



DRUŠTVO **MLADIH** NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF **YOUNG** SERBIAN NEUROLOGISTS



Jesen/zima 2018.  
23-24. broj

Neurološke manifestacije  
infekcije virusom Zapadnog Nila

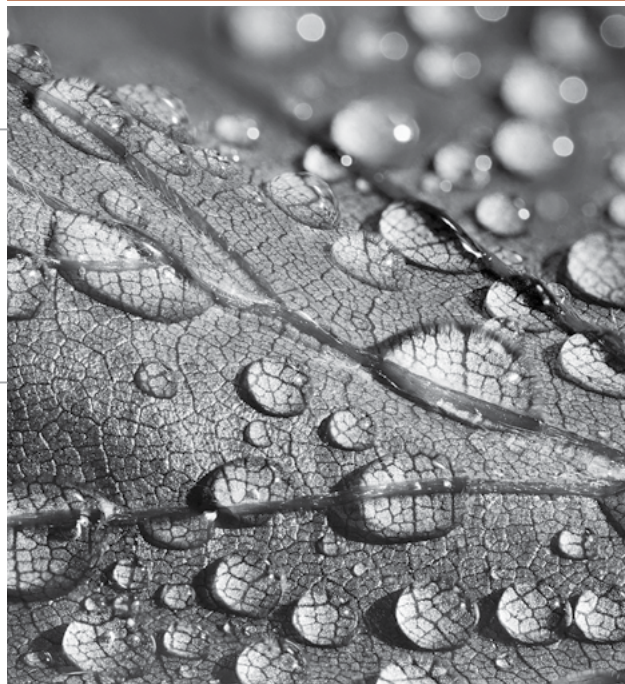
Poremećaji kontrole impulsa kao  
naličje terapije Parkinsonove bolesti

Vernikeova encefalopatija:  
dijagnostički i terapijski  
imperativ i izazov

Izveštaj sa *Regionalnog edukativ-  
nog kursa Evropske akademije  
za neurologiju*

Poremećaji spektra autizma i  
epilepsija – priroda povezanosti i  
karike koje nedostaju

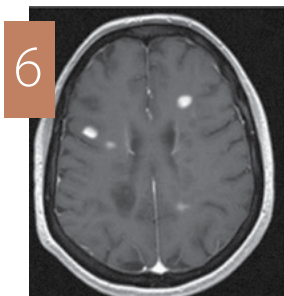
Magnetna rezonanca  
u multiploj sklerozi



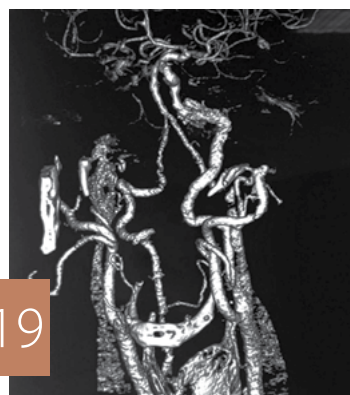
# SINAPSA

## SADRŽAJ

- 4 Revijalni rad**  
MAGNETNA REZONANCA U MULTIPLOJ SKLEROZI
- 9 Granična oblast**  
POREMEĆAJI SPEKTRA AUTIZMA I EPILEPSIJA – PRIRODA POVEZANOSTI I KARIKE KOJE NEDOSTAJU
- 16 Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA REGIONALNOG EDUKATIVNOG KURSA EVROPSKE AKADEMIJE ZA NEUROLOGIJU
- 18 Prikaz slučaja**  
TERAPIJSKI PRISTUPI U LEČENJU AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA UZROKOVANOG TANDEM OKLUZIJOM PREDNJEG VASKULARNOG SLIVA
- 22 Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA SIMPOZIJUMA NOVINE U BOLESTIMA NEVOLJNIH POKRETA
- 24 Doktorska disertacija**  
POREMEĆAJI KONTROLE IMPULSA KAO NALIČJE TERAPIJE PARKINSONOVE BOLESTI
- 30 Izvod iz SAS (Specijalističke akademske studije)**  
PODUDARNOST NEINVAZIVNOG IKTALNOG ELEKTROENCEFALOGRAFSKOG ZAPISA SA LOKALIZACIJOM EPILEPTOGENE LEZIJE KOD FARMAKOREZISTENTNE FOKALNE EKSTRATEMPORALNE EPILEPSIJE
- 40 Prikaz slučaja**  
PRIKAZ DOPA-RESPONZIVNE DISTONIJE
- 43 Da li ste znali?**
- 44 Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA II SRPSKOG SIMPOZIJUMA O NEUROPATIJAMA SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM (NEUROPATHY UPDATE 2)
- 45 Oglas**  
MERCK - PROŠLOST, SADAŠNJOST, BUDUĆNOST
- 46 Kako se leči?**  
VERNIKEOVA ENCEFALOPATIJA: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IMPERATIV I IZAZOV
- 51 Istorija medicine**  
MEDICINSKA ŠKOLA U SALERNU
- 59 Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA SIMPOZIJUMA MULTIPLA SKLEROZA U FOKUSU – DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA U ZEMLJAMA JUGOISTOČNE EVROPE
- 60 Neurološke komplikacije sistemskih bolesti**  
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE INFEKCIJE VIRUSOM ZAPADNOG NILA (WEST NILE VIRUS)
- 63 Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA GODIŠNJEG SASTANKA DRUŠTVA ZA PERIFERNI SISTEM
- 64 Repetitorijum**  
SINDROM „PALE GLAVE“ (DROPPED HEAD SYNDROME)
- 67 Najava**  
ŠKOLA DEMENCIJA
- 73 Najava**  
MOŽDANI UDAR - IZAZOVI VII (CHALLENGES IN STROKE VII)



6



19



59

## 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  
Ana Kosać  
Stojan Perić  
Ana PodgoracMilutin Petrović  
Srđan Ljubisavljević  
Maja Stefanović Budimkić  
Viktor Pasovski

## Recenzenti

Vladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav Sokić

## Recenzenti broja

Marina Svetel  
Milan Latas  
Dejana JovanovićAleksandra Pavlović  
Nataša Dragašević  
Ivana Basta

## 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@drustvoneurologasrbije.org](mailto:mediji@drustvoneurologasrbije.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.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org)

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

## REVIJALNI RAD

## Magnetna rezonanca u multiploj sklerozi

**Autor:** Šarlota Mesaroš

Klinika za neurologiju KCS, Beograd

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Magnetna rezonanca (MR) u multiploj sklerozi (MS) predstavlja nezamenljivu dijagnostičku metodu koja je implementirana u sve dosadašnje dijagnostičke kriterijume za potvrđivanje dijagnoze ove bolesti [1–5], zbog čega je od esencijalnog značaja poznavanje osnovnih karakteristika neuroradiološkog nalaza u MS za svakodnevnu kliničku praksu neurologa. Zahvaljujući mogućnostima koje pruža MR za brzo i lako dokazivanje diseminacije u vremenu i prostoru u MS i savremenim dijagnostičkim kriterijumima koji su iskoristili ove prednosti MR, danas je moguće postaviti dijagnozu relapsno-remitentne MS nakon samo jednog, odnosno prvog ataka bolesti (tzv. klinički izolovanog sindroma koji sugerise demijelizaciju) [5]. Za potvrđivanje dijagnoze MS je neophodno i isključivanje drugih bolesti koje mogu diferencijalno dijagnostički dolaziti u obzir, gde opet MR ima supstancijalni značaj.

Tipičan nalaz na MR mozga u MS je detekcija multifokalnih zona povišenog intenziteta signala (hiperintenzne zone) na T2W (*T2-weighted*), *proton density* (PD) i FLAIR sekvencama, čija su predilekciona mesta: periventrikularna bela masa, korpus kalozum, duboka bela masa, jukstakortikalni regioni (izgled slova U na kortiko-subkortikalnoj granici), zatim infratentorialni regioni mozga (moždano stablo i cerebellum) (Slika 1), optički živac i kičmena moždina (KM) [6]. Veličina lezija u mozgu može varirati od nekoliko milimetara do više od jednog centimetra u prečniku (najmanje 3mm), obično su kružnog ili elipsastog oblika (mogu imati i vrlo nepravilan oblik kada se radi o konfluentnim lezijama), relativno su dobro ograničene i uglavnom imaju asimetrični raspored [7]. Kod bolesnika sa MS, MR mozga prikazuje promene

Slika 1 – Prikaz hiperintenznih a) periventrikularnih, b) infratentorialnih, c) jukstakortikalnih promena u beloj masi mozga (aksijalni preseki) na *T2-weighted* i *proton density* sekvenci magnetne rezonance mozga kod bolesnika sa multiplom sklerozom

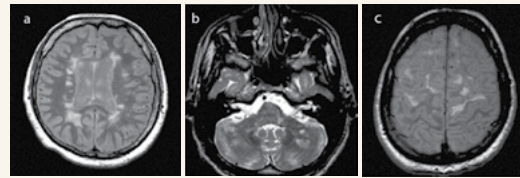


Tabela 1 – Magnetna rezonanca u dijagnozi multiple skleroze

## Diseminacija u prostoru

Prisustvo  $\geq 1$  T2 lezije u dva od četiri navedena regiona:

1. periventrikularno\*
2. infratentorialno
3. kičmena moždina
4. kortikalno/jukstakortikalno

\* Kod osoba starijih od 50 godina i sa poznatim faktorima rizika za cerebrovaskularnu bolest bilo bi razumno očekivati da postoji više od jedne periventrikularne lezije

## Diseminacija u vremenu

1. Istovremeno prisustvo promene koja se prebojava kontrastom i T2 promene koja se ne prebojava kontrastom u bilo kom momentu (i referentni snimak).
2. Nova T2 promena i/ili promena koja se prebojava kontrastom na novom snimku MR bez obzira kada je urađen referentni snimak.

tipične za ovu bolest kod oko 90–95% bolesnika, što ukazuje na veliku senzitivnost ove metode, ali je specifičnost ovih promena mala jer se one mogu videti i u drugim bolestima centralnog nervnog sistema [8,9], pa i kod zdravih osoba starijih od 40 godina [10]. Međutim, iako se promene u beloj masi mogu videti na različitim lokalizacijama, dijagnostički značaj, prema važećim dijagnostičkim kriterijumima, imaju samo one promene koje se detektuju u regionima navedenim u Tabeli 1.

U odnosu na prethodno važeće dijagnostičke kriterijume iz 2011. godine [4], novi kriterijumi

Tabela 2 – Algoritam za potvrđivanje dijagnoze relapsno-remitentne multiple skleroze

	Broj objektivnih lezija u kliničkom nalazu	Neophodno za definitivnu dijagnozu
$\geq 2$ klinička ataka	$\geq 2$	Ništa*
$\geq 2$ klinička ataka	1 (sigurni podaci o prethodnom ataku koji potvrđuje zahvaćenost drugog regiona**)	Ništa*
$\geq 2$ klinička ataka	1	<b>Diseminacija u prostoru</b> 1. Novi klinički atak sa nove lokalizacije ILI 2. Dokaz diseminacije u prostoru na MR
1 klinički atak	$\geq 2$	<b>Diseminacija u vremenu</b> 1. Novi klinički atak ILI 2. Dokazati diseminaciju pomoću MR ILI 3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***
1 klinički atak	1	<b>Diseminacija u prostoru</b> 1. Novi klinički atak sa nove lokalizacije ILI 2. MR diseminacija u prostoru I <b>Diseminacija u vremenu</b> 1. Novi klinički atak ILI 2. Dokazati diseminaciju pomoću MR ILI 3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***

## Legenda:

\*Postoje dva jasno dokumentovana ataka bolesti sa dokazom o diseminaciji u prostoru u neurološkom nalazu: kod svih pacijenata je apsolutno neophodna MR mozga. MR kičmene moždine i pregled likvora su indikovani u nedostatku kliničkih i dokaza na MR mozga ili kod atipične kliničke slike.

\*\* Dokumentovana potvrda o ranijem događaju koji je zahvatio drugu lokalizaciju.

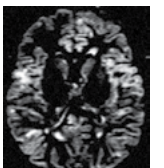
\*\*\* Za detekciju oligoklonalnih IgG traka u likvoru je neophodna metoda izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma.

Modifikovano prema: Thompson A, et al. *Lancet Neurol* 2018 [5].

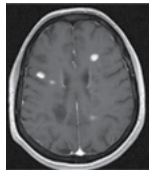
se razlikuju po tome što je ukinuta distinkcija između simptomatskih i asimptomatskih lezija na MR [11], a korteks prihvaćen kao suverena dijagnostička lokalizacija na preporuku MAGNIMS grupe (*Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis*) [5,11,12] (Tabela 1). Naime, zahvaljujući saznanjima dobijenim iz neuropatoloških istraživanja, opovrgnuta je dogma da je MS bolest samo bele mase mozga, jer je nesumnjivo dokazano da je i korteks zahvaćen zapaljenjskim procesom podjednako kao i bela masa, i sasvim je jasno da korteks predstavlja jedno od predilekcionih mesta za formiranje plakova u ovoj bolesti [13–16]. Zahvaljujući studijama MR i razvojem sekvenci koje mogu da prikažu kortikalne lezije *in vivo*, aktuelne preporuke za de-

tekciju plakova u korteksu su korišćenje 3D DIR sekvence (*Double Inversion Recovery*), koja omogućava dobru vizuelizaciju sive mase uz istovremeno suprimiranje signal bele mase i likvora, ali i korišćenjem MR sa visokom rezolucijom. Kortikalne lezije se na DIR sekvenci prikazuju kao hiperintenzne (Slika 2), moraju obuhvatiti više od tri piksela, a prisustvo promene se mora potvrditi na još jednoj sekvenci (preporučljivo na *T1-weighted* MPRAGE) [17].

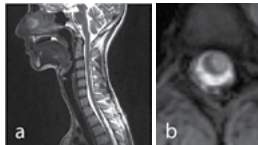
Slika 2 – Prikaz nekoliko hiperintenznih kortikalnih promena na aksijalnom preseku (*double inversion recovery* sekvencu) magnetne rezonance mozga kod bolesnika sa multiplom sklerozom



Slika 3 – Prikaz tri promene koje se prebojavaju kontrastom na aksijalnom preseku postkontrastne T1-weighted sekvence magnetne rezonance mozga kod bolesnika sa multiplom sklerozom



Slika 4 – Prikaz nekoliko hiperintenzivnih promena u vratnom i torakalnom delu kičmene moždine na a) sagitalnom (sve tri lokalizovane u dorzalnim kolumnama) i b) transverzalnom preseku (hiperintenzivni signal zahvata dorzalnu i lateralnu kolumnu) na T2-weighted sekvenci magnetne rezonance kičmene moždine kod bolesnika sa multiplom sklerozom



Karakteristično za MS je da nove lezije često pokazuju postkontrastno prebojavanje nakon aplikacije kontrasta na T1W (T1-weighted) sekvenci, što se označava kao aktivna lezija (Slika 3) i ukazuje na skorašnji proboj hematoencefalne barijere. Prebojavanje kontrastom traje najduže oko tri nedelje. Ova sposobnost MR da prikaže subklinički zapaljensku aktivnost MS je 7–10 puta veća od kliničke aktivnosti [18,19], zbog čega je u današnje vreme MR postala značajan paraklinički pokazatelj diseminacije u vremenu (Tabele 1 i 2), ali i pokazatelj aktivnosti MS [20] i mera efikasnosti terapijskog odgovora na imunomodulatornu terapiju (IMT) [21–25]. Aktuelne preporuke za praćenje aktivnosti bolesti ali i efikasnosti IMT u MS nalažu da pregled mozga MR sa kontrastom treba obavljati jednom godišnje, ukoliko ne postoje razlozi i za češći monitoring aktivnosti procesa u mozgu [22]. Aktivnost na MR podrazumeva detekciju aktivnih lezija (promena koje se prebojavaju nakon aplikacije kontrasta), kao i detekciju novih promena koje se ne prebojavaju kontrastom ili uvećanja prethodno postojećih promena. Ovakvo praćenje aktivnosti bolesti je moguće samo ukoliko se snimanje obavlja na istom aparatu i sa istim pozicioniranjem kao i prethodna snimanja [22].

Kičmena moždina predstavlja važno predilekciono mesto za formiranje plakova u MS, a u poslednjih petnaestak godina ova lokalizacija je postala i dijagnostička. MR je jedina metoda za detekciju plakova u KM. Na sagitalnim snimcima, plakovi demijelinizacije se prikazuju kao

HIZ na T2W sekvenci i obično imaju izgled cigarete, dok se na aksijalnim snimcima uočava njihov afinitet ka dorzalnim i lateralnim kolumnama KM (Slika 4). Dužina promena mora biti najmanje 3mm, ali ne sme biti veća od dva segmenta KM i uglavnom manje od polovine poprečnog preseka zahvaćenog segmenta [26]. Najčešće se detektuju u cervikalnim regionima, češće nego u torakalnim i lumbosakralnim. One mogu biti praćene vrlo blagim otokom KM ali češće nisu, i nešto ređe se prebojavaju kontrastom od lezija koje se dektuju u mozgu. Ne viđaju se kod zdravih osoba, a retko kod osoba sa cerebrovaskularnim bolestima, za razliku od HIZ promena u mozgu koje se mogu videti i kod zdravih [27].

U procesu postavljanja dijagnoze MS neophodno je usvojiti sve prethodno iznete činjenice koje se odnose na tipičan nalaz na MR mozga i KM kod bolesnika sa MS, ali postavljanje dijagnoze MS nije moguće ukoliko ne postoji tipična klinička slika za ovu bolest, jer se dijagnoza ne može postaviti na osnovu samo snimaka MR. Zbog toga u ovom radu prikazujemo i najnovije dijagnostičke algoritme za potvrđivanje dijagnoze relapsno-remitentne (Tabela 2) i primarno-progresivne MS (Tabela 3), gde je šematski prikazano kako treba da se rukovodimo kliničkim i parakliničkim pokazateljima diseminacije u vremenu i prostoru u svakodnevnoj kliničkoj praksi [5]. Mogući dijagnostički ishodi prikazanih algoritama su: 1. potvrđena MS (postoji tipična klinička slika, potvrđena diseminacija u vremenu i u prostoru, ne postoji drugo bolje objašnjenje za kliničku sliku); 2. moguća MS (kada nisu ispunjeni svi traženi kriterijumi) ili 3. nije MS. Pošto je jedan od preporučenih uslova za potvrđivanje dijagnoze MS isključenje drugih bolesti koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir, odnosno dokazivanje da za kliničku sliku ne postoji drugo, bolje objašnjenje, potrebno je da poznamo i koji su to atipični nalazi na MR mozga i KM koji treba da pobude sumnju u ispravnost dijagnoze, tzv. „crvene zastavice“ [28]. Pregled ovakvih nalaza na MR koji su atipični za MS je dat u Tabeli 4. i obuhvata široku diferencijalnu dijagnozu inflamatornih, vaskularnih i metaboličkih bolesti CNS.

Tabela 3 – Algoritam za potvrđivanje dijagnoze primarno-progresivne multiple skleroze

### Postepena progresija neurološkog nalaza koji je tipičan za MS

**Diseminacija u vremenu:** godinu dana kontinuirane progresije neurološkog deficita utvrđena ili retrospektivno ili prospektivno

**Diseminacija u prostoru se potvrđuje prisustvom dva od navedena tri kriterijuma**

- MR mozga pokazuje**  $\geq 1$  T2 promena u jednoj od navedenih regija: periventrikularno, kortikalno/jukstakortikalno, infratorijalno
- Nalaz na MR kičmene moždine:**  $\geq 2$  T2 fokalne promene
- Positivan nalaz u likvoru:** Prisustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru\*

MR – magnetna rezonanca; \*metoda izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma.

Modifikovano prema: Thompson A, et al. *Lancet Neurol* 2018 [5].

Tabela 4 – Nalazi na magnetnoj rezonanci mozga i kičmene moždine koji su atipični za multiplu sklerozu

MR mozga	Druge bolesti bele mase koje treba razmatrati
Normalan nalaz	NMO, ATM, LETM
Prisustvo velikih lezija	ADEM, Marburg, Baló skleroza, primarni angiitis CNS
Simetrična distribucija lezija	ADEM, adultne forme leukodistrofije
Promene nisu oštro ograničene	ADEM
Odsustvo promena u korpusu kalozumu i periventrikularnih lezija	ADEM
Odsustvo nove aktivnosti na ponovljenim snimcima (odsustvo novih ili aktivnih lezija)	ADEM
Istovremeno prebojavanje kontrastom svih promena	ADEM, sarkoidoza, primarni angiitis CNS
Punktiformno prebojavanje promena kontrastom	Primarni angiitis CNS, sarkoidoza, Neuro-Behcet
Dominantna lokalizacija promena na kortiko-subkortikalnom prelazu	Ishemijska bolest mozga, vaskulitis, primarni angiitis CNS
Velike asimetrične jukstakortikalne promene koje se progresivno povećavaju	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Zahvaćenost prednjeg temporalnog i donjeg frontalnog režnja	CADASIL
Multipli infarkti u beloj masi	Ishemijska bolest mozga, vaskulitis, primarni angiitis CNS
Prebojavanje moždanica kontrastom	Sarkoidoza, hronični meningitis, Neuro-Behcet
Multiple bilateralne zone mikrohemoragija	CADASIL, vaskulitis
MR kičmene moždine	
Ekstenzivne promene u kičmenoj moždini (koje zahvataju više od dva segmenta) sa otokom	NMO, ADEM, LETM, SLE, Šegren (Sjögren)
Difuzno izmenjen signal dorzalne kolumnne	Deficit vitamina B12

NMO – bolesti iz spektra neuromijelitis optika; ATM – akutni transversalni mijelitis; LETM – longitudinalni ekstenzivni transversalni mijelitis; ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis; CNS – centralni nervni sistem; CADASIL – cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom; SLE – sistemski lupus eritematosus.



Posebno je važno usvojiti jedno od pravila za potvrđivanje dijagnoze MS, a to je da se bez tipične kliničke slike ne sme postaviti dijagnoza MS. Pre svega se to odnosi na nalaz asimptomatskih promena u beloj masi mozga, koje svojom lokalizacijom i izgledom mogu da izgledaju kao i u MS, ali ne postoji klinička slika koja to potvrđuje. Taj sindrom se naziva radiološki izolovani sindrom (RIS) i podrazumeva akcidentalan nalaz promena u beloj masi koje ispunjavaju ranije važeće Barkhof-Tintore kriterijume za MS [29,30] a kod osoba koje: 1. nemaju kliničku sliku za MS; 2. imaju normalan neurološki nalaz; 3. imaju normalne socijalne, radne i životne aktivnosti; 4. kod kojih ne postoji zloupotreba lekova i drugih psihotropnih supstanci kao i drugih toksina; 5. na MR mozga ne postoji leukoarajoza ili ekstenzivna patologija bele mase koja zahvata korpus kalozum i 6. kod kojih ne postoji drugo bolje objašnjenje za navedene promene na MR [31]. Longitudinalnim praćenjem osoba sa RIS je pokazano da oko 33% njih u periodu od pet godina praćenja razvijaju tipičnu kliničku sliku za MS, a rizik se značajno povećava ukoliko su te osobe imale i akcidentalan nalaz HIZ na nivou KM [32,33].

Pored značaja u dijagnostici MS, nalaz na MR mozga kod osoba sa prvim mogućim atakom MS, odnosno klinički izolovanim sindromom (KIS) koji ukazuje na demijelinizaciju, ima i prognostički značaj. Naime, studije longitudinalnog praćenja ovih bolesnika su pokazale da prisustvo velikog broja promena u mozgu (naročito ako je broj promena 10 i više) [34–36], kao i prisustvo više od dve infratentorijalne lezije [37] na prvom snimku MR mozga kod bolesnika sa KIS, predstavljaju nepovoljan prognostički marker za naknadni razvoj progresivne onesposobljenosti, odnosno nepovoljan tok bolesti. Takođe je pokazano da porast zapremine lezija u mozgu u prvih pet godina trajanja bolesti značajno utiče na nepovoljan tok MS [35].

Uloga MR u MS je veoma važna u praćenju pojave neželjenih efekata savremene biološke terapije, pre svega u monitoringu razvoja oportunističke infekcije mozga, odnosno progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML)

kod bolesnika koji primaju natalizumab, ali i druge lekove kod kojih je opisana retka pojava ovog neželjenog efekta [38].

Osim upotrebe metoda konvencionalne MR u dijagnozi, prognozi, praćenju aktivnosti i efikasnosti, ali i neželjenih efekata terapije MS, metode nekonvencionalne MR su dale ogroman doprinos u razumevanju patološkog procesa koji se odvija u ovoj bolesti i koji je veoma kompleksan. Zahvaljujući izuzetno dinamičnom istraživanju iz oblasti neuroimidžinga, sadašnji koncept shvatanja MS je značajno izmenjen, u smislu da ova bolest ne predstavlja samo multifokalnu, već istovremeno i difuznu bolest mozga, jer se u mozgu bolesnika odigravaju i značajne promene u naizgled normalnoj sivoj i beloj masi, koje nisu dostupne pregledima MR standardnim protokolima [39–40]. Takođe, danas znamo da, osim inflamatorne patologije u CNS bolesnika sa MS, od samog početka bolesti je prisutan i proces neurodegeneracije, koji je progresivan i rezultira značajnom moždanom atrofijom (0,5–1,35% godišnji gubitak volumena mozga), a koja ima značajan uticaj na razvoj perzistentne neurološke onesposobljenosti, odnosno invaliditeta [41,42].

## Reference

- Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13:227–231.
- McDonald WI, Compson A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121–7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58: 840–6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 162–173.
- Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNIS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 313–325.
- Mesaros S, Druilović J. Dijagnoza multiple skleroze: Uloga magnetne resonance. U: *Multipli skleroza (ur. Druilović i sar)*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013: 49–73.
- Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurolog Clin*. 2018 Feb; 36(1): 69–117.
- Miller DH, Weinstenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14: 1157–74.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1988; 38: 1822–5.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 Mar; 15(3): 292–303.
- Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using

the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neuro*. 2018 Feb; 17(2): 133–142.

- Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001; 50: 389–400.
- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Nov; 128(Pt 11): 2705–12.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8; 365(23): 2188–97.
- Bö L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mörk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003; 62: 723–732.
- Geurts JJ, Roensdaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. MAGNIMS Study Group. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology*. 2011; 76: 418–24.
- Miller DH, Barkhof F, Nauta JJP. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MR in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*. 1993; 116: 1077–94.
- Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, Nauta JJ, Tas MW, Valk J, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Nov; 159(5): 1041–7.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson A, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 15; 83(3): 278–86.
- Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(9): 504–12.
- Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Youssry TA, Sormani MP, de Stefano MP. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11(10): 597–606.
- Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr; 20(5): 566–76.
- Rio J, Rovira A, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana A, et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon-β-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018 Mar; 24(3): 322–330.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neuro*. 2009; 8(3): 254–60.
- Kidd C, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993; 43: 2632–7.
- Thorpe JW, Kidd D, Kendall BE, Tofts PS, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healthy adults. *Neurology*. 1993; 43: 2625–2631.
- Charil A, Youssry TA, Rovaris M, Barkhof F, DeStefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neuro*. 2006; 5: 841–852.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Nov; 120 (Pt 11): 2059–69.
- Tintoré M, Rovira A, Martí nez M, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieve L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 702–706.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3; 72(9): 800–5.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglesse M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5; 9(3): e90509.
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011 Feb 22; 76(8): 686–92.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17; 346(3): 158–64.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkal KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar; 131(Pt 3): 808–17.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep 26; 67(6): 968–72.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004 Feb; 61(2): 217–21.
- Youssry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 Nov; 72(5): 779–87.
- Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011; 70: 764–73.
- Filippi M, Rocca MS, Barkhof F, Brück W, Chen J, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neuro*. 2012; 11: 349–360.
- De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Feb; 28(2): 147–56.
- Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, Charil A, Comi G, Filippi M. Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS: A large scale, short-term follow-up study. *J Neurol*. 2008; 255: 1378–1383.

## GRANIČNA OBLAST

*Poremećaji spektra autizma i epilepsija – priroda povezanosti i karike koje nedostaju*

**Autori:** Vanja Mandić Maravić<sup>1</sup>, Milica Pejović Milovančević<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut za mentalno zdravlje, Beograd  
<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## Sažetak

Poremećaji spektra autizma su heterogena grupa poremećaja koji se manifestuju kvalitativnim oštećenjem socijalnih interakcija, verbalne i neverbalne komunikacije, kao i suženim interesovanjima i repetitivnim aktivnostima. Kod ovih poremećaja izražen je i psihijatrijski komorbiditet, a povezanost sa epilepsijom je jasno utvrđena. Priroda povezanosti autizma i epilepsije nije u potpunosti definisana, a za sada, podaci iz literature ukazuju na zajedničke etiološke faktore. Vrlo je značajno poznavanje specifičnosti kliničke slike, kako epilepsije u autizmu, tako i autističnih simptoma u epilepsiji. Takođe, važno je i pitanje neepileptičnih pražnjenja kod dece sa poremećajem spektra autizma, njihove epidemiologije, uticaja na kliničku sliku, prognoze i terapije. Veza između autizma i epilepsije, prema istraživanjima, značajno zavisi i od intelektualnih kapaciteta osobe sa ovim poremećajima, odnosno postaje izraženija što je intelektualno funkcionisanje niže.

Rano prepoznavanje komorbiditeta epilepsije i autizma, bez obzira na to koji je primarni poremećaj, može obezbediti pravovremeno terapijsko reagovanje i dovesti do poboljšanja kliničkog ishoda, kao i funkcionalnosti osoba sa ovim poremećajima.

## Uvod

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) predstavljaju grupu klinički heterogenih neurorazvojnih poremećaja, koje odlikuju kvalitativno ošteće-

nje socijalnih interakcija i poremećaj verbalne i neverbalne komunikacije, kao i sužena interesovanja i repetitivne aktivnosti [1]. U i dalje važećoj, 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10, 1992) [2] koristi se sada već jasno prevaziđen termin „pervazivni razvojni poremećaji“, koji podrazumeva autizam, atipični autizam, Retov sindrom, drugi dezintegrativni poremećaj detinjstva, Aspergerov sindrom, hiperaktivni poremećaj sa mentalnom retardacijom, druge pervazivne razvojne poremećaje i pervazivni razvojni poremećaj, nespecificovan. Ovi poremećaji se međusobno razlikuju prema težini simptoma, nivou intelektualnog oštećenja, brzini razvoja govora, kao i komorbiditetu [3]. U petoj reviziji „Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje“ (*Diagnostic and Statistical Manual, 5th Revision – DSM-V*) [4] napravljena je značajna promena u definisanju poremećaja autističnog spektra – višekategorijalni model je zamenjen samo jednom dijagnostičkom kategorijom: poremećaji iz spektra autizma (PSA).

Najnoviji rezultati ukazuju na to da oko 1 u 59, ili 16,8 na 1000 dece starosti osam godina ima neki od poremećaja iz spektra autizma, što je povećanje prevalencije u odnosu na 2016. godinu (1 u 68 dece) [5]. Dijagnoza PSA se u proseku pet puta češće postavlja kod dečaka nego kod devojčica [6]. Veliki broj studija bavio se ispitivanjem ove značajne epidemiološke razlike, u pravcu toga da li su dečaci biološki više skloni tome da razviju PSA, ali i ispitivanjem mogućnosti da postoje razlike u ispoljavanju ove grupe poremećaja kod dečaka i devojčica, odnosno mogućnosti da su PSA češće detektovani kod dečaka nego kod devojčica. Studije su dale različite i nekonzistentne rezultate [7].

PSA su grupa poremećaja koje takođe vrlo često karakteriše i neurološki, psihijatrijski i somatski komorbiditet [8]. Veza autizma i epilepsije je jasno prepoznata [9] i uočena je još kod prvih opisanih slučajeva autizma od strane Lea Kanera, 1943. godine [10].

### Autizam i epilepsija – epidemiologija

U dosadašnjim studijama, prevalencija epilepsije u PSA varirala je od 4% do 46% [11,12] i bila je značajno viša u odnosu na prevalenciju epilepsije u opštoj populaciji, koja iznosi 0,5–0,7% [13]. Razlog velike varijabilnosti se može tražiti u različitoj metodologiji studija – koji je uzorak u pitanju, koja je starost u uzorku, kao i koje su metode korišćene za dijagnozu epilepsije i autizma. Na primer, epilepsija u autizmu je prečest u kliničkim uzorcima, jer uključuje osobe sa izraženijom kliničkom slikom, slabijom funkcionalnošću, češćim komorbiditetima, i obrnuto, u populacionim studijama ta procena je adekvatnija [14]. Starost i snižene kognitivne sposobnosti nezavisni su faktori rizika za epilepsiju u autizmu, prema studiji koja je uključila 5185 pacijenata sa autizmom [12,15]. Vreme javljanja epilepsije u autizmu je bimodalno – jedan pik je u ranom detinjstvu (u periodu od druge do pete godine), a drugi u adolescenciji [16]. Studija praćenja rađena u Britaniji 2011. godine na uzorku pacijenata starijih od 21 godine ukazala je na to da se epilepsija u PSA razvija najčešće posle desete godine [17]. Ukupno, ukoliko uzorci u istraživanjima uključuju samo decu, prevalencija će biti niža.

Takođe, značajan razlog za ovakvu razliku u prevalenciji mogu biti i promene u definiciji i boljem prepoznavanju autizma u proteklom periodu. Na primer, uključivanje šireg spektra autizma u uzorak uključuje i visoko funkcionalne oblike, kao što je Aspergerov sindrom, kod kojeg je intelektualno funkcionisanje više, te je i manji rizik za razvoj epilepsije. Pored toga, značajan problem predstavlja i dijagnostikovanje epileptičnih napada kod osoba sa PSA. Deca sa autizmom vrlo često imaju epizode ponašanja koje su vrlo slične kompleksnim parcijalnim napadima, kao što su zagledanje u jednu tačku, repetitivna motorna aktivnost i nagle promene u raspoloženju ili ponašanju. Sve navedeno dovodi do toga da je teško postaviti dijagnozu epilepsije bez kontinuiranog EEG monitoringa [18].

### Povezanost autizma i epilepsije – etiološke pretpostavke

Kao i drugi psihijatrijski poremećaji, PSA su kompleksni genetski poremećaji u kojima se pretpostavlja etiološka interakcija gena i okoline. U slučaju faktora okoline, vrlo je značajno delovanje faktora rizika u prenatalnom i perinatalnom periodu [19]. Sa druge strane, genetski faktori u autizmu deluju u okviru kompleksne, poligeneske interakcije, tako da se izražena heterogenost kliničke slike može objasniti ne samo interakcijom gena i okoline, već i interakcijom multiplih gena, odnosno postojanja specifične kombinacije gena kod osoba sa poremećajima autističnog spektra [20]. Oko 10% osoba sa PSA ima genetski sindrom. Najčešće je u pitanju fragilni X sindrom (1–2% slučajeva PSA ima ovo stanje), tuberozna skleroza (1%) i neurofibromatoza (<1%) [21]. Oko 5% slučajeva PSA ima citogenetsku aberaciju, koja se uglavnom viđa kod dece sa manifestnim dismorfizmima, posebno velike nebalansirane kariotipske promene. Najčešća citogenetska abnormalnost u autizmu je duplikacija 15q11-q13, koja se može naći u 1–3% slučajeva PSA, kao deo Prader-Vilijevog/Angelmanovog sindroma [21]. Prijavljeni su i slučajevi paracentrične inverzije X hromozoma (Xp21.2p11.23) [22] i duplikacija 22q11 – Didžordžov sindrom [23]. Studije asocijacije celokupnog genoma (*Genome Wide Association Studies – GWAS*) ukazale su na veliki broj potencijalnih mutacija koje mogu doprineti razvoju PSA, od kojih je veliki broj povezan sa procesima translacije i sinaptogeneze [20].

Mnogi od gore navedenih sindroma i mutacija povezani su ne samo specifično sa autizmom, već i sa epilepsijom. Na primer, duplikacija 15q11q13 je povezana sa autizmom, kao i sa infantilnim spazmima. Nekoliko gena koji kodiraju subjedinice GABA receptora nalaze se u ovoj regiji, što je dovelo do hipoteze da je disregulacija inhibitornih sinapsi faktor koji povezuje PSA i epilepsiju [24,25].

Fragilni X sindrom je takođe povezan sa autizmom, epilepsijom i mentalnom retardacijom (MR). U pitanju je mutacija koja dovodi do inaktivacije FMR1 gena, povezanog sa sinaptičkim

remodeliranjem neophodnim za fiziološko učenje i pamćenje. Epilepsija se u ovom sindromu javlja u 10–20% slučajeva [26].

Tuberozna skleroza (*Tuberous Sclerosis Complex – TSC*) je multisistemsko oboljenje izazvano mutacijom TSC1 i TSC2 gena, čiji produkti, hamartin i tuberin, zajedno formiraju protein značajan za regulaciju mTOR (*mammalian target for rapamycin*). Na taj način ove mutacije dovode do dezinhibicije sinteze proteina i rasta ćelija [27]. Epilepsija se javlja u više od 80–90% pacijenata sa TSC [28], a PSA su u dosadašnjim istraživanjima u uzorcima dece sa TSC bili prisutni u 20–60%. Ono što je zanimljivo je da je, za razliku od opšte populacije, odnos polova u ovom slučaju praktično jednak [29].

Još jedan sindrom u kojem je prisutna povezanost autizma i epilepsije je i MECP2, ranije poznat kao Retov sindrom. U pitanju je sindrom koji se javlja samo kod devojčica, u kojem mutacija MECP2 gena vodi poremećaju transkripcije tokom razvoja centralnog nervnog sistema. Takođe, gubitak funkcije MECP2 gena vodi redukciji GABA transmisije, koja je, kako je već navedeno, prema nekim hipotezama zajednički činilac PSA i epilepsije [30]. Ovaj sindrom se uvek manifestuje simptomima autizma, regresijom, mikrocefalijom, mentalnom retardacijom i specifičnim pokretima šaka [15]. Među osobama sa deficijencijom MECP2 gena, 50–90% ima epileptične napade [31]. U kliničkom uzorku iz Srbije, 77% devojčica sa ovim sindromom imalo je epileptične napade [32].

Ovo su samo neki od najčešćih sindroma u kojima se pored autizma, vrlo često javlja i epilepsija. I obrnuto, postoji nekoliko sindroma specifičnih za epilepsiju, a za koje se smatra da su faktor rizika za kasniji razvoj autizma. U ove sindrome spadaju Lenoks-Gastoov sindrom (LGS), Landau-Kleffnerov sindrom (LKS) i infantilni spazmi [15].

