



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2019.
25-26. broj

Izveštaj sa VII Škole mladih
neurologa na Paliću – Škola
demencija

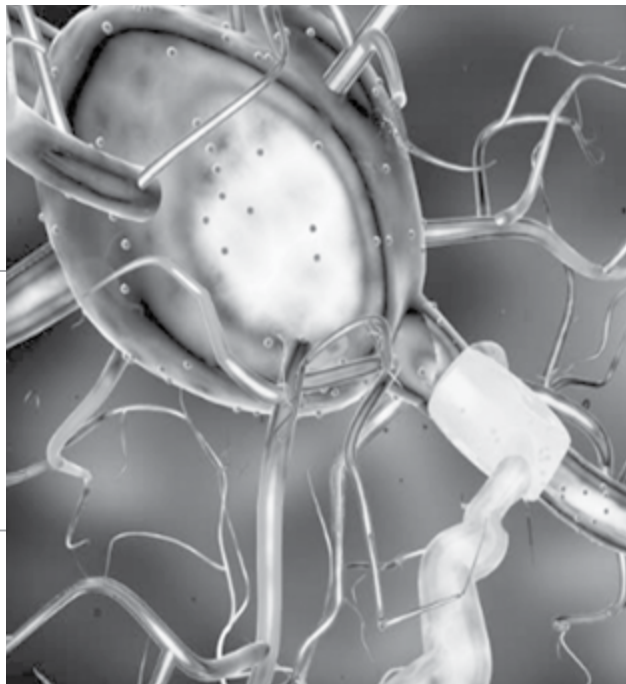
Novine u farmakoterapiji
migrene

Psihijatrijski komorbiditet kod
pacijenata sa epilepsijom

Halucinacije u Parkinsonovoj
bolesti – Tipičan scenario i
racionalan terapijski pristup

Palijativna nega mišićnih
distrofija

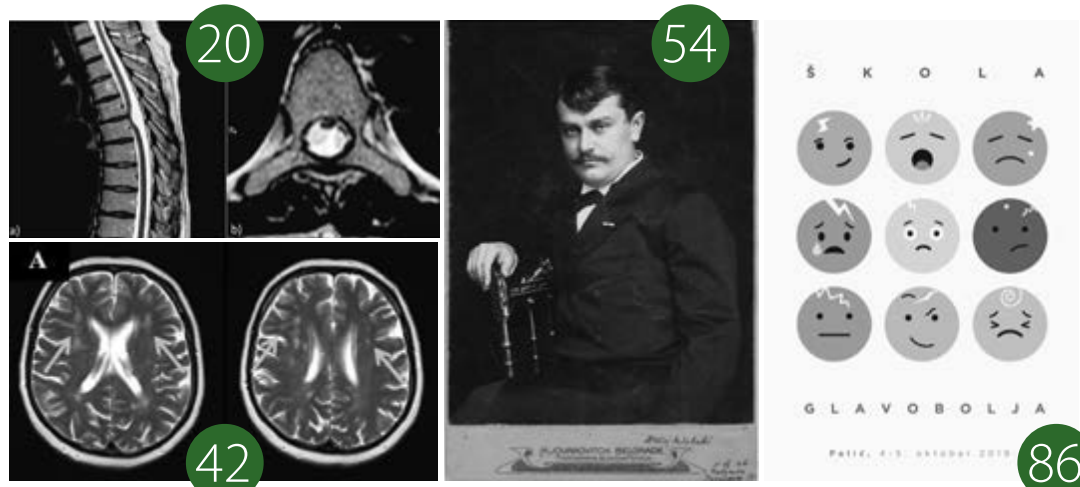
Septična encefalopatija



SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 **Revijalni rad**
NOVINE U FARMAKOTERAPIJI MIGRENE
- 12 **Granična oblast**
PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITET KOD PACIJENATA SA EPILEPSIJOM
- 16 **Da li ste znali?**
- 18 **Oglas**
ULOGA BENFOTIAMINA U LEČENJU BOLESTI PERIFERNOG NERVOG SISTEMA
- 19 **Prikaz slučaja**
ADHEZIONI SINDROM PREDNJEG TORAKALNOG SEGMENTA KIČMENE MOŽDINE – PRVI SLUČAJ U SRBIJI
- 22 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA VII ŠKOLE MLADIH NEUROLOGA NA PALIČU – ŠKOLA DEMENCIJA
- 23 **Doktorska disertacija**
UČESTALOST I SPECIFIČNOST ISPOLJAVANJA PARKINSONOVE BOLESTI KOD HOMOZIGOTNIH I HETEROZIGOTNIH NOSIOCA MUTACIJE GENA ZA GLUKOCEREBROZIDAZU
- 34 **Klinički asistent ukazuje**
HALUCINACIJE U PARKINSONOVOJ BOLESTI – TIPIČAN SCENARIO I RACIONALAN TERAPIJSKI PRISTUP
- 36 **Neurologija i filozofija**
OZNAČITELJSKA MOĆ NORMALNOSTI – OGLED IZ MEDICINSKE FILOZOFIJE ŽORŽA KANGILEMA „NORMALNO I PATOLOŠKO“ (MEDITERRAN PUBLISHING, NOVI SAD)
- 38 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA STRUČNOG SKUPA MOŽDANI UDAR – IZAZOVI VII
- 40 **Revijalni rad**
ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM ZA NEUROLOGA
- 48 **Neurološke manifestacije sistemskih bolesti**
SEPTIČNA ENCEFALOPATIJA
- 54 **Istorija medicine**
DR VOJISLAV M. SUBOTIĆ, PRVI ŠKOLOVANI SRPSKI NEUROPSIHIJATAR, UTEMELJITELJ SUDSKE PSIHIJATRIJE U SRBIJI, DRUŠTVENI RADNIK I DOBROTVOR
- 62 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA STRUČNOG SKUPA ADRIATIC NEUROLOGY FORUM 2019
- 64 **Kako se leči?**
PALIJATIVNA NEGA MIŠIĆNIH DISTROFIJA
- 74 **Gost iz inostranstva**
MULTIPLE SYSTEM ATROPHY
- 82 **Repetitorijum**
BOTANIČARI U ULOZI BAŠTOVANA - OSVRT NA NOVU KLASIFIKACIJU EPILEPSIJA I EPILEPTIČNIH NAPADA MEĐUNARODNE LIGE ZA BORBUN PROTIV EPILEPSIJE IZ 2017. GODINE
- 86 **Najava**
ŠKOLA GLAVOBOLJA
- 92 **Najava**
XII/XVIII KONGRES NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM



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	Maša Kovačević Tamara Švabić Ana Kosać Stojan Perić Ana Podgorac	Milutin Petrović Srđan Ljubisavljević Maja Stefanović Budimkić Viktor Pasovski
Recenzenti	Vladimir S. Kostić Ranko Raičević Dragoslav Sokić	
Recenzenti broja	Marina Svetel Jelena Drulović Jasna Zidverc Trajković	Igor Petrović Vidosava Stojanović Rakočević Dejana Jovanović
Lektor za srpski i engleski jezik	Aleksandra Mešter Trajković	
Grafički dizajn	Aniko Olah Lošonc	
Tehnička podrška	„Čikoš“ štamparija, Subotica	
	Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka. Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena. Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese mediji@društveneurologasrbije.org , naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.	
Adresa Redakcije	Društvo neurologa Srbije Crnotravska 17 Poštanski pregradak 12 11129 Beograd 102, Srbija www.društveneurologasrbije.org	

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

REVIJALNI RAD

Novine u farmakoterapiji migrene

Autor: Srđan LjubisavljevićKlinika za neurologiju Kliničkog centra u Nišu
Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet
Univerziteta u Nišu**Migrena**

Rasprostranjenost migrene se procenjuje na 10–15% u opštoj populaciji. Migrena se javlja još od dečijeg uzrasta, učestalost migrene se povećava tokom mladog odraslog doba i svoj maksimum dostiže između 25. i 45. godine života. Migrena se javlja 2 do 3 puta češće kod žena. Tokom kasnijeg životnog doba učestalost opada kod osoba oba pola. Migrena se nalazi na samom vrhu vodećih uzroka onesposobljenosti. Neadakvatno lečenje migrene značajno doprinosi ovom opterećenju [1,2].

Procena je da polovina obolelih ne odlazi na lekarski pregled. Značajan procenat u preostaloj polovini koristi i samolečenje, što najčešće menja klinički tok migrene i transformiše je u glavobolju koja se teško terapijski zbrinjava [1,3,4]. S druge strane, čak 30–40% pacijenata koji koriste propisanu terapiju ima opravdanu potrebu za povećanjem doze ili uvođenjem novog leka. Konačno, čak četiri od pet pacijenata sa migrenom uvek je spremno da proba novu, efikasniju terapiju [5–7].

Tradicionalna terapija

Lečenje migrene je uslovljeno kliničkim tokom migrene, težinom i trajanjem pojedinačnih ataka, njihovom učestalošću i onesposobljenošću koju uzrokuju.

U svrhu akutnog lečenja primenjuju se analgetici (paracetamol, NSAID i acetilsalicilna kiselina) u kombinaciji sa antiemeticima ili triptanima. Triptani predstavljaju visokospecifične agoniste 5-HT_{1B/D} receptora. Postoje ograničenja za primenu triptanske terapije, poput kardiovaskularnih bolesti, postojanja arteriovenskih malformata, hemiplegične i bazilarne migrene i dr.

Akutnu terapiju treba primeniti na samom početku bola. Preporučuje se primena benzodiazepina i psihomotorna relaksacija obolelog. Profilaktička terapija se primenjuje kod epizodične ili hronične migrene. U tu svrhu se upotrebljavaju β adrenergički blokatori za koje je pokazano da su efikasni tek kod polovine pacijenata. Najefikasniji iz ove grupe lekova su neselektivni β adrenergički blokatori – propranolol ili selektivni β₁ adrenergički blokator – metoprolol, dok su manje efikasni atenolol, bisoprolol, nadolol i timolol. Ova terapija je kontraindikovana u slučaju postojanja astme, opstruktivne bolesti pluća, kongestivne srčane slabosti, AV blokova, šećerne bolesti ili Rejnoov syndrome (*Raynaud's syndrome*). Iz grupe antikonvulzivne terapije, efikasna preventivna terapija su topiramet, Na-valproat, lamotrigin. Drugi lekovi iz ove grupe, poput gabapentina, pregabalina, karbamazepina i levetiracetama testirani su na malim serijama obolelih, pa su rezultati njihove profilaktičke snage inkonkluzivni. Triciklični antidepressiv, amitriptilin je efikasna preventivna terapija u širokom rasponu doza koje treba individualno prilagođavati, uzimajući pre svega u obzir postojanje komorbiditeta. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i/ili noradrenalina imaju različitu efikasnost u prevenciji migrene. Blokatori Ca⁺⁺ kanala poput flunarizina, koji ostvaruje i antidopaminergički efekat, ili verapamila i cinarizina predstavljaju efikasnu preventivnu terapiju, dok je za nimodipin, diltiazem i druge neselektivne Ca⁺⁺ antagoniste pokazano da nisu efikasna profilaktička terapija. Postoje brojni rezultati koji ukazuju na profilaktički značaj metisergrida, kandesartana, lizinopriila, raznih vitamina, biljnih preparata i minerala. Najviše je dokaza za riboflavin, koenzim Q i magnezijum dicitrat. Primena onabutulinum toksina A je definisana profilaktička terapija za hroničnu migrenu. Nefarmakološke mere poput kognitivno-bihevioralne terapije, neinvazivne neurostimulacije, transkranijalne magnetne stimulacije, aerobnog vežbanja i drugo mogu biti značajna komplementarna terapija kod obolelih od migrene. Primenu odgovarajućeg preventivnog leka treba započeti u minimalnoj dozi, sa postepenim povećanjem do optimalne,

individualne prilagođene doze (uzimajući u obzir komorbiditete i neželjene efekte terapije). Terapiju bi u kontinuitetu trebalo koristiti više meseci, uz redovnu kontrolu terapijske adhezije i uz obavezno vođenje dnevnika tegoba. Većina profilaktičke terapije svoj efekat ostvaruje tek nakon par meseci od postizanja optimalne terapijske doze. Smanjenje učestalosti napada, smanjenje intenziteta i trajanja bola, efikasnost akutne terapije i drugo neki su od parametara koji ukazuju na dobru terapijsku efikasnost. Ipak, uprkos preduzetim terapijskim merama, jedan procenat pacijenata ne beleži poboljšanje migrene [1,5–7].

Novine u terapiji

Savremena terapija migrene podrazumeva primenu ditana (agonisti 5-HT_{1F} receptora), gepanta (antagonisti receptora za CGRP) i anti CGRP monoklonskih antitela [1].

Ditani

Triptani su agonisti 5-HT_{1B/D} receptora sa manjim afinitetom za vezivanje za 5-HT_{1F} receptore. Vazokonstriktorni efekat triptana posredstvom 5-HT_{1B} receptora smatrao se precenjenim u terapijskoj efikasnosti ovih lekova, što je fokus istraživanja pomerilo na ispitivanje 5-HT_{1D/1F} receptora, za koje je pokazano da nemaju vazokonstriktorni efekat [5–7]. Pronađeno je da su receptori 5-HT_{1D} kolokalizovani sa CGRP na trigeminalnom ganglionu, ali je farmakološko ispitivanje efikasnosti agonista ovih receptora obustavljeno u II fazi kliničkih ispitivanja [4]. Dalja farmakološka istraživanja terapijske efikasnosti posredovane 5-HT receptorima bila su preusmerena na istraživanje 5-HT_{1F}. Visoka ekspresija ovog podtipa 5-HT receptora je pokazana u trigeminalnom ganglionu, kaudalnom jedru trigeminalnog nerva i krvnim sudovima endokranijuma. Pokazano je da ovaj receptor ne posreduje u vazokonstrukciji [5–7]. Pojedini triptani (sumatriptan i naratriptan) pokazuju značajan afinitet za ovaj podtip receptora. Agonisti 5-HT_{1F} prepoznati su kao klasa nove antimigrenske terapije poznatiji kao ditani. Ditani su značajni u supresiji neurogene inflamacije i modulaciji aktivnosti trigeminovaskularnog sistema [1].

U kliničkim istraživanjima su ispitivani lasmiditan i LY334370. Uprkos pokazanoj efikasnosti, od daljeg istraživanja LY334370 se odustalo usled njegove značajne hepatotoksičnosti [8–9]. Lasmiditan je agonist 5-HT_{1F} receptora sa vremenom dostizanja maksimalne koncentracije od 1,5h do 2,5h, dostupan je u dozama od 50 mg i 200 mg [10]. Lasmiditan je ispitivan u tri kliničke studije, SAMURAI, SPARTAN i GLADIATOR [11–13]. U studiji SAMURAI je testirana efikasnost lasmiditana u dozi od 100 mg i 200 mg kod 2231 pacijenta sa migrenom u odnosu na placebo. Ti pacijenti bili su bez koronarne bolesti, klinički manifestne aritmije i nekotrolisane arterijske hipertenzije [14]. Lasmiditan je pokazao dozno zavisnu efikasnost u pogledu obezbojavanja unutar 2h, koja je bila statistički značajno veća u odnosu na placebo grupu (28,2% i 32,2% naspram 15,3%) [15]. U pogledu supresije ostalih simptoma migrene (ne samo bola) unutar 2h od pojave ataka efikasnost lasmiditana bila je oko 40% (bez dozno zavisnih razlika), dok je u placebo grupi taj procenat bio nešto manji od 30%. Najčešći neželjeni efekti lasmiditana su bili vrtoglavica (15%) i parestezije (8%), bez značajnog efekta doze leka na ove tegobe. U SPARTAN studiji procenjena je terapijska efikasnost lasmiditana (u dozi 50 mg, 100 mg i 200 mg) u odnosu na placebo grupu, ali su bili uključivani i pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima. Procenat efikasnosti mereno kroz uspešno obezbojavanje unutar 2h bio je dozno zavisno i kretao se od 28% do 38% za pacijente koji su koristili lasmiditan, što je bilo statistički značajno bolje u poređenju sa placebo grupom. U odnosu na supresiju ostalih simptoma migrene, značajan procenat pacijenata koji su koristili lasmiditan (48%) bio je bez ovih tegoba unutar 2h (dozno zavisni efekat), dok je ovaj efekat u placebo grupi zabeležen kod svakog trećeg pacijenta. Neželjena dejstva terapije bila su pojava vrtoglavice, parestezije, pospanost, umor, mučnina i letargija [16]. U studiju GLADIATOR uključeni su pacijenti iz SAMURAI i SPARTAN studije [17] sa ciljem procene neželjenih efekata lasmiditana koji je aplikovan u dozi od 100 mg i 200 mg po ataku migrene, do osam puta mesečno. Neželjena dejstva su zabeležena kod



petine pacijenata (bez efekta doze leka). Najčešći neželjeni efekti su bili vrtoglavica i parestezije. U zaključku, može se reći da lasmiditan predstavlja akutnu terapiju izbora za migrenu, sa terapijskom efikasnošću (obezboljavanje unutar 2h) do 38%. Terapijski pomak za lasmiditan (200mg) u odnosu na placebo (efikasnost lasmiditana umanjena za efikasnost u placebo grupi) iznosi oko 17%, što je približno terapijskom pomaku za sumatriptan (50 mg–100 mg, 16–21%) [18]. Svaki peti pacijent ima neželjena dejstva lasmiditana (u dozi 100 mg–200 mg), najčešće u vidu vrtoglavice i parestezija. Činjenica je da je lasmiditan efikasna i bezbedna terapija za migrenu kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom (kontraindikacija za triptane). Očekuje se da lasmiditan bude odobren kao lek drugog izbora za terapiju migrene kod pacijenata bez terapijske efikasnosti nakon primene triptana i lek prvog izbora za migrenu kod pacijenata sa kardiovaskularnim rizikom. Odobrenje lasmiditana od strane Agencije za hranu i lekove SAD se očekuje tokom 2019. godine.

Tabela 1 – Pregled ditana u kliničkom istraživanju (po azbučnom redu)*

Supstanca	Status
Alniditan	Obustavljeno ispitivanje
Lasmiditan	Faza III kliničkih ispitivanja
LY334370	Obustavljeno ispitivanje

* Preuzeto iz: Do et al. 2019 [1].

Gepanti

Gepanti su mali molekuli koji deluju antagonistički na CGRP receptore. Pre 15 godina je prvi put pokazano da olcegepant ima kliničku efikasnost kod ljudi premda nije nikad komercijalizovana njegova upotreba [19]. U međuvremenu je nekoliko molekula iz ove grupe ispitivano. Telcagepant je pokazao kliničku efikasnost, ali je njegova klinička upotreba ostala u senci visoke hepatotoksičnosti [20]. Trenutno su dva gepanta u procesu kliničkog ispitivanja (III faza) za akutnu terapiju migrene, rimegepant i ubrogepant.

Rimegepant je antagonist CGRP koji se ordinira oralnim putem u dozi od 75 mg, vreme postizanja maksimalne koncentracije u krvi iznosi oko

2h. Rezultati kliničkih istraživanja rimegepanta su još uvek preliminarni. Rimegepant u dozi od 75 mg u dva istraživanja (543 i 537 pacijenata) dovodio je do obezboljavanja unutar 2h kod 19%, dok je taj procenat u placebo grupi iznosio od 12–14% [21]. Interesantno je da je procenat obezboljenih pacijenata povećan na čak 66% unutar 8h u poređenju sa placebo grupom (47%) [22]. Supresija ostalih tegoba migrene zabeležena je kod 36–37% pacijenata koji su koristili rimegepant u poređenu sa 25–27% onih koji su bili u placebo grupi. Najčešća neželjena dejstva su bila mučnina (1,4% naspram 1,1% u placebo grupi) i infekcija urinarnih puteva (1% naspram 0,7% u placebo grupi). Rimegepant nema hepatotoksično dejstvo.

Ubrogepant je antagonist CGRP receptora koji se ordinira oralnim putem u dozi 25 mg – 100 mg i ima vreme postizanja maksimalne koncentracije oko 1,5h [23]. Rezultati kliničkih istraživanja ubrogepanta (ACHIEVE I i ACHIEVE II) su preliminarni [24,25]. U kliničkom istraživanju ACHIEVE I uključeno je 1327 pacijenata koji su uzimali ubrogepant u dozi od 50 mg ili 100 mg, a trećina randomizovanih pacijenata činilo je placebo grupu. Procenat pacijenata kod kojih je postignuto obezboljavanje unutar 2h je bio 19–21% (za doze 50 mg i 100 mg) nasuprot oko 12% u placebo grupi. Unutar 2h kod oko 38% zabeležena je supresija ostalih simptoma migrene, dok je taj procenat u placebo grupi bio oko 27%. Ubrogepant nije pokazao hepatotoksičnost, dok su najčešća neželjena dejstva (kod manje od 5% pacijenata) bila mučnina, pospanost i suvoća usta. S druge strane, u kliničku studiju ACHIEVE II bilo je uključeno 1686 pacijenata, od kojih je trećina dobijala ubrogepant u dozi od 25 mg, trećina pacijenata je dobijala ubrogepant u dozi od 50 mg, a trećina je činila placebo grupu. Kod 20–22% pacijenata (doza ubrogepanta 25 mg i 50 mg) zabeleženo je obezboljavanje unutar 2h, dok je ovaj procenat u placebo grupi iznosio oko 14%. Kod 34–39% (u poređenju sa 27% u placebo grupi) ubrogepant je dovodio i do supresije ostalih simptoma migrene (za dozu od 25 mg ubrogepanta nije pokazana statistička značajnost). Nije pokazana hepatotoksičnost ubrogepanta, dok su najčešća

Tabela 2 – Pregled gepanta u kliničkom istraživanju (po azbučnom redu)*

Supstanca	Status
Atogepant (AGN-241689, MK-8031) BI 44370	Faza III kliničkih ispitivanja (profilaktička terapija) Obustavljeno ispitivanje
MK-3207	Obustavljeno ispitivanje
Olcegepant (BIBN4096BS)	Obustavljeno ispitivanje
Rimegepant (BMS-927711, BHV3000)	Faza III kliničkih ispitivanja (akutna terapija) Faza II kliničkih ispitivanja (profilaktička terapija)
Telcagepant (MK-0974)	Obustavljeno ispitivanje
Ubrogepant (MK-1602)	Faza III kliničkih ispitivanja (akutna terapija)

* Preuzeto iz: Do et al. 2019 [1].

neželjena dejstva bila mučnina i vrtoglavica (kod manje od 2,5% pacijenata).

Rimegepant i atogepant su u fazi III kliničkog ispitivanja kao preventivna terapija migrene. Preliminarna saopštenja postoje za atogepant [26]. U istraživanju su uključena 834 pacijenta (placebo kontrolisana studija), kod kojih je testirana preventivna efikasnost atogepanta u dozi od 10 mg dnevno do 120 mg dnevno. Pokazano je značajno smanjenje broja dana sa migrenom u toku meseca. Nije saopšten bezbednosni profil u odnosu na hepatotoksične i kardiovaskularne neželjene efekte.

Na osnovu ovih rezultata moglo bi se reći da su gepanti efikasni u akutnoj terapiji migrene. Kod petine pacijenata sa rimegepantom i ubrogepantom se postiže obezboljavanje unutar 2h. Terapijski pomak za gepante (efikasnost gepanta umanjena za efikasnost koja je zabeležena u placebo grupi) iznosi za rimegepant 5–7,6%, dok je za ubrogepant 6,4–9,4%, što je manje u poređenju sa sumatriptanom (16–21%) i lasmiditanom (7,3–17,5%) [23]. Razloge za manji terapijski pomak (čak i u odnosu na pojedine gepante poput telcagepanta) treba tražiti i u neoptimizovanom farmakokinetičkom profilu gepanta, uzimajući u obzir prilično heterogen opseg nivoa apsorpcije ovih supstanci [27]. Rimegepant i ubrogepant nemaju hepatotoksičnost. S obzirom da ne dovode do vazokonstrikcije [1] poput ditana, gepanti mogu biti korišćeni kao prva linija za akutnu terapiju migrene kod pacijenata sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti ili kao sekundarna terapija kod pacijenata sa neefikasnom i nepotpunom efikasnom triptanskom terapijom. Odobrenje

prvog gepanta za kliničku upotrebu od strane Agencije za hranu i lekove SAD se očekuje tokom 2019/20. godine.

Anti CGRP monoklonska antitela

Do danas su ispitivana 4 monoklonska antitela na CGRP u terapiji migrene, od čega su tri odobrena kao preventivna terapija [1,28–30].

Erenumab je humanizovano monoklonsko antitelo (klase IgG) na CGRP receptor, koje se aplikuje subkutano, mesečno, u dozi od 70 mg ili 140 mg. Vreme dostizanja maksimalne koncentracije u organizmu iznosi 5,5 dana, a poluživot eliminacije iznosi od 21 do 23 dana [31,32]. Već unutar nedelju dana od primene erenumab beleži terapijsku efikasnost u odnosu na placebo grupu. Erenumab je odobren kao preventivna terapija za migrenu. Erenumab je ispitivan u studiji ARISE i STRIVE. U ARISE studiji 577 pacijenata je bilo randomizovano u grupu koja je primala jednom mesečno 70 mg erenumaba i placebo grupu [33]. Procenat pacijenata koji je imao smanjenje broja dana sa migrenom i to za više od 50% u odnosu na početni broj dana sa migrenom bio je oko 40%, dok je taj broj u placebo grupi bio oko 30%. Učestalost neželjenih efekata bio je gotovo isti u obe grupe. U STRIVE studiji 955 pacijenata primalo je mesečno erenumab u dozi od 70 mg ili 140 mg, dok je treća grupa bila placebo [34]. U ovoj grupi procenat pacijenata koji je imao smanjenje broja dana sa glavoboljom za više od 50% u odnosu na početno stanje je iznosio 43,3% kod pacijenata koji su bili na dozi od 70 mg, 50% kod pacijenata koji su bili na dozi od 140 mg i 26,6% u placebo grupi. Nije bilo značajne razlike u učestalosti neže-

ljenih efekata poređenjem sve tri grupe. Kod pacijenata koji su bili na dozi erenumaba od 70 mg, kod 8% su nađena anti erenumab antitela, dok je taj procenat kod onih koji su bili na dozi od 140 mg bio manji, 3,2%. Studija nalazi da je mali procenat ispitanih pacijenata, svega 5,6%, bio dostupan za ovu vrstu analize.

Eptinezumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se vezuje za obe forme CGRP, α i β [35]. Eptinezumab se aplikuje intravenski na 12 nedelja. Poluvreme eliminacije iznosi 31 dan. Postoje tri studije koje su ispitivale terapijsku efikasnost eptinezumaba, PROMISE I, PROMISE II i PREVAIL [35–37]. Sve studije su u III fazi kliničkog ispitivanja. U studiji PROMISE I 888 pacijenata bilo je randomizovano u grupu koja je primala eptinezumab na 12 nedelja u dozi od 30 mg, 100 mg i 300 mg i placebo grupu [38,39]. Za period od prvih 12 nedelja smanjenje broja dana sa migrenom za više od 50% zabeleženo je kod 50% pacijenata koji su bili na dozi eptinezumaba od 100 mg, kod 56,3% pacijenata koji su bili na dozi od 300 mg i kod 37,4% u placebo grupi. U periodu od šestog do dvanaestog meseca čak 70% pacijenata je imalo smanjenje broja dana sa migrenom za više od 50% u poređenju sa ipak visokim procentom od 58,7% u placebo grupi [39]. Nije uočen efekat doze leka u periodu od šestog do dvanaestog meseca. Najčešća neželjena dejstva eptinezumaba su bili infekcija gornjih delova respiratornog trakta (10,5%), nazofaringitis (6,8%) i sinusitits (3,6%). U PROMISE II studiji 1072 pacijenta su randomizovana u grupu koja je primala 100 mg i 300 mg eptinezumaba i placebo grupu [40]. Procenat smanjenja broja dana sa migrenom za više od 50% u periodu do dvanaeste nedelje je bio 58% u grupi koja je dobijala 100 mg i 61% u grupi koja je dobijala 300 mg eptinezumaba, dok je u placebo grupi taj procenat bio 39%. Učestalost pojave neželjenih efekata nije bila veća u poređenju sa placebo grupom. Fremanezumab je humanizovano monoklonsko antitelo klase IgG koje se vezuje za obe forme CGRP [41]. Nedavno je odobrena upotreba fremanezumaba za prevenciju migrene [29]. Fremanezumab se aplikuje subkutano u dozi od 225 mg mesečno ili u dozi od 675 mg

tromesečno. Maksimalnu koncentraciju u organizmu postiže za 5 do 7 dana, poluživot eliminacije iznosi 31 dan. Postizanje maksimalne koncentracije unutar nedelju dana čini da fremanezumab postiže terapijske efekte rano, već unutar prve nedelje od uvođenja u terapiju [42]. Rezultati kliničkih istraživanja su publikovani, 1130 pacijenata sa hroničnom migrenom bilo je randomizovano u grupu koja je primala mesečnu dozu fremanezumaba od 225 mg, grupu koja je primala tromesečnu dozu od 675 mg i placebo grupu [43]. Procenat pacijenata koji su imali smanjenje broja dana sa migrenom za više od 50% bio je 41% i 38% u obe tretirane grupe (mesečno i tromesečno) i svega 18% u placebo grupi. Najčešće neželjeno dejstvo je bio bol na mestu injektovanja leka. Svega 0,5% pacijenata koji su bili u tromesečnom režimu aplikovanja leka je imalo antifremanezumab antitela. Slični rezultati su nađeni i u kliničkom istraživanju sa 875 pacijenata sa epizodičnom migrenom koji su dobijali mesečno 225 mg fremanezumaba ili 675 mg fremanezumaba u tromesečnom režimu [44]. Procenat pacijenata sa smanjenjem broja dana sa migrenom za više od 50% bio je 47,7% odnosno 44,4% u obe grupe (na mesečnom i tromesečnom režimu) i 27,9% u placebo grupi. Ukupno 1,4% pacijenata na mesečnom režimu aplikovanja leka je imalo antifremanezumab antitela. Najčešće neželjeno dejstvo je bila pojava bola na mestu aplikovanja leka. *Post hoc* analiza je potvrdila da je fremanezumab bezbedna i efikasna dodatna terapija za prevenciju migrene kod pacijenata koji su već na stabilnim, optimalnim dozama konvencionalne preventivne terapije [45]. Galcanezumab je humanizovano antitelo klase IgG koje vezuje obe forme CGRP. Galcanezumab je nedavno odobren za prevenciju migrene [30]. Lek se aplikuje mesečno u vidu subkutane injekcije. Maksimalnu koncentraciju postiže između sedmog i trinaestog dana, dok je poluvreme eliminacije 28 dana. Rezultati kliničkih studija EVOLVE 1 i EVOLVE 2 su publikovani. U EVOLVE 1 studiji 1971 pacijent je bio randomizovan u grupu koja je primala 120 mg ili 240 mg galcanezumaba ili u placebo grupu [46]. Kod 60,9% pacijenata na dozi leka od 240 mg i kod 62,3%

Tabela 3 – Pregled anti CGRP antitela u kliničkom istraživanju (po azbučnom redu)*

Supstanca	Mesto delovanja	Način aplikovanja	Interval aplikovanja	Status
Erenumab (AMG-334)	Receptor	Subkutana injekcija	4 nedelje	Odobrenje FDA [‡] ; Faza III kliničkih istraživanja
Eptinezumab (ALD403)	Ligand	Intravenska infuzija	12 nedelja	Faza III kliničkih istraživanja
Fremanezumab (TEV-48125)	Ligand	Subkutana injekcija	4 ili 12 nedelja	Odobrenje FDA; Faza III kliničkih istraživanja
Galcanezumab (LY2951742)	Ligand	Subkutana injekcija	4 nedelje	Odobrenje FDA; Faza III kliničkih istraživanja

[‡] Food and drug administration (FDA) – Agencija za hranu i lekove SAD

* Preuzeto iz: Do et al. 2019 [1].

pacijenata na dozi leka od 120 mg zabeleženo je smanjenje učestalosti migrene za više od 50% u odnosu na početno stanje, dok je taj procenat u placebo grupi bio 38,6%. Najčešće neželjeno dejstvo je bila pojava bola na mestu aplikovanja leka. Kod 5,2% pacijenata koji su bili na dozi od 240 mg i kod 3,5% pacijenata koji su bili na dozi od 120 mg nađeno je prisustvo antitela na galcanezumab. U EVOLVE 2 studiji 915 pacijenata je bilo randomizovano u grupu koja je primala 120 mg ili 240 mg galcanezumaba i placebo grupu [47]. U ovoj studiji je procenat pacijenata sa smanjenjem učestalosti migrene za više od 50% u odnosu na početno stanje bio 59% i 57% (na dozi od 240 mg i 120mg) i 36% u placebo grupi. Bol na mestu aplikovanja leka je bio najčešće neželjeno dejstvo, češće u poređenju sa placebo grupom. Ozbiljnijih neželjenih efekata nije bilo. Kod 5,1% pacijenata na dozi leka od 240 mg i kod 8,6% pacijenata na dozi leka od 120 mg uočena su antigalcanezumab antitela. Može se reći da je uvođenje anti CGRP antitela u terapiju migrene veliki terapijski pomak, uzimajući u obzir značajnu efikasnost, bezbednost i povoljan profil neželjenih efekata ove terapije. Procenat pacijenata sa migrenom koji su imali smanjenje učestalosti migrene za više od 50% nezavisno od tipa terapije kreće se od 47% do 62%. Ovo istovremeno ukazuje na razlike u efikasnosti između pojedinih antitela. Terapijski pomak iznosi 22–23,7%, što sugeruje da anti CGRP antitela imaju sličnu efikasnost nezavisno od mehanizma delovanja (receptor ili ligand) ili puta aplikovanja leka (subkutano ili intravenski). Terapijski pomak za erenumab se povećava

sa povećanjem doze leka. Procenat pacijenata koji su bili na terapiji anti CGRP antitelima, a koji su beležili značajnije smanjenje tromesečne učestalosti migrene (za više od 75%) u odnosu na početno stanje je bio značajno viši u poređenju sa placebo grupom. Ovo sugeruje da postoji subpopulacija pacijenata sa migrenom koja bi mogla imati posebne koristi u prevenciji migrene korišćenjem anti CGRP antitela. Procenat razvoja antitela na anti CGRP antitela je relativno mali [43–47], ali njihov značaj nije sagledan u kontekstu kliničke efikasnosti anti CGRP antitela.

Antitela na pituitarni adenilat ciklazni aktivni polipeptid

Pituitarni adenilat ciklazni aktivni polipeptid (eng. PACAP) pripada superfamiliji glukagon/sekretin peptida. Postoji u dve forme, PACAP38 i PACAP27. PACAP38 se nalazi u trigeminovaskularnom sistemu i u dubokim strukturama mozga. Svoj efekat ostvaruje posredstvom receptora: PACAP1, VPAC1 i VPAC2. Slično CGRP, aktivacija ovih receptora uzrokuje povećanje koncentracije cAMP. Vazoaktivni intestinalni peptid ima sličnu strukturu kao i PACAP38 i vezuje se za receptore VPAC1 i VPAC2. Za razliku od VIP, PACAP38 ima veći afinitet za vezivanje za PAC1. Tako infuzija PACAP može uzrokovati migrenski atak, za razliku od infuzije VIP [48]. Stoga su jedino PACAP38 i PAC1 prepoznati kao potencijalna target mesta za razvoj nove terapije za migrenu. Postoje dva antitela, ALD1910 (vezuje PACAP38) i AMG-301 (vezuje PAC1 receptor) [49,50]. ALD1910 je u fazi pretkliničkih



ispitivanja, dok se AMG-301 nalazi u II fazi kliničkih istraživanja. Rezultati ovih kliničkih istraživanja se očekuju u toku 2019. godine.

Kliničke smernice

Konsenzus evropskih eksperata daje korisne kliničke smernice [1,51]:

1. Kada treba razmotriti uvođenje nove terapije migrene?

Lasmiditan, rimegepant i ubrogepant treba razmatrati kao terapijsku opciju za tretman akutnih ataka migrene u slučajevima kada su triptani neefikasni ili kontraindikovani usled kardiovaskularnih neželjenih efekata. Kod pacijenata sa epizodičnom ili hroničnom migrenom kod kojih su najmanje dve prethodne terapijske opcije neefikasne (adekvatan izbor leka, optimalna doza, optimalno vreme korišćenja) ili koji ne mogu koristiti definisanu preventivnu terapiju (usled komorbiditeta, neželjenih efekata, loše adherencije) sugerise se primena erenumaba, fremanezumaba ili galcanezumaba.

2. Kako koristiti konvencionalnu preventivnu terapiju i monoklonska antitela?

Kod pacijenata sa hroničnom migrenom savetuje se uvođenje konvencionalne preventivne terapije pre uvođenja terapije monoklonskim antitelima. Konvencionalna terapija može se upotrebljavati paralelno sa terapijom monoklonskim antitelima. Kod prethodne upotrebe onabotulinum toksina A savetuje se obustava ove terapije pre uvođenja monoklonskih antitela.

3. Kada treba obustaviti terapiju monoklonskim antitelima?

Prekidanje terapije se savetuje kod pacijenata sa epizodičnom i hroničnom migrenom nakon 6–12 meseci primene.

4. Da li se prekomerna medikacija mora terapijski tretirati pre uvođenja monoklonskih antitela?

Upotreba monoklonskih antitela se savetuje nezavisno od prekomerne medikacije i njen terapijski tretman.

5. Kod kojih pacijenata ne treba koristiti anti CGRP antitela?

Kod trudnica, dojilja, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, kod upotrebe alkohola, narkotika, težih mentalnih oštećenja.

6. Da li treba pratiti nivo antitela na anti CGRP antitela?

Za procenu kliničke efikasnosti anti CGRP antitela nije potrebno rutinsko praćenje neutrališućih antitela.

Zaključci

Razvoj ditana, gepanta i monoklonskih antitela predstavlja revolucionarni pomak u terapiji migrene. Lasmiditan, rimegepant i ubrogepant predstavljaju značajnu terapiju za tretman akutnih ataka migrene u slučajevima kada su triptani neefikasni ili kontraindikovani usled kardiovaskularnih neželjenih efekata. S druge strane, monoklonska antitela na CGRP ili njegov receptor imaju značajnu preventivnu efikasnost, predstavljaju bezbednu preventivnu terapiju sa povoljnim profilom neželjenih efekata. Ova terapija zahteva prethodni konvencionalni tretman. Ipak, 40–50% pacijenata nema odgovarajući terapijski odgovor na primenu monoklonskih antitela, što otvara potrebu za ispitivanjem biomarkera/prediktora terapijske efikasnosti ili rezistentnosti.

Nema sumnje da je razvoj nove terapije migrene veliki iskorak u terapijskoj sferi, ne samo migrene već i medicine uopšteno.

Napomena

Sva istraživanja raspoloživa autoru ovog teksta u momentu njihove analize ispitivala su terapijsku efikasnost testiranih supstanci prema definisanim ishodima – smanjenje broja dana sa migrenom i postizanje kliničke supresije migrene unutar 2h samo u odnosu na placebo grupu. Period praćenja najčešće je bio samo tri i šest

meseci, retko 12 meseci. Utisak je da nedostaje sveobuhvatna analiza terapijske efikasnosti testiranih supstanci u odnosu na konvencionalnu terapiju (terapijska dobit u direktnoj proceni sa konvencionalnom terapijom), ali i u odnosu na druge merljive ishode terapije – dužina pojedinačnih ataka, stepen onesposobljenosti i drugo., Rezultati pregledanih studija dobrim delom još uvek nisu publikovani u periodičnicima sa recenzijom.

Reference

- Do TP, Guo S, Ashina M (2019). Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *The Journal of Headache and Pain* 20:37.
- Humphrey PP, Fenick W, Perren MJ et al (1990) Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci* 600:587–598 discussion 598-600.
- Hou M, Kanje M, Longmore J et al (2001) 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res* 909:112–120.
- Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Lebowitz MT et al (2001) Safety and efficacy of PNU-142633, a selective 5-HT1D agonist, in patients with acute migraine. *Cephalalgia*. 21:727–732.
- Mitsikostas DD, Tfelt-Hansen P (2012) Targeting to 5-HT1F receptor subtype for migraine treatment: lessons from the past, implications for the future. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 12:241–249.
- Ma QP (2001) Co-localization of 5-HT(1B/1D/1F) receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats. *Neuroreport*. 12:1589–1591
- Nilsson T, Longmore J, Shaw D et al (1999) Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 372:49–56.
- Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al (2001) Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomized controlled trial. *Lancet* 358:1230–1234.
- Rizzoli PB (2014) Emerging therapeutic options for acute migraine: focus on the potential of lasmiditan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:547–552.
- Oswald JC, Schuster NM (2018) Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res* 11: 2221–2227.
- Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine: (SAMURAI) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439320>
- Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine (SPARTAN). DOI: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605174>.
- An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine (GLADIATOR) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565186>.
- Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L et al (2018) Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 91: e2222–e2232.
- CoLucid Pharmaceuticals Announces Achievement of Both Primary and Key Secondary Endpoints in the SAMURAI Phase 3 Pivotal Trial of Lasmiditan in Migraine <https://globenewswire.com/news-release/2016/09/06/869611/0/en/CoLucid-Pharmaceuticals-Announces-Achievement-of-Both-Primary-and-Key-Secondary-Endpoints-in-the-SAMURAI-Phase-3-Pivotal-Trial-of-Lasmiditan-in-Migraine.html>.
- Lilly Announces Positive Results for Second Phase 3 Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine <https://investor.lilly.com/static-files/15cf1efc-da8f-485c-9001-6ff3b432b129>.
- CoLucid Pharmaceuticals Provides Interim Update on GLADIATOR <https://globenewswire.com/news-release/2016/09/19/872772/0/en/CoLucid-Pharmaceuticals-Provides-Interim-Update-on-GLADIATOR.html>.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA (2014) Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane database Syst Rev*:CD009108.
- Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW et al (2004) Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350:1104–1110.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al (2015) Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia*. 36:148–161.
- Biohaven Announces Successful Achievement of Both Co-Primary Regulatory Endpoints in Two Pivotal Phase 3 Trials of Rimegepant an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine <https://biohavenpharma.com/wp-content/uploads/2018/03/CONFIDENTIALBIOHAVEN-PRESS-RELEASE-FINAL-v2.pdf>.
- Biohaven Announces Robust Clinical Data with Single Dose Rimegepant That Defines Acute and Durable Benefits to Patients: The First Oral CGRP Receptor Antagonist to Deliver Positive Data on Pain Freedom and Most Bothersome Symptom in Two Pivotal Phase 3 Trials <https://biohavenpharma.com/wp-content/uploads/2018/04/NON-CONFIDENTIAL-PRESS-RELEASERimegepant-Secondary-Endpoints-Show-Comprehensive-and-Durable-Clinical-Benefits-FINAL.pdf>.
- Voss T, Lipton RB, Dodick DW et al (2016) A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 36:887–898.
- Allergan Announces Positive TopLine Phase 3 Results for Ubrogepant – an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-announces-positive-top-line-phase-3-resul>.

- Allergan Announces Second Positive Phase 3 Clinical Trial for Ubrogepant – an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine <https://www.allergan.com/News/News/Thomson-Reuters/Allergan-Announces-Second-Positive-Phase-3-Clinical>.
- Allergan's Oral CGRP Receptor Antagonist Atogepant Demonstrates Robust Efficacy and Safety in Episodic Migraine Prevention in a Phase 2b/3 Clinical Trial <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-s-oralcgrp-receptor-antagonist-atogepant>.
- Tfelt-Hansen P, Loder E. The Emperor's New Gepants: Are the Effects of the New Oral CGRP Antagonists Clinically Meaningful? Headache. Epub ahead of print 19 November 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13444>.
- Novartis and Amgen announce FDA approval of Aimovig(TM) (erenumab), anovel treatment developed specifically for migraine prevention <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-and-amgen-announce-fdaapproval-aimovigtm-erenumab-novel-treatment-developed-specificallymigraine-prevention>.
- Teva Announces U.S. Approval of AJOVY™ (fremanezumab-vmf) Injection, the First and Only Anti-CGRP Treatment with Both Quarterly and Monthly Dosing for the Preventive Treatment of Migraine in Adults <https://www.tevapharm.com/news/teva-announces-u-s-approval-of-ajovym-fremanezumab-vmf-injection-the-first-and-only-anti-cgrp-treatment-with-both-quarterly-and-monthly-dosing-for-the-preventive-treatment-of-migraine-in-adults-09-18.aspx>.
- Lilly's Emgality™ (galcanezumab-gnlm) Receives U.S. FDA Approval for the Preventive Treatment of Migraine in Adults <https://investor.lilly.com/newsreleases/news-release-details/lillys-emgalitytm-galcanezumab-gnlm-receives-us-fda-approval>.
- Giambardino MA, Affaiti G, Costantini R et al (2017) Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *J Pain Res* 10:2751–2760.
- Shi L, Lehto SG, Zhu DXD et al (2016) Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 356:223–231.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al (2018) ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 38:1026–1037.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al (2017) A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377:2123–2132.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al (2014) Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 13:1100–1107.
- A Multicenter Assessment of ALD403 in Frequent Episodic Migraine (PROMISE 1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559895>
- Evaluation of ALD403 (Eptinezumab) in the Prevention of Chronic Migraine (PROMISE 2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974153>.
- Alder BioPharmaceuticals Announces Positive Eptinezumab Phase 3 Results for Prevention of Frequent Episodic Migraine <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-announces-positive-eptinezumab-phase-3>.
- Alder BioPharmaceuticals® Presents New 12-Month Data of Eptinezumab in PROMISE 1 Phase 3 Trial Showing Long-Term Reduction in Episodic Migraine <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-presents-new-12-month-data-eptinezumab>.
- PROMISE 2 Top-Line Data Results <https://investor.alderbio.com/static-files/b943669f-4b0c-4e10-a177-36e7974e9057>.
- Bigal ME, Escandon R, Bronson M et al (2014) Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: results of the phase 1 program. *Cephalalgia*. 34:483–492.
- Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV et al (2016) TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: efficacy at early time points. *Neurology*. 87:41–48.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al (2017) Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377:2113–2122.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al (2018) Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 319:1999–2008.
- Cohen JM, Dodick DW, Yang R et al (2017) Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache*. 57:1375–1384.
- Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al (2018) Evaluation of Galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:1080–1088.
- Skjarevski V, Matharu M, Millen BA et al (2018) Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 38:1442–1454.
- Schytz HW, Birk S, Wienecke T et al (2009) PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 132:16–25.
- ALD1910: Advancing the Science for Migraine Prevention <https://www.alderbio.com/pipeline/ald1910/>.
- Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>.
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The Journal of Headache and Pain* 20:6.

GRANIČNA OBLAST

Psijhijatrijski komorbiditet kod pacijenata sa epilepsijom

Autor: Andrej N. Ilanković
 Klinika za psihijatriju KCS, Beograd
 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Interesovanje za pojavu različitih poremećaja u ponašanju, kao i drugih psihičkih tegoba udruženih sa epilepsijom, menjalo se u proteklih 150 godina. Još Govers (Gowers) 1881. godine zaključuje da su kognitivni i bihevioralni poremećaji često interiktalni i predstavljaju rezultat kombinacije simptoma osnovne bolesti, farmakoterapije i samih napada. Lenoks (Lennox) 1930. godine navodi „mnoge osobe koje imaju *grand mal* ili *petit mal* napade imaju smetnje i u raspoloženju ili ponašanju. [...] Takve stvari mogu biti samo rezultat tako teških okolnosti.“ Livingston (Livingston) 30 godina kasnije zaključuje isto da „najveći rizik kod epilepsije često nije pojava samih napada, već udruženi emocionalni poremećaji koji su skloni da se razviju u težak oblik, a nastaju iz nerazumevanja i neslaganja sa porodicom, prijateljima i društvom u celini.“ Iako kliničari poput Gastoa (Gastaut) 1955. i Gešvinda (Geschwind) 1975. godine smatraju da biološki faktori doprinose razvoju raznog skupa psihijatrijskih poremećaja i promena u ponašanju, probleme povezane sa epilepsijom i dalje u velikoj meri možemo pripisati faktorima koji se ne tiču samog pacijenta i njegove osnovne bolesti [1,2].

