcija kranijalnih nerava)	5–9
Opšti simptomi (artralgije, mialgije)	40–54
ANCA pozitivnost	38 (10–80)
pANCA pozitivnost (od svih ANCA pozitivnih)	74

Modifikovano prema: Giordano, 2014 [1] i Hellmich, 2003 [3]

uredan nalaz. Važno je naglasiti potrebu za daljim redovnim praćenjem svih sistema organa koji mogu biti zahvaćeni ovim sistemskim vaskulitisom, u cilju pravovremenog otkrivanja potencijalnih komplikacija.

Izabrani terapijski pristup kod naše pacijentkinje bio je u skladu sa aktuelnim terapijskim preporukama [4]. Imajući u vidu da je u slučaju prikazane pacijentkinje remisija postignuta primenom kortikosteroidne terapije i da se remisija bolesti za sada uspešno održava niskim dozama održavanja kortikosteroida i azatioprinom (potom ciklosporinom), možemo reći da je kod naše bolesnice zabeležen povoljan terapijski odgovor na primenjenu terapiju [1,4]. Viđena neželjena dejstva dugotrajne kortikosteroidne i imunosupresivne terapije se često sreću, te su važne redovne kontrole i usklađivanje terapije održavanja [4].

U cilju procene težine bolesti, njene prognoze i potrebe za agresivnijom imunosupresivnom terapijom (npr. ciklofosfamidom), pojedini istraživači preporučuju primenu upitnika *Five-Factor Score* (FFS) [12]. Prema ovom skor loši prognostički faktori CSS su: starost preko 65 godina, zahvaćenost srca, zahvaćenost gastrointestinalnog trakta, visoke vrednosti kreatinina u serumu (>150umol/l) i odsustvo otorinolaringoloških manifestacija (rinitis

i sinusitis) [12]. Svaki od navedenih parametara se skoruje ocenom 1 i u slučajevima kada je FFS ≥1 savetuje se razmatranje revizije izabrane terapije [12]. U prikazanom slučaju naše pacijentkinje FFS je iznosio 0, čime se može objasniti povoljan klinički tok bolesti. Tokom praćenja bolesnice u objektivnom nalazu je verifikovano perzistiranje simptoma i znakova neuropatije, ali znatno blažeg intenziteta u odnosu na početak bolesti. Ovakav nalaz je u skladu sa podacima iz literature, i ukazuje da je neuropatija u CSS jedna od komplikacija bolesti koja veoma sporo, a često i loše, reaguje na sve vidove primenjene terapije, uzrokujući značajnu funkcionalnu onesposobljenost obolelih sa zaostajanjem trajnih sekvela [4,8].

### Zaključak

Čarg–Strausov sindrom je retko i ozbiljno multisistemsko oboljenje koje karakteriše veoma heterogena klinička prezentacija, koja je često razlog značajnog dijagnostičkog kašnjenja. Upravo zbog toga je od vrlo velike važnosti pravovremeno prepoznavanje prvih simptoma ove bolesti, njeno što ranije dijagnostikovanje i pravovremeno započinjanje terapije. Značajno je naglasiti potrebu za multidisciplinarnim pristupom u dijagnostici, lečenju i daljem praćenju pacijenata sa CSS, a u cilju što povoljnijeg toka i ishoda bolesti sa zaostajanjem retkih sekvela.

### Reference

1. Giordano A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Frontiers in Immunology*, 2014; (5): article 549. doi: 10.3389/fimmu.2014.00549.
2. Radice A, Sinico R.A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity*, 2005; 38(1): 93–103.
3. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross W.L. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 2003; 21(32): 69–77.
4. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine*, 2015; 26: 545–553.
5. Abril A, Calamia K.T, Cohen M.D. The Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatous Angiitis): Review and Update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2003; 33(2): 106–114.
6. Masi A.T, Hunder G.G, Lie J.T, Michel B.A, Bloch D.A, Arend W.P, et al. The American college of rheumatology 1990. Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis and Rheumatism*, 1990; 33(8): 1094–1100.
7. Churg A. Recent Advances in the Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome. *Mod Pathol*, 2001; 14(12): 1284–1293.
8. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J.F, Hamidou M, Viallard J.F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*, 2013; 65(1): 270–81. doi:10.1002/art.37721.
9. Katzenstein A.A.L. Diagnostic Features and Differential Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the Lung. A review. *Am J Clin Pathol*, 2000; 114: 767–772.
10. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman D.D, Urowitz M.B, Fortin P.R. Peripheral Neuropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 2011; 41: 203–211.
11. Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2015; 7(2): 45–55. DOI: 10.1177/1759720X14566617.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*, 2011; 90(1): 19–27.