LGS je karakterističan po difuznim sporim šiljaktalas kompleksima i generalizovanoj paroksizmalnoj brznoj aktivnosti tokom spavanja. Preva-

lencija autizma i simptoma PSA nije jasno utvrđena, ali su fenotipi PSA prijavljivani u literaturi [15]. Najnovija studija koja se bavila ovim pitanjem pokazala je da je samo 6% pacijenata sa LGS imalo neke simptome autizma, ali ne i dovoljno za postavljanje dijagnoze [33]. Sa druge strane, ista studija je pokazala postojanje mnogo veće prevalencije PSA i simptoma autizma (22%) u uzorku dece sa Draveinim sindromom (*Dravet syndrome*), takođe sindromskom epileptičnom encefalopatijom.

Kada je u pitanju LKS, sindrom epilepsije-afazije, povezanost sa PSA je bila češća kod dece sa izraženim deficitom ili regresijom razvoja jezika [34]. Takođe, skorašnja studija na uzorku dece sa LKS potvrdila je postojanje CNV vezanih za celularnu adheziju, koji su u dosadašnjim ispitivanjima bili povezivani sa PSA [35].

Infantilni spazmi su heterogeni sindrom udružen sa poremećajima u različitim razvojnim putevima. Prevalenca autizma nije jasno utvrđena, ali se spazmi smatraju faktorom rizika za razvoj simptoma PSA [24].

Navedeni sindromi uglavnom su povezani sa mutacijama koje vode poremećaju translacije proteina. Postoji još nekoliko puteva za koje se prepoznaje da im veći broj mutacija prepoznatih u epilepsiji i autizmu konvergira.

Kao što je već navedeno, pretpostavlja se da niz genetskih mutacija zapravo vodi disfunkciji GABA sistema i u autizmu i u epilepsiji [36]. Još jedan mehanizam koji se povezuje i sa PSA i autizmom je i oksidativni stres. Marker povišenog oksidativnog stresa pokazani su u korteksu osoba sa teraporezistentnom epilepsijom [37]. Oksidativni stres je takođe ispitivan u okviru PSA, i to kao mehanizam koji bi mogao da bude u osnovi interakcije gena i okoline [38]. Iako je oksidativni stres potencijalno dokazan u autizmu, kroz markere i kroz polimorfizme gena vezanih za ovaj sistem, čini se da je ovaj mehanizam nedovoljno specifičan. Na primer, polimorfizmi gena za glutation-S transferaze povezani su i sa autizmom i sa progresivnom miokloničkom epi-

lepsijom, ali i sa psihotičnim poremećajima sa ranim početkom [39–41].

I autizam i epilepsija su poligena oboljenja u okviru kojih postoje određeni „zajednički“ genski lokusi, čije različite kombinacije doprinose razvoju jednog ili drugog, odnosno oba fenotipa [42].

### **Autizam i epilepsija i *back translation* – klinička slika**

#### ***Epilepsija u autizmu***

Postavljaju se dva pitanja: kakve su karakteristike epilepsije u autizmu i da li se klinička slika samog autizma razlikuje od slike autizma sa epilepsijom? Prvim pitanjem bavilo se više studija [16]. Studija Boltona i saradnika pokazala je da se epilepsija u autizmu najčešće javlja posle desete godine života, kao i da je najčešća klinička slika epilepsije bila generalizovana tonično-klonična (88%) [17]. Druge studije su međutim pokazale da su najčešće bili u pitanju parcijalni napadi, sa ili bez sekundarne generalizacije [43]. Takođe, studije pokazuju da oko 34% pacijenata sa epilepsijom i autizmom ima teraporezistentni oblik epilepsije [44].

Što se profila autizma sa epilepsijom tiče, u pitanju su češće osobe ženskog pola, osobe sa mentalnom retardacijom i lošim sposobnostima verbalne komunikacije. U prospektivnoj studiji iz 2005. godine, osobe sa epilepsijom i PSA imale su takođe značajno niže kognitivne, kao i adaptivne sposobnosti u odnosu na osobe samo s autizmom [43]. Postoji povećan rizik za razvoj epilepsije kod onih osoba sa autizmom kod kojih je prisutan širi autistični fenotip u porodici; tzv. multipleks porodice sa autizmom (porodice u kojima ima više članova sa autizmom) [17,45]. Velika finska populaciona studija iz 2014. godine potvrdila je da je Aspergerov sindrom značajno manje povezan sa epilepsijom u odnosu na autizam i nespecificovani pervazivni razvojni poremećaj [46]. Na kraju, mortalitet osoba sa autizmom i epilepsijom je veći nego kod osoba koje imaju samo autizam [47].

### ***Epileptiformna aktivnost bez epileptičnog napada u autizmu***

Još jedno pitanje koje se često postavlja u kliničkom radu sa osobama sa PSA jeste i pitanje epileptiformne aktivnosti, odnosno pražnjenja kod osoba koje nemaju epileptične napade. Nekoliko studija potvrdilo je da veliki broj, od 30 do čak 60,7% dece sa autizmom ima interiktalna epileptiformna pražnjenja (IEP) bez epileptičnih napada i dijagnoze epilepsije [48,49]. Smatra se da će kod većine od te dece doći do razvoja epilepsije, ili da su u pitanju retki napadi koje roditelji nisu prepoznali [18]. Prema dosadašnjim studijama, utvrđena su generalizovana, multifokalna, kao i fokalna epileptiformna pražnjenja. Fokalna pražnjenja su prijavljena u velikom broju regija, pri čemu nekoliko studija navodi da su najčešća temporalna, iako druge studije nisu dale taj nalaz [50,51]. U kliničkom smislu, neka vrsta znaka da kod deteta sa autizmom potencijalno mogu postojati IEP jeste regresija, odnosno gubitak prethodno stečenih veština u odnosu na to da se veštine uopšte ne razvijaju ili se razvijaju usporeno, kao i postojanje mentalne retardacije kod osobe sa PSA [51,52]. Pored teškoća u određivanju prave prevalencije IEP u autizmu, značajno je pitanje terapije ovakvih nalaza. Postoje autori koji predlažu agresivnu antiepileptičnu terapiju, dok drugi smatraju da terapiju treba započeti tek kada se manifestuje klinički napad [53]. Studije u kojima je vršena primena antiepileptične terapije kod dece sa autizmom i epileptičnim pražnjenjima bez napada pokazale su smanjenu epileptiformnu aktivnost, ali i poboljšanje kognitivnih funkcija i ponašanja [54]. U pitanju su studije rađene na malim uzorcima, a prema pregledu literature nema novijih studija koje su ispitivale ovo značajno kliničko pitanje, ili su u pitanju studije slučajeva [14]. Frontalni paroksizmi su mogući prediktivni nalaz za razvoj epilepsije kod dece sa autizmom [55].

### ***Autizam/autistični simptomi u epilepsiji***

U kliničkom smislu, vrlo je značajno i pitanje kakva je slika autističnih simptoma kod pacijenata sa epilepsijom. Studije su pokazale da su elementi autizma prisutni mnogo češće kod

odraslih osoba sa epilepsijom, nego kod odraslih osoba bez epilepsije [56]. Malo se zna o povezanosti epilepsije sa osnovnim simptomima PSA [57]. Ovo se pre svega odnosi na poremećaj socijalnih interakcija tj. kognicije. Neuronska osnova socijalne percepcije i kognicije je kompleksna, ali su dosadašnje studije pokazale da su prefrontalne, orbitofrontalne, mezolimbicke i temporolateralne moždane strukture uključene u njenu regulaciju [58]. U studiji koja je ispitivala sposobnost „čitavanja“ elemenata socijalnih interakcija (motivacija, prava osećanja osoba koje učestvuju), pokazano je da osobe sa epilepsijom medijalnog temporalnog lobusa imaju značajno lošiju mogućnost procene socijalnih interakcija nego osobe sa drugom vrstom epilepsije, odnosno zdrave kontrole [58]. Narušenost socijalne kognicije izraženija je kod kompleksne epilepsije kod dece predškolskog uzrasta u odnosu na decu sa nekompleksnom epilepsijom, kao i na zdrave kontrole [59]. Kod dece sa kompleksnom epilepsijom postoji značajniji poremećaj pažnje, što zajedno sa lošim socijalnim veštinama, pretpostavlja se, sekundarno vodi i bihevioralnim problemima kod ove dece [59]. Negativan uticaj ranih spazama na memoriju i socijalnu kogniciju pokazan je i na animalnim modelima [60]. Za sada jedina studija koja se bavila ispitivanjem repetitivnih i stereotipnih obrazaca ponašanja nije pokazala razliku između odraslih sa epilepsijom i zdravih kontrola [57]. Kada je u pitanju procena svih domena autizma, populaciona studija rađena u Velikoj Britaniji pokazala je da čak 25% dece sa epilepsijom ima skor koji odgovara skor neophodnom za dijagnozu autizma prema Skrinig upitniku za autistični spektar (*Autism Spectrum Screening Questionnaire – ASSQ*). Takođe, od dece koja su imala epilepsiju i autizam u ovom uzorku, 61% je imalo još jedan bihevioralni poremećaj, najčešće ADHD. Autori ove studije ukazuju na potrebu da se detaljnija obrada vrši kod sve dece sa epilepsijom, što će omogućiti bolje upoznavanje njihovih bihevioralnih problema i edukativnih potreba [11]. Posebno je važno uzeti u obzir decu sa epilepsijom koja imaju elemente PSA, ali nemaju kompletne dijagnostičke kriterijume za PSA, s obzirom na to da se ti

elementi često ne prepoznaju, a mogu značajno narušiti kvalitet života (na prijem narušena socijalna kognicija) [11]. Ono što je značajan nalaz ove studije, a i vrlo značajna činjenica u vezi epilepsije i autizma, jeste pitanje mentalne retardacije. Više od polovine dece koja su imala epilepsiju i autizam u ovom uzorku imala su i mentalnu retardaciju [11].

### Autizam, epilepsija i mentalna retardacija – trougao

Pojedini autori smatraju da se veza PSA i epilepsije velikim delom, ako ne i u potpunosti, može objasniti postojanjem zajedničkog imenitelja: mentalne retardacije (MR) [61]. Postoje studije koje ukazuju na takozvanu „dijagnostičku supstituciju“ – činjenicu da je povećana svest o PSA dovela do toga da se povećala prevalenca PSA i istovremeno i smanji prevalenca MR [61]. Sa druge strane, MR je zastupljena kod 60–88% osoba sa PSA [62], i kod osoba sa MR četiri do deset puta je veći rizik za razvoj autizma (rizik se povećava što je intelektualno oštećenje izraženije) [63]. Kada govorimo o povezanosti epilepsije i MR, prema populacionim studijama, 20–27% dece sa epilepsijom takođe ima neki oblik intelektualnog oštećenja [64].

Na kraju, već jasno utvrđena povezanost autizma i epilepsije izraženo je zavisna od nivoa intelektualne funkcionalnosti. Na primer, u uzorku dece sa PSA, kod onih koja imaju tešku MR epilepsija je bila zastupljena sa 34%, kod dece sa umerenom MR 27%, dok je kod dece bez MR taj procenat iznosio 7% [65]. Povezanost slična ovoj, između tuberozne skleroze (TS) i autizma, takođe je pokazana. Naime, postojanje znakova autizma u TS bila je značajna samo kod osoba sa nižom inteligencijom [66]. Zaista, sve studije koje se bave prevalencijom autizma u epilepsiji i obrnuto, epilepsije u autizmu, naglašavaju da je upravo MR konekcija između ova dva stanja, odnosno da je neophodan takav dizajn budućih studija u kojima bi se jasno odvojio efekat MR na vezu PSA i epilepsije, kako bi se utvrdilo da li ta veza, sem preko MR, uopšte postoji [61]. Tačnije, neki autori smatraju da je autizam u korelaciji sa MR pre nego što je povezan sa specifičnim poremećajem kao što je epilepsija [66].

**Terapija epilepsije u autizmu – specifičnosti**  
Prilikom primene antiepileptika u autizmu treba obratiti pažnju na potencijalno bihevioralno pogoršanje (agitacija, agresivnost) i kognitivno oštećenje [67]. Po pitanju ponašanja treba biti oprezan sa primenom valproata, gabapentina, topiramata, posebno levetiracetama. Do narušavanja kognitivnih sposobnosti dovode fenobarbiton, fenitoin i topiramet (problem sa teškoćama u nalaženju reči), dok potencijalno pozitivne efekte na kogniciju imaju lamotrigin i levetiracetam [67].

### Zaključak

Povezanost poremećaja autističnog spektra i epilepsije, i vice versa, je vrlo jasna. Etiološki, sa relativnom sigurnošću se može reći da epilepsija ne izaziva autizam, a tako je i u suprotnom smeru – autizam ne izaziva epilepsiju. Dosađnji dokazi govore u prilog tome da između ova dva stanja postoji zajednički uzročnik.

Klinički, postoje tri značajna aspekta ove povezanosti:

1. Vrlo je značajno da neurolozi/epileptolozi prepoznaju kada i kako obaviti skrining i uputiti dete sa epilepsijom na detaljniju dijagnostičku evaluaciju po pitanju poremećaja spektra autizma. Rana detekcija i terapijske intervencije u autizmu mogu značajno smanjiti simptome i probleme funkcionalnosti.
2. Klinički je vrlo važno i pitanje neepileptičnih pražnjenja u autizmu, odnosno pitanje da li se „može lečiti EEG“ i da li se na taj način sprečava razvoj epilepsije kod dece sa autizmom, ili postiže bolja kontrola simptoma.
3. Neophodno je da psihijatri zajedno sa roditeljima/starateljima dece sa poremećajem autističnog spektra obrate posebnu pažnju na promene u ponašanju koje bi zapravo mogle biti manifestacija epileptičnih napada. Otežana saradnja dece prilikom izvođenja EEG vrlo često bude uzrok zbog kojih roditelji odustanu od snimanja, čak i kad postoje kliničke indikacije. Nažalost, ne postoji jasan konsenzus/smerice oko pripreme dece sa PSA za snimanje, odnosno premedikaciju, što bi bilo značajno dogovoriti između stručnjaka. Pravovremeno prime-

njena antiepileptična terapija može biti značajna ne samo sa aspekta kontrole napada, već i u pogledu poboljšanja ponašanja i funkcionalnosti.

### Reference

1. Vijayakumar NT, Judy MV. Autism spectrum disorders: integration of the genome, transcriptome and the environment. *J Neurol Sci.* 2016; 364:167–176.
2. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). Geneva: WHO; 1992.
3. Hus V, Pickles A, Cook EH Jr, Risi S, Lord C. Using the autism diagnostic interview – revised to increase phenotypic homogeneity in genetic studies of autism. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(4): 438–448.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author; 2013.
5. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018; 67(6): 1–23.
6. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet.* 2006; 368(9531): 210–215.
7. Mandić-Maravić V, Pejović-Milovančević M, Mitković-Voncina M, Kostić M, Aleksić-Hil O, Radosavljević-Kirčanski J, et al. Sex differences in autism spectrum disorders: does sex moderate the pathway from clinical symptoms to adaptive behavior? *Sci Rep.* 2015; 5: 10418.
8. King BH. Psychiatric comorbidities in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2015; 29(2): 113–117.
9. Jeste SS, Tuchman R. Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *J Child Neurol.* 2015; 30(14): 1963–1971.
10. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child.* 1943; 2: 217–250.
11. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 86–92.
12. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One.* 2013; 8(7): e67797.
13. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology.* 2005; 12(4): 235–245.
14. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2009; 65(6): 598–606.
15. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 191–201.
16. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 183–190.
17. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry.* 2011; 198(4): 289–294.
18. Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 158–162.
19. Mandić-Maravić V, Pejović-Milovančević M, Pekmezović T, Plješa-Ercegovac M, Mitković-Voncina M, Lečić-Toševski D. Perinatal complications, environmental factors and autism spectrum disorders. *Medicinski podmladak.* 2016; 67(4): 20–25.
20. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kemarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry.* 2014; 5:53.
21. Devlin B & Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2012; 22(3): 229–237.
22. Pejović-Milovančević M, Vesić M, Jilavski M, Nikšić S, Pilić GR, Mandić Maravić V. Family paracentric inversion of the short arm of chromosome X (Xp21.2p11.23) and connection with autism spectrum disorders. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(11-12): 760–764.
23. Popović-Deušić S, Lečić-Toševski D, Pejović-Milovančević M, Draganić-Gajić S, Aleksić-Hil O, Radosavljević-Kirčanski J. Didžordžov sindrom – prikaz bolesnika. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(9-10): 681–684.
24. Paciorkowski AR, Thio LL, Rosenfeld JA, Gajek M, Gurnett CA, Kulkarni S, et al. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(12): 1238–1245.
25. Forsingdal A, Feigin K, Nielsen V, Werge T, Nielsen J. 15q13.3 homozygous knockout mouse model display epilepsy-, autism- and autism-spectrum-related phenotypes. *Transl Psychiatry.* 2016; 6(7):e860.
26. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44(11): 724–728.
27. Zhang H, Cicchetti G, Onda H, Koon HB, Asrican K, Bajraszewska N, et al. Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. *J Clin Invest.* 2003; 112(8): 1223–1233.
28. Kotulska K, Jurkiewicz E, Domańska-Pakiela D, Grajkowska W, Mandera M, Borkowska J, et al. Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(6): 714–721.
29. Hunt A, Shepherd C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord.* 1993 Jun; 23(2): 323–339.
30. Zhang W, Peterson M, Beyer B, Frankel WN, Zhang ZW. Loss of MeCP2 from forebrain excitatory neurons leads to cortical hyperexcitability and seizures. *J Neurosci.* 2014; 34(7): 2754–2763.
31. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett syndrome—the experience of a National Rett Center. *Epilepsia.* 2010; 51(7): 1252–1258.
32. Vučetić Tadić B. Farmakozistentne epilepsije kod obolelih od Retovog sindroma (rad uže specijalizacije). *Beograd: Medicinski fakultet; 2018.*

33. He N, Li BM, Li ZX, Wang J, Liu XR, Meng H, et al. Few individuals with Lennox-Gastaut syndrome have autism spectrum disorder: a comparison with Dravet syndrome. *J Neurodev Disord.* 2018; 10(1): 10.
34. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev.* 2010; 32(9): 746–752.
35. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia.* 2012; 53(9): 1526–1538.
36. Kang JQ, Barnes G. A common susceptibility factor of both autism and epilepsy: functional deficiency of GABA A receptors. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43(1): 68–79.
37. Rumić J, Marmol F, Sanchez J, Giménez-Crousseilles J, Carreño M, Bargalló N, et al. Oxidative stress markers in the neocortex of drug-resistant epilepsy patients submitted to epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2013; 107(1-2): 75–81.
38. Mandić-Maravić V, Plješa-Ercegovac M, Mitković-Voncina M, Savić-Radojević A, Lečić Toševski D, Simić T, et al. Impaired redox control in autism spectrum disorders: could it be the X in GxE? *Current Psychiatry Reports.* 2017; 19(8): 52.
39. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Pitcher MR, Bressler J, Hessabi M, Loveland KA, et al. Role of Metabolic Genes in Blood Aluminum Concentrations of Jamaican Children with and without Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(11): 40.
40. Ercegovac M, Jovic N, Sokic D, Savić-Radojević A, Coric V, Radic T, et al. GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 polymorphisms in progressive myoclonus epilepsy: A Serbian case-control study. *Seizure.* 2015; 32: 30–36.
41. Pejović-Milovančević MM, Mandić-Maravić VD, Coric VM, Mitković-Voncina MM, Kostić MV, Savić-Radojević AR, et al. Glutathione S-Transferase Deletion Polymorphisms in Early-Onset Psychotic and Bipolar Disorders: A Case-Control Study. *Lab Med.* 2016; 47(3): 195–204.
42. Combi R, Redaelli S, Beghi M, Clerici M, Cornaggia CM, Dalprà L. Clinical and genetic evaluation of a family showing both autism and epilepsy. *Brain Res Bull.* 2010; 82(1-2): 25–28.
43. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia.* 2005; 46(6): 918–923.
44. Sansa G, Carlson C, Doyle W, Weiner HL, Bluvstein J, Barr W, et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia.* 2011; 52(6): 1071–1075.
45. Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, Caroyal J, Génin B, Leguern E, et al. Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(3): e3–4.
46. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Saivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(10): 2547–2557.
47. Pickett J, Xiu E, Tuchman R, Dawson G, Lajonchere C. Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *J Child Neurol.* 2011; 26(8): 932–939.
48. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav.* 2006; 8(1): 267–271.
49. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology.* 2005; 65(1): 129–131.
50. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(7): 604–608.
51. Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(2): 452–458.
52. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010; 32(10): 791–798.
53. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2000; 30(5): 485–489.
54. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(7): 530–534.
55. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17(3): 232–237.
56. Wakeford S, Hinvest N, Ring H, Bronsard M. Autistic characteristics in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 41: 203–207.
57. Wakeford S, Hinvest N, Ring H, Bronsard M. Autistic characteristics in adults with epilepsy and perceived seizure activity. *Epilepsy Behav.* 2015; 52: 244–250.
58. Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al. Mesial Temporal Lobe Epilepsy Impairs Advanced Social Cognition. *Epilepsia.* 2006; 47(12): 2141–2146.
59. Rantanen K, Timonen S, Hagström K, Hämäläinen P, Eriksson K, Nieminen P. Social competence of preschool children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14(2): 338–343.
60. Lugo JN, Swann JW, Anderson AE. Early-life seizures result in deficits in social behavior and learning. *Exp Neurol.* 2014; 256: 74–80.
61. Berg AT, Pliophy S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav.* 2012; 23(3): 193–198.
62. Nicholas JS, Charles JM, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Ann Epidemiol.* 2008; 18(2): 130–136.
63. de Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, Kraijer D, Volkmar F, Minderaa R. Measuring pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation: a comparison of two screening instruments used in a study of the total mentally retarded population from a designated area. *J Autism Dev Disord.* 2003; 33(6): 595–605.
64. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia.* 2008; 49(4): 608–614.
65. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. *Brain Dev.* 2011; 33(5): 361–366.
66. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, et al. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(2): 146–153.
67. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, Sillanpää M. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016; 18(5): 555–567.

## IZVEŠTAJ

**Izveštaj sa Regionalnog edukativnog kursa Evropske akademije za neurologiju****Dugogodišnja tradicija održavanja Regionalnog edukativnog kursa**

Regionalni edukativni kurs Evropske akademije za neurologiju (*Regional Teaching Course – RTC*) omogućava mladim neurolozima sticanje novih znanja iz različitih oblasti neurologije. To je posebno dizajniran program nekadašnje Evropske federacije (EFNS), a sadašnje Evropske akademije za neurologiju (*European Academy of Neurology – EAN*), koji ima za cilj da mlade lekare informiše o najaktuelnijim standardima i protokolima dijagnostike i lečenja neuroloških bolesti koje su trenutno u žiži akademske javnosti.

Do sada je održano više od 30 uspešnih kurseva u različitim gradovima srednje, istočne Evrope i Afrike, a po drugi put Regionalni edukativni kurs ove godine održan je u Beogradu i ugostio je preko 200 mladih neurologa i lekara iz 15 zemalja.

Regionalni edukativni kurs Evropske akademije za neurologiju održan je od 20. do 22. aprila 2018. godine u organizaciji Društva neurologa Srbije, Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Nacionalnog udruženja za neuroangiologiju Srbije, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a podržan od strane Evropske organizacije za moždani udar (*European Stroke Organisation – ESO*). Velelepno zdanje Srpske akademije nauka i umetnosti i ovoga puta bilo je mesto pod čijim su se krovom susticali znanje i iskustvo sa entuzijazmom i kreativnošću. Četrnaest eminentnih predavača je mlađe generacije lekara upoznalo sa novinama iz cerebrovaskularnih bolesti, glavobolje i bola, epilepsije, neurootologije i neurorehabilitacije. Prikazani su rezultati najnovijih istraživanja, aktuelni protokoli i smernice dijagnostike i lečenja.



Skup su otvorili predsednik Evropske akademije za neurologiju prof. Franc Fazekas, predsednik Društva neurologa Srbije prof. Ranko Raičević, direktor Klinike za neurologiju KCS prof. Dragoslav Sokić i predsednik Organizacionog odbora kursa asist. Milija Mijajlović.

Prvi dan Kursa bio je posvećen cerebrovaskularnim bolestima. O perioperativnom moždanom udaru, o retkim mitohondrijalnim i metaboličkim uzrocima moždanog udara, dijagnostici i lečenju cerebralne venske tromboze govorili su istaknuti eksperti iz ovih oblasti: prof. Jorgos Dajos (*George Ntaios*, Grčka), novoizabrani predsednik EAN prof. Franc Fazekas (*Franz Fazekas*, Austrija), prof. Žoze Fero (*Jose Ferro*, Portugalija). Asistent dr Milija Mijajlović izneo je sveobuhvatan pregled neaterosklerotskih vaskulopatija i Fabrijeve bolesti. Tokom popodneva polaznici su imali prilike da učestvuju u interaktivnim radionicama, gde su u manjim grupama sa predavačima diskutovali i rešavali zanimljive slučajeve iz prakse, sa posebnim akcentom na diferencijalno dijagnostički pristup bolesti.

Glavobolja i bol bili su lajtmotiv drugog dana kursa. *Circulus vitiosus* glavobolje prekomerne upotrebe medikamenta postao je nezaobilazna tema stručnih skupova i debata o glavobol-

ljama. Međutim, na ovogodišnjem Regionalnom kursu učesnici su mogli da slušaju i o retkoj glavobolji usled fizičkog napora, pragmatičnom pristupu realnog sagledavanja cervikogene glavobolje, kao i aktuelnim dijagnostičkim i terapijskim smernicama neuropatskog bola. Predavači drugog dana Kursa bili su evropski lideri u poznavanju bola i glavobolje: prof. Dimos Micikostas (*Dimos Mitsikostas*, Grčka), prof. Stefan Evers (Nemačka), prof. Klaudija Somer (*Claudia Sommer*, Nemačka), prof. Jasna Zidverc-Trajković (Srbija). Na isti način kao i prethodnog dana, poslepodnevni sati bili su rezervisani za interaktivni rad u manjim grupama, a polaznici su mogli da utvrde i prošire svoja znanja o trigemino-autonomnoj glavobolji i lečenju migrene, ali i da nauče da prepoznaju glavobolju intrakranijalne hiper/hipotenzije.

Poslednji dan Regionalnog edukativnog kursa je ove godine bio rezervisan za niz izuzetno zanimljivih tema iz različitih domena neurologije i graničnih oblasti. „Ruku pod ruku“ i ovoga puta stajale su i auditorijum intrigirale neurologija i psihijatrija, neurologija i rehabilitacija, neurologija i otologija. Prof. Dragoslav Sokić je govorio o uvek aktuelnim psihijatrijskim stanjima i kvalitetu života bolesnika sa epilepsijom. Sistematski pregled novina iz oblasti neurorehabilitacije izneo je prof. Dafin Muresanu (Rumunija), dok je prof. Aleksandr Bizdorf (*Alexandre Bisdorff*, Luksemburg) uspeo da nas nauči ne uvek lakoj kliničkoj diferencijaciji centralnog i perifernog vertiga. Svoje posebno mesto na ovogodišnjem edukativnom kursu našle su i radiološke procedure i njihova neizostavna korisnost u kompleksnoj evaluaciji neuroloških stanja kao što su neurodegenerativne bolesti i epilepsija. Prof. Uve Valter (*Uwe Walter*, Nemačka) je i teoretski i praktično predstavio primenu transkranijalnog ultrazvuka u neurodegenerativnim bolestima, dok je sesiju zatvorio asist. dr Aleksandar Ristić, sa izvanrednim predavanjem o primeni neuroimidžing metoda u epilepsiji, sa posebnim osvrtom na postprocesing i prehiruršku evaluaciju bolesnika.

Bogat edukativni program ovogodišnjeg Regionalnog edukativnog kursa bio je protkan i nezaobilaznim kulturnim i društvenim događajima. Drugog dana učesnici su imali priliku da upoznaju Beograd iz jedne od njegovih najlepših perspektiva i otkriju jedinstven osećaj krstarenja Savom i Dunavom. Istog dana na gala večeri predavači i polaznici su mogli da uživaju u tradicionalnim folklornim igrama iz različitih krajeva Srbije, koje su izveli članovi Ansambla „Branko Krstanić“, dok je poslednjeg dana Kursa organizovana poseta Muzeju Nikole Tesle.

Neophodno je napomenuti da je Regionalni edukativni kurs bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije, a svi polaznici koji su uspešno položili finalni test dobili su poseban EAN sertifikat. Program i apstrakti skupa štampani su u časopisu Društva neurologa Srbije „Sinapsa“, a po prvi put do sada bio je omogućen i pristup za ovu priliku posebno dizajniranoj online platform, na kojoj su dostupna sva predavanja Kursa.

Regionalni edukativni kurs održan ove godine u Beogradu je od strane učesnika i predavača već dobio odlične ocene, a mi se nadamo da smo zaista i uspešno na najbolji mogući način doprinesemo promociji slogana Evropske akademije za neurologiju – *Excellence in Neurology*.

*Posebne zasluge za uspešno organizovan skup svakako pripadaju i lokalnom organizacionom odboru, sponzorima i tehničkom organizatoru kursa, Astra travel.*

Milija Mijajlović, Tamara Švabić

## PRIKAZ SLUČAJA

*Terapijski pristupi u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara uzrokovnog tandem okluzijom prednjeg vaskularnog sliva*

**Autori:** Mirjana Arsenijević<sup>1</sup>, Ivan Vukašinić<sup>2</sup>, Predrag Stanarčević<sup>1,2</sup>, Ivana Berisavac<sup>1,2</sup>, Dejana Jovanović<sup>1,2</sup>

*1 Klinika za neurologiju KCS, Beograd*

*2 Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS, Beograd*

*3 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

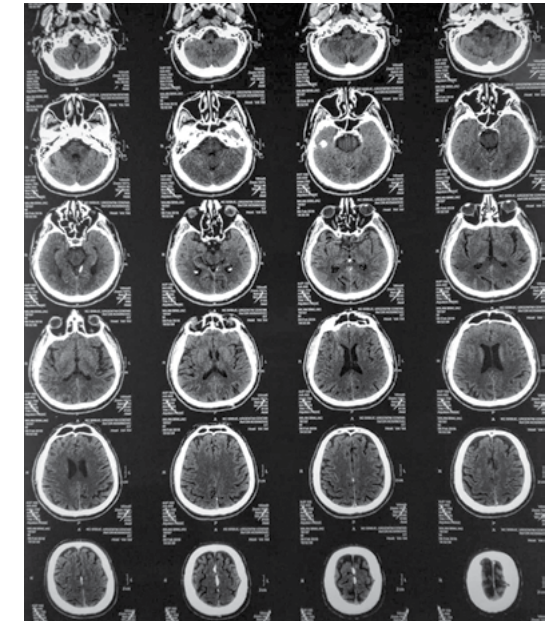
### Uvod

Tandem okluzija prednjeg vaskularnog sliva predstavlja istovremenu okluziju ili visokostепену stenozu zajedničke (ACC) ili unutrašnje (ACI) karotidne arterije i okluziju terminalnog segmenta ACI ili srednje moždane arterije (ACM) [1]. Ona se javlja u oko 15% slučajeva akutnih ishemijskih moždanih udara (AIMU) izazvanih okluzijom velikih krvnih sudova [2]. Podaci iz literature ukazuju na slab terapijski odgovor nakon intravenske primene tkivnog aktivatora plazminogena kod pacijenata sa AIMU uzrokovnog tandem okluzijom, sa niskom stopom rekanalizacije u prva 2h nakon primene terapije [3,4]. Ovo je najverovatnije posledica prisustva većeg krvnog ugruška koji ograničava isporuku trombolitika do mesta intrakranijalne okluzije [5]. Postoje velike kontroverze u adekvatnom endovaskularnom terapijskom pristupu kod pacijenata sa AIMU nastalih usled tandem okluzije krvnih sudova prednjeg vaskularnog sliva. I dok je prema preporukama vodiča mehanička trombektomija terapija izbora za intrakranijalne okluzije [6], definisanje redosleda sprovođenja rekanalizacionih endovaskularnih procedura, kao i najboljeg terapijskog pristupa za rešavanje, visokostепену stenozu ili okluziju cervikalnog dela ACI ili ACC su i dalje predmet brojnih istraživanja.

### Prikaz slučaja

Pacijent starosti 72 godine se javlja na pregled u urgentnu neurološku ambulantu zbog naglo nastale slabosti levostranih ekstremiteta i pada levog ugla usana. U ličnoj anamnezi se saznaje da pacijent unazad 30 godina leči povišeni krvni pritisak, ne zna da li ima povišene masnoće u krvi, dok se prisustvo drugih faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti, kao i alergije na lekove, negiraju. U neurološkom nalazu u ambulanti 1 čas i 35 minuta nakon nastanka prvih tegoba se registruju levi centralni facijalis i levostrana hemiplegija (NIHSS 10). Na MSCT (Multy-slice Computer Tomography) endokranijuma se opisuju fokusi hiperdenziteta desne ACM, bez drugih patoloških promena u parenhimu mozga (ASPECT skor 10) (Slika 1), a na MSCT angiografiji krvnih sudova glave i vrata se opisuje defekt u postkontrastnom punjenju proksimalnog dela desne ACI i defekti postkontrastnog prikaza M1 i M2 segmenta desne ACM (Slika 2). U somatskom nalazu na prijemu u jedinicu za moždani udar se registruju hipertenzija 155/95mmHg i sinusna tahikardija oko 100/min, uz ostali uredan nalaz, dok se u neurološkom nalazu uočava regresija deficita do nivoa levostrane hemipareze lakog stepena uz održavanje levog centralnog facijalisa (NIHSS 4). Nakon ispunjavanja inkluzionih i isključivanja prisustva ekskluzionih kriterijuma, započeta je primena trombolitičke terapije 2 časa i 40 minuta od nastanka prvih tegoba. U 10. minutu primene trombolitičke terapije kod pacijenta dolazi do pogoršanja stanja svesti u vidu somnolencije (GCS 14), dok se u neurološkom nalazu uočava motorna disfazija sa levostranom hemiplegijom i levostranim neglektom za sve modalitete (NIHSS 12). Zbog pogoršanja neurološkog nalaza primena trombolitičke terapije je prekinuta, a pacijent je upućen na hitan MSCT endokranijuma. Nakon isključivanja znakova akutnog moždanog krvarenja pacijent je 3 časa i 10 minuta od nastanka tegoba upućen u angiosalu, sa ciljem sprovođenja mehaničke trombektomije. Po ulasku u angiosalu kod pacijenta se ponovo registruje parcijalna regresija neurološkog deficita (NIHSS 4). Mehaničkom trombektomijom nakon prolaska kateterom

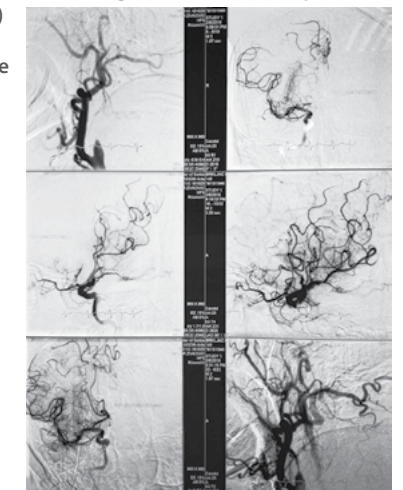
Slika 1 – Inicijalni MSCT endokranijuma (znak hiperdenziteta desne ACM, bez patoloških promena parenhima – ASPECT 10)



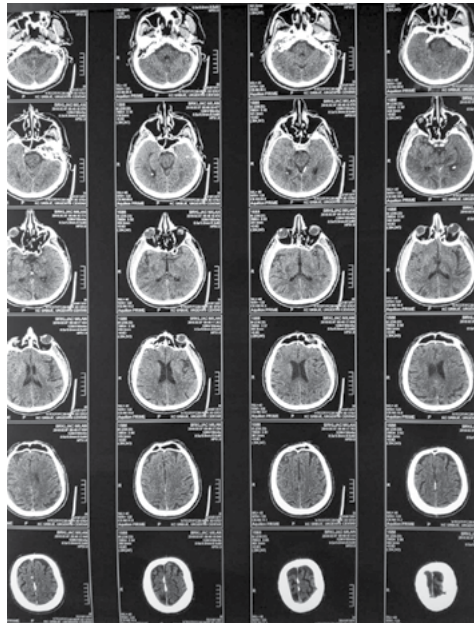
Slika 2 – Inicijalna MSCT angiografija (defekt u postkontrastnom punjenju desne ACI, M1 i M2 segmenta desne ACM)



Slika 3 – Prikaz vaskularnog korita desne ACM pre (levo) i posle (desno) mehaničke trombektomije



Slika 4 – Kontrolni MSCT endokranijuma (razvoj sveže ishemije frontotemporalno desno)



distalno od mesta okluzije je učinjena delimična ekstrakcija tromba i postignuta rekanalizacija vaskularnog korita desne ACM (*Thrombolysis in Cerebral Infarction – TICI*) 2b skora (Slika 3). Po završetku intervencije u neurološkom nalazu se registruje levi centralni facijalis i levostrana hemiplegija (NIHSS 10). Nakon 12 časova od intervencije učinjen je kontrolni MSCT endokranijuma, na kojem se registruje razvoj sveže ishemije frontotemporalno desno (Slika 4), dok se na kontrolnoj MSCT angiografiji opisuje defekt u postkontrastnom prikazu M1 i M2 segmenta desne ACM, ali se desna ACI prikazuje sa manjim i nejednakim lumenom. U daljem toku su nakon 24 časa od intervencije kod pacijenta uvedeni aspirin, u cilju sekundarne prevencije AIMU i niske doze niskomolekularnih heparina, sa ciljem prevencije duboke venske tromboze. Četvrtog dana hospitalizacije je učinjen ehosonografski pregled krvnih sudova vrata, na kojem se registruje visokostepena stenozna preko 90% u proksimalnom segmentu desne ACI, dok je transkranijalnom ehosonografijom krvnih sudova glave registrovan protok koji bi mogao da odgovara protoku desno ACM, na donjim

granicama za dob. Konsultovan je vaskularni hirurrg, koji postavlja indicaciju za karotidnu endarterektomiju zbog velikog rizika za recidiv AIMU kod prethodno verifikovane visokostepene karotidne stenozne. U neurološkom nalazu na otpustu trinaestog dana od nastanka prvih tegoba registruje se diskretan levi centralni facijalis sa levostranom hemiparezom lakog stepena (NIHSS 3). Četrnaestog dana od nastanka prvih tegoba je učinjena endarterektomija desne ACI, koja je protekla bez komplikacija, sa urednim postoperativnim tokom, a dvadesetog dana je pacijent upućen na rehabilitacioni tretman. Na kontrolnom pregledu posle šest nedelja od nastanka AIMU bolesnik je bez neurološkog deficita, na dvojnoj antiagregacionoj terapiji i manjim dozama statina. U međuvremenu učinjena detaljnija kardiološka eksploracija (ehokardiografija, holter EKG) je isključila postojanje pridruženih komorbiditeta.