Bidirekciona (dvosmerna) hipoteza

Počev od 2000. godine, kroz studije počinje da se traga za drugim objašnjenjima ovih poremećaja. Naime, istraživači počinju da zapažaju da su psihijatrijski poremećaji i problemi u ponašanju već postojali ili nastali istovremeno sa dijagnostikovanjem epilepsije i smatraju da ovi poremećaji prethode početku samih napada [3,4]. Druge studije pokazuju veću učestalost psihijatrijskih poremećaja i pre i posle postavljanja dijag-

noze epilepsije [5,6]. Ovo je nazvano „dvosmernom“, „bidirekcionom“ vezom između epilepsije i psihijatrijskih poremećaja, a odskora se primenjuje i u odnosu na spektar autističnih poremećaja i poremećaja pažnje i hiperaktivnosti [5]. Sve u svemu, ponovljena istraživanja pokazuju da psihijatrijski poremećaji i problemi u ponašanju mogu da prethode početku epilepsije, nekada su reakcija na epilepsiju i njene posledice, ali možda kod nekih pacijenata sve zapravo predstavlja reakciju na osnovnu patofiziologiju koja uzrokuje sam epileptični napad. Mnoga istraživanja od tada posvećena su dokazivanju ove povezanosti u različitim populacijama. Pojam psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja u okviru spektra ekspresije same epilepsije postao je opšteprihvaćen [6]. U teoriji, poremećaj ili disfunkcija koja dovodi do epileptičkog napada može uticati i na druge aspekte funkcionisanja mozga, uključujući ponašanje i raspoloženje [7]. To je zato što neke vrste epilepsija utiču na zajedničku mrežu neurona uključenih u ekspresiju i regulaciju raspoloženja. Na primer, frontalno-temporalna disfunkcija utiče na raspoloženje i anksiozne poremećaje [8], uključujući i suicidalne tendencije i pojavu posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) [9]. Vrlo je verovatno da fokusi u frontalnim i temporalnim regionima, kao i beloj masi, utiču na poremećaj puteva i funkcija CNS. Kod epilepsije, međutim, postoji različit broj poremećaja, pa studije i istraživanja treba usmeriti na različita, specifična oboljenja koja su grupisana u okvirima spektra epilepsije.

Kritički osvrt na bidirekcionu hipotezu

Ovaj donekle jasniji pristup sada prihvaćenih veza između epilepsije i njenih psihijatrijskih manifestacija treba posmatrati kroz najmanje tri faktora: 1) izvor informacija i posebno pridavanje značaja podacima dobijenih od srodnika (roditelja itd.) prilikom procene ponašanja, posebno kod dece; 2) periiktalnu pojavu simptoma poremećaja raspoloženja i anksioznosti koji kasnije otežavaju procenu psihijatrijskih simptoma i poremećaja udruženih sa epilepsijom; (3) pogrešno dijagnostikovanje, odnosno psihogene neepileptične napade (PNEN).

Oslanjanje na izvor informacija

Posebno kod dece, podaci dobijeni od srodnika (roditelja) često se koriste za procenu ponašanja i eventualno postojanje psihijatrijskih poremećaja [10]. Mnoge studije nastoje da pokažu koliko su teški ovakvi poremećaji i simptomi kod dece sa epilepsijom u odnosu na zdravu decu u istoj porodici, rođake, kao i druge kontrolne grupe [11]. Ostin (Austin) i saradnici koristili su za procenu „Listu za proveru ponašanja deteta“ (Child Behavior Checklist – CBCL), koja predstavlja dobar i validan instrument za procenu trenutnih problema u ponašanju [4]. Iako ovaj instrument nije dijagnostički i samo odražava skorašnje ponašanje, pogodan je za upotrebu i koristan za praćenje ponašanja tokom vremena. CBCL pokazuje rezultate kompletnog, tj. introvertnog i ekstrovertnog ponašanja. Introvertni problemi odnose se na poremećaje raspoloženja (uglavnom anksioznost i depresiju). Ekstrovertni poremećaji uključuju poremećaje ponašanja (agresiju i uporno kršenje pravila). Studije pokazuju da roditelji procenjuju da li postoji viša stopa introvertnih poremećaja u odnosu na kontrolnu grupu poremećaja kod braće ili sestara [4]. Međutim, ekstrovertni poremećaji nisu povišeni u odnosu na kontrolnu grupu. Alman (Almane) naglašava da postoje suštinske razlike na CBCL skali na svim nalazima kod dece sa epilepsijom i njihovih rođaka, što ukazuje na veće probleme u ponašanju i lošija socijalna postignuća dece sa ovim oboljenjem [11]. Problemi su, ipak, za neku decu bili različiti u različitim vremenskim periodima praćenja, odnosno nisu bili prisutni konstantno.

Procena poremećaja raspoloženja kod dece putem heteroanamnestičkih podataka od roditelja komplikovana je zbog mnogo faktora. Prvo, poremećaji raspoloženja mogu biti prisutni i kod članova porodice. Iz tog razloga dete čiji roditelji, ili jedan od roditelja, ima poremećaj raspoloženja, može biti u povećanom riziku od pojave istog [12]. Biti u riziku, međutim, nije isto kao i imati poremećaj raspoloženja. U jednoj analizi komparativnog poređenja rezultati dobijeni od depresivnih majki o psihopatologiji dece bili su daleko značajniji od rezultata dobijenih od njihovih učitelja ili nastavnika, kao i terapeu-

ta koji su procenjivali decu. Ovaj fenomen majčinske depresije kroz koju se lošije procenjuje ponašanje dece naziva se „hipoteza depresivne distorzije“ [13]. Druga bitna stvar je da čak i u odsustvu psihopatologije na podatke koje daje roditelj utiče mnogo faktora. Kanadski istraživači utvrdili su da kod dece sa novopostavljenom dijagnozom epilepsije stres samih roditelja značajno utiče na procenu kvaliteta detetovog života [14]. To naravno nije isto što i ponašanje, tako da ova studija samo pokazuje da ovakve procene mogu biti kontaminirane raznim faktorima, što sistematski stvara pogrešnu procenu ishoda. Nedavno, Om (Eom) je uporedio kroz kontrolisanu studiju razlike u ponašanju dobijene putem heteroanamnestičkih i autoanamnestičkih podataka kod mladih osoba sa epilepsijom i kontrolne grupe najbližih rođaka [15]. Slično, kao i u drugim studijama koje koriste ovakve instrumente u istraživanjima, svi pacijenti (ispod 18 godina) imaju mnogo veći procenat u problemima u ponašanju na svim CBCT skalama u odnosu na kontrolnu grupu. Kada je u istraživanju uključen i emocionalni uticaj samih roditelja, navedene razlike u rezultatima su nestale. Isti rezultati dobijeni su i kod starije dece i adolescenata. Navedeno dokazuje da stres samih roditelja i drugi faktori značajno utiču na procenu kvaliteta života dece sa epilepsijom, kao i osećaj stigmatizacije [16].

Sve ovo ukazuje na to da treba biti oprezan u izvođenju zaključaka o promenama u ponašanju i poremećajima raspoloženja kod dece sa epilepsijom kada podatke o kliničkoj slici dobijamo samo heteroanamnestički.

Periiktalni psihijatrijski poremećaji

Preiktalne i postiktalne promene u ponašanju javljaju se kod mnogih pacijenata sa temporalnom i drugim oblicima epilepsije. Afektivne aure (npr. anksioznost, strah, zadovoljstvo) javljaju se kod 10–15% pacijenata sa epileptičnim fokusom u temporalnom režnju [17]. Mehanizmi koji uzrokuju ova stanja još uvek nisu potpuno shvaćeni. Preiktalne promene mogu biti uzrokovane životnim (npr. san, propušteno uzimanje leka, alkohol) ili fiziološkim (npr. predmenstrualne tegobe) faktorima koji povećavaju



konvulzivni prag, odnosno osetljivost pacijenta. Sa druge strane, promene u ponašanju mogu biti i rezultat neurohemijskih (npr. izmene neurotransmitera) ili neurofizioloških promena (npr. hormonalna fluktuacija, progresivne izmene konvulzivnog praga, postiktalna depresija ili dezinhibicija) [18]. Ograničeni dokazi kod pacijenata sa motoričkim napadima pokazuju kortikalnu ekscitabilnost 24 sata pre i 24 sata nakon napada [19]. Ipak, najviše je onih koji smatraju da je osnov za pre- i postiktalne promene ponašanja neurofiziološki, što utiče i na druge regione mozga koji ne učestvuju u samom napadu.

Najavljujuće simptome koji počinju najmanje 30 minuta pre epileptičkog napada prijavilo je 29% pacijenata sa fokalnom epilepsijom [20], a javljaju se očekivano dosta ređe kod pacijenata sa generalizovanom epilepsijom [21]. Najavljujući simptomi bili su kontinuirani i trajali su do tri dana. Najčešći simptomi bili su razdražljivost, depresija, glavobolja, „čudan osećaj“ i konfuznost. Druga studija pokazala je „podmukao“ početak prodromalnih simptoma kod 39% pacijenata, najčešće u ponašanju, raspoloženju i kogniciji. Međutim, kada su ovi pacijenti koristili digitalni uređaj za prijavljivanje prodromalnih simptoma nije pronađena značajna veza između njih i pojave napada [22]. Ovaj nalaz pokazuje da postoje ograničenja koja možemo utvrditi za simptome koji se javljaju u vreme napada, a to su ili ljudska pristrasnost za pronalaženje uzročnih obrazaca u svim pojavama i/ili oštećenje memorije i pamćenja zbog samih napada, što ograničava adekvatnost autoanamnestičkih podataka [23].

Posle epileptičkog napada tj. postiktalno se kod više od 50% pacijenata javljaju različiti kognitivni i bihevioralni simptomi, najčešće sa disfornim simptomima od 24 do 72 sata nakon napada [24]. Postiktalne psihoze mogu se javiti kod 2–6% osoba sa nekim vrstama epilepsije [25], često nakon kompleksnih parcijalnih ili tonično-kloničnih napada. Za razliku od drugih postiktalnih simptoma u okviru poremećaja ponašanja koji se povlače za nekoliko sati ili dana, postiktalna psihoza može da traje i do tri meseca (najčešće 9–10 dana) [26]. U nekoliko studija

kojima je ispitivano postiktalno raspoloženje korišćene su određene skale za procenu simptoma. Međutim, iako postoji po nekoliko simptoma poremećaja raspoloženja i anksioznosti koji se javljaju postiktalno, to ne ispunjava kliničke kriterijume za postavljanje dijagnoze poremećaja raspoloženja ili patološke anksioznosti. Očekivano, pacijenti sa istorijom depresivnih ili anksioznih poremećaja imaju teže simptome nakon epileptičkih napada [24].

Izuzetno je važno napomenuti da većina psihometrijskih skala, uključujući strukturisanu psihijatrijsku procenu, ne pravi razliku između epizodičnih, periiktalnih fenomena i već postojećeg psihijatrijskog poremećaja. Ovo može da dovede do zabune prilikom procene psihijatrijskog komorbiditeta, naročito kada simptomi poremećaja ponašanja variraju, kada su podaci o učestalosti i težini simptoma nepotpuni, a antiepileptična i psihotropna farmakoterapija još uvek nema zadovoljavajući terapijski odgovor. Mehanizmi, učestalost i tretman periiktalnih poremećaja ponašanja ostaju otvoreni za dalja istraživanja [27].

Pogrešna dijagnoza – neepileptični napadi i događaji

Kod odraslih osoba, psihogeni neepileptički napadi (PNEN) učvršćuju povezanost psihijatrije i epileptologije. PNEN podrazumeva veliki dijagnostički izazov, ali još veći izazov za pronalaženje adekvatne terapije. U preciznoj dijagnostici značajno je obuhvatiti video EEG monitoring i psihijatrijsku procenu [28,29]. Novija istraživanja pokazuju da se od 5 do 33% pacijenata pogrešno leči od epilepsije, a kod nekih se vrši i procena za hirurško lečenje epilepsije iako nemaju epilepsiju već imaju PNEN [30]. Jednostavno govoreći, konverzivni/ disocijativni poremećaji u koji spada i PNEN predstavljaju sredstvo za suočavanje sa teškom traumom i generalno se ne javljaju odvojeno od drugih psihijatrijskih simptoma. Važno je znati da PNEN ne postoji i nije rezervisan samo za odrasle osobe, već se javlja i kod dece. Iako je njihova pojava retka u predškolskom uzrastu, javljaju se kod starije dece i njihova učestalost povećava se sa godinama [31]. Kao i kod odraslih osoba koje imaju PNEN, i

kod adolescenata je PTSP čest nalaz, i često je sekundarno oboljenje nastalo zbog seksualnog ili fizičkog zlostavljanja [32].

Dijagnostičke greške koje nastaju pogrešnim dijagnostikovanjem PNEN kao epilepsije treba pažljivo razmotriti. Zbog toga dobijamo „lažne“ podatke o bidirekcionalnosti između psihijatrijskih poremećaja i epilepsije, kao da se javlja lošija kontrola napada kod osoba sa psihijatrijskim poremećajima. Ovi podaci govore da psihijatrijske manifestacije mogu predstavljati prodromalnu fazu epilepsije, ili sama epilepsija može predstavljati uvod u psihijatrijski poremećaj. Ako je tako, onda to implicira da je u osnovi psihijatrijskih poremećaja i epilepsije ista psihopatologija. Iako ovo može da pruži ogroman doprinos za lečenje i prevenciju, greške pri postavljanju PNEN dijagnoze dovode do pojave velikog broja pacijenata koji imaju nekontrolisanu odnosno farmakorezistentnu epilepsiju, dok zapravo imaju PNEN. Međutim, manifestacije i simptomatologija PNEN razlikuju se od aurre ili postiktalnih pojava poput psihoze ili poremećaja raspoloženja nakon napada, ali je za razlikovanje istih potrebno poznavanje semilogije epileptičkih napada kao i osnovna psihijatrijska edukacija.

PTSP, suicid i PNEN

Suicidalne tendencije (planiranje ili pokušaj) povezane su sa rizikom za razvoj epilepsije, a i rizik od samoubilačkog ponašanja, uključujući i realizaciju samoubistva, znatno se više javljaju kod osoba sa epilepsijom [33]. Psihijatrijski poremećaji, posebno depresije i PTSP, predstavljaju sami po sebi značajan faktor rizika za suicide, ali oni su takođe i značajan faktor rizika za PNEN [34]. Uzevši u obzir prethodno navedeno, potpuno razumevanje veze između epilepsije i suicida podrazumeva prihvatanje i obuhvat svih kompleksnih faktora koji se prepliću kod ovakvih bolesnika.

Zaključak

Poremećaji mentalnog zdravlja i epilepsija su usko povezani i imaju niz preklapajućih faktora rizika i sličnu etiologiju. Zbog toga je potrebna veća preciznost u testiranju hipoteza, kao i u razvoju adekvatne prakse. Ispitivanja o povezanosti epilepsije i raznih psihijatrijskih poremećaja, samom komorbiditetu i posledicama, moraju biti podignuta na viši nivo zbog same kompleksnosti dijagnostikovanja epilepsije. Najbolji pokazatelj je to što vrlo često smatramo da pružamo potpunu negu i brigu pacijentu, a u stvari ga pogrešno lečimo (kakav je slučaj sa pacijentima koji imaju PNEN).

Treba naglasiti da, kao što su to opisali Lenoks i kasnije Livingston, postoji mnogo situacionih faktora koji sigurno imaju negativan uticaj na pojedinca sa epilepsijom: gubitak kontrole i autonomije, neophodnost uzimanja terapije, neprijatnost i nelagodna zbog samih napada, stigmatizacija, zabluda. Sve ovo se ne može ignorirati i dodatno čini složenom već postojeću kompleksnost i višestruke aspekte komorbiditeta epilepsije i psihijatrijskih poremećaja.

Reference

1. Lennox WG. *Science and Seizures*. Harper & Brothers; New York, NY: 1941.
2. Livingston S. *Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood, and adolescence*. Charles C. Thomas; Springfield, IL: 1972.
3. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000;47:246–249.
4. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, et al. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107:115–122.
5. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016.
6. Mula M, Kanner AM. Introduction—Treatment of psychiatric disorders in adults with epilepsy: what every epileptologist should know. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 1):1–2.
7. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, et al. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012;24:169–181.
8. Zhang H, Chen Z, Jia Z, et al. Dysfunction of neural circuitry in depressive patients with suicidal behaviors: a review of structural and functional neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:61–66.
9. Patel R, Spreng RN, Shin LM, et al. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:2130–2142.
10. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:292–295.
11. Almame D, Jones JE, Jackson DC, et al. The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-onset childhood epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;31:91–96.
12. Weissman MM, Berry OO, Warner V, et al. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:970–977.
13. Muller JM, Achtergarde S, Furniss T. The influence of maternal psychopathology on ratings of child psychiatric symptoms: an SEM analysis on cross-informant agreement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:241–252.
14. Wu YP, Follansbee-Junger K, Rausch J, et al. Parent and family stress factors predict health-related quality in pediatric patients with new-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:866–877.
15. Eom S, Caplan RC, Berg AT. Behavioral problems and childhood epilepsy: Parent vs child perspectives. *J Pediatr*. 2016.
16. Vanstraten AF, Ng YT. What is the worst part about having epilepsy? A children's and parents' perspective. *Pediatr Neurol*. 2012;47:431–435.
17. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Intercal dysphonic disorder and pericatal dysphonic symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:1139–1145.
18. Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol*. 2012;11:1093–1102.
19. Badawy R, Macdonnell R, Jackson G, et al. The peri-ictal state: cortical excitability changes within 24 h of a seizure. *Brain*. 2009;132:1013–1021.

20. Hughes J, Devinsky O, Feldmann E, et al. Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*, 1993;2:201–203.
21. Scaramelli A, Braga P, Avellana A, et al. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure*, 2009;18:246–250.
22. Maivald T, Blumberg J, Timmer J, et al. Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. *Epilepsy Behav*. 2011;21:184–188.
23. Taleb NN. Fooled by randomness: the hidden role of chance in life and in the markets. Random House Trade Paperbacks; New York, NY: 2005.
24. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*, 2004;62:708–713.
25. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2014;14:75.
26. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr*. 2008;8:31–34.
27. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:355.
28. Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WC, Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:210–220.
29. LaFrance WC, Jr, Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia*, 2004;45(Suppl 2):15–21.
30. Whitehead K, O'Sullivan S, Walker M. Impact of psychogenic nonepileptic seizures on epilepsy presurgical investigation and surgical outcomes. *Epilepsy Behav*. 2015;46:246–248.
31. Kotagal P, Costa M, Wyllie E, et al. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics*, 2002;110:e46.
32. Wyllie E, Glazer JP, Benbadis S, et al. Psychiatric features of children and adolescents with pseudoepilepsies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:244–248.
33. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007;6:693–698.
34. Salinsky M, Evrard C, Storzbach D, et al. Psychiatric comorbidity in veterans with psychogenic seizures. *Epilepsy Behav*. 2012;25:345–349.

DA LI STE ZNALI?

*Priradio: DMITAR VLAHOVIĆ
Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine*

Migrena – 100 godina istraživanja, kratak istorijski osvrt

Revijalni članak Tfelt-Hansena (*Tfelt-Hansen*) i Kellera (*Koehler*) predstavlja odličan istorijski osvrt istraživanja migrena u periodu od 1900. do 2010. godine, kada su postavljene teorije o uzrocima migrene, otkriven ergotamin i sumatriptan, što je predstavljalo pravi proboj u samom lečenju. Tabela 1 prikazuje najbitnija naučna i klinička otkrića u toku stogodišnjeg istraživanja migrene. S obzirom da se ovaj istorijski razvoj teško može sumirati u okviru kratkog teksta, preporučujem Vam da pročitate članak, gde ćete naći i reference za Vaše dalje istraživanje.

Sindrom „Alisa u zemlji čuda“

Teško da je Luis Karol davne 1865. imao na umu sindromsku dijagnozu (*Alice in Wonderland Syndrome, AIWS*) kada je napisao „Alisu u zemlji čuda“. Kako je delo pronašlo svoje Dizni i holivudske ekranizacije, tako je svoje mesto pronašlo i u medicinskoj literaturi. Sindrom Alise u zemlji čuda prvi put je opisao 1955. go-

Tabela 1 – Glavna klinička i naučna otkrića u istraživanju migrene XX veka*

Otkriće	Autori
Izolacija i klinička primena ergotamina	Stoll, 1918
Utemeljenje vazodilatacije u patofiziologiji migrene i vazokonstriktivni efekti ergotamina	Graham and Wolff, 1938
Strukture osetljive na bol u glavi	Ray and Wolff, 1940
Lešljivi opisi širenja skotoma	Lashley, 1941
Depresija kortikalnog širenja po Leaou	Leão, 1944
Otkriće serotonina i upotreba metisergrida	Sicuteri, 1959
Širenje oligemije kod migrena sa aurom	Olesen et al., 1981
Veza između oligemije i depresije kortikalnog širenja kod pacova	Lauritzen et al., 1982
Teorija neurogene inflamacije	Moskowitz, 1984
Nova klasifikacija glavobolja	Klasifikacija komiteta Internacionalnog društva za glavobolje, 1988
Otkriće sumatriptana	Humphrey et al., 1988
Migrene i CGRP (<i>calcitonin gene-related peptide</i>)	Goadsby and Edvinsson, 1990
Moždano stablo kao „generator migrene“ – PET studije migrena	Weiller et al., 1995
Otkriven gen za familijarnu hemiplegičnu migrenu	Ophoff et al., 1996
Meningealna senzitivizacija, centralna senzitivizacija i alodinija	Burstein et al., 1996

* Preuzeto iz: Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: Major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*, 2011;51(5):752–78.

dine britanski psihijatar Džon Tod kao grupu simptoma derealizacije, depersonalizacije, hipershematije, hiposhematije, somatopsihičke dualnosti, iluzije veličine, udaljenosti ili položaja stacionarnih objekata u vidnom polju, iluzije osećaja levitacije i iluzije u vremenskom toku. Ono što ovde treba naglasiti jeste da je ovde

ipak reč o distorzijama senzornih percepcija, a ne o iluzijama ili halucinacijama. Razlika između distorzija senzornih percepcija i iluzija nije najjednostavnija, s obzirom da obe imaju stimulus u spoljašnjoj sredini. Međutim, za distorzije je karakteristično da su one vrlo specifične i to u određenim aspektima sensorijuma. Navešću par primera radi boljeg pojašnjenja, jer definicije ovih fenomena bliže su metafizičkim pojašnjenjima nego standardnim definicijama iz medicinskih udžbenika. Primeri distorzija su kada se, na primer, vertikalne linije opažaju kao talasaste (dizmorfopsija), opažanje stacionarnih predmeta kao da se kreću (kinetopsija) ili sve oči kao neprirodno velike (prozopometamorfopsija), opažanje delova tela ili celog tela da su veći ili manji (Slike 1A i 1B). Iluzije su manje specifične i donekle ostavljaju samom subjektu da konstruišu zaključak (npr. njihanje zavesa na vetru može pobuditi sumnju da je u pitanju provalnik). Razvojem funkcionalnih imidžing metoda, kao i naučnom razmenom, ovaj sindrom zavredo je pažnju stručnog auditorijuma. Sindrom je redak i do sada je prijavljeno 169 bolesnika. Skup ovih simptoma opisan je pri različitim stanjima, u mlađoj populaciji najčešće kod encefalitisa, dok je kod odraslih migrena dijagnoza sa najvećom prevalencom. Da se ne radi o unikatnoj i jedinstvenoj sindromskoj dijagnozi ukazuje sam diverzitet simptoma, jer su do sada opisane 42 vizuelna i 16 somestetskih i drugih nevizuelnih simptoma. Ono što je dosta karakteristično za AIWS jesu mikropsije i makropsije, koje su najčešće navođene kao simptomi, u skoro 50% slučajeva. Trajanje simptoma obično je kratko i traje oko par minuta, dok je trajanje po nekoliko dana ređe. Podležuća etiologija je raznovrsna, te je svrstana u osam glavnih grupa (infekcija, CNS lezija, PNS lezija, paroksizmalni neurološki poremećaj, psihijatrijski poremećaj, lekovi, indukovano psihoaktivnim supstancama, razno), sa tendencijom da se proširi. AIWS nije svrstana u MKB-10 i u DSM-5. Dijagnoza najviše zavisi od same anamneze, detaljnog pregleda koji treba da uključi neurološki, otološki i/ili oftalmološki pregled, kao i znanje i umeće samog lekara da određene simptome pripiše AIWS ili nekom drugom oboljenju.

Savetuje se da pacijenti prođu detaljniju laboratorijsku dijagnostiku (bez jasnih naznaka šta to sve uključuje), EEG i MRI mozga. Diferencijalna dijagnoza je kompleksna, što verujem da čitaoca ovog članka ni malo ne iznenađuje. Predložena su tri nivoa „konceptualizacije“ same dijagnoze. Prvo je potrebno simptome razgraničiti sa drugim pozitivnim čulnim obmanama (iluzije, halucinacije). Drugo, utvrditi njihove najverovatnije moguće uzroke prema nekoj od ranije pomenutih osam etioloških grupa. Treće, utvrditi da je dijagnostikovano stanje kauzalno udruženo sa simptomima. Lečenje se odnosi na (potencijalno) utvrđeno podležuće hronično oboljenje kao što su migrene i epilepsije. U kliničkoj praksi to se najčešće odnosi na profilaksu migrene, antiepileptike i eventualno antiinfektivne lekove. Upotreba antipsihotika je retka u praksi, sa minimalnim efektom. AIWS je heterogeno sindromsko oboljenje i predstavlja pravi izazov za lekara i pacijente, ali sada kada ste pročitali ovaj članak, Vaš odgovor na pitanje „Da li ste znali...?“ biće „Da!“.

Slika 1 – A: Alisa sa delimičnom telesnom makrosomatognozjom; B: Alisa sa totalnom telesnom mikrosomatognozjom**



Ilustracije Džona Tenijela (*John Tenniel*) iz 1865. godine. ** Preuzeto iz: Blom JD. Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2016 Jun;6(3):259–70.

Sindrom eksplozivajuće glave***

Sindrom eksplozivajuće glave (*Exploding head syndrome*) predstavlja percepciju zvuka eksplozije tokom buđenja. Dovodi do intenzivnog osećaja straha, tahikardije i bezbolnih mišićnih spazama. Predloženi patofiziološki mehanizam je kašnjenje u gašenju aktivirajućeg retikularnog sistema. Polisomnografskim ispitivanjima pokazano je da pre samog događaja dolazi do porasta EMG aktivnosti. Prevalenca ovog sindroma je oko 10% u opštoj populaciji, dok su najčešće afektirana podgrupa srednjovečne žene sa udruženim psihološkim stresom. Diferencijalna dijagnoza uključuje hipoglonu glavobolju, poremećaje spavanja sa košmarnim snovima i hroničnu paroksizmalnu hemikraniju. Lečenje se sastoji u izbegavanju spavanja na leđima, u par slučajeva prijavljeni su pozitivni terapijski odgovori na primenu benzodijazepina, hipnotika i tricikličnih antidepresiva.

*** Ceriani CEJ, Nahas SJ. Exploding Head Syndrome: a Review. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:63.

Milgamma mono® 300

Benfotiamin 300 mg
u jednoj film tableti

**OGLAS***Uloga benfotiamina u lečenju bolesti perifernog nervnog sistema*

Vitamin B1, tiamin, ima poseban značaj za metabolizam glikoze i funkciju nervnog sistema. Benfotiamin je fosforilisani derivat tiamina (*S-benzoyl-thiamine O-monophosphate*) koji je rastvorljiv u mastima i zato ima sposobnost da pasivno difunduje u krv kroz ćelije mukoze. Zbog ovih karakteristika benfotiamin ima i do 120 puta veću bioraspodivnost u odnosu na hidrosolubilni tiamin, što mu omogućava postizanje znatno veće koncentracije aktivne supstance u perifernom nervnom sistemu. Lipofilna struktura benfotiamina obezbeđuje odsustvo alergijskih reakcija i predstavlja posebnu prednost u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Minimalne potrebe tiamina su od 0,21 mg do 0,42 mg na 1000 kcal, pa stoga veći unos kalorijski bogate hrane kao i povećana koncentracija glikoze u krvi povećava i potrebe za unosom tiamina. Ukoliko je dnevni unos tiamina manji od 0,2 mg dolazi do oštećenja perifernih nerava u periodu od 3 meseca. Mehanizam dejstva benfotiamina opravdava njegovu višestruku terapijsku primenu. Benfotiamin inhibira glavne biohemijske puteve odgovorne za hiperglikemijom indukovani oksidativni stres, osmotski stres i neenzimsku glikaciju proteina, što opravdava njegovu primenu u prevenciji razvoja neuropatije kod bolesnika sa dijabetes melitusom kao i terapijsku primenu kod već nastale dijabetesne neuropatije. Benfotiamin ima pozitivan efekat na aksonski transport i sinaptičku transmisiju, što opravdava njegovu primenu kod alkoholne, uremijske, toksične i hemioterapijom uzrokovane polineuropatije. Nedostatak tiamina kod alkoholizma pored neuropatije uzrokuje i oštećenje funkcije mozga (Vernikeova encefalopatija (*Wernicke encephalopathy*), Korsakovljev sindrom (*Korsakov's syndrome*), cerebelarna degeneracija) te je primena benfotiamina višestruko indicovana. Opravdano je preventivno davanje benfotiamina kod započinjanja hemioterapije

lekovima za koje se zna da mogu uzrokovati neuropatiju. Benfotiamin ostvaruje i analgetski efekat, te se primenjuje kod nociceptivnog bola akutnih lezija perifernih nerava i korenova kičmene moždine, najčešće kod diskopatijama uzrokovanih kompresivnih radikulopatija i kod herpes zoster. Od većeg je značaja efikasnost u otklanjanju neuropatskog bola (trnjenje, žarenje, hladnoća i bolna osetljivost na bezbolne draži – alodinija) kod dijabetesne, alkoholne, toksične i lekovima uzrokovane neuropatije. Benfotiamin inhibira oslobađanje proinflammatoryh citokina i smanjuje i inflamatorni neuropatski bol, te je indicovan i kod inflamatornih i imunski posredovanih polineuropatija. Benfotiamin je u kombinaciji sa piridoksinom dostupan u vidu tableta *Milgamma 100* i preporučuje se u terapiji bolnih neuropatija i radikulopatija u trajanju ne dužem od dva meseca. *Milgamma Mono* sadrži samo 300 mg benfotiamina i preporučuje se za dugotrajno lečenje polineuropatija i za lečenje hroničnog perifernog neuropatskog bola. Pored terapijske primene, upotreba *Milgamma Mono* je indicovana u prevenciji neuropatije kod dijabetes melitusa, alkoholizma, hronične bubrežne insuficijencije i kod bolesnika lečenih citostaticima.

Slobodan Apostolski,
Specijalistička ordinacija za neurologiju
„Apostolski“, Beograd

PRIKAZ SLUČAJA*Adhezioni sindrom prednjeg torakalnog segmenta kičmene moždine – Prvi slučaj u Srbiji*

Autori: Vanja Martinović¹, Olivera Tamaš¹, Jovana Ivanović¹, Šarlota Mesaroš¹, Danilo Radulović², Irena Cvrkota², Jelena Drulović¹
1 Klinika za neurologiju KCS, Beograd
2 Klinika za neurohirurgiju KCS, Beograd

Napomena: Rad pod nazivom *Thoracic anterior spinal cord adhesion syndrome as a cause of leg pain associated with progressive leg weakness* autora: Vanja Martinović, Olivera Tamaš, Jovana Ivanović, Šarlota Mesaroš, Danilo Radulović, Irena Cvrkota, Jelena Drulović, objavljen je u časopisu *Indian Journal of Neurosurgery* 2019. godine.

Sažetak

Uvod: Adhezioni sindrom prednjeg torakalnog segmenta kičmene moždine (*Thoracic Anterior Spinal Cord Adhesion Syndrome – TASCAS*) je novi termin u medicinskoj nomenklaturi koji obuhvata hernijaciju i adheziju kičmene moždine. Dijagnoza TASCAS se postavlja na osnovu nalaza magnetne rezonance (MR). Ovo stanje je veoma retko i dominantno se opisuje na nivou torakalne kičmene moždine, od T3-7. Najčešća klinička manifestacija je progresivni Braun-Sekarov sindrom (*Brown-Séquard syndrome*). Rana dijagnoza je važna s obzirom da je ovo potencijalno izlečiv uzrok parapareze ili paraplegije.

Prikaz slučaja: Prikazujemo prvi slučaj TASCAS u Srbiji, publikovan nedavno u stručnom časopisu, kod 48-godišnje pacijentkinje sa perzistentnim bolom u leđima i slabošću leve noge. Pacijentkinja je operisana i prilikom neurohirurške intervencije je ustanovljen ovalni duralni defekt. Godinu dana nakon operacije pacijentkinja je klinički stabilna.

Zaključak: TASCAS je još uvek nedovoljno razjašnjeno oboljenje. Imajući to u vidu, svaki opisani slučaj doprinosi povećanju kohorte ovih

bolesnika, na osnovu koje bi se potencijalno definisali prediktori kliničkog ishoda i najbolje terapijske strategije.

Gljučne reči: hernija kičmene moždine, adhezija kičmene moždine, TASCAS

Uvod

U radu se razmatra sledeće: Prvi slučaj idiopatske hernijacije kičmene moždine (HKM) je opisan 1974. godine [1]. Povećanom dostupnošću magnetne rezonance (MR) broj opisanih slučajeva HKM je u porastu. Detaljni epidemiološki podaci nisu dostupni, ali bazirajući se na pojedinačnim publikovanim slučajevima može se zaključiti da je to retko oboljenje, koje je češće kod žena (odnos muškarci:žene iznosi 1:2), i da je početak kliničkih manifestacija najčešće oko 46. godine života. HKM se, skoro isključivo, opisuje na torakalnom (T) segmentu kičmene moždine (KM), u nivoima od T3 do T7 [2]. Najčešća klinička manifestacija je progresivni Braun-Sekarov sindrom (*Brown-Séquard syndrome*), ali su opisani i autonomni poremećaji i izolovani bolni sindrom.

Postoji nekoliko hipoteza (idiopatska, kongenitalna, arahnoidalna cista, trauma, infekcija i postoperativna komplikacija KM) za još uvek neutvrđenu etiologiju ovog oboljenja, a kongenitalni duralni defekt se smatra predispozicijom za njegov nastanak. Patogeneza bolesti takođe nije definisana, postoje pretpostavke o dislokaciji ovog segmenta KM.

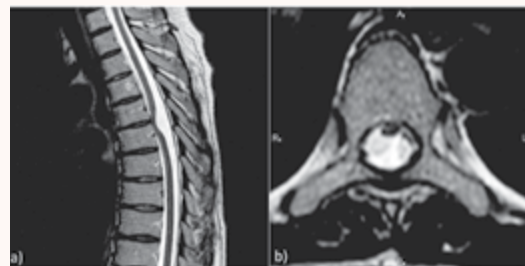
Rana dijagnoza HKM je od velikog značaja s obzirom da, iako retko, ovo stanje može biti lečivi uzrok parapareze ili paraplegije. Dijagnoza oboljenja se postavlja na osnovu nalaza MR. Samo na osnovu nalaza MR KM nije moguće napraviti distinkciju između HKM i adhezije kičmene moždine (AKM). Imajući ovo u vidu, Tejlor (Taylor) i saradnici su 2012. godine predložili novu nomenklaturu – adhezioni sindrom prednjeg torakalnog segmenta kičmene moždine (*Thoracic Anterior Spinal Cord Adhesion Syndrome – TASCAS*), koji obuhvata oba ova stanja [3]. U literaturi je opisan 151 slučaj TASCAS. Ovo je prvi opisani slučaj TASCAS u Srbiji, kod 48-godišnje pacijentkinje.

Prikaz bolesnika

Pacijentkinja starosti 48 godina, sa medicinskom istorijom hroničnog gastritisa i tonzilektomije, je primljena na Kliniku za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS) zbog otežanog hoda i bola u levoj nozi. Negirala je prethodnu lumbalnu punkciju, operaciju, povredu i infekciju KM. Tri godine pre prijema je razvila bol u donjem delu leđa koji se spuštao niz levu nogu i utrnulost leve polovine abdomena. Ove tegobe nisu uticale na funkciju hoda. Šest meseci kasnije je počela da oseća slabost u levoj nozi, kao i da zapinje levim stopalom tokom hoda. U naredne dve godine slabost je imala lagano progresivni tok, tako da je hod bio moguć do 500m bez pomagala. Šest meseci kasnije je počela da koristi štap. Negirala je sfinkterijalne smetnje. U neurološkom statusu je opserviran blag spasticitet u obe noge, slabost leve noge (4/5), pojačani mišićni refleksi i znak Babinskog levo. Hod je bio hemiparetičan, uz pomoć štapa. Vibracioni senzibilitet je bio snižen u obe noge. Bol, temperatura i osećaj lakog dodira su bili oštećeni na desnoj nozi, ispod nivoa T8.

Citobiohemijski pregled likvora (proteini, ćelije, glikorahija) je prikazao nalaze koji su bili u referentnom opsegu. Na MRT segmenta KM je opisana fokalna dislokacija anteriornog dela TKM, u nivou T5-6, sa smanjenjem njene površine (Slika 1a)), uz proširenje posteriornog subarahnoidalnog prostora i bez izmene intenziteta signala KM (Slika 1b)). Duralni defekt nije detektovan na MR i postavljena je dijagnoza TASCAS. Mijelografija KM nije rađena.

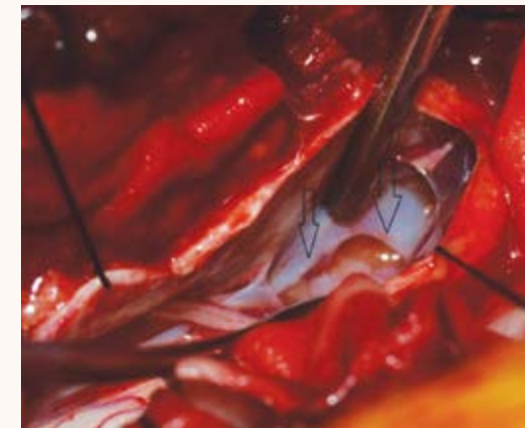
Slika 1 – Preoperativna MR



1a) sagitalni presek T2W snimka sa ventralnom spinalnom dislokacijom na nivou T5-6; 1b) T2W aksijalni MR snimak pokazuje da je posteriorni subarahnoidalni prostor proširen, bez izmene intenziteta signala.

Pacijentkinja je operisana na Klinici za neurohirurgiju KCS. Neurohirurški pristup je obavljen posteriornom laminektomijom na nivou T5-6. Tokom same intervencije je opservirana HKM, kroz ovalni duralni defekt u istom nivou (Slika 2). Žplasanje primarne suture nije bilo moguće, te je duralni defekt repariran Neodurorom. Godinu dana kasnije, pacijentkinja je stabilnog neurološkog statusa.

Slika 2 – Intraoperativni snimak: hernijacija kičmene moždine kroz anteriorni duralni defekt



Diskusija

TASCAS je veoma redak entitet koji podrazumeva AKM i HKM [3]. Prevalencija i incidencija su nepoznate. Kod naše pacijentkinje progresivna mijelopatija se prezentovala inkompletnim Braun-Sekarovim sindromom, koji je i najčešće opisivana klinička prezentacija TASCAS [2, 3]. MR je ukazala na adheziju torakalne KM. Indirektno, pregledom likvora moglo se pretpostaviti da ne postoji prekid kontinuiteta u protoku likvora. Tokom neurohirurške operacije je detektovan duralni defekt, čime je potvrđena dijagnoza TASCAS. Etiologija TASCAS još uvek nije definitivno razjašnjena. U našem slučaju se radilo o idiopatskoj HKM.

U seriji slučajeva Jong Jon Li (*Jong Yon Lee*) i koautora [4], nalazi MR su slični kao kod naše pacijentkinje, a i onim prethodno opisivanim slučajevima TASCAS. Autori su ovde predložili tri moguća patološka mehanizma dislokacije torakalnog segmenta KM koji mogu biti u vezi

sa HKM. Poslednjih petnaest godina pulsacije toka likvora smatraju se najverovatnijim objašnjenjem, s obzirom da je poznato da one mogu povećati i zapreminu ekstraduralne šupljine.

Do sada nisu definisani prognostički faktori kliničkog oporavka, ali se opisuje da rana hirurška intervencija može dovesti do pozitivnog ishoda. S tim uvezi, hirurška dekompresija KM i reparacija duralnog defekta mogu dovesti do kliničke stabilizacije ili poboljšanja stanja [2]. Braun-Sekarov sindrom je prepoznat kao mogući klinički prediktor boljeg postoperativnog ishoda. Godinu dana nakon operacije naša pacijentkinja nije imala pogoršanje, čime možemo zaključiti da je ishod hirurškog tretmana bio pozitivan. Imajući u vidu da je ova intervencija sprovedena nakon četiri godine od početka bolesti, kao i da je pacijentkinja i dalje stabilnog stanja, naš slučaj bi mogao podržati činjenicu da nivo neurološkog deficita pre operacije može biti prognostički faktor za oporavak.

Zaključak

TASCAS je i dalje nedovoljno definisano oboljenje, i zbog toga je svaki novi publikovani slučaj doprinos povećanju kohorte ovih bolesnika, iz koje bi se potencijalno definisali prediktori kliničkog ishoda i terapijska strategija.

Reference

1. Wortzman G, Tasker RR, Rewcastle NB, Richardson JC, Pearson FG. Spontaneous incarcerated herniation of the spinal cord into a vertebral body: a unique cause of paraplegia. *Case report. J Neurosurg.* 1974 Nov; 41(5):631-5.
2. Green RJ, Middel B, Meilof JF, et al. Operative treatment of anterior thoracic spinal cord herniation: three new cases and an individual patient data meta-analysis of 126 case reports. *Neurosurgery.* 2009;64(3 Suppl): ons145-59; discussion ons159-60. doi: 10.1227/01.NEU.0000327686.99072.E7.
3. Taylor TR, Dineen R, White B, Jaspas T. The thoracic anterior spinal cord adhesion syndrome. *Br J Radiol.* 2012; 85(1014): e123-9. doi: 10.1259/bjr/81458631.
4. Lee JY, Lee JW, Lee GY, Kang HS. Focal anterior displacement of the thoracic spinal cord without evidence of spinal cord herniation or an intradural mass. *Korean J Radiol.* 2014 Nov-Dec; 15(6):733-8. doi: 10.3348/kjr.2014.15.6.733.

Prikaz slučaja je prezentovan na stručnom sastanku 3rd MS ACADEMY, koji je održan 17–21. juna 2019. godine u Dubrovniku, Hrvatska, pod nazivom „Diferencijalna dijagnoza PPMS – TASCAS“.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa VII Škole mladih neurologa na Paliću – Škola demencija

Datum: 12–13.10.2018.**Mesto:** Palić, Srbija

U Školi demencija učestvovala je veliki broj mladih neurologa Srbije i regiona

Sazadovoljstvom vas obavještavamo da je 12. i 13. oktobra 2018. godine po sedmi put na Paliću u organizaciji Društva neurologa Srbije uspešno održana Škola za mlade neurologe, koja je ovaj put bila posvećena demencijama.

Škola je okupila oko 150 polaznika iz svih delova Srbije i regiona. Rukovodilac Škole bila je prof. dr Elka Stefanova, dok su njeni najbliži saradnici bili dr Gorana Mandić Stojmenović i dr Tanja Stojković. Predavači ovog skupa bili su: prof. dr Vladimir Kostić, prof. dr Elka Stefanova, prof. dr Ivana Novakov, prof. dr Marija Semnic, doc. dr Smiljana Kostić, dr Mirjana Petrović, dr Vuk Milošević, dr Tanja Stojković, dr Gorana Mandić Stojmenović i dipl. psiholog Biljana Salak.

U prvoj sesiji polaznici Škole su imali priliku da čuju predavanja o kognitivnim domenima i upoznaju se sa specifičnostima pregleda pacijenata sa poremećajem pamćenja, kao i sa osnovnim neuropsihološkim skalama. Nakon toga polaznici su upoznati sa konceptom subjektivnog i blagog kognitivnog poremećaja, kao i

sa Alchajmerovom bolešću, uključujući najnovije dijagnostičke kriterijume, kliničke prezentacije, genetske osnove i markere oboljenja, kao i neurovizuelizacione tehnike koje se koriste u procesu postavljanja dijagnoze. Takođe, imali su priliku da se upoznaju sa osnovama demencije sa Levijevim telima. Predavanja su pratili ilustrativni prikazi slučajeva, koje su prezentovali kli-



nički lekari i specijalizanti Klinike za neurologiju KCS, kao i mlađi lekari drugih univerzitetskih gradova. Drugog dana polaznici su, takođe kroz predavanja i prikaze slučajeva, upoznati sa kliničkim ispoljavanjem i dostupnim dodatnim dijagnostičkim procedurama u oblasti fronto-temporalne lobarne degeneracije i rapidno progresivne demencije.

Sa ponosom želimo da vam predstavimo da je Organizacioni odbor Škole, čiji je razvoj započeo na čelu sa dr Oliverom Tamaš, u želji da ide u korak s vremenom i dostupnim tehnologijama, kreirao aplikaciju na platformi mobilne tehnologije komunikacija tj. aplikaciju za SMART telefone pod nazivom „Škola demencija“. Aplikacija je pored svih korisnih informacija omogućila aktivno učešće polaznika u panel diskusiji, što je doprinelo još boljem usvajanju novih saznanja. Posebnu ulogu u Školi imali su koordinatori panel diskusija prof. dr Nataša Mišković Dragašević, dr Smiljana Kostić, dr Igor Petrović i dr Vladana Marković, koji su svojim pitanjima i potpitanjima sve polaznike Škole uveli u svet

diferencijalne dijagnoze, etiologije, pravovremene dijagnostike i terapije demencija. Naime, polaznici Škole imali su priliku da, po prvi put u Školi mladih neurologa, učestvuju u panelima, gde su prikazane ilustrativne kliničke situacije i data je prilika panelistima da primene znanja stečena tokom Škole i to kroz aktivnu diskusiju, ali isto tako i publici kroz proces *online* glasanja.



Salaš Vinarije „Zvonko Bogdan“

Školu je obogatio i društveni program koji se odigrao na salašu „Zvonko Bogdan“, gde su mladi neurolozi zajedno sa predavačima učestvovali u zabavi sa karaokama.

Škola za mlade neurologe realizovana je uz nesebičnu pomoć farmaceutskih kompanija Actavis, Krka, Hemofarm, Goodwill Pharma, Merck, Mylan, Richter Gedeon, Roche i Pharma Swiss, kojima se i ovim putem iskreno zahvaljujemo. Tehnički organizator Škole bila je agencija ASTAKOS.

Tanja Stojković i Gorana Mandić,
Klinika za neurologiju KCS

DOKTORSKA DISERTACIJA

Učestalost i specifičnost ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod homozigotnih i heterozigotnih nosioca mutacije gena za glukocerebrozidazu

Autor: Nikola Kresojević

Klinika za neurologiju KCS, Beograd

Uvod

Za sada najčešća poznata mutacija koja se može pronaći kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću (PB) je u GBA genu koji kodira za β -glukocerebrozidazu (GC-aza), enzim koji je deficitentan u Gošeovoj bolesti (GB). Iako je prvo kapitalno delo o PB, „*An Essay on the Shaking Palsy*“, objavljeno 1817. godine [1], a o GB 1882. godine u doktorskoj tezi lekara po kojoj nosi ime [2], tek 1996. godine je uočena moguća veza među njima. Ta veza između GB i PB bila je na prvi pogled neočekivana, jer je dugo vremena izmicala kako sofisticiranim genetskim analizama, tako i epidemiološkom zapažanju [3].