### DA LI STE ZNALI?

Priredila: Mirjana Arsenijević



Ne postoji saglasnost u vezi sa poreklom termina *decussatio pyramidum*. Savremeni naučnici pripisuju uvođenje ovog izraza u medicinsku terminologiju brojnim anatomicima iz prošlosti. Autorstvo je zvanično pripisano Misticeliju (*Mistichelli*) (1709) i Petiju (*Petit*) (1710), ali u njihovim radovima nisu prisutni ni pojam *decussatio*, niti bilo koji od njegovih narodnih oblika. Prekretnica u istoriji ovog termina je delo *Mémoire* Gala i Špurchajma, predstavljeno na Francuskom institutu 1808. godine. U francuskoj štampanoj formi ovog dela iz 1809. godine, izraz *décussation des pyramides* se po prvi put pojavljuje u anatomske literature.

### NAJAVA

#### Stručni skupovi

Poštovane kolege i prijatelji, U cilju dobre dosadašnje prakse i namjere da i dalje podržavamo i pomažemo stručne događaje, sa velikim zadovoljstvom želim da najavim niz stručnih skupova koji će se održati u narednom period, a u organizaciji/koorganizaciji Društva neurologa Srbije:

1. **Regionalni edukativni kurs Evropske akademije za neurologiju.** Datum održavanja: 22–24.04.2018. Mjesto održavanja: Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd;
2. **Novine u nevoljnim pokretima.** Datum održavanja: 04–05.05.2018. Mjesto održavanja: Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd;
3. **Drugi srpski simpozijum o neuropatijama sa međunarodnim učesćem.** Datum održavanja: 11–12.05.2018. Mjesto održavanja: Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd;
4. **MS u fokusu.** Datum održavanja: 18–19.05.2018. Mjesto održavanja: Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd;
5. **Adriatic Neurology Forum,** 23–27.05.2018. Mjesto održavanja: Monopoli, Italija;
6. **Sastanak Društva neurologa Srbije i Društva neurologa Crne Gore** – datum i vrijeme biće naknadno definisani;
7. **Škola mladih neurologa – Demencije.** Datum održavanja: 12–13.10. 2018. Mjesto održavanja: Palić;
8. **Neurološke sekcije:**  
- Valjevo/Kragujevac (druga nedelja juna);  
- Sekcija u organizaciji Specijalne bolnice „Sveti Sava“ (decembar)

Tačan datum i mjesto održavanja biće naknadno definisani.

Srdačan pozdrav,  
Ranko Raičević

## ANNOUNCEMENT

## Update on Movement Disorders

**Date:** 4-5 May 2018**Venue:** Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35, 11000 Belgrade Serbia

Poštovane kolege,

Veliko nam je zadovoljstvo da Vas obavestimo da će se 04. i 05. maja 2018. godine, u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti, održati Simpozijum „**Novine u bolestima nevoljnih pokreta**“.

Predavači će biti ugledni eksperti iz oblasti nevoljnih pokreta, kako iz Srbije, tako i iz Velike Britanije, Kanade, Italije, Nemačke, Francuske i Slovenije.

Učešće na Simpozijumu će biti besplatno. Ceo program Simpozijuma će biti na engleskom jeziku. Onačinu prijavljivanja za učešće, finalnom programu i svim drugim detaljima bićete uskoro obavješteni.