#### Diskusija

Udružena visokostepena stenozna ili okluzija cervikalnog dela karotidne arterije sa okluzijom intrakranijalnih velikih krvnih sudova predstavlja uzrok svakog šestog AIMU u čijoj se osnovi nalazi okluzija velikih krvnih sudova [7]. Rezultati prethodno sprovedenih studija su pokazali da je okluzija cervikalnog segmenta ACI kod 50–60% pacijenata udružena sa okluzijom njenog terminalnog intrakranijalnog segmenta ili proksimalnih segmenata ACM [8,9]. Najčešći razlog okluzije distalnih delova karotidne arterije ili njenih grana je distalna embolizacija trombotičnog materijala sa proksimalnog dela karotide [10]. Primena intravenske trombolitičke terapije dovodi do rekanalizacije u prva 2h u svega 8–9% slučajeva AIMU uzrokovanih tandem okluzijom [4,11–13]. Zbog značajno nižeg stepena rekanalizacije u poređenju sa izolovanim okluzijom ACM, kao prva terapijska linija u lečenju AIMU uzrokovanih tandem okluzijom arterija prednjeg vaskularnog sliva savetuje se primena endovaskularnih rekanalizacionih procedura [14]. Kod okluzije intrakranijalnog segmenta velikih krvnih sudova prednjeg sliva rekanalizaciona terapija izbora je sprovođenje mehaničke trombektomije, ali je pristup ovim

arterijama otežan kod postojanja tandem okluzije [6]. Kada je reč o endovaskularnim terapijskim procedurama koje se primenjuju u tretmanu visokostepene stenozne ili okluzije cervikalnog dela karotidnih arterija, kao i o redosledu u endovaskularnom pristupu rešavanja tandem okluzija, mišljenja su oprečna.

Postoje dva terapijska pristupa kada je u pitanju redosled sprovođenja endovaskularnih terapijskih procedura. U prvom, tzv. „anterogradnom“, se najpre rešava visokostepena stenozna ili okluzija cervikalnog dela karotidnih arterija, a potom se vrši mehanička trombektomija u cilju rekanalizacije okludiranog intrakranijalnog segmenta krvnog suda. Glavne prednosti ovog pristupa su: smanjena mogućnost distalne embolizacije, bolja vizualizacija distalne intrakranijalne okluzije, uspostavljanje kolateralne cirkulacije, mogućnost spontane rekanalizacije distalne okluzije, omogućavanje isporuke intravenske trombolitičke terapije do mesta distalne okluzije, brža rekanalizacija i niža stopa simptomatskog krvarenja. Neki od značajnih nedostataka ovog pristupa su: odlaganje vremena do postizanja reperfuzije ishemičnog tkiva, kao i komplikacije vezane za ometanje izvođenja mehaničke trombektomije prisustvom prethodno plasiranog stenta na proksimalnom delu karotide. Sa druge strane, u tzv. „retrogradnom“ pristupu najpre se pristupa mehaničkoj trombektomiji intrakranijalnog segmenta, a potom se vrši endovaskularna intervencija na cervikalnom segmentu karotida. Glavna prednost ovog terapijskog pristupa je postizanje rekanalizacije distalnog krvnog suda u kraćem vremenu i samim tim smanjena veličina AIMU bržom reperfuzijom penumbre [14–17]. Rezultati najnovijih istraživanja govore u prilog povoljnijeg tromesečnog ishoda kod pacijenata sa retrogradnim pristupom [18]. Pokazano je da pacijenti sa retrogradnim pristupom imaju povoljniji tromesečni klinički ishod najverovatnije usled veće stope uspešnosti reperfuzije, što može biti posledica primene visokoefikasnih tehnika trombektomije zasnovanih na stent retrieveru, koje ponekad ne mogu biti izvedene nakon prethodnog plasiranja stenta u karotidnu arteriju [19].

Jedna od prepoznatih komplikacija tretmana AIMU je svakako nastanak hemoragijske transformacije infarkta [20]. Rizik za njen nastanak se povećava kod angioplastike i/ili plasiranja stenta, bez obzira na redosled sprovođenja endovaskularnih procedura, a zbog potrebe za primenom dvojne antitrombotične terapije. Iz navedenih razloga se preporučuje izbegavanje plasiranja stentova, a kada je ono neophodno, pacijentima se inicijalno uvodi aspirin i niske preventivne doze niskomolekularnih heparina, uz sprovođenje serijskih MSCT endokranijuma pre uvođenja niskih doza klopidogrela [21,22]. Većina do sada sprovedenih retrospektivnih studija preporučuje plasiranje stenta u karotidnu arteriju kao bezbedan i efektivan tretman za revaskularizaciju proksimalnog segmenta tandem okluzije [14–18]. Preliminarni rezultati jedne nedavno sprovedene studije kojom je poređen tromesečni ishod pacijenata sa AIMU uzrokovanog tandem okluzijom prednjeg vaskularnog sliva kod kojih je revaskularizacija proksimalnog segmenta retrogradnim pristupom uspostavljena plasiranjem stenta ili karotidnom endarterektomijom (KAE) ukazuju na povoljniji tromesečni ishod pacijenata sa KAE, niži stepen pojave simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH), kao i na nižu stopu mortaliteta u ovoj grupi pacijenata. Međutim, uprkos nižem stepenu sICH, KAE nosi sa sobom rizik od drugih komplikacija (infarkt miokarda, distalna embolizacija, reokluzija), te njenu primenu treba razmotriti u rešavanju proksimalnog dela tandem okluzije kao bezbednu i efektivnu alternativu kod pažljivo izabranih pacijenata [23].

Kod našeg pacijenta sa tandem okluzijom, zbog nedostatka materijala za plasiranje stenta inicijalni pristup je napravljen mehaničkim prolazom kroz subokludiran proksimalni deo ACI i dalje sprovedena mehanička trombektomija stent retrieverom proksimalnog segmenta ACM. S obzirom da u daljem toku nije bilo značajnih kliničkih komplikacija, kao i da kontrolni CT nalaz nije pokazao postojanje hemoragijske transformacije infarkta, bilo je moguće uraditi karotidnu endarterektomiju u kratkom vremenskom periodu od učinjene MT i tako blagovremeno sprečiti recidiv AIMU.

## Zaključak

Endovaskularne procedure predstavljaju metod izbora u terapijskom pristupu tandem okluzijama prednjeg vaskularnog sliva. Prema preporukama, okluzija distalnih delova krvnih sudova se rešava izvođenjem mehaničke trombektomije, uz mogućnost korišćenja anterogradnog ili retrogradnog pristupa. U rešavanju okluzije proksimalnog segmenta dominantno se koristi plasiranje karotidnih stentova, ali su rezultati najnovijih istraživanja pokazali da kod pažljivo odabranih pacijenata treba razmotriti mogućnost karotidne endarterektomije, a prvenstveno zbog manjeg rizika od simptomatske intracerebralne hemoragije.

## Reference

1. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*, 2006; 37: 2301–2305.
2. Widimsky J, Koznar B, Abelson M, et al. Stent or balloon: How to treat proximal internal carotid artery occlusion in the acute phase of ischemic stroke? Results of a short survey. *Cor et Vasa*. 2016; 58: e204-e6.
3. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. *J Neuroimaging*, 2001; 12(2): 119–123.
4. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, Molina CA, Alexandrov AV, CLOTBUST Collaborators. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 2005; 36(4): 869–871.
5. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial recanalization after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005; 36(7): 1452–1456.
6. Lockau H, Liebig T, Henning T, et al. Mechanical thrombectomy in tandem occlusion: procedural considerations and clinical results. *Neuroradiology*, 2015; 57(6): 589–98.
7. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1019–1030.
8. Choi JY, Lee JJ, Lee TH, Sung SM, Cho HJ, Ko JK. Emergent Recanalization with Stenting for Acute Stroke due to Athero-Thrombotic Occlusion of the Cervical Internal Carotid Artery: A Single Center Experience. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014; 55: 313–20.
9. Son S, Choi DS, Oh MK, Kim SK, Kang H, Park KJ, et al. Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience. *J Neurointerv Surg*. 2015; 7: 238–44.
10. Wei Li, Qin Yin, Gelin Xu, and Xinfeng Liu. Treatment Strategies for Acute Ischemic Stroke Caused by Carotid Artery Occlusion. *Interv Neurol*. 2016; 5(3-4): 148–156.
11. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992; 32: 78–86.
12. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, et al. Predictors of early arterial recanalization after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1452–6.
13. Zivanovic Z, Gvozdenovic S, Jovanovic DR, et al. SETIS Investigation Group. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke due to occlusion of internal carotid artery - a Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS). *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120: 124–8.
14. Park SE, Choi DS, Baek HJ, et al. Endovascular therapy of acute ischemic stroke related to tandem occlusion: comparison of occlusion and severe stenosis of the proximal cervical internal carotid artery. *Br J Radiol*. 2018; 20180051.
15. Mbabuik N, Gassie K, Brown B, Miller DA, Tawik RG. Revascularization of tandem occlusions in acute ischemic stroke: review of the literature and illustrative case. *Neurosurg Focus*. 2017; 42(4): E15.
16. Spiotta AM, Lena J, Vargas J, et al. Proximal to distal approach in the treatment of tandem occlusions causing an acute stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015; 7(3): 164–9.
17. Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HJ, 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; 42(4): E16.
18. Maus V, Borggrefe J, Behme D, et al. Order of Treatment Matters in Ischemic Stroke: Mechanical Thrombectomy First, Then Carotid Artery Stenting for Tandem Lesions of the Anterior Circulation. *Cerebrovasc Dis*. 2018; 46(1-2): 59–65.
19. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, et al. Maximizing first-pass complete reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol*. 2017. Epub ahead of print.
20. Alvarez-Sabin J, Maistera O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12(7): 689–705.
21. Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol*. 2001; 13(12): 767–71.
22. Heck DV, Brown MD. Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2015; 7(3): 170–5.
23. Slawski DE, Jumaa MA, Salahuddin H, et al. Emergent carotid endarterectomy versus stenting in acute stroke patients with tandem occlusion. *J Vasc Surg*. 2018; 68(4): 1047–1053.

## IZVEŠTAJ

### Izveštaj sa Simpozijuma **Novine u bolestima nevoljnih pokreta**

Posebno nam je zadovoljstvo da vas izvestimo da je 4. i 5. maja 2018. godine u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti održan Simpozijum „Novine u bolestima nevoljnih pokreta“. Eminentni domaći i inostrani predavači govorili su o atraktivnim savremenim saznanjima i dilemama, kako sa kliničkog, tako i sa naučno-istraživačkog aspekta. Simpozijum je trajao dva dana i bio je namenjen neurolozima i specijalizantima neurologije. Simpozijum su, pored domaćih lekara, posetili i gosti iz regiona – Crne Gore, Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Makedonije.

Prvi deo Simpozijuma odnosio se na Parkinsonovu bolest (PB) i parkinsonizme. Prof. Kristin Klajn (*Christine Klein*, Nemačka) održala je uvodno predavanje o genetici PB, na šta se nadovezala prof. Enca-Marija Valente (*Enza-Maria Valente*, Italija), koja je govorila o patološkim molekularnim mehanizmima koji vode u neurodegenerativni proces kod PB. Prof. Elka Stefanova (Srbija) prikazala je kliničke aspekte i razmatrala biomarkere progresije u PB, a prof. Vladimir S. Kostić (Srbija) je govorio o fenomenu frizinga hoda kod PB. Prof. Masimo Filipi (*Massimo Filippi*, Italija) i prof. Federika Agosta (*Federica Agosta*, Italija) prikazali su rezultate istraživanja PB i parkinsonizama multimodalnim nekonvencionalnim metodama magnetne rezonance. O hirurškom tretmanu PB najsavremenijim metodama (stimulacija dubokih moždanih jedara i leziona hirurgija fokusiranim ultrazvukom) predavanje je održao prof. Alfonso Fasano (Kanada).

Drugi deo simpozijuma se uglavnom odnosio na hiperkinetske poremećaje: prof. Kailaš Batića (*Kailash Bhatia*) je održao predavanje o fenotipskim korelacijama kod hiperkinetskih poremećaja, prof. Mari Vidailhet (Francuska) je govorila o ortostatskom tremoru, dr Kristos Ganos (*Christos Ganos*, Nemačka) o bolesti tikova, dr Roberto Ero (*Roberto Erro*, Italija) o paroksizmalnim diskinezijama. Prof. Marina Svetel (Sr-



bija) iznela je dragocena iskustva o lečenju velike grupe pacijenata sa Vilsonovom bolešću. Prof. Nataša Dragaševih Mišković (Srbija) je sistematično analizirala sindromske asocijacije o udruženosti nevoljnih pokreta i cerebelarnih ataksija. Funkcionalni nevoljni pokreti su sve češće tema stručnih skupova o nevoljnim pokretima. Tu temu je pokrio asist. dr Igor Petrović (Srbija), koji je govorio o funkcionalnoj distoniji. Imali smo priliku da čujemo izvrsna predavanja o temama koje nisu često na repertoaru: poremećaji motorike višeg reda (doc Maja Kojović, Slovenija) i o temi u razvoju, koja je zauzela vrlo važno mesto u proteklih nekoliko godina, a to su nevoljni pokreti uzrokovani bolestima sa neuronalnim autoantitelima (dr Betina Balint (*Bettina Balint*), Nemačka). Veliki deo prikazanih rezultata plod je dugogodišnjeg kliničkog iskustva i naučno-istraživačkog rada grupe za nevoljne pokrete, kojom rukovodi prof. Vladimir S. Kostić, kao i plodne istraživačke saradnje ove grupe sa grupama kojima rukovode gostujući inostrani predavači. U znak poštovanja i zahvalnosti za višegodišnju saradnju, prof. Kristin Klajn je od strane Društva neurologa Srbije uručena diploma Dr Laza K. Lazarević, a prof. Kailaš Batića je promovisan u gostujućeg profesora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Imajući u vidu da su prof. Filipi i prof. Agosta već ranije dobili titulu gostujućih profesora Medicinskog fakulteta, nadamo se da će saradnja sa eminentnim stručnjacima koji su bili gostujući predavači biti nastavljena i jednako plodonosna. Osim toga, iskreno se nadamo da je prisustvo Simpozijumu polaznicima bilo od koristi.

Nikola Kresojević

## DOKTORSKA DISERTACIJA

*Poremećaji kontrole impulsa kao naličje terapije Parkinsonove bolesti\**

**Autor:** Vladana Marković  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

*\*(Izvod iz doktorske disertacije „Kliničko-morfološki korelati poremećaja kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti“)*

Istraživački rad na ovoj disertaciji bio je velika i dugotrajna avantura, s obzirom da se radilo o novom i veoma dinamičnom polju koje se stalno menjalo dok je istraživanje napredovalo. U vreme kada smo pre sedam godina formulisali temu, publikacije o poremećaju kontrole impulsa (PKI) u Parkinsonovoj bolesti (PB) su bile retke. Upravo u ovo vreme se intenzivirala fascinacija istraživača ovim kliničkim fenomenima, a dostupna literatura se gotovo svakodnevno uvećavala.

Zapravo, terapija jedne bolesti, odnosno uvođenje dopaminergičkih lekova na terenu neurodegenerativnog procesa kao osnove PB demaskiralo je celu grupu poremećaja ponašanja koja nam je onda pružila jedinstvenu priliku da ostvarimo uvid u mehanizme u osnovi adekvatnog ponašanja usmerenog ka cilju i reagovanja na nagradu. Ali, da se vratimo na početak. Iako se ne radi o novim manifestacijama, činjenica je da su one dugo izmicala našoj pozornosti. Mada se već u ranim godinama primene levodope, šezdesetih godina dvadesetog veka, prepoznala mogućnost pojave hiperseksualnosti, šire interesovanje se javilo početkom dvehiljaditih godina, nizom radova koji su doveli u vezu patološko kockanje i primenu novijih dopaminskih agonista. Ova zapažanja su izazvala uzbuđenu i van medicinskih krugova, pa i u masovnim medijima. Usledilo je otkrivanje i drugih poremećaja iz ovog spektra, patološkog jedenja i kupovanja, kao i drugih inkriminiranih lekova, a do sada su praktično svi antiparkinsoni

lekovi dovođeni u vezu sa pojavom PKI [1]. Zajedno sa navedenim *major* PKI, opisuju se punding i dopamin-disregulacioni sindrom, a ovoj grupi se stalno dodaju i novi prikazi bizarnih izmena ponašanja, čija lista svakako nije potpuna. Očigledno je da se radi o veoma heterogenoj grupi poremećaja, a klasična definicija PKI, koja opisuje nemogućnost da se odoli impulsu, nagonu ili iskušenju da se izvrši čin koji je štetan po tu osobu ili po druge ljude verovatno već postaje preuska da ih sve pokrije [2].

Prve epidemiološke studije su procenjivale učestalost PKI na oko 10–15% obolelih od PB, međutim, novije studije procenjuju da oko 20% bolesnika razvije neke od ovih komplikacija, a pojedine čak i do 40%, što nije neobično s obzirom da stalno raste svest o njima i da se razvijaju novi i precizniji instrumenti za skrining [3]. Pacijenti su skloni da prećutkuju ove probleme sve dok ih o njima direktno ne pitamo, iako su izvor značajnog trpljenja, što dodatno može otežati pravovremeno postavljanje dijagnoze. Teški PKI vode pacijente u stanje u kom postaju marionete koje bez svoje volje repetitivno obavljaju radnje koje im ne donose zadovoljstvo, a nauštrb drugih životnih aktivnosti.

Na osnovu dosadašnjih epidemioloških studija moguće je napraviti profil pacijenta koji je u povećanom riziku za razvoj PKI. To su pacijenti muškog pola, mlađi, ranijeg početka bolesti, sa težim psihijatrijskim manifestacijama, ali i sa određenim premorbidnim karakteristikama kao što je impulsivnost, zatim sklonostima i navikama kao što su pušenje, bolesti zavisnosti i kockanje u ličnoj ili porodičnoj anamnezi. Neuralni supstrat u osnovi ovih poremećaja je od posebnog interesa za istraživače. Kognitivni testovi su ukazali na izmene u sposobnosti procene rizika i evaluacije nagrade, a strukture odgovorne za ove procese imponuju oštećene u neuroimidžing studijama [4,5].

Nalazi publikovanih neuroimidžing studija kretalisuseutriglavnapravca. Prvo, pokazano je postojanje izmena u dopaminergičkom sistemu u smislu sniženog nivoa dopaminskih transporte-

ra u strijatumu, i to samo kod pacijenata sa *major* PKI, a ne i pundingom [6]. Zatim, funkcionalne studije, pre svega PET, koje su uključivale snimanje vezano za izvođenje zadatka koji je nosio određeni rizik, ukazale su na pojačanu aktivaciju ventralnog strijatuma kod pacijenata sa PKI [7]. Najzad, strukturne MR studije su ukazale na oštećenje frontalnog korteksa [8–10], a funkcionalne MR studije u mirovanju na oštećenje frontostrijatnih konekcija, pre svega konekcija prednjeg putamena i frontalnog korteksa, što je predloženo kao mogući supstrat PKI [11,12].

Interesantno je sagledati ove nalaze u kontekstu sistema nagrade, čija je aberantna funkcija pokazana u kognitivnim studijama. Pre svega, dopaminergički neuroni međumozga, osim supstanciji nigri, pripadaju i ventralnoj tegmentalnoj arei, i upravo njihova aktivacija preplavljuje dopaminom ventralni strijatum odnosno *nc. accumbens* i tako izaziva osećaj nagrade, pri čemu prefrontalni korteks ostvaruje kontrolu direktno kao i preko amigdala i hipokampusu s jedne strane i mediodorzalnog talamusa s druge strane [13]. Izvesna analogija postoji sa najznačajnijim motornim komplikacijama – diskinezijama koje nastaju usled izmena u funkcionisanju dorzalnog strijatuma, te ima mišljenja da poremećaje kontrole impulsa možemo shvatiti kao nemotorne diskinezije izazvane disfunkcijom ventralnog strijatuma [14].

Problem većine dosadašnjih studija je uključivanje ispitanika sa raznovrsnim oblicima PKI, pri čemu fine razlike među njima mogu maskirati neke rezultate. Za sada postoje indirektni dokazi, na primer od pacijenata kojima je urađena duboka moždana stimulacija subtalamičkog jedra, da se patofiziološka osnova pojedinih oblika PKI međusobno razlikuje. Klinički se posebno izdvaja punding, neobična forma stereotipnog, kompleksnog ponašanja koje se obavlja repetitivno, ekscitativno, i uprkos upornom neostvarivanju cilja. Zajedničke karakteristike sa drugim PKI svakako postoje, u smislu rastućeg osećaja tenzije pred početak radnje, potrebe da se radnja nastavi unedogled, nemira ili iritabilnosti u slučaju ometanja. Međutim,

za razliku od drugih PKI, punding nije vođen potrebom da se postigne zadovoljstvo, u krajnjoj liniji je beskoristan čak iako je naoko radnja usmerena cilju, i postizanje doživljava nagrade izostaje [15]. Posebno nas je interesovao značaj izostanka doživljava nagrade u svetlu najnovijih istraživanja na ovom polju, koja u fokus dovode sistem „antinagrade“. Ovde je istaknuta uloga habenule kao strukture koja je zadužena da zaustavi određeno ponašanje onda kada izostaje očekivana nagrada, za razliku od drugih kontrolnih struktura koje se aktiviraju onda kada osoba iskusi kaznu [16].

S obzirom na sve navedeno, pred nas su se postavljala brojna pitanja. Prvo, trebalo je proceniti učestalost pojedinih oblika PKI u našoj populaciji, kao i karakteristike zahvaćenih pacijenata, s obzirom da su dosadašnje studije ukazivale na geografske razlike u ovom pogledu. Potom, imali smo mogućnost da ispitamo strukturne i funkcionalne karakteristike MR mozga pacijenata koji su razvili pojedine PKI primenom nekonvencionalnih metoda analize MR. Najzad, imali smo jedinstvenu priliku da bliže analiziramo veliku grupu pacijenata sa pundingom, te smo se posebno zainteresovali za funkciju sistema nagrade i antinagrade kod njih.

Uključili smo konsekvativne, ambulantne pacijente kod kojih je dijagnostikovana PB, a oni su dalje detaljno klinički ispitani. Dijagnoza pojedinih PKI je razmatrana na osnovu DSM-IV kriterijuma [2] za patološko kockanje i kompulsivno jedenje, odnosno na osnovu predloženih kliničkih kriterijuma za ostale oblike za koje DSM klasifikacija ne daje kriterijume. Iz ove grupe regrutovali smo ispitanike za studije slučajeva i kontrola, koje su dodatno uključile i kognitivno testiranje i akviziciju i analizu MR snimaka mozga, kako bismo sproveli ispitivanje strukturnih i funkcionalnih karakteristika PKI i pundinga u PB.

Strukturne MR studije su uključile ispitivanje sive mase pomoću određivanja debljine korteksa pomoću *Freesurfer* softvera i potom analize po principu regiona od interesa; subkortikalni volumeni su određeni pomoću FIRST alata, dok

je bela masa ispitana pomoću traktografije, gde se probabilističkom metodom rekonstruišu traktovi od interesa, a potom se analiziraju dobijene mere frakcionalne anizotropije, i srednje, aksijalne i radialne difuzivnosti.

Za analizu funkcionalnih MR snimaka koristili smo dva pristupa. Za prvu studiju, u koju su uključeni pacijenti sa različitim PKI, koristili smo slobodan pristup, dok smo za drugu studiju, u kojoj smo analizirali pacijente sa pundingom, primenili pristup zasnovan na semenima od interesa, s obzirom da smo ovde želeli da ispitamo ulogu subkortikalnih modulatora sistema nagrade, amigdala i habenula, te smo ove strukture upotreбили kao seme, potom odredili konektivnost na nivou pojedinačnih ispitanika, zatim na nivou svake grupe ispitanika, da bismo na kraju mogli da obavimo grupna poređenja.

#### Izvod iz rezultata

Od 320 ispitanih osoba obolelih od PB, u našoj studiji je 23% njih imalo bar jedan PKI. Najčešći je bio punding, koji je razvilo 12% ispitanika, što je nešto više nego u sličnim studijama u zapadnoj Evropi, za razliku od kockanja, koje je bilo ređe (Slika 1) [17].

Među pacijentima sa PKI bilo je tri puta više muškaraca, a oni su posebno bili skloni da razviju punding i kockanje, dok nije bilo značajne razlike među polovima za druge oblike poremećaja ponašanja. Mada je, očekivano, hiperseksualnost bila češća kod muškaraca, a kompulsivno kupovanje kod žena, ovde značajna razlika nije dostignuta.

Oboleli od PB koji su razvili PKI su bili u proseku četiri godine mlađi, bolest je trajala oko godinu dana duže. Takođe, kod njih je bila veća izloženost dopaminergičkoj terapiji, pri čemu je ona trajala oko dve godine duže i dnevne levodopa ekvivalentne doze terapije su bile više. Interesantno je da nije dostignuta statistički značajna razlika kada je u pitanju dnevna ekvivalentna doza dopaminskih agonista, koji se najčešće apostrofiraju kao „krivci“ za pojavu PKI. Moguće objašnjenje leži u distribuciji pojedinih ob-

lika PKI u našem uzorku; gde je punding bio najčešći. Inače, za razliku od *major* PKI, čija je povezanost sa primenom D2/D3 agonista više puta dokazana, punding se javlja u kontekstu primene D1 agonista [15].

Slično drugim studijama, naši pacijenti su pokazivali teže simptome depresije ali i anksioznosti, kao i impulsivnosti na odgovarajućim skalama [5]. Svakako, povišeni su bili skorovi na skali za procenu težine impulsivno-kompulsivnih simptoma. Skrining kognitivni testovi nisu uspeali da detektuju razliku među grupama pacijenata, kao ni u ranijim publikacijama [18].

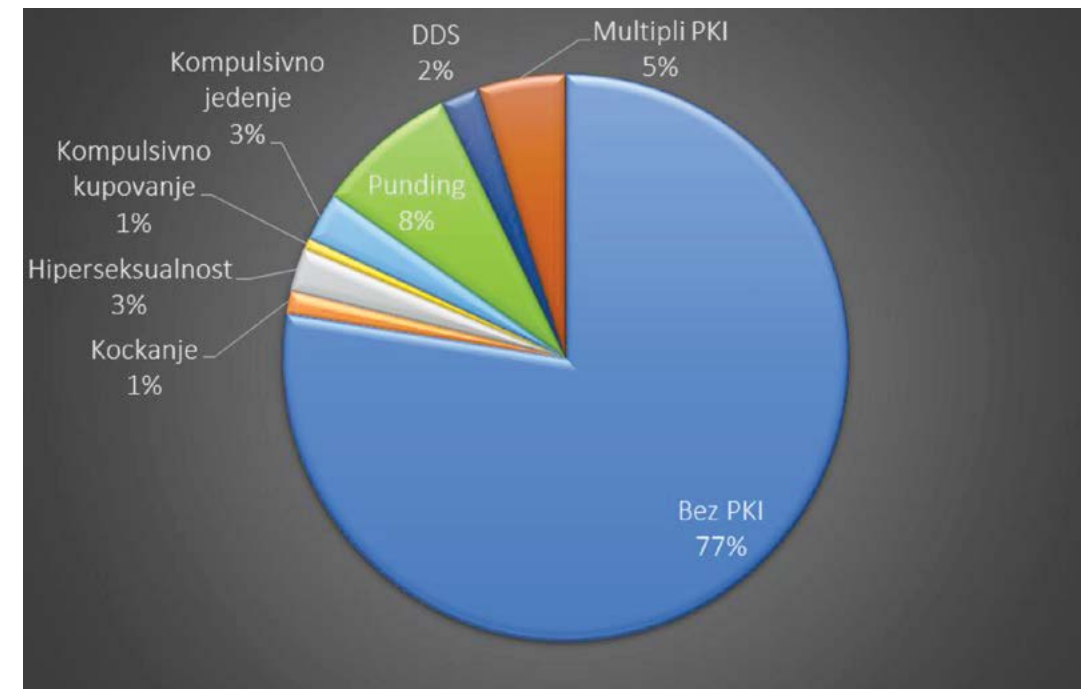
Kao nezavisni faktori rizika povezani sa dijagnozom PKI izdvojili su se muški pol, koji je nosio 2,5 puta veću šansu za razvoj PKI, mlađi uzrast na početku bolesti i viši skor na Bekovoj skali depresije. Interesantno je da ovde nije figurirala doza dopaminergičkih lekova.

Pacijenti sa PKI su značajno češće imali pozitivnu porodičnu anamnezu za bolesti zavisnosti, alkoholizam ili kockanje (čak trideset posto njih), a takođe su, premorbidno, češće bili posvećeni hobijima ili su učestvovali u igrama na sreću, što nas navodi da ove podatke, inače neuobičajeno u kliničkoj praksi, moramo prikupiti pre započinjanja terapije, te bliže pratiti one pacijente kod kojih su prisutni.

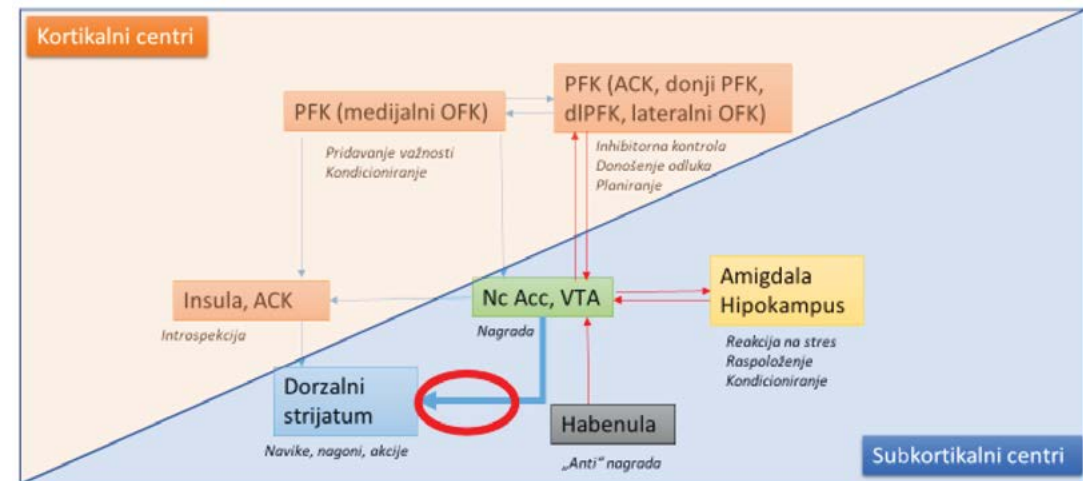
U istraživanje strukturnih i funkcionalnih karakteristika PKI u PB uključeno je 135 ispitanika, sa akcentom na dobroj uparenosti grupa ispitanika međusobno i to po osnovnim demografskim karakteristikama, težini bolesti, terapiji i kognitivnim karakteristikama, za razliku od ranijih sličnih studija koje u ovome nisu uspele.

Kao što je bio slučaj i u ranijim studijama [8,9], oboleli od PB su imali istanjenje korteksa, koje je bilo široko rasprostranjeno i zahvatalo srednji temporalni i donji parijetalni girus bilateralno, kao i levi supramarginalni girus. U poređenju sa zdravim kontrolama, grupa pacijenata sa PKI pokazala je dalje istanjenje frontalnog lobusa, kao i *isthmusa cinguluma*. Pacijenti sa PKI su imali oštećenje gornjeg frontalnog girusa i pre-

Slika 1 – Učestalost pojedinih oblika PKI među ispitanim pacijentima obolelim od PB



Slika 2 – Šematski prikaz mogućeg modela nastanka pundinga u PB (crvenim strelicama su označene veze čiju smo disfunkciju registrovali, dok je crvenom bojom i debljom plavom linijom označen potencijalno izmenjen „izlazni signal“).



PFK – prefrontalni korteks; ACK – prednji cingulatni korteks; dIPFK – dorzolateralni prefrontalni korteks; OFK – orbitofrontalni korteks; Nc Acc – *nucleus accumbens*; VTA – ventralna tegmentalna area.

centralnog girusa levo u poređenju sa pacijentima bez PKI.

Što se tiče oštećenja bele mase, svi pacijenti su imali narušenu mikrostrukturu levog pedunkulopontinog trakta i desnog *tractusa longitudinalisa inferiora*, dok su pacijenti sa PKI pokazali dalje oštećenje *fasciculusa uncinatusa* obostrano, desnog pedunkulopontinog trakta, levog parahipokampalnog trakta i kolena korpusa kalozuma.

Funkcionalna konektivnost je ispitana slobodnim pristupom koji nam omogućava detekovanje poremećaja u okviru poznatih funkcionalnih mreža neurona. Tako je pokazana hiperkonektivnost u okviru vizuelne mreže obostrano kod obe grupe pacijenata, kao i hiperkonektivnost u senzomotornoj mreži kod pacijenata koji nisu imali PKI, u poređenju sa zdravim kontrolama i sa pacijentima sa PKI.

Ispitali smo i prisustvo korelacija među *resting-state* mrežama u grupi pacijenata sa PKI. Postojala je pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i vizuelne mreže, među kojima se konektivnost povećavala sa dužim trajanjem PKI; pozitivna korelacija između leve frontoparijetalne i sensorimotorne mreže, gde se sa većim motornim oštećenjem snižavala konektivnost među ovim mrežama; kao i, najzad, pozitivna korelacija između vizuelne mreže i osnovne mreže mirovanja, pri čemu se sa težim simptomima depresije snižavala konektivnost među njima.

Istraživanje strukturnih i funkcionalnih karakteristika pundinga uključilo je 82 ispitanika, pri čemu su grupe bile međusobno uparene kako je već navedeno.

U poređenju sa zdravim kontrolama, pacijenti sa pudingom imali su istanjenje levog frontalnog režnja, desnog temporalnog režnja i *istmusa cinguluma*. Kao najznačajnije, izdvojilo se istanjenje desnog donjeg frontalnog girusa, i to *pars orbitalisa*, koje je postojalo i pri poređenju sa zdravim kontrolama i pri poređenju sa obolima od PB bez PKI, a ovo je region koji figurira kao značajan za inhibiciju, odnosno kao jedna

od najznačajnijih „kočnica“ neželjenog ponašanja.

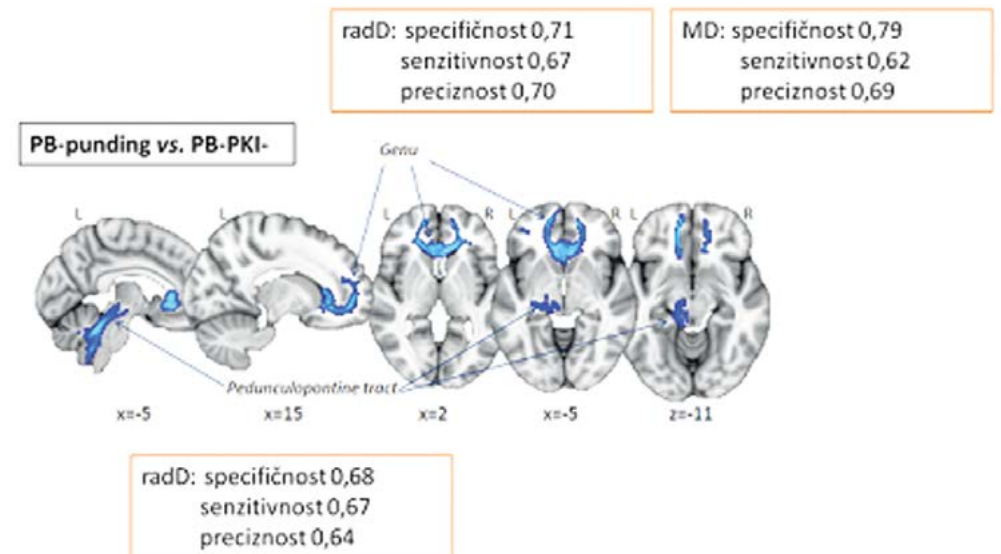
Konektivnost habenula bila je izmenjena kod pacijenata sa pudingom u odnosu na zdrave kontrole i pacijente bez poremećaja kontrole impulsa, po sličnom obrascu koji je uključivao sniženu konektivnost sa kortikalnim zonama levog frontalnog i parijetalnog režnja i pojačanu konektivnost sa strijatumom, uključujući *nc. caudatus* i putamen i sa mediodorsalnim talamusom. Pacijenti bez poremećaja kontrole impulsa nisu imali izmene u konektivnosti habenule u poređenju sa zdravim kontrolama.

Slično, amigdale su imale pojačanu konektivnost sa strukturama strijatuma i mediodorsalnog talamusa, dok je postojala snižena konektivnost sa desnim parijetalnim režnjem i hipokampusom. Ponovo, konektivnost amigdala kod pacijenata bez PKI se nije razlikovala od zdravih kontrola.

Dodatnu težinu nalazima daje postojanje korelacija funkcionalne konektivnosti sa kliničkim karakteristikama, odnosno, registrovali smo da se konektivnost habenula sa talamusom, hipokampusom, parahipokampalnim režnjem i desnim srednjim temporalnim girusom povećavala što je broj sati na dan utrošenih na puding bio veći.

Najzad, interesovao nas je integritet traktova bele mase kod obolelih od PB sa pudingom. Pokazali smo da ovi pacijenti imaju oštećenja pedunkulopontinog trakta obostrano, parahipokampalnog trakta levo, *fasciculusa uncinatusa* desno i korpusa kalozuma. Nakon korekcije za skorove apatije i depresije, kao značajne razlike između grupa pacijenata registrovali smo teže oštećenje levog PPT i genu korpusa kalozuma kod pacijenata sa pudingom, pri čemu su se mere genu korpusa kalozuma pokazale kao najkorisnije u pokušaju diskriminacije grupa pacijenata gde je dostignuta preciznost od 0,7 za radijalnu difuziju.

Slika 3 – Šematska reprezentacija oštećenja traktova bele mase (cijan boja) kod PB-punding pacijenata u poređenju sa PB bez PKI



Rezultati su postavljeni preko obrasca u neurološkoj konvenciji Neurološkog instituta u Montrealu (levo je levo). Brojevi su prostorne koordinate u MNI prostoru.