Goševa bolest

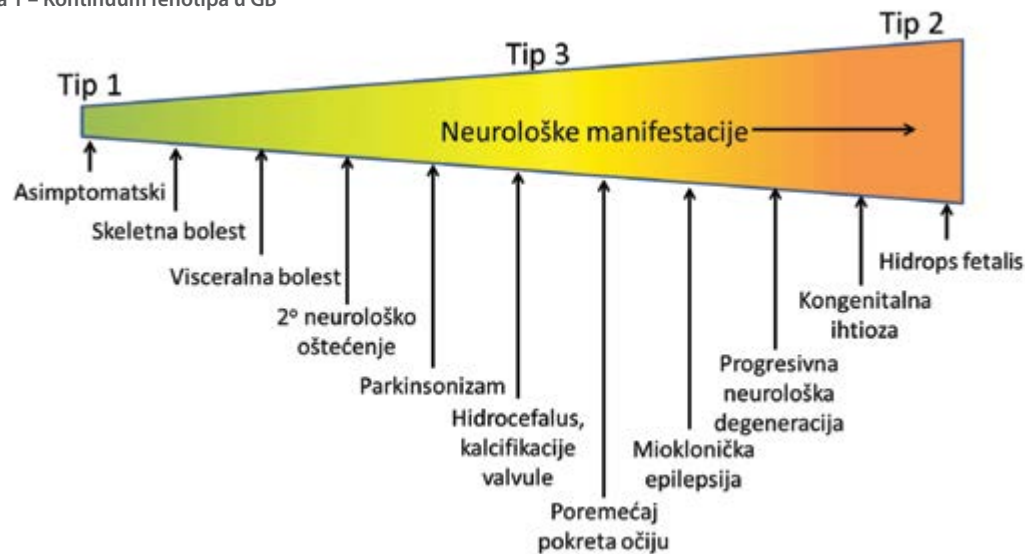
Radi razumevanja odnosa GBA mutacija i fenotipa PB iznećemo nekoliko činjenica o Gošeovoj bolesti (GB). GB se nasleđuje autozomno-recesivno i nastaje zbog insuficijentne aktivnosti GC-aze uzrokovane mutacijama u GBA genu. Zbog insuficijentnosti GC-aze nagomilava se njen supstrat – glikozilceramid [4]. GB je najčešća iz grupe bolesti lizozomalnog deponovanja [4]. Klinička slika GB je varijabilna: od smrti *in utero* do asimptomatske [5]. Klasično, GB se deli na tri tipa u zavisnosti od neuroloških simptoma [5]:

- Tip 1 – neneuropatska GB,
- Tip 2 – akutna neuropatska GB,
- Tip 3 – hronična neuropatska GB,

ali se može posmatrati i kao kontinuum fenotipa kao što je prikazano na Slici 1.

Predikcije fenotipa GB na osnovu genotipa su ograničene [6]. Bojtler (*Beutler*) je sa saradnicima predložio klasifikaciju GBA mutacija [7], raspoređujući ih u tri grupe u zavisnosti od fenotipa u kom se javljaju u Tabeli 1:

Slika 1 – Kontinuum fenotipa u GB



Preuzeto i modifikovano prema: Sidransky E. 2004 [5].

Tabela 1 – Očekivani klinički fenotip Goševе bolesti na osnovu klasifikacije na null, „teške” i „lake” mutacije

Drugi alel	Null „Teška” „Laka”	Prvi alel		
		Null	„Teška”	„Laka”
		Inkompatibilno sa životom	Tip 2/3	Tip 1
		Tip 2/3	Tip 2/3	Tip 1
		Tip 1	Tip 1	Tip 1

Preuzeto i modifikovano prema: Beutler E. et al. 2005 [7].

- **Null mutacije** tj. one mutacije kod kojih ne dolazi do sinteze proteina.
- **„Teške” mutacije** su one kod kojih dolazi do produkcije proteina. Ukoliko dođe do nasleđivanja „teške” mutacije sa null mutacijom ili drugom „teškom” mutacijom, najčešće dolazi do pojave neuropatske forme GB (tip 2 ili tip 3).
- **„Lake” mutacije** su one kod kojih takođe dolazi do produkcije proteina i udružene su samo sa neneuropatskom GB (tip 1).

Najčešći je GB tip 1 u kom postoji velika varijabilnost u kliničkoj prezentaciji i progresiji bolesti. Bolest može početi u bilo kom uzrastu, obično ima težu kliničku sliku ukoliko počne ranije [2]. Najčešći prvi simptomi i znaci su hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija i bolovi u kostima [2]. U GB tip 1, koji je klasifikovan kao neneuropatski oblik bolesti, pored pojave PB

postoje saopštenja i o postojanju periferne neuropatije, depresije, mioklonusa i drugih simptoma kod čak 51% pacijenata [8]. Ove činjenice dovedu u pitanje ispravnost važeće klasifikacije GB.

Odnos Goševе i Parkinsonovе bolesti

Godine 1996. publikovan je prvi rad u kome je prikazano šest pacijenata sa tipom 1 GB, koji su oboleli od brzo progresivnog parkinsonizma ranijeg početka, sa slabim odgovorom na anti-parkinsonu terapiju [9]. Analiza GBA gena kod PB pacijenata prvi put je izvršena 2004. godine, kada je pokazano da bi mutacije u ovom genu mogle biti faktor rizika za nastanak parkinsonizma [10,11], a potom je potvrđena povećana incidencija PB među rođacima GB pacijenata, koji su obavezni nosioci GBA mutacije, što znači da čak i u heterozigotnom stanju ove mutacije predstavljaju faktor rizika za nastanak PB [12].

Glavna potvrda povezanosti GBA mutacija i PB proistekla je iz multicentrične studije koja je uključila 5691 PB pacijenta i 4898 kontrola i koja je utvrdila da je odnos šansi (odds ratio – OR) 5,43 za bilo koju GBA mutaciju kod PB pacijenata u odnosu na kontrole [13]. Incidencija PB među GB pacijentima je 6–17 puta veća nego u kontrolnim populacijama [14]. GBA homozigotni i heterozigotni nosioci imaju povećan starosno specifični rizik za nastanak PB u poređenju sa kontrolnom grupom [15]. PB kod heterozigotnih nosilaca mutacija u GBA genu počinje ranije nego kod pacijenata bez mutacije [16]. Među nosiocima, oni sa „teškim” GBA mutacijama imaju raniji početak bolesti i teži kognitivni deficit od nosilaca „lakih” mutacija [17]. Iako se u literaturi GBA mutacija smatra snažnim faktorom rizika za nastanak PB, neki autori smatraju da se radi o autozomno dominantnom nasleđivanju sa smanjenom penetrantnošću [18].

Prva saopštenja kažu da je kod GB klinička prezentacija parkinsonizma teška i atipična, progresija bolesti agresivna, a odgovor na terapiju slab [9]. Kasnije je pokazano da je klinička slika PB kod GB pacijenata zapravo tipična (asimetričan početak bolesti, tremor u miru, rigiditet, bradikinezija) [14,19] i da se javljaju očekivane komplikacije: *wearing off*, diskinezije i motorne fluktuacije [19]. Terapijski odgovor na L-dopu je dobar i na njega ne utiče GBA status [20]. Primena supstitucione enzimske terapije za GB ne prevenira nastanak PB, ne utiče na simptome PB i uprkos njenoj primeni dolazi do progresije parkinsonizma, što je verovatno posledica nemogućnosti enzimske terapije da prođe krvnomoždnu barijeru [14,19,21]. Miglustat je lek koji se takođe koristi u terapiji GB i prolazi krvnomoždnu barijeru, ali nema jasnih podataka o uticaju ovog leka na simptome parkinsonizma kod GB pacijenata [21–23].

Ciljevi

Ciljevi istraživanja bili su da identifikujemo naše PB pacijente koji su nosioci GBA mutacija i da utvrdimo njihove genotipske, fenotipske i neuroradiološke karakteristike (koristeći magnetnu rezonancu i transkranijalnu parenhimsku ehonografiju).

Rezultati i diskusija

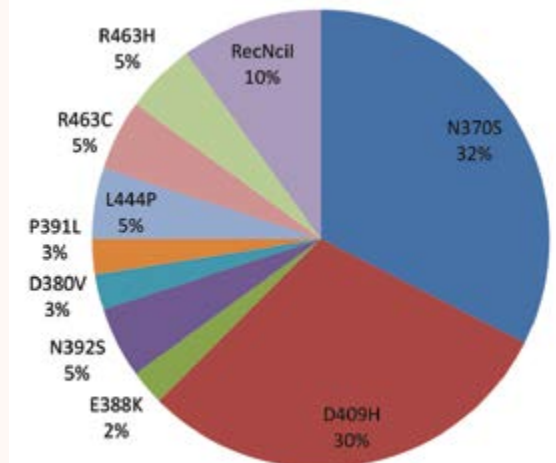
Genetske analize

Genetska analiza je obuhvatila 644 PB pacijenta (401 muškarac i 243 žene) i 368 zdravih kontrola (115 muškaraca i 253 žene). Analizirani su egzoni 8–11 GBA gena. Ukupno je detektovano 96 promena koje obuhvataju mutacije, polimorfizme, tihe varijante i promene nepoznatog značaja (Tabela 2).

Genetskom analizom ustanovljeno je postojanje GBA mutacija kod 6,52% pacijenata i 1,36% zdravih kontrola. Izračunat je OR=5,07 (95% CI 1,99–12,92), što znači da se mutacije u GBA genu mogu naći pet puta češće kod PB pacijenata nego kod zdravih kontrola, i ovo je u skladu sa podacima iz literature.

U grupi PB ispitanika tri mutacije (N370S, D409H i RecNcil) su činile skoro ¾ detektovanih heterozigotnih mutacija i u ovom tekstu ćemo njih detaljnije prokomentarisati (Slika 2).

Slika 2 – Mutacije u GBA genu pronađene u heterozigotnom stanju kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću



Na slici nije prikazana promena nepoznatog značaja R329H.

Najčešća mutacija – N370S – pronađena je u skoro 30% mutiranih alela samo u grupi pacijenata, a nije pronađena u kontrolnoj grupi. Učestalost ove mutacije varira u različitim populacijama – veoma je česta kod Aškenazi Jevreja, gde se može naći u čak 70% mutiranih alela [13], dok

Tabela 2 – Promene detektovane sekvenciranjem *GBA* gena kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i zdravih kontrola

GBA mutacija (protein)	DNK promena	Eg-zon	PB pacijenti (N=644) Broj / frekvencija nosilaštva (%)	Kontrole (N=368) Broj / frekvencija nosilaštva (%)	Šanse odnosa (OR)	Interval pove- renja (95% CI)	P
Heterozigoti							
N370S/wt	c.1226A>G	9	13/2,02	0/0			
*D380V/wt	c.1256A>T	9	1/0,16	0/0			
E388K/wt	c.1279G>A	9	1/0,16	1/0,27	0,57	0,04–9,15	0,68820
*N392S/wt	c.1292A>G	9	2/0,31	0/0			
D409H/wt [#]	c.1342G>C	9	12/1,86	2/0,54	3,47	0,77–15,61	0,08376
P391L/wt	c.1289C>T	9	1/0,16	0/0			
L444P/wt	c.1448T>C	10	2/0,31	1/0,27	1,14	0,10–12,65	0,91298
A456P/wt	c.1497G>C	10	0/0	1/0,27			
R463C/wt	c.1504C>T	10	2/0,31	0/0			
R463H/wt	c.1505G>A	10	2/0,31	0/0			
Kompleksni ili rekombinantni aleli							
RecNcil(L444P + A456P + V460V)	c.1448T>C c.1483G>C c.1497G>C	10	4/0,62	0/0			
Homozigoti ili kombinovani heterozigoti							
N370S/N370S	c.1226A>G	9	1/0,16	0/0			
N370S/D409H [#]	c.1226A>G c.1342G>C	9	1/0,16	0/0			
Ukupno			42/6,52	5/1,36	5,07	1,99–12,92	0,00017
Polimorfizmi							
T369M/wt	c.1223C>T	8	28/4,35	12/3,26	1,35	0,68–2,69	0,39327
T369M/T369M	c.1223C>T	8	1/0,16	0/0			
Promene nepoznatog značaja							
R329H/wt	c.1103G>A	8	1/0,16	0/0			
Tihe varijante							
*T369T/wt	c.1224G>A	8	0/0	1/0,27			
*V398V/wt	c.1311C>T	9	0/0	1/0,27			
*V459V/wt	c.1494C>T	10	0/0	1/0,27			
V460V/wt	c.1497G>C	10	0/0	0/0			

je u azijskim populacijama ova mutacija retka [24–27]. N370S smatra se „lakom“ mutacijom [7]. Kada se N370S nađe na jednom alelu, tada ima „protektivnu“ ulogu u smislu nastanka neuro-patske forme GB, bez obzira koja se mutacija nalazi na drugom alelu (Tabela 1). U slučaju heterozigotnih nosioca mutacija u *GBA* genu, oni koji su imali bilo koju drugu mutaciju osim N370S bili su u većem riziku za nastanak PB [28]. Posmatrajući šire, nosioci „teških“ *GBA* mutacija imaju veći rizik za nastanak PB i raniji početak bolesti u poređenju sa nosiocima „lakih“ *GBA*

mutacija, dok homozigoti i kombinovani heterozigoti imaju najraniji početak PB [29]. Druga mutacija po učestalosti, D409H, klasifikuje se kao „teška“ [7], nalazi se i u pseudogenu i sreće se u tipu 1 i tipu 3 GB [30]. Važan nalaz je da su svi naši PB pacijenti nosioci D409H mutacije imali duplo mutiran alel genotipa D409H/H255Q. Homozigotni nosioci ovog duplo mutiranog alela imaju težu kliničku sliku GB i to je čest nalaz među GB pacijentima sa Balkana i iz jadranskog dela Italije [31]. Mutacija L444P je, prema rezultatima multicen-

trične studije, najčešća u svim ispitivanim PB populacijama osim kod Aškenazi Jevreja [13]. Ova mutacija se klasifikuje kao „teška“ [7], može se naći kao tačkasta mutacija ili kao deo kompleksnog alela (npr. RecNcil) i udružena je sa neuropatskim fenotipom GB [32]. RecNcil je kompleksna mutacija (L444P + A456P + V460V) koja obuhvata sekvencu porekla pseudogena i takođe se klasifikuje kao „teška“ [7,33]. Odnos šansi da se mutacija L444P nađe kod PB pacijenata u odnosu na kontrole veća je nego za N370S mutaciju [13]. Takođe, L444P mutacija se češće nego N370S nalazi kod GB pacijenata čiji su roditelji imali PB, što bi moglo da znači da L444P mutacija nosi veći rizik za nastanak PB nego neke druge mutacije [34]. U našoj ispitivanoj grupi nije bilo razlike u frekvenciji L444P kao tačkaste mutacije kod PB pacijenata i zdravih kontrola. L444P kao deo RecNcil je detektovan kod četiri PB pacijenta, a nije ga bilo kod kontrola. Ukupno uzevši RecNcil tj. L444P su u našoj ispitivanoj grupi treća po učestalosti mutacija *GBA* gena među PB pacijentima.

Kliničke karakteristike i genotip-fenotip korelacija

Smatra se da je fenotip parkinsonizma veoma sličan kod homozigotnih i heterozigotnih nosioca *GBA* mutacije [16]. Kliničke karakteristike PB kod nosioca *GBA* mutacija tipične su za PB

i obuhvataju asimetričan parkinsonizam ranog početka sa dobrim odgovorom na terapiju L-dopom [35].

Kako bismo bolje sagledali motorne i nemo-torne aspekte fenotipa PB, analizirali smo:

- a) celu grupu PB pacijenata sa mutacijom u poređenju sa grupom bez mutacije – studija preseka,
- b) studiju slučajeva i kontrola gde je upoređen 31 PB pacijent heterozigotni nosilac *GBA* mutacije sa 31 PB pacijentom bez mutacije u *GBA* genu (sPB). Mečovanje je vršeno na osnovu pola, godina početka PB, dužine trajanja bolesti, H&Y stadijuma PB i godina obrazovanja.

Godine početka Parkinsonove bolesti

Početak PB bio je u proseku u 53. godini u obe ispitivane grupe, što znači da u našem ispitivanom uzorku prisustvo *GBA* mutacije nije uticalo na vreme početka bolesti (Tabela 3). Slično je pokazano u još nekim istraživanjima [20,36]. Međutim, smatra se da prisustvo *GBA* mutacije može modifikovati godine početka PB [37]. Nosioci *GBA* mutacija imaju raniji početak PB u poređenju sa PB pacijentima bez mutacije i to, u nekim studijama, čak šest godina ranije [11,26,37–41]. Težina *GBA* mutacije uticala je, u našem ispitivanom uzorku, na godine početka bolesti. Nosioci „teških“ *GBA* mutacija imali su prosečno oko 48

Tabela 3 – Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, sa i bez *GBA* mutacije

	GBA-PB	n _a	sPB	n _a	p
Pol (M:Ž)	25:18	43	376:225	601	0,563
Godine početka bolesti*	53,1±9,5 (34–66)	39	53,3±11,0 (10–79)	571	0,909
Godine u trenutku pregleda*	61,0±9,0 (41–83)	39	60,7±10,5 (19–82)	574	0,850
Trajanje bolesti (godine)*	7,9±6,0 (0,25–23)	39	7,5±7,4 (0,25–45)	571	0,748

*Rezultati su prikazani kao prosečna vrednost ± standardna devijacija i potom kao raspon. n_a – broj ispitanika za koje je podatak bio dostupan.

Tabela 4 – Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su heterozigotni nosioci „lakih“ i „teških“ *GBA* mutacija

	GBA „lake“ mutacije	n _a	GBA „teške“ mutacije	n _a	p
Pol (M:Ž)	7:6	13	11:9	20	0,948
Godine početka bolesti*	60,0±6,8 (43–66)	12	47,9±8,3 (34–61)	20	0,00038
Godine u trenutku pregleda*	68,7±5,8 (59–83)	12	56,6±7,6 (41–72)	20	0,00028
Trajanje bolesti (godine)*	8,7±6,7 (0,25–21)	12	8,7±5,8 (2–23)	20	0,306

*Rezultati su prikazani kao prosečna vrednost ± standardna devijacija i potom kao raspon. n_a – broj ispitanika za koje je podatak bio dostupan.

Tabela 5 – Dominantan znak na početku Parkinsonove bolesti

Dominantan znak na početku bolesti	GBA-PB	n _a	sPB	n _a	p
Rigidnost	6 (15,8%)	38	73 (13,5%)	539	0,697
Bradikineza	9 (23,7%)	38	149 (27,6%)	539	0,597
Tremor	17 (44,7%)	38	272 (50,5%)	539	0,495
Bol	4 (10,5%)	38	16 (3,0%)	539	0,036
Problem u pisanju	0	38	7 (1,3%)	539	1
Otežan hod	2 (5,3%)	38	22 (4,1%)	539	0,667
Zahvaćenost ruke/noge/ruke i noge	26/5/7	38	404/59/71	534	0,585

n_a – broj ispitanika za koje je podatak bio dostupan.

Tabela 6 – Znaci Parkinsonove bolesti u trenutku pregleda

Znaci na pregledu	GBA-PB	n _a	sPB	n _a	p
Asimetričan parkinsonizam	37 (92,5%)	40	542 (94,4%)	574	0,612
Diskinezije	15 (38,5%)	39	128 (23,6%)	542	0,038
Distonija	0	39	10 (1,8%)	542	1
Frizing hoda	14 (36,8%)	38	106 (19,6%)	542	0,011
Posturalna nestabilnost	11 (28,2%)	39	148 (27,0%)	548	0,871
Halucinacije	6 (15,4%)	39	44 (8,1%)	542	0,118
UPDRS ukupni u ON stanju*	58,61±34,16 (7–159)	36	54,79±27,52 (3–152)	373	0,438
H&Y stadijum u ON stanju*	2,29±0,96 (1–4)	39	2,26±0,83 (1–5)	564	0,811

*Rezultati su prikazani kao prosečna vrednost ± standardna devijacija i potom kao raspon.

n_a – broj ispitanika za koje je podatak bio dostupan.

Tabela 7 – Prisustvo motornih komplikacija, frizinga hoda, halucinacija i poremećaja kontrole impulsa

		GBA-PB	sPB	p
Diskinezije	nema	11 (45,8%)	18 (60,0%)	0,300
	ima	13 (54,2%)	12 (40,0%)	
Horea	nema	14 (58,3%)	18 (60,0%)	0,901
	ima	10 (41,7%)	12 (40,0%)	
Distonija	nema	19 (79,2%)	26 (89,7%)	0,288
	ima	5 (20,8%)	3 (10,3%)	
Balizam	nema	23 (95,8%)	30 (100%)	0,259
	ima	1 (4,2%)	0	
Vršne diskinezije*	nema	13 (54,2%)	23 (79,3%)	0,051
	ima	11 (45,8%)	6 (20,7%)	
Diskinezije na kraju doze	nema	21 (87,5%)	24 (82,8%)	0,631
	ima	3 (12,5%)	5 (17,2%)	
Bifazične diskinezije	nema	24 (100%)	27 (96,4%)	0,350
	ima	0	1 (3,6%)	
Motorne fluktuacije	nema	11 (45,8%)	16 (55,2%)	0,498
	ima	13 (54,2%)	13 (44,8%)	
Wearing off	nema	17 (70,8%)	17 (58,6%)	0,356
	ima	7 (29,2%)	12 (41,4%)	
ON/OFF	nema	16 (66,7%)	25 (86,2%)	0,091
	ima	8 (33,3%)	4 (13,8%)	
no ON	nema	23 (95,8%)	28 (96,6%)	0,891
	ima	1 (4,2%)	1 (3,4%)	
Halucinacije	nema	16 (66,7%)	21 (70,0%)	0,793
	ima	8 (33,3%)	9 (30,0%)	
Frizing	nema	12 (50,0%)	15 (50,0%)	1,000
	ima	12 (50,0%)	15 (50,0%)	
Poremećaj kontrole impulsa	nema	21 (95,5%)	30 (100%)	0,238
	ima	1 (4,5%)	0	

* OR=3,25 (CI 0,97–10,87).

godina na početku PB, dok su nosioci „lake“ GBA mutacije imali početak bolesti oko 60 godina, što je statistički značajno kasnije (Tabela 4). Ovaj nalaz je konzistentan sa podacima iz literature [17,29,42–45]. Raniji početak PB vezuje se i za druge monogenske forme PB. Najraniji početak, pre 40. godine života, karakteristika je recesivno naslednih formi PB u vezi sa mutacijama u genu PARKIN, DJ-1, PINK1, ATP13A2 [46]. U slučaju autozomno-dominantno nasledne PB udružene sa mutacijama u LRRK2 genu, početak PB je prosečno u 58. godini života [47].

Kod jednog od pacijenata, koji je homozigotni nosilac N370S mutacije, PB je počela u 54. godini i on nije imao kliničke znake GB. Od ranije je poznato da znaci PB mogu prethoditi pojavi kliničkih manifestacija GB, čak i 12 godina [48–50]. Najčešće, u 90% slučajeva, dijagnoza GB je postavljena pre pojave parkinsonizma [14].

Inicijalni simptomi Parkinsonove bolesti

Najčešći inicijalni simptom PB, nezavisno od GBA statusa, bio je jedan od kardinalnih simptoma PB (rigiditet, bradikinezija, tremor) (Tabela 5). Težina GBA mutacije nije uticala na inicijalnu prezentaciju PB. Podaci u literaturi nisu konzistentni po pitanju inicijalne prezentacije PB kod nosilaca GBA mutacija. Prema rezultatima meta-analize, PB pacijenti sa GBA mutacijom u poređenju sa onima bez GBA mutacije imali su češće bradikineziju kao inicijalni simptom PB, dok razlika u frekvenciji tremora nije pokazana [41]. Bol, pre svega u ramenu, bio je jedini inicijalni simptom PB u našem uzorku koji je bio značajno češći u grupi nosilaca GBA mutacija. Slična prevalencija bola kao prezentujućeg simptoma PB kod nosilaca GBA mutacije (9,86%) je utvrđena u prethodnim studijama, međutim, nije pokazana statistički značajna razlika u poređenju sa grupom bez GBA mutacije (6,07%) [29]. Bol je jedan od najčešćih pre-motornih simptoma PB. „Zamrznuto rame“ (frozen shoulder) se definiše kao bolni sindrom sa restrikcijom pokreta u zglobovima ramena koji se javlja u odsustvu abnormalnosti tog zgloba. To je jedan od najčešćih muskuloskeletnih problema kod PB i može biti inicijalni simptom PB [51]. Bol u ramenu je 21 put češći kod PB pacijenata nego kod kontrolne

grupe koja nema PB [52]. Nekoliko različitih gena ima moguću ulogu u pojavi bola kod PB. Do sada su opisane promene u SCN9A, FAAH i COMT genima [53,54], a naši rezultati sugerišu da bi se ovoj grupi gena mogao pridružiti i GBA kao faktor rizika za nastanak bola kod PB pacijenata. Posebno je interesantan nalaz da su tri od četiri PB pacijenta nosioca GBA mutacija koji su imali bol kao inicijalni simptom bili heterozigotni nosioci D409H mutacije, a jedan je bio nosilac R463H mutacije. Obe ove mutacije su klasifikovane kao „teške“ GBA mutacije [7], što bi moglo dovesti do pojave različitog fenotipa u odnosu na nosioce „lakih“ mutacija.

Klinička slika u trenutku pregleda – motorni aspekt

U trenutku postavljanja dijagnoze, PB udružena sa GBA mutacijama se ne može razlikovati od idiopatske PB [36]. U našem ispitivanom uzorku (Tabela 6) najveći broj ispitanika imao je asimetričan parkinsonizam. Posturalna nestabilnost bila je prisutna kod nešto više od četvrtine ispitanika u obe ispitivane grupe, dakle nezavisno od GBA statusa. Diskinezije su bile statistički značajno češće kod PB pacijenata sa GBA mutacijom (38,5%) u poređenju sa sPB grupom (23,6%). Podaci iz literature su oprečni. Naime, Lesaž (Lesage) sa saradnicima je utvrdio da su L-dopom indukovane diskinezije češće kod PB pacijenata nosioca GBA mutacija i to nezavisno od pola, doze L-dope, dužine trajanja bolesti i trajanja terapije [55]. Nasuprot, rezultati istraživanja Aharon-Perca (Aharon-Peretz) i saradnika ukazuju da prisustvo i težina diskinezija nije u vezi sa GBA genotipom [56], što je bio zaključak i meta-analize [41]. Naši rezultati ukazuju na češću pojavu diskinezija kod nosioca „lakih“ GBA mutacija (58,3%) u odnosu na nosioce „teških“ GBA mutacija (31,6%), ali statistička značajnost nije utvrđena.

Analiza rezultata studije slučajeva i kontrola (Tabela 7) nije pokazala postojanje statistički značajne razlike među PB grupama koja se odnosi na motorne komplikacije, i to u smislu prisustva nevoljnih pokreta (horea, distonija, balizam), vremenske distribucije diskinezija (vršne, bifazične ili diskinezije na kraju doze), kao i mo-



tornih fluktuacija („wearing off“, no ON, ON/OFF). Trend statističke značajnosti primećen je za vršne diskinezije koje su postojale u grupi sa mutacijama (GBA-PB) kod 45,8% pacijenata i u grupi bez mutacija (sPB) kod 20,7% pacijenata ($p=0,051$; OR=3,25; CI 0,97–10,87). Prema dobijenim rezultatima, odnos šansi je 3,25 puta veći da PB pacijent ima vršne diskinezije ukoliko je nosilac GBA mutacije.

Frizing hoda bio je, prema rezultatima studije preseka, značajno češći ($p<0,05$) u GBA-PB grupi (36,8%) nego u sPB grupi (19,6%). Ova razlika nije postojala u studiji preseka. Nosioci „lake“ GBA mutacije (58,3%) su duplo češće imali frizing hoda nego nosioci teške mutacije (26,3%), ali bez statističke značajnosti. Frizing se javljao sa sličnom učestalošću kod PB pacijenta sa Tajlanda, nezavisno od GBA statusa [57].

Klinička slika u trenutku pregleda- nemotorni aspekt

Kod PB udružene sa GBA mutacijama pokazano je da su nemotorne karakteristike češće i izraženije nego kod pacijenata bez GBA mutacije [58–60].

Odranije su poznati genetski faktori rizika (MAPT, SNCA, COMT, APOE) za koje se smatra da bi mogli biti u osnovi heterogenosti kognitivnog statusa kod PB [61–64]. GBA mutacije su, takođe, nezavisni faktor rizika za kognitivni poremećaj kod PB pacijenata [20,65,66]. Metaanaliza ukazuje na povećanu učestalost demencije kod PB pacijenata sa GBA mutacijama [41]. Prisustvo GBA mutacije kod PB pacijenata pet puta povećava rizik za razvoj demencije, kao i za bržu progresiju kognitivnog deficita [20,36,67,68]. U velikoj multicentričnoj studiji dokazano je da su GBA mutacije faktor rizika i za demenciju sa Levijevim telima, kao i za Parkinsonovu bolest sa demencijom [69]. U kontinuitetu sa tim bio bi i nalaz da PB pacijenti koji su nosioci GBA mutacije imaju ekstenzivniju kortikalnu patologiju Levijevih tela, što bi teorijski moglo biti u osnovi pojave kognitivnog deficita kod GBA vezane PB [66]. U našem ispitivanju 42,9% pacijenata sa mutacijom je prijavio problem sa pamćenjem nasuprot 25,0% pacijenata bez mutacije, ali statistički značajna razlika nije

pokazana. Skor manji od 25 na MMSE testu, koji ukazuje na postojanje kognitivnog deficita, imalo je više pacijenata sa GBA mutacijom (16,7%) nego bez mutacije (10,4%), ali ponovo bez statističke značajnosti. Razlika takođe nije pokazana na ukupnom skor i subskorovima Adenbruksovog (Addenbrook) testa, osim subskora za jezik, gde je postojao trend statističke značajnosti ($p=0,056$). Jedinu statističku značajnost smo detektovali na Bostonskom testu imenovanja, gde je u grupi sa GBA mutacijom 36% imalo vrednost ispod granice predviđene za starosnu dob, dok je u grupi bez mutacije ovakav nalaz imalo samo 3,3% ($p=0,003$; OR=16,39, CI 1,891–142,857). Iako naši rezultati detektuju veću učestalost kognitivnog poremećaja u grupi nosioca mutacija, potvrda statističke značajnosti je izostala u većini poređenja, moguće zbog malog broja pacijenata koji su nosioci mutacije ili zbog odabira pacijenata za mečovanje u studiji slučajeva i kontrola. Halucinacije su, u našem istraživanju, bile češće u GBA-PB grupi (15,4%) nego u sPB grupi (8,1%), ali statistička značajnost nije postojala (Tabela 6). Učestalost halucinacija kod GBA-PB pacijenata je varijabilna u studijama i kreće se do 34,7%, čak i 45% [26,70]. Težina GBA mutacije nije uticala na frekvenciju pojave halucinacija. U studiji slučajeva i kontrola halucinacije su registrovane kod sličnog broja pacijenata: oko 30%, nezavisno od prisustva GBA mutacije. Difuzna neokortikalna Levijeva tela češće se nalaze kod GBA-PB pacijenata nego kod sPB [70]. Nastanak vizuelnih halucinacija, iluzija i psihoze moglo bi se dovesti u vezu sa širenjem Levijevih tela u temporalne regione i/ili bi se mogle shvatiti kao deo kliničke slike u spektru patologije Levijevih tela, jer su GBA mutacije, kao što je napomenuto, faktor rizika za demenciju sa Levijevim telima [26,49,69–71].

Oprečni su podaci u literaturi koji se odnose i na druge psihijatrijske poremećaje. Depresija, apatija, indiferentnost i anksioznost prema nekim autorima imaju veću prevalenciju kod GBA-PB pacijenata [58–60]. Nasuprot tome, prema drugim autorima nije pokazana veća učestalost korelata depresije i anksioznosti [29,65–67,72]. U našem istraživanju nije bilo statističke razlike

u skorovima Bekove (Beck) skale depresivnosti i Hamiltonove (Hamilton) skale za depresiju, kada se uporede pacijenti sa i bez GBA mutacije. GBA status ne utiče na povećanu učestalost depresije kao inicijalnog simptoma PB [29]. Kasten (Kasten) i saradnici ispitivali su depresiju kod drugih monogenetskih formi PB (SNCA, PARKIN, PINK1, LRRK2) i zdravih nosioca ovih mutacija. Zaključeno je da se depresija javlja sa sličnom učestalošću kod zdravih nosioca mutacija i zdravih kontrola, a češće kod PB pacijenata, što bi značilo da je učestalost depresije u vezi sa prisustvom bolesti, a ne u vezi sa genetskim statusom [73]. U našem istraživanju nije ustanovljena razlika u prisustvu anksioznosti, a podaci u literaturi na tu temu su oprečni.

Terapijski odgovor

Terapijski odgovor na L-dopu nije se razlikovao u ispitivanim grupama. Najveći broj PB pacijenata, nezavisno od GBA statusa i težine mutacije, prijavio je odličan terapijski odgovor na L-dopu. Slični su i podaci iz literature. Naime, osim nekoliko saopštenja o slabijem odgovoru na L-dopu, većina studija prijavljuje odličan simptomatski efekat L-dope i dopaminskih agonista kod PB udružene sa GBA mutacijama [11,20,35,74,75]. Stimulacija dubokih moždanih jedara je vršena i kod homozigotnih i heterozigotnih nosioca GBA mutacije sa PB i u obe grupe je imala dobar ishod. Ipak, napominje se da su ovi pacijenti zahtevali izvođenje operacije ranije u toku bolesti i imali su bržu progresiju kognitivnog deficita i aksijalnih poremećaja nakon operacije [76–79]. Enzimaska zamenska terapija koja se primenjuje u lečenju GB ne prevenira nastanak

i progresiju PB, ne utiče na simptome PB, što se interpretira nemogućnošću ove terapije da prođe krvno-moždanu barijeru [14,19,21]. Za lek miglustat, koji se takođe koristi u terapiji GB i prolazi hematoencefalnu barijeru, ne postoje jasni dokazi da utiče na simptome PB kod GB pacijenata [21–23].

Neuroradiološke karakteristike

Transkranijalna sonografija moždanog parenhima

Hiperehogenost SN se smatra markerom PB i može se videti kod 90% PB pacijenata i kod 8–14% zdravih ispitanika [80,81]. Mi smo ispitali ukupno šest grupa: tri grupe ispitanika sa PB i tri grupe bez PB i to: homozigotne i heterozigotne nosioce GBA mutacija i grupu bez GBA mutacija. Najznačajniji rezultat dobijen u našem istraživanju odnosa PB i mutacija u GBA genu je da je aSNmax vrednost kod PB pacijenata koji su homozigotni i heterozigotni nosioci mutacije u GBA genu (GB+PB+ i GBA+PB+ grupe) skoro identična kao kod sPB pacijenata, grupe koja nema mutaciju u GBA genu (Tabela 8, Slika 3). Vrednosti aSNmax bile su statistički značajno veće kod heterozigotnih nosioca GBA mutacije koji imaju PB (GBA+PB+) u poređenju sa onima koji nemaju PB (GBA+PB-) i u poređenju sa zdravim kontrolama. Prevalencija izražene ili umerene hiperehogenosti SN je bila slična među svim ispitivanim grupama sa PB, bez obzira na mutacije u GBA genu (GB+PB+: 75%, GBA+PB+: 83% i sPB: 87,5%), ali statistički značajno veća u poređenju sa grupama bez PB, takođe bez obzira na GBA status (GB+PB-

Tabela 8 – Nalaz transkranijalne sonografije kod ispitanika

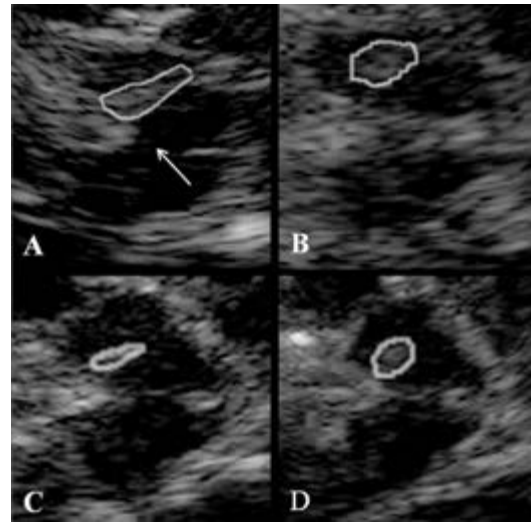
	GB+PB+	GB+PB-	GBA+PB+	GBA+PB-	sPB	Kontrole	p
Broj pacijenata	4	12	18	9	32	43	-
Godine starosti	49,0±12,1	44,7±19,0	62,6±8,6	56,7±11,7	61,5±9,3	54,9±14,9	0,014
Godine početka PB	45,6±9,5	-	53,0±8,2	-	53,3±10,0	-	0,311
aSNmax (cm²)	0,28±0,15	0,18±0,06	0,27±0,06	0,16±0,03	0,28±0,10	0,12±0,08	0,001
Hiperehogenost SN^e	3/4 (75%)	4/12 (33%)	15/18 (83%)	2/9 (22%)	28/32(87,5%)	5/43 (11,6%)	<0,001

GB+PB+: pacijenti sa GB tip 1 i parkinsonizmom; GB+PB-: pacijenti sa GB tip 1 bez parkinsonizma; GBA+PB+: PB pacijenti heterozigotni nosioci mutacije u GBA genu; GBA+PB-: asimptomatski heterozigotni nosioci mutacije u GBA genu; sPB: sporadična PB (bez mutacije u GBA genu).

Sve vrednosti su prikazane kao broj ispitanika sa specifičnom karakteristikom/ukupan broj ispitanika, a u zagradi su predstavljeni u procentima.

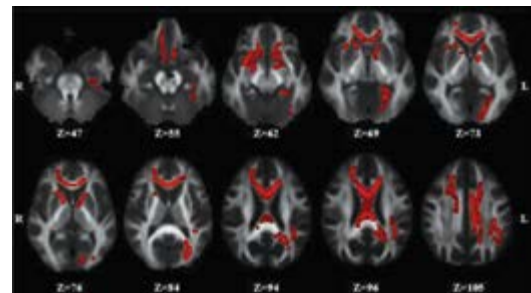
GBA+PB- i grupa zdravih kontrola). Hiperehogenost SN ne razlikuje se značajno kod heterozigotnih nosioca „teške“ GBA mutacije kada se iste uporede sa nosiocima „lake“ mutacije.

Slika 3 – Primer nalaza transkranijalne parenhimske sonografije kod ispitivanih pacijenata



A) Unilateralna hiperehogenost SN i prekinuto raphe kod pacijenta sa GB tip 1 i PB; B) Hiperehogenost SN kod PB pacijenta koji je heterozigotni nosilac GBA mutacije; C) Normalna ehogenost SN kod GB pacijenta bez PB; D) Normalna ehogenost SN kod heterozigotnog nosioca GBA mutacije bez PB.

Slika 4 – Rezultati prostorne statistike zasnovane na traktovima kod PB pacijenata koji su heterozigotni nosioci mutacije u GBA genu u poređenju sa zdravim kontrolama



Razlike frakcione anizotropije (FA) su prikazane crvenom bojom. Rezultati su preklapljeni na aksijalnu sekciju FA atlasa prema radiološkoj konvenciji (desno je levo) i prikazani su za P<0,05, sa korekcijom za multiple komparacije (family-wise error – FWE).

Pregled na magnetnoj rezonanci – morfometrija zasnovana na vokselima i difuzioni tenzorski imidžing

Cilj ovog dela istraživanja bio je utvrđivanje obrasca atrofije mozga i mikrostrukturnih promena u beloj masi kod pacijenata sa PB u zavisnosti od prisustva GBA mutacije, kako bi se *in vivo* utvrdio strukturni korelat GBA mutacije kod PB. Korišćena je tehnologija morfometrije zasnovane na vokselima (VBM) i difuzioni tenzorski (DT) imidžing.

Ukupno je testirano 46 ispitanika, od kojih su: 15 bili PB pacijenti sa heterozigotnom mutacijom u GBA genu (GBA+PB+) i koji su upareni po polu i starosti sa 14 PB pacijenata bez mutacije GBA genu (sPB) i 16 zdravih kontrola bez mutacije u GBA genu.

Rezultati analize ukazuju da kod GBA+PB+ pacijenata postoji izmena signala bele mase, uključujući interhemisferične i frontalne kortiko-kortikalne veze, kao što su talamofrontalni traktovi koji prolaze kroz prednji krak kapsule interne, cingulum i fasciculus longitudinalis superior (Slika 4).

Takođe, ovi ispitanici imaju abnormalnosti BM u levom parahipokampalnom traktu i u parijetalnom i okcipitalnom lobusu. *Post hoc* analiza traktova od interesa pokazala je da GBA+PB+ pacijenti u poređenju sa PB pacijentima bez GBA mutacije imaju smanjenu frakcionu anizotropiju (FA) u korpus kalozumu, olfaktoromnom traktu, prednjem kraku kapsule interne, cingulumu, kapsuli eksterni obostrano i levom fasciculus longitudinalis superior. Morfometrijom zasnovanom na vokselima nije pokazana značajna atrofija sive mase mozga kod GBA+PB+ ispitanika. Promene BM nisu detektovane u grupi PB ispitanika bez GBA mutacije. Mali broj pacijenata sa idiopatskom PB koji su uključeni u našu studiju su razlog što se rezultati studije ne mogu generalizovati. Ipak, ovi rezultati ukazuju da je količina alteracija BM, ukoliko postoje kod ovih pacijenata, manja nego kod PB pacijenata heterozigotnih nosilaca mutacije u GBA genu koji su mešovani po demografskim i kliničkim karakteristikama.

U grupi GBA+PB+ pacijenata koji su učestvovali u ovom delu studije 60% ispitanika je imalo demenciju ili kognitivni poremećaj, što je više nego što se sreće kod pacijenata sa idiopatskom PB [82]. Abnormalnosti BM bi mogle biti važan patološki supstrat u nastanku kognitivnih i bihevioralnih manifestacija PB [83–87]. Naši rezultati ispitivanja GBA+PB+ pacijenata pokazuju alteracije u BM, ali su potrebna dalja istraživanja na većem broju ispitanika da bi se razjasnilo da li su ove abnormalnosti BM, koje dovode do kortiko-kortikalne diskonekcije, jedan od supstrata povećane učestalosti kognitivnog deficita kod ovih pacijenata.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se spekulirati da su promene BM kod ovih pacijenata posledica primarne patologije BM i/ili aksonske degeneracije udružene sa teškim oštećenjem kortikalnih neurona [70,71]. Sa druge strane, morfometrija zasnovana na vokselima pokazala je da GBA+PB+ pacijenti u poređenju sa kontrolama ne pokazuju atrofiju sive mase. Iako se kod ovakvog nalaza ne može isključiti uloga sekundarne degeneracije kao uzroka uočenih promena u BM, naši rezultati govore u prilog većeg oštećenja bele nego sive mase kod GBA+PB+ pacijenata.

Zaključak

Mutacije u GBA genu su značajan genetski faktor rizika za PB u populaciji ispitanika iz Srbije. Klinička slika PB udružene sa GBA mutacijama je veoma slična sporadičnoj PB i obuhvata asimetričnim parkinsonizmom sa dobrim terapijskim odgovorom na L-dopu. Diskinezije, frizing hoda i poremećaj nominacije moguće je da su češći kod PB pacijenata sa GBA mutacijama. Transkranijalna sonografija moždanog parenhima ukazuje da kod PB udružene sa GBA mutacijama postoji tipičan nalaz za PB, nezavisno od GBA statusa, dok se MR pregledom detektuju promene u beloj masi. Imajući u vidu sve napred iznete činjenice koje ukazuju na postojanje kliničke sličnosti GBA-PB i sPB, smatramo da je PB koja je u vezi sa mutacijama u GBA genu odličan model za patofiziološka istraživanja u oblasti Parkinsonove bolesti.

Reference

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, and Jones, 1817.
- Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet*. 2001; 358(9278):324–7.
- Rogačeva E, Hardy J. Gaucher and Parkinson diseases: unexpectedly related. *Neurology*. 2008; 70(24):2272–7.
- Gabrowski G, A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008; 372(9645):1263–71.
- Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a 'simple' disorder. *Mol Genet Metab*. 2004; 83(1–2):6–15.
- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008; 29(5):567–83.
- Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2005; 35:355–64.
- Chérin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B et al. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inher Metab Dis*. 2010; 33(4):331–8.
- Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher disease. *QJM*. 1996; 89(9):691–4.
- Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2004; 81(1):70–3.
- Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2004; 35(19):1972–7.
- Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2006; 36(3):426–8.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(7):651–61.
- Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR et al. The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 46(1):95–102.
- Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakana K, Levy O, Waters C et al. Comparison of Parkinson Risk in Ashkenazi Jewish Patients With Gaucher Disease and GBA Heterozygotes. *JAMA Neurol*. 2014; 71(6):752–7.
- Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012; 11(11):986–98.
- Gan-Or Z, Giladi N, Orr-Urtreger A. Differential phenotype in Parkinson's disease patients with severe versus mild GBA mutations. *Brain*. 2009; 132(Pt 10):e125.
- Anheim M, Elbaz A, Lesage S, Durr A, Condroyer C, Viallet F et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase mutation carriers. *Neurology*. 2012; 78(6):417–20.
- Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carozzi M, Carozzi M et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: Clinical and pathological aspects. *Neurology*. 2003; 61(1):99–101.
- Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, Pascual-Sedano B, Dols-Icardo O, Tucci A et al. Glucocerebrosidase Mutations Confer a Greater Risk of Dementia during Parkinson's Disease Course. *Mov Disord*. 2012; 27(5):933–9.
- Kraoua I, Stirmemann J, Ribeiro MJ, Rouaud T, Verin M, Annic A et al. Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: ten new cases and a review of the literature. *Mov Disord*. 2009; 24(10):1524–30.
- Goker-Alpan O, Sidransky E. Treating patients with Gaucher disease and parkinsonism: misrepresentation in a title. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(1):81–2; author reply 83.
- Hughes PA, Ginsberg L, Baker B, Goodwin S, Milligan A, Richfield L et al. Effective treatment of an elderly patient with Gaucher's disease and Parkinsonism: a case report of 24 months' oral substrate reduction therapy with miglustat. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13(6):365–8.
- Ziegler SG, Eblan MJ, Gatti U, Hruska KS, Stubblefield BK, Goker-Alpan O et al. Glucocerebrosidase Mutations in Chinese Subjects from Taiwan with Sporadic Parkinson Disease. *Mov Disord*. 2007; 22(1):195–200.
- Wu YR, Chen CM, Chao CY, Ro LS, Lyu RK, Chang KH et al. Glucocerebrosidase gene mutation is a risk factor for early onset of Parkinson disease among Taiwanese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(9):977–9.
- Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5):571–6.
- Hu FY, Xi J, Guo Y, Yu LH, Liu H, He XH et al. Association of the glucocerebrosidase N370S allele with Parkinson's disease in two separate Chinese Han populations of mainland China. *Eur J Neurol*. 2010; 17(12):1476–8.
- Barrett MJ, Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Irun P, Garcia-Rodriguez B et al. Greater risk of parkinsonism associated with non-N370S GBA1 mutations. *J Inher Metab Dis*. 2013; 36(3):575–80.
- Santamaria R, Michelaikakis H, Moraitou M, Dimitriou E, Dominissini S, Grossi S et al. Haplotype analysis suggests a single Balkan origin for the Gaucher disease [D409H;H255Q] double mutant allele. *Hum Mutat*. 2008; 29(6):E58–67.
- Abdel Razek AA, Abd El-Gaber N, Abdalla A, Fathy A, Azab A, Rahman AA. Apparent diffusion coefficient value of the brain in patients with Gaucher's disease type II and type III. *Neuroradiology*. 2009; 51(1):773–90.
- Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res*. 2003; 53(3):387–95.
- Becker JG, Pastores GM, Di Rocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(1):129–31.
- Sato C, Morgan A, Lang AE, Salehi-Rad S, Kawarai T, Meng Y et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(3):367–70.
- Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*. 2013; 136(Pt 2):392–9.
- Clark LN, Ross BM, Wang Y, Mejia-Santana H, Harris J, Louis ED et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(12):1270–7.
- Nichols WC, Pankratz N, Marek DK, Pauculo MW, Elsaesser VE, Halter CA et al. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology*. 2009; 72(4):310–6.
- Huang CL, Wu CH, Yin LS, Chang HC, Yeh TH, Weng YH et al. Contribution of glucocerebrosidase mutation in a large cohort of sporadic Parkinson's disease in Taiwan. *Eur J Neurol*. 2011 Oct; 18(10):1227–32.
- Choi JM, Kim WC, Lyoo CH, Kang SY, Lee PH, Baik JS et al. Association of mutations in the glucocerebrosidase gene with Parkinson disease in a Korean population. *Neurosci Lett*. 2012; 514(1):1–5.
- Zhang Y, Sun QY, Zhao YW, Shu L, Guo JF, Xu Q et al. Effect of GBA Mutations on Phenotype of Parkinson's Disease: A Study on Chinese Population and a Meta-Analysis. *Park Dis*. 2015; 2015:916971.
- Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33(2):167–73.
- Moraitou M, Hadjigeorgiou G, Monopoli I, Dardiotis I, Bozi M, Vassiliadis D et al. β-Glucocerebrosidase gene mutations in two cohorts of Greek patients with sporadic Parkinson's disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Sep-Oct; 104(1–2):149–52.