Srdačan pozdrav,  
Organizatori Simpozijuma

**UPDATE ON MOVEMENT DISORDERS**

(programme registration number A-1-881/18),  
Lecturers receive 14 Points and education  
programme attendants receive 7 points  
(Health Council of Serbia ruling number 153-02-  
507/2018-01 of 5 March 2018)

**Programme (as of 12 March 2018)****Day 1 – Friday, 4 May 2018**

9.30 - 9.45 Symposium opening  
Prof. Dr. Vladimir S. Kostić (President of SASA)

**9.45 -17.15 Session I**

09:45-10:20 Christine Klein: *Update on the genetics of Parkinson's disease - phenotypic implication*

10:20-10:55 Kailash Bhatia: *Update on genetics of hyperkinetic movement disorders - phenotypic correlations*

10:55-11:15 Coffee break

11:15-11:45 Enza-Maria Valente: *Pathogenic mechanisms leading to neurodegeneration in Parkinson's disease: the pleiotropic example of PINK1*

11:45-12:15 Angelo Quartarone: *The physiology of cortical motor areas in Parkinson's disease: malfunction, compensation and plasticity*

12:15-12:45 Elka Stefanova: *New clinical subtypes of Parkinson's disease: clinical variables and biomarkers as predictors of their progression*

12:45-13:15 Massimo Filippi: *Multimodal magnetic resonance imaging - tracing the Parkinson's disease progression*

13:15-14:30 Lunch break

14:30-15:00 Marie Vidailhet: *Update on orthostatic tremor*

15:00-15:30 Federica Agosta: *Understanding heterogeneity of atypical parkinsonisms using magnetic resonance imaging*

15:30-16:00 Alfonso Fasano: *Update on neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease*

16:00-16:15 Coffee break

16:15-16:45 Maja Kojović: *Higher order motor disfunction*

16:45-17:15 Igor Petrović: *Clinical phenotypes of functional dystonia*

17:15-17:30 Coffee break

17:30-18:15 Video cases

**Day 2 – Saturday, 5 May 2018****10:00-14.30 Session II**

10:00-10:30 Marina Svetel: *What we have learned of our more than 150 Wilson's disease cases*

10:30-11:00 Roberto Erro: *Update on paroxysmal dyskinesias*

11:00-11:30 Bettina Balint: *Movement disorders with neuronal autoantibodies – an update*

11:30-11:45 Coffee break

11:45-12:15 Nataša Dragašević: *Movement disorders as a diagnostic clue in patients with ataxia*

12:15-12:45 Christos Ganos: *Update on Tourette syndrome and chronic tic disorders*

12:45-13:15 Vladimir S. Kostic: *The miracle of freezing in Parkinson's disease*

13:15-14:30 Lunch



**PRATITE NAS!**

**ONLINE  
KONTINUIRANA  
MEDICINSKA  
EDUKACIJA  
ZA NEUROLOGE**

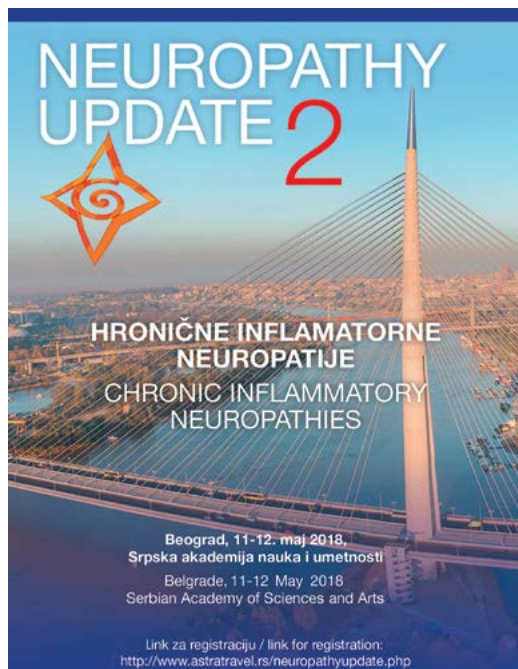
Više informacija možete da pročitate na:  
[www.neuroKME.org](http://www.neuroKME.org)

## NAJAVA

*Belgrade Neuropathy Update 2  
Il simpozijum o neuropatijama sa međunarodnim učešćem*

**Datum:** 11–12. maj 2018.

**Mesto održavanja:** Srpska akademija nauka i umetnosti, Knez Mihailova 35, Beograd



*Aktuelni pristup u dijagnostici i lečenju hroničnih imunski posredovanih neuropatija*

Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, 11-12. maj 2018.