## Zaključci

PKI su česti nemotorni fenomeni u PB i zahvataju gotovo četvrtinu svih bolesnika. Najčešći oblik PKI kod nas bio je puding, koji se javio kod polovine svih bolesnika sa PKI. Kao nezavisni faktori povezani sa pojavom PKI u PB izdvojili su se muški pol, raniji početak bolesti i prisustvo težih depresivnih simptoma. Zabeležene morfološke i funkcionalne promene sugerišu da PKI nastaju kao rezultat diskonekcije sensorimotornih, asocijativnih i kognitivnih mreža uz uticaj dužeg trajanja PKI, većeg stepena motorne onesposobljenosti i težih simptoma depresije.

Neurobiološki korelat pundinga predstavlja poremećaj strukturno-funkcionalne povezanosti među ključnim relemima neuronskog sistema odgovornog za doživljaj nagrade, što vodi ispoljavanju repetitivnog ponašanja iako nagrada uporno izostaje.

## Reference

- Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.* 2011; 26(6): 1022–31.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010; 67(5): 589–95.
- Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(2): 121–7.
- Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol.* 2011; 69: 986–996.
- Voon V, Rizzo A, Chakravarty R, Mulholland N, Robinson S, Howell NA, Harrison N, Vivian G, Ray Chaudhuri K. Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(2): 148–52.
- O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK, Djanshidan A, Lees AJ, Piccini P. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain.* 2011; 134: 969–978.
- Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Weintraub D, Antonini A. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(5): 688–95.
- Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Vitale C, Giordano A, Raimo S et al. Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 24: 119–125.
- Pellicano C, Nicolini F, Wu K, O'Sullivan SS, Lawrence AD, Lees AJ, Piccini P, Politis M. Morphometric changes in the reward system of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neurol.* 2015; 262(12): 2653–2661.
- Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2015; 84(21): 2116–2123.
- Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Giordano A, Raimo S, Amboni M, Esposito F, Barone P, Tedeschi G, Vitale C. Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Cortex.* 2017; 94: 63–72.
- Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35: 4–26.
- Voon V, Napier TC, Frank MJ, Spambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Bezdard E, Feraugot PO. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 2017; 16(3): 238–250.
- Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(6): 560–73.
- Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015; 162: 712–725.
- Probst CC, Winter LM, Müller B, Weber H, Weintraub D, Witt K, Deuschl G, Katzenschlager R, van Eimeren T. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol.* 2014; 261(5): 936–42.
- Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 77: 129–147.

## IZVOD IZ SAS\*

*\*Specijalističke akademske studije*

*Podudarnost neinvazivnog iktalnog elektroencefalografskog zapisa sa lokalizacijom epileptogene lezije kod farmakorezistentne fokalne ekstratemporalne epilepsije*

**Autori:** Maša Kovačević, Nikola Vojvodić, Aleksandar Ristić, Slavko Janković, Dragoslav Sokić

*Klinika za neurologiju KCS, Beograd*

**Sažetak**

**Uvod:** Podudarnost zone iktalnog elektroencefalografskog (EEG) početka (ZIP) i lokalizacije epileptogene lezije (EL) je prediktor uspešnog hirurškog lečenja i preduslov za selekciju hirurških kandidata bez upotrebe invazivnih ispitivanja. Više od 80% pacijenata sa temporalnom epilepsijom (TE) ne zahteva invazivni EEG, u poređenju sa svega 30–60% sa ekstratemporalnom epilepsijom (ETE), uglavnom usled čestih diskordantnih nalaza.

**Cilj:** Cilj našeg ispitivanja je određivanje stepena podudarnosti neinvazivnog EEG zapisa sa lokalizacijom EL kod farmakorezistentne ETE.

**Metod:** Retrospektivno je analizirano 125 pacijenata Centra za epilepsije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, čija je evaluacija sprovedena u periodu od 2014. do 2016. Godine. To su pacijenti sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom kod kojih su tokom video-EEG monitoringa registrovani fokalni epileptički napadi i koji su imali magnetnom rezonancom (MR) verifikovanu EL ograničenu na jedan režanj. Pacijenti su prema lokalizaciji epileptogene zone podeljeni na pacijente sa ETE (43 pacijenta, 18 sa FE i 25 sa PE), koji su činili radnu, i one sa TE (82 pacijenta), koji su činili kontrolnu grupu. Lokalizacija iktalnog EEG zapisa je poređena sa EL i stepen podudarnosti je potom poređen među grupama.

**Rezultati:** Iktalni EEG zapis je značajno češće bio podudarne lokalizacije (67,5% vs. 40,0%,

$p < 0,001$ ) i lateralizacije (6,1% vs. 0,7%,  $p = 0,001$ ) sa EL u napadima kod TE u odnosu na ETE, dok je kod ETE značajno češće bio bilateralan (14,1% vs. 5,1%,  $p = 0,001$ ), bez EEG promena (19,3% vs. 7,5%,  $p = 0,003$ ) i zaklonjen artefaktima (11,1% vs. 4,4%,  $p < 0,001$ ). U napadima kod ETE je bio značajno češće nepodudarno lokalizovan (13,3% vs. 2,7%,  $p < 0,001$ ), dok je u napadima kod TE bio češće nepodudarno lateralizovan (6,8% vs. 1,5%,  $p = 0,002$ ). Iktalni EEG je u FE često bio bez vidljivih promena, zaklonjen artefaktima ili bilateralan (32,7%, 23,4% i 14,1% napada), a u PE često nepodudarne lokalizacije ili bilateralan (21,5% i 14,1% napada). ZIP je značajno češće bila kolokalizovana sa EL kod TE (78,0 vs. 44,2,  $p < 0,001$ ). Kod FE je najčešće bila podudarne lokalizacije (55,6%), bilateralna (22,2%) ili bez vidljivih EEG promena (16,7%), dok je kod PE jednako često bila podudarne i nepodudarne lokalizacije (36,0%) i nešto ređe bilateralna (28,0%).

**Zaključak:** Iktalni EEG zapis u ETE je u 40% napada bio podudarne lokalizacije sa EL, što je kolokalizovalo ZIP sa EL kod 44% pacijenata. Iktalni EEG zapis i ZIP koji nije bio podudaran sa mestom EL je kod FE najčešće bio bez promena, zaklonjen artefaktima ili bilateralan, dok je kod PE najčešće bio nepodudarne lokalizacije ili bilateralan.

**Glavne reči:** iktalni EEG, ekstratemporalna epilepsija, frontalna epilepsija, posteriorna epilepsija

**Uvod**

Elektroencefalograf (EEG) je dao ključni doprinos boljem razumevanju neurofiziologije, kako zdravog mozga i njegovih brojnih fizioloških procesa tako i patofiziologije mnogih bolesti. Kroz svoju istoriju, kao i danas, on zauzima centralno mesto u epileptologiji.

**Fiziološke osnove elektroencefalografa**

EEG signali su sume električnih polja koja generišu velike neuronske populacije. Ekstracelularna polja generišu neuronske membranske struje, među kojima najveći doprinos formiranju EEG signala imaju sinaptičke struje na apikalnim dendritima piramidnih neurona. One teku

između tzv. *strujnih izvora* i *strujnih ponora*, koji nastaju kao posledica ekscitatornih i inhibitornih sinaptičkih potencijala, a dugo trajanje im omogućava efikasnu sumaciju između velikih grupa ćelija [1].

Veliki broj faktora utiče na način na koji će se određena aktivnost prikazati u EEG. Na mogućnost elektrode da registruje moždane potencijale sem njihove amplitude, frekvence i sinhronije utiče i njihova lokalizacija, orijentacija, kao i ukupna površina korteksa sa kojeg se potencijali sumiraju. Potencijali koji nastaju u dubokim kortikalnim strukturama nisu direktno vidljivi elektrodama na poglavini, jer im amplituda biva isuviše atenuisana prolaskom kroz tkivo. Međutim, poznavanje tipičnih puteva propagacije aktivnosti iz određenih struktura nam omogućava da elektroencefalografski prepoznamo aktivnost poreklom iz teško dostupnih lokacija [2]. Patogeneza epileptične aktivnosti je višestepeni proces koji počiva na izmeni ekscitabilnosti pojedinačnih neurona, njihovoj sklonosti ka sinhronoj aktivaciji u velikim grupama, kao i na postojanju neuronskih krugova koji omogućavaju njeno širenje kroz zdrave kortikalne i subkortikalne strukture. Osnovni patofiziološki elementi epileptičkog mehanizma su *hipereksitabilnost* i *hipersinhronija*, koji leže u osnovi interiktalne i iktalne epileptične aktivnosti, dok je konverzija interiktalne u iktalnu aktivnost, odnosno *iktogeneza*, ključni element njene kliničke prezentacije.

**Prehirurška evaluacija pacijenata sa epilepsijom**

Približno jedna trećina obolelih od epilepsije ima perzistentne napade uprkos višestrukim farmakoterapijskim intervencijama, a polovina njih može biti uspešno hirurški lečena. Efikasna kontrola napada u značajnoj meri povećava neuropsihološka postignuća, kao i celokupan kvalitet života kod ovih pacijenata, te je detekcija hirurških kandidata od presudnog kliničkog značaja [3–5].

Cilj prehirurške evaluacije je identifikacija i što preciznija procena lokacije zone koja je neophodna za nastanak napada (epileptogene zone - EZ) i njenog odnosa sa elokventnim kortek-

som. Kako nam tačna lokacija EZ može biti poznata tek po njenom uspešnom otklanjanju i uspostavljanju dugoročne kontrole epileptičkih napada, prehirurška aproksimacija njene lokacije počiva na upotrebi višestrukih dijagnostičkih metoda i proceni podudarnosti njihovih rezultata. Ona podrazumeva višestepeni proces u koji su uključene neinvazivne, kao i invazivne dijagnostičke procedure. Analizom dobijenih rezultata definišemo *simptomatogenu zonu*, *iritativnu zonu*, *zonu iktalnog početka*, *zonu funkcionalnog deficita* i *epileptogenu leziju*. Simptomatogena zona je deo korteksa čijom aktivacijom epileptičnom aktivnošću nastaje iktalna simptomatologija. *Iritativna zona* je deo korteksa u kome se generišu interiktalna epileptiformna pražnjenja, dok je *zona iktalnog početka* (ZIP) deo korteksa u kome napadi počinju. Ona je obično deo iritativne zone u kojoj nastaju pražnjenja koja su sposobna da proizvedu tzv. *naknadna pražnjenja*, koja su neizostavan činioc u procesu iktogeneze. Ona se sastoje od repetitivnih šiljaka koji, pri propagaciji u elokventni korteks, proizvode iktalnu simptomatologiju. *Epileptogena lezija* je obično radiografski dokazana lezija koja je uzročnik epileptičkih napada. Najkvalitetniji metod za njeno određivanje je MR mozga velike rezolucije. Obično se pretpostavlja da epileptogena zona obuhvata epileptogenu leziju ili se nalazi u njenoj neposrednoj blizini, međutim, njihov odnos je često kompleksniji [6].

Više od 80% pacijenata sa TE ne zahteva invazivni EEG, u poređenju sa svega 30–60% sa ekstratemporalnom epilepsijom ETE, uglavnom usled čestih diskordantnih nalaza. Uopšteno uzevši, svakog pacijenta koji se može operisati sa zadovoljavajućom verovatnoćom uspeha bez upotrebe invazivnog ispitivanja treba uputiti direktno na operativno lečenje. To su, u najširem smislu, pacijenti koji zadovoljavaju sledeće kriterijume:

- Imaju dobro lokalizovan iktalni EEG;
- Semiologija je konkordantna sa ZIP;
- Postoji potencijalna epileptogena lezija na MR koja je u blizini ZIP;
- Odsustvo drugih potencijalnih epileptogenih lezija;

- Fokus je udaljen od anatomski definisanog elokventnog korteksa;
- Pretpostavljena etiologija nije predisponirajući faktor za multifokalnu ili generalizovanu simptomatsku epilepsiju.

Međutim, kod pacijenata koji ne zadovoljavaju sve navedene kriterijume, invazivni EEG može obezbediti informacije koje su od presudnog značaja za donošenje odluke o operaciji [7].

### **Interiktalni EEG u prehirurškoj evaluaciji fokalnih epilepsija**

Kortikalna zona koja je odgovorna za generisanje interiktalnih električnih obrazaca (IEO) se naziva *iritativna zona* i njeno definisanje je neizostavan korak u prehirurškoj evaluaciji. Međutim, kod 10% bolesnika sa epilepsijom se nikada ne registruju IEO. U procesu prehirurške evaluacije pacijenata sa TE, neinvazivni EEG ima presudan značaj. Unilateralni temporalni šiljci konkordantni sa stranom lezije imaju veliki prediktivni značaj za uspeh hirurškog lečenja. Bilateralna nezavisna pražnjenja se viđaju kod oko 2/3, ali su kod samo oko 20–44% bolesnika klinički značajna. Njihova pojava povećava verovatnoću postojanja bilateralnih ZIP i može biti odraz bilateralnog oštećenja, posledica sekundarne epileptogeneze ili samo odraz disfunkcije kontralateralnih regiona uzrokovane epileptogenom zonom [8].

Vrednost neinvazivnog interiktalnog EEG je daleko manja u ekstratemporalnoj epilepsiji. Oko 40% pacijenata sa frontalnom epilepsijom nema interiktalne promene, dok su kod onih koji ih imaju one slabije lokalizovane, često multifokalne ili generalizovane. Uzrok tome leži verovatno u specifičnoj anatomiji frontalnog režnja, u kome veliki deo korteksa nije dostupan elektrodama na poglavini. Osim toga, kompleksna mreža intra- i interlobarnih projekcija frontalnog režnja omogućava brzu propagaciju aktivnosti, što posledično može dati sliku IEO širokih polja [9].

Parijetalni režanj čine velike zone asocijativnog korteksa sa ekstenzivnim konekcijama sa drugim moždanim regionima, zbog čega se epilep-

tična aktivnost iz posteriornog korteksa velikom brzinom propagira u druge kortikalne zone, često pre nego što postaje vidljiva pomoću neinvazivnog EEG iznad mesta geneze. Zbog toga se kod epilepsije u ovim regionima često sreću multiple populacije interiktalnih epileptiformnih obrazaca, IEO širokih zona elektronegativnosti, kao i bilateralna i lažno lokalizovana pražnjenja [10].

### **Pouzdanost iktalnog skalp EEG nalaza kod temporalnih i ekstratemporalnih epilepsija**

Prinos neinvazivnog EEG zavisi od dubine, veličine i orijentacije generatora, kao i trajanja i stepena sinhronizacije iktalne aktivnosti. Promene su vidljive na EEG na poglavini tek po regrutaciji kritične kortikalne površine, do kada je uglavnom već došlo do značajne propagacije aktivnosti sa mesta njenog početka. Lobanja dovodi do značajne atenuacije aktivnosti visoke frekvence koja fiziološki dominira u ranim fazama iktogeneze, zbog čega iktalna aktivnost koju vidimo na poglavini kasni, ima širu distribuciju i drugačiju morfologiju od aktivnosti koju možemo registrovati u neposrednoj blizini generatora upotrebom invazivnog EEG [11].

Lokalizacioni i lateralizacioni značaj neinvazivnog iktalnog EEG zavisi od lokalizacije epileptogene zone, i opšte uzevši je daleko veći kod temporalne u odnosu na ekstratemporalnu epilepsiju. Kod TE, različite iktalne obrasce tipično srećemo u mezijotemporalnoj i lateralnoj TE. Kod meziotemporalne epilepsije često srećemo ritmičnu aktivnost alfa-teta spektra, kojoj može, ali ne mora prethoditi atenuacija normalne aktivnosti ili difuzna spora aktivnost. Ona ima visoku prediktivnu vrednost za lokalizaciju epileptogene zone kod TE. Nasuprot tome, u lateralnoj TE često srećemo šire distribuisane promene u vidu lateralizovane atenuacije osnovne aktivnosti ili pojave polimorfne aritmične spore aktivnosti široke distribucije, što čini da iktalni EEG u ovom sindromu ima daleko manji lokalizacioni značaj [12,13].

Uopšteno govoreći, u ETE često viđamo kratke napade koje je teško lateralizovati i koji nisu praćeni postiktalnim promenama. Generalizo-

vani obrasci su najčešće opservirani kod frontalne epilepsije, dok je lažna lokalizacija najčešća kod pacijenata sa epilepsijom posteriornog korteksa. Važno je istaći da je saglasnost u interpretaciji iktalnog EEG među elektroencefalografima vrlo dobra ili odlična u TE, dok je kod ekstratemporalne epilepsije ona po pravilu slaba [14].

### **Ciljevi**

1. Određivanje opštih karakteristika iktalnog zapisa kod ekstratemporalne epilepsije.
2. Procena lokalizacionog značaja iktalnog EEG zapisa određivanjem njegove distribucije i podudarnosti sa lokalizacijom epileptogene lezije.
3. Upoređivanje karakteristika iktalnog EEG kod pacijenata sa ekstratemporalnom i temporalnom epilepsijom.

### **Metod**

Retrospektivno je analizirano 466 konsektivnih pacijenata Centra za epilepsije kod kojih je u periodu od 01.01.2014. do 31.12.2016. godine sproveden dijagnostički protokol, nakon čega su prikazani na Epileptološkom konzilijumu Centra za epilepsije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Kod svakog pacijenta ponaosob eksperti Epileptološkog konzilijuma su se izjasnili u vezi sa konačnom dijagnozom, odnosno dijagnozom lobarnog sindroma i predložili dalji terapijski postupak. Dijagnostički protokol se sastojao od kontinuiranog video-EEG telemetrijskog nadgledanja u trajanju od više dana (tipično 4), nakon čega je sprovedena MR mozga po protokolu za fokalnu epilepsiju i neuropsihološko testiranje. Kod pacijenata kod kojih nije snimljen dovoljan broj habitualnih napada, VEEG monitoring je ponovljen. U situacijama u kojima rezultati VEEG monitoringa, MR mozga i neuropsihološkog testiranja nisu bili dovoljni za donošenje definitivne odluke o dijagnozi i daljem terapijskom postupku učinjena je dopunska dijagnostika, najčešće u vidu funkcionalnog neuroimidžinga nekom od metoda nuklearne medicine. Rezultati dijagnostike su sagledani u okviru Epileptološkog konzilijuma, koji se sastojao od više neurolo-

ga-epileptologa, neurohirurga, neuropsihologa, specijaliste nuklearne medicine, patologa i psihijatra. U okviru Konzilijuma je doneta definitivna dijagnoza, odluka o potrebi za daljim ispitivanjem i odluka o hirurškom lečenju ili promeni postojeće farmakoterapije.

Među ispitivanim pacijentima su identifikovani oni koji zadovoljavaju sledeće inkluzione kriterijume:

1. Da su u toku VEEG monitoringa snimljeni fokalni epileptični napadi;
2. Da imaju vidljivu epileptogenu leziju na MR mozga.

Iz dalje analize su isključeni pacijenti koji su zadovoljavali neki od sledećih ekskluzivnih kriterijuma:

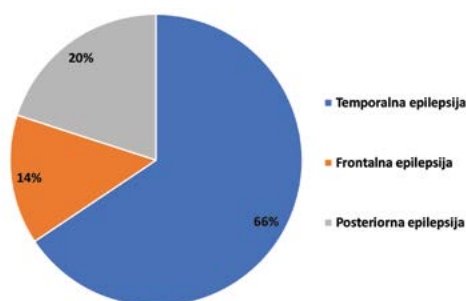
1. Da su u toku video-EEG telemetrijskog nadgledanja snimljeni neepileptični paroksizmalni događaji;
2. Da su na MR mozga identifikovane višestruke lezije od kojih više njih zadovoljava kriterijume za epileptogenu leziju ili velike epileptogene lezije koje zahvataju više od jednog moždanog lobusa.

Kod 121 pacijenta nisu snimljeni fokalni epileptički napadi, od kojih 52 verovatno boluje od fokalne epilepsije, dok su preostali otpušteni sa dijagnozom generalizovane epilepsije, psihogenih neepileptičkih napada (PNEN) ili sinkope. Kod 19 pacijenata nakon kompletne dijagnostičke obrade nije donet zaključak o dijagnozi paroksizmalnih događaja. Od preostalih 345 pacijenata, 155 je imalo uredan nalaz MR mozga. Kod 190 bolesnika je registrovan barem jedan fokalni epileptički napad i lezija na MR mozga. Među njima, 53 je imalo multiple lezije ili lezije koje izlaze iz anatomskih granica lobusa, a 12 je imalo i PNEN. U studiju je uključeno 125 pacijenata koji su zadovoljili sve inkluzione i nijedan ekskluzivni kriterijum.

Identifikovani pacijenti su potom, na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkih karakteristika napada, interiktalnog elektroencefalografskog nalaza i neuroradioloških nalaza klasifiko-

vani kao oni koji boluju od TE (82 pacijenta) i one koji boluju od ETE (43 pacijenta). Pacijenti u grupi obolelih od ETE su dalje podjeljeni na one koji bolju od FE (18 pacijenata) i one koji boluju od PE (25 pacijenata), koje su činili bolesnici sa epilepsijom parijetalnog i okcipitalnog lobusa. Pacijenti sa ETE su činili radnu, a oni sa TE kontrolnu grupu (Grafikon 1).

Grafikon 1 – Učestalost epileptičnih sindroma u našoj kohorti pacijenata



Digitalni EEG zapis je analiziran vizuelnom inspekcijom od strane sertifikovanog elektroencefalografera na kompjuterskom monitoru u longitudinalnoj bipolarnoj montaži (tzv. *dvostrukoj banani*) sa umetnutim prednjim temporalnim (T1/T2) elektrodama, koji nije imao prethodno znanje o elektrokliničkom sindromu od kojeg pacijent boluje i lokalizaciji epileptogene lezije. Senzitivnost je bila standardno podešena na 70 $\mu$ V/mm, gornji filter na 70Hz, donji filter na 1,6Hz, brzina papira na 30mm/s, ali je manipulacija ovim parametrima dozvoljena u toku analize. Finalni zaključak o lokalizaciji iktalnog EEG je razmatran od strane barem još jednog sertifikovanog elektroencefalografera u okviru Epileptološkog konzilijuma i definitivna klasifikacija je doneta na osnovu konsenzusa.

Klasifikacija lokalizacije iktalnog EEG svakog napada je izvršena prema distribuciji i lokalizaciji iktalne aktivnosti u odnosu na lokalizaciju epileptogene lezije. Napadi su klasifikovani kao:

1. *Podudarne lokalizacije*, kada je iktalna EEG aktivnost kolokalizovana sa EL;

2. *Podudarne lateralizacije*, kada je iktalna EEG aktivnost bila široke distribucije u okviru jedne hemisfere i site lateralizacije kao i EL,
3. *Bilateralan*, kada je iktalna EEG aktivnost bila široke distribucije sa zahvatanjem obe hemisfere;
4. *Nepodudarne lokalizacije*, kada je iktalna EEG aktivnost lokalizovana izvan lobusa u kome se nalazi EL;
5. *Nepodudarne lateralizacije*, kada je iktalna EEG aktivnost bila široke distribucije u hemisferi kontralateralnoj EL ili u kontralateralnom homologom lobusu u odnosu na EL.

ZIP kod pacijenata je klasifikovana kao:

1. *Podudarne lokalizacije*, kada je:
  - a.  $\geq 50\%$  njegovih napada klasifikovano kao *podudarne lokalizacije* i
  - b.  $< 50\%$  napada klasifikovano kao *nepodudarne lokalizacije* ili *lateralizacije*;
2. *Podudarne lateralizacije*, kada je:
  - a.  $< 50\%$  njegovih napada klasifikovano kao *podudarne lokalizacije*,
  - b.  $\geq 50\%$  klasifikovano kao *podudarne lateralizacije* ili *lokalizacije* i
  - c.  $< 50\%$  klasifikovano kao *nepodudarne lokalizacije* ili *lateralizacije*;
3. *Bilateralna*, kada je:
  - a.  $< 50\%$  njegovih napada bilo klasifikovano kao *podudarne lokalizacije* ili *lateralizacije* ili *nepodudarne lokalizacije* ili *lateralizacije* ili
  - b.  $50\%$  njegovih napada bilo klasifikovano kao *podudarne lokalizacije* ili *lateralizacije* i  $50\%$  kao *nepodudarne lokalizacije* ili *lateralizacije*;
4. *Nepodudarne lokalizacije/lateralizacije*, kada je:
  - a.  $\geq 50\%$  njegovih napada klasifikovano kao *nepodudarne lokalizacije* ili *nepodudarne lateralizacije* i
  - b.  $< 50\%$  klasifikovano kao *podudarne lokalizacije* ili *lateralizacije*;
5. *Zaklonjena artefaktima*, kada su svi napadi kod tog pacijenta bili zaklonjeni artefaktima i nedostupni interpretaciji;
6. *Bez EEG promena*, kada su svi napadi kod toga pacijenta bili bez EEG promena ili zaklonjeni artefaktima.

Magnetna rezonanca (MR) mozga je obavljena kod svih pacijenata kao neizostavni deo dijag-

nostičke obrade u sklopu prehirurške evaluacije. Snimanje je obavljeno na aparatu *Achieva Phillips* snage magnetnog polja od 1,5 T. MR po standardnom protokolu za fokalnu epilepsiju [15]. Svi nalazi su, prema karakteristikama epileptogene lezije, klasifikovani kao *negativni, unilobarni* ili *multilobarni*. Bilateralne lezije su klasifikovane kao multilobarne. Pacijenti sa negativnim i multilobarnim MR nalazom, kao i oni čije se lezije nalaze na granici između moždanih obusa, su isključeni iz dalje analize. U analizi podataka su korišćene metode deskriptivne statistike. U analitičkoj evaluaciji neparametarskih obeležja korišćen je Hi kvadrat test, Fišerov test tačne verovatnoće i Kruskal-Volisonov test analize varijanse. Za statističku analizu parametarskih obeležja korišćen je Studentov t test i Man-Vitnijev test. Ispitivane varijable su smatrane statistički značajnim ukoliko je verovatnoća za slučajnu razliku između empirijskih i teorijskih vrednosti manja od 5% ( $p < 0,05$ ).

## Rezultati

Kohortu bolesnika obolelih od TE činilo je 42 (51,2%) ispitanika muškog i 40 (48,8%) ispitanika ženskog pola, prosečne starosti 34,0 godina (u rasponu od 19,0 do 64,0 godina), dok je kohortu obolelih od ETE činilo 27 (62,8%) ispitanika muškog i 16 (37,2%) ispitanika ženskog pola, prosečne starosti 28,0 godina (u rasponu od 14,0 do 59,0 godina). Iako su oboleli od TE bili statistički značajno stariji od obolelih od ETE ( $p < 0,001$ ), grupe se nisu značajno razlikovale po dužini trajanja bolesti (21,0 godina vs. 17,0 godina redom,  $p = 0,324$ ).

Dugotrajni video-EEG telemetrijski monitoring (VEEG monitoring) je obavljen u prosečnom trajanju od 96h (minimum 48h, maksimum 192h). U analizu su uključeni samo bolesnici koji su u toku monitoringa imali barem jedan napad. Registrovano je i analizirano ukupno 580 napada, od kojih kod 15 napada (osam kod pacijenata sa ET, tri kod pacijenata sa FE i četiri kod pacijenata sa PE) EEG nije snimljen u celosti.

Dok je trajanje monitoringa bilo približno isto između grupa, broj registrovanih napada je bio statistički značajno veći u grupi pacijenata sa ETE. Učestalost napada je takođe bila statistički značajno veća u grupi pacijenata sa ekstratemporalnom epilepsijom (Tabela 1).

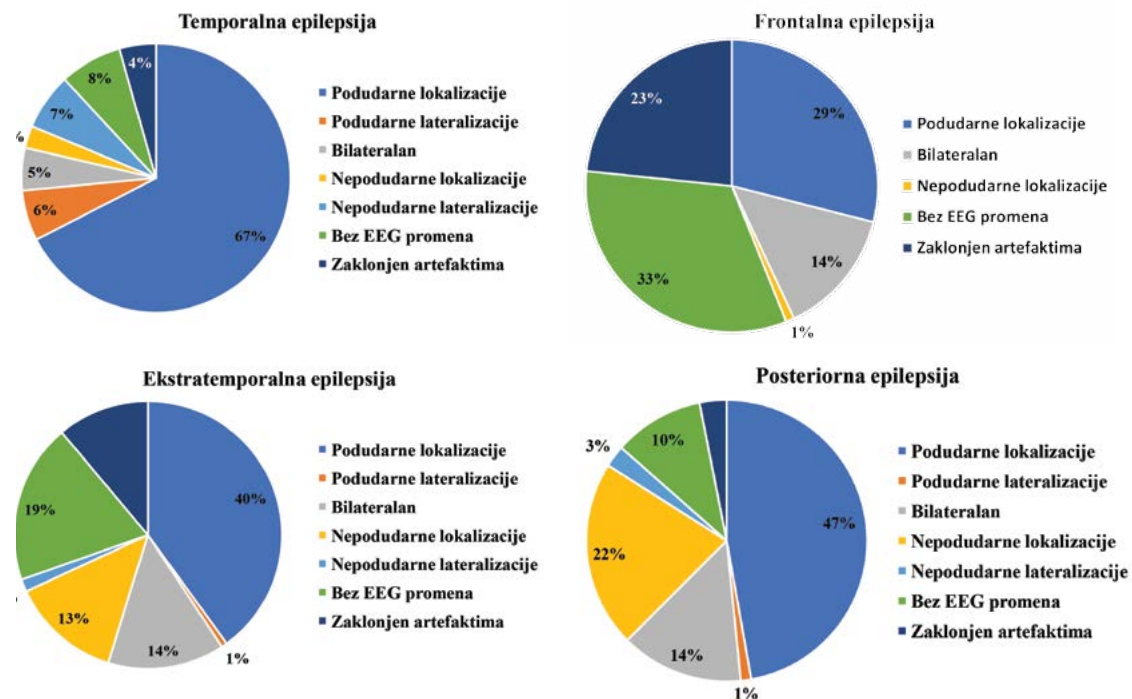
Napadi kod TE su bili statistički značajno češće podudarne lokalizacije ( $p < 0,001$ ) i lateralizacije ( $p = 0,001$ ) i nepodudarne lateralizacije ( $p = 0,002$ ) sa epileptogenom lezijom u odnosu na napade kod ETE. Napadi kod ETE su bili statistički značajno češće bilateralni ( $p = 0,001$ ), nepodudarne lokalizacije ( $p < 0,001$ ), bez EEG promena ( $p = 0,003$ ) ili zaklonjeni mišićnim artefaktima ( $p < 0,001$ ) u odnosu na napade kod TE. Statistička značajnost se održavala u svim kategorijama i kada su posebno posmatrane grupe pacijenata sa FE i PE. Napadi kod TE su bili češće podudarne lokalizacije i lateralizacije i nepodudarne lateralizacije u odnosu na napade kod FE i PE ( $p < 0,001$ ). Napadi kod FE su češće bili bez EEG promena ( $p < 0,001$ ) ili zaklonjeni mišićnim artefaktima ( $p < 0,001$ ) u odnosu na napade kod TE ili PE, dok su napadi kod PE bili češće nepodudarne lokalizacije ( $p < 0,001$ ) u odnosu na napade kod TE i FE. Bilateralni napadi su se javljali sa podjednakom učesta-

Tabela 1 – Broj i učestalost napada tokom VEEG monitoringa

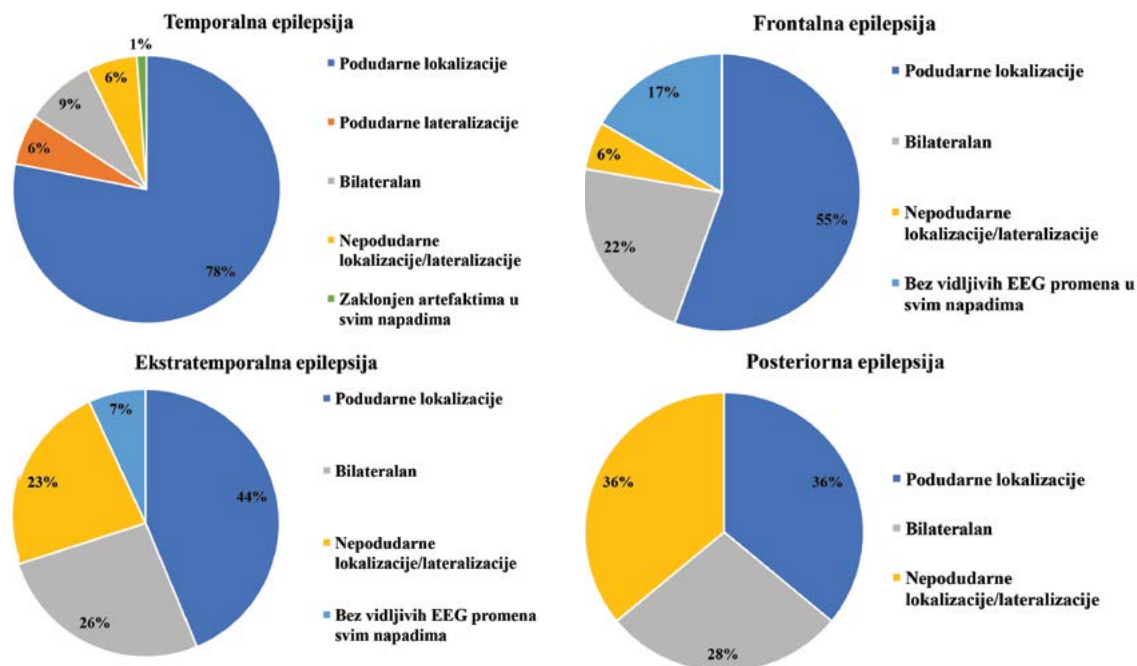
		Aritmetička sredina	Medijana	p
Broj napada po pacijentu	Temporalna epilepsija	3,7 $\pm$ 2,6	3,0 (1,0–14,0)	0,004
	Ekstratemporalna epilepsija	6,5 $\pm$ 6,4	4,0 (1,0–31,0)	
Trajanje VEEG monitoringa (h)	Temporalna epilepsija	97,22 $\pm$ 16,0	96,0 (72,0–192,0)	0,165
	Ekstratemporalna epilepsija	101,67 $\pm$ 26,1	96,0 (48,0–192,0)	
Dnevna učestalost napada	Temporalna epilepsija	0,9 $\pm$ 0,7	0,8 (0,2–3,5)	0,008
	Ekstratemporalna epilepsija	1,7 $\pm$ 2,2	1,0 (0,2–13,0)	

Za utvrđivanje statističke značajnosti korišćen je Man-Vitnijev test.

Grafikon 2 – Klasifikacija iktalnog EEG prema podudarnosti sa epileptogenom lezijom



Grafikon 3 – Klasifikacija zone iktalnog početka u odnosu na epileptogenu leziju



lošču kod FE i PE, gde su bili češći u odnosu na TE ( $p=0,001$ ) (Grafikon 2).

Pacijenti sa TE su statistički značajno češće imali podudarno lokalizovanu ZIP sa epileptogenom lezijom u odnosu na pacijente sa ETE ( $p<0,001$ ). Kod pacijenata sa ETE ZIP početka je bila statistički značajno češće bilateralna ( $p=0,010$ ) ili nepodudarne lokalizacije i lateralizacije ( $p=0,005$ ) sa epileptogenom lezijom, kao i bez vidljivih EEG promena ( $p=0,039$ ), u poređenju sa pacijentima TE. ZIP je najređe bila podudarne lokalizacije sa epileptogenom lezijom kod pacijenata sa PE, a najčešće kod pacijenata sa TE. Razlika je statistički značajna ( $p<0,001$ ). Pacijentata sa iktalnim EEG je bilo približno podjednako u grupi FE i PE, dok ih je bilo statistički značajno manje kod TE ( $p=0,031$ ). Pacijenti sa iktalnim EEG nepodudarne lokalizacije i lateralizacije sa epileptogenom lezijom su bili najčešći u grupi PE, dok je njihova učestalost bila približna kod pacijenata sa TE i FE. Razlika je statistički značajna. Pacijentata samo sa napadima bez iktalnog EEG je bilo samo u grupi FE. Pacijentata sa ZIP podudarne lateralizacije sa epileptogenom lezijom je bilo samo u grupi sa TE, ali razlika u njihovoj učestalosti među grupama nije dostigla nivo statističke značajnosti. Samo kod jedne pacijentkinje su svi napadi bili ili zaklonjeni mišićnim artefaktima ili bez iktalnog EEG, i ona je bila u grupi sa TE (Grafikon 3).

### Diskusija

Cilj prehirurške evaluacije je najpribližnija moguća aproksimacija lokalizacije epileptogene zone, odnosno kortikalne zone čijom resekcijom se postiže prestanak pojave epileptičkih napada. Kako nijedna dijagnostička procedura sama za sebe nema dovoljnu preciznost i tačnost, u ovom procesu ključni element je podudarnost rezultata višestrukih dijagnostičkih modaliteta. Ona je određena tačnošću i preciznošću lokalizacije zone iktalnog početka, kao i blizinom epileptogene zone epileptogenoj leziji. Kod naših pacijenata daleko manji broj ekstratemporalnih EEG napada je bio podudarne lokalizacije sa mestom epileptogene lezije u odnosu na temporalne napade (40,0% vs. 67,5%, redom). Štaviše, dodatnih 6,1% temporalnih na-

pada je bilo podudarno lateralizovano, dok se kod ETE takav nalaz registrovao kod svega 0,7% napada. Nasuprot tome, iktalni zapis je kod ETE češće bio bilateralan (14,1% vs. 5,1%), bez EEG promena (19,3% vs. 7,5%) ili zaklonjen artefaktima (11,1% vs. 4,4%). Interesantno je istaći da, iako je broj nepodudarno lokalizovanih napada bio veći kod ETE (13,3% vs. 2,7%), napadi nepodudarne lateralizacije su bili češći kod TE (6,8% vs. 1,5%). Analizom svih napada je konačno definisana ZIP bila podudarne lokalizacije kod 44,2% pacijenata sa ETE i 78,0% pacijenata sa TE.

Prema našim saznanjima, samo jedna publikovana studija, koja je rađena od strane Remija i saradnika na Univerzitetu u Minhenu, je analizirala odnos lokalizacije iktalnog EEG zapisa i mesta epileptogene lezije u različitim lobarnim sindromima. U nju je uključeno 997 pacijenata sa fokalnom epilepsijom i u njoj su pokazani slični rezultati. Kod TE, 86,6% napada je imalo iktalni EEG zapis iznad reznja u kome je lezija, dok je kod FE i PE to bio slučaj u nešto manje od 60% napada, što je bilo nešto više nego u našoj studiji. Verovatno objašnjenje leži u tome što su Remi i saradnici posebno posmatrali napade sa pericentralnim lezijama kod kojih je konkordanca lokalizacije iktalnog EEG i mesta MR lezije bila najmanja [16].