44. Gan-Or Z, Amshalom I, Kilarski LL, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, Mirelman A et al. Differential effects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology*. 2015; 84(9):880–7.

45. Scholz SW, Jeon BS. GBA mutations and Parkinson disease: When genotype meets phenotype. *Neurology*. 2015 Mar 3;84(9):866–7.

46. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009; 373(9680):2055–66.

47. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7):853–90.

48. Machaczka M, Rucinska M, Skotnicki AB, Jurczak W. Parkinson's syndrome preceding clinical manifestation of Gaucher's disease. *Am J Hematol*. 1999; 61(3):216–7.

49. Saunders-Pullman R, Hagenah J, Dhawan V, Stanley K, Pastores G, Sathe S et al. Gaucher Disease Ascertained through a Parkinson's Center: Imaging and Clinical Characterization. *Mov Disord*. 2010; 25(10):1364–72.

50. Machaczka M, Arce MP, Rucinska M, Yoshitake T, Kehr J, Jurczak W et al. A twelve-year follow-up study on a case of early-onset parkinsonism preceding clinical manifestation of Gaucher disease. *JMD Rep*. 2012; 3:53–7.

51. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52(1):63–6.

52. Madden M, Hall D. Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*. 2010; 25(8):1105–6.

53. Greenbaum L, Tegeger I, Barhum Y, Melamed E, Roditi Y, Djaldetti R. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *Eur J Pain*. 2012; 16(9):1243–50.

54. Li W, Chen Y, Yin B, Zhang L. Pain in Parkinson's disease associated with COMT gene polymorphisms. *Behav Neurol*. 2014; 2014:304203.

55. Lesage S, Anheim M, Condroyer C, Pollak P, Durif F, Dupuits C et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(1):202–10.

56. Aharon-Peretz J, Badamy S, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: phenotype-genotype correlation. *Neurology*. 2005; 65(9):1460–1.

57. Palkes T, Choubum L, Chitphuk S, Thakkinstant A, Pongpakdee S, Kulkantakorn K et al. Glucocerebrosidase mutations in Thai patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(9):986–91.

58. Brockmann K, Surljies K, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Gasser T et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*. 2011; 77(3):276–80.

59. Wang C, Cai Y, Gu Z, Ma J, Zheng Z, Tang BS et al. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(3):725.e1–6.

60. McNeill A, Duran R, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH. A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(8):853–4.

61. Williams-Gray CH, Hampshire A, Barker RA, Owen AM. Attentional control in Parkinson's disease is associated with COMT val158met genotype. *Brain*. 2008; 131(Pt 2):397–408.

62. Foltynie T, et al. Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Mov Disord*. 19, 885–891 (2004).

63. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J et al. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2007; 62(2):145–53.

64. Mata IF, Leventz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Van Deerlin VM et al. APOE, MAPT, SNCA, and Cognitive Performance in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2014; 71(11):1405–12.

65. Malec-Litwinowicz M, Rudzińska M, Szubiga M, Michalski M, Tomaszewski T, Szczudlik A et al. Cognitive impairment in carriers of glucocerebrosidase gene mutation in Parkinson disease patients. *Neurochirurgia Pol*. 2014; 48(4):258–61.

66. Alcalay RN, Casapolo E, Mejia-Santana H, Tang M, Posada L, Orbe Reilly M et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology*. 2012; 78(18):1434–40.

67. Brockmann K, Surljies K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord*. 2015; 30(3):407–11.

68. Oeda T, Umemura A, Mori Y, Tomita S, Kohashi M, Park K et al. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(12):3306–13.

69. Nalls MA, Duran R, Lopez G, Kurzawa-Akanbi M, McKeith IG, Chinnery PF et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol*. 2013; 70(6):727–35.

70. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 7):1783–94.

71. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in alpha-synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010; 120(5):641–9.

72. Kresojević N, Mijalović M, Perić S, Pavlović A, Svetel M, Janjović M et al. Transcranial sonography in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(4):431–5.

73. Kasten M, Kertelge L, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, van der Veit J et al. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012; 27(6):754–9.

74. Noreau A, Rivière JB, Diab S, Dion PA, Panisset M, Soland V et al. Glucocerebrosidase mutations in a French-canadian Parkinson's disease cohort. *Can J Neurol Sci*. 2011; 38(5):772–3.

75. Kumar KR, Ramirez A, Göbel A, Kresojević N, Svetel M, Lohmann K et al. Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *Eur J Neurol*. 2013; 20(2):402–5.

76. Weiss D, Brockmann K, Surljies K, Meisner C, Klotz R, Reinbold S et al. Long-term follow-up of subthalamic nucleus stimulation in glucocerebrosidase-associated Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012; 259(9):1970–2.

77. Chetrit EB, Alcalay RN, Steiner-Birmanns B, Altarescu G, Phillips M, Elstein D et al. Phenotype in patients with Gaucher disease and Parkinson disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50(3):218–21.

78. Kano S, Ochi Y, Terada T, Ida H, Suzuki M, Miyajima H et al. Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without parkinsonism. *Mov Disord*. 2010; 25(12):1823–9.

79. Angeli A, Mencacci NE, Duran R, Aviles-Olmos J, Kefalopoulou Z, Formalerio J et al. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: Lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2013; 28(10):1370–5.

80. Berg D, Gauda J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008; 7(11):1044–55.

81. Mijalović M, Petrović T, Stojković T, Svetel M, Stefanova E, Kostić VS. Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl*. 2008; 65(8):601–5.

82. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(10):1255–63.

83. Agosta F, Canu E, Stojković T, Pievani M, Tomić A, Sarro L et al. The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013; 34(11):2798–807.

84. Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2012; 33(3):727–39.

85. Rae CL, Correia MM, Altens E, Hughes LE, Barker RA, Rowe JB, White LR. White pathology in Parkinson's disease: the effect of imaging protocol differences and relevance to executive function. *Neuroimage*. 2012; 62(3):1675–84.

86. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T et al. Wisconsin Card Sorting Test in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116(2):108–12.

87. Kostić VS, Agosta F, Petrović T, Galantucci S, Spica V, Jecmenica-Lukić M et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75(10):857–63.

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Halucinacije u Parkinsonovoj bolesti – Tipičan scenario i racionalan terapijski pristup

Autor: Milica Ječmenica Lukić
 Klinika za neurologiju KCS, Beograd
 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Iako se u inicijalnim zapisima Džejmsa Parkinsona (*James Parkinson*) uočava fasciniranost motornim fenomenima „drhtuće paralize“ uz izvestan izostanak zapažanja nemotornih simptoma, Šarko (*Charcot*) i Vulpian (*Vulpian*) ubrzo nakon toga konstatuju da su kod ovih bolesnika „generalno posmatrajući psihičke sposobnosti nesumnjivo oštećene“, kao i da tokom bolesti „svest postaje pomućena i sećanja se gube“. Danas, 200 godina kasnije, postaje evidentno da su brojni nemotorni fenomeni obezbevan pratilec Parkinsonove bolesti (PB), sa značajnim uplivom u kvalitet života obolelog.

U spektru nemotornih simptoma, kod obolelih od PB mogu se javiti i simptomi slični psihozi, poput iluzija, halucinacija i sumanutih ideja, čiji se značaj ogleda u činjenici da su glavni prediktori institucionalizacije i mortaliteta. Epidemiološki podaci ukazuju da preko 50% bolesnika tokom trajanja bolesti razvije bar neki od simptoma koji pripadaju domenu psihičkih. Iako se ovi simptomi mogu javiti i na samom početku, njihova učestalost se značajno povećava sa trajanjem bolesti.

Spektr psihotičnih simptoma u PB varira od benignih smetnji (minorne halucinacije) sa očuvanim sudom realnosti, poput iluzija, halucinacija prolaza i prisustva, sve do formiranih vizuelnih halucinacija, halucinacija drugih modaliteta i deluzija. Vizuelne halucinacije su najčešće, dok su drugi modaliteti halucinacija (auditorne, taktilne) ređe zastupljeni, ali su prediktor loše prognoze. Tipično, halucinacija se najčešće javlja u budnom stanju, pri otvorenim očima, u uslovima smanjene ambijentalne stimulacije (nedovoljno osvetljeno okruženje i tišina); prisutna je tokom nekoliko sekundi do nekoliko

Tabela 1 – Predlog racionalnog terapijskog pristupa u lečenju halucinacija u PB

Korak	Preduzete mere	
I	Identifikovanje potencijalnih okidača psihotičnih manifestacija	Terapija infekcije, dehidracije, uz regulisanje potencijalnog metaboličkog i hormonskog disbalansa
II	Provera liste konkomitantne terapije, uz identifikovanje lekova sa prohalucinogenim efektom	Npr. antiholinergički lekovi, lekovi za kontrolu mokrenja, antidepresivi, anksiolitici, analgetici (narkotici)
III	Redukcija antiparkinsonske terapije	Antiholinergici>amantadin>MAO-B inhibitori>dopa-agonisti>levodopa
IV	Holinesterazni inhibitori kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjem	Npr. rivastigmin 6–12 mg/dan podeljeno u dve doze ili Donepezil 5–10 mg/dan u jednoj dozi (<i>off label</i>)
V	Antipsihotici	Prva linija: Klozapin 12,5–62,5 mg/dan Npr. mianserin (odobren od strane FDA; nije dostupan u Srbiji) Kvetiapin 12,5–75 mg/dan (<i>off label</i>)

minuta, obično je pokretna i naglo iščezava, u većini slučajeva nije zastrašujuća. Fenomenologija halucinatornih iskustava mogla bi se sumirati kroz nekoliko najčešćih scenarija koja opisuju obojele od PB: a) halucinacije prisustva – kratkotrajan ali veoma živopisan osećaj prisustva osobe ili životinje u prostoriji ili iza njih; b) halucinacije prolaza – priviđenje osobe ili životinje koja protičava u perifernim delovima vidnog polja i nestaje; c) iluzije – najčešće prijavljuju da im se od određenog predmeta na momenat učini neka životinja; d) formirane vizuelne halucinacije – priviđenja ljudi, životinja i neživih objekata, koji su obično u pokretu, traju u proseku do pet minuta, javljaju se češće u večernjim i noćnim satima, mogu biti udružene i sa halucinacijama drugih modaliteta, kao i sa deluzijama. Važno je napomenuti da sami pacijenti retko prijavljuju minorne halucinacije (iluzije, halucinacije prisustva i prolaza), odnosno da ovaj tip perceptivnih obmana otkrivamo tek pri postavljanju ciljanih pitanja. Po pojavi halucinacija sud realnosti je obično očuvan, ali se sa trajanjem bolesti po pravilu gubi, kada pacijenti ispoljavaju znake uznemirenosti i agresivnosti. Tačan mehanizam nastanka halucinacija nije u potpunosti definisan. Pretpostavlja se da perceptivne, posebno vizuelne obmane, nastaju kao posledica većeg broja faktora koji uključuju poremećaj retine, posebno kolornog vida, zatim primarni patološki process, odnosno degeneraciju kortikalnih struktura temporalnog i

okcipitalnog režnja, uz nezanemarljiv doprinos dopaminergičke terapije. Kao faktori rizika za pojavu halucinacija u PB identifikovani su trajanje i ozbiljnost bolesti, starije doba na početku, vizuelni poremećaji, depresija i poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja. Zna se da dopaminergički lekovi mogu provocirati pojavu halucinacija, dok ih holinergički lekovi mogu smanjiti, što sve sugeriše multitransmittersku osnovu ovih simptoma. Važno je napomenuti da se pojava vizuelnih halucinacija smatra predznakom budućeg kognitivnog oštećenja, dok njihova pojava na terenu već konstatovane demencije u PB ukazuje na njen brzi tok. Psihoza u Parkinsonovoj bolesti predstavlja jedan od glavnih izazova u lečenju ovog oboljenja. Kompleksnost lečenja ogleda se s jedne strane u pokušajima nalaženja ravnoteže između željenih i neželjenih dejstava same dopaminomimetske terapije i u pokušaju pronalaženja adekvatne terapije psihotičnih manifestacija koja bi minimalno uticala na narušavanje motornog statusa obolelog od PB s druge. Neki od opisanih halucinatornih fenomena zapravo i ne zahtevaju obaveznu korekciju terapije i lečenje. Većina bolesnika, nakon što im se predoči priroda benignih halucinacija, radije pristaje da toleriše povremene smetnje bez uvođenja dodatne terapije. U lečenju psihotičnih manifestacija u PB neophodno je slediti nekoliko koraka (Tabela 1). Prvi korak ogleda se u pokušaju identifikovanja potencijalnih okidača



psihotične epizode u PB, što se pre svega odnosi na infekcije (urinarne infekcije, pneumonija). Drugi korak podrazumeva proveru liste lekova koje bolesnik uzima i identifikovanje lekova koji imaju prohalucinogeno dejstvo, čija upotreba mora biti svedena na razumnu meru. Najčešće su u pitanju lekovi sa antiholinergičkim dejstvom, poput lekova za kontrolu mokrenja, antidepresiva, anksiolitika, lekova protiv bola (naročito narkotika) itd. Potom sledi provera liste lekova koji su uvedeni u cilju bolje kontrole motornih simptoma PB. Ne postoji generalni konsenzus o redosledu i stepenu redukcije doza ovih lekova. Lekar pre svega mora biti vođen motornim statusom samog pacijenta i terapijskim efektom pojedinačnih lekova. U najvećem broju slučajeva savetuje se isključivanje prvo antiholinergičkih lekova, potom amantadina, MAO-B inhibitora, dopa-agonista, pre nego što se pristupi snižavanju doze levodope.

Nakon svega navedenog može se pristupiti uvođenju specifične terapije psihotičnih manifestacija. Jedna od mogućnosti specifičnog lečenja jeste uvođenje holinesteraznih inhibitora, premda se radi o slabom nivou dokaza zasnovanim na zapažanju o redukciji halucinacija u studijama sa obolelima od PB sa demencijom. Samo pet lekova iz grupe neuroleptika ispitivano je kroz validne, dvostruko-slepo kontrolisane studije u PB: klozapin, olanzapin, kvetiapin, pimavanserin i melperon. Među njima, klozapin i pimavanserin imaju dokazanu efikasnost u lečenju psihoze u PB, bez uticaja na motorno funkcionisanje obolelog. U prilog upotrebe klozapina govori i podatak da su efekti vidljivi u proseku sedam dana od uvođenja leka, kao i da je uočeno njegovo antitremorsko dejstvo. S druge strane, i pored upotrebe niskih doza leka, klozapin često izaziva nepoželjnu sedaciju i zahteva kontrolu krvne slike, zbog potencijalne leukopenije kao neželjenog dejstva leka. Pimavanserin selektivni inverzni agonista 5HT_{2A} receptora, sa minimalnim efektom na dopaminske i holinergičke receptore, je 2016. godine od strane FDA registrovan za lečenje psihoze u PB kao antipsihotik nove generacije, sa značajno povoljnijim bezbedonosnim profilom od klozapina, pre svega u pogledu sedativnog

efekta i efekta na ortostatsku hipotenziju. Iako se često koriste, efikasnost ostalih antipsihotika druge i treće generacije nije potkrepljena dokazima iz kontrolisanih studija.

Reference

1. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd, 1998.
2. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2010;67:996–1001.
3. Ravina B, Marder IR, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22:1061–1068.
4. Holroyd J, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neural Neurosurg Psychiatry.* 2011;70:734–738.
5. Fenelon G, Mahieux F, Huon M, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733–745.
6. Wolters ECh. PD-related psychosis: pathophysiology with therapeutic strategies. *J Neural Transm.* 2006;71:31–37.
7. Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(3):281.
8. Goldman JG, Vaughan C, Goetz CG. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):2009–2024.
9. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289:12–17.
10. Flytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017Feb;13(2):81–95.
11. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. *Parkinsons Dis.* 2017.

NEUROLOGIJA I FILOZOFIJA

Označiteljska moć normalnosti – Oglad iz medicinske filozofije Žorža Kangilema „Normalno i patološko“ (Mediterran Publishing, Novi Sad)

Autor: Branislav Filipović

Na prvi pogled prozirna i gotovo jednoznačna, studija „Normalno i patološko“ francuskog lekara i teoretičara Žorža Kangilema predstavlja, međutim, složenu naučnu građevinu. Dajući kritički pregled razumevanja medicinskih aksioma o neraskidivosti veza normalnog i patološkog, jedinstvenost Kangilemovog pristupa, po kojem i biva izuzetno poštovan u savremenoj istoriji humanističkih nauka, ogleda se u činjenici što je u binarnosti navedene taksonomije prepoznao širi hibris socijalne ontologije dugog trajanja. Izučavajući medicinsku istoriju i raskošnu varijabilnost kategorizacija normalnog i patološkog autor dokazuje danas klasičnu epistemološku tezu o diskurzivnim kvalitetima specifične situacije u kojoj smo kao subjekti i članovi društve-

ne zajednice smešteni. Međutim, filozofski uvidi ovog istraživanja nadmašuju pretpostavku o normalnosti kao kulturnom proizvodu govorne zajednice: Kangilemu nije na umu samo da empirijski dokaže kako je iskustvo normativizacije specifično antropološko i društveno, koliko je predmet njegovog istraživanja uticaj koji medicinska nauka ima u preoblikovanju onoga što i u opštem smislu percipiramo kao normalno ili patološko.

Definišući normu kao „mogućnost upućivanja tek nakon što je bila uspostavljena ili odabrana kao izraz preferencije i kao instrument volje da se razočaravajuće stanje stvari zameni zadovoljavajućim“ [1], Kangilem nas motiviše na promišljanje o opsegu uticaja koji je medicina imala na društvene procedure normativizacije u smislu legitimacije „normalnog“ kao funkcionalnog, „zdravog“ kao entiteta lišenog supstanci koje je ometaju u samoreprodukujućoj funkcionalnosti. Pre Fukoove sintezacije o nepremostivosti „svete razdaljine“ u okviru zapadnoevropske kulture i paradigmatičke pozicije o besprekidnom kulturnom iskustvu isključenja drugih i drugačijih, pre svega „ludih“, „nenormalnih“ i „bezum(n)ih“, Kangilem bez ambicija korektivnog proučavanja problematizuje sam koncept normalnosti i skup operativnih tehnika kojima se primenjuje u naučnom, kulturnom i svakodnevnom životu. Za njega je regulatorna moć diskursa normalnosti u neraskidivoj vezi sa medicinskom naukom: kao jedna vrsta „centrirane strukture čija je funkcionalnost postulirana na jednoj temeljnoj nepokretnosti i umirujućoj sigurnosti koja je izuzeta iz igre“ [2], patološkim se označava „ne toliko kao a ili dis, koliko kao hiper ili hip“ [1]. Drugim rečima, polazeći od Hegelovog principa da se kvantitet, svojim uvećanjem ili umanjenjem, menja u kvalitet, Kangilem demonstrira kako se označiteljska snaga normativizacije crpi iz medicinske aksiomatike po kojoj patološko jeste *ono što odudara i što ne pripada većini ljudi*. Neobjašnjiva čudnovatost genealogije kojom od *pritisnutosti tela oboljenjem* subjekat istovremeno dolazi u situaciju *pritisnutosti istorijom* predstavlja jedan od centralnih eksplanatornih modela zapadnoevropskih matrica disciplinovanja. Kangilem „normal-

no“ u biološkim i prirodnim naukama definiše pomoću „učestalosti tako određenog obeležja“ [1], sugerišući sintezu da se dijagnostika patološkog u kulturnoistorijskom smislu donosi na gotovo istovetan način. Kako je, po Kangilemu, zadatak modernog subjekta da izumeva norme, *kulturna opsesija psihijatrizacije patološkog* sprovodi se, od novog veka na ovamo, u međudelovanju sa medicinskim dostignućima, i brižljiva razrađenost postupaka kojima se drukčiji („nenormalni“) odvajaju i isključuju oslanja se na produktivnost operativnih tehnika medicinske dijagnostike abnormalnosti.

Plasiranjem teze da je *svaka anatomija zapravo i anatomopolitika*, Kangilem (znatno pre francuskog poststrukturalizma i postmodernih teorija moći) otvara teorijski horizont o označiteljskim praksama kao primarnim činovima konstituisanja: iscrpna analitika medicinske istorije definisanja normalnog i patološkog nedvosmisleno namiče uverenje da čin rekognicije po pravilu postaje čin konstituisanja i da medicinsko oslovljavanje subjekta može takvim da ga uspostavi i u drugim životnim i društvenim poljima. Supstancijalizujući učinci svake taksonomske moći po pravilu bivaju skriveni, i upravo je to razlog njene nesmetane reprodukcije. Kangilemov ogled iz medicinske filozofije predstavlja uslov mogućnosti dijagnostike složenih procedura medikalizacije kao osnova novovekovnih režima disciplinacije. Njegov govor o nečujnoj transgresiji medicinskih principa patologizacije u sociokulturna polja svakodnevice može da se interpretira, i u tome jeste njegov naučno izuzetan značaj, kao govor o neprekidnoj cirkulaciji moći koja se reprodukuje kroz *inaugurativno obeležavanje*. Studija „Normalno i patološko“ anticipira teorijske perspektive o ošttrini i neiscrpnosti društvenog i kulturnog (samo)distanciranja, a kritička pozicija ovog autora o istorijskom iskustvu normativizacije i normalizacije jeste svedočanstvo o „samokorozirajućoj efikasnosti binarnih pozicija“ [3] koje su bile i ostale gramatika društvenog trajanja. Ukočenjena u medicinskoj dijagnostici, kulturna konceptualizacija normalnosti može da se interpretira kao jedan od ključnih modusa (re)distribucije moći koji subjekta, od davnina do da-

nas, osuđuje ne samo na potčinjavanje, nego i na „strasnu privrženost“ samopotčinjavanju toj moći [4], zbog čega, izgleda, i dalje čuvamo tu binarnost kao ludačku košulju [5]. Stalnost društvenih podela na „normalne“ i „nenormalne“ sumira načine na koje neprimetno operiše društvena moć i gotovo esencijalističko manještvo ove teorije ide u prilog gledištu o moći čija se artikulativna snaga ogleda u skrivenosti njenih taktika. Interpretirajući fenomene iz ove teorijske perspektive dolazimo do saznanja da medicinska dijagnoza kao takva predstavlja i (vlastiti) telesni ali i kulturni simptom [6,7], te da zaista, kako ukazuje bogata istorija isključenja drukčijih i „nenormalnih“, „nema označiteljskog lanca bez nekog Kineza, Arapina, crnca koji prolaze kroz glavu nekog paranoičnog belca i remete mu san [8]. Nakon srednjevekovnog jezika prestupa kojim su određene grupe i pojedinci isključivani iz društvenog života, novovekovna *medikalizacija znanja i praksi* u određenom smislu preuzima tu ulogu i predstavlja jedan od aktuelnih modusa legitimizacije *delovanja moći koja imenovanjem takve subjekte i proizvodi*. Iako neka individualna odstupanja od fizioloških normi ipak nisu po pravilu naznake patološkog – jer u darvinovskom smislu možemo govoriti o fiziološkoj varijabilnosti i mutaciji potrebnoj za prilagođavanje i opstanak – označiteljske prakse naučnih disciplina sadrže moć strukturisanja percepcije same realnosti, a time i moć opšteg namicanja uverenja da je dati životni i društveni poredak izvesno prirodno stanje stvari.

U filozofskoj tezi da „ontološka razlika između uspele i neuspele žive forme ne postoji po sebi i *a priori*“ [1], iznetoj daleke 1943. godine, nedvosmisleno mogu da se otkriju određeni emancipatorski impulsi za kasnija poststrukturalistička i konstruktivistička metateorijska shvatanja. Donekle revolucionarnom studijom iz medicinske filozofije, Kangilem je uspostavio novi kritički horizont razumevanja fenomenologije normalnosti i patološkog za koju se kasnije intenzivno zainteresovala i na nju nadovezala psihoanaliza, filozofija, sociologija, *queer* studije, studije kulture, studije roda i druge discipline. Njegova vivisekcija medicinskih tumačenja organske patologije dala je nesumnjivi doprinos

usponu paradigmatске pozicije o *normalnosti kao setu kulturnih konvencija* koje su same po sebi arbitrarne, pri čemu se dijagnostika abnormalnosti raznorodnih formi i sadržaja danas sve više razume kao kulturni pečat našim nastojanjima da specifičnosti neke partikularne kulture proklamujemo za biološki univerzalne norme [9], to jest doprinos današnjim dominantnim antiesencijalističkim uverenjima po kojima čovek nema svoju „prirodnu svojstvenost“ [10] – jer je shvatanje i definisanje prirode uslovljeno epistemološkim poljem u kojem živimo. Kritika navedene binarnosti ne uključuje kritiku binarnosti kao takve: analitika specifičnih konstrukata normalnog i patološkog nedvosmisleno dovodi do saznanja o arbitrarosti samog znaka i celokupnosti označiteljskih praksi, čime se, sumarno, otvara jedan od emancipatorskih horizonata za radikalno drukčiju interpretaciju „prirodne“ stvarnosti.

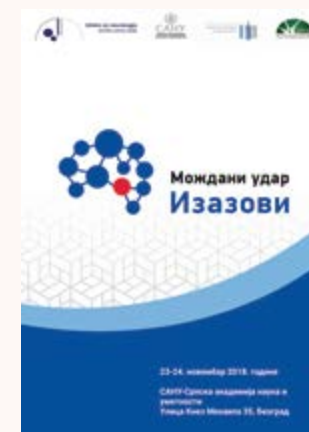
Reference

1. Kangilem, Ž. (2017). *Normalno i patološko*. Novi Sad: Mediterran Publishing.
2. Derida, Ž. (1990). *Bela mitologija*. Novi Sad: Bratstvo-Jedinstvo.
3. Kosofsky Sedgwick, E. (1997). *Epistemology of the Closet*. Berkeley: California University Press.
4. Butler, Dž. (2010). *Nevolja s rodom: feminizam i subverzija identiteta*. Loznica: Karpos books.
5. Dolan, M. (2017). *Oficiri, služavke i dimničari*. Novi Sad: Akademska knjiga.
6. Fuko, M. (2005). *Psijatrijska moć*. Novi Sad: Svetovi.
7. Žižek, S. (2012). *Organi bez tela: o Delezu i posledicama*. Beograd: Fakultet za medije i komunikaciju.
8. Delez, Ž. & Gatarj, F. (1990). *Anti-Edip: kapitalizam i shizofrenija*. Sremski 4. Karlovci: Izdavačka knjižarnica Zorana Stojanovića.
9. Stojnov, D. (2011). *Od psihologije ličnosti ka psihologiji osoba*. Novi Sad: Mediterran Publishing.
10. Papić, Ž. (1997). *Polnost i kultura: telo i znanje u socijalnoj antropologiji*. Beograd: Biblioteka XX vek.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa stručnog skupa **Moždani udar – Izazovi VII**

Tradicionalni stručni skup „Moždani udar – Izazovi VII“ održan je 23. i 24. novembra 2018. godine u velelepnom zdanju Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU) u Beogradu. Skup su zajednički organizovali Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, SANU i Društvo neurologa Srbije, a pod pokroviteljstvom Evropske organizacije za moždani udar (ESO). Simpozijum su otvorili akademik Vladimir Kostić i profesor Dejana Jovanović, koji su istakli



Raičević, predsednik Društva neurologa Srbije, dodelio je plakete doajenima u oblasti cerebrovaskularnih bolesti u našoj zemlji.

Po završetku uvodnog dela usledila su predavanja grupisana u nekoliko sesija. U prvoj, predavanje su održali akademik Vladimir Kostić, koji je ukazao na povezanost cerebrovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, profesor Ljiljana Beslač Bumbaširević, koja je predstavila novine u lečenju moždanog udara, da bi potom profesor Tatjana Pekmezović iznela aktuelne podatke o opterećenju moždanom udarom populacije Srbije.

Naredna sesija je bila posvećena sekundarnoj prevenciji moždanog udara sa akcentom na kombinovanu antitrombotičnu terapiju. Govorili su eminentni stručnjaci iz inostranstva, kao i domaći eksperti: profesor Didijer Lejs (*Didier Leys*, Francuska), profesor David Vering (*David Werring*, Velika Britanija), profesor Marija Žarkov, asistent doktor Aleksandra Pavlović i asistent doktor Milija Mijajlović. U sledećoj sesiji naše mlađe kolege dr Olivera Tamaš, dr Nemanja Popović i dr Nikola Veselinović su ekskluzivno prikazali preliminarne rezultate nacionalne PRIMUS studije, čiji je glavni cilj utvrđivanje incidencije, etiologije i ishoda prvog ishemijskog moždanog udara kod mladih odraslih osoba u Srbiji. Tokom dinamičnog popodneva učesnici su imali priliku da pohađaju interaktivne radionice u kojima su rešavani zanimljivi slučajevi iz kliničke prakse, a koje su predstavile dr Maja Stefanović Budimkić i dr Tamara Švabić.

značaj tradicije održavanja ovih susreta. Potom je ispred Klinike za neurologiju učesnike pozdravio profesor Dragoslav Sokić, a ispred Medicinskog fakulteta prodekan profesor Tatjana Pekmezović. Nakon uvodnih reči profesor Ranko

Drugi dan skupa bio je najpre fokusiran na problem intracerebralne hemoragije. Auditorijum je imao priliku da iz prve ruke čuje novine iz ove oblasti, koje su predstavili vodeći inostrani i domaći eksperti: profesor Turgut Tatlisumak (Švedska), profesor Karin Klijn (Holandija), docent doktor Vladimir Baščarević, profesor Jasna Zidverc Trajković, profesor Dejana Jovanović, asistent doktor Predrag Stanačević, asistent doktor Željko Živanović i asistent doktor Ivana Berisavac. U sledećoj sesiji profesor Anita Arsovska (Makedonija) i dr Frančeska Pecela (*Francesca Pezzella*, Italija) su prikazale rezultate projekata ESO EAST i Angels, koji se odvijaju pod pokroviteljstvom ESO. Slično kao i prethodnog dana, poslepodnevni časovi su bili rezervisani za interaktivan rad u radionici, u kojoj su dr Višnja Pađen i dr Aleksandra Radivojević predstavili slučajeve iz kliničke prakse tematski vezane za sesiju o intracerebralnom krvarenju, čime se završio ovogodišnji međunarodni simpozijum „Moždani udar – Izazovi VII“.

Dominira nekoliko utisaka sa ovog intenzivnog dvodnevnog stručnog sastanka, a na prvom mestu odabir atraktivnih tema i eminentnih stranih i domaćih predavača. Opcija simultanog prevođenja sa engleskog na srpski i obrnuto je dodatno proširila mogućnost da se kroz diskusiju i razmenu iskustva sagledaju različiti aspekti, dileme i nedoumice iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti. O uspehu skupa govori i rekordna posećenost sa više od 200 učesnika iz zemlje i regiona, koji su sastanku dodelili najviše ocene. Posebna vrednost leži u USB stiku sa prezentacijama koji je podeljen svim polaznicima skupa, koji je ne samo bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije kao međunarodni seminar, već i zvanično podržan od vodeće međunarodne organizacije posvećene moždanom udaru – ESO. Nesumnjivo da posebne zasluge za uspešno organizovan skup pripadaju organizacionom odboru, sponzorima i tehničkom organizatoru, koji već planiraju novi sastanak za jesen 2020. godine.

Višnja Pađen, Aleksandra M. Pavlović,
Klinika za neurologiju KCS

REVIJALNI RAD

Antifosfolipidni sindrom za neurologa

Autor: Aleksandra M. Pavlović
Klinika za neurologiju KCS, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je stečena, autoantitelima posredovana trombofilija, koja se klinički karakteriše ponavljanim venskim ili arterijskim trombozama i/ili morbiditetom trudnoće, a praćena je tipičnim laboratorijskim markerima: perzistentno povišenim antitelima usmerenim na anjonske fosfolipide membrana (antikardiolipinska antitela – aKL) ili na sa njima udružene proteine plazme (beta-2 glikoprotein I – β 2GPI) ili sa cirkulišućim antikoagulantnim antitelima (lupus antikoagulant - LA) [1, 2]. Iako se u svakodnevnoj praksi i dalje koristi podela na primarni i sekundarni AFS, danas se preporučuje korišćenje termina AFS sa ili bez udružene autoimune bolesti [3]. Mada je opisan 1983. godine, istorijat AFS zapravo počinje proučavanjem jedne druge bolesti – sifilisa. Naime, 1906. godine Vaserman (*Wasserman*) opisuje metod serološke dijagnostike sifilisa, i nalazi da reaginska antitela iz krvi obolelih od luesa prepoznaju jedan fosfolipid koji je kasnije izolovan iz telećeg srca i nazvan kardiolipin [4]. Prisustvo antifosfolipidnih antitela (AFAt) je ključno u dijagnozi AFS, mada se i dalje diskutuje da li su ona uključena u patogenezu ove bolesti ili su epifenomen [2,5]. Aktuelni kriterijumi za postavljanje dijagnoze AFS obuhvataju kliničke i laboratorijske markere, koji su prikazani u Tabeli 1 [6].

Epidemiologija

Procenjuje se da je godišnja incidencija AFS oko 5 slučajeva na 100 000 osoba, a godišnja prevalencija 40–50 slučajeva na 100 000 osoba iz opšte populacije [7]. Bolest je češća kod osoba ženskog pola, pogotovo kada je udružena sa autoimunim stanjima, i karakteristično se javlja u mlađem i srednjem životnom dobu. Pedijatrijski AFS je redak, a predstavlja izazov jer ne-

dostaju adekvatne studije i preporuke, dok je rizik od recidiva tromboze veći. Poseban je problem dugotrajna primena antikoagulantnih lekova kod mladih, fizički aktivnih osoba [8].

Patofiziologija

AFS je stečena trombofilija, ali tačni mehanizmi tromboze još nisu u potpunosti rasvetljeni i po svemu sudeći su multifaktorijski. Jedna mogućnost je postojanje defekta u apoptozi, zbog čega fosfolipidi membrana postaju izloženi proteinima plazme koji se za njih vezuju (npr. β 2GPI), a ovaj kompleks potom postaje neoepitop i sam po sebi target za autoantitela. Međutim, hiperkoagulabilni efekti AFAt mogu biti i nezavisni od β 2GPI, i ispoljavaju se na nekoliko načina: stvaranje antitela protiv faktora koagulacije, uključujući protrombin, protein C i S i aneksine, aktivacija trombocita, aktivacija i povećanje adhezencije vaskularnog endotela, što dodatno podstiče agregaciju trombocita ali i monocita, reakcija antitela na oksidisani LDL lipoprotein, sa predisponiranjem za aterosklerozu i infarkt miokarda, aktivacija komplementa itd. [4,9]. *Two-hit* teorija je posebno važna jer je primećeno da dodatni faktori rizika za trombozu (starije životno doba, hipertenzija, dijabetes, gojaznost, pušenje, trudnoća, operacije i druga nasledna hiperkoagulabilna stanja) mogu biti okidači za trombotske fenomene u AFS [3,10]. Prvi događaj bi dakle bio proces narušavanja integriteta endotela, dok drugi korak potencira formaciju tromba. Interesantno je da postoje i drugi ne-trombotični mehanizmi dejstva AFAt na ljudsko telo, pa je tako pokazano da se anti- β 2GPI antitela i aKL antitela vezuju za astroците, neurone, ependim, cerebelum i horoidni pleksus [11], postoje rane promene cerebralne cirkulacije [12], a opisivana je i neuroinflamacija, poremećaj neurotransmisije i uticaj na transkripciju i translaciju, te navodno povećan nivo dopamina i/ili serotonina [1]. Zanimljivo je i da se bar deo događaja u opstetričnom AFS ne može objasniti trombozom, kao što su na primer rani gubici ploda u prvom trimestru, gde tromboza nije specifičan nalaz, već se viđaju inflamatorne promene, dokazi aktivacije komplementa, apoptoza placente itd. [1,3].

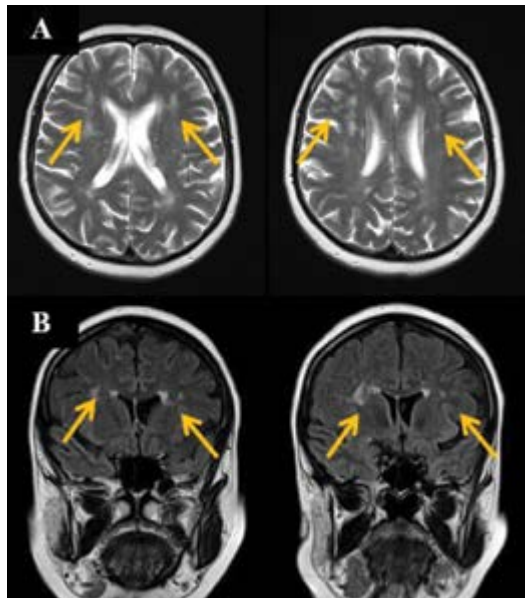
Klinička slika

Glavne kliničke manifestacije AFS se mogu podeliti na tzv. „trombotični AFS“ i „opstetrični AFS“ [9]. Kliničke manifestacije mogu zahvatiti bukvalno bilo koji sistem organa: venski sistem (duboka venska tromboza nogu, tromboza venskog sistema mozga), centralni nervni sistem (cerebrovaskularni događaji), urogenitalni (gubitak trudnoće, eklampsija, trombotična mikroangiopatija bubrega), pluća (embolija pluća i plućna hipertenzija), kožu (*livedo reticularis*, purpura, infarkti i ulceracije), srce (Libman-Saksova (*Libman-Sacks*) valvulopatija, infarkt miokarda), oči (retinalna tromboza), hematopoezni sistem, a viđaju se i infarkt ili hemoragija nadbubrežne žlezde i avaskularna nerkoza kostiju. Bilo koja kombinacija vaskularnih okluzivnih događaja može zadesiti istu obolelu osobu u vremenskom intervalu koji može iznositi od više nedelja i meseci pa do više godina. Najčešći entitet u sklopu venskog tromboembolizma (VTE) je tromboza dubokih vena (39%), dok je moždani udar (MU) najčešći među arterijskim trombozama (20%), mada statistike dodatno izdvajaju tranzitorne ishemijske atake (TIA) kod još 11% obolelih [9]. Jedna od dobro prepoznatih manifestacija je tromboza venskog sistema mozga [13].

Međutim, nisu sve manifestacije posledica tromboze. Netrombotskim manifestacijama se smatraju *livedo reticularis*, trombocitopenija (obično blaga) i hemolitička anemija. Udruženost (ponavljanih) MU i neinflamatorne trombotične dermatopatije (*livedo reticularis* ili *livedo racemosa*) se obično viđa kod mlađih žena i naziva se Snedonovim sindromom (*Sneddon syndrome*) [14,15]. Za većinu kliničkih manifestacija AFS takođe postoje jasno definisani dijagnostički kriterijumi [6], međutim, danas su prepoznata i druga ispoljavanja AFS, tzv. „nekriterijumske“ manifestacije AFS (*non-criteria manifestations*), za koje se predlaže da se priključe dijagnostičkim kriterijumima jer se neretko viđaju u praksi: trombocitopenija, autoimuna hemolitička anemija, *livedo reticularis*, abnormalnosti srčanih zalistaka (zadebljanje mitralne ili aortne valvule obično bez disfunk-

cije) i drugo [9]. Takođe, postoji podela neuroloških manifestacija AFS na trombotske (ishemijski MU, TIA, cerebralna venska tromboza, Snedonov sindrom, reverzibilni cerebralni vazokonstriktorni sindrom) i netrombotske (migrena, poremećaji pokreta, epileptički napadi, transverzalni mijelitis, periferna neuropatija, mijelopatija i dr.), sa pretpostavkom da su u nekim slučajevima imunski posredovani procesi odgovorni za kliničku sliku [13]. Međutim, ovaj koncept je kontroverzan budući da su ovi bolesnici često seronegativni, tj. nemaju prisutna uopšte, ili bar ne u signifikantnom titru, kriterijumska AFAt [16,17]. Na primer, neki epidemiološki podaci govore da je glavobolja migrenskog tipa najčešći neurološki simptom u AFS, koji se javlja kod oko 20% obolelih [18]. Navodi se da su AFAt češće prisutna kod osoba sa migrenom u odnosu na kontrolnu grupu, ali je i dalje nerazjašnjeno da li su AFAt faktor rizika za migrenu, komorbidno stanje ili migrenska glavobolja doprinosi riziku tromboze kod osoba sa antitelima [9,13,18]. Prema nekim studijama, visok procenat bolesnika sa primarnim AFS (40–80%) pokazuje znake kognitivnog pada po tipu subkortikalnog oštećenja, koje se pak dovodi u vezu sa većim procentom lezija bele mase na snimcima mozga magnetnom rezonancom (MR) (Slika 1, Slučaj 1) [13]. Retka (1% svih slučajeva AFS) ali teška i često fatalna manifestacija je katastrofalni AFS, čiji je mortalitet oko 50% [3]. Ovo stanje se opisuje kao „trombotska oluja“, a karakteriše se rapidnim razvojem mikrotromboza sa sledstvenim popuštanjem multiplih organa (minimum 3) tokom nekoliko dana ili nedelja (mozak, pluća, srce, bubregi, creva, koža) [19]. Ovi bolesnici neretko imaju aktivnu sistemsku bolest, najčešće sistemski lupus eritematodes (SLE). Katastrofalni AFS je često provociran traumom, hirurškom intervencijom, prestankom davanja antikoagulantne terapije, preeklampsijom, HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) sindromom ili infekcijom i često je praćen diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom [20].

Slika 1, Slučaj 1 – K.S, 48 godina, dijagnoza SLE + AFS, bez vaskularnih faktora rizika

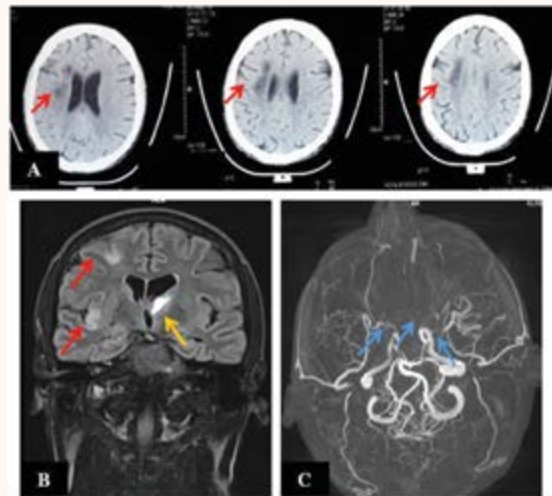


Bolesnica sa prethodnom dijagnozom SLE sa AFS upućena je neurologu zbog naglo nastale utnulosti i nespretnosti leve ruke i noge. U neurološkom nalazu se registruje ataksična hemipareza levostrano, sa hemihipestezijom leve polovine lica i tela. MR mozga (Slika 1, A T2* sekvenca, B FLAIR sekvenca) ukazuje na multifokalne lezije bele mase. Ispitivanje sprovedeno na Klinici za neurologiju je isključilo demijelinizaciono i infektivno oboljenje CNS, patologiju velikih krvnih sudova vrata i glave, a kardiološki nalazi za ehokardiografskom obradom, uključujući i transezofagealni eho srca, su uredni. U laboratoriji se registruju visoki titrovi svih AFAt. Budući da je bolesnica već na adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji OAK (varfarin sa INR u rasponu 2,3–3,0), u terapiju je uveden Aspirin, tbl 100mg 1x1. U daljem toku (godinu dana praćenja) bez novih događaja, sa odličnim kliničkim oporavkom. U toku je dalje praćenje od strane hematologa, kliničkog imunologa i neurologa, sa dijagnozom SLE sa AFS i stanje nakon ishemijskog moždanog udara.

AFS bez autoimunih bolesti

AFS bez autoimunih bolesti (ranije: primarni AFS) se javlja u nešto preko 50% slučajeva. U primarnom AFS najčešće dolazi do ponovljenih spontanih abortusa i blage trombocitopenije, dok testovi na sifilis mogu biti lažno pozitivni (Slika 2, Slučaj 2) [5]. Oboleli bez dokaza za autoimuno oboljenje su obično mlađe životne dobi i imaju češće arterijske tromboze, ređe sa hematološkim i kožnim promenama.

Slika 2, Slučaj 2 – J.N, 40 godina, zdrav, pušač



Četvrtog dana nakon uspešne elektivne operacije ingvinalne hernije, u toku boravka u regionalnoj bolnici kod bolesnika naglo nastaje levostrana slabost srednje teškog stepena uz vizuelni, taktilni i spacijalni neglect levo. Na CT mozga opisani su multipli ishemijski moždani udari u sivu a cerebri media desno (Slika 2, A, crvene strelice). Tri dana kasnije naglo nastaje desnostrana slabost teškog stepena sa dizartrijom. Bolesnik je upućen na dalje lečenje u KCS u Beogradu. Kontrolni imidžing, CT i potom MR mozga (MR FLAIR, Slika 2, B) uz ishemijske lezije (crvene strelice) prikazuje i akutni hematom u talamusu levo (žuta strelica). MR angiografija krvnih sudova mozga pokazala je stenozaokluzivnu bolest obe početne ACM i leve ACA (Slika 2, C, plave strelce). Par dana kasnije bolesnik doživljava epileptički status koji je uspešno prekinut. Dalje ispitivanje ukazuje na visoko pozitivan titar svih AFAt, bez znakova sistemske i CNS infekcije, sistemske autoimune bolesti, srčane patologije i kardioembolizma; nema znakova maligniteta. Bolesnik biva lečen antikoagulantnom terapijom, antiepilepticima i drugom simptomatskom terapijom. Kontrolne laboratorijske analize urađene 12 nedelja kasnije i dalje idu u prilog primarnog AFS. Bolesnik na rehabilitacionom tretmanu postiže odličan oporavak, bez neurološkog deficita. U toku je dalje praćenje od strane hematologa, kliničkog imunologa i neurologa, sa radnom dijagnozom AFS bez autoimune bolesti (primarni AFS).

AFS u sklopu autoimunih i drugih bolesti

AFS u okviru SLE se dijagnostikuje kod 20–35% obolelih (Slika 1, Slučaj 1), a viđa se i kod drugih imunoloških oboljenja, karcinoma ili kod primene nekih lekova [3, 4].