Hronične, stečene, imunski posredovane neuropatije čine heterogenu grupu oboljenja perifernog nervnog sistema, čija je zajednička karakteristika postojanje demijelinizacije perifernih nerava, koja se potvrđuje elektrofiziološki ili histopatološki. U ovu grupu spada: hronična inflamatorna demijelinizaciona

poliradikuloneuropatija, multifokalna motorna neuropatija, disimune i vaskulitične neuropatije. Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija (CIDP) je najčešća od svih hroničnih imunski posredovanih neuropatija i karakteriše se izraženom kliničkom i elektrofiziološkom heterogenošću. Značajno ređe su disimune (paraproteinemijske) neuropatije i multifokalna motorna neuropatija. Neuropatije u sklopu različitih sistemskih bolesti vezivnog tkiva se označavaju kao vaskulitične neuropatije. Klinički se hronične, imunski posredovane neuropatije karakterišu progresivnim, simetričnim ili asimetričnim razvojem slabosti mišića dva ili više ekstremiteta, uz često postojanje oštećenja senzibiliteta. Ukoliko se na vreme ne dijagnostikuju i ne leče, pacijenti ostaju sa trajnim invaliditetom. Dijagnoza se postavlja na osnovu neurološkog i elektromioneurografskog nalaza, dodatnih specifičnih laboratorijskih analiza, po potrebi i histopatoloških. Za najveći broj hroničnih imunski posredovanih neuropatija postoje kriterijumi preporučeni za dijagnostiku i lečenje od strane Evropske federacije neuroloških društava i Društva za periferni nervni sistem (EFNS/PNS Guidelines). Važno je istaći da većina hroničnih, imunski posredovanih neuropatija veoma dobro reaguje na primenu različitih vidova imunosupresivne i/ili imunomodulatorne terapije. Stalan napredak i istraživanju imunopatogeneze ovih neuropatija utiče i na nove smernice u imunoterapiji.

Cilj ovog edukativnog seminara je da se polaznici upoznaju sa najsavremenijim rezultatima istraživanja u pogledu patogeneze, dijagnostike i lečenja hroničnih imunski posredovanih neuropatija. U tome će im pomoći eminentni stručnjaci iz Sjedinjenih Američkih Država, Italije, Holandije i Španije koji se bave naučnim i kliničkim istraživanjima imunski posredovanih neuropatija, kao i najpoznatiji stručnjaci iz ove oblasti sa Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije i iz drugih ustanova u Srbiji i regionu. Slušaoci će se upoznati sa najnovijim stavovima, koji su sadržani u vodičima dobre prakse u pogledu dijagnoze i terapije različitih oblika neuropatija. Edukativni seminar je tako koncipiran da se u okviru sesija, pored

predavanja, prikažu i interesantni slučajevi iz kliničke prakse što će učiniti mlade kolege koje se bave bolestima perifernog nervnog sistema. Izuzetno je važno istaći da će ovo biti II Srpski simpozijum o neuropatijama sa međunarodnim učešćem. Prvi simpozijum održan je 2014. godine i bio je izuzetno uspešan.

Prof. dr Zorica Stević  
Asist. dr Ivana Basta  
Asist. dr Stojan Perić

**Organizatori sastanka:** Internacionalno udruženje za periferni nervni sistem (PNS) i Srpsko udruženje za periferni nervni sistem (SUPNS) u okviru Društva neurologa Srbije

**Kontakt sa lokalnim organizacionim odborom i agencijom:** stojanperic@gmail.com, astraooffice@sbb.rs

**Registracija:** Od 1.2.2018. do početka Simpozijuma za sve učesnike će se sprovoditi onlajn registracija putem linka: <http://www.astratravel.rs/neuropathyupdate.php>.

**Predavači mogu izlagati svoje prezentacije na srpskom ili engleskom jeziku.** Ukoliko se odlučite da prezentujete na srpskom jeziku, slajdovi moraju biti na engleskom.

**Kotizacija:** 100 € (u dinarskoj protivvrednosti)

**Troškovi kotizacije obuhvataju:**

Koktel dobrodošlice 10.5.2018.

Svečana večera 11.5.2018.

Prisustvo svim predavanjima 11–12.5.2018.

Dva ručka i kafe pauze 11–12.5.2018.

Štampani program Simpozijuma, kao i publikacija i USB sa autorskim prezentacijama

**Uputstvo autorima prezentacija:**

Autori predavanja trebalo bi da pošalju svoje prezentacije najkasnije do **20.4.2018.** na imejl adresu stojanperic@gmail.com.