### Podudarnost lokalizacije iktalnog EEG zapisa i epileptogene lezije kod frontalne epilepsije

Već je prethodno bilo reči o tome da specifična anatomija, povezanost frontalnih reznjeva, kao i bogatstvo elokventnog, najčešće motornog, korteksa smanjuje upotrebljivost neinvazivnog EEG u prehirurškoj evaluaciji.

Kod naših pacijenata, 32,7% napada je bilo bez EEG promena, a 23,4% je bilo zaklonjeno artefaktima, što znači da je manje od polovine napada imalo iktalni EEG zapis dostupan daljoj analizi. Svega 29,0% napada je imalo lokalizovan EEG, podudaran sa mestom MR lezije. Lokalizovan i lateralizovan nalaz koji nije bio podudaran sa mestom i stranom lezije je registrovan u svega jednom napadu, kod pacijenta sa orbitofrontalnom lezijom, gde je bio lokalizovan u ipsilateralnom temporalnom reznju.

Opsežna povezanost orbitofrontalnog korteksa sa mezeitemporalnim strukturama i temporalnim polom, kao i njegova blizina prednjim temporalnim i frontotemporalnim elektrodama, koje je obično registruju maksimum aktivnosti kod temporalnih napada, dovode do česte klasifikacije orbitofrontalnih napada kao temporalnih [17].

Lokalizacija ZIP je bila podudarna mestu lezije kod 55,6%, bilateralna kod 22%, bez EEG promena kod 16,7% i nepodudarne lokalizacije kod svega 5,6% pacijenata. Ovakva distribucija je u velikoj meri saglasna sa ranijim rezultatima koji su ispitivali lokalizacioni značaj iktalnog EEG kod pacijenata sa lokalizacijom epileptogene lezije potvrđenom dobrim ishodom hirurškog lečenja [9,14] ili lokalizacijom zone iktalnog početka pomoću stereo-EEG [18].

Naši nalazi sugerišu da usko lokalizovan iktalni EEG, iako redak u frontalnim napadima, ima veliki lokalizacioni značaj jer je relativno malo verovatno da bude pogrešno lokalizovan ili lateralizovan. Ranija studija o iktalnoj propagaciji je pokazala da većina frontalnih napada ima obrazac inicijalne intralobarne propagacije. Napadi koji imaju gotovo momentalnu kontralateralnu propagaciju su počinjali isključivo u mezijalnom korteksu [19]. Verovatno je da su dobro lokalizovani napadi u našoj seriji ispitanika registrovani kod epileptogene zone lokalizovane na lateralnom konveksitetu frontalnih režnjeva, gde su relativno pristupačni snimanju zbog čega bivaju registrovani rano u toku svoje evolucije.

Bilateralan iktalni zapis je čest nalaz kod FE i u literaturi se sreće sa učestalošću od 20 do 67% napada [9,14]. Pri selekciji pacijenata, u našoj seriji su isključeni svi oni koji su imali bilateralne lezije na MR mozga, ali je ipak u 14% napada registrovan bilateralni nalaz u toku rane evolucije napada. Sklonost FE ka bilateralnoj epileptičnoj aktivnosti je poznata od ranije. Studije sekundarne bilateralne sinhronije su pokazale da je ovaj nalaz, iako nespecifican, daleko češći kod FE u odnosu na druge fokalne epilepsije [20]. Odsustvo bilateralnog iktalnog i interiktal-

nog zapisa je u jednoj studiji prikazana kao jedini EEG prediktor dobrog ishoda operativnog lečenja, zbog čega ovaj nalaz ima velike prognostičke implikacije [21].

### **Podudarnost lokalizacije iktalnog EEG zapisa i epileptogene lezije kod posteriorne epilepsije**

Nasuprot napadima kod FE, u PE je EEG retko negativan ili zaklonjen artefaktima. Kod naših pacijenata sa PE, svega 1,4% napada je bilo bez pratećih EEG promena, a 3,1% je bilo zaklonjeno artefaktima. Ipak, sveukupan broj podudarno lokalizovanih napada je bio svega 47,2%. Među napadima u ovoj populaciji ističe se relativno veliki broj napada nepodudarne lokalizacije (21,5%). Štaviše, mnogi pacijenti su imali napade lokalizovane u više različitih regiona, te je ZIP kod pacijenata sa PE bio podudaran sa mestom lezije kod svega 36,0% pacijenata, dok je čak 28,0% pacijenata imalo bilateralnu ZIP. Štaviše, posebno je zabrinjavajuć nalaz da je kod čak 36,0% pacijenata ZIP bila lokalizovana izvan režnja u kome se nalazila epileptogena lezija. Ranije studije su prijavljivale vrlo varijabilne podatke o stopi lokalizovanog iktalnog nalaza, koji je opisan kod oko 10–60% pacijenata [14,22].

Relativno veliki broj nepodudarno lokalizovanih napada u našoj studiji, kao i čest nalaz pogrešno lokalizovanog iktalnog zapisa u ranijim studijama, je verovatno posledica brze propagacije iktalne aktivnosti izvan režnja u kome se primarno generiše. Dok je obrazac propagacije kod FE obično kontinualan, naročito tokom rane evolucije napada, kod PE može biti usmeren i ka udaljenim regionima, često neposredno nakon iktalnog početka. Zbog toga aktivnost često postaje vidljiva na mestu „sekundarne“ iktogeneze, dok se ona na mestu stvarnog početka prikazuje ili kasnije u toku evolucije napada ili samo u vidu suptilnih EEG promena koje su verovatno samo odraz inhibicije normalne elektrokortikalne aktivnosti susednih regiona i često ostaju zanemarene usled postojanja jasno formiranog iktalnog ritma u drugom regionu.

### **Značaj našeg istraživanja**

Hirurško lečenje je najbolja terapijska opcija

kod velikog broja pacijenata sa fokalnom epilepsijom. Hirurški neuspeh je često povezan sa diskordantnim kliničkim, elektroencefalografskim i radiološkim nalazima, te veliki broj pacijenata nakon prehirurške evaluacije ne biva upućen na operativno lečenje usled nedovoljne podudarnosti nalaza.

Primarni cilj našeg istraživanja bio je utvrđivanje stepena podudarnosti iktalnog EEG zapisa i lokalizacije epileptogene lezije u ETE. Ovaj nalaz predstavlja jedan od ključnih elemenata odluke da se bolesnik uputi na operativno lečenje. Stoga smo mišljenja da naši rezultati doprinose boljem poznavanju ishoda prehirurške evaluacije kod pacijenata sa ETE, čiji se značaj ogleda ne samo u predikciji ishoda ispitivanja, već i u doprinosu predikciji ishoda hirurškog lečenja.

Nedostatak naše studije se ogleda prevashodno u tome što je lokalizacija epileptogene zone definisana konkordantnim nalazom prehirurške dijagnostike (dominantno semiologije napada i lokalizacijom MR lezije), što je manje pouzdano od njene verifikacije pozitivnim hirurškim ishodom. Iako je zbog nedostupnosti takve verifikacije u našoj studiji bilo teško govoriti o lokalizacionom značaju iktalnog EEG, njegova podudarnost sa mestom lezije je u velikoj meri odgovarala rezultatima studija koje su analizirale lokalizacioni značaj EEG u odnosu na hirurški potvrđenu lokalizaciju epileptogene zone.

Analiza EEG daje svojevrsan uvid u patofiziološke mehanizme koji leže u osnovi epileptične aktivnosti. Iako je intrakranijalni EEG daleko superioran u tom smislu, neinvazivni EEG, kao jeftina i dostupna metoda koja omogućava simultano uzorkovanje aktivnosti čitavog mozga, iako ograničen precizno malom prostornom rezolucijom, i dalje može doprineti boljem razumevanju kompleksne interakcije višestrukih moždanih regiona tokom nastanka, razvoja i prekida epileptične aktivnosti. Zbog toga smatramo da naši rezultati daju skroman, ali ne beznačajan doprinos razumevanju epileptogene mreže kod ETE.

Na kraju, naši rezultati sugerišu veliki potencijal daljeg istraživanja mehanizama geneze i propa-

gacije različitih morfoloških obrazaca iktalnog i periiktalnog EEG zapisa, čime se može doprineti, na prvom mestu boljem razumevanju patofiziologije epileptičnog procesa, a potom i formulisanju novih strategija u dijagnostici i lečenju ovih pacijenata.

### **Zaključak**

Naše istraživanje je pokazalo da je iktalni EEG zapis kod ETE ređe podudarne lokalizacije sa EL, a češće bilateralan, zaklonjen artefaktima ili nepodudarne lokalizacije u odnosu na TE. U FE ZIP je bila podudarna sa mestom lezije kod oko 1/2 pacijenata, iako je iktalni EEG bio podudaran mestu lezije kod svega 1/3 napada. ZIP je češće bila bilateralna ili je nije bilo moguće definisati zbog odsustva EEG promena ili obilja artefakata kod FE u odnosu na ostale lobarne sindrome. Uprkos tome što je daleko veći broj napada kod PE bio podudarne lokalizacije sa EL u odnosu na FE, ZIP kod PE je bila podudarna sa mestom lezije kod svega 1/3 pacijenata, bilateralna kod oko 1/3, a nepodudarne lokalizacije sa mestom lezije kod oko 1/3 pacijenata.

### **Reference**

1. Speckmann EJ, Elger CE, Gorji A. Neurophysiologic basis of EEG and DC potentials. In: Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011; 18–32.
2. Mizrahi EM, Lesser RP. Video-Electroencephalographic Monitoring. In: Current Practice of Clinical Electroencephalography. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 12–31.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000 Feb 3; 342(5):314–9.
4. Siegel AM. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. Neurosurg Rev. 2004 Jan; 27(1): 1–18–21.
5. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Neurology. 2003 Dec 23; 61(12): 1680–5.
6. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain J Neurol. 2001 Sep; 124(Pt 9): 1683–700.
7. Sinha SR, Crone NE, Lesser RP. Indications for invasive electroencephalography evaluations. In: Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare, 2008; 614–22.
8. Hamer HM. Noninvasive electroencephalography evaluation of the irritative zone. In: Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare, 2008; 512–20.
9. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. Neurology, 1998 Jun; 50(6): 1765–71.
10. Liava A, Mai R, Cardinale F, Tassi L, Casaceli G, Gozzo F, et al. Epilepsy surgery in the posterior part of the brain. Epilepsy Behav EB. 2016 Nov; 64(Pt A): 273–82.
11. Ebersole JS. Cortical generators and EEG voltage fields. In: Current Practice of Clinical Electroencephalography. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 12–31.
12. Walczak TS, Radtke RA, Lewis DV. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. Neurology, 1992 Dec; 42(12): 2279–85.
13. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. Epilepsia, 1996 Apr; 37(4): 386–99.
14. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm J, Lüders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. Neurology, 2001 Dec 11; 57(11): 2022–8.
15. Elger CE, von Oertzen J. MRI in presurgical evaluation of epilepsy. In: The Treatment of Epilepsy. 2nd ed. Malden: Blackwell Publishing, 2004; 640–51.
16. Rémi J, Heinlin J, De Marinis, Noachtar S. Correlation of interictal and ictal EEG findings to MRI-documented lesions in patients with drug-resistant focal epilepsies. Epilepsia, 2008; 49(5): 7.
17. Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Delbeke D, Fakhoury T. Orbito-frontal epilepsy masquerading as temporal lobe epilepsy—a case report. Seizure, 2001 Mar; 10(2): 134–8.
18. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, O'Connor MJ. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. Neurology, 1995 Apr; 45(4): 780–7.
19. Blume WT, Ociepa D, Kandler V. Frontal lobe seizure propagation: scalp and subdural EEG studies. Epilepsia, 2001 Apr; 42(4): 491–503.
20. Rame WT, Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. Epilepsia, 1985 Dec; 26(6): 636–41.
21. Janszky J, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A. EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. Neurology, 2000 Apr 11; 54(7): 1470–6.
22. Ristic AJ, Alexopoulos AV, SoIn, Wong C, Najm JM. Parietal lobe epilepsy: the great imitator among focal epilepsies. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape; 2012 Mar; 14(1): 22–31.

## PRIKAZ SLUČAJA

## Prikaz dopa-responzivne distonije

**Autor:** Čarna Jovanović  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

## Uvod

Distonija predstavlja produženu i intermitentnu kontrakciju koja uzrokuje abnormalne, često repetitivne pokrete i položaje ili oba [1]. Distonični nevoljni pokret može biti jedini simptom bolesti kada govorimo o izolovanim distonijama, ali se može javiti i udružen sa nekim od drugih nevoljnih pokreta, najčešće parkinsonizmom ili mioklonizmima, i tada se radi o kombinovanim distonijama [1].

U ovu grupu spada i dopa-responzivna distonija (DRD), za koju je karakteristično da se javlja u detinjstvu, počinje distonijom stopala prćenom poremećajem hoda, odlikuje se diurnalnim fluktuacijama tegoba, a nekada i drugim nedistoničnim simptomima. U njih spadaju znaci parkinsonizma (rigiditet, bradikinezija, gubitak posturalnih refleksa, posturalni i tremor u miru), ali i spastična parapareza, tako da se u svom vrlo širokom spektru kliničkog ispoljavanja bolest može prezentovati i samo spastičnošću [2,3]. Studije često pokazuju veliko kašnjenje u pravovremenom postavljanju dijagnoze i otpočinjanju lečenja [4]. A upravo je dobar terapijski odgovor na niske doze levodope ono što odlikuje ovu bolest i po čemu je ona dobila ime. Pravovremeno postavljanje dijagnoze je važno i da bi se izbegle rezidualne tegobe, ali i potencijalne komplikacije bolesti, kakve su teški koštano-zglobni deformiteti ili problemi sa rastom [4].

Cilj ovog prikaza jeste da se skrene pažnja na jednu bolest koja je retka, ali o kojoj treba misliti upravo zato što je lečiva i čije lečenje može sprečiti nepotrebne, a trajne, posledice.

## Prikaz slučaja

Pacijentkinja starosti 46 godina dolazi na pregled na Kliniku za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Saopštava da su prve tegobe počele u

njenoj četvrtoj godini, uvrtnjem desnog stopala i, posledično, otežanim hodom. U školskom uzrastu je primetila i probleme sa pisanjem, te povremeno uvrtnje obe ruke. Zbog opisanog problema sa desnim stopalom je u devetoj godini imala ortopedsku operaciju. Kada je imala 12 godina njene tegobe su dijagnostikovane kao idiopatska torziona distonija (IDT) i započeto je lečenje triheksifenidilom. Terapija je bila veoma efikasna i tegobe su postale mnogo manje izražene. Lek je gotovo 30 godina pila sa pozitivnim efektom. U njenoj 40. godini postavljena je sumnja na dopa-responzivnu distoniju, pa je lečenje antiholinergicima obustavljeno i započeta je primena levodope. Prelaz sa jednog na drugi lek, odnosno ukidanje antiholinergika, bolesnica je teško podnela. Međutim, stabilizacijom stanja i dostizanjem adekvatne doze levodope, kliničko poboljšanje je postalo evidentno, a ova terapija i sada daje odlične rezultate.

Porodična anamneza je kod naše bolesnice bila negativna, ali su o članovima porodice prikupljeni samo anamnestički podaci, tj. članovi porodice nisu lično pregledani.

U neurološkom nalazu je nalaz na kranijalnim nervima bio u potpunosti uredan. Nije bilo znakova motornih slabosti, refleksološke lateralizacije i patoloških refleksa. Cerebelarni znaci su bili negativni. Ostala je samo blaga nespretnost leve ruke, koja je verovatno posledica distonične posturalnosti koja je uočena, kao i minimalna unutrašnja rotacija desnog stopala. Kod bolesnice se uočavaju i deformiteti kolena po tipu *genu varum*, više desno.

Nalaz NMR endokranijuma je bio u granicama normale. Obavljena su sva ispitivanja, koja su isključila Vilsonovu bolest još u detinjstvu (Cu u 24h urinu, ceruloplazmin, oftalmološki pregled sa analizom Kajzer-Flajšerovog prstena), a genetska analiza isključila je postojanje DYT-1 mutacije.

Na osnovu prezentacije bolesti i dobrog odgovora na levodopu, zaključeno je da se najverovatnije radi o dopa-reaktivnoj distoniji, a pos-

tavljena sumnja je i genetski potvrđena. Detektovano je postojanje mutacije u GCH1 genu za guanozin trifosfat hidrolazu I (GTP I).

Kod pacijentkinje je započeto lečenje levodopom u dozi od 2x125mg, koja je i trenutno aktuelna.

## Diskusija

Prikazali smo slučaj četrdesetšestogodišnje žene koja se razbolela u ranom detinjstvu i kod koje je neurološkim pregledom postavljena dijagnoza multifokalne distonije. Normalna ispitivanja isključila su mogućnost simptomatske bolesti, te je ona dijagnostikovana kao idiopatska torziona distonija. Dobar odgovor na antiholinergike bio je razlog da se posumnja na dopa-reaktivnu distoniju. Dobar odgovor na levodopu potvrdio je sumnje, a bolest je potom dobila i genetsku potvrdu.

Mutacija u genu za DRD je prva u nizu otkrivenih, poznatih da izazivaju genetske forme distonije. Naime, 1994. godine je otkrivena mutacija u genu za GTP I, koja se smatra glavnim uzročnikom ove bolesti [5]. Ovaj enzim je prvi i ograničavajući enzim u kaskadi enzima potrebnih za sintezu tetrahidrobiopterina, koji dalje predstavlja esencijalni kofaktor aminokiselinskih hidrosilaza. Jedna od njih je i triptofan hidrosilaza, koja učestvuje u proizvodnji levodope, ali i dopamina. Tako je posledica genske greške nedovoljna sinteza i nedostatak dopamina u organizmu [5]. Ovu mutaciju srećemo kod oko 50% obolelih [6–8], a smatra se da je prevalenca u našoj populaciji 2,96 na milion stanovnika [9], dok je prema podacima iz literature njena prevalenca 1 na 2 miliona stanovnika. Smatra se da je penetrantnost ove dominantno nasledne bolesti kompletna ukoliko uzmemo u obzir sve oblike njenog ispoljavanja [10]. Kao što je već navedeno, spektar fenotipskog ispoljavanja sa kojim se srećemo je širok. Kod naše pacijentkinje ispoljavanje bolesti je bilo blago, a u slici je dominirala distonija desnog stopala i obe ruke. Naša pacijentkinja je imala negativnu porodičnu anamnezu, ali je moguće da je slika kod potencijalnog prenosioca bolesti u ovoj

porodici bila veoma blaga, te nije uočena. Oni nisu bili lično pregledani.

Osnovni terapijski modalitet u lečenju DRD jeste primena levodope u dozi od 10mg/kg na dan. Terapijski efekat leka se ne ispoljava odmah, već je potrebno od nekoliko dana do nekoliko meseci [11]. Zbog toga se smatra da pokušaj lečenja levodopom treba da traje bar tri meseca kako bismo tvrdili da je efikasan ili ne. Smatra se greškom ne primeniti ovakav protokol kod svake, etiološki neobjašnjene, distonije ranog detinjstva. Zanimljivo je da je u većini slučajeva terapija efikasna čak i ukoliko se sa lečenjem kasni. Vreme između prvih simptoma i započinjanja terapije kod naše pacijentkinje je bilo gotovo 40 godina. Ipak, bolesnica je lečena antiholinergicima, koji su dali dobre rezultate. Poznato je da dobar terapijski odgovor mogu dati i antiholinergički lekovi, ali najčešće taj efekat nije dugoročan. Genetsko testiranje se upravo i savetuje kod osoba koje su u toku bolesti imale dobar odgovor na antiholinergike. Kod naše pacijentkinje je takođe zabeleženo značajno pogoršanje sa ukidanjem antiholinergika, što se uočava kod dugotrajne primene ovih lekova i kod drugih oblika distonije. Aktuelno je bolesnica već šest godina na terapiji levodopom. Pri poslednjem pregledu nisu uočena neželjena dejstva dugotrajne primene levodope koji se kod obolelih sa Parkinsonovom bolešću uočavaju. Naime, neželjeni efekti usled prolongirane upotrebe levodope se vrlo retko javljaju, ali i kada se jave oni su blagi, najčešće u vidu horeičkih pokreta, i gube se privremenim smanjenjem terapije [12].

Patogeneza DRD je sa jedne strane posledica enzimske deficijencije, a sa druge posledica biohemijskih procesa koji nastaju kao rezultat manjka dopamina u strijatumu. Smatra se da je u pitanju neurohemijsko, a ne neurodegenerativno oboljenje. Pokazan je smanjen broj dopaminergičkih nervnih završetaka u putamenu i kaudatusu, dok je očuvano normalno preuzimanje i skladištenje levodope, što nije slučaj u parkinsonizmu ranog početka, pa nam može pomoći u razlikovanju ovih entiteta. Potvrda o

normalnom stanju dopaminergičkih završetaka je normalan nalaz na DaT spektru kod ovih bolesnika. Iz tehničkih razloga ovo ispitivanje nije urađeno kod naše bolesnice, mada ono za dalje lečenje i dijagnostiku ne bi imalo suštinski značaj.

Zanimljivo je, međutim, da novija istraživanja pokazuju da možda ne govorimo samo o prostoj enzimskoj deficienciji, već da u toku bolesti dolazi i do strukturnih promena, što je za sada pokazano samo kod pojedinaca koji nisu dobili neurotransmittersku supstituciju [13]. Ovo bi značilo da dugotrajni transmitterski deficit povećava sklonost ka neurodegeneraciji [14]. Studije pokazuju da hronični deficit dopamina predisponira smrt nigralnih ćelija, čineći ih osetljivim na sredinske i genetske faktore [14]. Parenhimska ehosonografija je pokazala značajnu hiperehogenost supstancije nigre u 63,6% genetski potvrđenih pacijenata sa DRD. Takav nalaz ne srećemo kod distonije i zdravih kontrola, ali se zato viđa kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću [15]. Patološki nalaz na DaT SPECT-u kod nekih bolesnika upravo sugerše promene na nivou dopaminergičkih neurona, sugeršući neurodegenerativni proces, a ne samo neurohemijske promene. Postojanje rezidualnih znakova kod naše bolesnice upravo bi govorilo tome u prilog.

Kod naše bolesnice, po postavljanju dijagnoze postojale su diferencijalno dijagnostičke dileme. Naime, ona je definisana kao bolesnica sa idiopatskom torzionom distonijom (ITD). Kada je reč o ITD i DRD, obe imaju dobar odgovor na antiholinergike, dok samo DRD reaguje na levodopu [12]. Upravo smo kod naše pacijentkinje imali postojanje dobrog terapijskog odgovora na antiholinergičku terapiju. Kod ITD najčešće nema drugih kliničkih znakova (npr. parkinsonizma), niti dnevnih fluktuacija tegoba [2]. Takođe, kod obolelih sa DRD često se pogrešno postavlja dijagnoza dečje cerebralne oduzetosti, upravo zbog nastanka bolesti u ranom detinjstvu i distoničkih pokreta. Smatra se da 5–10% svih obolelih sa DCO imaju DRD [16]. Nekada je teško razlikovati DRD od juvenilnog parkinoniz-

ma (*Young-onset Parkinson disease* – YOPD), što kod naše bolesnice nije bio slučaj. Kod obolelih sa DRD, posebno kada je bolest počela u starijem životnom dobu, klinička slika može imati sve karakteristike parkinsonizma. U tim slučajevima jedini način za razlikovanje ove dve bolesti jeste genetska analiza ili DaT SPECT, koji je po pravilu patološki kod obolelih sa YOPD. U slučajevima u kojima se DRD prezentuje kao spastička parapareza takođe su moguće diferencijalno dijagnostičke greške. Zanimljivo je da i u tipičnim slučajevima prezentovanim distonijom mogu postojati patološki refleksi ili pojačani refleksi, koji se, međutim, povlače na primenu levodope [12].

Kod obolelih sa DRD mogu postojati i mnogi nemotorni znakovi. Tako kod njih često vidamo i skoliozu i nizak rast [4]. Kod nelečenih pacijenata sreću se i koštano-zglobni deformiteti, koji mogu zaostati ukoliko se zakasni sa lečenjem. Takav je bio slučaj i kod naše pacijentkinje, kod koje su zaostali deformiteti kolena. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze mogli bismo da izbegnemo nepotrebne i često invazivne ortopedске procedure. Naša pacijentkinja je u devetoj godini imala operaciju desnog stopala, a verovatno je da će i prisutni deformiteti kolena morati da budu rešeni novom ortopedskom intervencijom.

### Zaključak

DRD je retko ali potencijalno lečivo oboljenje, zbog čega o njemu treba da razmišljamo kod pacijenata sa distonijom u detinjstvu koja ima dnevne fluktuacije, uvek kada kod dece postoji neobičan i čudan hod bez drugog objašnjenja, kod obolelih sa distonijom koji su odlično reagovali na primenu antiholinergika, ali i kod osoba sa spastičnom paraparezom ili parkinsonizmom ranog početka. Dopunska ispitivanja će nas usmeriti ka pravoj dijagnozi, ali terapijski pokušaj sa levodopom prema protokolu omogućiće normalan život bolesnicima sa dijagnozom DRD jer, pored postojanja genetičkih testova, dobar odgovor na levodopu kod ovih pacijenata predstavlja svojevrsnu dijagnostički postupak.

### Reference

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2013; 28(7): 863–873. doi:10.1002/mds.25475.
2. Lee W-W, Jeon B, Kim R. Expanding the Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia (DRD) and Proposal for New Definition: DRD, DRD-plus, and DRD Look-alike. *Journal of Korean Medical Science*, 2018; 33(28): e184.
3. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain and Development*, 33(3): 195–201.
4. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol*, 2012; 69(12): 1558–1562.
5. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, Tsuji S, Fujita K, Nagatsu T. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase 1 gene. *Nat. Genet.* 1994; 8: 236e242.
6. H. Ichinose, T. Nagatsu, Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Adv. Neurol.* 1999; 80: 195e198.
7. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann. Neurol.* 2003; 54: S32eS45.
8. Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, Berghauer M, Wedde R, Müller U. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology*, 2000; 50: 1735e1737.
9. V. Dobricic, et al., GCH1 mutations are common in Serbian patients with dystonia-parkinsonism: Challenging previously reported prevalence rates of DOPA-responsive dystonia, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2017; 45:81–84.
10. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia—clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):414–424.
11. Nutt J.G, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol*. 1997; 42: 349–355.
12. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht S.J. Medical treatment of dystonia. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 2016;3:19.
13. Lee W-W, Jeon BS. Clinical Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia and Related Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2014;14(7):461.
14. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain*, 2014; 137(9): 2480–2492.
15. Svetel M, Tomić A, Mijajlović M, Dobričić V, Novaković I, Pekmezović T, Brajković L, Kostić VS. Transcranial sonography in dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 161–166.
16. Nygaard, Torbjørn G, et al. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatric Neurology*, 1994; 11(3): 236–240.

### DA LI STE ZNALI?

*Priredio: Marko Andabaka*

Kada je nemački biolog Teodor Švan (*Theodor Schwann*, 1810–1882) 1839. godine predstavio tzv. *ćelijsku teoriju*, gde je, na osnovu istraživanja mikroskopske strukture biljaka koja je sprovođio Matijas Šlajden (*Matthias Schleiden*, 1804–1881) nastavio da prati liniju istraživanja na životinjskim tkivima i definitivno ustanovio postojanje nezavisnih morfoloških jedinica – ćelija, kao i dinamiku razvoja adultnih tkiva iz embrionalnih, započela je era intenzivnijeg istraživanja mikroskopske strukture tkiva i organa. Švajcarski embriolog i anatom Vilhelm His (*Wilhelm His*, 1831–1904) je 1886. godine objavio rezultate istraživanja neurohistogeneze na 12 ljudskih embriona – da svako nervno vlakno potiče iz jedne nervne ćelije – te je došao do zaključka da je nervno tkivo ne-sincijalna mreža formirana od nezavisnih jedinica odnosno nervnih ćelija, što je bilo u potpunosti u skladu sa Švanovom *ćelijskom teorijom*. Profesor fiziologije na Uni-

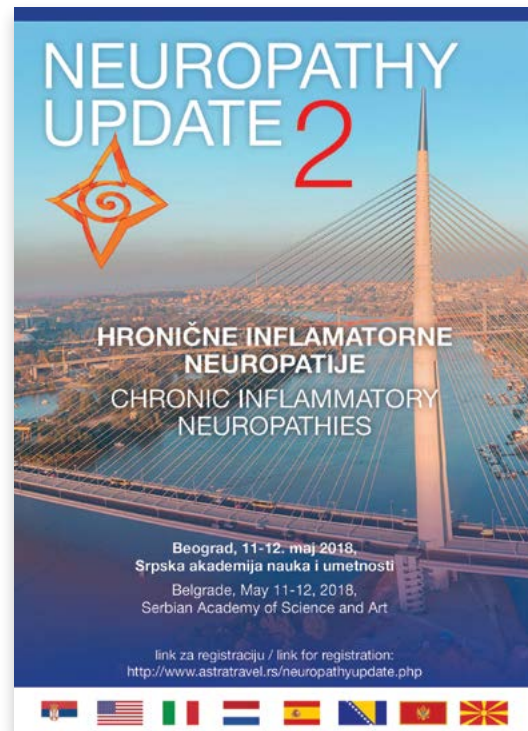
verzitetu u Bernu, Gabrijel Gustav Valentin (*Gabriel Gustav Valentin*, 1810–1883) je 1836. godine uspeo da identifikuje jedro nervnih ćelija, a dve godine kasnije poljski embriolog i neurolog Robert Remak (*Robert Remak*, 1815–1865) sugerše da su nervna vlakna povezana sa nervnim ćelijama, takođe otkriva razliku između mijelinizovanih i nemijelinizovanih nervnih vlakana. Nemački neuronaučnik Oto Fridrih Karl Dajters (*Otto Friedrich Karl Deiters*, 1834–1863) je 1860. godine koristeći mikrodisekzione metode uspeo da gotovo u potpunosti sagleda nervnu ćeliju sa dendritima i glavnim aksonskim stablom.

Anatom Džosef Gerlah (*Joseph Gerlach*, 1820–1896) je 1871. godine predstavio retikularnu teoriju građe centralnog nervnog sistema na osnovu svojih eksperimenata bojenja nervnog tkiva, gde je došao do zaključka da se ono sastoji od finih nervnih vlakana koja grade protoplazmatičnu mrežu. Italijanski lekar i naučnik Kamillo Goldži (*Camillo Golgi*, 1843–1926) je 1873. godine uveo revolucionarnu metodu bojenja nervnog tkiva impregnacijom srebro-nitratom, gde je pokazao da struktura nervnog sistema pokazuje jasnu organizaciju cerebrosposinalne ose i jasnu razliku dendričke i aksonske organizacije. Jedan od pionira moderne neuronauke, španski neuroanatom i neurohistolog Santjago Ramon i Kahal (*Santiago Ramon y Cajal*, 1852–1934) detaljnim proučavanjem histološke strukture nervnog sistema potvrdio je da su nervne ćelije nezavisne morfološke i funkcionalne jedinice nervnog sistema i da je njihov odnos u subtipovima različit, što je u stvari podržavalo *ćelijsku teoriju*, odnosno celularnu prirodu građe nervnog tkiva. Nemački lekar, profesor anatomije i patologije Henrih V. Valdejer (*Heinrich W. Waldeyer*, 1836–1921) je 1891. godine, prateći istraživanja svojih savremenika, prvi put uveo termin *neuron*, koji je podrazumevao naziv za nervnu ćeliju.

Definisanjem osnove građe nervnog tkiva načinjen je prvi korak u razumevanju funkcije nervnog sistema čoveka na polju neuronauka u njihovoj sveukupnoj i fascinantnoj kompleksnosti.

## IZVEŠTAJ

Izveštaj sa **II srpskog simpozijuma o neuropatijama sa međunarodnim učešćem (Neuropathy Update 2)**



U organizaciji Klinike za neurologiju KCS i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a pod pokroviteljstvom Srpskog udruženja za periferni nervni sistem, Društva neurologa Srbije i Međunarodnog društva za periferni nerv, organizovan je „II srpski simpozijum o neuropatijama“ sa međunarodnim učešćem pod nazivom „Hronične inflamatorne neuropatije“. Najznačajniji simpozijum u regionu za one koji se bave neuromišićnim bolestima održan je 11. i 12. maja 2018. godine u zgradi Srpske akademije nauka i umetnosti. Učestvovalo je 27 predavača, uključujući najeminentnije stručnjake u ovoj oblasti iz Sjedinjenih Američkih Država, Italije, Holandije i Španije, lokalne eksperte, kao i mlade neurologe iz celog regiona. O značaju ovog skupa govori i odlična pose-

ćenost sa više od 170 učesnika, koji su imali priliku da čuju najnovija svetska dostignuća u dijagnostici i lečenju inflamatornih neuropatija, iskustva Klinike za neurologiju u istoj oblasti, te da vide prikaze bolesnika iz svakodnevne kliničke prakse. Poseban značaj ovog Simpozijuma je činjenica da je svako izlaganje pratila poučna diskusija u opuštenoj i prijateljskoj atmosferi. Simpozijum je sa svim svojim temama i načinom prezentacije bio usmeren ka neurologu iz našeg regiona, koji je ovom prilikom mogao da ponese mnogobrojna praktična znanja i ukrade „male tajne velikih majstora“. Svi učesnici (organizatori, predavači i slušaoci) napustili su Simpozijum zadovoljni, sa jasnom porukom da bi umesto na svake četiri, trebalo da se druže jednom u dve godine.

Organizacioni komitet Simpozijuma činili su: prof. dr Zorica Stević, prof. dr David Kornblat (*David Cornbalh*), prof. dr Eduardo Nobile-Orazio (*Eduardo Nobile-Orazio*), prof. dr Vladimir S. Kostić, prof. dr Ranko Raičević, prof. dr Dragoslav Sokić, prof. dr Dragana Lavnić, prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović

Lokalni organizacioni komitet Simpozijuma činili su: 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.

Stojan Perić

## OGLAS

# MERCK

*Merck – prošlost, sadašnjost, budućnost*

Osnovana 1668. godine, kompanija Merck je najstarija farmaceutska i hemijska kompanija na svetu. Godine 1668. je u Darmštatu farmaceut Fridrih Jakob Merk (*Friedrich Jacob Merck*) postavio kamen temeljac za ono što Merck danas predstavlja, a porodica osnivača je i dalje većinski vlasnik ove korporacije. Od male apoteke u Darmštatu, Merck je postao vodeća naučna i tehnološka kompanija, koja danas posluje u 66 zemalja i ima preko 50 000 zaposlenih.

Merck je kompanija koju čine radoznali ljudi posvećeni dobrobiti čovečanstva. Nauka je u osnovi svega što mi radimo. Naše ideje se nalaze svuda – od lekova za karcinom i laboratorijske opreme, do ekrana na pametnim telefonima i pigmenta za boju vašeg automobila.

Kompanija Merck podeljena je u tri divizije:

- *Healthcare* – od lekova za karcinom i multiplu sklerozu do OTC preparata za zdraviji stil života, naš cilj je da se fokusiramo na razvoj inovativnih terapija;
- *Life science* – obezbeđujemo naučnicima i istraživačima laboratorijski materijal, tehnologiju i usluge, kako bismo istraživanja učinili jednostavnijim, lakšim i bezbednijim;
- *Performance materials* – razvijamo specijalne hemikalije, od tečnih kristala i OLED materijala za ekrane i osvetljenje preko pigmenta za boje i kozmetiku do high-tech materijala za elektronsku industriju.

Kada je u pitanju *Healthcare* divizija, pacijenti su u centru svih naših napora, sa jasnim ciljem da stvorimo život, poboljšamo njegov kvalitet i produžimo ga.

U našem portfoliju nalaze se lekovi iz oblasti onkologije i imunoonkologije, neurologije i imunologije (npr. lekovi za multiplu sklerozu), endokrinologije, IVF, opšte medicine (lekovi za dijabetes tip 2 i KV bolesti) itd.

Zahvaljujući našim lekovima rođeno je približno 2,5 miliona beba širom sveta. Više od dve decenije posvećeni smo i unapređenju lečenja u oblasti multiple skleroze i istraživanjima na polju imunologije. Takođe, radimo na istraživanju i razvoju na polju imunoonkologije, koja pokazuje potencijal da ostvari značajna poboljšanja u lečenju pacijenata obolelih od karcinoma.

Ove godine Merck proslavlja 350 godina postojanja pod sloganom „Prošlost, sadašnjost, budućnost“. U okviru proslave ove veoma značajne godišnjice u julu ove godine u Darmštatu je održana jedna od najvećih svetskih naučnih konferencija: „Radoznali 2018. – Uvid u budućnost“, na kojoj je preko 35 vodećih svetskih naučnika, uključujući i pet dobitnika Nobelove nagrade, predstavilo svoj rad pred oko hiljadu učesnika, iznoseći ideje o budućnosti nauke. Na konferenciji je objavljena i nagrada kompanije Merck „Uvid u budućnost“ za doprinos inovacijama u nauci, u vrednosti do milion evra godišnje. Prvi put će biti dodeljena 2019. godine, a Merck se obavezao da će nagradu dodeljivati narednih 35 godina. Prijave su u toku, a svake godine biće postavljena nova tema istraživanja. Ove godine pozvani su naučnici koji rade na inovacijama koje bi mogle da nas zaštite od novonastajućih virusa.

U Srbiji, Merck je prisutan preko 10 godina, i svih ovih godina našim inovativnim rešenjima na polju neurologije, onkologije, kardiologije, endokrinologije i IVF doprinosimo lečenju pacijenata u skladu sa najvišim svetskim standardima.



## KAKO SE LEČI?

*Vernikeova encefalopatija: dijagnostički i terapijski imperativ i izazov*

**Autori:** Tamara Švabić, Marko Ercegovac  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

## Uvod

Vernikeova encefalopatija (*Wernicke Encephalopathy* – WE) nije retka bolest, ali jeste retka klinička dijagnoza [1]. Zajedno sa Korsakovljevom psihozom (KP) i beri beri polineuropatijom, WE je metabolički, potencijalno životno ugrožavajući poremećaj, čiji je uzrok deficijencija vitamina B1. Vitamin B1 (tiamin) je kofaktor enzima koji učestvuju u metabolizmu glukoze [2]. U uslovima nedostatka ovog vitamin, glukoza podleže abnormalnom metabolizmu, čiji su krajnji produkti piruvat i laktat, koji se nagomilavaju i vode smrti ćelije. Slom Krebsovog ciklusa i smanjena produkcija ATP najviše pogađa neuronske ćelije, koje su stoga i najosetljivije na nedostatak vitamina B1.