Tabela 1 – Revidirani klasifikacioni kriterijumi sa AFS (AFS postoji ako je ispunjen bar jedan klinički i jedan laboratorijski kriterijum.*)

KLINIČKI KRITERIJUMI	
1. Vaskularne tromboze:	Jedna ili više kliničkih epizoda arterijske, venske ili tromboze malih krvnih sudova (izuzev tromboze površinskih vena) u bilo kom tkivu ili organu. Tromboza mora biti potvrđena objektivnim validifikovanim kriterijumima (nedvosmislen nalaz na odgovarajućem imidžingu ili histološka potvrda)
2. Morbiditet trudnoće	a) jedna ili više neobjašnjenih smrti morfološki normalnog fetusa u ili preko 10. nedelje gestacije ili b) jedan ili više prematurnih porođaja sa morfološki normalnim neonatusom pre 34. nedelje gestacije usled: i) eklampsije ili teške preeklampsije prema standardnim definicijama ili ii) placentalne insuficijencije ili c) tri ili više za redom neobjašnjenih konsektivnih spontanih pobačaja pre 10. nedelje gestacije, uz isključene maternalne anatomske ili hormonske abnormalnosti i paternalne i maternalne hromozomske uzroke
LABORATORIJSKI KRITERIJUMI	
LA	1. LA prisutan u plazmi u dva ili više merenja sa razmakom od bar 12 nedelja
aKL antitela	2. aKL antitela IgG i/ili IgM izotipa u serumu ili plazmi, prisutna u srednjem ili visokom titru (> 40GPL ili MPL ili > 99. percentila), u ≥ dva merenja sa razmakom od bar 12 nedelja ‡
Anti β2GPI antitela	3. Anti- β2GPI antitela IgG i/ili IgM izotipa u serumu ili plazmi u visokom titru (>99. percentila), prisutna u dva ili više merenja, sa bar 12 nedelja razmaka ‡

AFS – antifosfolipidni sindrom; AFAt – antifosfolipidna antitela; LA – lupus antikoagulant, aKL – antikardiolipinska antitela; β2GPI – beta2-glikoprotein-I.

‡ Mereno standardizovano ELISA metodom.

* Treba izbegavati postavljanje dijagnoze AFS ukoliko je proteklo manje od 12 nedelja ili više od 5 godina između pozitivnih AFAt i kliničkih manifestacija.

† Treba identifikovati postojanje dodatnih, naslednih ili stečenih protrombotskih faktora koji podrazumevaju: životno doba (> 55 za muškarce i > 65 za žene), faktore rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, dijabetes, povišen LDL ili snižen HDL holesterol, pušenje, porodična anamneza o prematurnom kardiovaskularnom morbiditetu, indeks telesne mase ≥ 30 kg/m², mikroalbuminurija, brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min), nasledne trombofilije, oralni kontraceptivi, nefrotski sindrom, malignitet, imobilizacija, hirurške intervencije.

Preuzeto i modifikovano prema: *Myakis et al. 2006 [6]*.

Tabela 2 – Indikacije za testiranje na AFAt prema kliničkim karakteristikama*

Opravljanost testiranja	Kliničke osobine
Visoka	- Spontani VTE i (neobjašnjena) arterijska tromboza kod mladog bolesnika (< 50 godina) - Tromboza neuobičajene lokalizacije - Gubitak ploda u 2. ili 3. trimestru - Bilo koja tromboza ili gubitak ploda kod bolesnika sa autoimunom bolešću (SLE, reumatoidni artritis, autoimuna trombocitopenija, autoimuna hemolitička anemija)
Srednja	- Slučajno detektovan produžen aPTT kod asimptomatske osobe - Ponavljan spontani pobačaj u prvom trimestru - Provocirani VTE kod mladog bolesnika
Niska	- Venski ili arterijski tromboembolizam kod starije osobe

AFAt – antifosfolipidna antitela; VTE – venski tromboembolizam, SLE – sistemski lupus eritematosus.

* Skrining na AFAt treba uvek da obuhvati sve tri komponente antitela: LA, aKL IgG i IgM klase i anti-β2GPI antitela.

Preuzeto i modifikovano prema: *Myakis et al. 2006 [6], Pengo et al. 2009 [21]*.

Dijagnoza AFS

Dijagnoza AFS se postavlja na osnovu kliničkih i laboratorijskih kriterijuma prikazanih u Tabeli 1 [6]. Na AFS treba posumnjati ukoliko postoje znaci tromboze arterijskog ili venskog sistema koja se ponavlja, javlja u ranijem životnom dobu ili u odsustvu drugih faktora rizika; spontani pobačaj pogotovo u poslednjem trimestru i/ili ako se ponavlja ili prematurni porođaj; anamneza o srčanom šumu ili vegetacijama na srčanim zaliscima, neobjašnjeni hematološki poremećaji kao što su trombocitopenija ili hemolitička anamija, anamneza o nefropatiji i drugo (Tabela 2) [6,21]. Postavljanje dijagnoze AFS zavisi od visokog stepena sumnje na ovaj sindrom, kliničkih podataka i kritičke analize rezultata koagulacije i imunoloških testova [1,9].

Antitela tipična za AFS

Laboratorijski kriterijumi za dijagnozu AFS su prikazani u Tabeli 1. Procenjuje se da prevalencija AFAt u opštoj populaciji, dakle među zdravim osobama bez drugih kriterijuma za dijagnozu AFS, iznosi 1–5% [2]. Mnoge autoimune bolesti, infekcije i lekovi su udruženi sa AFAt [22]. Zastupljenost antitela je u SLE 25–50%, Šegrenovom sindromu (*Sjögren syndrome*) oko 40%, a u drugim autoimunim bolestima u 20–30% slučajeva (reumatoidni i psorijatični artritis, sistemska skleroza, mešovita bolest vezivnog tkiva, gigantocelularni arteritis, Behçetov sindrom (*Behçet's syndrome*)) [22]. Opisana je i udružnost AFAt i sa infektivnim bolestima kao što su sifilis, hepatitis C, HIV, HTLV1 infekcija, malarija i bakterijska septikemija [9]. U slučaju infekcije, antitela su obično IgM klase, u niskom titru i prolazna. Od lekova, udružnost je pokazana kod primene prokainamida, kinidina, propranolola, hidralazina, fenitoina, hlarpromazina, interferona alfa, kinina i amoksicilina, a takođe i kokaina, kao i nakon vakcinacije protiv tetanusa [9,22]. Ako se podaci posmatraju iz drugog ugla, prema zbirnim rezultatima 120 objavljenih radova, AFAt su pozitivna kod oko 13% neselektovanih bolesnika sa MU, 11% bolesnika sa infarktom miokarda, 9,5% bolesnika sa DVT nogu i 6% slučajeva patologije trudnoće [2]. Međutim, ove podatke treba uzeti sa rezervom, jer su u

pitanju radovi objavljeni do 2000. godine, gde je samo mali procenat ispitanika imao urađena sva tri AFAt i tek svaki peti prošao kroz konfirmacioni test 6–12 nedelja kasnije [9]. Zanimljivo je da članovi porodica obolelih od AFS u većem procentu imaju AFAt (33%), a povezanost je nađena između LA i aKL antitela i nekih HLA gena, na prvom mestu *DRw53*, *DR7* i *DR4* [23]. AFAt se međusobno razlikuju po nekim specifičnostima. Podaci iz literature svedoče da prisustvo LA najbolje korelira sa kliničkim ishodom, odnosno povezan je sa najvećim rizikom za trombozu [10]. Tako prisustvo LA nosi rizik za vensku trombozu 6,1 puta, a za arterijsku trombozu 3,6 puta [24]. Međutim, klinički značaj izolovanog nalaza LA kod asimptomatskih osoba je diskutabilan, osim ako se radi o trudnoći [9]. Nema dokaza da je rizik za vaskularnu trombozu povećan u slučaju izolovane pozitivnosti aKL ili anti-β2GPI antitela [9,25]. Od tri poznata izotipa aKL (IgG, IgM i IgA), najsnažnija povezanost sa kliničkim trombotičkim efektima je pokazana za IgG formu. Budući da je kardiolipin dominantni antigen korišćen za većinu seroloških testova za sifilis, oboleli od AFS mogu biti lažno pozitivni na lues (ne i na TPHA test koji se danas najčešće koristi za isključivanje ili potvrdu sifilisa). Laboratorijski nalazi bi mogli dodatno da stratifikuju bolesnike prema stepenu trombotske spremnosti, ali još nema preporuka kako bi se ova saznanja mogla koristiti u svakodnevnoj praksi. Kao najznačajniji klinički bi se izdvajali kombinacija LA+IgG aKL ili LA+IgG anti-β2GPI antitelima [25,26]. Takozvani *triple-positive* bolesnici, sa prisutnim značajnim titrom LA, aKL antitela i anti-β2GPI antitela, nose posebno veliki (četiri puta veći) rizik za trombotski događaj ili patologiju trudnoće, kao i za recidive [27,28]. Rizik za rekurentnu trombozu kod *triple-positive* bolesnika se održava i iznosi 30% u toku šest godina praćenja [29]. Od drugih laboratorijskih analiza, kod obolelih od AFS se takođe mogu registrovati i produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), *kaolin clotting time*, i *dilute Russell's viper venom time* (DRVVT), trombocitopenija (20–30%) i znaci hemolitičke anemije (udružena sa IgM aKL antitelima) [9,24]. Antinuklearna antitela u niskom titru

nisu retka i ne govore isključivo u prilog SLE ako nisu ispunjeni drugi kriterijumi.

Ukoliko je bolesnik na oralnoj antikoagulantnoj (OAK) terapiji, interpretacija LA nalaza je komplikovana te se preporučuje da se ova analiza odloži dok traje lečenje ili se OAK može zameniti niskomolekularnim heparinom, čija se poslednja doza daje bar 12h pre uzorkovanja krvi [9]. U detekciji aKL i anti-β2GPI se obično koristi ELISA imunoesej na koji primena antikoagulanata nema uticaja [9].

Seronegativni AFS

Mogući su slučajevi seronegativnog AFS, kada je potrebno uraditi dodatnu dijagnostiku uz konsultaciju hematologa (IgA aKL antitela, IgA β2GPI, antifosfatidilserin antitela, antifosfatidiletanolamin i antiprotrombin antitela kao i antitela na fosfatidilserin-protrombin kompleks), ali je takođe moguće da su u momentu testiranja cirkulišuća antitela jednostavno istrošena, što je dodatni razlog za ponavljanje testova [3,30]. Dakle, pored „kliničkih karakteristika van kriterijuma“ moramo da govorimo i o „biomarkerima van kriterijuma“, koji su, doduše, kreirani pre 13 godina [6,17,30].

Diferencijalna dijagnoza AFS

U diferencijalnoj dijagnozi AFS treba napraviti razliku prema drugim hiperkoagulabilnim stanjima (npr. usled maligniteta, primene oralnih kontraceptiva ili hormonske nadoknade), drugim urođenim i stečenim trombofilijama, sistemskom vaskulitisu, ali i generalizovanoj aterosklerotskoj vaskularnoj bolesti. Aktuelni kriterijumi za AFS preporučuju obavezno ispitivanje koegzistirajućih urođenih i stečenih faktora rizika za trombozu [6].

Lečenje

Glavno lečenje AFS podrazumeva primenu antitrombotske terapije, koja smanjuje rizik za rekurentni VTE za 80–90% [31,32]. Međutim, konsenzusa o intenzitetu i dužini primene terapije nema, a i pored adekvatne terapije rizik za rekurentni embolizam kod nekih bolesnika ostaje visok. Lečenje bolesnika sa AFS mora biti individualizovano.

Profilaktička terapija

Godišnja incidenca prve tromboze je 0–5% kod bolesnika sa pozitivnim AFAt bez prethodnog trombotskog događaja [2]. Kod asimptomatskih osoba sa pozitivnim laboratorijskim testovima neophodna je procena rizika za trombozu i isključivanje druge udružene patologije (autoimune bolesti). U cilju prevencije potrebno je eliminisati sve faktore rizika za trombozu, kao što su primena oralnih kontraceptiva, pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija (primena statina). Preventivne mere podrazumevaju prevenciju duboke venske tromboze izbegavanjem dužeg sedenja i imobilizacije, kao i prestanak konzumiranja duvana, redovno umereno vežbanje i zdrava ishrana. Profilaktična terapija je potrebna u slučaju operativnih zahvata, produžene imobilizacije, skorašnje traume, upotrebom preventivnih doza niskomolekularnog heparina [31]. Primena niskih doza aspirina u cilju primarne prevencije (dakle pre trombotskog događaja) u AFS nije dokazana [9,22]. Ukoliko se radi o bolesnicima sa visokim rizikom, kao što su bolesnici sa SLE i perzistentno visokim titrovima AFAt, primarna tromboprofilaksa podrazumeva primenu hidrohlorokvina i niskih doza aspirina [33]. Primena klopidogrela se u literaturi pojavljuje samo anegdotski, i u slučajevima alergije na aspirin.

Ukoliko postoji, neophodno je lečenje pridružene autoimune bolesti [3]. U lečenju AFS imunosupresivna terapija često nije prva linija lečenja, već je to antikoagulantna terapija [31,32]. Eliminacija samih antitela se može postići na više načina, kao što su primena visoke doze kortikosteroida, imunosupresivne supstance (npr. ciklofosamid) ili terapijska izmena plazme (TIP) [2]. Međutim, smanjenje ili eliminacija AFAt je privremena i antitela se nakon prekidanja terapije brzo, za 1–3 nedelje, vraćaju na prethodni nivo [2]. Imunosupresivna terapija je zapravo vezana za lečenje pridruženih, autoimunih bolesti (SLE) ili u slučaju katastrofalnog APS. U lečenju ovih bolesnika je neophodan multidisciplinarni pristup i zajednički rad velikog broja specijalnosti, kao što su neurolog, hematolog, klinički imunolog, reumatolog, kardiolog, ginekolog i drugi.

Lečenje tromboze

Potrebno je primeniti punu antikoagulantnu terapiju najpre parenteralnim preparatima heparina, a potom nastaviti sa primenom OAK. Ciljna vrednost INR (*International Normalized Ratio*) je 2,0–3,0 za venske i oko 3,0 za arterijske tromboze, jer je stepen recidiva kod arterijskih događaja veći [9,13]. U slučaju rekurentnih trombotskih događaja može se razmatrati i INR >3,0 (3,0–4,0) ili kombinacija varfarina (ciljni INR 2,0–3,0) i aspirina, ali je ovo pitanje i dalje kontroverzno [9]. Naime, u dve randomizovane kontrolisane studije visoke doze OAK nisu sa INR preko 3,0 smanjile stepen recidiva u odnosu na OAK standardne jačine [9]. Mogućnosti primene direktnih OAK (DOAK) u lečenju AFS se još ispituju (u toku su studije sa rivaroksabanom). Nedavna metaanaliza koja je uključila 47 studija sa 447 AFS bolesnika lečenih direktnim OAK pokazala je da oni nisu efikasni u prevenciji ponavljanih tromboza u AFS, te da ih ne treba koristiti [28]. Međutim, imajući u vidu veliku kliničku i laboratorijsku heterogenost AFS, verovatno je da postoje podgrupe obolelih koje će imati korist od primene DOAK (moguće pre oni sa venskim nego oni koji su doživeli arterijske tromboze), ali ta grupa još nije identifikovana. Prevencija novog trombotskog događaja je po pravilu doživotna [30]. Pokazana je efikasnost varfarina tokom petogodišnjeg davanja sa samo 10% recidiva naspram 70% kod prekidanja profilakse [9,31]. U slučaju ponavljanih tromboza refraktarnih na antikoagulantnu terapiju može se razmatrati primena rituksimaba, monoklonskog antitela usmerenog na C20 antigen na površini B limfocita [1].

Lečenje katastrofalnog AFS obuhvata lečenje ne samo poremećaja koagulacije već i udruženih bolesti i stanja (infekcija, SLE), neretko uz primenu visokih doza steroida, terapijsku izmenu plazme i/ili intravenske imunoglobuline, kao i druge imunomodulatorne lekove (ciklofosfamid, monoklonska antitela) [19,20].

Trudnoća

Kombinovana terapija sa niskomolekularnim heparinom i niskim dozama aspirina (50–100 mg/dan) je danas terapija prvog reda kod žena

sa AFS koje su doživele ponavljani gubitak ploda [2]. Preporuke Američkog udruženja akušera i ginekologa (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) glase da žene sa AFS i anamnezom o trombozama u prethodnim trudnoćama primaju profilaktičku antikoagulantnu terapiju u toku trudnoće i prvih šest nedelja postpartum [34,35]. Lečenje trudnica sa AFAt koje ne ispunjavaju kriterijum za AFS nije pokriveno preporukama; obično se razmatra primena niskih doza aspirina do ≥ 36 nedelje gestacije, sa ili bez profilaktičke primene niskomolekularnog heparina u trudnoći, pri čemu se takođe može razmatrati i dodavanje hidrosihlorokvina, a potom samo antikoagulantni šest nedelja postpartum [36–38]. U ovoj situaciji se niskorizičnim AFAt profilom smatra izolovana AFTa pozitivnost, tj. prisustvo samo jednog od tri klasična AFAt, ili dvostruka pozitivnost ali sa niskim titrom ili titrom u IgM klasi, dok visokorizičan profil označava trostruku pozitivnost (prisutna sva tri AFAt) ili visok titar aKL i anti- β 2GPI IgG/IgM antitela [37]. Ukoliko se radi o majci koja je već na hroničnoj terapiji varfarinom, čim se dijagnostikuje trudnoća prekida se upotreba varfarinom budući da je on teratogen, i prelazi se na heparin [39]. Aspirin se ne preporučuje posle 28 gestacijskih nedelja [39]. Nažalost, terapijske opcije sa kojima sada raspoložemo ne uspevaju da spreče komplikacije kod 20–30% trudnoća kod obolelih od AFS [38]. Tokom dojenja može da se primenjuje terapija AFS, mogu se koristiti i heparin i varfarin [39].

Prognoza

Kod bolesnika koji su pravilno lečeni i gde je postignuta dobra kontrola faktora rizika, prognoza je dobra i oni mogu da vode normalan život. Prema rezultatima projekta *Euro-Phospholipid Project*, desetogodišnja stopa preživljavanja je 91%, a glavni uzroci smrtnog ishoda su bili tromboza i infekcija [40]. Ipak, u toku decenijskog praćenja kod jedne četvrtine bolesnika došlo je do trajnog oštećenja pogođenih organa, sa najvećim morbiditetom u slučaju neuroloških manifestacija [2]. Jedan broj bolesnika ne reaguje dobro na terapiju ma kako agresivna ona bila i to nisu samo bolesnici sa katastrofal-

nim AFS. U ovakvim slučajevima prognoza je loša, sa ponavljanim trombotičkim događajima koji dovode do teške onesposobljenosti ili čak smrti. Sa druge strane, neke statistike govore da, ukoliko se prenatalno i u toku trudnoće bolesnica sa AFS adekvatno prati i leči, čak 7–80% trudnoća se završi povoljno [41].

Zaključak

AFS je stečena autoantitelima posredovana trombofilija koja se odlikuje povećanom sklonošću ka arterijskim i venskim trombozama uz prisustvo specifičnih laboratorijskih markera. Klinička prezentacija je vrlo raznovrsna i zahteva multidisciplinarni pristup, a neurološke manifestacije nisu retke i mogu biti veoma teške. Ključna tačka u lečenju je primena antikoagulantne terapije, mada postoje i druge terapijske opcije. Uz adekvatan tretman veliki broj bolesnika ima povoljan ishod, mada rizik od recidiva perzistira, te je potreba za terapijom doživotna.

Reference

1. Arachchilage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2017;178(2):181–195.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151 Suppl 1:S43–S47.
3. Movva S, Bellios E, Carsons S. Antiphospholipid Syndrome. <https://emedicine.medscape.com/article/333221-overview>.
4. de Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies - from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(4):192–199.
5. Negri S, Pappalardo F, Muraica G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med* 2017;17(3):257–267.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
7. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa G, Khamashta MA (eds), *Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases*, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016;17–30.
8. Tarango C, Palumbo JS. Antiphospholipid syndrome in pediatric patients. *Curr Opin Hematol* 2019;26(5):366–371.
9. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update. *Vasa* 2018;47(6):451–464.
10. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(3):405.
11. Chen WH, Chen CJ. Antiphospholipid antibody, head-shaking and ataxia: an evidence of non-vascular neurotoxicity and successful treatment by plasmapheresis. *Rheumatol Int* 2009;29(7):827–829.
12. Lin TS, Hsu PY, Chang CH, Ko CL, Kuo YM, Wu YW, Yen RF, Wu CH, Li KJ, Hsein YC, Hsieh SC. Increased heterogeneity of brain perfusion is an early marker of central nervous system involvement in antiphospholipid antibody carriers. *PLoS One* 2017;12(8):e0182344.
13. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* 2018;9:1001.
14. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. The Sneddon syndrome. *Arch Neurol* 2008;65(6):834–835.
15. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(8):2098–2108.
16. Pavlović DM, Pavlović AM. Antiphospholipid syndrome in neurology. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(9-10):651–657.
17. Hughes GRV, Khamashta MA. 'Seronegative antiphospholipid syndrome': an update. *Lupus* 2019;28(3):273–274.
18. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18(10):889–893.
19. Espinosa G, Rodríguez-Piñó I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med* 2017;59(3):254–268.
20. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol* 2017;10(4):365–374.

21. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, et al; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1737–1740.
22. Bellios E, Carsons S. Antiphospholipid Syndrome. 2009. emedicine.medscape.com.
23. Liliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun Rev* 2019;18:102352.
24. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):595–608.
25. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017;31(6):406–417.
26. Swadzba J, Musial J. More on: the debate on antiphospholipid syndrome classification criteria. *J Thromb Haemost* 2009;7:501–502.
27. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(3):302–307.
28. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17(10):1011–1021.
29. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Illiceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8(2):237–242.
30. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1247.
31. Ruiz-Iratorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20(2):206–218.
32. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012169.
33. Andrade D, Cervera R, Cohen H, Crowther M, et al. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies - Task Force on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends Report. In: Erkan D, Lockshin M (eds), *APS Current Research Highlights and Clinical Insights*. Springer 2017.
34. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1514–1521.
35. Andreoli L, Bertasi GK, Agmon-Levin N, Brown S, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476–485.
36. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011;5(2):41–53.
37. Limper M, Sciré CA, Talarico R, Amoura Z, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018;4(Suppl 1):e000785.
38. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veinstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
39. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53(8):526–530.
40. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011–1018.
41. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud J, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19(1):58–64.

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

Septična encefalopatija

Autor: Ivana I. Berisavac
Klinika za neurologiju KCS, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Septična encefalopatija (SE) je najčešća komplikacija sepse, a ujedno i najčešći tip encefalopatije u intenzivnim negama (IN). Ona je posledica difuzne cerebralne disfunkcije nastale usled sistemskog odgovora na infekciju, gde inflamatorni proces ne zahvata direktno centralni nervni sistem. SE se odlikuje poremećajem stanja svesti koje može varirati u kliničkoj slici od blage konfuznosti do duboke kome, a dijagnostikuje se različitim laboratorijskim, kliničkim, elektrofiziološkim i imidžing metodama. Lečenje je neizvesno, a smrtnost je velika, dok kod preživelih ostaje dugotrajni kognitivni deficit.

Glavne reči: intenzivna nega, septična encefalopatija, ishod

Uvod

Prema najnovijoj definiciji iz 2018. godine, sepsa je definisana kao životno ugrožavajući poremećaj organa koji nastaje kao posledica delovanja infekcije [1]. Sepsa, kao komplikacija lečenja u intenzivnim negama (IN), je jedna od vodećih uzroka smrtnosti [2]. Mortalitet sepse u IN kreće se oko 10–50%, što nosi veću smrtnost od smrtnosti karcinoma prostate, mozga, HIV/AIDS infekcije, i predstavlja veliki finansijski utrošak u njenom lečenju [3].

Septična encefalopatija (SE) je najčešća komplikacija sepse, najzastupljenija je u IN i predstavlja multifaktorijski sindrom koji se odlikuje difuznom cerebralnom disfunkcijom indukovanom sistemskim odgovorom na infekciju [3]. Ovde ne postoje klinički i laboratorijski pokazatelji direktne infekcije mozga ili nekog drugog tipa encefalopatije [3]. Gljivične infekcije, gram pozitivne i negativne bakterijske infekcije, mogu da budu okidač za nastanak SE. Međutim, nekad se SE

može javiti bez detekcije specifičnih mikroba, što ukazuje na to da mimo infektivnih mehanizama postoje i drugi medijatori koji mogu imati važnu ulogu u njenom nastanku [4].

Prevalenca nastanka SE je različita i kreće se od 7% do 91% kod pacijenata sa uznapredovalom formom sepse [2,5,6]. Najčešća klinička slika ogleda se u mentalnom i kognitivnom ispadu, a oko 70% pacijenata ima neurološke ispade od letargije do kome [7]. Preko 85% pacijenata sa SE ima izmene na elektroencefalogramu (EEG), dok su kod većine pacijenata sa SE registrovane i izmene u somatosenzornim evociranim potencijalima (SSEP) [7]. Kod pacijenata su prisutni povišeni biomarkeri sepse, kao što su neuron specifična enolaza (NSE) i S-100 β protein, a prisutne su i abnormalnosti u neuroimidžing nalazima [3]. Oporavak od sepse je moguć, ali se mentalni i kognitivni status oporavlja polako i dugotrajno. Mortalitet SE je visok i u korelaciji je sa stepenom na Glazgovskoj skali kome (*Glasgow Coma Scale* – GCS), što ukazuje da je nervni sistem od glavnog značaja u determinisanju septičnog ishoda [8,9].

Ovaj rad će se fokusirati na patofiziološke osnove nastanka sepse, dijagnostičke procedure, kliničku sliku, diferencijalnu dijagnozu, lečenje i ishod bolesti.

Patofiziološki mehanizmi nastanka sepse

Tačni patofiziološki mehanizmi nastanka septične encefalopatije nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da glavnu ulogu igra oštećenje cerebralne mikrocirkulacije [10]. U njenom oštećenju vodeću ulogu imaju bakterijski endotoksini, poremećaj krvno-moždane barijere, oksidativni stres, neuronsko oštećenje, povećanje nivoa citokina i proinflamatornih faktora, poremećaj cerebralne cirkulacije, mitohondrijalna i vaskularna endotelna disfunkcija, neurotransmeterski poremećaji i poremećaj aminokiselina [2]. Sepsa najčešće nastaje kao posledica bakterijske infekcije. Bakterijski endotoksini poput lipopolisaharida (LPS) su glavni faktor u pokretanju inflamatorne reakcije u organizmu [10,11]. U normalnim uslovima krvno-moždana barijera štiti mozak od različitih toksina, štiteći tako mikrookruženje neuronskih ćelija [11]. Ovaj integritet

se odvija između astrocita, pericita i endotelnih ćelija. Međutim, u uslovima inflamacije dolazi do endotelne aktivacije, koja uslovljava poremećaj krvno-moždane barijere, što pravi uslove za prolaz inflamatornih medijatora (citokina, hemokina) u ćeliju [11]. Lipopolisaharidi i citokini (interleukin 1 beta (IL-1 β), tumor nekroza faktor (TNF- α), transformišući faktor rasta beta (TGF- β) itd.) uzrokuju ekspresiju adhezivnih molekula, što vodi do dalje disfunkcije krvno-moždane barijere [12]. Citokini potom dovode do oštećenja ćelijskog metabolizma, uslovljavajući oksidativni stres, disfunkciju mitohondrija, oštećenje aminokiselina i neadekvatnu neurotransmisiju u neokorteksu i hipokampusu, što uslovljava nastanak apoptoze [10]. U ovakvim uslovima menja se odnos i uloga aminokiselina smanjenjem nivoa aminokiselina kao što su leucin, izoleucin, valin i aminokiselina velikih lanaca, a povećava koncentracija aromatičnih aminokiselina [14]. Aromatične aminokiseline počinju da se ponašaju kao lažni neurotransmiteri i mogu da indukuju redukciju koncentracije norepinefrina, dopamina i serotonina u mozgu [15,16]. U ranoj fazi sepse javlja se smanjenje stvaranja mitohondrijalnog adenozin trifosfata (ATP), što je donekle povezano sa aktivnošću citokina, slobodnih kiseoničnih radikala (ROS) i azot monoksida (NO). Kada dođe do potpunog sloma krvno-moždane barijere povećava se stvaranje NO i ROS, koji dovode do inhibicije stvaranja mitohondrija, oštećenja neuronske ćelije i apoptoze [2,17].

Kao krajnji rezultat ovog procesa kalcijum ulazi u ćeliju [18].

Dijagnoza septične encefalopatije

Najveći problem u postavljanju rane dijagnoze SE jeste sediranost pacijenata u intenzivnoj nezi. Pravovremena dijagnoza bi imala za cilj da što pre prepozna poremećaje moždanog funkcionisanja, što podrazumeva korišćenje kliničkih, elektrofizioloških i biohemijskih kriterijuma [19–22]. Veoma korisne skale u testiranju stanja svesti i mentalnog statusa su GCS i Metoda procene konfuzije u IN (*Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* – CAM-ICU) [17,23]. Postoje razne druge skale koje se mogu koristiti u IN, ali ove dve su brze i lake za upotrebu, te ih može koristiti i drugo medicinsko osoblje. Prva skala (GCS) se bavi procenom poremećaja stanja svesti, dok je druga (CAM-ICU) izuzetno korisna u proceni mentalnog statusa. Na osnovu nekoliko jednostavnih pitanja iz CAM-ICU skale može se proceniti da li je došlo do poremećaja pažnje, inkohherentnog mišljenja i govora, tj. da li je došlo do razvoja delirijuma kao jednog od najzastupljenijih parametara encefalopatija (Tabele 1, 2 i 3) [24,25].

Najsenzitivnija i najdragocenija dijagnostička metoda u identifikaciji SE jeste elektroencefalografija (EEG). Jang (*Young*) i autori su mišljenja da je EEG senzitivnija metoda od kliničkih parametara, jer se njom kod SE registruje gubitak brzih ritmova na EEG-u i prevaga glo-

Tabela 1 – Glazgovska skala kome (*Glasgow coma scale*)

Test	Odgovor	Oцена
Otvaranje očiju	Nikad	1
	Na bolnu draž	2
	Na verbalnu stimulaciju	3
	Spontano	4
Najbolji verbalni odgovor	Nema odgovora	1
	Nerazumljivi zvuci	2
	Neprikladne reči	3
	Razgovara, dezorijentisan	4
	Normalan	5
Najbolji motorni odgovor	Nema odgovora	1
	Decerebraciona rigidnost	2
	Dekortikaciona rigidnost	3
	Fleksiono povlačenje	4
	Lokalizuje bol	5
	Izvršava naloge	6



balne spore aktivnosti [26]. Ta spora aktivnost je povezana sa težinom kliničke slike, te se mogu videti kontinuirana teta ili delta aktivnost ili kombinacija teta i delta aktivnosti. Kod teških i uznapredovalih ireverzibilnih formi SE EEG beleži supresiju osnovne aktivnosti sa praskovima na supresornoj aktivnosti (*burst suppression pattern* – BSP) [26]. EEG nije specifičan kod pacijenata sa SE. Pored sporih ritmova viđaju se i periodični epileptički obrasci (PED), trifazični talasi (TW), dok se tokom kontinuiranog EEG monitoringa (67% pacijenata) registruju epileptički napadi [27]. Primećeno je da EEG u 50% pacijenata bez ikakvih kliničkih znakova encefalopatije, a uz evidentiranu bakterijemiju, može registrovati encefalopatski nalaz, što se objašnjava dobrim lečenjem sepse (Slika 1) [26].

Patološki SEP može biti jedan od indikatora SE. Njegov veliki benefit ogleđa se u tome što se metoda može primeniti i kod sediranih pacijenata, te sedacija ne ometa adekvatan odgovor SEP [28]. Opisano je skraćivanje ili povećanje latence kod pacijenata sa SE, dok se kod najvećeg broja pacijenata sa kortikalnim i subkortikalnim lezijama registruje povećanje pik latence na SEP (uznapredovala sepsa) [28]. Međutim, korišćenje SEP u IN nije tako dostupno i jednostavno kao korišćenje EEG, te se metoda u većini IN ne koristi [28].

Likvor i citobiohemijski nalaz kod pacijenata sa SE je uglavnom uredan, međutim, postoji manja grupa pacijenata kod kojih se može videti lako povećanje proteina uz normalne vrednosti glukoze i ćelija [29]. Ovo povećanje proteina u likvoru objašnjava se slomom krvno-moždane barijere [12].

Primena neuroimidžing metoda kao što su CT glave ili magnetna rezonanca (MR) ima apsolutno opravdanje, prvenstveno radi isključivanja drugih alternativnih uzroka poremećaja stanja svesti. Pacijenti sa SE mogu imati uredan ili patološki nalaz na MR/CT glave [30,31]. Opisane su MR promene u vidu multiplih ishemijskih lezija bele mase, edem (vazogeni edem), sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) [30,31]. Neke studije opisuju promene i na MR angiografiji (MRA) krvnih sudova glave u vidu vazospazma u regiji bazalnih ganglija, cerebe-

luma, talamusa, moždanog stabla [31,32].

U dijagnozi sepse i SE koriste se i serumski biomarkeri. Dva najčešće korišćena biomarkera su S-100 beta (β) protein i neuron specifična enolaza (NSE). Povišene vrednosti S-100 β proteina su obično povezane sa teškim formama sepse i znak su visokog stepena mortaliteta. Prisustvo NSE označava neuronsko oštećenje, tj. oštećenje gljalnih ćelija i poremećaj krvno-moždane barijere [21,33]. Danas se spekulira o značaju ovih biomarkera u dijagnozi sepse, jer su mnoge studije pokazale njihovu malu senzitivnost i specifičnost u SE, odnosno, ovi markeri su pronađeni i kod drugih lezija centralnog nervnog sistema [2,21,34]. Međutim, povećanje cerebralne perfuzije je u korelaciji sa povećanjem biomarkera sepse i smatra se da ona ima značajnu ulogu u patogenezi SE [35]. Najznačajniji biohemijski parametri septičnog stanja jesu povišene vrednosti c-reaktivnog protein (CRP) i prokalcitonina uz izolaciju uzročnika sepse u hemokulturi [21,33].

Klinička slika septične encefalopatije

Klinička slika pacijenata sa SE može biti veoma različita. Mogu se registrovati kognitivni poremećaji, gubitak koncentracije, poremećaji ličnosti, depresija, agitacija, iritabilnost, delirijum, poremećaji stanja svesti od somnolencije do duboke kome [3,36]. Većina pacijenata kao prvi znak početka sepse navodi malaksalost, slabost, obamrlost, javlja se anoreksija i poremećaj koncentracije. Kako sepsa napreduje simptomi se obogaćuju, pa se može videti poremećaj ponašanja, pisanja i govora (pacijenti pričaju nepovezano, pišu nerazumljive reči), poremećaj ciklusa budnost/spavanje, halucinacije, osećanje nemira u telu, nogama, agitacija i delirijum [3]. Delirijum i koma se vide u 82% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji (MV) i smatra se da je delirijum najzastupljeniji klinički znak SE [37]. Motorični neurološki simptomi su ređe zastupljeni, ali se mogu videti paratonija, asteriks, multifokalni mioklonus, epileptički napadi fokalni ili generalizovani, tremor, dok skoro 70% pacijenata ima znake neuropatije kritično obolelog ili miopatije ili kombinaciju obe forme (kod uznapredovale forme sepse) [3,17]. Neuropatija

je obično aksonalna i potrebno je mnogo meseci da bi se ona oporavila. Zahvaćenost kranijalnih nerava nije uobičajena, dok se vrlo retko viđaju hemipareze. Kod ovih pacijenata zahvaćen je obično *n. frenicus*, što otežava odvikavanje od mehaničke ventilacije [3,17].

SE se može podeliti na dve forme bolesti: na ranu fazu koja je obično izlečiva i kasnu sa ireverzibilnim moždanim oštećenjima, koja je udružena sa drugim kompleksnim metaboličkim poremećajima [2]. Ova rana, izlečiva faza, za sobom ostavlja dugotrajna kognitivna oštećenja [2]. Tako je kod 45% pacijenata nakon godinu dana od preležane SE zabeležen kognitivni deficit. Najčešće se viđaju depresija, posttraumatski stresni poremećaji, anksioznost (32–69% pacijenata) [38]. Hipoteza koja bi mogla da objasni ovakvo stanje jeste neurodegenerativna mikroglijalna aktivacija i difuzno ishemijsko oštećenje [39].

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza encefalopatija kod febrilnog kritično obolelog pacijenta je poprilično komplikovana. Encefalopatija se može videti i kod infektivnih i neinfektivnih pacijenata, što može biti maskirano sepsom, te otežati lečenje osnovnog uzroka [3]. Kod kritično obolelog pacijenta za koga se sumnja da ima SE potrebno je isključiti sve uzroke drugih metaboličkih poremećaja koji mogu uzrokovati poremećaj stanja svesti (hepatična insuficijencija, renalna, pankreasna, elektrolitna, infektivna, endokrina itd.) [3,17]. Takođe ne treba zaboraviti primarnu CNS infekciju koja može ići sa encefalopatijom, infektivni endokarditis kao uzrok febrilnog stanja uz postojanje fokalnog neurološkog nalaza ili encefalopatije [3,17]. Uvek treba pomisliti i na Vernikeovu encefalopatiju (*Wernicke encephalopathy*), koja često zahvata starije hronične pacijente, ali i na druge jatrogene uzroke encefalopatije (lekovi, organski toksini itd.) [3,17].

Lečenje i ishod

Lečenje septične encefalopatije predstavlja veliki izazov u IN. Najvažnije je što ranija adekvatna primena antibiotika širokog spektra dejstva uz prethodno uzimanje kultura i njihovo zaseja-

vanje. Međutim, u kliničkoj praksi nema vremena za čekanje rezultata kultura, te se savetuje otpočinjanje terapije odmah, uz pokrivanje i gram pozitivnih (vankomicin) i gram negativnih bakterija (piperacilin-tazobaktam ili imipenem ili cefepim) [40–42]. Ukoliko se sumnja na eventualno postojanje i pseudomonasa kao uzročnika, onda se savetuje uvođenje fluorohinolona, aminoglikozida ili monobaktama. Neophodno je dati i antimikrobnu terapiju (kaspofungin) za različite forme kandidijaze ili amfotericin B [43]. Kada kulture stignu antibiotici se koriguju u zavisnosti od dobijenih rezultata. Osim sepse kod ovih pacijenata je neophodna primena intenzivne rehidratacije i druge simptomatske terapije, kao i lečenje simptoma delirijuma, agresivnosti, halucinacija itd. Rehidratacija mora biti obimna (4-5 litara tečnosti), naročito u uslovima visoke febrilnosti [42,43]. Primena steroida se preporučuje samo u slučaju septičnog šoka uzrokovanog adrenalnom insuficijencijom [44]. Poznato je da kortikosteroidi povećavaju rizik od stečene neuromišićne slabosti, naročito kritično obolele miopatije, te nisu indikovani u SE [44]. Danas se govori i o različitim antioksidansima i njihovom povoljnom efektu, ali su za sada dokazi samo na eksperimentalnim modelima [44].

Mortalitet SE se kreće između 50% i 60%, dok novije studije ukazuju da je sa napredovanjem medicine i načina lečenja u IN ovaj procenat smanjen na 37,5% do 57% [45]. Raniji radovi povezuju ishod SE sa zahvaćenošću drugih organa. Pa tako Fraj (Fry) i autori procenjuju mortalitet na 30% kod zahvaćenosti jednog organa, 60% kod dva, 85% kod tri, a 100% kod četiri organa [46]. Jang i autori smatraju da smrtnost zavisi od težine kliničke slike i nalaza EEG. Tako pacijenti koji nemaju encefalopatski EEG imaju 0% šanse za smrtnim ishodom, dok oni sa trifazičnim talasima 50% [47]. Neke studije čak navode viši mortalitet kod pacijenata sa gram negativnim bakterijama (62%) u odnosu na one sa gram pozitivnim bakterijama [48]. Sveukupno, mortalitet je i dalje visok i kliničari se zalažu za što ranije otkrivanje i što agresivnije lečenje sepse i septične encefalopatije.

Reference

1. Wentowski C, Mewada N an Nielsen ND. Sepsis in 2018: a review. *Anesthesia and Critical Care Medicine* 2018;20:6–13.
2. Molnar L, Fulesdi B, Nemeth N, Molnar C. Sepsis associated encephalopathy: A review of literature. *Neural India* 2018;66:352–61.
3. Chaudhry N and Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advance in Medicine* 2014;http://dx.doi.org/10.1155/2014/762320.
4. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990;18:801–6.
5. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical-intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:474–9.
6. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, Dellinger EP, Carrico CJ, Minshew BH. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. A discriminant analysis. *Arch Surg* 1983;118:242–9.
7. Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: Sepsis-associated encephalopathy: Evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003;30:98–105.
8. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996;275(6):470–3.
9. Zhang LN, Wang XT, Ai YH, Guo QL, Huang L, Liu ZY, Yao B. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008–2011. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(5):828–31.
10. Huberlant V, Cosnard G, Hantson PE. Brain death in a septic patient: possible relationship with posterior reversible encephalopathy syndrome? *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(6):1017–20.
11. PytelP and Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Current Opinion in Neurology* 2009;22(3):283–287.
12. Davies DC. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *Journal of Anatomy* 2002;200(6):639–646.
13. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Gidoux C, Brouland JP, Nardi O, de la Grandmison GL, Aboab J, Gray F, Menon D, Annane D. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Inten Care Med* 2007;33(5):798–806.
14. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Inten Care Med* 2002;28(3):293–298.
15. Freund HR, Muggia-Sullam M, Peiser J, Melamed E. Brain neurotransmitter profile is deranged during sepsis and septic encephalopathy in the rat. *J Surg Research* 1985;38:267–271.
16. Winder TR, Minuk GY, Sargeant EJ, Seland TP. Gamma-aminobutyric acid (GABA) and sepsis-related encephalopathy. *Can J Neurology Sciences* 1988;15:23–25.
17. Zizaja M. Septic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(10):383. doi: 10.1007/s11910-013-0383-y.
18. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LCP. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics* 2011;66(10):1823–1831.
19. Zauner C, Gendo A, Kramer L, Funk GC, Bauer E, Schenk P, Patheiser K, Madi C. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1136–9.
20. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):245–51.
21. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schietecattle J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1967–74.
22. Chelazzi C, Consales G, De Gaudio A. Sepsis associated encephalopathy. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19:15–21.
23. Metod za procenu konfuznosti u JIN (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit - CAM-ICU) <http://www.icudelirium.org/docs/serbian-CAM-ICU-manual.pdf>.
24. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703–10.
25. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370–9.
26. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9(1):145–52.
27. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2051–6.
28. Zauner C, Gendo A, Kramer L, Funk GC, Bauer E, Schenk P, Patheiser K, Madi C. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Critical Care Medicine* 2002;30(5):1136–1139.
29. Bone RC, Sprung CL and Sibbald WJ. Definitions of sepsis and multiple organ failure. *Critical Care Medicine* 1992;20(6):724–726.
30. Wilson JX and Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Neurol J South East Asia* 2003;8:p.65.
31. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *The American Journal of Neuroradiology* 2006;27:2179–2190.
32. Finelli PF and Uphoff DF. Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neural Neurosurg Psych* 2004;75:1189–1191.
33. Gray F, Sharshar T, de la Grandmison LG, and Annane D. Neuropathology of septic shock. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2002;28:159–165.
34. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:245–51.
35. Zenaide PV, Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: A systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:56–62.
36. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy: Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;275:470–3.
37. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *Journal Neuroinflammation* 2005;2:4.

38. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, Localio AR, Demissie E, Hopkins RO, Angus DCI. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: Long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;185:1307–15.
39. Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, Deacon RM, Rawlins JN, Bannerman DM, Cunningham C. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primate brain: Relevance for delirium. *Neurobiol Aging* 2012;33:603–16 e3.
40. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011;39:1859–65.
41. Verhoef J, Hustinx WMN, Frasa H, Hoepelman AIM. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996;38:167–182.
42. Sibbald WJ and Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Critical Care Medicine* 1995;23:394–399.
43. Munford RS. "Severe sepsis and septic shock" in *Harrisons Principles of Internal Medicine* 2012. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Eds., 2223–2232. McGraw-Hill, New York, NY, USA, 18th edition.
44. Schelling G, Rozenendaal B, Krausneck T, Schmoelz M, de Quervain D, Briegel J. Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1071:46–53.
45. Lamar CD, Hurley RA, Taber KH. Sepsis-associated encephalopathy: review of the neuropsychiatric manifestations and cognitive outcome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:237–241.
46. Fry DE, Pearlstein L, Fultron RL, Polk HC Jr. Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980;115:136–140.
47. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;317:653–658.
48. Maher J and Young GB. Septic encephalopathy. *J Intensive Care Med* 1993;8:177–187.

ISTORIJA MEDICINE

Dr Vojislav M. Subotić, prvi školovani srpski neuropsihijatar, utemeljitelj sudske psihijatrije u Srbiji, društveni radnik i dobrotvor

Autor: Radoje Čolović
Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd

Dr Vojislav M. Subotić (1866 — 1923)



Životna i profesionalna biografija

Dr Vojislav M. Subotić Mlađi (dr Vojislava J. Subotića hirurga zvali su „stariji“, da bi se znalo o kome je reč) rođen je 24. decembra 1866. godine u selu Ramači kod Kragujevca, u svešteničkoj porodici. Osnovnu školu učio je u Ramači. Nakon završetka gimnazije u Kragujevcu primljen je za pitomca Vojne akademije. U Srpsko-bugarskom ratu 1885. godine učestvovao je kao kaplar. Posle rata napustio je vojsku i 1886. godine upisao se na studije medicine u Beču, i za doktora celokupne medicine promovisan je 14. maja 1892. godine. Tokom studija zavoleo je neuropsihijatriju, koju je predavao slavni profesor Kraft-Ebing. Za vreme studija i docnije tokom specijalizacije Subotić je prevodio radove Oberštajnera i Krafta Ebinga o hipnotizmu i objavio ih u časopisima „Javor“ i „Delo“.

Godine 1892. oženio se Melanijom plemenitom Bajić iz dobrostojeće srpske trgovačke porodice iz Beča, čiji su se preci 1690. godine iz sela Blaca kod Bitolja sa patrijarhom Arsenijem III Čarnojevićem iselili u Austriju. Bajići su se istakli pomažući graničarsku vojsku u odbrani Austrije od Turaka, zbog čega je porodici dodeljen plemički status.

Specijalizaciju iz psihijatrije započeo je u Beču kod profesora Kraft-Ebinga (*Richard Freiherr von Krafft-Ebing*, 1840–1902), zatim kod Šilea (*Heinrich Schüle*), bivšeg kolege i prijatelja Kraft-Ebinga u bolnici za psihijatrijske bolesnike „Illenau“ kod Baden Badena i na kraju u Parizu kod Šarkoa (*Jean-Martin Charcot*, 1825–1893) i njegovih naslednika Rejmonda Fulgensa (*Fulgence Raymond*, 1844–1910) i Pjer Marija (*Pierre Marie*, 1853–1940) u Bolnici „Salpetrijer“ (*Pitié-Salpêtrière l' Hospital*), gde je 1894. godine položio specijalistički ispit.

Nema sumnje da je na dr Subotića odlučujući uticaj imao profesor Kraft-Ebing. U zapisniku sa sastanka Srpskog lekarskog društva (SLD), održanog 23. februara 1902. godine, stoji da je dr Vojislav M. Subotić obavestio Društvo da „prof. Kraft-Ebing u Beču 26-og februara pro-

slavlja 30-godišnjicu svoje profesorske službe i povlači se sa katedre, da mu toga dana njegovi drugovi i učenici priređuju svečanost u sali gde je on držao predavanja. Pošto je on (Subotić – primedba autora) počasni član njegovog društva, moli da ga Društvo opunomoći da u ime njegovo toga dana pozdravi profesora Kraft-Ebinga, i da prisustvuje proslavi. (Prima se)“. Kraft-Ebing je inače bio počasni član SLD. Na sastanku SLD održanom 9. marta 1902. godine dr Subotić je izvestio društvo da je „prof. Kraft-Ebing zahvalio na ukazanoj mu počasti izaslanstvom njegovim i izjavio svoje poštovanje Društvu“. Dr Vojislav M. Subotić je bio član bečkog Društva za psihijatriju i neurologiju (*Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie*), čiji je predsednik bio Kraft-Ebing. Inače, pre te svečanosti 1902. godine Oberštajner je pozvao Subotića da, kao bivši Kraft-Ebingov učenik, za jubilarnu svesku časopisa tog Društva *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie*, napiše neki svoj prilog. Subotić je to prihvatio, pa je za tu, jubilarnu svesku, napisao prilog na 13 strana pod naslovom *Die Rusalen im Königreiche Serbien*. Subotić kaže da ga je, kada se na pomenutoj svečanosti povela reč o tom članku, Kraft-Ebing ocenio kao *ganz hübsch* (veoma lepo).