Prezenteri prikaza slučajeva trebalo bi da

pošalju svoja predavanja do **15.4.2018.** na imejl adresu stojanperic@gmail.com. Ukoliko nemate svoje pacijente koje biste prezentovali, molimo da nam se obratite što pre.

Simpozijum je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije kao međunarodni seminar I kategorije, sa 14 bodova za predavače i 7 bodova za polaznike edukacije. Sertifikate za učešće na Simpozijumu učesnici će dobiti neposredno nakon završetka Simpozijuma.

#### Organizacioni odbor

- Prof. dr Zorica Stević, Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija
- Prof. dr David Cornbath, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, SAD
- Prof. dr Eduardo Nobile-Orazio, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, University of Milan, Italija
- Akad. prof. dr Vladimir S. Kostić, Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija
- Prof. dr Ranko Raičević, Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija
- Prof. dr Dragoslav Sokić, Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija
- Prof. dr Dragana Lavrić, Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija
- Prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović, Klinika za neurologiju KCS, Medicinski fakultet Beograd, Srbija

#### Lokalni organizacioni odbor

- Asist. dr Ivana Basta; asist. dr Stojan Perić, asist. dr Aleksandra Kačar, doc. dr Gordana Đorđević, prof. dr Vesna Martić, prof. dr Aleksandra Dominović-Kovačević, doc. dr Zoran Vukojević, dr Balša Vujović, dr Zita Jovin

#### Tehnički organizator

Astra Travel  
Svetozara Markovića 4  
Beograd, Srbija  
Tel: +381 11 2622104, +381 11 2622 105  
Fax: +381 112626450  
Imejl: astraooffice@sbb.rs  
Link: <http://www.astratravel.rs/neuropathyupdate.php>

**Day 1 – Friday, 11 May 2018**

09:00 Z. Stevic (Serbia)  
*Opening of the Symposium*

**Session 1 – General approach to neuropathies**

09:20 D. Cornblath (USA)  
*Approach to neuropathy – new treatments*  
09:50 D. Lavrnic (Serbia)  
*Peripheral neuropathic pain – mechanisms and therapeutic guidelines*

10:20 V. Rakocevic-Stojanovic (Serbia)  
*Neuropathic pain in inflammatory neuropathies – INeSS study*

10:45 A. Dominovic (Bosnia and Herzegovina)  
*Case report – subacute sensory neuropathy*

11:00 Z. Vukojevic (Bosnia and Herzegovina)  
*Case report – painful diabetic amyotrophy*

11:15 Discussion  
11:20 Coffee break

**Session 2 – Paraproteinemic neuropathies**

11:30 E. Nobile-Orazio (Italy)  
*Clinical and immunological heterogeneity of MGUS polyneuropathies*

12:05 S. Peric (Serbia)  
*Serbian cohort of MGUS patients – INeSS study*

12:30 A. Nikolic (Serbia)  
*Electrophysiology in MGUS polyneuropathies*

12:55 M. Petrovic (Serbia)  
*Case report – IgM polyneuropathy*

13:05 S. Peric, A. Stojanov (Serbia)  
*Case report – paraproteinemic polyneuropathy*

13:15 B. Vujovic (Montenegro)  
*Case report – POEMS*

13:25 Discussion  
13.30 Lunch break

**Session 3 – Vasculitic neuropathies**

14:45 Z. Stevic (Serbia)  
*Vasculitic peripheral neuropathies*

15:20 Z. Jovin (Serbia)  
*Electrophysiology in vasculitic neuropathies*

15:45 I. Basta, B. Bjelica (Serbia)  
*Case series – Churg-Strauss syndrome*

16:00 G. Djordjevic (Serbia)  
*Case report – polyneuropathy in connective tissue disease*

16:15 N. Tanovska (Macedonia)  
*Case report – CIDP associated with connective tissue disease*

16:30 Discussion

16:35 Z. Stevic (Serbia): *Closing of the first day*

**Day 2 – Saturday, 12 May 2018****Session 4 – Typical CIDP**

09:00 E. Nobile-Orazio (Italy)  
*Typical and atypical CIDP: lesson from the Italian CIDP database*

09:35 F. Eftimov (The Netherlands)  
*How to predict outcome in CIDP – ICOS study*