Esencijalnost tiamina možda najbolje dočara sinonim jakog prizvuka, retko spominjan u stručnoj literaturi – „moralni vitamin“ [3]. Tokom Drugog svetskog rata američki nutricionista Rasel Vajlder (*Russel Wilder*) je prilikom svojih istraživanja na okupiranom evropskom stanovništvu upozoravao stručnu javnost na opasnost razvoja deficijencije ovog vitamina. Ujedno, iskazivao je jaku sumnju da tendenciozno stvaranje deficijencije B1 vitamina kod porobljenih vojnika i okupiranog civilnog stanovništva predstavlja zapravo novo Hitlerovo tajno oružje. Nazivajući ga tada „moralnim vitaminom“, pokušao je da upozori da izazivanje deficijencije tiamina vodi stvaranju depresivne, ravnodušne i mentalno slabe grupacije kojom se lako moglo upravljati.

## Vernikeova encefalopatija – imperativ i izazov

Brojke i statistika zabrinjavajuće upozoravaju da je WE stanje medicinske hitnosti sa velikim stepenom morbiditeta i mortaliteta. Nelečena ili neadekvatno lečena WE vodi smrtnom ishodu u oko 20% slučajeva, dok kod najvećeg procenta preživelih, oko 70%, ostavlja trajne posledice, kao što je razvoj KP [4]. Dugotrajna institucionalizacija neophodna je kod čak ¼ bolesnika sa KP, što predstavlja i veliko ekonomsko opterećenje za zdravstveni sistem zemlje [5]. Još 1977. godine urađena je procena godišnjih troškova za lečenje WE. Izračunato je da bi godišnji troškovi u SAD za hospitalno zbrinjavanje samo osam obolelih na 1 000 000 stanovnika iznosili oko 70 miliona dolara [6]. Zbog svega navedenog, WE zahteva postojanje visokog stepena kliničke sumnje kako bi se na vreme prepoznala i lečila.

Istovremeno, ovo oboljenje predstavlja i veliki dijagnostički izazov. U prilog tome govore i podaci autopsijskih studija. Naime, WE je nedovoljno prepoznata i u čak 85–90% slučajeva je tek postmortem dijagnostikovana [7,8]. Samo 18% bolesnika sa KP imalo je prethodno postavljenu dijagnozu WE [4].

Nekoliko je razloga nedovoljnog prepoznavanja WE i oni se mogu predstaviti kao četiri potencijalna problema njenog dijagnostikovanja.

Problemi kliničkog dijagnostikovanja Vernikeove encefalopatije – *Out of sight, out of mind*

## 1. Vernikeova encefalopatija nije bolest samo alkoholičara.

Alkoholizam sa dugotrajno malim unosom vitamina B1 najčešće je stanje koje uzrokuje WE, ali ne sme se zaboraviti da postoje i brojni drugi uzročnici koji dovode do neadekvatnog unosa ili povišenih metaboličkih potreba organizma za ovim vitaminom (Tabela 1) [1]. Pojedine autopsijske studije pokazuju da se WE zaživotno ne prepozna kod oko 70% bolesnika sa anamnezom o hroničnoj zloupotrebi alkohola, ali čak kod 95% bolesnika bez takve anamneze [9]. U stanjima sepse i septičnog šoka, posebno kada

Tabela 1 – Potencijalni uzroci deficijencije vitamina B1

Mehanizam nastanka deficijencije tiamina	Etiologija	Klinička stanja
Smanjena raspoloživost	Gladovanje i malnutricija	Anoreksija nervosa Hemoterapija Gastrointestinalna opstrukcija Sistemske bolesti Barijatrijska hirurgija Neuhranjenost socijalne prirode Barijatrijska hirurgija Kronova bolest <i>Hyperemesis gravidarum</i> Pankreatitis Hemoterapijom indukovano Gastrointestinalna opstrukcija
	Malapsorpcija	
	Povraćanje	
Narušena iskoristljivost	Smanjena enzimaska aktivnost	Deficijencija kofaktora –hipomagnezijemija Maligne bolesti Hemoterapija
Povećani zahtevi	Hipermetabolička stanja	Tireotoksikoza Sistemske bolesti Infekcije/sepsa Trudnoća Primena glukoznih rastvora Epileptički napadi Obustava primene alkohola Hematološke maligne bolesti Brzorastući tumori
	Povećan metabolizam glukoze	
	Ubrzan turnover ćelija	
Povećani gubici	Jatrogeno	Hemodijaliza

postoji teško korigovana laktatna acidoza, mora se misliti i na deficijenciju vitamina B1 [10]. Razvoj konfuznog stanja kod osobe obolele od maligne bolesti može takođe biti Vernikeova encefalopatija [11].

## 2. Niska je senzitivnost klasične trijade znakova bolesti.

Klasičan trijas znakova WE – oftalmopareza, ataksija i konfuznost – nema veliki broj obolelih. Kompletna klinička slika ispoljava se samo kod 16% bolesnika. Najveći procenat obolelih ima samo jedan simptom/znak WE (Dijagram 1) [11,12].

## 3. Poremećaj stanja svesti je najprevalentniji simptom bolesti.

U velikoj seriji slučajeva Viktora i Adamsa, kod 82% od 245 bolesnika WE se prezentovala kliničkom slikom delirijuma [14]. To svakako dodatno otežava postavljanje dijagnoze kod bolesnika sa hroničnom zloupotrebom alkohola, koji se naizgled prezentuju kliničkom slikom

Grafikon 1 – Zastupljenost klasičnih znakova (oftalmopareza, ataksija, poremećaj svesti) WE u kliničkoj slici



delirijuma tremensa. Ataksija se javlja kod samo 23%, a oftalmopareza kod 29% bolesnika [1,13].

#### 4. Niska je senzitivnost dodatnih dijagnostičkih procedura.

Nedovoljno je pouzdano i oslanjanje na nalaze magnetne rezonance mozga. Tipična radiološka prezentacija (T2 hiperintenzne lezije u medijalnim delovima talamusa, periakveduktalno i mamilarnim telima) ne nalazi se često. Senzitivnost kompjuterizovane tomografije mozga iznosi svega 13%, dok je senzitivnost magnetne rezonance takođe niska, 53%. Laboratorijski testovi (određivanje eritrocitne transketolaze) za potvrdu deficijencije vitamina B1 nedovoljno su dostupni i brzi [1,15].

#### Kejnovi klinički kriterijumi dijagnoze Vernikeove encefalopatije – *Plus ça change, plus c'est la même chose*

Aktuelne preporuke sugerišu oslanjanje kliničara na Kejnove kriterijume (*Caine criteria*) za postavljanje dijagnoze (specifičnost 100% i senzitivnost 85%), ali i za izdvajanje rizičnih grupa i prevenciju WE [12]. Kriterijumi su validirani na 106 autopsijskih nalaza WE za koje su bili dostupni klinički podaci tokom života.

Prema Kejnovim kriterijumima, dijagnozu WE treba uvek razmotriti kada su prisutna dva od četiri stanja: 1) nutritivna deficijencija (stanje pothranjenosti) 2) okulomotorni znaci 3) cerebelarni znaci 4) poremećaj stanja svesti ili poremećaj pamćenja.

I posle više od jednog veka, kada je Vernike dijagnostikovao prvi slučaj ove bolesti, ništa se bitno nije promenilo. Klinička evaluacija zapravo je ostala standard dijagnostikovanja WE. Ipak, vremenom smo nešto naučili...

#### Ključ uspešnog lečenja Vernikeove encefalopatije: brzo i dovoljno

*Neka doza tiamina je dobra, ali veća može biti bolja!*

Endogena produkcija vitamina B1 ne postoji. Zato je od ključnog značaja adekvatan unos ovog vitamina u organizam putem hrane. Dnevne potrebe odrasle osobe iznose od 1,1

do 1,2mg, i u zemljama u kojima se vrši obogaćivanje hrane vitaminom B1 dnevni unos je zadovoljen prosečnom balansiranom ishranom. U uslovima kada je ishrana neadekvatna, vitamin B1 se crpi iz depoa koji su u jetri. Međutim, skladišta u jetri su kratkotrajna i ograničena na svega 18 dana! Kada nivo vitamina B1 padne ispod 20%, dolazi do razvoja bolesti [1].

Uspešno lečenje WE se sastoji od nekoliko koraka:

1. Brza primena tiamina
2. Parenteralna primena tiamina
3. Dovoljno visoke doze tiamina
4. Provera koncentracije i korekcija magnezijuma
5. Izbegavanje primene rastvora glukoze

#### 1. Brza primena tiamina

Ukoliko se WE prepozna u ranoj fazi i na vreme započne lečenje, nastala moždana oštećenja su reverzibilna! Stopa mortaliteta kod WE nije zanemarljiva (17–20%), a smrtni ishod nastupa relativno brzo u ranom stadijumu bolesti (1–21 dan od početka bolesti, tj. prosečno 8 dana) [16].

#### 2. Parenteralna primena tiamina

Rapidna difuzija vitamina B1 preko krvno-moždane barijere moguća je samo ukoliko se u krvi stvore visoke koncentracije vitamina, što je jedino moguće parenteralnom primenom [4]. Takođe, kod osoba koje hronično konzumiraju alkohol i koje su posebno sklone razvoju deficijencije vitamina B1, intestinalna apsorpcija vitamina je smanjena, a i alkohol per se interferira sa apsorpcijom vitamina B1, npr. u slučajevima akutne intoksikacije [1].

#### 3. Dovoljno visoke doze tiamina

Preporuke Viktora i Adamsa za lečenje WE, koje datiraju još iz 1950. godine, a koje su navodile primenu tiamina u dozi od 100mg i.m. ili i.v. u akutnoj fazi bolesti, danas su prevaziđene.

U kasnijoj velikoj seriji Viktora i saradnika, 1989. godine pokazano je da se samo 16% bolesnika lečenih neadekvatnom dozom tiamina, 50–100mg, kompletno oporavilo. Najveći procenat imao je progresiju bolesti u KP. Primena niskih doza tiamina kod bolesnika sa KP rezultovalo je kompletnim oporavkom kod samo ¼

bolesnika, dok se ¼ njih značajno oporavila u periodu od dva meseca do 10 godina. Ipak, polovina neadekvatno lečenih bila je bez poboljšanja ili sa minimalnim oporavkom [16]. Iako još uvek ne postoje randomizovane placebo-kontrolisane studije koje se odnose na lečenje ovog metaboličkog poremećaja, neke smernice ipak postoje. Randomizovana kontrolisana studija Ambroza i saradnika procenjivala je efikasnost nekoliko doznih režima tiamina na radnu memoriju osoba zavisnih od alkohola (5mg tiamina; 20mg; 50mg, 100 mg, 200 mg dnevno i.m.). Doza od 200mg bila je značajno efikasnija od doze od 5mg [17].

Aktuelne evropske preporuke za lečenje WE, koje se zasnivaju na jednoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji, serijama slučajeva i mišljenju eksperata, predlažu lečenje WE značajno većim dozama vitamina B1 (Tabela 2) [4,18]:

1. Za lečenje WE neophodno je intravenski primeniti tiamin u dozi od 500mg tri puta dnevno (ukupno 1500mg) prva tri dana. Ukoliko je efekat evidentan, nastaviti sa dozom od 250mg i.v. ili i.m. narednih pet dana ili do kompletnog kliničkog oporavka. (*Royal College of Physicians, 2002. godina*) ili
2. Za lečenje WE neophodno je intravenski primeniti tiamin u dozi od 200mg tri puta dnevno (ukupno 600mg) sve do potpune rezolucije simptoma. (*EFNS guidelines, 2010. godina*)

#### 4. Provera koncentracije i korekcija magnezijuma u serumu

Magnezijum je bitan element u metabolizmu

vitamina B1. Divalentni katjon Mg<sup>2+</sup> je kofaktor enzima koji omogućuje prevođenje tiamina iz neaktivne u aktivnu formu (tiamin pirofosfat) [4]. Traviesa je 1974. godine ukazao na postojanje refraktarnosti na tiamin, tj. da bolesnici sa WE u slučaju postojanja hipomagnezijemije ne pokazuju poboljšanje na primenu parenteralnih doza vitamina B1 [19]. Zato se preporučuje obavezna provera koncentracije magnezijuma u serumu i njegova brza korekcija ukoliko postoji hipomagnezijemija. Prema smernicama Kraljevskog koledža lekara (*Royal College of Physicians*), u tom slučaju neophodno je primeniti 30–50mmol magnezijum sulfata rastvorenog u 1l fiziološkog rastvora tokom 12–24h, uz oprez zbog postojanja kontraindikacija (hipersenzitivnost, srčani blokovi, Adisonova bolest, teška forma hepatitisa, hipofosfatemija) [4].

#### 6. Izbegavanje primene rastvora glukoze

Vitamin B1 je kofaktor enzima koji učestvuju u procesu glikolize. Drugim rečima, glukoza za svoj metabolizam „troši“ tiamin, zbog čega je preporuka izbegavanje primene njenih rastvora kod bolesnika sa WE [4].

#### *Sprečiti je bolje nego lečiti*

Kako je WE potencijalno životno ugrožavajuće oboljenje, mnogo bitnije od pravovremenog prepoznavanja i započinjanja njenog lečenja jeste selektovanje grupe bolesnika sa rizikom da razviju ovu bolest (Tabela 1) i kod kojih je obavezna primena vitamina B1 u profilaktičkim dozama [1].

Tabela 2 – Aktuelne preporuke lečenja Vernikeove encefalopatije

	Doza	Način*	Frekvenca	Trajanje
<i>Royal College of Physicians (RCP)</i>	500mg	i.v.	3x dnevno	3 dana Ukoliko ima odgovora nastaviti sa 250mg pet dana ili dok se simptomi ne povuku.**
<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</i>	200mg	i.v.	3x dnevno	Do kompletnog oporavka

\* spora infuzija tiamina (30 min.) u 100ml fiziološkog rastvora

\*\* korekcija magnezijuma: 30–50mmol magnezijum sulfata rastvorenog u 1l fiziološkog rastvora, tokom 12–24h.

Kada je u pitanju primena tiamina u profilaktičke svrhe, aktuelan je stav da je kod svih osoba koje su u riziku od razvoja deficijencije vitamin B1 obavezna primena ovog vitamina i.v. ili i.m. 100mg dnevno (američke preporuke) ili 250mg dnevno tri do pet dana (evropske preporuke) [20,4].

Primena rastvora glukoze kod osoba koje su predisponirane postojanju deficijencije vitamina B1 lako može da deklanšira nutritivni status i uvede u stanje akutne WE. Ukoliko je iz bilo kod razloga neophodno ordiniranje rastvora glukoze, mandatorna je i istovremena primena tiamina, posebno kod osoba sa hroničnom zloupotrebom ili naglom obustavom konzumiranja alkohola [4].

### Tiamin i anafilaktička reakcija

Postojanje straha od razvoja anafilaktičke reakcije usled primene većih doza vitamina B1 često je izgovor za suzdržavanje od adekvatnog lečenja. Komitet za bezbednost primene medikamenata (*Committee on Safety of Medicines – CSM*) 1989. godine je izneo podatke o ozbiljnim alergijskim reakcijama na jednu od multivitaminских formulacija (*Parentrovite*) koja je sadržala i tiamin naveden kao glavni alergen [4]. Bilo je to 90 slučajeva alergijskih reakcija u periodu od 1970. do 1988. godine. Sledeće godine doneta je odluka da se ova formulacija povuče sa tržišta. U ovim izveštajima nisu navedene precizno neke ključne stvari: da li se radi o anafilaktičkim ili anafilaktoidnim reakcijama (dozno zavisnim), kao i o brzini primene parenteralnih infuzija. Sa druge strane, u tom periodu od 18 godina godišnje se prodavalo pola miliona do milion ampula Parentrovita (ukupno 90 slučajeva alergijskih reakcija je prijavljeno) [4]. Ren i Slovis 1992. godine su istakli visoko bezbedonosan profil tiamina. Tiamin je primenjivan u Biolnici Belvu u Njujorku, SAD (*Bellevue Hospital*), kao i u Opštoj bolnici u Denveru, Kolorado, SAD (*Denver General Hospital*) tokom 10 godina, i utrošeno je >10 000 ampula godišnje [21]. Tokom tog perioda nisu zabeležene ozbiljne neželjene reakcije. Iako se smatra da prednost primene visokih doza tiamina prevazilazi

rizik od nastanka ozbiljnih alergijskih reakcija, preporuka je da se tiamin primenjuje u sporoj infuziji 100ml fiziološkog rastvora u trajanju od 30 minuta, uz postojanje svih mera lečenja anafilaktičke reakcije [4,18].

### Zaključak

WE nije retka bolest i nije samo posledica hronične zloupotrebe alkohola. Uvek kada nebalansirana ishrana traje duže od 2-3 nedelje (posebno u jedinicama intenzivne nege), neophodno je postojanje visokog stepena kliničke sumnje na ovaj metabolički poremećaj. Neodložna primena tiamina u svim tim situacijama predstavlja terapijski imperativ, jer za isto to vreme (2 nedelje) nedostatak ovog vitamina dovodi do ireverzibilnih strukturnih oštećenja. WE nije samo kurabilna, već i preventibilna bolest. Tiamin jeste moćno oružje, ali samo ukoliko znamo da ga koristimo i to bez straha od potencijalnih, a retkih neželjenih reakcija.

### Reference

1. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*. 2012 Nov-Dec; 53(6): 507–16.
2. Hazell AS, Butterworth RF. (2009) Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol Alcohol* 44:141–7.
3. Russell M, Wilder, "Hitler's Secret Weapon is Depriving People of Vitamin," *Science News-Letter* 39, no. 15 (April 12, 1941): 231.
4. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*. 2002 Nov-Dec; 37(6): 513–21.
5. Cook, C. C. H., Hallwood, P. M. and Thomson, A. D. (1998) B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism* 33, 317–336.
6. Thomson AD, Marshall EJ. (2006a) The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol* 41:159–67.
7. Harper C. Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realized. A neuropathological study of 51 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42(3): 226–231.
8. Lindboe CF, Loberg EM. Wernicke's encephalopathy in nonalcoholics. An autopsy study. *J Neurol Sci*. 1989; 90(2):125–129.
9. Day GS, del Campo CM. Wernicke encephalopathy: a medical emergency. *CMAJ*. 2014 May 13; 186(8):E295. doi: 10.1503/cmaj.130091. Epub 2013 Sep 9. Review.
10. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018 Jun 21. pii: S0002-9629(18)30227-1. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.015.
11. Kuo SH, Debnam JM, Fuller GN, de Groot J. Wernicke's encephalopathy: an under-recognized and reversible cause of confusional state in cancer patients. *Oncology*. 2009; 76(1):10–8.
12. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62(1): 51–60.
13. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49(4): 341–345.
14. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971; 7:1–206.
15. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A: Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *Am J Roentgenol*. 1998; 171(4): 1131–1137.
16. Victor, M. V., Adams, R. C. and Collins, G. H. (1989) *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. F. A. Davis, Philadelphia.
17. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Jan; 25(1): 112–6.
18. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA: EFNS guidelines for diagnosis, therapy, and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010; 17(12): 1408–1418.
19. Traviesa, D. C. (1974) Magnesium deficiency: a possible cause of thiamine refractoriness in Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 37, 959–962.
20. Vitamin B1 (thiamine). Up to Date. <http://www.uptodate.com/contents/search?search=Vitamin+B1+%28thiamine%29&x=0&y=0>. Accessed April 1, 2013.
21. Wrenn, K. D. and Slovis, C. M. (1992) Is intravenous thiamine safe? *American Journal of Emergency Medicine* 10, 165.

## ISTORIJA MEDICINE

### Medicinska škola u Salernu

**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

U IX veku, u Salernu, malom italijanskom gradu na obali Tirenskog mora, južno od Napulja, verovatno prvobitno grčkoj dorskoj koloniji, koja je od VI do XI veka bila pod upravom Lombarda, a od 1070. do 1130. godine pod upravom Normana, a posle toga deo Kraljevstva Napulja i Sicilije, na tradicijama grčko-rimske i arapske medicine, osnovana je prva škola u svetu u kojoj su se obrazovali lekari. U istoriji Škole razlikuju se tri perioda: prvi period od osnivanja do 1077. tj. do dolaska uglednog kartaginskog lekara i poliglote Konstantina Afrikanog; drugi period, u kome je Škola dostigla svoj vrhunac; i treći period, period opadanja, koji je nastao posle uspona Medicinske škole u Monpeljeu i osnivanja Univerziteta u Napulju (1224), Bolonji i drugim gradovima, kada su se centri medicinske nauke pomerili na sever. Škola je formalno zatvorena odlukom vlade Napoleona I 1811. godine. Njeni profesori, Konstantin Afrikan, Jovan Platearijus I, njegova supruga Trotula, njihovi sinovi Mateus i Jovan Platearijus II i dr, stvorili su niz dela koji su do XVI veka bili osnovni udžbenici za studije medicine u Evropi. Značaj Medicinske škole u Salernu ne leži u nekim posebnim dometima njene medicine, već u tome što je bila most između zaboravljene stare grčko-rimske i arapske medicine na jednoj i moderne evropske medicine na drugoj strani, njenom povratku starim, zaboravljenim medicinskim autorima i autoritetima, a naročito u emancipaciji medicine od sholastike, pod čijim je uticajem do tada bila, te u slobodi duha

i mišljenja i u organizaciji nastave u Školi, koja je postala obrazac organizacije budućih univerziteta.

**Ključne reči:** Salerno, medicinska škola, *Regimen Sanitatis Salernitanum*, *Practica brevis*, Bambergovina hirurgija

### Predistorija osnivanja Medicinske škole u Salernu

Prema legendi, prvu medicinsku školu uopšte osnovao je grčki filozof Parmenid 540. godine pre nove ere, u grčkoj koloniji Eleji (*Elea*), koja se na latinskom zvala Velija (*Velia*), osamdeset kilometara južno od Salerna.

U Salernu i okolini monasi su u VI veku zidali manastire posvećene svecima i pri njima sirotišta za bolesne i nemoćne i utočišta za siromašne, koja su privlačila kako ljude koji su bolovali od hroničnih oboljenja, tako i lekare koji su tražili pacijente, što je zajedno na kraju dovelo do osnivanja bolnica pri manastirima. Jedan od tih manastira bio je i Monte Kasino (*Monte Casino*) u blizini Salerna, koji je na temeljima rimske fortifikacije *Municipium Casinum* osnovao Sveti Benedikt oko 529. g.n.e. U manastiru su se vekovima nalazili ljudi velike inteligencije i kulture, pa je manastir postao žarište nauke, pre svega filozofije, prava i medicine.

U IX veku Arapi su zauzeli Siciliju i druga mediteranska ostrva, ali je u X veku Vizantija uspela da povрати neke teritorije. Palestina je bila Sveta zemlja i za muslimane i za hrišćane. Zbog tolerancije arapskih vladara, i posle arapskog osvajanja Palestine 637. godine, hrišćanski hodočasnici su mogli slobodno posećivati Svetu zemlju. Međutim, situacija se promenila dolaskom Turaka Seldžuka, koji su 1071. godine uspeli da zauzmu arapske teritorije, pobede Vizantiju kod Manzikerta blizu Jermenije i zavladaju teritorijom zapadno od Nikeje, koja se nalazi preko puta Konstantinopolja, i da tako ugroze celu Malu Aziju i Konstantinopolj, glavni grad vizantijske imperije.

U nameri da od Turaka povрати Palestinu, vizantijski imperator Aleksije Komnen uputio je molbu za pomoć Papi Urbanu II, koji je na koncilu u Klermonu (*Clermont*) 1095. godine pozvao



hrišćane da oslobode Svetu zemlju, pa su od 1196. godine počeli krstaški ratovi, kojih je ukupno bilo osam. Salerno je bilo stanica odakle je princ Robert, vojvoda od Normandije, najstariji sin Viljema Osvajača, posle provedene zime i dobijenog blagoslova od monaha Monte Kasina, 1096. godine krenuo u Prvi krstaški rat.

Na povratku, krstaši su donosili bolesti i dolazili sa povredama koje su zahtevale lečenje i rehabilitaciju. Kao odgovor na te potrebe, crkva je osnovala bolnice i slične institucije, kao izraz brige o bolesnima i povređenima, koje su shvaćene kao hrišćanska obaveza prema „svetim ratnicima za veru Hristovu“, ali i kao vid zahvalnosti crkve Bogu. Veza crkve sa bolnicama i školama pomogla je uspostavljanju medicinskog učenja. Medicina se razvijala u manastirskim bolnicama, omogućavajući lekarima da posmatraju bolesti i razne vrste povreda i tako sakupljaju i obogaćuju praktično medicinsko iskustvo, pa su zato manastirske bolnice dominirale medicinskim učenjem u Srednjem veku. S druge strane, manastirske biblioteke su sadržavale prevode i prepise dela grčke, latinske i arapske medicine. U jednoj od takvih bolnica, u bolnici manastira Monte Kasino, Kasidoro (*Cassiodorus*) je u VI veku preporučivao proučavanje zaboravljenih starih medicinskih tekstova, ali se to još uvek nije moglo nazvati medicinskom školom. U duhu hrišćanske dogme, crkva je modifikovala sistem učenja starih autoriteta, naročito Aristotela. Medicinsko učenje se zasnivalo više na učenju starih filozofa i lekara nego na iskustvu i zapažanjima onih koji su lečili bolesne i povređene. Tako je čak i anatomija učena iz Galenovih tekstova. Disekcije ljudskih tela smatrane su skrnavljenjem tela i ljudskog dostojanstva, pa su bile zabranjene. Štaviše, ni disekcije životinjskih tela nisu bile dobrodošle.

#### Osnivanje i rad Medicinske škole u Salerno

Po Benediktincima, bolnica u konacima manastira Monte Kasino postojala je od 820. g.n.e, dok je Medicinska škola u Salerno osnovana krajem IX veka. Osnivanje prve Medicinske škole u svetu baš u Salerno nije bilo slučajno. Salerno, gradić u zalivu Pestum u Tirenskom moru, južno od Napulja, imao je dobre klimat-

ske i geografske uslove i izuzetne prirodne lepote, pa je još za vreme rimske imperije bio poznato banjsko lečilište. Kasnije je jedno vreme grad bio pod vlašću Vizantije. Zbog svoje geografske lokalizacije na dalekom jugu, Salerno je bio u kontaktu sa preživelim ostacima grčke kulture. Uz to, Salerno je održavao dobre trgovačke i kulturne veze sa severnom Afrikom i sa Istokom, u kojima je medicina bila znatno naprednija od one u Evropi tog vremena. Grčki putnici i mornari donosili su novine od Grka iz Male Azije i sa grčkih ostrva, što je, uprkos njihovom međusobnom neprijateljstvu, olakšavalo širenje znanja između tada naprednijeg Istoka i zaostalijeg Zapada. U Salerno se, kao i u drugim južnim naseljima, pored latinskog govorilo i grčkim jezikom, tako da je, na primer, imperator Frederik II svoje naredbe izdavao istovremeno i na latinskom i na grčkom jeziku.

U *Collectio Salernitana* navodi se da je krajem IX veka, doseljavanjem lekara iz raznih delova Italije, Grčke i arapskih zemalja, u Salerno formiran kolegijum svetovnih lekara. Po toj legendi, Medicinsku školu u Salerno, *Schola Salernitana* ili *Civitas Hipocratica*, osnovali su Jevrejin Helinus, Rimljanin Magister Salernus, Grk Pontus i Arapin Adala, što simbolizuje 4 dominantna kulturna uticaja koji su doprineli kasnijem uspehu Medicinske škole. Ta legenda bi mogla biti u vezi i sa verovatnoćom da su se različiti medicinski predmeti predavali na pomenutim jezicima ili pak da se nastava zasnivala na tekstovima koji su bili napisani na tim jezicima. Tako je salernska medicina ponikla iz latinske, grčke i arapske civilizacije. Arapska medicina bila je ekvivalent grčkoj medicini, delom modifikovana po načelima islamske religije, klime, rasnih karakteristika Arapa i pod uticajima indijskih lekara. U početku, arapski uticaj na Salerno počeo je iz Španije, naročito iz Toleda i Kordobe. Pošto zbog čestih napada i invazija između 829. i 1060. godine u južnoj Italiji islam nije bio popularan, tokom normanske vladavine Sicilijom (1060–1090) malo je toga od arapske kulture bilo prihvaćeno. Međutim, od XI veka, arapska dela kao što su Avicenin Kanon i arapski prevodi starih grčkih i drugih dela, široko su izučavani u Medicinskoj školi u Salerno.

Od ogromnog značaja je to što je, uprkos blizini benediktinskog manastira Monte Kasino, Medicinska škola u Salerno ostala u značajnoj meri nezavisna od njegove kontrole i što je bila čisto sekularna institucija, što je obezbedilo da se oslobodi uticaja sholastike i postane kolevka moderne medicine i hirurgije Evrope. (Sholastika je srednjovekovna filozofija koja je smatrala da joj je dužnost da dokaže da su verske istine nužne istine razuma, a sholastičari su bili hrišćanski filozofi koji su pokušavali da stvore naučno filozofski sistem hrišćanske crkve. U stvari, sholastika je bila teologija ili „sluškinja teologije“).

Škola u Salerno je u početku bila grupa škola u kojima se, pored medicine, učilo pravo, filozofija i teologija, ali se u IX veku dominantno profilisala kao medicinska škola, *Civitas Hippocratica*. Ona je u Salerno privlačila bolesnike i učenike ne samo iz Italije, već i iz udaljenih krajeva sveta. Škola se 904. godine tako visoko kotirala, da je salernski lekar Žil od Korbeja (*Gilles de Corbeil, Aegidius Corboliensis*) bio pozvan u Francusku i imenovan za lekara kralja Filipa Avgusta (*Philippe Auguste*). Mnogi vladari i visoki crkveni velikodostojnici su od Škole u Salerno tražili savet iz medicine i hirurgije, kao na primer vojvoda Viljem od Normandije, docnije poznat kao Viljem Osvajač. Škola je imala dosta studenata i priličan broj profesora, među kojima se po prvi put pojavljuju žene i Jevreji. Neki profesori Medicinske škole u Salerno stupali su u bračne odnose, pa su nastajale lekarske porodice i porodice profesora, poput porodice Platearijus. Trotula je bila najpoznatija žena lekar, ginekolog-akušer, babica i profesor („instruktor“) ove škole.

U razvoju Medicinske škole u Salerno razlikuju se tri perioda.

Prvi period je period od osnivanja Škole do dolaska Konstantina Afrikanskog 1077. godine. Prvi intelektualac i najstariji lekar za koga se zna da je živio u Salerno bio je Alfanus (*Alphanus, 1058–1087*), benediktinski monah i docnije arhibiskup Salerno, pesnik i lekar, koji je mnogo doprineo osnivanju Medicinske škole. Sa njim je radio Lombard Gariopontus, čije se delo

Passionarius zasnivalo na Hipokratu, Galenu i Celzusu Aurelianusu. Njegov savremenik bila je Trotula, za koju se veruje da je bila supruga slavnog lekara i profesora Medicinske škole u Salerno, Jovana Platearijusa I (*Joannes Platearius I*). U ovom periodu, Škola je postepeno gradila svoj organizacioni profil, po kome je ne samo rad sa bolesnicima, kako je bilo do tada, već i nastava iz niza medicinskih predmeta, bila njena obavezna delatnost, za razliku od ranijeg perioda, kada se medicina učila kao i svaki zanat, samo kroz praktični rad sa učiteljem-profesorom.

Drugi, „zlatni“, i svakako najproduktivniji period Medicinske škole u Salerno, počeo je dolaskom Konstantina Afrikanskog 1077. godine. On je bio poreklom iz Kartagine (otud i ime Konstantin Afrikanski ili Konstantin Kartaginjanin), u kojoj je progonjen. Govorio je nekoliko jezika, na latinski je sa arapskog i grčkog preveo i adaptirao više medicinskih dela, među kojima i knjigu Al-malaki islamskog lekara i enciklopediste Ali Ibn Al Abasa i objavio je pod imenom „Pantegni“. (Knjiga je imala deset tomova teoretske i deset tomova praktične medicine). Zatim, delo iz oftalmologije Hunajn ibn Isaka (*Hunayn ibn Ishaq*) kao i Viaticus autora Ibn al Džazara (*Ibn al-Jazzar*), koje predstavlja medicinsko uputstvo za putnike. Preveo je i aforizme i neka druga dela Hipokrata, kao i neka dela Galena. Konstantin Afrikanski je tako poslužio kao najvažnija karika u uspostavljanju duha grčko-rimske i arapske medicine u Salerno. Zahvaljujući njemu, škola u Salerno je stekla ogromnu reputaciju. Dok se Hipokratov duh najviše osećao u praktičnoj medicini, dotle se, zbog blizine, arapski uticaj najviše osećao u lečenju, što je uticalo na to da se više arapskih proizvođača lekova i trgovaca lekovima doseli u Salerno. Učenici Konstantina Afrikanskog bili su Bartolomeo (*Bartholomeus*), čije je delo *Practica* početkom XIII veka prevedeno na nemački jezik i Johan Aflacijus (*Johannes Afflacijs*), autor dela *De febrilis et urinis*. U XII veku Nikolaus Prepozitus (*Nicolaus Praepositus*) je oko 1100. godine uveo arapsku polifarmaciju, čiji je *Antidotarium*, skup složenih farmaceutske lekova, postao model za kasnija dela ove vrste. Krajem XII veka Ma-



teus Platearijus (*Matthaeus Platearius*) napisao je komentare na *Antidotarium i delo Circa instans* o prostim lekovima. Slično delo napisao je i nepoznati *Magister Salernitanus*. Na osnovu arapskih izvora, Maurus je napisao uroskopiju, a Petrus Musandinus, inače učitelj Pjer Žil de Korbeja (*Pierre Giles de Corbeil*), poznatijeg kao *Egidius Corbeliensis*, napisao je *De cibus et potibus febricitantium*. Korbej je kasnije, kako smo već pomenuli, postao lični lekar francuskog kralja Filipa Avgusta. Taj period bio je doba najveće literarne aktivnosti Škole, u kome se, osim prevođenja dela grčke i arapske medicine na latinski, nakon normanskog osvajanja nastava u Školi približila univerzitetskom nivou. Sredinom XII veka Škola je postepeno sve više postajala teoretski centar u kome su pisani „Komentari“ na ranije medicinske tekstove. U tom zlatnom periodu Škole, nastavno osoblje bilo je vrlo dobro organizovano. Škola je bila nadaleko poznata, tako da su u nju dolazile mnoge ugledne ličnosti, ranjeni krstaši i rekonvalescenti, kao i „obični“ pacijenti iz udaljenih zemalja. Mnogi od njih su pri polasku uzimali *Vade Mecum* i savete kako uzimati lekove i bez konsultacije sa lekarima. Rad Škole pomagali su vladari Napulja i Sicilije i za nju su nabavljali latinske prevode arapskih dela iz Španije. Studentima su posle završenih studija izdavane diplome, koje su im omogućavale da lekarsku praksu obavljaju u celom poznatom svetu.

Bar tri faktora su doprinela uspehu salernske medicinske škole. Medicinska edukacija, koja je počela u benediktinskom manastiru, rezultirala je spajanjem medicinskog učenja i rada u manastirskoj bolnici, što je promovisalo intelektualni razvoj u slobodnoj atmosferi i što je omogućilo studentima, uključujući i žene i Jevreje, da pohađaju Školu. Umerena klima je bila drugi faktor koji je doprinio njenom razvoju. Salerno je smatran „zdravim“ mestom, u koje su putnici i pripadnici viših društvenih slojeva rado dolazili, što je privuklo arapske, grčke i jevrejske lekare. Bogatstvo manastirske biblioteke privlačilo je studente medicine iz cele Evrope i Male Azije. Treći faktor bila je geografska pozicija Salerno. Škola je bila smeštena u sredini visoravni koja je gledala na Salerno. Blizina os-

tataka grčke kulture doprinosila je promovisanju dela starih autoriteta, Hipokrata i Aristotela. Uz sve to, uprkos sukobu sa krstašima osećao se i islamski uticaj. Salerno je, s druge strane, bio omiljena stanica Krstašima na putu ka Svetoj zemlji i nazad. Zato je sve ono što se događalo u Salerno bilo neka vrsta „rane Renesanse“.

Treći period, ili „kasni Salernitanizam“, za koji se uzima da je nastao sa Maurusom, je period nazadovanja Škole, čemu su doprineli naročito predugo trajanje prevage arapske medicine, brzi uspon Medicinske škole u Monpeljeu, kao i osnivanje rivalskih univerziteta u Napulju i Bolonji, a zatim i u drugim delovima Evrope. Iako je Fridrih II 1224. godine bogato darovao i Medicinsku školu u Salerno, njegovo osnivanje univerziteta u obližnjem, većem i privredno jačem gradu Napulju bilo je važan faktor koji je doveo do opadanja značaja Medicinske škole u Salerno. Nazadovanje se nastavilo, kvalitet nastavnog osoblja i broj studenata su opadali. Već u XV veku škola u Salerno bila je u raspadanju, bez značaja i skoro zaboravljena. Žarište nauke prenelo se prema severu, kada su, pored Monpeljea, osnovane i medicinske škole u Padovi, Bolonji, Lionu, Lajdenu i drugim gradovima. Medicinska škola u Salerno je službeno zatvorena ukazom francuske vlade Napoleona I 29. novembra 1811. godine, skoro hiljadu godina od njenog osnivanja.

#### Metode edukacije

Predavanja u Medicinskoj školi u Salerno su se zasnivala na arapskim i latinskim prevodima starih medicinskih spisa, pri čemu su profesori studentima davali objašnjenja, primedbe i komentare i navodili primere iz svoje prakse. Od predmeta su izučavani anatomija, groznica, puštanje krvi, dijetetika, lekovi, specijalna patologija i hirurgija. Od učitelja se očekivalo da naglašavaju grčke ideje o četiri humora i njihovim odgovarajućim temperamentima: o crnoj žuči – melanholični, o krvi – sangvinični, o flegmi – flegmatični i o žutoj žuči – žučni temperament. Edukacija se sastojala od tri godine pripremnog učenja, posle koga je sledio period od četiri godine učenja i praktičnog treninga u medicini. Lekar je morao provesti još jednu godinu dana

radeći sa nekim lekarom ili u bolnici, pre nego što bi mogao dobiti dozvolu za samostalan rad (neka vrsta lekarskog staža).