Po povratku sa specijalizacije psihijatrije, Subotić je 1. jula 1892. godine kao sekundarni lekar stupio u Bolnicu za duševne bolesti u Beogradu. On je bio prvi srpski neuropsihijatar u današnjem smislu te reči, jer je bio naš prvi lekar koji je nakon završenog medicinskog fakulteta proveo dve godine na klinikama za živčane i duševne bolesti, nakon kojih je položio specijalistički ispit. Tada su dve godine bile standardno trajanje, ne samo za neuropsihijatriju, već i za ostale grane medicine. U vreme dolaska Subotića Bolnicom za živčane i duševne bolesti u Beogradu je upravljao dr Jovan Danić.

Vojislav M. Subotić je 1907. godine postao primarijus, a nakon penzionisanja dr Danića 1911. godine postavljen je za upravnika Bolnice. Na tom mestu se nalazio do smrti 1922. godine. Prisustvovao je skoro svim psihijatrijskim kongresima u Evropi. U periodu od 1905. do 1911.



godine bio je zamenik redovnog člana Glavnog sanitetskog saveta koji je davao mišljenja i o sudsko-psihijatrijskim predmetima. Dr Vojislav M. Subotić se smatra pravim utemeljiteljem sudske psihijatrije kod nas.

Dr Vojislav Subotić je bio i školski lekar Bogoslovije u Beogradu (1893–1990), a od 1905. bio je zastupnik lekara kaznenih zavoda u Beogradu i Topčideru. Dugo godina bio je lekar Beogradske trgovačke omladine, Beogradske klinice, Fabrike šećera i Fabrike koža na Čukarici. Tokom cele karijere bio je lekar Osiguravajućeg društva „Đenerali“ iz Trsta.

U Balkanske ratove ušao je u činu sanitetskog majora. Bio je upravnik V rezervne bolnice srpskog Crvenog krsta u Beogradu, sekretar srpskog Crvenog krsta, u kome je „po naredbi Ministra vojnog stalno radio u centralnoj kancelariji Crvenog krsta, i starao se za celokupne ratne poslove Crvenog krsta, za sve bolnice, za sve bolesnike i ranjenike, te da budu snabdeveni sa svima potrebama“. Da bi to postigao, obilazio je ratne bolnice, sagledavao njihove potrebe, održavao veze sa sanitetskim misijama stranih organizacija Crvenog krsta i drugih organizacija i stalno kontaktirao sa stranim sanitetskim osobljem, posebno sa lekarima. U radu srpskog Crvenog krsta sve vreme mu je kao prevodilac pomagala supruga Melanija.

Slične dužnosti Subotić je obavljao i tokom Prvog svetskog rata, u kome je stigao do čina rezervnog sanitetskog potpukovnika. I u ovom ratu mu je kao prevodilac pomagala supruga Melanija.

Dr Subotić je bio i neumorni društveni radnik. Bio je naročito aktivan u srpskom Crvenom krstu i Srpskom lekarskom društvu.

U srpskom Crvenom krstu, čiji je član bio od 1898. godine do smrti, bio je član Glavnog odbora, dugogodišnji sekretar, a od 1914. potpredsednik. Kao sekretar Društva bio je autor i urednik svih godišnjih izveštaja o radu Srpskog društva Crvenog krsta tokom više od 20 godina.

Kao izaslanik srpskog Crvenog krsta učestvovao je u brojnim međunarodnim konferencijama Crvenog krsta u Moskvi, Berlinu, Vašingtonu i Petrogradu, na kojima je podnosio referate, učestvovao u diskusijama i davao predloge za poboljšanje rada Društva. Na IX konferenciji Internacionalnog društva Crvenog krsta maja 1912. godine u Vašingtonu, podneo je referat pod naslovom „Aktivnost Društva crvenog krsta Srbije od 1876. do 1912. godine“. Na V međunarodnom kongresu za brigu o mentalnom zdravlju održanom od 8. do 11. januara 1914. godine u Moskvi održao je predavanje „O duševnim bolestima u vojskama Srbije, Bugarske, Grčke i Crne Gore u ratovima od 1912. do 1913. godine“, koje je na učesnike ostavilo dubok utisak i bilo pozdravljeno dugotrajnim burnim aplauzom, posebno zato što je iscrpno i dokumentovano govorio o duševnim poremećajima, ne samo srpskih, nego i vojnika drugih balkanskih država. Po povratku sa konferencija Društvu je redovno podnosio i usmene i pismene izveštaje. Tokom rada u srpskom Crvenom krstu Subotić je stekao brojne poznanike i prijatelje koji su radili u organizacijama Crvenog krsta drugih zemalja, što je bilo od velikog značaja za obezbeđivanje pomoći stranih organizacija Crvenog krsta u Balkanskim ratovima i Prvom svetskom ratu. Tokom 1914. i 1915. godine doživeo je dve teške tragedije. Najpre je izgubio sina jedinca Luku, koji se posle završene prve godine studija medicine u Insbruku vratio u Srbiju i javio kao dobrovoljac u sanitet srpske vojske, a docnije i suprugu Melaniju, pri čemu je i sam počeo sve ozbiljnije da poboleva. Kako bolestan nije mogao da ide pešice preko albanskih vrleti, Subotić je 25. novembra 1915. godine zarobljen u Peći, konfiniran i sproveden u Kragujevac kod porodice, a potom je uspeo da se vrati u Beograd, gde je ostatak rata proveo radeći u srpskom Crvenom krstu kao zastupnik predsednika, delujući u maksimalnoj meri u kojoj su mu to dozvoljavale prema Srbima neprijateljski nastrojene okupacione vlasti. Subotić je činio sve što je mogao da pomogne svima kojima je pomoć bila neophodna. Vrlo često je ličnim sredstvima pomagao sirote supruge lekara i lekarsku siročad, a zbog bezbroj besplatnih

pregleda i ličnih novčanih potpora od zarade u bednoj lekarskoj praksi za vreme okupacije prozvan je sirotinjskom majkom.

Subotić je uživao veliki ugled, pa zato nije iznenađujuće što je potpredsednik međunarodnog Crvenog krsta, dr Ferije, oktobra 1922. godine, samo mesec dana nakon smrti dr Vojislava M. Subotića, u izveštaju o radu Crvenog krsta „*Revue internationale de la Croix Rouge*“ napisao nekrolog u kojem je o Subotiću pisao kao o „poštenoj velikoj duši koja je verovala u dobrotu, stalno želela da učini uslugu i da da svoj doprinos olakšavanju patnji, ma ko da su bile žrtve, prijatelji ili neprijatelji“. Pored ostalog Ferije je pomenuo i Zadužbinu koju je dr Subotić osnovao i čiju je vrednost procenio na 110 000 zlatnih franaka.

U Srpskom lekarskom društvu, čiji član je postao po povratku sa studija i specijalizacije 1894. godine, bio je jedan od najaktivnijih članova. Najpre je bio blagajnik, a zatim je 19 godina bio sekretar Društva. Predsednici su se menjali, a on je kao sekretar ostajao i na neki način održavao kontinuitet u radu uprave Srpskog lekarskog društva. Bio je desna ruka nekoliko predsednika i stvarni izvršilac mnogih odluka koje je Društvo sebi stavljalo u zadatak. Njegov dugogodišnji predani rad krunisan je izborom za predsednika Srpskog lekarskog društva 2. septembra 1921. godine.

Posle Prvog svetskog rata Subotić je nastavio rad u Bolnici za duševne bolesti, srpskom Crvenom krstu i Srpskom lekarskom društvu.

Bolest mu se pogoršavala, te je 1. septembra 1922. godine u Beču operisan od raka želuca. Dva dana kasnije je preminuo, ostavivši nezbrinute i u siromaštvu svoju drugu suprugu Vidosavu i dve kćeri, Melaniju i Maricu, starosti 4 i 2,5 godine. Opelo je obavljeno 12. septembra 1922. godine u Crkvi Svetog Marka, a sahrana 13. septembra 1922. godine u porodičnoj grobnici na Novom groblju u Beogradu, sa svim vojnim i građanskim počastima i u prisustvu mnogobrojnih lekara i drugih građana. Od pokojni-

ka su se dirljivim govorima oprostili dr Dušan Stojimirović, zatim paroh Crkve Svetog Marka, pa prota Milan Milutinović i na kraju dr Vojislav Kujundžić.

Dr Vojislav M. Subotić je bio dobitnik više domaćih i stranih odlikovanja: Ordena Svetog Save III stepena, Takovskog krsta IV stepena, Belog orla IV stepena, Krsta Milosrđa, Ordena Srpskog crvenog krsta, ruskih odlikovanja – Danilova ordena i Ordena Svete Ane i više odlikovanja stranih društava Crvenog krsta.

Publikacije dr Vojislava M. Subotića

Pored mnogobrojnih izveštaja, predavanja u zemlji i inostranstvu, diskusija u srpskom Crvenom krstu, Srpskom lekarskom društvu, Glavnom sanitetskom savetu i drugde, Vojislav M. Subotić je još kao student počeo da objavljuje prevode radova iz psihijatrije u „Javoru“ i „Delu“, da drži javna predavanja i da piše. Pisao je celog života, tako da je korekture svoje dve knjige uradio poslednjih dana života, pred odlazak u Beč na operaciju, gde je i umro. Iz spiska koji sledi, vidi se da je najveći broj publikacija bio iz oblasti sudske psihijatrije, koje su bile planirane kao građa za pisanje naše prve sudske psihijatrije, do čega nije došlo zbog njegove prerane smrti. Na spisku od najmanje 44 publikacije, od kojih je najveći broj iz neuropsihijatrije, su i četiri knjige od izuzetne vrednosti za istoriju srpske medicine.

1. Hipnotizam s osobitim obzirom na njegov klinički i forenzički značaj od doktora F. Oberštajnera. Preveo V. M. Subotić. Javor, 1890, 743–747, 760–763, 778–781, 793–797, 810–814.

2. O hipnotizmu i sugestiji od Kraftha Ebinga. S nemačkog preveo V. M. Subotić, doktorand medicine. Javor, 1891, 712–713.

3. Hipnotizam. Javno predavanje u Građanskoj kasini 26. dec. 1894. Delo, Parna radikalna štamparija 1895. Peta knjiga: 208–225.

4. Bolnica za duševne bolesne. Duševne bolesti u Srbiji. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895; br. 15 i 16: 515–517.



5. O ubistvu i silovanju koje je izvršio (28. avgusta 1895.) nad svojom ženom Stojnom rezervista Lazar Radojičić iz Gornjih Grbica (streljan 28. oktobra 1895.). Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1895; br. 23. i 24: 891–908.

6. Prikaz članka „Jedan slučaj tumora u Varolovom mostu“ od M. Vorotinskog. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1896. sv. 6: 342.

7. Prikaz knjige „Tabes dorsalis kod žena“ od P. J. Mebijusa. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1896; sv. 6: 345–346.

8. Prikaz knjige „Prilog etiologiji i terapiji progresivne paralize“ prof. V. fon Čiša. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1896, sv. 7: 387–389.

9. Prikaz dva bolesnika koji su učinili ubistvo i pokušaj ubistva. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1896, sv. 9:495.

10. Ludilo i simulacija (sinovac ubio strinu). Jedan slučaj simulacije duševne bolesti posle izvršenog hotimičnog ubistva bez predumišljaja. Policijski glasnik. 1897, 90, 98. Štampano u Državnoj štampariji Kraljevine Srbije. 1897, 1–12.

11. Ubistvo u ludilu s predumišljajem (otac odsekao glavu svome jedincu sinu). Policijski glasnik. 1897, br. 8:56–60, br. 9: 66–68.

12. Dve godine zatvora za pokušaj ubistva i tešku telesnu povredu učinjenih u nastupu periodične manije. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1897; sv. 2: 95–104 i sv. 3: 153–160.

13. 25-godišnja istorija Srpskog lekarskog društva. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1897; sv. 8: 380–397.

14. „Ludi Rista“ ubica (jedno grozno ubistvo u ludilu). Branič. Časopis za pravne i državne nauke. 1898; br. 12: 418–424, br.13: 461–463.

15. Ludilo i zločin. Jedan interesantan slučaj iz sudske psiho-patologije. Policijski glasnik. 1898. br.12: 83–84, br. 13: 91–93, br. 14: 99–101, br. 16: 115–118.

16. „Ludi Guća“ zaklao ženu. Policijski glasnik. 1898. br. 39: 2956–296, br. 40: 303–304, br. 41: 311–313, br. 42: 319–320.

17. Delo zlostave usled koje je nastupila smrt, učinjeno u nastupnom ludilu (§ 160. T2 i § 53 kaznenog zakona). Prilog za građu za Srpsku sudsku psihijatriju (preštampano iz Braniča, Beograd, 1899, 80, 22). Branič. Časopis za pravne i državne nauke. 1899; br. 3: 117–126, br. 4: 175–182, br. 5: 224–228.

18. Emocija, ludilo i zločin. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1898. sv. 5: 238–240, sv. 6: 281–288, sv. 7: 337–344. i sv. 9: 417–424.

19. Dr Đoka Dimitrijević. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1898, sv. 11: 564–566.

20. Jedan slučaj simulacije ludila. Prilog za građu za Srpsku sudsku psihijatriju. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1900; sv. 2: 99–112, sv. 3: 169–176, sv. 4: 219–228, sv. 5: 285–292, sv. 6: 341–348. i sv. 7: 397–408.

21. Ludilo gonjenja. Ubistvo i pokušaj ubistva. Prilog za građu za Srpsku sudsku psihijatriju. Beograd, 1900, 80, 21.

22. Prikaz bolesnika sa muskularnom pseudohipertrofijom. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1901, sv. 10: 456–457.

23. Prikaz knjige „Morbus Basedowi, skleroderma, tetanija“ dr Diprea. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1901, sv. 11: 494.

24. *Die Rusalen im Königreiche Serbien. Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie*, 1902; str.13.

25. *Irren gesetzen im Serbien. Medicinische Klinik*.

26. *Geistes krankheiten in Serbien. Medicinische Klinik*.

27. Prof. dr Kraft Ebing. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1903; sv. 1:43–45.

28. Ustav Srpskog lekarskog društva sa kratkom istorijom njegovog postanka i razvića. Treće dopunjeno izdanje, Beograd, 1903, 80, 31.

29. Dr Simon Fahri. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1905; sv. 5:251–256.

30. Sudska psihijatrija u Kneževini i Kraljevini Srbiji. Na osnovu materijala Beogradske bolnice za duševne bolesti od 26. VIII 1861. do 1. I 1905.

Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga prva. Beograd, 1905: 659–678.

31. Progresivna paraliza u Kneževini i Kraljevini Srbiji. Na osnovu materijala Beogradske bolnice za duševne bolesti od 26. VIII 1861. do 1. I 1905. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga prva. Beograd, 1905: 678–690.

32. Rusalje u Srbiji ili padalice u selu Dubokoj u Zviždu. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga prva. Beograd, 1905: 690–757.

33. Tridesetogodišnjica državne lekarske službe i književnog rada dr Jovana Danića. Prilog. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1907; sv.1:1–8.

34. Dr Mihailo Cvijetić. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1910; sv. 8: 322–323.

35. Žujović S, Savićević MK i Subotić VM. Prikaz bolesnika lečenih novim lekom „Erlih Hata 606“ i serodijagnostika sifilisa pomoću Vasermanove metode. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1910; sv. 10: 380–393. i 11: 433–436.

36. Dr Vladan Đorđević. Pedesetogodišnjica književnog rada 1860.–25. februar 1910. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 1910.

37. Erlih P. Pismo dr Subotiću o direktnom škodljivom dejstvu salvarzana na oči. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1911; sv. 7: 422–424.

38. *IX-eme Conference Internationale des Sociétés de la Croix Rouge à Washington du 7 au 17 mai 1912. Société Serbe de la Croix Rouge. Rapport presente par Mr Dr Soubotich V.M., Secrétaire et delegue de la Croix Rouge Serbe. Imprimerie Rajitch & Popovitch – Belgrade.*

39. O vrednosti i značaju modernog lečenja sifilisa za terapiju oboljenja nervnog sistema usled sifilisa. Saopšteno u Srpskom lekarskom društvu 29. oktobra 1911. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1912, sv. 1: 1–9.

40. Utermelenov prvi zavoj srpskog Crvenog krsta. Saopšteno na Prvom lekarskom sastanku 6. jula 1913. godine u Oficirskom domu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1913; sv. 7: 202–203.

41. Srpski Crveni krst, srpski lekari i srpske dobrotvoljne bolničarke u ratovima sa Turcima i

Bugarima 1912. i 1913. Srpski Crveni krst. Beograd, 1919. (str. 104).

42. Slučaj neobično razvijene sposobnosti računanja kod inače slaboumnog lica. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1920; sv. 3 str.4: 197.

43. Pomenik poginulih i pomrlih lekara i medicinara u ratovima 1912–1918, redovnih, dopisnih i počasnih članova, osnivača, dobrotvora i za dužbinara 1872–1922. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 1922.

44. Pedesetogodišnja istorija Srpskog lekarskog društva 1872 – 22. IV (5.V)–1922. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 1922.

Dr Vojislav M. Subotić je bio redaktor više publikacija koje su od velike važnosti za izučavanje istorije Srpskog lekarskog društva i istorije srpske medicine tog vremena. Godine 1903. Subotić je priredio za štampu treće dopunjeno izdanje Ustava Srpskog lekarskog društva sa kratkom istorijom njegovog postanka i razvića, a kao član Organizacionog odbora i sekretar Prvog kongresa srpskih lekara i prirodnjaka, koji je od 5. do 7. septembra 1904. godine održan u Beogradu, sa dr Vojislavom Kujundžićem priredio je za štampu Zbornik kongresnih radova pod nazivom „Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga prva“, koji je izdat u Beogradu 1905. godine na 757 stranica. Radovi u njoj su štampani na jezicima učesnika, srpskom, češkom, hrvatskom, slovenačkom, bugarskom, nemačkom i dr.

Veliki dobrotvor

Dr Vojislav Subotić je celog života činio dobrotvornost, od kojih su neka već pomenuta. Pomenićemo tri najveća.

a) Kad je 1910. godine objavio knjigu „Dr Vladan Đorđević. Pedesetogodišnjica književnog rada. 1860.–25. februar 1910.“, celokupni prihod dao je u fond za pomaganje lekarske siročadi.

b) Kako je neprijatelj tokom rata pljačkao i crkve, i crkva Svetog Marka je ostala bez zvona, zlatnih i srebrnih krstova, putira i plaštanice.



lako i sam bez imovine, koju je već ranije dao u Zadužbinu, Subotić je crkvi darivao sveti putir i sav ostali pribor koji se koristi za pričešća.

c) Posle smrti sina jedinca Luke, koji je kao student medicine i dobrovoljac 22.11.1914. godine umro u Nišu od tifusa, i smrti supruge Melanije, dobrovoljnog prevodioca u srpskom Društvu Crvenog krsta, koja je od tuge za sinom jedincom preminula 18. maja 1915. godine, dr Vojislav M. Subotić je već posle devet dana, 27. maja 1915. godine, osnovao Zadužbinu medicinara Luke i njegovih roditelja Melanije i dr Vojislava M. Subotića, u koju je uložio svu nepokretnu imovinu, dva velika placa u Beogradu, po jedan plac u Vrnjačkoj Banji i Banji Koviljači i kuću u Takovskoj, u kojoj je porodica živela. Sva ta imovina, uključujući i kuću, je u međuratnom periodu prodana i sav novac je „pod interes“ uložen u banku.

Citiramo samo najdirljivije delove „Zadužbinskog akta“ dr Vojislava Subotića napisanog 27. maja 1915. godine, koji je ubrzo ukazom kralja Petra i potvrđen.

„Smrcu moga jedinca, medicinara Luke, koji je umro od trbušnog tifusa 14.12.1914. godine, koji je dobio vršeći dobrovoljno službu lekarskog pomoćnika u bolničkoj četi Dunavske divizije I poziva, ja sam lišen roditeljske zemaljske sreće. [...] Od prevelike, neizmerne žalosti za njime, na dan 18.5.1915. godine u 8 i po časova prestalo je kucati srce njegove majke, a moje verne i dične supruge gospođe Melanije rođ. pl. Bajić, sa kojom sam se venčao u grčkoj crkvi u Beču na Sv. Luku 18. oktobra 1892. godine i sa kojom sam sve do njene smrti živio u najsrećnijem braku. Smrcu njenom ja sam lišen supružanske sreće. [...] I njena i moja želja je bila da sačuvamo i od zaborava otrgnemo ime našega jedinca, medicinara Luke. [...] Hoću da osnujem Zadužbinu ne samo pod imenom moga sina nego i moje supruge. Kako želim i posle svoje smrti, svojim imenom biti vezan za njihova, meni tako draga i mila imena, to hoću njihovoj i svojoj Zadužbini da dam naša sva tri imena. Ime Zadužbine glasiće: ZADUŽBINA MEDICINARA LUKE i njegovih roditelja MELANIJE I

DR VOJISLAVA M. SUBOTIĆA i ispisiće se uvek ovako u tri reda.“

Subotić je u „Zadužbinskom aktu“ odredio ciljeve Zadužbine:

„Zadužbinu ovu osniva u cilju pomaganja sirotih lekara u Kraljevini Srbiji, njihovih udovica i njihove siročadi, kao i onih majaka lekarskih koje su sirote i koje su živlele od pomoći svojih sinova lekara, pa su njihovom smrću ili bolešću ostale bez pomoći. [...] Pored toga Zadužbina će služiti i za pomaganje ograničenog broja ratne siročadi iz seoskog i zanatlijskog staleža u školovanju za poljoprivredu i zanate. [...] Pomoć će se ukazivati samo srpskim podanicima, no bez obzira na narodnost i religiju.“

„Kada ne bude bilo ratne siročadi pomagaće se druga siročad u istom cilju i istim redom. Naročito želim da Zadužbina ukaže pomoć sirotim lekarskoj deci za niže i više školovanje i da obrati pažnju na to da ne moraju sva lekarska deca postati lekari, nego da se svako, prema sposobnosti, uputi na izučavanje podesnih zanata i trgovine, kako u Srbiji tako i u inostranstvu.“

Subotić je upravljanje Zadužbinom poverio Srpskom lekarskom društvu i odredio njegove dužnosti.

„Srpsko lekarsko društvo biće dužno da svake godine izda na vreme o trošku Zadužbine jevtin kalendar sa poukama za narod i to ne samo o zdravlju i bolestima nego i o svima drugim potrebama celog srpskog naroda u najširem smislu reči. Radovi će se nagrađivati po nahodanju Upravnog odbora S. L. D. iz prihoda Zadužbine. To treba da bude najbolji srpski kalendar i najkorisniji knjiga za svaku srpsku kuću. S toga želim da se nazove „Kalendar srpskog naroda – Izdanje Subotićeve Zadužbine“. Ovi će biti od koristi ne samo srpskom narodu nego će od prodaje Zadužbini pripasti lep prihod i biti od velike moralne koristi samom Lekarskom društvu. Čist prihod od prodaje ovog kalendara ima se unositi u kapital Zadužbine.“

Subotić je od Srpskog lekarskog društva zauzvrat tražio samo da se posle njegove smrti o trošku Zadužbine održava njegova porodična grobnica na Novom groblju (što Srpsko lekarsko društvo čini o svom trošku, jer je imovina Zadužbine 1960. godine u celini nacionalizovana, a država je odbila sve zahteve za povraćaj nacionalizovane imovine SLD!) i da se na dan smrti njegovog sina jedinca Luke, 14. decembra svake godine, održi naučna sednica „na kojoj će predsednik samo spomenuti da se ona drži u spomen na njegovu preranu smrt“. Takav sastanak se održava u organizaciji Infektološke sekcije, poslednjih godina u suorganizaciji i Sekcije za istoriju medicine Srpskog lekarskog društva.

Konačna (žalosna) sudbina Zadužbine

Imovina „Zadužbine medicinara Luke i njegovih roditelja Melanije i dr Vojislava M. Subotića“, uključujući i njegovu kuću, postepeno je u međuratnom periodu u celini prodana i dobijeni novac je stavljan na štednju „pod interes“, s tim da se ciljevi Zadužbine ostvaruju isključivo od ¾ interesa (kamate) na osnovni kapital Zadužbine. Subotić je na taj način želeo ne samo da se sačuva osnovni kapital Zadužbine, već da ga i nešto svake godine i uvećava.

Kako za započetu izgradnju „Doma Srpskog lekarskog društva, Zadužbine dr Steve Milosavljevića“ na Zelenom Vencu, u ulici Kraljice Natalije 1–3 u Beogradu nije bilo dovoljno novca, od kapitala Subotićeve Zadužbine uzimane su pozajmice u ukupnom iznosu od 1.250.000 dinara, s tim da SLD Zadužbini vrati ne samo pozajmljenu sumu, već i interes koji bi pozajmljena suma donosila da je ostala na štednji. SLD je računalo da će iznajmljivanjem velikog poslovnog prostora u prizemlju i 27 stanova na gornjim spratovima „Doma“ novac redovno priticati i da će se obaveze prema Zadužbini njime brzo i u celini otplatiti.

Zadužbina je funkcionisala pre, pa čak i posle Drugog svetskog rata. Svake godine na Glavnom godišnjem skupu Srpskog lekarskog društva

va Zadužbinski odbor je podnosio poseban, pre svega finansijski izveštaj o njenom radu, kao uostalom i izveštaje o stanju svih drugih zadužbina, i oni su redovno publikovani, pre rata u Srpskom arhivu za celokupno lekarstvo, a posle rata u knjigama godišnjih izveštaja o radu Srpskog lekarskog društva.

Međutim, rešenjem Komisije za nacionalizaciju pri NOO Stari grad br. 630/60 od 28.06.1960. godine, Srpskom lekarskom društvu je nacionalizovana celokupna imovina, uključujući i Dom Srpskog lekarskog društva, Zadužbina dr Stevana Milosavljevića, prvog srpskog načelnika saniteta, i tada je, uz druge zadužbine SLD i Zadužbina medicinara Luke i njegovih roditelja, Melanije i dr Vojislava M. Subotića prestala da postoji.

Pošto Zakon o restituciji nacionalizovane imovine donet 2010. godine nije dozvolio vraćanje imovine udruženjima, čak ni onima koja imaju kontinuitet postojanja i rada, Agencija za restituciju, Ministarstvo finansija i svi nadležni sudovi su odbili da nacionalizovanu imovinu vrate Srpskom lekarskom društvu, pa tako i imovinu Zadužbine. Tako se nijedna želja iz „Zadužbinskog akta“ dr Vojislava M. Subotića nije mogla ostvariti.

Reference

1. Dr Vojislav M. Subotić: Život i rad njegov. 24. decembra 1866 g. 3. septembra 1922.g. ; Beograd. Moderna štamparija „Vuk Karadžić“. Kralja Petra 9. 1922.
2. Stanojević B.: Dr Vojislav M. Subotić, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 1966; sv. 7–8:743–745.
3. Stanojević V.: Dr Vojislav M. Subotić. Spomenica. Srpsko lekarsko društvo. Beograd, 1972; 186–187.
4. Milanović T.: Subotić M. Vojislav. U knjizi: „Biografski leksikon. Poznati srpski lekari“. Beograd-Toronto: Milena Milanović; 2005. str. 831.
5. Čolović R., Jovanović A.A., Milovanović D. S.: Vojislav M. Subotić (1866–1922). U knjizi (Ur. akad. V. Đorđević): Život i delo srpskih naučnika, knjiga 16. Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, 2018; 1–43.
6. Arhiva Srpskog lekarskog društva i zapisnici sa sastanaka Zadužbinskog saveta.

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

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa stručnog skupa Adriatic Neurology Forum 2019

Veliko nam je zadovoljstvo da izvestimo da je u Bečićima u periodu od 22. do 26. maja 2019. godine, u prelepom ambijentu Hotela „Splendid“, održan tradicionalni neurološki skup pod nazivom – *Adriatic Neurology Forum* (ANF). Ove godine su domaćini skupa zajedno bili Društvo neurologa Srbije i Crne Gore pod visokim pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Ministarstva zdravlja Crne Gore. Skup je okupio više od 200 stručnjaka iz različitih oblasti neurologije. Sa posebnim zadovoljstvom ističemo predavanja iz oblasti dečije neurologije, kao i predavanja iz graničnih disciplina neurologije koja su zajedno sa predavanjima kolega neuroradiologa i neurohirurga nesumnjivo obogatila već izuzetno pripremljen i sadržajan program ovog eminentnog skupa.

Predavanje u sklopu ANF



Skup je u ulozi glavnog organizatora i predavajućeg skupa otvorio prof. dr Ranko Raičević, govorom u kome je potvrdio dosadašnji izuzetan doprinos i značaj Foruma, koji čitav niz godina uspeva da održi visok nivo kako naučnog, tako i praktičnog kliničkog znanja iz oblasti

neurologije i neuronauka na ovim prostorima, ne propustivši priliku da naglasi dosadašnji a i budući doprinos i značaj aktivnog učestvovanja mladih neurologa na ovakvim skupovima. Nakon govora prof. Ranka Raičevića goste skupa je pozdravio i dr Jevto Eraković ispred Društva neurologa Crne Gore, poželevši dobrodošlicu svim prisutnim gostima i učesnicima.

Na skupu su učešće uzeli predavači iz Srbije, Hrvatske, Crne Gore, Bosne i Hercegovine, Italije, Izraela, Slovenije, Austrije, Velike Britanije, Danske, Rusije i Makedonije.

Glavne teme ANF-a tradicionalno su epilepsija, multipla skleroza, neuromišićna oboljenja, neurodegenerativna oboljenja, cerebrovaskularna oboljenja i Simpozijum mladih neurologa. Ove godine su sa velikom pažnjom ispraćene teme iz oblasti neurotraume, dečije neurologije, neurovaskularnih procedura.

Bogat i sadržajan program počeo je već prvog radnog dana aktuelnim temama iz neurodegenerativnih bolesti, gde su eminentni stručnjaci govorili o personalizovanoj terapiji Parkinsonove bolesti, neurodegeneraciji kod patološke akumulacije gvožđa, poremećaju očnih pokreta u bolestima nevoljnih pokreta, tardivnoj diskineziji i upotrebi skala procena u poremećajima pokreta. U nastavku prvog radnog dana usledio je Simpozijum „Demencije“, na kome je bilo reči o novim strategijama i novinama u dijagnostici Alchajmerove bolesti, kliničkim korelatima halucinacija u Parkinsonovoj bolesti, FTD/ALS sindromu kod pacijenata sa angiogenom mutacijom. U jednom dahu, u nastavku dana, usledio je sa Simpozijum „Glavobolja, neurotrauma, dijagnostika“. Simpozijum je otvoren sa uvek aktuelnom temom glavobolje kao urgentnim stanjem, bilo je reči o iskustvima primene amantidina kod pacijenata sa poremećajem svesti, o PTSP i zatvorenoj povredi glave, primeni i značaju stereotaksične biopsije u dijagnostici tumora mozga.

Već narednog, drugog dana, smenjivali su se Simpozijum „Epilepsija i nedovoljno definisane

krize svesti, neurologija i druge discipline, neuromišićne bolesti“ i na kraju dana Simpozijum dečije neurologije. Različitost tema i interesantan sadržaj sa velikim očekivanjima i pažnjom praćeni su od strane stručnog auditorijuma, što je na kraju dana rezultiralo velikim zadovoljstvom svih prisutnih kolega, koji nisu krili oduševljenje kvalitetom programa. A stručna javnost je imala priliku da čuje izuzetna predavanja o poremećaju spavanja i cirkadijalnom ritmu, iskustvima u lečenju hiponatremijske encefalopatije, lečenju i prognozi niskogradusnih tumora udruženih sa hroničnom epilepsijom, grupisanim napadima kod pacijenata sa i bez epilepsije, značaju potrebe za novim antiepilepticima, o komorbiditetu migrene i epilepsije, a bilo je prisutno i uvek intrigantno pitanje znamo li dovoljno o autoimunom limbičkom encefalitisu. U narednoj sesiji sa ništa manje pažnje praćene su teme iz oblasti neuromišićnih bolesti: iz posebnog ugla sa izuzetnim stručnim osvrtom govorilo se o antitelima kod stečene autoimune mijastenije gravis, diferencijalnoj dijagnozi akutne flakidne kvadriplegije, o tome kako lečiti CIDP, o činjenicama i zabludama kod sindroma karpalnog tunela, o kliničkoj različitosti kod bolesnika sa hereditarnom miopatijom, kakav je oporavak pacijenata sa subakutnom multifokalnom motornom neuropatijom posle terapije intravenskim imunoglobulinima. Sam kraj dana bio je ispunjen izuzetnim odabirom tema iz dečije neurologije.

Učesnici ANF



Trećeg dana ANF-a program je počeo Simpozijumom „Multipla skleroza i NMO spektar“. Čuli smo od gostujućeg predavača prof. Bergera o značaju biomarkera u multiploj sklerozi, a bilo je reči o revidiranim kriterijumima za postavljanje dijagnoze MS, o mogućnostima lečenja primarno progresivne multiple skleroze. Naznačena je važnost procene kvaliteta života obolelih u ranoj fazi multiple skleroze. Sistematično su obrađene teme iz oblasti NMO spektra bolesti. Usledila je sesija u kojoj su eminentni stručnjaci iz neuroradiologije objasnili put razvoja neurovaskularnih procedura sa ovih prostora, a razmenjena su iskustva u lečenju AMU u zemljama kod kojih se neurovaskularne procedure rutinski izvode sa dosadašnjim napretkom i implementacijom istih na našim prostorima. Kraj dana bio je uveličan druženjem tokom svečane večere uz prigodan program i u izuzetno prijatnoj i prijateljskoj atmosferi.

Stručni skup upotpunjen je druženjem učesnika



Kao i prethodnih godina, posebnu vrednost ovom skupu dali su mladi neurolozi, koji su u sesijama „Originalna istraživanja“ i „Moj najteži pacijent“ na najbolji način pokazali da je neurologija na ovim prostorima na zacrtanom putu svetle budućnosti.

Lepi utisci nas ohrabruju i daju novu snagu da u svaki naredni skup unesemo dozu inovativnosti i visok nivo stručnog sadržaja, kao što je to bio slučaj sa ovim kongresom stručnjaka u Budvi.

Viktor Pasovski,
Lokalni Organizacioni odbor
Klinika za neurologiju, VMA

KAKO SE LEČI?

Palijativna nega mišićnih distrofija

Autor: Stojan Perić

Klinika za neurologiju KCS, Beograd

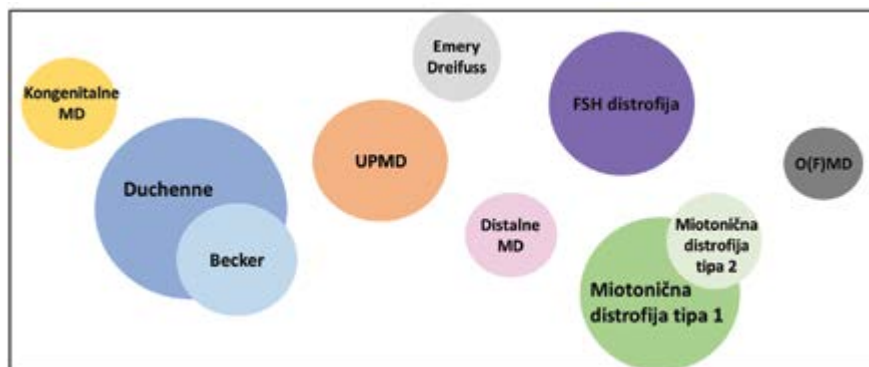
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Mišićne distrofije predstavljaju nasledna degenerativna oboljenja mišića kod kojih tokom vremena dolazi do progresije mišićne atrofije i slabosti usled nekroze mišićnih vlakana i njihove zamene fibroznom i masnim tkivom [1]. Termin *miopatije* se u širem smislu koristi za označavanje svih bolesti mišića uključujući i distrofije, dok u užem smislu taj termin obuhvata samo one bolesti mišića kod kojih postoje citoarhitektonske promene u mišićnim vlaknima ali bez nekroze, fibroze i masne infiltracije mišićnog tkiva.

Heterogenost mišićnih distrofija

Postoji veliki broj različitih vrsta mišićnih distrofija koje se dele prema genetičkom uzroku, uzrastu javljanja, kliničkoj slici i prognozi (Slika 1) [1]. Kongenitalne mišićne distrofije se ispoljavaju već na samom rođenju u vidu sindroma *mlitavog odojčeta*, često su udružene sa anomalijama mozga i oka i imaju lošu prognozu, čak i u smislu preživljavanja [2]. Najčešće mišićne distrofije

Slika 1 – Podela mišićnih distrofija



S leva na desno su prikazane mišićne distrofije prema uzrastu ispoljavanja prvih simptoma (od rođenja pa do poznog odraslog doba), dok veličina kruga orijentaciono odgovara učestalosti u opštoj populaciji.

MD – mišićna distrofija, UPMD – udno-pojasna mišićna distrofija, FSH – facioskapulohumeralna mišićna distrofija, O(F)MD – okulo(faringealna) mišićna distrofija

u detinjstvu su Dišenova (*Duchenne*) i Bekerova (*Becker*) mišićna distrofija koje su uzrokovane mutacijom u genu za distrofin, pa se označavaju i kao distrofinopatije [3,4]. S obzirom na to da se distrofinopatije nasleđuju preko X hromozoma, od ovih bolesti obolevaju pre svega muškarci, dok su žene uglavnom zdravi prenosioci bolesti. Dišenova mišićna distrofija počinje obično oko treće godine života, pacijenti izgube mogućnost kretanja pre 13. godine, a životni vek obično iznosi od 20 do 30 godina. Bekerova distrofija se javlja kasnije, ispoljava se blažom kliničkom slikom sa gubitkom mogućnosti kretanja posle 13. godine života i dužim trajanjem. Udno-pojasne mišićne distrofije (UPMD) su heterogena grupa sa više od 30 autozomno recesivnih i, ređe, autozomno dominantnih bolesti [5,6]. Najčešće forme UPMD koje srećemo u Srbiji su kalpainopatija (UPMD2A) i disferlinopatija (UPMD2B). Emeri-Drajfusova (*Emery-Dreifuss*) mišićna distrofija se može nasleđivati X vezano, autozomno dominantno ili autozomno recesivno, a karakterišu je rana pojava kontraktura i česti poremećaji srčanog sprovođenja [1]. Za razliku od većine mišićnih distrofija koje primarno zahvataju proksimalne mišiće ekstremiteta i mišiće ramenog i karličnog pojasa, distalne distrofije i distalne miopatije prvenstveno zahvataju mišiće potkolenica, podlaktica i šaka [6]. Najčešća forma distalne miopatije u Srbiji je titinopatija [7].

Facioskapulohumeralna (FSH) distrofija je autozomno dominantno nasledna bolest i druga je po učestalosti distrofija kod odraslih osoba, a ispoljava se afekcijom mišića lica, lopatične regije i nadlaktica, a nešto ređe i mišića potkolenica [1]. Miotonična distrofija tipa 1 je najčešća forma mišićne distrofije kod odraslih osoba i nasleđuje se autozomno dominantno [9]. Najčešće se javlja između desete i tridesete godine (juvenilna i klasična adultna forma bolesti), ali postoji i kongenitalna, dečja i kasna adultna forma. Radi se o multisistemskoj bolesti koja primarno dovodi do slabosti distalnih mišića ekstremiteta, a pored mišića zahvata i druge organe i sisteme, uključujući oko, srce, endokrini sistem, mozak, gastrointestinalni trakt, kožu itd. Miotonična distrofija tipa 2 je ređa od tipa 1, nasleđuje se autozomno dominantno, uglavnom zahvata proksimalne mišiće, a znaci multisistemске afekcije su prisutni ali bitno blaži nego kod tipa 1 [10]. Okulofaringealna mišićna distrofija (OFMD) je autozomno dominantno nasledna bolest čiji se prvi simptomi ispoljavaju tek posle četrdesete godine života u vidu semiptoze, ograničene pokretljivosti očnih jabučica i problema sa gutanjem, da bi posle nekoliko godina došlo i do razvoja proksimalne slabosti mišića nogu [1].

Učestalost mišićnih distrofija

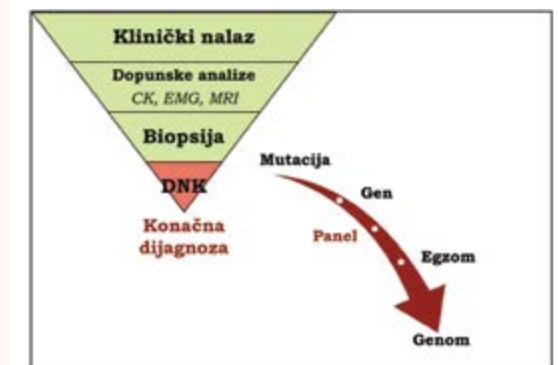
Sve pojedinačne forme mišićnih distrofija spadaju u retke bolesti, tj. imaju učestalost manju od 1 na 2 000 stanovnika [11]. Kada se sabere učestalost svih pojedinačnih mišićnih distrofija, zbirna prevalencija iznosi preko 25 obolelih na 100 000 stanovnika. To znači da u Evropi oko 170 000 ljudi ima neku formu mišićne distrofije, a u Srbiji taj broj iznosi oko 1 500. Terapija i nega ovih bolesnika je izuzetno skupa i predstavlja veliki trošak za zdravstvene fondove.

Dijagnostika mišićnih distrofija

Klasičan algoritam u dijagnostici mišićnih distrofija prikazan je na Slici 2. Prvi korak u razmatranju dijagnoze predstavlja uzimanje adekvatne lične i porodične anamneze i analiza kliničkih karakteristika obolelog [5,6,8]. Kao što je već pomenuto, uzrast u kom se ispoljavaju prvi

simptomi i brzina progresije mogu nas usmeriti ka određenim tipovima bolesti. Obrazac nasleđivanja u porodici je takođe od značaja. Geografsko poreklo porodice obolelog može biti od koristi s obzirom na to da su određene forme mišićnih distrofija česte u pojedinim populacijama: npr. distalna titinopatija u Srbiji i okruženju, kalpainopatija u Baskiji, anoktaminopatija u Severnoj Evropi, sarkoglikanopatije kod Roma, miotonična distrofija tipa 2 u Srednjoj Evropi, OFMD u Kanadi itd.

Slika 2 – Klasičan algoritam u dijagnostici mišićnih distrofija



Obrazac mišićne hipotrofije i slabosti je od ključnog značaja za dijagnostiku (Slika 3) [6]. Nepisano je pravilo da mutacije u genima koji kodiraju proteine sarkoleme daju proksimalnu slabost, dok mutacije u genima koji kodiraju proteine sarkomere daju primarno distalnu slabost mišića. Pored toga, potrebno je razmotriti specifične karakteristike pojedinih bolesti, poput prisustva aktivne i perkutorne miotonične reakcije šaka, frontalne alopecije i „labudovog vrata“ kod pacijenata sa miotoničnom distrofiom tipa 1, prisustvo „krilaste lopatice“ kod FSH distrofije, pseudohipertrofije mišića listova kod distrofinopatija, prave hipertrofije mišića listova kod miotonične distrofije tipa 2 i slično (Slika 4).

Zahvaćenost srca i respiratorne muskulature je česta kod pojedinih formi mišićnih distrofija [1]. Pacijenti sa distrofinopatijama i titinopatijama mogu imati kardiomiopatiju. Poremećaji srčanog sprovođenja i aritmije koje zahtevaju aplikaciju pejsmejkera, a ponekad i kardioverter

defibrilatora, sreću se kod miotonične distrofije tipa 1, Emeri-Drajfusove mišićne distrofije i pojedinih UPMD tipa laminopatija, sarkoglikanopatija itd. Pulmonarna restrikcija usled slabosti disajne muskulature najčešće se viđa kod distrofinopatija, miotonične distrofije tipa 1, UPMD tipa sarkoglikanopatija, anoktaminopatije i kalpainopatije.

Sledeći korak u dijagnostici jesu dopunske analize [1,5,6,8]. Nivo kreatin kinaze (CK) u serumu predstavlja marker oštećenja mišića, koji nije dovoljno specifičan za određivanje podtipova mišićne distrofije. Opšte je pravilo da mutacije u ge-

nima koji kodiraju proteine sarkoleme zbog lezije mišićne membrane posledično daju visoke vrednosti CK, dok mutacije u genima koji kodiraju proteine sarkomere obično ne dovode do visokih vrednosti CK. Serumske vrednosti CK su obično normalne ili blago povišene kod pacijenata sa miotoničnom distrofijom tipa 1 i FSH distrofijom, do pet puta povećane kod titinopatija, miotonične distrofije tipa 2, laminopatija i OFMP, pet do deset puta povećane kod UPMD tipa kalpainopatije, dok su ekstremno povećane (preko deset puta) kod distrofinopatija, UPMD tipa disferlinopatije i sarkoglikanopatija.

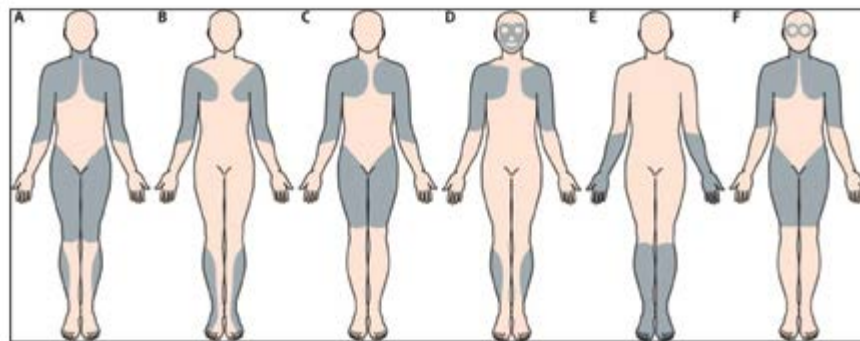
Kod svih formi mišićnih distrofija registruje se miopatski obrazac na elektromiografiji (EMG) [1]. EMG se uglavnom koristi da se isključe druge vrste bolesti sa sličnom kliničkom slikom, poput bolesti motornog neurona, neuropatija, poremećaja neuromišićne spojnice i miozitisa. Pored toga, u diferencijalnoj dijagnozi pojedinih formi mišićnih distrofija od koristi mogu biti neki specifični nalazi, poput električne miotonije koja se viđa kod miotoničnih distrofija.

U novije vreme, magnetna rezonanca (MR) mišića može biti od koristi u dijagnostici mišićnih distrofija, s obzirom na to da pojedine distrofije imaju specifičan obrazac zahvaćenosti mišića (Slika 5) [7,12]. Na biopsiji mišića kod svih pacijenata se viđaju znaci distrofičnog procesa, uključujući varijaciju u veličini vlakana, veliki broj unutrašnjih jedara, rascepljena vlakna, te prisustvo nekroze miocita, masnu infiltraciju i fibrozu degeneraciju [13]. Kod nekih formi bolesti mogu se uočiti specifični nalazi tipa inkluzionih telašaca kod miopatija povezanih sa mutacijama u genima za proteine Z diska (npr. dezminopatija). Imunohistohemijske analize mogu biti specifičnije i pokazati deficit određenog proteina, npr. distrofina ili kalpaina. Međutim, ovaj nalaz često može biti i sekundaran usled deficita nekog drugog proteina. Konačno, vestern blot (*western blot*) metodom se može analizirati ekspresija pojedinih proteina u mišiću, što može sugerisati konačnu dijagnozu.

Konačna dijagnoza mišićne distrofije se postavlja na osnovu genetičke analize. Najnoviji vodič Američke akademije neurologa (AAN) predlaže da se genetička analiza radi pre biopsije mišića, s obzirom na to da je sve jeftinija i minimalno invazivna metoda [6]. Genetička analiza se može sprovesti fokusirano, na nivou ciljane mutacije kakav je slučaj npr. kod miotonične distrofije tipa 1. Ponekad je potrebno analizirati čitav gen, npr. kod distrofinopatija. U slučaju UPMD potrebno je analizirati panel gena, jer klinička i dopunska ispitivanja često ne mogu značajno da suze dijagnozu. Ponekad, naročito kod neobičnih fenotipova, sekvenciramo ceo egzom ili čak ceo genom koristeći metodu sekvenciranja sledeće generacije [7].