10:05 I. Basta (Serbia)  
*How to treat patients with CIDP – CROC study*

10:35 A. Kacar (Serbia)  
*Electrophysiological criteria for CIDP – past, current, future*

11:05 V. Martic (Serbia)  
*Case report – acute-onset CIDP*  
11:20 Z. Stevic (Serbia), M. Djerkovic-Lakicevic (Montenegro)

*Case report – how to diagnose typical CIDP*

11:35 D. Lavrnic, I. Dejanovic (Serbia)  
*Case report – how to treat CIDP*

11:50 Discussion  
11:55 Coffee break

**Session 5 – Atypical CIDP**

12:20 L. Querol (Spain)  
*CIDP: from phenotype to the lab and back*

12:50 C. Verhamme (The Netherlands)  
*Role of MRI and ultrasound in CIDP diagnosis*

13:20 M. Vujnic (Bosnia and Herzegovina)  
*Case report – supportive CIDP criteria: sensory nerve conduction*

13:35 D. Lavrnic, M. Cancarevic (Serbia)  
*Case report – supportive CIDP criteria: nerve biopsy*

13:50 V. Rakocevic-Stojanovic, I. Bozovic (Serbia)  
*Case report – supportive CIDP criteria: CSF proteins and leukocytes*

14:05 A. Kosac (Serbia)  
*Case report – CIDP vs. hereditary neuropathy*

14:20 Discussion  
14:25 Lunch break

15:40 Test

16:10 Evaluation of the Symposium

16:20 Z. Stevic (Serbia) – *Closing of the Symposium*

## NAJAVA

## Škola demencija

**Datum:** 12–13. oktobar 2018.

**Mesto održavanja:** Palić, Srbija

## Škola demencija

Palić, 12-13. oktobar 2018.



Poštovane kolege!

Veliko nam je zadovoljstvo što se 12 i 13. oktobra 2018. godine, sedme godine zaredom, na Paliću organizuje Škola za mlade neurologe, koja će se ovog puta baviti demencijama i kognitivnim poremećajima u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Verovatno sa više treme od samih polaznika, ovaj sastanak dočekuju organizatori i predavači, jer se radi o pionirskom iskustvu iz kog ćemo svi zajednički učiti i, nadamo se, ponešto i naučiti.

Tema ovogodišnje škole je značajna za većinu vas iz više razloga. Kao što je poznato, radi se o skoro epidemijским razmerama u javljanju demencija (posebno Alchajmerove bolesti, koja u aktuelnom trenutku predstavlja pravu pošast), koje dovode do narušavanja svakodnevne funkcionalnosti i samostalnosti ovih pacijenata, i ne samo da opterećuju i pojedinca i porodicu, već imaju i veliki socio-ekonomski značaj.

U poslednjih decenija napravljeni su značajni pomaci u smislu razumevanja i nastanka ove grupe neurodegenerativnih bolesti. Poseban napredak je ostvaren u oblasti otkrivanja različitih bioloških markera (iz CSF i imidžing

metoda), posebno u ranim fazama bolesti; definisani su mogući faktori rizika za različite demencije, pa su samim tim određene i manje ili više uspešne preventivne strategije. Genetska istraživanja, posebno u okviru fronto-temporalnih demencija, su ukazala na značajan hereditarni doprinos u ovoj grupi. Od posebnog značaja su nove imidžing metode, koje za života sa velikom sigurnošću ukazuju na prirodu demencije. Grupa rapidno progresivnih kognitivnih poremećaja je u skorije vreme tema koja nas sve više okupira, i to ne samo zato što je češća u svakodnevnoj praksi i što imamo mogućnosti da aktivnije terapijski delujemo.

Program ovogodišnje škole je podeljen na osam aktuelnih, savremenih tema, koje ćemo obrađivati kroz različite forme predavanja, prikaza, diskusija i interaktivnih radionica, trudeći se da vama, a i nama, bude interesantno, ali i zabavno. Doktori koji se bave ovom bolešću u našoj sredini će sa vama podeliti najvažnija saznanja iz ovih domena, kako biste dobili dobru osnovu, koju ćete tokom vaše dalje neurološke karijere kontinuirano obogaćivati. Značaj ove Škole je što pratimo i trendove savremene neurologije, jer se sve češće najavljuje, možda po prvi put u istoriji neurodegenerativnih bolesti, i moguća biološka terapija koja bi menjala sam tok bolesti, te je rano prepoznavanje i razlikovanje prirode pojedinačnih demencija neophodna i veoma važna stepenica u vašoj edukaciji.