Škola je imala i odeljenje za ženske bolesti, koje su vodile žene profesori. Postojali su i udžbenici za ženske bolesti, koje su napisale žene profesori ove škole. Ipak, dozvola za lekarsku praksu bila je opšta, a ne odvojena za žene i decu. Izdat je niz dozvola za rad ženama lekarima i izvan samog Salerno.

Glavna literatura za učenje bila su dela Hipokrata, Aristotela, Galena, Acicene i kompendijumi medicinskih znanja, hirurških tekstova „četiri učitelja iz Salerno“, *Antidotarium* i *Regimen Sanitatis Salernitanum* i Trotulina knjiga o ženskim bolestima. Studenti su učeni kako da uzimaju istoriju bolesti, kako da postupaju sa bolesnikom i kako da vrše pregled bolesnika.

U manastirskoj bašti uzgajane su lekovite biljke, ali se farmakologija učila uglavnom iz literature i kroz posete apotekarnicama, u kojima su studenti učili da prepoznaju lekove i napišu recepte. Kad bi sa uspehom požili završni ispit, lekari su dobijali tutulu „magistar“. Njihovi profesori imali su titulu „doktor“.

#### U čemu je poseban značaj Medicinske škole u Salerno?

Značaj salernske škole ne leži na nekim posebnim dometima njene medicine, već u emancipaciji medicine od sholastike i njenom povratku starim zaboravljenim medicinskim autorima i autoritetima, u slobodi duha i mišljenja, kao i u organizaciji nastave u njoj, koja je postala obrazas organizacije budućih univerziteta.

Salernski lekari su stvorili medicinu kao nezavisnu nauku i veštinu. U njoj su žene po prvi put postale lekari, babice i medicinske sestre. I salernska hirurgija je postala nova i inovativna. U Školi je po prvi put uspostavljen koncept da oni koji leče ne mogu i ne smeju da prave i prodaju lekove, čime su postavljeni temelji farmacije kao zasebne discipline.

Reputaciju Medicinske škole prepoznali su i vladari zemlje. Kralj Rodžer II od Sicilije (*Ruggiero II*), na osnovu tri veka dugog arapskog sistema licenciranja, 1140. godine, „radi zaštite stanovnika kraljevstva od opasnosti koje proističu iz

neznanja onih koji praktikuju medicinu“, naredio je da svako ko želi praktikovati medicinu mora na javnom državnom ispitu pokazati sposobnost da leči, da bi dobio licencu za praksu, sa pretnjom da će svako ko to ne bude poštovao biti kažnjen zatvorom i konfiskacijom imovine.

Njegov unuk, Frederik II (1194–1250), poznat i kao „Veliki Frederik“, kasniji vladar Svetog Rimskog carstva, 1240. godine izdao je naredbu sa zakonskom snagom da svi koji žele dobiti lekarsku licencu za rad na teritoriji kojom on vlada moraju pohađati petogodišnje studiranje i položiti ispit pred salernskim profesorima. Lekare „prve klase“ ispitivala su tri profesora na latinskom. Oni su posle uspešno položenog ispita licencu za samostalan rad dobijali tek kada provedu još godinu dana radeći sa nekim lekarom koji već ima licencu ili posle godinu dana rada u nekoj bolnici, što je bila neka vrsta postdiplomskih studija. Hirurzi, koji su smatrani za lekare „druge klase“, imali su i obavezu da pohađaju poseban kurs iz anatomije, a ispitivala su ih dva salernska profesora na italijanskom. Oni su posle položenog ispita polagali zakletvu da neće lečiti unutrašnje bolesti.

Frederik II je zakonom regulisao i cene lekarskih usluga, s tim da se lekarske posete siromašnima obavljaju besplatno, kao znak zahvalnosti lekara državi za dobijenu licencu za rad. Zakon se odnosio i na praktikovanje farmacije, cene i čistoću lekova, a kraljevski inspektori su proveravali da se samo čisti lekovi spremaju i prodaju. On je takođe regulisao odnose lekara i farmaceuta, tako da lekari ne smeju proizvoditi i prodavati lekove, a farmaceuti da ne smeju lečiti.

#### Najznačajnija dela salernske medicinske škole

U Salerno je nastalo više dela, od kojih su neka već pomenuta, a nekoliko dela je širom Evrope vekovima bilo osnovna literatura za učenje medicine.

Anatomia porci (anatomija svinje), jedno od najznačajnijih dela Medicinske škole u Salerno, sačuvano je do danas. Napisao ju je Gariopontus Korfo (*Gariopontus Corpho*) na osnovu izučavanja anatomije svinja, a u uverenju da je



anatomija svinje najbliža anatomiji čoveka. Inače, anatomiji se u salernskoj školi nije pridavao naročiti značaj, iako su studentima prikazivane disekcije delova tela svinje. Izučavanje anatomije čoveka nije bilo moguće jer su disekcije ljudskih tela još uvek bile zabranjene, mada je prema Dufinu Frederik II dozvoljavao da se izvrši po jedna obdukcija svakih pet godina.

*Regimen Sanitatis Salernitanum*, poznato i kao „*Flos medicinae*“, najpoznatije je delo Medicinske škole u Salernu. Već u XIII veku ovo delo je imalo isti autoritet kao Hipokratovi aforizmi i Avicenin kanon. Nastalo je krajem XI ili početkom XII veka. Mada je stotinama godina korišćen kao udžbenik u medicinskim školama i preveden na mnoge jezike, *Regimen* nije pisan za lekare i studente već za opštu publiku, a po nekima neposredno je pisan za princa Roberta, vojvodu od Normandije, najstarijeg sina Viljema Osvajača, koji je 1096. godine proveo zimu u Salernu pre polaska u Prvi krstaški rat. Postoji više verzija *Regimena*, ali se spis Arnolda Vilanove, profesora iz Monpeljea, smatra najautentičnijim, a njegov prevod najbližim originalnom tekstu. Ni autorstvo *Regimena* nije sigurno. Neki ga pripisuju „četvorici doktora iz Salerna“, a drugi Jovanu od Milana (*Joannes de Milan*), koji je u to vreme bio na čelu Škole.

Radi lakšeg pamćenja, delo je pisano u stihovima i u konačnoj verziji imalo je 3526 stihova svrstanih u 364 strofe. Neki veruju da su mnogi od ovih stihova u usmenoj formi prepričavani stotinama godina, a da je zasluga profesora iz Salerna samo u tome što su ih zapisali i verovatno dopunili. Od osnovnih pravila o čuvanju zdravlja, *Regimen* je polako prelazio u enciklopediju medicine. Sadržavao je skup pravila i uputstava o čuvanju zdravlja i sprečavanju bolesti, savete o dijeti u svim godišnjim dobima, uputstva za ishranu i probavu, savete o vazduhu i fizičkoj aktivnosti. Sadržavao je i osnovne podatke o anatomiji, fiziologiji, patologiji, zatim savete i uputstva za lečenje najobičnijih bolesti, na primer, kako se daju klistiri, kako i kada se pušta krv i tako dalje. *Regimen Sanitatis Salernitanum* postalo je jedno od najpopularnijih dela u čitavom svetu, čiji se uticaj oseća i danas. Preveden na sve moderne jezike i izdat u pre-

ko 140, po nekima čak i u 300 izdanja. Prevod Emeriha Pavića na hrvatski štampan je 1769. godine u Pešti. Nauka Medicinske škole u Salernu kod nas je došla preko italijanskih lekara, koji su preko Dubrovnika i Kotora dolazili da privremeno ili trajno rade u Srbiji.

*Practica brevis* je medicinski kompendijum, koji je verovatno nastao između 1120. i 1150. godine. Po jednim, pripisuje se Jovanu Platearijusu II (mlađem), po drugima njegovom bratu Mateusu, a možda je delo cele porodice Platearijus, sinova i roditelja, oca Jovana Platearijusa I i majke Trotule, a nije isključeno i drugih profesora iz Salerna. Preštampana je više puta. Smatra se da je posredno služila kao osnov za pisanje i nekih srpskih srednjovekovnih medicinskih spisa namenjenih lečenju, pre svega „lekaruša“, kojih je u srpskim manastirima pronađeno nekoliko desetina.

*Circa instans* je fundamentalni tekst o medicinskoj botanici, čije je postojanje prvi put zabeleženo u XIII veku. Smatra se da je verovatno delo Mateusa Platearijusa (*Mattheus Platearius*). Sadrži oko 200 lekova sa jednim aktivnim sastojkom, nasuprot kombinovanim lekovima. To je vredna sinteza širih starih i srednjovekovnih izvora. Originalna knjiga nije bila ilustrovana, ilustracije su dodavane u narednim izdanjima.

*Antidotarium* je delo je Nikolausa Prepozitusa (*Nicolaus Praepositus*). Veruje se da je kopija dela *De Dosibus medicinarum, a quid pro quo*, koje se pripisuje Mateusu Platearijusu, koji je izgleda umro 1161. godine. To je lista substituenata, a sadrži informacije o težini i merama, spisak sinonima biljaka koje su im dali Galen i drugi autoriteti.

(O Trotulinim delima govori se u odvojenom tekstu.)

Zahvaljujući otkriću tehnike štampe u renesansi, dela profesora iz Salerna postala su dostupna mnogo većem broju čitalaca. Često su preštampana i prevedena, što je imalo veliki uticaj za opšte oživljavanje i razvoj medicine i medicinskog učenja.

I pored svega, nijedno od ovih dela Medicinske škole u Salernu nije išlo iznad kompilacija zasnovanih na Hipokratu, Galenu i kasnijim grčkim autorima. Ona su često sadržavala i praktič-

no iskustvo i izražavala naturalistički metod Hipokratove škole. Ipak, Medicinska škola u Salernu bila je most između antičke i moderne evropske medicine, preko koje su dela Hipokrata i Galena, često ne direktno već preko njihovih arapskih prevoda, ponovo ušla u Evropu.

### Salernska hirurgija

Hirurgija se takođe najpre razvijala u okviru manastirskih bolnica i praktikovali su je sveštenici. No, u XII veku Katolička crkva je prema hirurģiji zauzela „neprijateljski“ stav, pa je, osim puštanja krvi i primene pijavica, sveštenicima zabranjivala svako lečenje vezano za prolivanje krvi. Godine 1225. na Saboru u Remsu (*Reims*), 1130. na Saboru u Klermonu (*Clermont*), 1139. na Saboru u Lateranu (*Lateran*), izdavane su zabrane sveštenicima da se bave hirurģijom, a na Saboru u Turu (*Tours*) 1160. išlo se još dalje. Tada je izdat edikt *Ecclesia abhorret a sanguine* („Crkva se gnuša krvi“), po kome je svako lečenje vezano sa prolivanjem krvi proglašeno nepojivim sa svetom svešteničkom službom. Još dalje otišao je papa Inokentije IV, koji je 1215. godine propisao da sveštenik koji dodirne krv ne sme osvećivati hostiju (beskvasni kolačić kojim se pričešćuju katolički vernici).

Salerno je bio prvi medicinski školski centar koji je prepoznao važnost hirurģije u lečenju. Salernska hirurģija bila je nova i inovativna.

„Bambergova hirurģija“, nazvana po rukopisu nađenom u biblioteci biskupa Bamberga, napisana je sredinom XII veka. Autor ovog dela nije poznat. Bazirana je na delima Pavla od EGINE, na usmenoj tradiciji i vizantijskim tekstovima, uključujući i dela Oribasiusa i Albukazisa (*Oribasius, Albucasis*). Rukopis nije nikad štampan kao knjiga, jer tekst nikad nije sistematizovan. Odnosi se na rane i frakture lobanje, opšte povrede tela, hirurģske lezije uva i nosa, bolesti kože, prelome i dislokacije, hemoroide, herniorafije, puštanje krvi i kauterizaciju. Od operativne hirurģije, u tekstu se pominju šav creva preko šupljeg tubusa i trepanacija lobanje, koja je preporučivana u lečenju epilepsije. Morske alge se preporučuju za lečenje gušavosti, a nošenje pojasa preporučivano je za kilu. Po prvi put u jednom hirurģskom tekstu pomenuta

je i upotreba uspavljajućeg sundera. Iako je ova primitivna anestetička naprava bila poznata i ranijim civilizacijama, ona je bila opisivana samo u farmakološkim tekstovima.

*Practica Chirurgicae*, poznata i kao „Hirurgija učitelja Rodžera“, nastala je oko 20 godina posle „Bambergove hirurģije“. To je znatno drugačiji hirurģski tekst, koji se pojavio u Salernu krajem XII veka. Napisao ga je Ruđiero Fugardi (*Rugierio Fugardi*), zvani „Rodžer od Salerna“. To je originalni tekst sa temama poređanim po delovima tela, od glave do pete. Bio je to prvi važan hirurģski tekst Škole u Salernu i prvo poznato nezavisno hirurģsko delo u zapadnoevropskoj medicini. Delo je originalno i po formi i po sadržini. Iako se mnoge operativne tehnike baziraju na grčko-rimskoj hirurģiji, Rodžer ih je opisao na jasan i jednostavan način. Detaljno je opisao termino-terminalne anastomoze. Za zaustavljanje krvavljenja preporučivao je hemostiptike, suture i ligature. Rodžer je tvrdio da će nervi, ako se poprečno i ravno preseku i dobro približe, bolje srasti nego ako je nerv koso presečen. Proste i složene frakture su dobro tretirane. Ubrizgavanje žive predloženo je za lečenje hroničnih bolesti kože. Upotreba morskih algi u lečenju gušavosti opisana je detaljnije nego u „Bambergovoj hirurģiji“. Rodžer je upozoravao na opasnosti od operacija karcinoma rektuma i uterusu. Kao i većina hirurga njegovog doba, on je bio dobro upućen u lečenje rana i preporučivao je da se ekstrakcija stranih tela obavi što pre. U to vreme još se verovalo da se rane mogu sanirati samo ako se prethodno zagnoje (*pus laudare*), tj. *per secundam*. Kod abdominalnih povreda sa evisceracijom Rodžer je preporučivao da, ako su zbog ekspozicije iz abdomena creva postala hladna i suva, treba otvoriti trbuh životinje dok je još njeno telo toplo i njen sadržaj staviti preko creva povređenog, pa kad ponovo povrate toplotu i boju, da se mogu vratiti u trbuh.

Među njegovim najznačajnijim tehnikama je zbrinjavanje povrede creva preko šupljeg tubusa:

„Ako je crevo prolabilo kroz bilo kakvu ranu na telu, i ako na njemu postoji uzdužna ili kosa rana

tako da je veći deo ostao nepovređen, mi ubičavamo da ga lečimo na sledeći način. Na prvom mestu, ako je vreme bilo hladno kad je crevo povređeno, živa životinja se zakolje i postavi preko creva i tamo ostavi dok crevo ne postane toplo i ne zadobije svoju prirodnu toplotu i omekša. U međuvremenu, od starog drveta napravi se kanila koja ima oblik rane na crevu, ali nešto duža nego rana na crevu. Rana se sašije oštrom iglom i svilenim koncem. Kanila se stavlja u crevo da sadržaj creva može prolaziti kroz njega i da šav rane ne dovede do njegovog zapušanja. Kad je to urađeno, prljavština se sunderom dobro natopljenim u toploj vodi nežno opere sa creva. Kad se creva dobro očiste, vraćaju se u trbuh kroz ranu kroz koju su prolabilala, a onda se bolesnik postavi na leđa i drmusu da bi creva skliznula u svoj pravi položaj, ali ako je rana bila takva da se creva ne mogu vratiti, rana se proširi i ostavi se otvorenom dok se ne vidi da su se creva međusobno slepila. Pošto je crevo sašiveno, preko njega se stavlja crveni prašak. Pošto je rana na crevu konsolidovana, spoljašnja rana se tretira šavom ili na neki drugi način kao što je gore rečeno“.

Rodžer od Salerna je imao više sledbenika koji su nastavili njegove tehnike i dalje razvijali njegove ideje. Najpoznatiji je bio Rolando Kapeleti (Rolando Capelluti), ili „Rolando od Parme“, (sredina XIII veka), autor „Rolandine“, konciznog hirurškog spisa baziranog na Rodžerovoj Practici. Rolando se nije zadržao na ulozi izdavača. On se mnogo puta pozivao na Hipokrata, Galeana i Avicenu, koji su jedva i pominjani u Practici. Među jedinstvenim prikazima u „Rolandini“ je rana grudnog koša s hernijacijom pluća. On navodi da nije mogao da reponira jako natečeno tkivo pluća, čak ni posle proširenja torakalne rane i razmicanja rebra, pa je odsekao deo prolabiliranog plućnog tkiva. Rolandovo delo je štampano prvi put 1498. godine u Venecijanskoj hirurškoj enciklopediji. Radovi Rodžera od Salerna i njegovog sledbenika Rolanda od Parme sačuvani su u komentarima „četiri učitelja iz Salerna“. Iako identitet „učitelja“ nije siguran, poznato je da su oni bili četiri salernska lekara čiji su komentari postali vrlo popularni i jako uspešni srednjovekovni

tekstovi iz hirurgije. Prema njima, Rodžeru je pripisana naklonost da se medicina odvoji od hirurgije, kao i potpuno zapostavljanje anatomskih studija. Kroz napore Rolanda i „četvorice učitelja“, Rodžerovo učenje se proširilo i jako je pomoglo razvoju hirurgije u Italiji i Francuskoj.

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

### Reference

1. Capparoni P. Salernitana Scuola. Enciclopedia Italiana di Scienze, Lettere ed Arti. Istituto Della Enciclopedia Italiana Fondata da Giovanni Treccani. Roma 1949;XXX: 509-512.
2. Duffin J. History of medicine. University of Toronto press. Toronto, Buffalo 1999: 19,120,264,307,308.
3. Nutton V. Medicine in Medieval Western Europe:1000-1500. Salerno and the impact of translation. In: Conrad L, Neve M, Nutton V, Porter R, Wear A. (eds). The Western Medicine Tradition. Cambridge University press 1995: 139-146.
4. Rutkowski I. Surgery. An Illustrated History. Mosby, St. Louis 1993; p 85-95.
5. Billroth T. General surgery (prevod dr Vladan Đorđević). Srp. Arh. Celok. Lek. 1874, sv.1 (I deo):1-54.
6. Subotić V. Pristupno predavanje studentima medicine. Srp. Arh. Celok. Lek. 1924; sv. 10:423-444.
7. Sercer A. Povijest traheotomije i trahealne kanile. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb. 1950: 59-62.
8. Hunt T. Anglo-Norman medicine. Vol 1. Roger frugard's Chirurgia the Practica brevis of Platearius. Boydell & Brewer, 1994.
9. Pasca M. The Salerno School of Medicine. J Nephrol. 1994;14(4-6):478-82.
10. Medicine in Early middle Ages: School of Salerno. <http://www.1902encyclopedia.com/M/MED/medicine-18.html>
11. Abbey of Monte Casino. Historical outline. [https://en.wikipedia.org/wiki/Monte\\_Cassino](https://en.wikipedia.org/wiki/Monte_Cassino)
12. History of Medicine, Salerno, the Mother of Medical Schools. <https://www.nlm.nih.gov/hmd/medieval/salerno.html>
13. Štelmaschuk A. The School at Salerno: Origin of the European Medical University. The Proceedings of the 10th Annual History of Medicine Days, edited by W. A. Whitelaw (Calgary, 2001) January 5, 2012.
14. Catholic Encyclopedia (1913)/History of Medicine. [http://en.wikisource.org/wiki/Catholic\\_Encyclopedia\\_\(1913\)/History\\_of\\_Medicine](http://en.wikisource.org/wiki/Catholic_Encyclopedia_(1913)/History_of_Medicine)
15. Marcum J.A. Schola Medica Salernitana and Medieval Medical Philosophy [http://www.hektoeninternational.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=250](http://www.hektoeninternational.org/index.php?option=com_content&view=article&id=250).
16. Greek Medicine Returns to the West. [http://www.greekmedicine.net/history/Medicine\\_in\\_Medieval\\_Europe.html](http://www.greekmedicine.net/history/Medicine_in_Medieval_Europe.html)
17. First Organized Medical School in Europe Established at Salerno in Southern Italy [http://healthcare2point0.com/Hx\\_west\\_Mx\\_1stMedSch\\_Salerno.htm](http://healthcare2point0.com/Hx_west_Mx_1stMedSch_Salerno.htm)
18. A short history. [http://www.unisa.it/centri\\_e\\_vari/chembioaction/university](http://www.unisa.it/centri_e_vari/chembioaction/university)
19. Schola Medica Salernitana. From Wikipedia, the free encyclopedia [https://en.wikipedia.org/wiki/Schola\\_Medica\\_Salernitana](https://en.wikipedia.org/wiki/Schola_Medica_Salernitana)
20. Mother of Medical Schools. Medieval Manuscripts in the National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/hmd/medieval/salerno.html>
21. 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/>

### IZVEŠTAJ

#### Izveštaj sa Simpozijuma **Multipla skleroza u fokusu – dijagnostika i terapija u zemljama jugoistočne Evrope**

Veliko nam je zadovoljstvo da vas obavestimo da je 18. i 19. maja 2018. godine u Srpskoj akademiji nauka i umetnosti održan dvodnevni međunarodni stručni skup pod nazivom „Multipla skleroza u fokusu – dijagnostika i terapija u zemljama jugoistočne Evrope“ u organizaciji Društva neurologije Srbije i koorganizaciji Klinike za neurologiju KCS, koju je predvodila prof. dr Jelena Drulović.

Skup su zvanično otvorili akademik Vladimir Kostić, prof. dr Jelena Drulović i prof. dr Ranko Raičević.

Na Simpozijumu je učestvovalo 17 predavača, uključujući i najeminentnije stručnjake iz Italije, Austrije, Rumunije, Hrvatske i Slovenije, koji su ujedno i predvodnici velikih istraživačkih projekata u ovoj oblasti, kao i lokalne eksperte i mlade neurologe iz celog regiona.

U okviru pažljivo odabranih sesija auditorijum je imao prilike da se upozna sa novim dijagnostičkim kriterijumima u multiploj sklerozi (MS), predstavljen je evropski vodič za pristup relapsno remitentnoj formi MS, značaj nacionalnog registra za MS, kognitivni poremećaji u MS kroz prikaz NMR studije, karakteristike pedijatrijske MS, mesto evociranih potencijala u MS, komorbiditeti u MS i novine u lečenju pacijenata sa MS, sa posebnim osvrtom na žene u reproduktivnom periodu.

S druge strane, fokus je bio i na bolestima iz spektra neuromijelitis optika (NMO), o kojima se u poslednjih 10 godina sve više govori, te su predstavljene NMR karakteristike ovih bolesti, iskustva Klinike za neurologiju sa prirodnim tokom ovih bolesti, bolesti iz spektra anti-MOG antitela, značaj ispitivanja autonomne disfunkcije kod ovih pacijenata i lečenje ovih bolesnika.



Veliki deo prikazanih rezultata plod je dugogodišnjeg kliničkog iskustva i naučnoistraživačkog rada lekara Klinike za neurologiju KCS, kao i plodne istraživačke saradnje ove grupe sa grupama kojima rukovode gostujući inostrani predavači.

Jedan deo radnog dana je, u vidu radionice, održan u Skupštini Republike Srbije, gde se diskutovalo o zdravstvenoj politici u multiploj sklerozi u Srbiji i regionu, a u čemu su pored zvaničnih predstavnika regiona participirali i najviši zvaničnici Ministarstva zdravlja Republike Srbije – državni sekretar za zdravstvo dr Meho Mahmutović, predsednik Odbora za zdravlje i porodicu Narodne skupštine Republike Srbije, dr med. sc. Darko Laketić, kao i poslanici Skupštine, sa jasnim ciljem da se skrene pažnja na sve poteškoće koje u Srbiji postoje vezano za multiplu skleroza.

O značaju ovog skupa govori i odlična posećenost od oko 150 učesnika, dominantno neurologa ali i drugih specijalnosti – fizijatarata i lekara

opšte prakse iz Srbije, Hrvatske, Crne Gore, Makedonije, Bosne i Hercegovine i Rumunije.

Simpozijum „Multipla skleroza u fokusu – dijagnostika i terapija u zemljama jugoistočne Evrope“ je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije, a svim polaznicima koji su uspešno položili finalni test obezbeđen je sertifikat sa 10 bodova.

Organizaciju Simpozijuma pomogle su farmaceutske kuće Roche, Actavis TEVA, Hemofarm fondacija, Novartis, Merck, Sanofi Genzyme, Medis i Bayer, kojima se ovom prilikom iskreno zahvaljujemo.

Sve radne aktivnosti pratio je prigodan društveni program, u kom su svi učesnici imali prilike da uživaju u beogradskim znamenitostima i kulinarskim veštinama domaćih kuvara. Učesnici su bili saglasni u tome da je sastanak bio uspešno održan i sa njega su otišli inspirisani novim saznanjima i pristupom koji će sigurno biti od neprocenjivog značaja u daljem radu.

Naučni komitet Simpozijuma činili su: prof. dr Vladimir Kostić, prof. dr Nebojša Lalić, prof. dr Masimo Filipi (*Massimo Filippi*), prof. dr Tomas Berger (*Thomas Berger*), prof. dr Ovidju Baženaru (*Ovidiu Băjenaru*), prof. dr Dragoslav Sokić, prof. dr Evica Dinčić.

Organizacioni komitet Simpozijuma: prof. dr Ranko Raičević, prof. dr Jelena Drulović, prof. dr Vanja Bašić Kes, doc. dr Šarlota Mesaroš, dr Marija Stojković, dr Marija Grunauer

Olivera Tamaš

## NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

*Neurološke manifestacije infekcije virusom Zapadnog Nila (West Nile Virus)*

**Autor:** Đorđe Jevtović  
*Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS, Beograd*

### Sažetak

Virus Zapadnog Nila izaziva najčešće asimptomatsku infekciju, dok će kod oko 20% inficiranih ona biti simptomatska. Obično protiče kao blaga bolest gripu nalik, ponekad sa makulopapuloznom ospom na trupu i ekstremitetima. Kod manje od 1% inficiranih, i to uglavnom kod starijih od 60 godina, bolest će imati jednu od tri neuroin vazivne forme. To su aseptični meningitis, encefalitis i paralitična bolest slična poliomijelitisu. Aseptični meningitis je blaga bolest sa spontanom ozdravljenjem i povoljnim ishodom, iako se kod nekih bolesnika dugo održavaju glavobolja i malaksalost. Encefalitis ima odlike virusnog encefalitisa, ponekad rombencefalitisa, a često su prisutni i ekstrapiramidalni znaci, pre svega grubi tremor gornjih ekstremiteta i mioklonusi mimične muskulature. Paralitičku formu karakterišu mlitave paralize ekstremiteta ili grupa mišića, slično kao kod poliomijelitisa, ponekad sa bulbarnim znacima i/ili paralizama disajne muskulature, kada je neophodna i mehanička ventilacija. Definitivna dijagnoza se, uz karakterističnu kliničku sliku, postavlja dokazom virus specifičnih IgM antitela u cerebrospinalnoj tečnosti. Prognoza može biti vrlo dobra, moguće su i sekvele, ali smrtnost ipak doseže 10%.

**Ključne reči:** virus Zapadnog Nila, meningitis, encefalitis, mlitave paralize

### Uvod

Virus Zapadnog Nila (*West Nile Virus – WNV*) je RNK virus iz porodice *Flaviviridae* i pripada serokompleksu virusa japanskog encefalitisa, kao i endemski severnoamerički *St Louis encephalitis virus*. WNV ima najmanje pet filogenetskih linija,

od kojih samo jedna i dve izazivaju humane epidemije. Virus je otkriven 1937. godine u Ugandi, kod žene sa blagom bolešću praćenom febrilnošću, te je potom bolest prvo i nazvana *West Nile virus fever* [1–4]. Dosta kasnije, do pedesetih godina dvadesetog veka, ova je virusna infekcija opisivana u drugim afričkim i azijskim zemljama, pa i u evropskim, prvo u oblasti Mediterana i jugoistočne Evrope, uključujući i zemlje iz našeg okruženja: Mađarsku, Rumuniju, Makedoniju, Albaniju, pa i Rusiju [2–16]. Prva prepoznata epidemija u Srbiji se dogodila u letnjim mesecima 2012. godine [5,6]. Međutim, još 2011. su Lupulović i saradnici saopštili seropozitivnost na WNV specifična antitela kod konja, ukazujući da ova infekcija ima odlike zoonoze [7]. Posle više decenija istraživanja epidemioloških odlika ove virusne infekcije, znamo da se ona prenosi ubodom komaraca, sa ptica na ljude, i da ne postoji interhumani prenos. Ova se pojava objašnjava dugotrajnom i visokom viremijom kod ptica, nasuprot kratkotrajnoj i niskoj viremiji kod drugih životinja iz ljudskog okruženja i kod ljudi. Klimatske promene su značajno doprinele razmnožavanju i širenju komaraca, koji pripadaju *Culex species*, hematofagnih insekata koji napadaju i ptice i ljude. Epidemije se uglavnom javljaju u kasno leto i/ili ranu jesen, kada klimatski uslovi ponajviše pogoduju razmnožavanju komaraca [12].

Prvi opisi kliničke slike ove virusne infekcije su ukazivali na blago gripu nalik akutnu bolest, koja nastaje posle inkubacije od 2 do 14 dana, iako je kod imunokompromitovanih opisana i inkubacija od 21 dana [19,20]. Bolest se završava spontanom ozdravljenjem, ima dobru prognozu. Tokom evropskih epidemija postalo je jasno da infekcija najčešće protiče subklinički, a samo je kod oko 20% inficiranih simptomatska, kada u svojoj kliničkoj slici ima bar dva najčešća oblika. Prvo opisani je blaga, gripu nalik klinička forma, od koje boluju mahom mlađi ljudi, dok se kod jednog od oko 150 slučajeva može razviti neuroin vazivni oblik bolesti, sa kliničkom slikom aseptičnog meningitisa, virusnog encefalitisa i/ili akutne flakcidne paralize, kliničke forme nalik na poliomijelitis [18–20]. Neuroin vazivni, i po život opasni oblici bolesti, se pre-

vashodno javljaju kod starijih od 60 godina, kod onih sa nekim pridruženim hroničnim bolestima, u slučajevima imunodefijencije i slično. [18–20]. Vrlo retko se opisuju teška rabdomioliza, miokarditis, pankreatitis, fulminantni hepatitis, horioiretinitis, kao znaci visceralnog širenja infekcije [19,20].

### WN meningitis (WNM)

„Aseptični meningitis“ uzrokovan ovim virusom se u pogledu svoje kliničke slike, kao i drugih dijagnostičkih pokazatelja, malo razlikuje od u letnjim mesecima češćeg enterovirusnog meningitisa. Bolest počinje akutno, sa simptomima i znacima meningealnog sindroma, a pregledom cerebrospinalne tečnosti (CST) se otkriva blaga do umerena pleocitoza (nekoliko desetina do 500 ćelija/ $\mu$ L), sa dominacijom polimorfonukleara prvih dana bolesti, potom su prevladavajući limfociti, uz tek blago povišenu proteinorahiju i normalnu glikorahiju. Definitivna dijagnoza se postavlja dokazom WNV specifičnih IgM antitela u CST, kao znakom intratekalne sinteze ovih specifičnih antitela [18–20]. Bolest je relativno blagog kliničkog toka, sa spontanom oporavkom, iako glavobolja i opšta malaksalost mogu potrajati i tokom više nedelja i/ili meseci.

### WN encefalitis (WNE)

Slično kliničkoj slici drugih virusnih encefalitisa, ovu bolest odlikuje akutni početak sa infektivnim sindromom i ponekad sa odlikama WNV groznice, uz pojavu makulopapulozne ospe na trupu i ekstremitetima, mijalgijama, da bi se potom razvila klinička slika encefalitisa, koja varira od blage, sa prolaznom konfuznošću, do teške, kada je poremećaj svesti dublji, sve do kome, pa i poremećaja vitalnih funkcija, kada je neophodna veštačka ventilacija. U pravcu diferencijalne dijagnoze, nekoliko kliničkih sindroma posebno ukazuje na WNV etiologiju neuroin vazivne infekcije [18–20]. To su, pre svega, ekstrapiramidalni simptomi, kao npr. grub tremor, posebno na gornjim ekstremitetima, sa tendencijom da se javlja posturalno i ima kinetičku komponentu [18–20]. Takođe se opisuje i pojava mioklonusa gornjih ekstremiteta i mimične muskulature

tokom spavanja. Odluke parkinsonizma, uključujući hipomimiju, bradikineziju, posturalnu nestabilnost, se takođe mogu javiti, a neretko i sa sklonošću ka padanju i povređivanju u kući. Cerebelarna ataksija takođe ukazuje na WNV etiologiju, a neretko i klinička slika rombencefalitisa. Ovi ekstrapiramidalni fenomeni imaju dobru prognozu, moguć je potpuni spontani oporavak, iako kod nekih slučajeva teškog encefalitisa tremor i parkinsonizam mogu da potraju dugo, pa i zauvek. Pregledom CST se otkriva blaga do umerena pleocitoza, uz blago povišenu proteinuriju i normalnu glikoruriju [18–20]. Shodno neuropatogenetskim mehanizmima, tropizmu virusa za ekstrapiramidne strukture, moždano stablo, medulu i pons, potom duboka jedra sive mase, posebno *substantia nigra* i bazalne ganglije, talamus i cerebelum, patološki MRI nalazi se uglavnom odnose na ove neuroanatomske strukture u vidu pojačanja intenziteta signala. Ove su promene ponekad očigledne tek nekoliko nedelja po početku bolesti, a mogu i da izostanu, te se smatra da nemaju posebno važan dijagnostički značaj. Kao i u slučaju WNM, definitivna dijagnoza se postavlja dokazom virus specifičnih IgM antitela u CST. Prognoza WN encefalitisa, čak i kod najtežih formi, može biti dobra, ali se opisuju i sekvele u vidu kognitivne disfunkcije, nevoljnih pokreta, glavobolje i umora [19].

### WN polimijelitis (WNP) i drugi oblici.

#### Akutna flakcidna paraliza (AFP)

Akutna flakcidna paraliza ekstremiteta, ili grupa mišića, slično kao i kod patogeneze poliomijelitisa, posledica je tropizma virusa za donji motorni neuron prednjih rogova kičmene moždine, ali i moždanog stabla, kada postoje i znaci bulbarne paralize [18–20]. Neurološkim manifestacijama prethodi infektivni sindrom, tako da se pojava monoplegija, i/ili kvadriplegije u slučaju ekstenzivnijeg zahvatanja kičmene moždine, uključujući i paralizu respiratornih mišića, bulbarnih znakova, moguće dosta jednostavno diferencijalno dijagnostički razmatra u pravcu cerebrovaskularnih insulta ili ponekad i polineuropatija/poliradikulopatija. Izostanak poremećaja senzibiliteta značajno pomaže u diferencijalnoj dijagnozi.

### Zaključak

WNV neuroinvasive forme infekcije su, u današnje vreme, a posebno u letnjim mesecima (iako ne bi trebalo smetnuti s uma da kućni komarci mogu dugo biti aktivni i van letnjih meseci), važne diferencijalne dijagnoze akutnih neuroloških bolesti, a posebno kada se detaljnim uzimanjem anamnestičkih podataka, kao i neurološkim pregledom, uoči infektivni sindrom na početku bolesti, kao i ekstrapiramidalni znaci, uz druge kliničke simptome i znake encefalitisa i/ili rombencefalitisa.

### Reference

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.* 1940; 20:471–92.
2. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller H. West Nile in Mediterranean basin: 1950–2000. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;951:117–26. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02690.x>. PMID:11797769.
3. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998;352(9130):767–71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03538-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03538-7).
4. PMID:PMC2631674.
5. N Popović, B Milošević, A Urošević, J Poluga, L Lavadinović, J Nedeljković, Dj Jevtović, O Dulović. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012. *Eurosurveillance.* 2013; 18:20613.
6. Aleksandar Urošević, Olga Dulović, Branko Milošević, Nebojša Maksić, Nataša Popović, Ivana Milošević, Dragan Delić, Djordje Jevtović, Jasmina Poluga, Jelena Jordović, Sanja Peruničić, Goran Stevanović. The importance of hematological and biochemical findings in patients with West Nile Virus neuroinvasive disease. *J Med Biochem.* 2016; 35:451–457.
7. Lupulovic D, Martin-Acebes MA, Lazić S, Alonso-Padilla J, Blázquez AB, Escobedo-Romero E, et al. First serological evidence of West Nile virus activity in horses in Serbia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011; 11(9):1303–5. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2010.0249>. PMID:21438694.
8. Onishchenko García-Bocanegra I, Jaén-Téllez JA, Napp S, Arenas-Montes A, Fernández-Morente M, Fernández-Molera V, et al. West Nile fever outbreak in horses and humans, Spain, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:2397–9.
9. Barzon L, Squarzon L, Cattai M, Franchin E, Pagni S, Cusinato R, et al. West Nile virus infection in Veneto region, Italy, 2008–2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(31):pii=19289. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19289>.
10. Barzon L, Pacenti M, Cusinato R, Cattai M, Franchin E, Pagni S, et al. Human cases of west Nile Virus infection in north-eastern Italy, 15 June to 15 November 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16(33):pii=19949. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19949>.
11. Krisztalovics K, Ferenczi E, Molnar Z, Csohan A, Ban E, Zaldi V, et al. West Nile virus infections in Hungary, August–September 2008. *Euro Surveill.* 2008; 13(45):pii=19030. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19030>. PMID:19000572.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile fever maps. Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries. Stockholm: ECDC. [Accessed 5 Nov 2012]. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.aspx).
13. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Douglas G, Athanasiou M, Detsis M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10):1868–72. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1710.110525>. PMID:22000357. PMID:PMC3310677.
14. Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Douglas G, Terzaki I, Baka A, et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16(34):pii=19951. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19951>.
15. Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, Oncul O, Tosun S, Karabay O, et al. Emergence of west Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2012; 17(21):pii=20182. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?ArticleId=20182>. PMID:22687827.
16. GG, Lipnitskii AV, Alekseev VV, Antonov VA, Kriuchkova TP, Krutogolovova TA. [Epidemiologic situation of West Nile fever in Russia in 2010]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2011; 3:115–20. Russian. PMID:21809655.
17. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, Lanciotti RS, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1):128–32.
18. Popovic N, Milosevic B, Urošević A, Poluga J, Popovic N, Stevanovic G, Milosevic I, Korac M, Mitrovic N, Lavadinovic L, Nikolic J, Dulovic O. Clinical characteristics and functional outcome of patients with West Nile neuroinvasive disease in Serbia. *J Neurol.* 2014; 261:1104–11.
19. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses* 2014; 6: 606–623.
20. Paterson LR, Braulet AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the literature. *JAMA* 2013; 310: 308–315.