Iako još uvek nema adekvatne kauzalne genske terapije za mišićne distrofije, postavljanje konačne dijagnoze je od velikog značaja iz više razloga [1]. Ukoliko je konačna dijagnoza poznata, može se dati adekvatan genetički savet pojedincu i porodici. Poznavanje konačne dijagnoze omogućava poznavanje prognoze bolesti i usmeravanje simptomatske i palijativne terapije. Na ovaj način se redukuje potreba za dopunskim, skupim ispitivanjima i sprečava se izlaganje pacijenata potencijalno štetnim lekovima. Konačno, samo jasno definisana konačna dijagnoza omogućava uključivanje pacijenata u nastupajuće kliničke studije sa genskom terapijom.

Slika 3 – Osnovni obrasci hipotrofije i slabosti mišića kod bolesnika sa mišićnim distrofijama



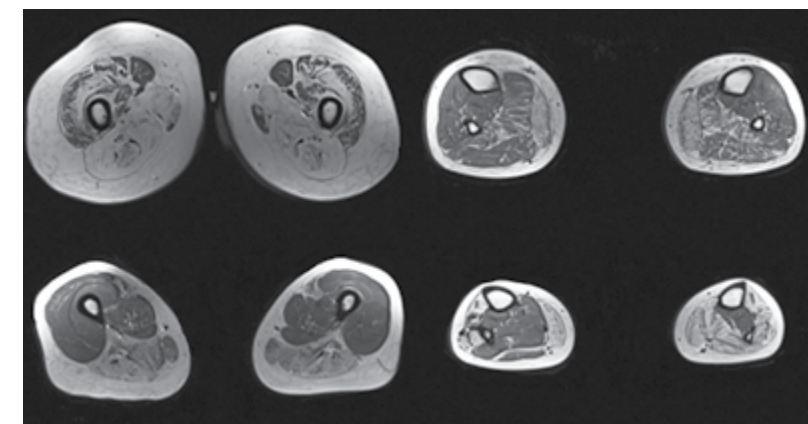
A – Dišenova i Bekerova mišićna distrofija; B – skapuloperonealna forma mišićne distrofije; C – udno-pojasne mišićne distrofije; D – facioskapulohumeralna distrofija; E – distalna mišićna distrofija i distalna miopatija; F – okulofaringealna mišićna distrofija.

Slika 4 – Specifični nalazi kod pacijenata sa pojedinim tipovima mišićnih distrofija



Slika levo – „krilasta lopatica“ kod pacijenta sa facioskapulohumeralnom mišićnom distrofijom; slika u sredini – hipertrofija mišića listova kod pacijentkinje sa miotoničnom distrofijom tipa 2; slika desno – frontalna alopecija, semiptoza, miopatski facies kod pacijenta sa miotoničnom distrofijom tipa 1.

Slika 5 – Obrazac zahvaćenosti mišića na MR mišića nogu kod pacijenata sa pojedinim formama mišićnih distrofija



Gornji red – afekcija mišića kod pacijenta sa UPMD tipa 2A (kalpainopatija); Donji red – afekcija mišića kod pacijenta sa UPMD tipa 2J (titinopatija).

Lečenje mišićnih distrofija

Kako su mišićne distrofije nasledne bolesti, kauzalna terapija podrazumeva gensku terapiju. Za sada su odobrena samo dva leka za kauzalno lečenje mišićnih distrofija, i to oba za lečenje Dišenove distrofije [14]. Ataluren je odobren od strane Evropske medicinske agencije, a eteplirsen od strane Administracije za hranu i lekove u SAD. Ataluren je lek koji se primenjuje kod pacijenata sa *nonsense* mutacijama u genu za distrofin, jer omogućava transkripciju gena i nakon stop kodona. Iako se na patohistološkim preparatima nakon primene leka registruje sinteza distrofina odgovarajuće dužine, njegovi klinički efekti su veoma skromni. Eteplirsen je antisens oligonukleotid koji omogućava isecanje egzona 51 pri obradi RNK za distrofin dovodeći do adekvatnog okvira čitanja distrofina, što prevodi Dišenovu distrofiju u manje tešku formu – Bekеровu distrofiju. Međutim, samo nešto više od 1% obolelih od Dišenove distrofije su kandidati za ovu terapiju. Pokazano je i da primena peroralne kortikosteroidne terapije može usporiti progresiju bolesti i produžiti životni vek pacijenata sa Dišenovom mišićnom distrofijom. Sva ostala terapija mišićnih distrofija se svodi na simptomatsku.

Simptomatska i palijativna terapija mišićnih distrofija je za sada osnovni metod lečenja u nedostatku kauzalne terapije, i sa ovim tretmanom treba početi što ranije. Prvi signali koji ukazuju da je potrebno razmotriti palijativno lečenje jesu značajan pad disajne funkcije, značajan gubitak telesne mase, ponavljane infekcije, nemogućnost zarastanja dekubitalnih rana, problemi sa gutanjem i kognitivno propadanje [15]. Sa druge strane, veliko je medicinsko i etičko pitanje da li i kada treba prestati sa merama palijativne nege. Osnovni princip palijativne terapije jeste dobra komunikacija između lekara i pacijenta, jer je potrebno da pacijent zna što više o svojoj bolesti i njenoj progresiji, o mogućnostima lečenja, kao i o tome da je umiranje neminovno i prirodan proces [15,16]. S obzirom na to da od mišićnih distrofija uglavnom boluju deca i adolescenti, treba uzeti u obzir da zaštitnička

uloga roditelja često dovodi do izostanka neophodnog razgovora o toku i konačnom ishodu [16].

Simptomatska i palijativna terapija mišićnih distrofija

Mere palijativne terapije mogli bismo podeliti na opšte, specifične i probleme okončanja života. Opšte mere se odnose na lečenje infekcija, tretman bola, psiholoških problema poput tugovanja i depresije, lečenje zamora, pospanosti itd, što se uglavnom ne razlikuje mnogo u odnosu na palijativnu negu kod drugih oboljenja. Bol je veoma čest simptom kod mišićnih distrofija i može biti različitog porekla: mišićno-skeletni (zbog same miopatije, kontraktura, skolioze, fraktura), neuropatski (npr. zbog progresivne kifoskolioze), respiratorni (zbog deformacija grudnog koša, infekcija), kardiološki, gastrointestinalni (zbog refluksa, primene lekova, opstipacije, meteorizma, pseudoopstrukcije), jatrogeni (zbog loše prilagođenih ortoza, kolica), kao i duševni bol [2,17]. Kod pojedinih mišićnih distrofija poput miotonične distrofije tipa 2 bol može biti inicijalni i glavni simptom bolesti [17]. Pristup lečenju bola se razlikuje u zavisnosti od njegove vrste i uzroka, kao i od starosti i komorbiditeta obolelog. Anksioznost i depresivnost predstavljaju značajan komorbiditet kod pacijenata sa mišićnim distrofijama, koji dovodi do dodatnog povlačenja pacijenata iz aktivnosti i socijalnih kontakata, tako da su konsultacija psihijatra i adekvatno lečenje poremećaja raspoloženja od velike važnosti [18–20]. Zamor je veoma čest simptom kod pacijenata sa mišićnim distrofijama [18–20]. On značajno utiče na sposobnost pacijenata da obavljaju svakodnevne aktivnosti i najznačajniji je prediktor lošijeg kvaliteta života obolelih. Od velikog značaja u lečenju zamora je fizičko vežbanje blagog do umerenog intenziteta, kognitivno-bihevioralna terapija, lečenje udruženih bolesti poput depresije, bola i kardiorespiratornih problema [21]. Pored toga, potrebno je lečenje gojaznosti, korekcija ishrane, uključivanje bolesnika u svakodnevne, radne i društvene aktivnosti. Smatra se i da medikamentozna terapija može biti od ko-

risti u lečenju zamora, uključujući modafinil, kreatin monohidrat, koenzim Q10, kofein i alfaliponsku kiselinu.

Specifične mere simptomatske i palijativne terapije

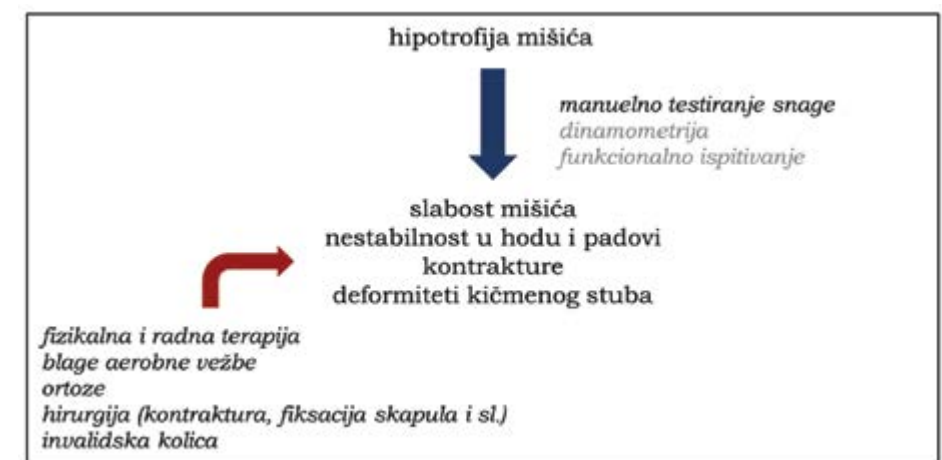
Specifične mere palijativne terapije podrazumevaju lečenje mišićnih, koštanih i zglobnih problema i poboljšanje pokretljivosti, tretman respiratornih i srčanih poremećaja, adekvatnu ishranu, kao i tretman poremećaja centralnog nervnog sistema specifičnih za pojedine forme mišićnih distrofija (distrofinopatije, miotonične distrofije). Pored toga, pitanja primene određenih medikamenata i sprovođenja kardiorespiratornog monitoringa tokom anestezije mogu biti od životnog značaja.

Osnovni uzrok muskuloskeletnih poremećaja kod pacijenata sa mišićnim distrofijama jesu hipotrofija i slabost mišića, što dovodi do nestabilnosti u hodu i padova, do pojave kontraktura i deformiteta kičmenog stuba (Slika 6). Procena stepena mišićne slabosti se najčešće vrši manuelnim mišićnim testiranjem, a ređe dinamometrijski. Od velikog značaja su i funkcionalne skale koje mere stepen sposobnosti pacijenata da sprovode određene radnje iz svakodnevnog života, kao i da učestvuju u društvenim aktivnostima. Najbolji tretman mišićnih slabosti pod-

razumeva fizikalnu i radnu terapiju, kao i primenu aerobnih vežbi blagog do umerenog stepena u zavisnosti od stanja pacijenta [8, 22]. Često su ovim pacijentima potrebna različita ortopedska pomagala, uključujući ortoze poput podizača stopala, a kasnije i invalidska kolica. U nekim situacijama je indikovana primena metoda hirurškog lečenja. Kod pacijenata sa deformitetima kičmenog stuba (kongenitalne distrofije, Dišenova distrofija) sprovode se spinalne hirurške intervencije, kod pacijenata sa slabošću dorzifleksora stopala (miotonična distrofija tipa 1, titinopatija) često se sprovodi fiksacija Ahilove tetive, a kod onih sa kontrakturama Ahilove tetive (kongenitalne distrofije, laminopatija, kalpainopatija itd.) njeno produžavanje, dok se kod pacijenata sa „krilastom lopaticom“ može učiniti fiksacija skapula (facioskapulohumeralna mišićna distrofija) [2,5,8].

Problemi sa disanjem kod mišićnih distrofija uzrokovani su slabošću orofaringealne muskulature i slabošću mišića za disanje, uključujući i dijafragmu (Slika 7). Respiratornoj restrikciji dodatno doprinose deformiteti kičmenog stuba i grudnog koša koji se kod ovih pacijenata razvijaju sekundarno usled mišićne slabosti. Uz to, kod pacijenata sa miotoničnom distrofijom poremećaji samih centara za disanje u moždanom stablu mogu doprineti disajnim problemima [23]. Svi ovi poremećaji dovode do neefikasnog

Slika 6 – Muskuloskeletni poremećaji kod pacijenata sa mišićnim distrofijama i pristup u njihovoj dijagnostici, prevenciji i terapiji



Slika 7 – Respiratorni poremećaji kod pacijenata sa mišićnim distrofijama i pristup u njihovoj dijagnostici, prevenciji i terapiji



iskašljavanja, čestih infekcija gornjih i donjih disajnih puteva, do pojave opstruktivne apneje u spavanju i, konačno, do respiratorne insuficijencije. Ključno je da se respiratorna insuficijencija prepozna što ranije, pre pojave njenih kliničkih simptoma i znakova [2]. Najraniji simptomi su isprekidano i nemirno spavanje, jutarnji umor, loše raspoloženje i koncentracija, a potom se javlja jutarnje glavobolje, mučnina, dispneja, strah od odlaska na spavanje itd. Potrebno je da se respiratorna funkcija već od postavljanja dijagnoze testira ispitivanjem forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), najbolje i u stojećem i u ležećem položaju. Pored toga, neophodna je procena snage respiratornih mišića i noćna pulsna oksimetrija (obavezno kada je FVC ispod 60%) [5]. Mere prevencije i lečenja respiratornih poremećaja podrazumevaju primenu godišnje vakcine od gripa, brzu i intenzivnu terapiju respiratornih infekcija, kao i primenu neinvazivne mehaničke ventilacije, prvo tokom noći, a potom i tokom dana [2]. Sa primenom neinvazivne ventilacije treba započeti što ranije nakon pojave respiratorne slabosti, jer se tako simptomatski pomaže pacijentu, poboljšava mu se kvalitet života i produžava životni vek [24]. Idealno je da se primena neinvazivne ventilacije sprovodi u kućnim uslovima, uz centralni monitoring parametara disanja, čime se smanjuje broj poseta lekaru. Ipak, intolerancija mehaničke ventilacije se javlja kod značajnog broja pacijenata, i to zbog anksioznosti i

drugih emocionalnih problema, klaustrofobije, suvoće nosa i usta, prekomerne salivacije, a situacija se dodatno pogoršava ukoliko pacijent ima i slabost bulbarne muskulature i kognitivni deficit [24]. U kombinaciji sa neinvazivnom ventilacijom treba koristiti i aparate za iskašljavanje. Ukoliko se i pored primene obe ove metode javlja hipoksija ili je bulbarna slabost toliko izražena da se disajni putevi ne mogu zaštititi od aspiracije, pacijentima se može predložiti traheostoma i invazivna mehanička ventilacija [24]. Privremena invazivna ventilacija se preporučuje kod pacijenata koji iz različitih razloga imaju akutnu respiratornu insuficijenciju poput akutne pneumonije [22].

Srčani poremećaji kod mišićnih distrofija su uglavnom uzrokovani fibrozom miokarda (Slika 8). Fibroza miokarda dovodi do pojave poremećaja srčanog sprovođenja i aritmija (kod miotoničnih distrofija, sarkoglikanopatija, Emery-Drajfusove distrofije) i do pojave kardiomiopatije (kod distrofinopatija i nekih formi UPMD poput sarkoglikanopatija, laminopatija i distrofije usled mutacije u genu za fukutinu sličan protein) [1]. Naprasna srčana smrt je čest uzrok smrti kod nekih formi distrofija [25]. Obavezna dijagnostika podrazumeva EKG i ultrazvuk srca kod svih pacijenata sa mišićnom distrofijom u trenutku postavljanja dijagnoze, a potom jednom godišnje kod onih mišićnih distrofija koje daju srčane pore-

Slika 8 – Srčani poremećaji kod pacijenata sa mišićnim distrofijama i pristup u njihovoj dijagnostici, prevenciji i terapiji



mećaje. 24h Holter EKG monitoring, MR srca i invazivna elektrofiziološka dijagnostika nisu obavezne metode, ali mogu dati veoma korisne informacije za dalje lečenje kod onih pacijenata koji imaju promene na rutinskim dijagnostičkim metodama. U lečenju je od velike važnosti primena ACE inhibitora kod kardiomiopatije u sklopu distrofinopatija, kao i pravovremena aplikacija pejsmejкера i/ili kardioverter defibrilatora kod pacijenata sa poremećajima srčanog sprovođenja i ritma [3,4,2]. Recimo, kod miotonične distrofije tipa 1 progresija poremećaja sprovođenja je nepredvidiva i čak 30% bolesnika umire naprasno. Ponekad čak umiru i pacijenti sa ugrađenim pejsmejkerom, te se pretpostavlja da je njima bio neophodan defibrilator [25]. Kod pacijenata sa najtežim formama kardiomiopatije može se razmatrati i transplantacija srca ukoliko je bar delimično očuvana respiratorna funkcija. Kontroverzno je pitanje primene standardnih oralnih antikoagulanata kod pacijenata koji imaju atrijalnu fibrilaciju, s obzirom na to da pacijenti sa distrofijom često padaju usled mišićne slabosti, što često može dovesti do velikih krvarenja, uključujući i intrakranijalna. Još uvek nema ni preporuka za primenu novih oralnih antikoagulanata.

Problemi povezani sa ishranom su česti kod pacijenata sa mišićnim distrofijama, a uzrokovani su slabošću ruku i mišića ždrela, kao i sedentar-

nim načinom života usled slabosti mišića nogu (Slika 9). Glavna posledica navedenih poremećaja je disfagija sa mogućom aspiracijom. Takođe, primena kortikosteroidne terapije u Dišenoj distrofiji zahteva poseban oprez, jer može dovesti do dodatnih problema, uključujući gojaznost i osteoporozu [26]. Ne treba zanemariti ni činjenicu da su mišićne distrofije nasledne bolesti koje dovode do značajne fizičke, a ponekad i mentalne onesposobljenosti u nekoliko generacija jedne porodice, vodeći tako u siromaštvo [27]. Poznato je pri tom da se siromašniji slojevi društva nepravilnije hrane, unoseći kaloričnu i neizbalansiranu hranu. Zbog svih navedenih razloga značajan procenat pacijenata sa distrofijom može biti pothranjen (miotonična distrofija tipa 1, disferlinopatija) ili gojazan (distrofinopatije, miotonična distrofija tipa 2) [28,29]. Ne treba zaboraviti činjenicu da su mišićne distrofije obično bolesti dece i mladih ljudi, te da se njihove potrebe za različitim vrstama nutrijenata menjaju uporedo sa rastom i razvojem i nisu uslovljene samo bolešću. Slabost mišića ruku, nepravilna ishrana i malokluzija vilice vode i u nepravilnu oralnu higijenu, uzrokujući česte bolesti zuba i desni. Najbolji pristup u tretmanu poremećaja ishrane i srodnih stanja podrazumeva izbalansiranu ishranu sa promenom konzistencije hrane (u početku seckana, potom kašasta, a zatim tečna ishrana) i sa manjim a češćim obrocima. Sa pacijentima se

Slika 9 – Problemi povezani sa ishranom kod pacijenata sa mišićnim distrofijama i pristup u njihovoj dijagnostici, prevenciji i terapiji



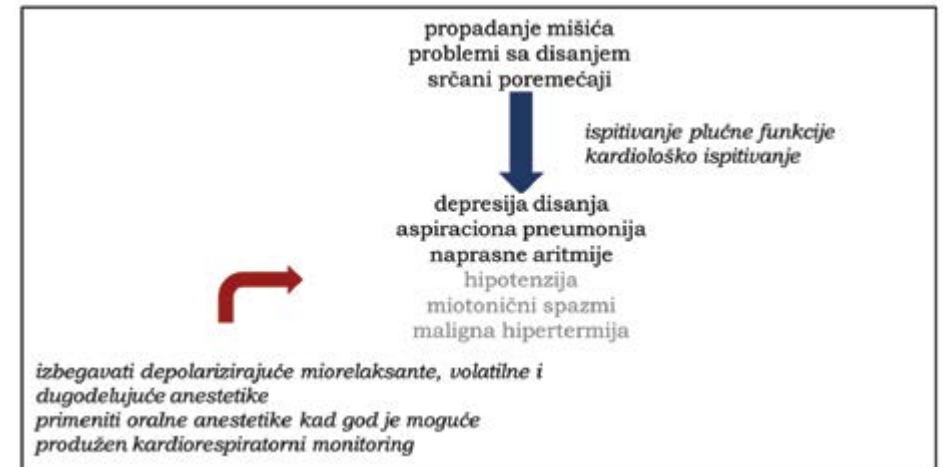
mogu vežbati i tehnike gutanja kako bi se sprečila aspiracija hrane. U uznapredovalim slučajevima sa izraženom slabošću mišića ždrela i jednjaka, hirurški se plasira perkutana gastrostoma ili jejunostoma [2]. Specifični problem predstavljaju moguće intestinalne pseudopstrukcije kod pacijenata sa miotoničnom distrofijom tipa 1 usled zahvaćenosti glatkih mišića creva, koje povremeno zahtevaju i hiruršku intervenciju [22]. Pored toga, pacijenti sa miotoničnom distrofijom tipa 1 imaju česte probleme sa žučnom kesicom i pojavom kalkuloze, što dodatno može usloviti pravilan izbor hrane i učestalost obroka [9].

Rizik od anestezije je specifičan problem kod pacijenata sa mišićnim distrofijama i treba misliti na njega u svim fazama bolesti, čak i kada još uvek ne postoji značajna mišićna slabost (Slika 10). Primena anestetika i miorelaksanata je od velikog značaja u palijativnoj nezi, s obzirom na to da se primenjuje pri ortopedskim intervencijama, pri intubaciji, pojedinim srčanim intervencijama, te kod plasiranja perkutane gastrostome. Degenerativni proces u mišićima, respiratorni i srčani poremećaji mogu uzrokovati brojne komplikacije anestezije kod pacijenata sa mišićnim distrofijama, uključujući depresiju disanja, aspiracionu pneumoniju i naprasne aritmije sa letalnim ishodom [30]. Kod miotonične distrofije tipa 1 dodatni problem predstavlja prisustvo hipo-

tenzije i moguć razvoj miotoničnih spazama na primenu depolarizirajućih miorelaksanata, kao i brojni centralni neželjeni efekti na primenu opioida [22]. Sa druge strane, pacijenti sa kongenitalnim miopatijama mogu razviti malignu hipertenziju kod aplikacije volatilnih i dugodelujućih anestetika.

Terapija i nega pacijenata pred kraj života donosi sa sobom mnogobrojne dileme i na ovom polju još uvek nema zvaničnih smernica. Istraživanja pokazuju da razgovor o kraju života donosi brojne fiziološke i psihološke benefite obolelom [31]. Odrasli muškarci sa Dišenovom distrofijom iz Velike Britanije želeli su da dobiju proaktivne informacije o tome od čega će najverovatnije umreti, gde bi bilo najbolje da se njihov život okonča, želeli su da isplaniraju svoju sahranu i ostave testament [31]. O ovim pitanjima im je bilo teško da govore sa članovima porodice, te su očekivali da imaju adekvatne razgovore sa lekarima, s obzirom na to da su neuromišićni specijalisti dovoljno stručni i da bi trebalo da umeju da saslušaju obolele. Ipak, neuromišićni specijalisti su uglavnom izbegavali razgovore na ovu temu. Zato se smatra da je neophodno da se lekari bolje obuču i da se stimulišu da diskutuju sa svojim pacijentima o značajnom pitanju kraja života. Postoje brojna kontroverzna pitanja o kraju života kod pacijenata sa mišićnim distrofijama. Prvo pitanje je ko treba da odluči o lečenju i pres-

Slika 10 – Rizik od anestezije kod pacijenata sa mišićnim distrofijama



tanku lečenja, kao i o lečenju komplikacija bolesti poput pneumonije [32]. Da li ovu odluku može da donese sam bolesnik, tj. da li su bolesnici koji boluju od bolesti koje direktno zahvataju centralni nervni sistem, poput miotonične distrofije tipa 1 i distrofinopatija, u stanju da sami donesu odluku o svom životu? Da li roditelji maloletnih pacijenata imaju pravo da donesu odluku o životu svog deteta? Da li braća i sestre mogu da donose odluke? Da li deca imaju pravo da donose odluku o životu svojih roditelja? Neretko se dešava da se želje pacijenata i članova porodice ne preklapaju i da je u tom slučaju teško doneti konačnu odluku. Pored toga, dodatnu poteškoću predstavlja činjenica da u jednoj porodici može biti više obolelih članova. Sledeće važno pitanje je mesto gde treba da se sprovodi palijativna nega obolelih i gde bi bilo najpogodnije da se okonča život. Stručna javnost se pita da li pacijenti treba da se u određenom trenutku smeste u hospise ili odgovarajuće domove za lica sa specijalnim potrebama ili da što duže ostanu kod kuće? Istraživanja pokazuju da sami pacijenti obično žele da provode što više vremena u porodičnom okruženju i da tu i okončaju život [32]. Treće pitanje je koliko dugo treba da se sprovodi palijativna nega, da li i kada sa njom treba prestati. Očekujemo da na sva ova pitanja dobijemo odgovor u bliskoj budućnosti, a razvoj novih terapijskih opcija će značajno uticati na razvoj smernica za lečenje pacijenata sa mišićnim distrofijama.

Reference

1. Rakocevic Stojanovic V. Mišićne distrofije. CIBID, Beograd, 2011. *
2. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J, Battista V, et al. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Muscular Dystrophies. *J Child Neurol* 2010;5(12): 1559–81.
3. Bushby K, Finkel R, Birkkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9(1):77–93.
4. Bushby K, Finkel R, Birkkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9(2):177–89.
5. Norwood F, Vissere M, Eymard B, Lochmuller H, Bushby K and Members of EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007;14:1305–12.
6. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, David W, Raynor E, Carter G, et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2014;83(16):1453–63.
7. Peric S, Glumac JN, Töpfi A, Savić-Pavićević D, Phillips L, Johnson K, et al. A novel recessive TTN founder variant is a common cause of distal myopathy in the Serbian population. *Eur J Hum Genet* 2017;25(5):572–81.
8. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;85(4):357–64.
9. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1—lessons from Serbian registry. *Neurol Res* 2015;37(11):939–44.
10. Bozovic I, Peric S, Pesovic J, Bjelica B, Brkusanic M, Basta I, Bozic M, Sencanic I, Marjanovic A, Brankovic M, Savić-Pavićević D, Rakocevic-Stojanovic V. Myotonic Dystrophy Type 2 - Data from the Serbian Registry. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(4):461–9.
11. Theadom A, Rodrigues M, Poke G, O'Grady G, Love D, Hammond-Tooke G, Parmar P, Baker R, Feigin V, Jones K, Te Ao B, Ranta A, Roxburgh R; On Behalf of the MDPrev Research Group. A Nationwide, Population-Based Prevalence Study of Genetic Muscle Disorders. *Neuroepidemiology* 2019;52(3–4):128–35.
12. Peric S, Maksimovic R, Banko B, Durdic M, Bjelica B, Bozovic I, Balcik V, Pesovic J, Savić-Pavićević D, Rakocevic-Stojanovic V. Magnetic resonance imaging of leg muscles in patients with myotonic dystrophies. *J Neurol* 2017;264(9):1899–908.
13. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. Muscle biopsy: a practical approach. 4th Ed. Saunders Elsevier 2013.
14. Nakamura A. Mutation-Based Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: From Genetic Diagnosis to Therapy. *J Pers Med* 2019;9(1):pii: E16.
15. Carter GT, Joyce NC, Abresch AL, Smith AE, VandeKeift GK. Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23(4):903–9.
16. Hiscock A, Barclay S. 'It's a hard conversation to have'. Healthcare professionals' views concerning advance care discussions with young people affected by life-limiting neuromuscular diseases: an interview study. *BMJ Support Palliat Care* 2019;9(1):e9.
17. Peric M, Peric S, Rapajic N, Dobricic V, Savić-Pavićević D, Nestic I, Radojicic S, Novakovic I, Lavrnjic D, Rakocevic-Stojanovic V. Multidimensional aspects of pain in myotonic dystrophies. *Acta Myol* 2015;34(2–3):126–32.
18. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicevic M, Pavlovic S, Lavrnjic D. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(3):270–5.
19. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pesovic J, Vujnic M, Peric M, Nikolic A, Lavrnjic D, Savić-Pavićević D. Quality of life in patients with myotonic dystrophy type 2. *J Neurol Sci* 2016;365:158–61.



20. Peric M, Peric S, Stevanovic J, Milovanovic S, Basta I, Nikolic A, Kacar A, Rakocevic-Stojanovic V. Quality of life in adult patients with limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Neurol Belg* 2018;118(2):243–50.
21. Lou JS. Techniques in assessing fatigue in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23(1):11–22.
22. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018;8(6):507–20. *
23. Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson RV. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2019;29(3):198–212.
24. Crimi C, Pierucci P, Carlucci A, Cortegiani A, Gregoretto C. Long-Term Ventilation in Neuromuscular Patients: Review of Concerns, Beliefs, and Ethical Dilemmas. *Respiration* 2019;97(3):185–96.
25. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, Peric M, Milicev M, Lavrnjic D. Cardiac predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci* 2013;20(7):1002–6.
26. Davidson ZE, Rodden G, Mázala DAG, Moore C, Papillon C, Hasemann AJ, et al. Practical Nutrition Guidelines for Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy. In: *Regenerative Medicine for Degenerative Muscle Diseases, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. Springer Science+Business Media. New York 2016.
27. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, Breton R, Jean S, Brisson D, Gaudet D, Mathieu J; DMI Expert Panel. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20(12):847–51.
28. Vujinic M, Peric S, Popovic S, Raseta N, Ralic V, Dobricic V, Novakovic I, Rakocevic-Stojanovic V. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2015;52(2):273–7.
29. Vujinic M, Peric S, Calic Z, Benovic N, Nisic T, Pesovic J, Savic-Pavicevic D, Rakocevic-Stojanovic V. Metabolic impairments in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Myologica* 2018;37:252–6.
30. Argov Z, Latronico N. Neuromuscular complications in intensive care patients. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1673–85.
31. Abbott D, Prescott H, Forbes K, Fraser J, Majumdar A. Men with Duchenne muscular dystrophy and end of life planning. *Neuromuscul Disord* 2017;27(1):38–44. *
32. Penner L, Cantor RM, Siegel L. Joseph's wishes: ethical decision-making in Duchenne muscular dystrophy. *Mt Sinai J Med* 2010;77(4):394–7.

GOST IZ INOSTRANSTVA

Multiple system atrophy

Authors: Iva Stankovic¹, Gregor K. Wenning²

¹ Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

² Department of Neurology, Division of Neurobiology Medical University of Innsbruck, Austria

Definition

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset fatal neurodegenerative disorder clinically characterized by autonomic dysfunction, parkinsonism and ataxia in any combination [1]. MSA with predominant parkinsonism (MSA-P) is more common in patients of European and North American origin, whereas MSA with predominant cerebellar features (MSA-C) is a predominant motor subtype in Asian population. Epidemiological studies estimate point prevalence of 3.4 to 4.9 cases per 100 000 of the po-

pulation [1]. Disease onset is typically in the 6th decade of life, with mean survival of 6.2–9.8 years [2–4]. Younger age at disease onset, early autonomic failure and respiratory dysfunction are poor prognostic indicators associated with shorter survival [3,4].

Etiopathogenesis

MSA is considered as a sporadic disease. The loss-of-function mutation in CoQ2 gene coding for the coenzyme Q10 synthesizing enzyme is the only pathogenic mutation associated with MSA in a few Japanese patients. The CoQ2 mutation was not found in patients with European or North American ancestries [5,6]. Duplications and triplications in the SNCA gene coding for α -synuclein were found in family members affected with PD and MSA [7]. Two LRRK2 mutation carriers with postmortem-confirmed MSA were recently reported [8,9]. No environmental risk factors have been associated with MSA.

Pathophysiological mechanisms of MSA are not fully elucidated. The central event is the formation of insoluble α -synuclein monomers that later aggregate and form glial cytoplasmic inclusions. Therefore, MSA is classified as a synucleinopathy together with disorders of Lewy body accumulation such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). The formation of glial cytoplasmic inclusions fosters microglial activation. α -synuclein is released by dysfunctional oligodendrocytes in the extracellular space and taken up by the neurons. Aggregates of α -synuclein together with neuroinflammatory changes and microglial dysfunction promote neuronal death and reactive astrogliosis [1,10]. Prion-like propagation of α -synuclein may lead to the widespread neurodegeneration in MSA [11].

Neuropathology

Glial cytoplasmic inclusions constituted of misfolded α -synuclein are a hallmark of MSA [12]. In general, the neuropathological picture is characterized by a widespread glial cytoplasmic inclusion and relatively selective neurodegeneration. Atrophy and neuronal loss in the striatonigral and olivopontocerebellar structures

are characteristic of MSA. Depending on the predominant site of neurodegeneration, two morphological phenotypes are distinguished: striatonigral degeneration (SND) and olivopontocerebellar atrophy (OPCA). SND and OPCA strongly correlate with two main motor phenotypes of MSA-P and MSA-C [13]. Affection of central autonomic network underlies autonomic failure in MSA (for review see [14]). Other parts of central and peripheral nervous systems might be affected, giving rise to a variety of motor and non-motor symptoms of MSA.

Clinical presentation

Core clinical features of MSA are autonomic failure, parkinsonism and cerebellar dysfunction. Division into the MSA-P and MSA-C phenotypes is based on the presenting symptoms. The majority of patients with MSA develop both parkinsonian and cerebellar symptoms during the disease course [3,4].

Premotor MSA

Autonomic failure and REM sleep behavior disorder may predate onset of motor symptoms in MSA. In a patient with an isolated autonomic failure a diagnosis of pure autonomic failure is made. Up to 30% of patients with pure autonomic failure evolve to the clinical phenotype of MSA within a few years from disease onset [15–17]. Similarly, a number of patients with an isolated RBD progress to the clinical picture of MSA [18–20]. Both patients with pure autonomic failure and RBD may also progress to Lewy body disorders. The presence of autonomic failure or RBD is particularly helpful for the differential diagnosis of MSA versus sporadic adult onset ataxia (SAOA), and less helpful for the differentiation between MSA and Lewy body disorders. RBD is a clinical hallmark of synucleinopathies and is very infrequent in tauopathies.

Autonomic failure

Severe, progressive and widespread autonomic failure in MSA is characterized by symptoms of urogenital, cardiovascular, gastrointestinal, thermoregulatory and pupillomotor dysfunctions. Typical early finding is erectile dysfunction,

followed by urinary symptoms and later cardiovascular impairment [21–25]. Overactive bladder symptoms such as urgency and increased frequency are not specific to MSA, being also very common in PD [26]. Urinary urge and incontinence are usually considered as symptoms of advanced disease, but can be present in MSA early on [27]. Compared to PD, patients with MSA have urinary incontinence earlier in the disease course [22]. If a patient with parkinsonism develops retention that requires catheterization in a few years from the disease onset a suspicion of MSA instead of PD should be high (Table 1).

Orthostatic hypotension (OH) is defined as a systolic and diastolic blood pressure drop of 30 mmHg and 15 mmHg respectively within three minutes of standing and is clinically manifested with recurrent syncope upon standing [28]. Other less specific symptoms are dizziness, weakness and “coat-hanger” pain localized in the neck and shoulders. Supine hypertension, often occurring during night in patients with OH, is defined as an increase in blood pressure of more than 140/90 mmHg after lying supine for 5 minutes [29]. MSA patients develop OH earlier in the disease course compared to patients with PD [22], however, there is an overlap in clinical symptoms between PD patients with OH and MSA patients.

Thermoregulatory dysfunction in patients with MSA manifests itself in a widespread anhidrosis, compared to patients with PD having decreased sweating in the acral parts of the extremities [30]. Early onset of severe dysphagia is suggestive of MSA (Table 1). Pupillary abnormalities are not uncommon in MSA [31].

Parkinsonism

Parkinsonism in MSA is “atypical” because it is rapidly progressive for disease duration, often poorly responsive to levodopa and accompanied by multiple atypical features. Rapid progression of parkinsonism is manifested in higher Hoehn and Yahr stage for disease duration, postural instability (i.e. positive pull test) and/or “wheelchair sign” that refers to the early onset of the wheelchair confinement [32,22]. The lat-

Table 1 – Red flags and clinical milestones in MSA

Red flag	Description
Rapid progression	Higher Hoehn and Yahr stage for disease duration and wheelchair sign within 10 years from onset
Orofacial dystonia*	Dystonic posturing affecting face and mouth
Inspiratory sighs*	Involuntary deep inspiratory sighs/gasps
Contractures of hands and feet*	Excluding Dupuytren's or contracture due to other known cause
Jerky, myoclonic postural/action tremor*	Jerky tremor: irregular postural or action tremor of the hands and/or fingers with definite myoclonus
Polyminimyoclonus	Irregular, small-amplitude stimulus-sensitive myoclonus accentuated during voluntary movements
Severe dysphagia	Overt dysphagia within the first 3-5 years from onset
Severe dysphonia*	Overt dysphonia within the first 3-5 years from onset
Severe dysarthria*	Overt dysarthria within the first 3-5 years from onset
Emotional incontinence = pathological laughter or crying*	Inappropriate crying without sadness and/or inappropriate laughing without mirth
Snoring*	Increase from premonitory level, or newly arising
Disproportionate antecollis*	Excessive forward neck flexion, minor flexion elsewhere
Camptocormia and/or Pisa syndrome*	Camptocormia: a reversible forward bending of >45 degrees only in standing position and Pisa syndrome, diminished when lying Pisa syndrome: reversible lateral bending of the trunk with a tendency to lean to one side, diminished when lying
Cold hands and feet*	New development of the coldness and purple/blue color change of acral parts of extremities with blanching on pressure and poor circulatory return
Raynaud's phenomenon	New emergence of painful "white fingers"
Inspiratory stridor	Harsh, high-pitched inspiratory sound due to a laryngeal narrowing during nighttime and daytime
REM sleep behavior disorder	Intermittent loss of muscle atonia and appearance of elaborate motor activity (striking out with arms in sleep often with talking/shouting) associated with dream mentation
Obstructive sleep apnoea	Prolonged arrests of breathing
Clinical milestones	
Instability and frequent falls	
Use of urinary catheter	
Wheelchair requirement	
Unintelligible speech	
Cognitive impairment	
Severe dysphagia	
Residential care	

*Defined as supportive features of MSA in the second consensus criteria [28].

Adapted from Kollensperger et al. 2010 [33] and Miki et al. 2019 [32].

ter is very infrequent in PD even after disease duration of more than 15 years, but is present in more than 50% of MSA patients within 5 years from disease onset [32,33]. Recurrent falls are more common in MSA compared to PD, but less frequent and occur later compared to PSP [32].

Thus, early postural instability and gait disorder with falls are suggestive of atypical parkinsonian disorders rather than PD, but are not a reliable discriminator between MSA, PSP and DLB.

Despite poor levodopa response is a criterion

for the diagnosis of probable MSA, 42%–57% of MSA-P patients and 13%–25% of MSA-C patients had beneficial levodopa response in the natural history studies [3,4]. Motor fluctuations are present in 24% of MSA patients [34]. Dystonic orofacial dyskinesia occurs more frequently in MSA compared to PD (Table 1) [34]. Jerky postural or action tremor and/or poliminimyoclonus instead of the pill-rolling tremor is common in MSA (Table 1). Approximately 75% of patients with MSA-C develop parkinsonian features in the disease course [3,4]. Disproportionate antecollis is observed in 22% of MSA-P and 10% of MSA-C patients, whereas camptocormia and Pisa syndrome are less common [32].

Cerebellar features

Gait and limb ataxia, intention tremor and sustained spontaneous or gaze-evoked nystagmus are featured in patients with MSA-C, but also in approximately a half of the patients with MSA-P [3,4].

Red flags

The term 'red flags' was coined to describe clinical features which should point in the direction of idiopathic PD [35]. These "warning" signs, particularly if multiple, should raise suspicion of MSA (Table 1). Inspiratory stridor, if it occurs early, is associated with poor prognosis [36]. Other nocturnal problems are new onset of snoring, sleep apnea and restless leg syndrome. Pain is another common complaint in MSA [37].

Cognitive and behavioral symptoms

Cognitive impairment is present in up to 30% of MSA patients, usually in the form of mild frontal executive dysfunction, whereas dementia is rare [38]. Behavioral changes include mood disturbances, most frequently depression, apathy and anxiety [39]. Emotional incontinence is a red flag for MSA (Table 1). Hallucinations are infrequent and are listed as a non-supporting feature of MSA diagnosis [28]. Cognitive impairment together with mental fluctuations and visual hallucinations is the clinical syndrome that distinguishes between MSA and DLB [40]. In contrast to DLB, dementia in PD typically evolves

after a mean of ten years and is usually coupled with visual hallucinations [41].

Other motor features

Motor features beyond parkinsonism and cerebellar symptoms are hyperreflexia and Babinski sign [3,4]. Severe dysarthria and/or dysphonia occurring early in a patient with parkinsonism should raise suspicion of MSA (Table 1).

Ancillary tests

Neuroimaging

Typical findings of atrophy and signal changes on conventional MRI are the most useful and well-established biomarkers for MSA. Despite good specificity, sensitivity of MRI changes is suboptimal particularly in early disease stages. The frequency of signal abnormalities increases with disease progression. Atrophy on MRI of putamen, MCP, and pons and hypometabolism on FDG-PET in putamen are additional features of possible MSA of both motor subtypes in the second consensus criteria (Table 2). For diagnosis of possible MSA-P, cerebellar atrophy on MRI and hypometabolism on FDG-PET of brainstem and cerebellum may be present, while presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET is an additional finding of possible MSA-C (Table 2) [28].

Greater putaminal, pontine and MCP atrophy, putaminal hypointensity with "slit-like" marginal hyperintensity, and MCP hyperintensity on T2-weighted imaging can differentiate MSA-P from PD [42–44]. More severe atrophy and signal changes in brainstem and MCP can distinguish MSA-C from SAOA [45,46]. The hot cross bun sign is useful for the differentiation of MSA-P from PD or PSP, but less reliable in the differential diagnosis of MSA-C [47,48].

Increased putaminal diffusivity on 1.5 T predominantly in the posterior putamen is another reliable measure for the differentiation between MSA-P and PD [44]. Patients with MSA and PSP can be distinguished by an increased diffusivity in the superior cerebellar peduncles

Table 2 – Second consensus criteria for MSA

Probable MSA	Autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or an orthostatic decrease of blood pressure within 3 minutes of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic AND	
	Poorly L-Dopa responsive parkinsonism* OR Cerebellar syndrome#	
Possible MSA	Parkinsonism* OR Cerebellar syndrome# AND	
	At least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) AND	
	At least one of the additional features	
Additional features of possible MSA	Possible MSA-P or MSA-C	Babinski sign with hyperreflexia
		Stridor
	Possible MSA-P	Rapidly progressive parkinsonism
		Poor response to L-Dopa
		Postural instability within 3 years of motor onset
		Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction
		Dysphagia within 5 years of motor onset
		Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum
	Possible MSA-C	Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum
		Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)
		Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons
		Hypometabolism on FDG-PET in putamen
Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET		

Cerebellar syndrome = gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction; *Parkinsonism = bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability. FDG-PET – fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MRI – magnetic resonance imaging; MSA – multiple system atrophy; MSA-C – multiple system atrophy-cerebellar type; MSA-P – multiple system atrophy-parkinsonian type; SPECT – single-photon emission computed tomography. Adapted from Gilman et al. 2008 [28].

in the latter group [49]. Automated methods of volume segmentation showed very good diagnostic accuracy for the differentiation of MSA, PSP and PD in early stages, but are not yet routinely applied in clinical practice [50].

A specific pattern of decreased glucose metabolism in striatum, brainstem and cerebellum is typical of MSA, however, lack of postmortem confirmation of validity hampers the usage of this method in the differential diagnosis of MSA [51].

Presynaptic dopamine transporter (DAT) imag-

ing can be utilized to visualize the affection of basal ganglia in patients with cerebellar syndrome, but results should be interpreted with caution because reduced striatal DAT density has also been shown in patients with genetic ataxia [52,53].

Cardiac imaging

Cardiac 123I-MIBG-scintigraphy shows normal postganglionic innervation of the heart in patients with MSA compared to the usually abnormal findings in patients with PD [54]. However, some patients with MSA may have mildly reduced sympathetic innervation and some patients with PD especially in the absence of OH may

have normal findings. This test is not useful for the differentiation between MSA and PSP, but can be employed in the differential diagnosis of MSA-C versus SAOA.

Autonomic function tests

Autonomic function tests are needed to diagnose the presence, distribution and severity of autonomic failure [30,55]. These include standard cardiovascular autonomic function tests, bladder sonography and urodynamic tests and quantitative sudomotor reflex test. Findings can be overlapping with PD with OH and should be interpreted in the context of other clinical features and imaging biomarkers. In patients over 50 years of age frequent non-neurological causes of the urinogenital dysfunction need to be ruled out [23]. A detailed evaluation of concomitant diseases and medications should be performed in patients to assess secondary causes and alternative etiologies of autonomic failure [56].

Other tests

Other commonly employed tests are video polysomnography to diagnose RBD and olfactory testing that is typically normal in MSA and abnormal in PD [57]. Genetic tests should be performed in a patient with suspected MSA-C to exclude the most frequent genetic mimics due to the pathogenic mutations in ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A, ATXN7, PPP2R2B, TBP, FMR1, RCF1 and c9orf72 genes (and DRPLA in Japanese patients) [56]. In addition, immune-mediated acquired ataxia, including the paraneoplastic cerebellar degeneration, need to be considered in a patient presenting with MSA-C.

Diagnostic criteria

The diagnosis of MSA is made according to the second consensus criteria [28] that define three levels of diagnostic accuracy (definite, probable and possible) and two motor phenotypes (MSA-P and MSA-C). Postmortem confirmation is required for the definite diagnosis of MSA. The diagnosis of probable MSA is based on clinical features, while biomarkers are incorporated into the criteria for possible MSA diagnosis (Table 2). Features supporting the diagnosis of MSA (i.e.

red flags, see Table 1) and non-supporting features including pill-rolling tremor, clinically significant neuropathy, hallucinations not induced by drugs, onset after the age of 75, family history of ataxia or parkinsonism, dementia and white matter lesions suggesting multiple sclerosis are defined [28]. Validation exercise on the current set of criteria reported the sensitivity for probable MSA diagnosis at the first neurological visit of only 18%, rising up to 63% at the last neurological visit. In two most recent clinicopathological studies from the *Queen Square Brain Bank* [32] and *Mayo Clinic Jacksonville* [58] it is reported that 79% and 63% of patients clinically diagnosed with MSA during life respectively had another condition on postmortem investigation. The most common misdiagnoses were DLB, PSP and PD [32,58]. Several issues possibly associated with the suboptimal performance of the second consensus criteria are as follows: (1) definite diagnosis is not possible during life, (2) two motor phenotypes fail to cover the whole clinical spectrum of MSA, (3) the criterion of poor levodopa responsiveness delays the achieving of a higher level of clinical diagnostic certainty, (4) exclusion criteria weight differently compared to the non-supporting features, but these are not separated in the current set of criteria, (5) increased recognition of multiplex families with MSA questions the non-supporting criterion of positive family history of parkinsonism or ataxia and (6) there are other biomarkers beyond the conventional MRI, FDG-PET and SPECT that might increase the accuracy of the clinical diagnosis of MSA [56].

Considering suboptimal diagnostic accuracy, particularly in the early disease stages, the *International Parkinson and Movement Disorders Society* has initiated the revision of the second consensus criteria for MSA that is intended to increase early sensitivity and also improve the specificity of the MSA diagnosis [56].