Konačna ocena uspeha ili neuspeha biće u Vašim rukama. Ipak, dužna sam da dam sledeće napomene. Prvo, uspeh će zavisiti i od vas učesnika, vaše radoznalosti, spremnosti da pitate i diskutujete i da se uključite u svaki segment Škole. Drugo, na Paliću nećemo biti samo zbog učenja, jer iskreno verujem da su vrednosti ovakvih sastanaka upravo u mogućnostima da se sklapaju prijateljstva, da se razmene mišljenja i naprave pripreme za buduće saradnje. Suština svake škole je da ima budućnost i održivost, i da ne predstavlja samo izolovanu epizodu u vašoj edukaciji.

Srdačno,  
Elka Stefanova

## ANNOUNCEMENT

*Multiple Sclerosis in Focus: Early Diagnosis and Treatment in South-Eastern European Countries***Date:** 18–19 May 2018**Veune:** Belgrade, Serbia

Dear Colleagues and Friends,  
On behalf of the Society of Serbian Neurologists it is our pleasure to welcome you to Belgrade on the occasion of the first regional multiple sclerosis meeting, *Multiple Sclerosis in Focus: Early Diagnosis and Treatment in the South-Eastern European Countries*, to be held in Belgrade on 18-19 May 2018.

With the assistance of the Local Organising Committee, composed of our Belgrade colleagues, we have done our best to set up an attractive programme which covers novel developments in the field of multiple sclerosis, from the bench to the bedside. The programme will offer plenary lectures, free communications and hot topics, with young neurologists and poster sessions.

Themes will include recent advances in new diagnostic criteria, multiple sclerosis management and strategies to promote brain health and improve access to treatment of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in southeastern European countries.

The meeting will take place at the Serbian Academy of Sciences and Arts, a strategic scientific location in Belgrade. Lecturers at the meeting will be the most prominent MS experts and scientists from Europe and the region.

The city of Belgrade, also the capital of the Republic of Serbia, is a place where ancient history merges with the medieval culture, which in turn merges with the contemporary age. Located at the confluence of the Danube and the Sava rivers, it was destined to hold a central place in the Balkan culture.

We look forward to welcoming you to Belgrade for MS in focus 2018!

Jelena Drulović  
Chair of the Conference

Ranko Raičević  
President of the  
Society of Serbian  
Neurologists

**Day 1 – Friday, 18 May 2018**

10:00–10:30 Jelena Drulović, Vladimir S. Kostić, Ranko Raičević – *Opening ceremony*  
String quartet (Intermezzo)

Moderators: Vladimir S. Kostić, Jelena Drulović, Ranko Raičević

10:30–11:15 Opening lecture – Massimo Filippi (Milan, Italy) – *New diagnostic criteria in multiple sclerosis*

11:15–12:00 Thomas Berger (Innsbruck, Austria) – *Update on relapsing-remitting multiple sclerosis management – European guidelines*

12:00–12:30 Coffee break

**Session 1, 12:30–14:00**

Moderators: Tatjana Pekmezović, Mara Rocca, Šarlota Mesaroš

12:30–13:00 Mara Rocca (Milan, Italy) – *MRI in NMOSD*

13:00–13:20 Jelena Drulović (Belgrade, Serbia) – *Natural course in the Serbian cohort of NMOSD patients*

13:20–13:40 Mario Habek (Zagreb, Croatia) – *Autonomic dysfunction in NMOSD*

13:40–14:00 Evica Dinčić (Belgrade, Serbia) – *Treatment of NMOSD*

14:00–14:45 Lunch

**Session 2, 14:45–16:00**

Moderators: Jelena Drulović, Vanja Bašić-Kes, Saša Šega

14:45–15:05 Ovidiu Bajenaru (Bucharest, Romania) – *Pregnancy in multiple sclerosis*

15:05–15:25 Šarlota Mesaroš (Belgrade, Serbia) – *MRI and cognitive impairment in multiple sclerosis*