### IZVEŠTAJ

#### Izveštaj sa Godišnjeg sastanka Društva za periferni sistem

Godišnji sastanak Društva za periferni sistem predstavlja ključno mjesto za upoznavanje sa najnovijim dostignućima iz domena perifernih neuropatija. Pored toga, to je veoma dobra prilika da lično razgovarate sa svjetskim stručnjacima i povežete se sa mladim neurolozima iz cijelog svijeta. Tokom predavanja renomiranih stručnjaka, oralnih prezentacija i obrazovnih kurseva, stiču se najnovija saznanja iz oblasti perifernih neuropatija, uključujući inflamatorne neuropatije, Šarko-Mari-Tutovu i srodne hereditarne neuropatije, dijabetesne neuropatije i druge.

Na ovogodišnjem PNS sastanku, koji je održan između 22. i 25. jula 2018. godine u Baltimoru, savezna država Merilend, SAD, učestvovali su i svoja istraživanja prezentovali ljekari III kliničkog odeljenja Klinike za neurologiju KCS. Kolege su svoja naučna dostignuća prezentovale kroz sedam interesantnih poster prezentacija iz različitih oblasti neuromišićne patologije: *Can we predict the development of neuropathic pain in CIDP?*, *Electrophysiological findings in myotonic dystrophy type 2*, *Polyneuropathy in Churg Strauss syndrome – case series*, *Gait characteristics in patients with CIDP*, *Clinical heterogeneity of paraproteinemic polyneuropathies*, *The quality of*

*life in patients with multifocal motor neuropathy*”, kao i *The quality of life in patients with MGUS polyneuropathy*. Istraživanje pod nazivom *Clinical heterogeneity of paraproteinemic polyneuropathies* je izabrano i za usmenu prezentaciju, koju je veoma uspješno prezentovao mladi kolega Aleksa Palibrk.



Ono što je posebno važno istaći je da je doc. dr Ivana Basta na ovogodišnjem PNS sastanku izabrana za člana Nadzornog odbora Međunarodne baze za CIDP – INCBASE. Tim doc. dr Baste na ovogodišnjem sastanku su činili asist. dr Stojan Perić, dr Ivo Božović, doc. dr Milorad Vujnić, dr Bogdan Bjelica i Aleksa Palibrk.

Ivo Božović



## REPETITORIJUM

*Sindrom „pale glave“ (Dropped head syndrome)*

**Autori:** Ivo Božović<sup>1</sup>, Hanadi Hajdinović<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Specijalna bolnica za lečenje mišićnih i neuromišićnih progresivnih bolesti, Novi Pazar

*Dropped head syndrome* (DHS) je stanje izazvano slabošću mišića ekstenzora vrata ili ređe distonijom fleksora vrata, što dovodi do nemogućnosti održavanja glave u uspravnom položaju. Neki od engleskih sinonima ovog stanja su i: *chin on chest deformity*, *floppy head* i *head ptosis*. DHS se može javiti u sklopu različitih oboljenja (Tabela 1). U ređim slučajevima DHS može biti prva i/ili najizraženija manifestacija određenog oboljenja.

Većtokom inspekcije i fizikalnog pregleda se može postaviti sumnja na etiološku osnovu DHS. Ukoliko je moguće pasivno korigovati ovakav položaj glave, najverovatniji uzrok DHS je neka vrsta miopatije. Ukoliko je pak nemoguće pasivno korigovati ovakav položaj glave, najverovatnije je u osnovi DHS distonija mišića vrata, kada se pri inspekciji može uočiti i posledična hipertrofija mišića vrata. Nivo serumske keratin kinaze (CK) je obično normalan ili samo blago povišen kod svih oblika DHS. Najčešće korišćene dijagnostičke metode kod DHS su elektromiografija (EMG), biopsija mišića i MR cervikalnog i gornjeg torakalnog regiona.

Pacijenti sa DHS se najčešće žale na poteškoće prilikom žvakanja, gutanja, govora i disanja. Takođe imaju i teškoće pri kretanju i obavljanju svakodnevnih aktivnosti i obaveza. Nakon prolongiranog DHS može doći do razvoja sekundarnih degenerativnih promena i kontraktura. Stoga, DHS može značajno da utiče na kvalitet života pacijenta.

Optimalni tretman pacijenta sa DHS zavisi od primarne etiologije i obično zahtijeva multidisciplinarn pristup. Kod pacijenata kod kojih je u osnovi DHS inflamatorna miopatija, najčešće se primjenjuje oralna kortikosteroidna terapija, uz adekvatnu meku kragnu i kontinuiranu fizikalnu terapiju. U nekim slučajevima od pomoći mogu biti intravenski imunoglobulini, azatioprin i drugi imunosupresivi. Sa druge strane, kod pacijenata sa DHS usled distonije vrata, lijek izbora je L-dopa, kao i primjena botulinskog toksina u mm. SCM. Krajnji cilj terapije DHS je da se opsjeg deformiteta smanji na prihvatljiv nivo bez invazivne intervencije.

### Prikaz tri pacijenta sa neuromišićnim bolestima koje najčešće daju DHS

#### Prvi pacijent

Pacijentkinja stara 68 godina se prvi put javila neurologu u ambulanti Poliklinike KCS sa glavnim tegobama u vidu otežanog govora i gutanja, potom pada glave, koju mora da pridržava rukama, i blage slabosti u gornjim ekstremitetima. Navodi da su tegobe počele pre šest meseci i da je primetila izraženije smetnje u popodnevnom satima. U ličnoj anamnezi je navela operaciju krajnika prije nekoliko godina, čir na dvanaestopalačnom crijevu, spondilozu vratne kičme, kao i uredno kontrolisanu hipertenziju. U neurološkom nalazu pri pregledu se uočava obostrana, blaga semiptoza, koja je bila nešto izraženija lijevo i nije se potencirala zamarnjem. Test ukrštene potencijacije je bio negativan. Uočeno je slabije odizanje nepčanih lukova pri fonaciji. Pri pregledu jezika uočene su rubne hipotrofije, bez fascikulacija, kao i izražena slabost, dok je govor bio dizartričan, sa blagom komponentom rinolalije. Trofika mišića na gornjim i donjim ekstremitetima je bila u skladu sa konstitucijom, nije bilo fascikulacija, pokretljivost i tonus mišića su bili uredni, dok je mišićna snaga bila blago redukovana za distalnu muskulaturu gornjih ekstremiteta, proksimalnu muskulaturu donjih ekstremiteta, kao i za plantarne i dorzalne fleksore oba stopala. Mišićni refleksi su bili simetrično spremniji, bez prisustva patoloških refleksa. Pacijentkinja je

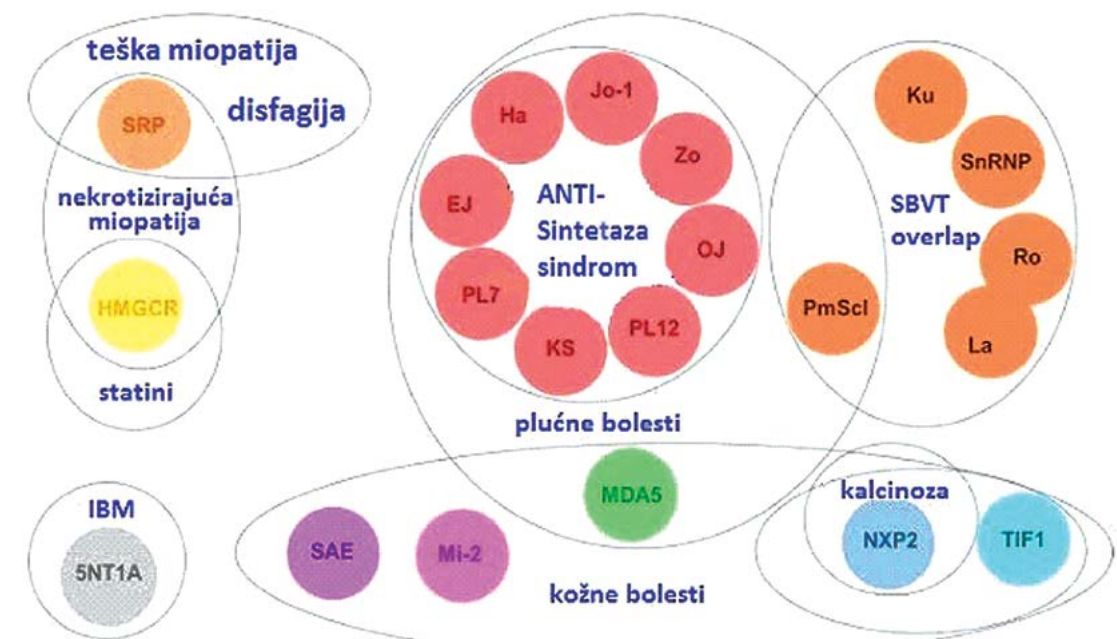
Tabela 1 – Diferencijalna dijagnoza kod pacijenata sa DHS

NEURODEGENERATIVNE BOLESTI	NEUROMIŠIĆNE BOLESTI	MIŠIĆNE BOLESTI	BOLESTI DRUGE ETIOLOGIJE
Parkinsonova bolest	Mijastenija gravis	Polimiozitis	Malignitet
Multisistemska atrofija	Amiotrofična lateralna skleroza	Dermatomiozitis	Nakon hirurške intervencije
Cervikalna distonija	Lambert-Ittonov mijastenični sindrom	Kongenitalne miopatije	Kušingov sindrom
	Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija	Izolovana miopatija ekstenzora vrata	Botulizam
		Postradijaciona miopatija ekstenzora vrata	Hipokalemija

Tabela 2 – MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klasifikacija težine kliničke slike SAMG

Forma SAMG	Kliničke manifestacije bolesti
I	Isključivo očna simptomatologija
Ila	Blaga slabost predominantno mišića trupa i/ili ekstremiteta
IIb	Blaga slabost predominantno bulbarne i/ili respiratorne muskulature
IIIa	Umjerena slabost predominantno mišića trupa i/ili ekstremiteta
IIIb	Umjerena slabost predominantno bulbarne i/ili respiratorne muskulature
IVa	Teška slabost predominantno mišića trupa i/ili ekstremiteta
IVb	Teška slabost predominantno bulbarne i/ili respiratorne muskulature
V	Potreba za intubacijom

Slika 1 – Povezanost antitijela sa određenim tipovima miozitisa



bila bez objektivnog ispada u senzibilitetu. Nakon pregleda u ambulantnim uslovima urađen je i prostigminski test, koji je bio nespecifično pozitivan (akt gutanja je bio nešto bolji, kao i snaga retrofleksora vrata i mišića sva četiri ekstremiteta). Nakon nekoliko meseci klinički nalaz je bio obogaćen pojavom fascikulacija m. mentalisa i na jeziku, izraženijim rubnim hipotrofijama jezika, pojačanim mišićnim refleksima i izraženijom slabošću na gornjim ekstremitetima. Laboratorijske analize pacijentkinje, uključujući i tireoidni status, su bile u opsegu referentnih vrijednosti, dok su antitijela na AChR bila negativna. Tokom hospitalizacije rađene su sledeće dijagnostičke procedure: EMNG nalaz (prisustvo spontane denervacione aktivnosti u tri od četiri ispitivana regiona, što ukazuje na prisustvo bolesti motornog neurona), test repetitivne stimulacije (granične vrijednosti dekrementa CMAP na dva od tri ispitivana sistema), spirometrijska ispitivanja (uočena blaga restrikcija, FVC je bio 82% od predviđenog), kao i neuropsihološko i logopedsko testiranje (uočeno sniženje složenih modaliteta pažnje i radne memorije uz flakcidnu dizatriju). Na osnovu anamneze, kliničke slike i EMNG nalaza zaključeno je da se kod ove pacijentkinje radi o amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi bulbarnog početka.

#### Drugi pacijent

Pacijent star 87 godina se javlja neurologu radi evaluacije tegoba koje su se prvi put javile pre tri meseca, a nakon povrede desnog oka. Pacijent navodi da se neposredno nakon povrede javilo spuštanje desnog, a potom i levog kapka, a već nakon sedam dana dolazi do pojave duplih slika, otežanog govora i gutanja (naročito tečne hrane), a na kraju i otežanog držanja glave u uspravnom položaju. Iz lične anamneze saznaje da je hipertoničar već oko 15 godina, da boluje od kardiomiopatije i mikrocitne anemije, kao i da je nedavno imao operaciju ingvinalne kile. U neurološkom nalazu na kranijalnim nervima se uočavala ptoza desnog kapka, semiptoza levog kapka, zatim duple slike u svim pravcima pogleda, umerena slabost mastikatorne muskulature uz umjerenu do izraženu slabost mimične muskulature, izražena disfagija i rinolalija,

izražena slabost retrofleksora vrata (DHS), kao i izražena slabost jezika. Na rukama i nogama trofika mišića je bila u skladu sa konstitucijom, dok su pokretljivost i tonus mišića bili uredni. Snaga mišića je bila globalno redukovana, uz izraženu slabost proksimalne i umjerenu slabost distalne muskulature, naročito dorzifleksora prstiju šake i šake, kao i dorzifleksora prstiju stopala i stopala. Mišićni refleksi su bili simetrični, uredni. Plantarni odgovor je bio fleksioni obostrano. Hod je bio veoma otežan, uz jasnu gegajuću komponentu. Pacijent nije mogao da samostalno ustane iz sedećeg položaja. Prostigminski test je bio jasno pozitivan i pacijent je primljen na Odeljenje urgentne neurologije. U toku hospitalizacije, i pored primenjene terapije kod pacijenta dolazi do naglog pogoršanja zdravstvenog stanja u vidu delirijuma, pogoršanja mišićne slabosti i pojave respiratorne insuficijencije. Po stabilizaciji stanja urađen je test neuromišićne transmisije, koji je pokazao dekrement na oba ispitivana sistema, a nalaz antitijela na acetilholinski receptor (AChR) je bio pozitivan (8,4 mmol/L). Kod pacijenta je postavljena dijagnoza seropozitivne mijastenije gravis (težina bolesti prema MGFA u piku je bila V, a na otpustu IIIB – Tabela 2).

#### Treći pacijent

Pacijent star 39 godina se od 10. godine liječi pod dijagnozom psihoze. Prve neurološke smetnje se javljaju sa 35 godina, kada je izgubio 20kg tokom 10 mjeseci, lako se zamario i osećao je slabost u svim ekstremitetima. Kroz narednih nekoliko mjeseci, opšta slabost i usporenost bili su sve izraženiji, naročito slabost u nogama, a bolesnik nije bio u stanju da podigne glavu bez pomoći ruku. U laboratorijskim analizama vrednost kreatin kinaze u serumu je iznosila 15 813 IU/L, uz povišene transaminaze. Pri pregledu se uočava opšta psihomotorna usporenost pacijenta, verovatno u sklopu psihijatrijske bolesti i primene antipsihotika. Na kranijalnim nervima je uočena hipomimija, *facies oleosa*, umerena disfagija, DHS, dok je ostali nalaz bio uredan. Na rukama su notirane globalne hipotrofije sa distalnim trofičkim promjenama kože, bez palpatorne bolne osetljivosti mišića, dok je mišićna

snaga bila redukovana proksimalno, a mišićni refleksi simetrično sniženi. Na nogama su uočene izražene globalne hipotrofije, naročito distalne muskulature, ali bez palpatorne bolne osetljivosti mišića, uz umerenu proksimalnu slabost, nemogućnost ustajanja iz čučnja i otežano ustajanje iz sedećeg položaja. Obostrano je bila uočljiva i hipobradikineza i blag rigor ruku. Hod je bio u antefleksiji, usporen, sniženih sinkinetskih pokreta, gegav. Nalaz ENG je ukazivao na granične vrednosti motornih i senzitivnih brzina provođenja (nisu bili ispunjeni kriterijumi za polineuropatiju), dok je EMG nalaz ukazivao na spontanu denervacionu aktivnost uz miopatski formirane potencijale umjerenog stepena pri aktivaciji u skoro svim ispitivanim mišićima. Među imunološkim analizama, anti-Ro52 antitijela su bila pozitivna (Slika 1). Ostala imunoserologija je bila uredna i imunolog je isključio prisustvo sistemske bolesti vezivnog tkiva. CT nalaz pluća i kardiološki pregled sa UZ srca su bili uredni. Na osnovu anamneze, kliničke slike, toka bolesti i dopunskih ispitivanja, zaključeno je da se kod pacijenta radi o polimiozitisu udruženom sa jatrogeno indukovanim parkinsonizmom. Nakon godinu dana primene imunosupresivne terapije i korekcije antipsihotika došlo je do značajnog poboljšanja nalaža sa urednom snagom u svim mišićnim grupama uz normalne vrednosti CK u serumu.

#### Reference

1. Amato A, Amato, Russell JA. *Neuromuscular Disorders*. New York: McGraw Hill Publishers; 2015.
2. Savica R, Kumar N, Ahlskog JE, Josephs KA, Matsumoto JY, McKeon A. Parkinsonism and dropped head: dystonia, myopathy or both? *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(1): 30–4.
3. Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(5): 683–6.
4. Martin AR, Reddy R, Fehlings MG. Dropped head syndrome: diagnosis and management. *Evid Based Spine Care J*. 2011; 2(2): 41–47.
5. Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, Bryan WW, Fleckenstein JL, Barohn RJ. Isolated neck extensor myopathy: a common cause of dropped head syndrome. *Neurology*. 1996; 46(4): 917–21.
6. Rahimzadeh A, Soufiani HF, Rahimzadeh S. Cervical Spondylolytic Myelopathy Secondary to Dropped Head Syndrome: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Orthop*. 2016; 2016:5247102.
7. Jerezki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia gravis Foundation of America. (Review). *Neurology*. 2000; 55:16–23.
8. Bettenidge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016; 280(1): 8–23.

#### NAJAVA

##### Škola demencija

**Datum:** 12–13. oktobar 2018.  
**Mesto održavanja:** Palić, Srbija

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 zavistiti 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

## Škola demencija

Palić, 12-13. oktobar 2018.



### APLIKACIJA

POZIVAMO VAS DA AKTIVNO  
UČESTVUJETE U PANEL DISKUSIJI

NAZIV MREŽE:  
ŠKOLA DEMENCIJA  
LOZINKA:  
skola2018

**NOVO!**

Available on the  
**App Store**

ANDROID APP ON  
**Google Play**

#### PRESEDNICI NAUČNOG ODBORA:

Vladimir S. Kostić i Elka Stefanova

#### RUKOVODILAC ŠKOLE:

Elka Stefanova

#### GENERALNI SEKRETARI ŠKOLE:

Gorana Mandić Stojmenović i Tanja Stojković

#### PRESEDNIK ORGANIZACIONOG ODBORA:

Olivera Tamaš

#### SEKRETARI ŠKOLE:

Smiljana Kostić i  
Biljana Salak Đokić

#### NAUČNI ODBOR:

Nataša Dragašević Mišković  
Ivana Novaković  
Tatjana Pekmezović  
Zorica Stević

#### POČASNI ODBOR:

Gordana Ocić  
Ranko Raičević  
Marina Svetel  
Dragoslav Sokić  
Gordana Tončev

#### PREDAVAČI:

Nataša Dragašević Mišković  
Vladimir S. Kostić  
Smiljana Kostić  
Gorana Mandić Stojmenović  
Vladana Marković  
Vuk Milošević  
Ivana Novaković  
Igor Petrović  
Mirjana Petrović  
Biljana Salak Đokić  
Marija Semnic  
Elka Stefanova  
Tanja Stojković

#### ORGANIZACIONI ODBOR:

Dejan Aleksić  
Ivo Božović  
Maja Budimkić Stefanović  
Đurđica Čvorović  
Ivana Đorđević  
Marija Grunauer  
Aneta Gvozdenović  
Jovana Ivanović  
Aida Kalač  
Ivana Kezić  
Maša Kovačević  
Vanja Martinović  
Ana Mihailović  
Marija Mitrić  
Tijana Stankov  
Iva Stanković  
Aleksandar Stojanov  
Mirjana Stojković  
Tamara Švabić  
Sanja Vodopić

#### PREZENTERI:

Dejan Aleksić  
Maja Budimkić Stefanović  
Đurđica Čvorović  
Ivana Đorđević  
Tijana Đukić  
Aneta Gvozdenović  
Nikola Ivančević  
Jovana Ivanović  
Branko Kajtazi  
Aida Kalač  
Ivana Kezić  
Marinela Knežević  
Maša Kovačević  
Vanja Martinović  
Ana Mihailović  
Marija Mitrić  
Blažo Nikolić  
Ana Novaković  
Aleksandra Radivojević  
Sandra Raičević  
Branislav Ralić  
Jelena Stanarčević  
Tijana Stankov  
Iva Stanković  
Aleksandar Stojanov  
Slavica Stošić Milivojević  
Tamara Švabić  
Sanja Vodopić  
Sandra Vujović  
Slađan Zlatković



# Program



## I dan (petak) 10:00-18:15 (5h 25 min. predavanja, 1h 15 min. prezentacija, 15 min. panel)

09:00-10:00 Okupljanje, doručak i registracija

R. br.	Min.	Vreme		
1.	15	09:45-10:00	OTVARANJE I ULAZNI TEST	
2.	30	10:00-10:30	Neurodegenerativne bolesti	Vladimir S. Kostić
3.	15	10:30-10:45	Pamćenje	Elka Stefanova
4.	15	10:45-11:00	Afazija, agrafija, aleksija	Tanja Stojković
5.	15	11:00-11:15	Apraksija	Gorana Mandić Stojmenović
6.	15	11:15-11:30	Pažnja/radna memorija	Smiljana Kostić
7.	15	11:30-11:45	Vizuoprostorni domen	Vuk Milošević
8.	15	11:45-12:00	Egzekutivni domen	Biljana Salak Đokić
	15	12:00-12:15	PAUZA	
9.	25	12:15-12:40	Subjektivni kognitivni poremećaj	Gorana Mandić Stojmenović
10.	25	12:40-13:05	Blagi kognitivni poremećaj	Tanja Stojković
11.	25	13:05-13:30	Alzheimer-ova bolest	Marija Semnic
12.	15	13:30-13:45	Bihevioralni ispadi u Alzheimer-ovoj bolesti	Mirjana Petrović
13.	15	13:45-14:00	Kako izgleda pregled pacijenta sa kognitivnim poremećajem	Elka Stefanova, Gorana Mandić Stojmenović, Tanja Stojković
	60	14:00-15:00	RUČAK	
14.	30	15:00-15:30	Demencija sa Lewy-jevim telima	Elka Stefanova
15.	15	15:30-15:45	Prikaz 1. Blagi kognitivni poremećaj	Aneta Gvozdenović
16.	15	15:45-16:00	Prikaz 2. Alzheimer-ova bolest-klasična prezentacija	Maja Budimkić Stefanović
17.	15	16:00-16:15	Prikaz 3. Alzheimer-ova bolest sa ranim početkom	Marija Mitrić
18.	15	16:15-16:30	Prikaz 4. Alzheimer-ova bolest-neamnestička prezentacija	Nikola Ivančević

19.	15	16:30-16:45	Prikaz 5. Demencija sa Lewy-jevim telima	Iva Stanković
	15	16:45-17:00	PAUZA	
20.	20	17:00-17:20	Biomarkeri cerebrospinalne tečnosti u dijagnozi Alzheimer-ove i drugih demencija	Gorana Mandić Stojmenović
21.	20	17:20-17:40	Vizualizacione tehnike u Alzheimer-ovoj bolesti	Vuk Milošević
22.	20	17:40-18:00	Genetika Alzheimer-ove bolesti	Ivana Novaković
	15	18:00-18:15	PANEL Koordinator: Nataša Dragašević Mišković	Jelena Stanarčević, Aleksandra Radivojević, Dejan Aleksić, Ivana Kezić
		20:30-01:00	VEČERA	

## II dan (subota) 09:00-14:45 (2h 30 min. predavanja, 2h 05 min. prezentacija, 45 min. panel)

R. br.	Min.	Vreme		
		08:00-09:00	DORUČAK	
			Frontotemporalna demencija	
23.	15	09:00-09:15	Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije	Elka Stefanova
24.	15	09:15-09:30	Primarno progresivne afazije-progresivna nefluentna i logopenička afazija	Marija Semnic
25.	15	09:30-09:45	Primarno progresivne afazije-semantička varijanta	Tanja Stojković
26.	20	09:45-10:05	Genetika frontotemporalne demencije	Elka Stefanova
27.	15	10:05-10:20	Vizualizacione tehnike u frontotemporalnoj demenciji	Smiljana Kostić
28.	15	10:20-10:35	Prikaz 1. Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije	Aleksandar Stojanov
29.	15	10:35-10:50	Prikaz 2. Progresivna nefluentna afazija	Tijana Stankov
30.	15	11:50-11:05	Prikaz 3. Semantička varijanta	Vanja Martinović
31.	15	11:05-11:20	Prikaz 4. Logopenička afazija	Sandra Vujović

	15	11:20-11:35	PANEL Kordinator: Vladana Marković	Tamara Švabić, Maša Kovačević, Sanja Vodopić, Branislav Ralić, Branko Kajtazi
	20	11:35-11:55	PAUZA	
32.	25	11:55-12:20	Terapija demencija	Gorana Mandić Stojmenović
33.	25	12:20-12:45	Terapija bihevioralnih i psihijatrijskih poremećaja u demenciji	Mirjana Petrović
	10	12:45-13:00	PANEL Kordinator: Smiljana Kostić	Đurđica Čvorović, Sandra Raičević, Sladan Zlatković, Slavica Stošić Milivojević
34.	30	13:00-13:30	Rapidno progresivne demencije	Tanja Stojković
35.	15	13:30-13:45	Prikaz 1. <i>Anti-NMDAR encephalitis</i>	Ana Novaković
36.	15	13:45-14:00	Prikaz 2. <i>Creutzfeldt-Jacob- ova bolest</i>	Jovana Ivanović
37.	15	14:00-14:15	Prikaz 3. <i>Intravascular large B-cell lymphoma</i> centralnog nervnog sistema	Blažo Nikolić
	15	14:15-14:30	PANEL Kordinator: Igor Petrović	Ivana Đorđević, Ana Mihajlović, Tijana Đukić, Marinela Knežević, Aida Kalač
		14:30-14:45	ZATVARANJE-Šta smo naučili?	
		14:45-15:00	TEST	
		15:00	RUČAK	

# Škola demencija

Palić, 12-13. oktobar 2018.



## NAJAVA

*Moždani udar - Izazovi VII (Challenges in Stroke VII)*

**Datum:** 23–24. novembar 2018.

**Mesto održavanja:** Beograd, Srbija



Poštovane kolegice i kolege,

Veliko nam je zadovoljstvo da vas pozovemo da prisustvujete međunarodnom seminaru „Moždani udar – Izazovi VII” (*Challenges in Stroke VII*), koji će se održati 23. i 24. novembra 2018. u Svečanoj sali Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU) u Beogradu.

Skup se održava sedmi put, i ove godine je podržan od strane Evropske organizacije za moždani udar (*European Stroke Organisation – ESO*). Dve glavne teme sastanka su sekundarna prevencija moždanog udara sa akcentom na kombinovanu antitrombotičnu terapiju i lečenje intracerebralne hemoragije. Rukovodioci semi-

nara su akademik Vladimir S. Kostić i profesor Dejana Jovanović, a kao i prethodnih godina, predavači su renomirani inostrani i domaći stručnjaci iz ovih oblasti.

Skup je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije kao međunarodni seminar sa 7 poena za učesnike. Zvanični jezici su engleski i srpski jezik, uz obezbeđeno simultano prevođenje.

Prijava učesnika vrši se u Centru za kontinuiranu medicinsku edukaciju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (e-mail: [kontinuiranaedukacija@med.bg.ac.rs](mailto:kontinuiranaedukacija@med.bg.ac.rs) ili na telefone +381 11 36 36 363 i +381 11 36 36 364). Detaljnije informacije možete naći na sajtu: <http://www.astratravel.rs/mozdani-udar-izazovi.php>

Svečano otvaranje skupa je u petak, 23. novembra 2018. godine u 9h, u velelepnoj svečanoj sali SANU, Knez Mihailova 35.

Srdačan pozdrav,  
Predsednik Organizacionog odbora,  
Aleksandra M. Pavlović

Preuzeto sa: <https://www.astratravel.rs/mozdani-udar-izazovi.php>

## Мождани удар – Изазови VII

### Руководиоци:

Академик Владимир С. Костић,  
Дејана Јовановић

### Организатори:

- Српска академија наука и уметности
- Медицински факултет Универзитета у Београду
- Клиника за неурологију Клиничког центра Србије
- Друштво неуролога Србије

Састанак подржан од стране Европске организације за мождани удар (ESO)

### Организациони одбор:

Александра М. Павловић, председник;  
П. Станарчевић, Н. Веселиновић, Т. Швабић  
Међедовић, М. Стефановић Будимкић,  
А. Радивојевић, М. Арсенијевић, Н. Стојановски

### Техничка подршка:

Астра Травел, Београд  
Светозара Марковића 4, 11000  
Београд, Србија  
Tel. +381 11 2630 709, +381 11 2630 027  
Fax. +381 11 26 26 450  
skype: astratravel88  
e-mail: astraoffice@astratravel.rs  
www.astratravel.rs

### Регистрација:

Медицински факултет Универзитета  
у Београду  
Др Суботића 8, 11000 Београд  
+381 11 3636365; +381 11 3636364  
kontinuiranaedukacija@med.bg.ac.rs

Програм је акредитован од стране  
ЗСРС са 7 поена за полазнике



Мождани удар  
Изазови



## Први дан 23. новембар 2018

### Новине у можданом удару

Председавајући: В. С. Костић, Н. Човичковић Штернић, Љ. Беслаћ Бумбаширевић

08.30-09.00	Регистрација
09.00-09.15	Отварање симпозијума – В.С. Костић, Д. Јовановић, Београд, Србија
09.15-09.20	Музички програм
09.20-09.50	Цереброваскуларне болести и неуродегенерација - В.С. Костић, Београд, Србија
09.50-10.20	Новине у можданом удару у Србији – Љ. Беслаћ Бумбаширевић, Београд, Србија
10.20-10.50	Оптерећење можданим ударом у Србији – Т. Пекмезовић, Београд, Србија
10.50-11.15	<b>Пауза за кафу</b>

### Комбинована анти тромботична терапија у секундарној превенцији можданог удара

Председавајући: D. Leys, D. Werring, A. М. Павловић

11.15-11.45	Двојна антиагрегациона терапија код пацијената са транзиторним исхемијским атаком или благим можданим ударом – D. Leys, Лил, Француска
11.45-12.15	Ризик и корист од комбиноване анти тромботичне терапије код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга – D. Werring, Лондон, Велика Британија
12.15-12.45	Комбинована анти тромботична терапија код пацијената са можданим ударом мултипле етиологије – М. Жарков, Нови Сад, Србија
12.45-13.15	Комбинована антиагрегациона терапија код пацијената са интракранијалном стенозом – А.М. Павловић, Београд, Србија
13.15-13.45	Комбинована анти тромботична терапија код можданог удара у задњем сливу – М. Мијајловић, Београд, Србија
13.45-14.00	Дискусија
14.00-14.45	<b>Ручак</b>

### ПРИМУС – Први исхемијски мождани удар код млађих одраслих особа у Србији - прелиминарни резултати

Председавајући: Т. Пекмезовић, Д. Јовановић, А. Павловић, О. Тамаш

14.45-15.00	Увод - О. Тамаш, Београд, Србија
15.00-15.10	Етиологија можданог удара – Н. Поповић, Нови Сад, Србија
15.10-15.20	Исход можданог удара – Н. Веселиновић, Београд, Србија

Preuzeto sa: <https://www.astratravel.rs/mozdani-udar-izazovi.php>

**15.30 – 16.30 Радионица – Комбинована антиромботична терапија у секундарној превенцији можданог удара (прикази случајева)**

Модератори: М. Жарков, М. Мијајловић, Београд, Србија

Презентери: Н. Веселиновић, Т. Швабић Међедовић, М. Стефановић Будимкић, Београд, Србија

**Други дан 24. новембар 2018**

**Етиологија, лечење и исход након спонтане интрацеребралне хеморагије**

Председавајући: Т. Tatlisumak, К. Klijn, Д. Јовановић

09.00-09.30	Спонтана интрацеребрална хеморагија код младих – Т. Tatlisumak, Гетеборг, Шведска
09.30-10.00	Изазови и контроверзе у лечењу спонтане интрацеребралне хеморагије – К. Klijn, Нијмеген, Холандија
10.00-10.30	Хируршко лечење интрацеребралне хеморагије – код кога и када? – В. Башчаревић, Београд, Србија
10.30-11.00	Предиктори исхода спонтане интрацеребралне хеморагије - Ј. Зидверц Трајковић, Београд, Србија
11.00-11.15	<b>Пауза за кафу</b>
11.15-11.45	Антиромботична терапија и интрацеребрална хеморагија – Д. Јовановић, Београд, Србија
11.45-12.15	Симптоматска интрацеребрална хеморагија код пацијената са исхемијским можданим ударом лечених механичком тромбектомијом – П. Станарчевић, Београд, Србија
12.15-12.45	Терапија статинима и интрацеребрална хеморагија – Ж. Живановић, Нови Сад, Србија
12.45-13.15	Системске компликације код пацијената са интрацеребралном хеморагијом – како их лечити - И. Берисавац, Београд, Србија
13.15-13.30	Дискусија
13.30-14.30	<b>Ручак</b>

**14.30–15.30 Радионица – Пројекти: ESO EAST и Angels**

F. Pezzella, Рим, Италија; А. Арсовска, Скопје, Македонија

**15.30–16.30 Радионица – Интрацеребрална хеморагија (прикази случајева)**

Модератори: Ј. Зидверц Трајковић, Ж. Живановић, Београд, Србија

Презентери: П. Станарчевић, В. Пађен, Београд, Србија

16.30-17.00 **Изазни тест и подела сертификата**

# 2019.

● OKTOBAR

● **ŠKOLA GLAVOBOLJA  
PALIĆ**

● NOVEMBAR

● **NACIONALNI  
KONGRES NEUROLOGA  
KRAGUJEVAC**

ČEKAMO VAS I SLEDEĆE GODINE!

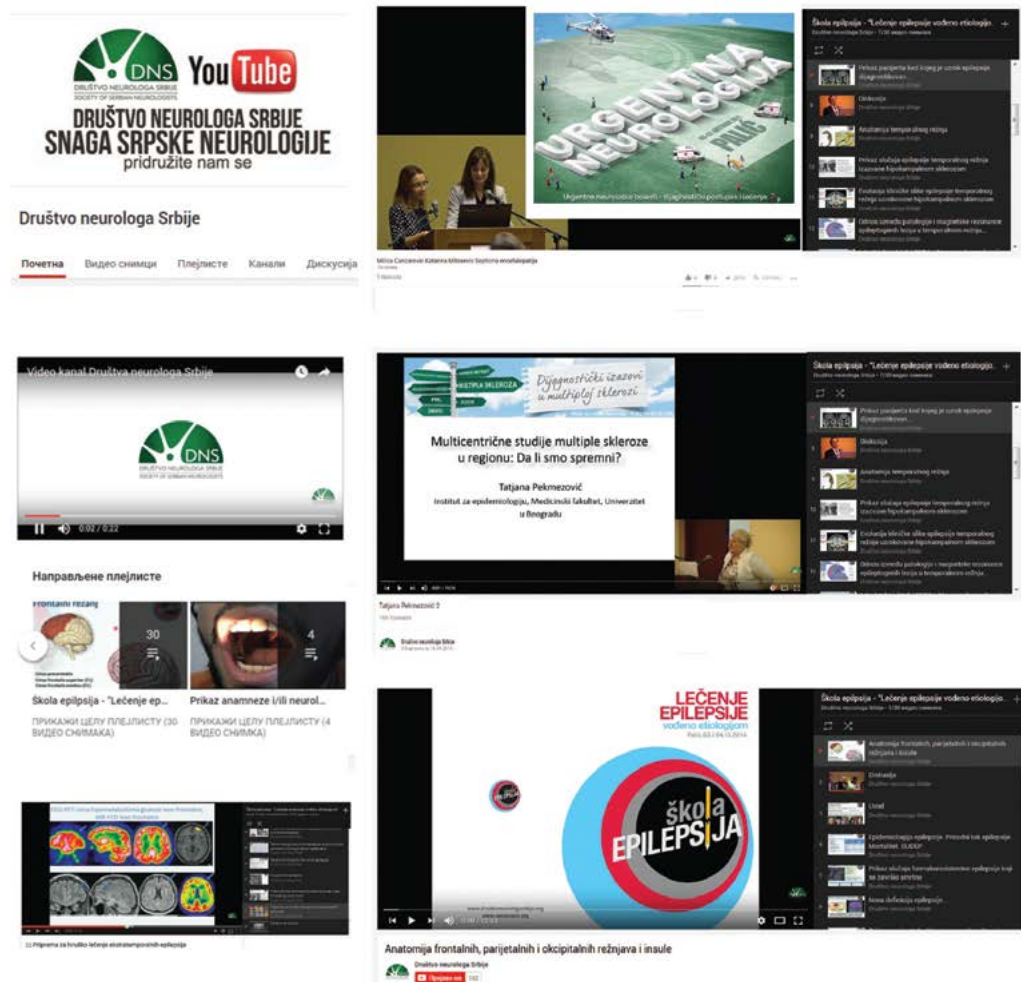


**DNS**  
DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

**YouTube**

# DNS KANAL

Pratite predavanja Škole za neuromišićne bolesti  
na DNS YouTube kanalu!



**DNS YouTube**  
DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE  
SNAGA SRPSKE NEUROLOGIJE  
pridružite nam se

Društvo neurologa Srbije

Početa | Video snimci | Plejliste | Kanali | Diskusija

Video kanal Društva neurologa Srbije

Naправљене plejliste

- Škola epilepsija - "Lečenje ep..."
- Prikaz anatomske i/ili neur...
- PRIKAŽI CELU PLEJLISTU (30 VIDEO SNIMAKA)
- PRIKAŽI CELU PLEJLISTU (4 VIDEO SNIMAKA)

LEČENJE EPILEPSIJE  
vedeno etički

Škola epilepsija - "Lečenje epilepsije vedeno etički"

Anatomija frontalnih, parijetalnih i okcipitalnih režnja i insule

Više informacija možete pročitati na:  
[www.drustvoneurologasrbije.org](http://www.drustvoneurologasrbije.org)  
[www.neuroKME.org](http://www.neuroKME.org)

 **Pronađi nas na Facebook-u**

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