15:25–15:45 Jasna Jančić (Belgrade, Serbia) – *Paediatric multiple sclerosis*

15:45–16:00 Magdalena Krbot Skorić (Zagreb, Croatia) – *Evoked potentials in multiple sclerosis*

16:00–16:15 Coffee break

**Session 3 (Young neurologists' session), 16:15–19:15**

Moderators: Šarlota Mesaroš, Mario Habek (12 minutes and 8 minutes/case reports)

16:15–16:27 Olivera Tamaš (Belgrade, Serbia) – *Sphincter malfunction in MS*

16:27–16:39 Vanja Martinović (Belgrade, Serbia) – *The natural flow of the NMO spectre diseases in Serbia*

16:39–16:51 Berislav Ruška (Zagreb, Croatia) – *"Eye ECG" in the detection of brainstem lesions in MS*

16:51–17:03 Gorica Marić (Belgrade, Serbia) – *Comorbidities in multiple sclerosis*

17:03–17:15 Jovana Ivanović (Belgrade, Serbia) – *Clinical factors as the IFN-beta therapy response predictors*

17:15–17:27 Mirjana Stojković (Belgrade, Serbia) – *Autonomic dysfunction in MS*

17:27–17:39 Marko Andabaka (Belgrade, Serbia) – *The quality of life of people in the NMO spectre*

17:39–17:51 Danijela Barjaktarević (Belgrade, Serbia) – *The genetics of apolipoprotein E in MS*

Ivana Hustić (Zagreb, Croatia) – *Case report*

Vesna Suknjaja (Novi Sad, Serbia) – *Case report*

Dejan Aleksić (Kragujevac, Serbia) – *Case report*

Ana Pražić (Niš, Srbija) – *Case report*

Bojan Boskovski (Skopje, Makedonija) – *Case report*

Sandra Vujović (Podgorica, Crna Gora) – *Case report*

Majda Nazelević Bursać (Banja Luka, BiH) – *Case report*

Admir Mehicevic (BiH) – *Case report*

20:00 Dinner

**Day 2 – Saturday, 19 May 2018**

**Session 4, 09:00–11:20**

Moderators: Nebojša Lalić, Jelena Drulović, Silva Butković Soldo

09:00–09:20 Nebojša Lalić (Belgrade, Serbia) – *The co-occurrence of multiple sclerosis and diabetes mellitus*

09:20–09:40 Katarina Lalić (Belgrade, Serbia) – *Lipid involvement in multiple sclerosis*

09:40–10:00 Vanja Bašić Kes (Zagreb, Croatia) – *Vascular comorbidities in multiple sclerosis*

10:00–10:20 Tatjana Pekmezović (Belgrade, Serbia) – *Comorbidity burden in multiple sclerosis*

10:20–10:45 Coffee break

**Session 5, 10:45–12:00 (Brain health concept)**

Moderators: Thomas Berger, Ovidiu Bajenaru, Evica Dinčić

10:45–11:05 Jelena Drulović (Belgrade, Serbia) – *Expert consensus on standards for multiple sclerosis care*

11:05–12:00 Jelena Drulović, Ovidiu Bajenaru, Vanja Bašić-Kes, Saša Šega, Igor Kuzmanovski, Enra Suljić, Sanja Grgić, Jevto Eraković – *Treatment of multiple sclerosis in south-eastern European countries*

**Workshop: 12:00–14:00 Burden of multiple sclerosis in South-eastern European countries**

Moderators: Ranko Raičević, Jelena Drulović, Tatjana Pekmezović

12:00–12:20 Ranko Raičević (Belgrade, Serbia) – *The burden of multiple sclerosis in south-eastern European countries*

12:20–14:00 Discussion: MS Society of Serbia, representatives of Ministry of Health, Ministry of Labour, Employment, Veteran and Social Affairs, National Health Insurance Fund, Institute of Public Health of Serbia, neurologists and other medical specialists, nurses, media representatives and all participants

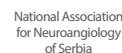
14:00 Jelena Drulović – *Closing remarks*

14:00–15:00 Lunch

## REGIONAL TEACHING COURSE



Belgrade, Serbia  
20-22 April 2018



Potražite najnovije vesti Društva  
mladih neurologa Srbije na:  
<http://www.neuroKME.org>



Pronađi nas na <http://twitter.com/neurovesti>



Pronađi nas na  
**Facebook-u**

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