Treatment

The multifaceted presentation of MSA requires a multidisciplinary treatment approach. Several clinical trials have failed to prove the efficacy



Table 3 – Treatment strategies in MSA

Treatment	Indication	Side effects
Pharmacological		
Antimuscarinic agents (oxybutynine, tolterodine, trospium chloride, solifenacin succinate)	Overactive bladder symptoms	Confusion, worsening of cognitive abilities, dry mouth, constipation
Desmopressin at bedtime	Nocturia	Nausea, headache, hyponatremia, abdominal pain
Intermittent self-catheterization	Urinary retention	Urinary tract infections, urethral ulcerations
Suprapubic in-dwelling catheterization	Urinary retention + urethral ulcerations	Urinary tract infections
Sildenafil	Erectile dysfunction	Worsening of OH, headache, heart problems
Intracavernous injection of vasodilatory prostaglandins	Erectile dysfunction	Worsening of OH, headache, local side effects
Adrenergic α1-receptor agonists (midodrine, droxidopa)	OH	Supine hypertension, urinary retention, abdominal pain
Fludrocortizone	OH	Supine hypertension, edema, hypokalemia
Short-acting antihypertensive agents at bedtime	Supine hypertension	Worsening of OH
Levodopa	Parkinsonism	Nausea, vomiting, edema, OH, levodopa induced dyskinesia
Botulinum toxin	Hand and foot dystonia, orofacial dystonia and antecollis in selected patients (application in overactive muscles)	Local muscle weakness and atrophy
	Drooling (application in salivary glands)	Dry mouth
	Urge and urinary incontinence (application in detrusor muscle)	Urinary retention
	Stridor (application in vocal cord adductors)	Local muscle weakness and atrophy
Clonazepam (during daytime for tremor and at bedtime for nocturnal symptoms)	Myoclonus and action tremor	Sleepiness, worsening of OH, ataxia, dysarthria
	Severe RBD	Worsening of stridor and sleep
	Restless leg syndrome	apnea
Melatonin	RBD	–
	Sleep fragmentation	–
Selective serotonin reuptake inhibitors	Depression	Drowsiness, nausea, nervousness, agitation
	Emotional incontinence	–
Non-pharmacological		
Avoidance of OH triggers and application of physical counter maneuvers (crossing the legs, squatting or tensing muscles)	Symptomatic OH	–
Increased water and salt intake	OH	–
Head-up tilt of 10° to 20° during sleep	OH, nocturia, supine hypertension	–
Compression stockings/abdominal binders	OH	–
Avoidance of lying supine during daytime	Supine hypertension	–
Snack before bedtime	Supine hypertension	–
Liquid thickeners (e.g. honey) and a chin-down posture while swallowing	Dysphagia	–
Percutaneous endoscopic gastrostomy	Severe dysphagia and weight loss	Local complications (infection, bleeding, thrombosis, surgical complications)
Continuous positive airway pressure/biphasic positive airway pressure	Nocturnal stridor	Discomfort from the mask interface, problems with breathing out
Tracheostomy	Sleep apnea	Local complications (infection, bleeding, thrombosis, surgical complications)
	Paralysis of vocal cord abductors	–
Neurorehabilitation (physical, speech and occupational therapies)	All patients	–

of the disease modifying agents showed in the preclinical studies. An exception is an open-label clinical trial with intrathecally applied autologous mesenchymal stem cells recently shown to attenuate disease progression of patients with early MSA [59].

The treatment of MSA is symptomatic, pharmacological and non-pharmacological (Table 3) [1]. Non-pharmacological approaches to the treatment of autonomic failure should be applied first, and if unsuccessful medication should be introduced. Midodrine and droxidopa are the first-line treatments for symptomatic OH. Home blood pressure monitoring and 24-h ambulatory blood pressure monitoring provide information which is relevant for the management of supine hypertension [60]. Clean intermittent catheterization is preferred over the continuous catheterization. A trial of levodopa is recommended in patients with MSA-P. If a beneficial levodopa response is noted, the dose should be slowly titrated with the monitoring of side effects. A low dose of levodopa should be maintained in patients experiencing no benefit in order to prevent the paradoxical worsening of symptoms. Tracheostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy and continuous positive airway pressure are strategies used in the advanced stages of the disease.

References

1. A. Fanciulli and G. Wenning, *Multiple-System Atrophy*, NEJM, 2015;372(3):249–263.
2. Y. Ben-Shlomo, G. Wenning, F. Tison, and N. Quinn, *Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: A meta-analysis*, Neurology, 1997;48(2):384–393.
3. G. K. Wenning et al., *The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study*, Lancet Neurol. 2013;12(3):264–274.
4. P. A. Low et al., *Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study*, Lancet Neurol. 2015;14(7):710–719.
5. *The Multiple-System Atrophy Research Collaboration*, *Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple system atrophy*, NEJM, 2013;369(3):233–244.
6. A. Sailer et al., *A genome-wide association study in multiple system atrophy*, Neurology, 2016;87(15):1591–1598.
7. K. Gwinn et al., *Clinical features, with video documentation, of the original familial Lewy body parkinsonism caused by a synuclein triplication (Iowa kindred)*, Mov Disord. 2011;26(11):2134–2136.
8. G. Riboldi et al., *Early-onset pathologically-proven multiple system atrophy with LRRK2 G2019S mutation*, Mov Disord. 2019;34(7):1080–1082.
9. K. Lee et al., *LRRK2 p.Ile1371Val mutation in a case with neuropathologically confirmed multi-system atrophy*, J Park. Dis. 2018;8(1):93–100.
10. G. Monzio Compagnoni and A. Di Fonzo, *Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: state of the art and future perspectives*, Acta Neuropathol Commun. 2019;7(1):113.
11. J. C. Watts et al., *Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice*, Proc Natl Acad Sci USA, 2013;110(48):19555–19560.
12. M. I. Papp, J. E. Kahn, and P. L. Lantos, *Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome)*, J Neurol Sci. 1989;94(1–3):79–100.
13. K. Jellinger, *Neuropathology in Multiple system atrophy*, G. K. Wenning and A. Fanciulli, Eds. Springer, 2010: 17–56.
14. M. Jecmenica-Lukic, W. Poewe, E. Tolosa, and G. K. Wenning, *Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy*, Lancet Neurol. 2012;11(4):361–368.
15. H. Kaufmann et al., *Natural History of Pure Autonomic Failure: A United States Prospective Cohort*, Ann Neurol. 2017;81(2):287–297.
16. W. Singer et al., *Pure autonomic failure Predictors of conversion to clinical CNS involvement*, Neurology, 2017;88(12):1129–1136.

17. G. Giannini et al., *The natural history of idiopathic autonomic failure: the IAF-BO cohort study*, Neurology, 2018;91(13):e1245–e1254.
18. R. B. Postuma et al., *Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study*, Ann Neurol. 2015;77(5):830–839.
19. A. Iranzo et al., *Rapid-eye-movements sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study*, Lancet Neurol. 2006;5(7):572–577.
20. R. Postuma, J. Gagnon, M. Vendette, M. Fantini, J. Massicotte-Marquez, and J. Montplaisir, *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*, Neurology, 2009;72(15):1296–1300.
21. J. McKay and W. Cheshire, *First symptoms in multiple system atrophy*, Clin Aut. Res. 2018;28(2):215–221.
22. G. Wenning et al., *Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999;67:620–623.
23. R. Sakakibara et al., *Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000;68(1):65–69.
24. V. Chandiramani, J. Palace, and C. Fowler, *How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery*, Br J Urol. 1997;80(1):100–104.
25. K. Winge and C. J. Fowler, *Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management*, Mov Disord. 2006;21(6):737–745.
26. I. Stankovic et al., *Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease*, Park Relat Disord. 2019; pii: S1353.
27. A. Fanciulli et al., *Early distinction of Parkinson-variant multiple system atrophy from Parkinson's disease*, Mov Disord. 2019;34(3):440–441.
28. S. Gilman et al., *Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy*, Neurology, 2008;71(9):670–676.
29. A. Fanciulli et al., *Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS)*, Clin Aut. Res. 2018;28(4):355–362.
30. A. Lipp et al., *Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease with and without autonomic failure*, Arch Neurol. 2008;65(6):742–750.
31. F. D. Bremner and S. Smith, *Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy*, J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2006;77(10):1163–8.
32. Y. Miki et al., *Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinicopathological study*, Brain, 2019.
33. M. Köllensperger et al., *Red flags for multiple system atrophy*, Mov Disord. 2008;23(8):1093–1099.
34. G. Wenning, F. Tison, Y. Ben-Shlomo, S. Daniel, and N. Quinn, *Multiple System Atrophy: A Review of 203 Pathologically Proven Cases*, Mov Disord. 1997;12(2):133–147.
35. N. Quinn, *Multiple system atrophy- the nature of the beast*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, January 1989: 78–89.
36. G. Giannini et al., *Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA*, Neurology, 2016;87(13):1375–1383.
37. F. Tison, G. Wenning, M. Volonte, W. Poewe, P. Henry, and N. Quinn, *Pain in multiple system atrophy*, J Neurol. 1996;243(2):153–156.
38. I. Stankovic et al., *Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MoDiMSA) Study Group*, Mov Disord. 2014;29(7):857–867.
39. I. Stankovic and G. K. Wenning, *Neuropsychiatric manifestations in atypical parkinsonian syndromes in Neuropsychiatric symptoms of movement disorders*, Neuropsychiatric symptoms of neurological disease, H. Reichmann, Ed. Springer, Cham, 2015: 141–170.
40. I. G. Mckeith, B. F. Boeve, D. W. Dickson, G. Halliday, and et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium*, Neurology, 2017;89(1):88–100.
41. M. A. Hely, W. G. J. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday, and J. G. L. Morris, *The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 years*, Mov Disord. 2008;23(6):837–844.
42. D. Brooks and K. Seppi, *Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy*, Mov Disord. 2009;24(7):949–964.
43. K. Bhattacharya et al., *Brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm*, Arch Neurol. 2002;59(5):835–842.
44. B. Heim, F. Krümer, R. De Marzi, and K. Seppi, *Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease*, J Neural Transm. 2017;124(8):915–964.
45. K. Burk, U. Buhning, J. Schulz, C. Zühlke, Y. Hellenbroich, and J. Dichgans, *Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia*, Arch Neurol. 2013;62(6):981–985.
46. D. Lin, K. Hermann, and J. Schmahmann, *The diagnosis and natural history of multiple system atrophy, cerebellar type*, Cerebellum, 2017;15(6):663–679.
47. Y. Lee, C. Liu, H. Wu, P. Wang, M. Chang, and B. Soong, *The 'hot cross bun' sign in the patients with spinocerebellar ataxia*, Eur J Neurol. 2009;16(4):513–516.
48. I. Massieu et al., *Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*, Mov Disord. 2012;27(14):1754–1762.
49. C. R. V. Blain et al., *Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI*, Neurology, 2006;67(12):2199–2205.
50. C. Scherfler et al., *Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism*, Neurology, 2016;86:1242–1249.
51. P. Meyer, L. Frings, G. Rucker, and S. Hellwig, *F-DG PET in parkinsonism: differential diagnosis and cognitive impairment in Parkinson's disease*, J Nucl Med. 2017;58(12):1888–1898.
52. K. Jm et al., *The wide clinical spectrum and nigrostriatal dopaminergic damage in spinocerebellar ataxia type 6*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010;81(5):529–532.
53. A. Varrone et al., *Reduced striatal 123 I-FP-CIT binding in SCA2 patients without parkinsonism*, Ann Neurol. 2004;55(3):42–430.
54. G. Treglia, A. Stefanelli, E. Cason, F. Cocciolillo, D. Di Giuda, and A. Giordano, *Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple system atrophy: a systematic review and a meta-analysis*, Clin Neurol Neurophys. 2011;113(10):823–829.
55. V. Iodice et al., *Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012;83(4):453–9.
56. I. Stankovic et al., *A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy*, Mov Disord. 2019;34(7):975–984.
57. F. Krümer et al., *Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism*, Park Relat Disord. 2017;35:36–41.
58. S. Koga et al., *When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA*, Neurology, 2015;85(5):404–412.
59. W. Singer et al., *Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy*, Neurology, 2019;93(1):e77–e87.
60. A. Fanciulli et al., *Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy*, Clin. Auton. Res. 2016;26(2):97–105.

REPETITORIJUM

Botaničari u ulozi baštovana - osvrt na novu klasifikaciju epilepsija i epileptičnih napada Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije iz 2017. godine

Autor: Aleksa Pejović

Klinika za neurologiju KCS, Beograd

Stvaran svet postoji nezavisno od naših sposobnosti da ga spoznamo.
Peter Aks (1927–2013), nemački zoolog

Potreba za novom klasifikacijom epilepsija

Ideja da se klasifikuje epilepsija stara je verovatno koliko i ljudska svest o postojanju različitih pojava oblika ove bolesti. Još je sredinom XIX veka otac britanske neurologije, Džon Hjulings Džekson (*John Hughlings Jackson*), metaforom o „razlikama u odnosu botaničara i baštovana prema biljnom svetu“ sazeo suštinsku dihotomiju u naporima da se stvori jedna celovita, sistematična, sveobuhvatna i lako primenljiva klasifikacija epilepsija [1]. Dok botaničar koristeći naučne metode biljke svrstava u dobro definisane kategorije sa ciljem bolje sistematizacije postojećeg znanja (divizije, klase, redovi itd.), baštovan neguje praktičniji, utilitaristički pristup (biljka je ili drvo ili žbun ili cvet). Početkom XXI veka, dva desetaka godina nakon prve sveopšte prihvaćene i danas korišćene međunarodne klasifikacije epileptičnih napada (1981.), odnosno epilepsija i epileptičnih sindroma (1989.), epileptološka javnost i dalje je bila u nedoumici hoće li se u stvaranju nove klasifikacije voditi razmišljanjima botaničara ili baštovana [2,3].

Nedostaci klasifikacije iz 1981. godine: „prost“ ne znači očuvanu svest, a „kompleksan“ može značiti komplikovan

Klasifikacija napada iz 1981. godine uzima pomućenje svesti tokom fokalnih epileptičnih napada kao osnovni parametar za podelu istih [3]. Insistiranje na ovoj karakteristici kao ključnoj za podelu napada proizašlo je iz prvobitne hipoteze da je pomućenje svesti ekskluzivna pos-

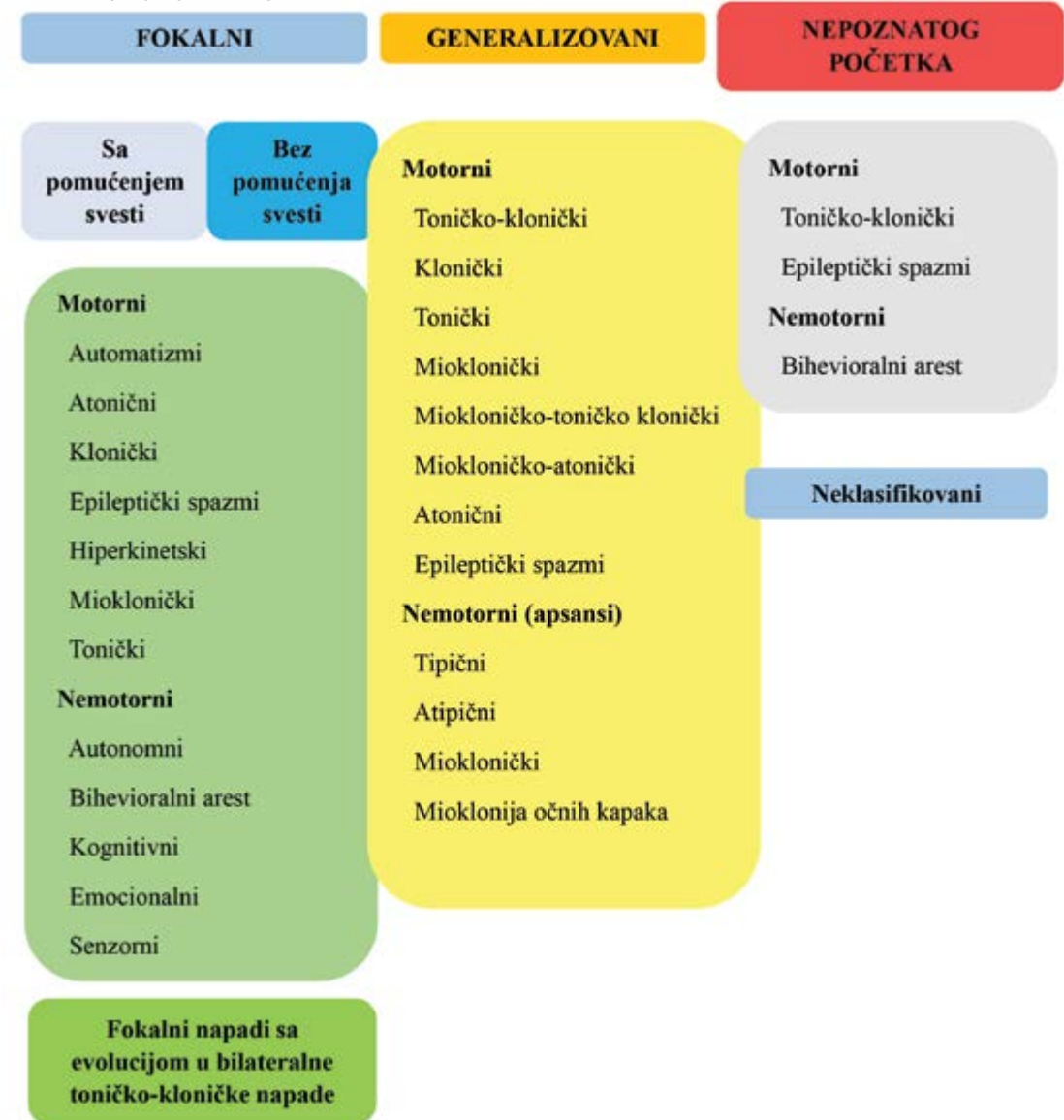
ledica zahvatanja limbičkog sistema iktalnom aktivnošću [4]. Daljim upoznavanjem sa funkcionalnom anatomijom različitih tipova napada ubrzo se došlo do zaključka da se ne samo limbički, već i neokortikalni napadi mogu javljati kako sa, tako i bez pomućenja svesti, te da pomućenje svesti ima zanemarljiv lokalizacioni značaj [5]. Uprkos postojanju ovih saznanja u vreme pisanja klasifikacije iz 1981. godine, opisani princip diferenciranja napada nije napušten [3].

Treba istaći da je u svakodnevnoj praksi neretko teško sa pouzdanošću utvrditi da li je svest tokom napada zaista bila pomućena. Na ovu praktičnu zamerku nadovezuje se i terminološki problem. „Prostim“ napadima nazivani su svi oni napadi tokom kojih ne dolazi do pomućenja svesti, dok je „kompleksni parcijalni napad“ termin koji je bio rezervisan za sve fokalne napade sa pomućenjem svesti [3]. Dodatnu zbrku unosila je i raširena upotreba termina „kompleksni“ (u značenju složen) za označavanje napada koji se sastoje od složenih motornih obrazaca (poput govora, hoda itd.).

Odlike dobre klasifikacije: preduslovi za stvaranje iste u epileptologiji

Klasifikacija u nauci ima za cilj da identifikuje pojedinačne elemente koji su suštinski istovetni i svrsta ih u jedinstvene kategorije. Osnovna ideja je da se omogući generalizacija i olakša predikcija [6]. Teoretski gledano, klasifikacija mora biti sazdana od jasnih i opšteprihvaćenih (a ne nametnutih) termina, sveobuhvatna (podrazumeva sva postojeća ispoljavanja pojave koja se klasifikuje), sistematična, zasnovana na naučnim dokazima, fleksibilna i otvorena za promene i, na posletku, i primenljiva [5]. Za stvaranje dobre klasifikacije potrebne su: 1) jasne definicije entiteta (retke u epileptologiji – počevši od nepotpune definicije pojma epileptičnog sindroma pa nadalje), 2) objektivna metodologija i provereni algoritmi (metodologija u kreiranju epileptoloških klasifikacija oslanja se pre svega na ekspertsku mišljenja i konsenzus zajednice epileptologa) i 3) koherentna konceptualizacija procesa koji uslovljava razlike među klasama (još uvek nedostaje u epileptologiji; dobar primer –

Klasifikacija epileptičnih napada – ILAE 2017.



koncept evolucije u klasifikaciji živog sveta) [6]. Uz upravo opisane nedostatke i ograničenja, a uzimajući u obzir trenutna saznanja iz oblasti epileptologije, jasno je da je stvaranje sveobuhvatne i trajnije klasifikacije epilepsija gotovo Sizifov posao.

Multidimenzionalnost pogleda na epilepsiju: najveći doprinos nove klasifikacije

Ideja o uvođenju reda u zvaničnu terminologi-

ju i razlazu sa dvosmislenim, nepotpuno definisanim terminima, nestandardizovanim izrazima i lažnim sinonimima, ali i želja za usklađivanjem sa nagomilanim saznanjima o patofiziologiji epilepsija, doveli su do formiranja radne grupe Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy – ILAE*), što je rezultiralo novom klasifikacijom [7]. Želja svih bila je nova klasifikacija zasnovana na etiologiji, patofiziološkim implikacijama, epide-



miološkim studijama, prognozi bolesti; podela pogodna za jednostavnu komunikaciju među lekarima; kliničko ispitivanje lekova, prehirurška evaluacija i podučavanje [7]. Rezultat je predložena klasifikacija epilepsija, čija se inovativnost ogleda u multidimenzionalnom pristupu, odnosno sagledanju bolesti kroz raznorodne nivoje kliničkog ispoljavanja. Autori klasifikacije ističu da se kod svakog pacijenta epilepsija definiše epileptičnim napadima (bez prisustva napada epilepsija ne postoji, sem u retkim izuzecima), koji pak određuju tip epilepsije, uz posebno mesto etiologije i akcentovanje pratećih komorbidnih stanja. Podrazumeva se da je ispravno klasifikovanje epilepsije moguće samo ako je dijagnoza epilepsije postavljena sa razumnom sigurnošću [7].

Prvi nivo klasifikacije: definisanje tipova napada

Početni korak u definisanju epilepsije kod konkretnog bolesnika predstavlja klasifikovanje epileptičnih napada [8]. Kao i do sada, epileptični napadi mogu biti fokalni (epileptogena mreža ograničena na jednu hemisferu) ili generalizovani (početak može da bude fokalni, multifokalni ili difuzni, nakon čega sledi munjevita, gotovo sinhrona aktivacija bilateralnih mreža), a uvedena je i nova kategorija napada nepoznatog početka (bez dovoljno informacija koje bi omogućile pouzdano svrstavanje u prethodno opisane kategorije) [2,8]. Upotreba termina „parcijalni“ kao sinonima za fokalne napade obeshrabruje se ovom klasifikacijom [8].

Pomućenje svesti, iako nije od suštinskog patofiziološkog značaja, zadržano je kao sledeći nivo podele fokalnih napada. Odluka da se ova karakteristika ipak zadrži posledica je gotovo ultimativnog zahteva članova ILAE izraženog kroz sprovedenu anketu na sajtu ove organizacije [8]. Za potrebe klasifikacije termin „svest“ (*consciousness*) praktično je izjednačen sa pojmom „svesnost“ (*awareness*), koji se definiše kao potpun kontinuitet spoznaje sebe i okoline [8]. Uvođenjem termina „fokalni napad sa pomućenjem svesti/bez pomućenja svesti“ (*focal aware/focal impaired awareness seizure*) u istoriju odlaze „prosti“ i „kompleksni parcijalni napadi“. Zbog značaja koji proizilazi iz učestalosti,

ali i iz uticaja na kvalitet života pacijenta, kao poseban entitet ostaju izdvojeni fokalni napadi sa evolucijom u bilateralne toničko-kloničke napade (*focal to bilateral tonic-clonic seizure*). Ovom terminu daje se prednost u odnosu na opšteprihvaćenu „sekundarnu generalizaciju“, uz insistiranje na tome da se u patofiziološkom smislu fokalni napadi praktično bilateralizuju, a ne generalizuju. Dalja podela fokalnih napada je na motorne i nemotorne [8]. Slično fokalnim, generalizovani napadi se dele na motorne i nemotorne/apsansne [8]. Motorna komponenta napada osnovna je i za podelu napada nepoznatog početka. U ovu grupu spadaju i neklasifikovani napadi (kada su kliničaru uskraćeni podaci koji bi omogućili bolju klasifikaciju paroksizmalnog događaja) [8].

Napušteni termini

Klasifikacija iz 2017. godine potenciranjem jednostavnih i jednoznačnih termina (fokalni, generalizovani itd.) pokušaće da iz upotrebe istisne nazive poput psihomotornih, kompleksnih napada, *grand i petit mal* ataka, drop ataka, *salam* i dijaleptičkih napada, uncinatnih kriza i mnogih drugih.

Nova klasifikacija ILAE 2017 ne donosi fundamentalni otklon od do sada važećih načela klasifikacije epileptičnih napada, ali šalje jasnu poruku: stvari treba nazivati sopstvenim (očiglednim) imenom [7,8]. Nedvosmisleni opisi napada, upotrebom nove terminologije, treba da omoguće lakšu komunikaciju i razumevanje među lekarima. Usvajanje novoskovanih termina uz potpuno napuštanje tradicionalnih, a imajući u vidu prethodna iskustva, čini se za sada ipak malo verovatnim.

Drugi nivo klasifikacije: definisanje tipa epilepsije

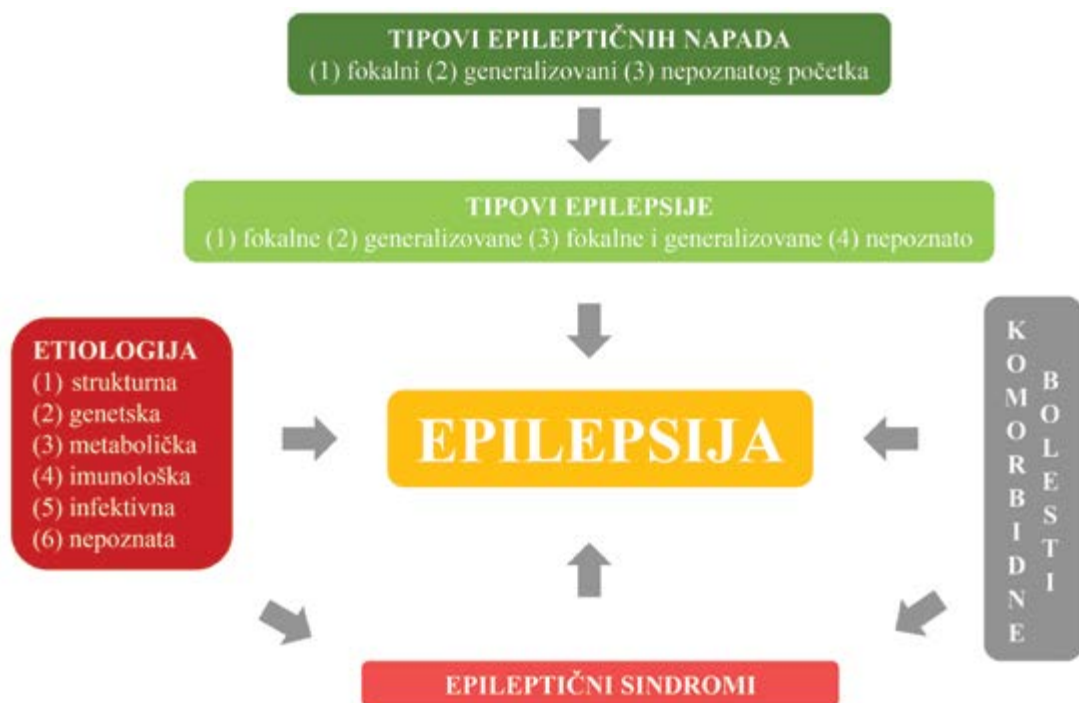
Naredni nivo klasifikacije podrazumeva da se na osnovu vrste napada i pretpostavljene neuronske mreže koja učestvuje u napadu određuje tip epilepsije [7]. Predviđeno je postojanje 1) fokalnih epilepsija, 2) generalizovanih epilepsija, 3) epilepsija koje su istovremeno i fokalne i generalizovane (primeri: Dravein sidrom (*Dravet syndrome*), Lenoks-Gastoov sindrom (*Lennox-Gastaut syndrome*)) i 4) kategorije nepoznatog (nedovoljno kliničkih podataka koji bi omogućili pouzdanu klasifikaciju) [7]. Termin „parcijalni“, u značenju „delimičan“, neadekvatan i za opisivanje fokalnih napada, još je besmisleniji u kontekstu imenovanja tipa epilepsije („delimična“ epilepsija). Upotreba ovog termina kao sinonima za fokalne epilepsije nema opravdanja i jasno se ne preporučuje [7].

Treći nivo klasifikacije: definisanje epileptičkog sindroma

Naredni nivo klasifikacije odnosi se na definisanje epileptičkog sindroma, što je poželjno, ali nije uvek i moguće [7]. Epileptički sindrom podrazumeva nozološku celinu koju čine epileptički napadi, elektroencefalografski, neuro-radiološki i drugi nalazi, a koji se često javljaju udruženo u sklopu definisanih entiteta (primeri: Vestov sindrom (*West syndrome*), juvenilna mioklonička epilepsija) [7]. Interesantno je da formalna klasifikacija epileptičkih sindroma i dalje nedostaje. Umesto toga, u opštoj upotrebi je lista, odnosno spisak sindroma organizovanih po uzrasnim grupama dostupan na sajtu ILAE. Uočljiv je napor da se termin „idiopatske epilepsije“ potisne kao nedovoljno precizan [7]. Savetuje se upotreba naziva „genetske epilepsije“. Nažalost, stigmatski prizvuk nove terminologije zasigurno će usporiti njenu široku upotrebu, naročito u neposrednoj komunikaciji sa pacijentima. Predlaže se i zamena termina „benigni“ nazivima „samoograničavajući“ i „farmakosenzitivni“ (kao u slučaju benigne epilepsije sa centrotemporalnim šiljcima) [7]. Takođe, dodatno su precizirani entiteti poput razvojnih i epileptičnih encefalopatija [7].

Četvrti nivo klasifikacije: definisanje etiologije i omaž komorbiditetima

Poslednji nivo klasifikacije odnosi se na utvrđivanje etiologije epilepsije i identifikovanje pratećih komorbiditeta [7]. Epilepsije se u etiološkom smislu dele u sledećih šest kategorija: 1) strukturne, 2) genetske, 3) metaboličke, 4) imunološke, 5) infektivne i 6) epilepsije nepoznate etiologije [7]. Ideja je da ova podela istisne pređašnju, u kojoj su epilepsije svrstavane u idio-



patske, simptomatske ili kriptogene [9]. Prepoznata je mogućnost da u praksi pacijent može imati epilepsiju koja istovremeno pripada dve kategorijama (primer: tuberozna skleroza – strukturna i genetska) [7]. Svrstavanjem komorbiditeta pacijenata sa epilepsijom u jednu od dimenzija klasifikacije, nova klasifikacija posebno akcentuje značaj pridruženih poremećaja zdravlja koji neretko značajnije utiču na percepciju kvaliteta života pacijenata nego sami epileptični napadi [7].

Nesavršenosti koje otvaraju prostor za dalje usavršavanje

Najvažnije primedbe stručne javnosti na račun nove klasifikacije odnose se na zanemarivanje lokalizacione i semiološke klasifikacije (koje imaju nedvosmislen praktičan značaj), odbacivanje pojedinih dobro prihvaćenih termina, izostavljanje epileptičnog statusa i pojedinih važnih tipova napada, kao i odsustvo naročitog isticanja lečivih sindroma. Ideja autora da ostave prostor za dalje revizije i dopune u skladu sa novim saznanjima omogućice dalje unapređenje kvaliteta aktuelne klasifikacije. Klasifikacija epilepsija i epileptičnih napada Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije inventivnost iskazuje kroz već spomenutu multidimenzionalnost pristupa. Da li će trenutno važeći kompromis među botaničarima koji se u slobodno vreme bave baštovanstvom uvesti red u terminologiju i otkriniti vrata novih saznanja (osnovna ideja dobre taksonomije), pokazace vreme pred nama.

Reference

1. Wolf P. Of Cabbages and Kings: Some Considerations on Classifications, Diagnostic Schemes, Semiology, and Concepts. *Epilepsia*, 2003; 44(1):1–4.
2. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1981; 22:489–501.
3. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30(4):389–399.
4. Gastaut H. Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1970; 11:102–113.
5. Sokić DV. Klasifikacija epileptičkih napada i epileptičkih sindroma. *Klinička i eksperimentalna neurologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBIF*, 1996; 1(2):101–120.
6. Berg AT, Blackstone NW. Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Research*, 2006; 70:11–19.
7. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017; 58: 512–521.
8. Fisher RS, Cross JH, D'Souza S, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 2017; *1–12.
9. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011; 52(6):1052–1057.

NAJAVA

Škola glavobolja

Datum: 4–5. oktobar 2019.

Mesto održavanja: Palić, Srbija



Poštovane kolege!

Glavobolje se nalaze među prva tri uzroka onesposobljenosti zbog bolesti u Evropi. Glavobolja tenzionog tipa (GTT), migrena i glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM) su najčešći tipovi glavobolja i odgovorne su za najveći deo opterećenja koje glavobolje predstavljaju. Klaster glavobolja, sa nešto nižom prevalencijom, je značajna zbog izuzetne jačine bola, kao i zbog čestog ne-



prepoznavanja. Primarne glavobolje se odlikuju definisanim dijagnostičkim kriterijumima koji su navedeni u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja. Postavljanje dijagnoze primarnih glavobolja kod najvećeg broja obolelih nije komplikovano, međutim, zahteva poznavanje glavobolja da bi se dobila strukturirana anamneza.

Neurološki i somatski pregled, kao i odabir odgovarajućih dijagnostičkih postupaka, su sledeći koraci u postavljanju dijagnoze. Ponekad, međutim, postavljanje dijagnoze glavobolje može da predstavlja izazov, bilo da se radi o glavoboljama veoma niske prevalencije ili onima koje ne ispunjavaju u potpunosti kriterijume navedene u Klasifikaciji. Diferencijalna dijagnoza bola koji se uvek javlja u istoj polovini glave ili na potiljku, licu ili oku, pri određenim položajima tela ili prilikom određenih aktivnosti, pomaže da se razmotri veliki broj entiteta i odaberu odgovarajući dijagnostički postupci. Ispravno postavljena dijagnoza omogućava da se primeni terapija ataka glavobolje i preventivna terapija zasnovana na preporukama Vodiča za lečenje glavobolja. U farmakoterapiji ataka migrene lekovi prvog izbora su nesteroidni inflamatorni lekovi (NSAIL) i triptani, često uz primenu antiemetika, a u profilaksi beta-blokatori, antidepresivi i antiepileptici. Za terapiju ataka GTT preporučuju se NSAIL, a u profilaksi antidepresivi i nefarmakološke metode lečenja. Terapija ataka klaster glavobolje obuhvata primenu kiseonika intranazalno i brzodelujućih triptana, a u profilaksi se primenjuju prednizolon, verapamil i litijum-karbonat. Za neke trigeminalno autonomne glavobolje indometacin je lek izbora. Terapija GPUM podrazumeva obustavljanje prekomerno upotrebljavanog leka sa ili bez primene preventivne terapije. Za lečenje trigeminalne neuralgije korisni su antiepileptici i baklofen, kao i hirurške metode lečenja.

Parenteralna primena lekova je indikovana u uslovima hitnih službi, a posebni terapijski protokoli se primenjuju kod trudnica sa glavoboljom, dece i starijih osoba. Kod najvećeg broja bolesnika ovo lečenje je efikasno, međutim, ne tako retko i pored ispravno postavljene dijagno-

ze, preporučena terapija nije efikasna ili je njena primena udružena sa pojavom neželjenih efekata. Nove terapijske strategije kao što su primena botulinskog toksina i monoklonskih antitela u profilaksi migrene i implantacija stimulatora u sfenopalatinski ganglion su savremene strategije lečenja kod terapijski rezistentnih bolesnika. Evropska federacija za glavobolje preporučuje da se lečenje glavobolja za 90% bolesnika sa glavoboljom sprovodi na nivou primarne zdravstvene zaštite, koja zatim selektuje oko 9% obolelih za sekundarni nivo, odakle se oko 1% bolesnika upućuje u specijalizovane centre za glavobolje.

Planirana edukacija bi trebalo da osposobi neurologa za rad na sekundarnom nivou i upozna ga sa načinima lečenja na tercijarnom nivou lečenja obolelih od glavobolja.

Srdačno,
Jasna Zidverc Trajković,
Rukovodilac Škole glavobolja

**PREDSEDNICA NAUČNOG ODBORA
I RUKOVODILAC ŠKOLE:**

Jasna Zidverc Trajković

GENERALNI SEKRETARI ŠKOLE:

Srđan Ljubisavljević i
Aleksandra Radojičić

**PREDSEDNICA ORGANIZACIONOG
ODBORA:**

Olivera Tamaš

POČASNI ODBOR:

Vladimir Kostić
Žarko Martinović
Jelena Mihaljev Martinov
Nadežda Šternić Čovičković

NAUČNI ODBOR:

Jasna Jančić
Tatjana Pekmezović
Ranko Raičević
Svetlana Simić
Dragoslav Sokić
Marina Svetel

PREZENTERI:

Dejan Aleksić
Mirjana Arsenijević
Danko Arsić
Ivo Božović
Elma Bukvić
Elenora Bunić
Đurđica Čvorović
Radomir Damjanović
Jelena Elezović
Nikola Ivančević
Jovana Ivanović
Čarna Jovanović
Aida Kalač
Ivana Kezić
Jelena Knežević
Marinela Knežević
Sonja Krmek
Jasmina Marinković
Vanja Martinović
Ana Mihailović Janjić
Marija Mitrić
Aleksandra Mitrović

ORGANIZACIONI ODBOR:

Dejan Aleksić
Mirjana Arsenijević
Maja Budimkić Stefanović
Elma Bukvić
Ivo Božović
Radomir Damjanović
Ivana Đorđević
Jovana Ivanović
Čarna Jovanović
Aida Kalač
Ivana Kezić
Marinela Knežević
Jasmina Marinković
Vanja Martinović
Ana Mihailović Janjić
Marija Mitrić
Aleksa Pejović
Tamara Ristić
Nataša Stojanovski
Marko Šuško
Tamara Švabić
Stefan Todorović
Sanja Vodopić
Vladislava Vučković
Jelena Živanović

Blažo Nikolić
Ana Pandrc
Aleksa Pejović
Aleksandra Radivojević
Ljiljana Radmilo
Branislav Ralić
Sandra Raičević
Tamara Ristić
Jelena Stanarčević
Nikola Stefanović
Alaksandar Stojanov
Nataša Stojanovski
Tamara Švabić
Marija Tasić
Stefan Todorović
Katarina Vesić
Sanja Vodopić
Vladislava Vučković
Slađan Zlatković
Jelena Živanović

PROGRAM DAN I

**I dan (4.10.2019, petak) 9:45-17:30
(3h 30 min. predavanja, 2h 30 min. prezentacija, 30 min. panel)**

08:45 - 9:45 Okupljanje, doručak i registracija

R. br.	Min.	Vreme	
1.	15	09:45-10:00	ULAZNI TEST
2.	20	10:00-10:20	Epidemiologija glavobolja Nenad Milošević
3.	20	10:20-10:40	Klasifikacija glavobolja Srđan Sretenović
4.	20	10:40-11:00	Anamneza bolesnika sa glavoboljom Jasna Zidverc Trajković
5.	20	11:00-11:20	Fizikalni i neurološki pregled bolesnika sa glavoboljom Aleksandra Radojičić
6.	20	11:20-11:40	Dopunske dijagnostičke metode kod bolesnika sa glavoboljom Srđan Ljubisavljević
7.	20	11:40-12:00	Procena kvaliteta života kod bolesnika sa glavoboljom Tatjana Pekmezović
	15	12:00-12:15	Pauza za kafu
8.	45	12:15-13:00	Hemikranijalna glavobolja Prikaz br. 1 Radomir Damjanović Prikaz br. 2 Ljiljana Radmilo Svetlana Simić
9.	45	13:00-13:45	Okcipitalna glavobolja Prikaz br. 1 Mirjana Arsenijević Prikaz br. 2 Ivo Božović Milija Mijajlović
	45	13:45-14:30	Ručak
10.	45	14:30-15:15	Bol lica Prikaz br. 1 Đurđica Čvorović Prikaz br. 2 Ana Mihailović Janjić Aleksandar Kopitović
11.	45	15:15-16:00	Bol u oku Prikaz br. 1 Čarna Jovanović Prikaz br. 2 Jovana Ivanović Ana Podgorac





R. br.	Min.	Vreme		
	15	16:00-16:15	Pauza za kafu	
12.	45	16:15-17:00	Glavobolja provocirana naporom ili položajem	Prikaz br. 1 Danko Arsić Prikaz br. 2 Ivana Kezić Nikola Veselinović
13.	30	17:00-17:30	PANEL 1 (prezenter Vanja Martinović)	Tim A: Tamara Ristić Branislav Ralić Tim B: Jelena Stanarčević Marija Mitrić
		20:30-01:00	Svečana večera	

PROGRAM DAN II

II dan (5.10.2019, subota) 09:00-14:30 (2h predavanja, 2h prezentacija, 60 min. paneli)

08:00 - 9:00 Okupljanje, doručak, kafa

R. br.	Min.	Vreme		
14.	30	09:00-09:30	Terapija ataka migrene	Prikaz br. 1 Slađan Zlatković Aleksandra Radojičić
15.	30	09:30-10:00	Profilaktička terapija migrene	Prikaz br. 2 Ana Pandrc Aleksandar Stanić
16.	30	10:00-10:30	Terapija ataka glavobolje tenzionog tipa	Prikaz br. 3 Nataša Stojanovski Dejan Rakić
17.	30	10:30-11:00	Profilaktička terapija glavobolje tenzionog tipa	Prikaz br. 4 Marija Tasić Jasna Jančić
	15	11:00-11:15	Pauza za kafu	
18.	30	11:15-11:45	Terapija ataka klaster glavobolje	Prikaz br. 5 Elma Bukvić Željko Bošković
19.	30	11:45-12:15	Profilaktička terapija klaster glavobolje	Prikaz br. 6 Nikola Stefanović Stefan Todorović Srđan Ljubisavljević

R. br.	Min.	Vreme		
20.	30	12:15-12:45	Indometacin senzitivne glavobolje	Prikaz br. 7 Vladislava Vučković Mirjana Jovanović
21.	30	12:45-13:15	Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata	Prikaz br. 8 Jelena Živanović Aleksandra Pavlović
22.	30	13:15-13:45	Terapije glavobolje u trudnoći	Prikaz br. 9 Blažo Nikolić Prikaz br. 10 Nikola Ivančević Jasna Zidverc Trajković
23.	30	13:45-14:15	PANEL br. 2 (prezenter Tamara Švabić)	Tim A: Sonja Krmek Sanja Vodopić Aleksandar Stojanov Tim B: Aida Kalač Dejan Aleksić Jelena Elezović
24.	30	14:15-14:45	PANEL br. 3 (prezenter Aleksa Pejović)	Tim A: Jasmina Marinković Marinela Knežević Katarina Vesić Tim B: Aleksandra Radivojević Aleksandra Mitrović Eleonora Bunić
25.	15	14:45-15:00	Izlazni test i podela sertifikata	
	45	15:00	Ručak	



ŠKOLA

GLAVOBOLJA

Palić, 4-5. oktobar 2019.



NAJAVA

XII/XVIII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem

Datum: 28.11–01.12.2019.

Mesto održavanja: Vrnjačka Banja, Srbija

Drage kolege, dragi prijatelji,

Sa zadovoljstvom vas obavještavamo da će se XII/XVIII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem održati u Vrnjačkoj Banji od 28.11. do 01.12.2019. godine. Datum održavanja Kongresa se poklapa sa šezdesetom godišnjicom od osnivanja neuropsihijatrijske službe u Kragujevcu.

Sa velikom radošću očekujemo vaš dolazak i učešće u radu sastanka.

Sva obaveštenja se nalaze na sajtu www.drustvoneurologasrbije.org.

Srdačan pozdrav,
Ranko Raičević
Gordana Tončev

Organizatori Kongresa su:

Društvo neurologa Srbije
Klinika za neurologiju Kliničkog centra Kragujevac
Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Srpsko lekarsko društvo, podružnica Kragujevac

Profesionalni kongresni organizator je *Prestige Plus Tours* agencija iz Kragujevca, www.prestigetours.rs

Kongres je akreditovao Zdravstveni savet Srbije A-1-1524/19 sa:

8 bodova za pasivno učestvovanje
9 bodova za poster prezentaciju
11 bodova za usmenu prezentaciju i
13 bodova za predavače
Koautori (do 3) bilo usmene ili poster prezentacije dobijaju po 0,5 bodova.

Glavne teme Kongresa:

1. Cerebrovaskularne bolesti
 - Mehanička tromboembolija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara
 - Bolesti malih krvnih sudova mozga – stara bolest novog doba
 - Antikoagulantna terapija u lečenju moždanog udara
2. Neuromišićne bolesti
 - Miopatije – šta je novo?
 - Bolesti motornog neurona
 - Novine u dijagnostici i lečenju neuromišićnih bolesti
3. Glavobolje i bol u neurologiji
 - Bolne kranijalne neuropatije i ostali bolovili
 - Novi trendovi u dijagnostici glavobolja
 - Često se pitamo...
4. Funkcionalni poremećaji u neurologiji i psihijatrijski komorbiditeti
 - Funkcionalni poremećaji u neurologiji
 - Video sesija: Fenomenologija i fenotipizacija funkcionalnih neuroloških simptoma
 - Psihijatrijski komorbiditeti u funkcionalnim neurološkim bolestima

MINI SIMPOZIJUMI:

- Novine u terapiji poremećaja pokreta
- Fenotipsko-genotipska korelacija neuroloških oboljenja u dečjem uzrastu
- Novi dijagnostički kriterijumi i nove terapijske opcije u multiploj sklerozi
- Biomarkeri u neurodegenerativnim bolestima
- Karotidna stenoza iz ugla neurologa i vaskularnog hirurga

Simpozijum mladih neurologa

- Originalna istraživanja
- Prikazi najtežih slučajeva

Simpozijum medicinskih tehničara neurološke struke**Satelitski simpozijumi farmaceutske industrije****POSTER SESIJE**

- Poster sesije će biti podeljene u sledećih osam oblasti: cerebrovaskularne bolesti, epilepsije, glavobolje, demijelinizacione bolesti, neurodegenerativne bolesti, neuromišićne bolesti, ečja neurologija i opšta neurologija.
- Poster sesije će se održavati 29. i 30. novembra.
- Apstrakte na srpskom i engleskom jeziku, koji treba da sadrže do 500 reči (uvod, metode, rezultate i zaključak), slati u *Word* dokumentu na adresu neurologijakg@gmail.com **do 15. oktobra 2019**, sa naznakom na koju se oblast odnose.

Prvog dana, 28. novembra 2019, pre svečanog otvaranja Kongresa biće održano šest edukativnih kurseva.

Svaki od edukativnih kurseva je akreditovao Zdravstveni savet Srbije sa osam bodova za predavače i četiri boda za slušaoc:

1. Cerebralne venske tromboze
2. Dečja neurologija: novine u dijagnostici i terapiji
3. Genetika multiple skleroze vs vladajući imunološki koncept lečenja
4. Kada efekat leka postane neželjen
5. Kognitivni domeni i ispadi u neurodegenerativnim bolestima
6. Neuromišićne bolesti

Registracija učesnika:**Pre 30.08.2019.**

Delegati 120€
Članovi Društva neurologa Srbije 80€
Članovi Društva mladih neurologa do 35 godina, doktori na specijalizaciji 40€
Edukativni kursevi - ograničen broj, 2000 RSD

Posle 30.08.2019.

Delegati 150€
Članovi Društva neurologa Srbije 120€
Članovi Društva mladih neurologa do 35 godina, doktori na specijalizaciji 60€
Edukativni kursevi – ograničen broj, 4000 RSD
Kotizacije su oslobođeni: predavači po pozivu iz inostranstva, predavači drugih oblasti medicine, počasni gosti.

Na Kongresu se očekuje učešće oko 600 lekara neurologa i oko 100 medicinskih sestara/tehničara.

Predsednik Organizacionog odbora

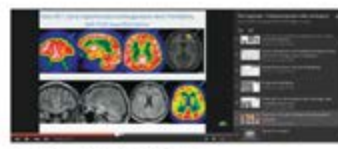
Gordana Tončev,
gordanatoncev@gmail.com

Predsednik Društva neurologa Srbije

Ranko Raičević,
www.drustvoneurologasrbije.org

Tehnički organizator Kongresa

Prestige Plus Tours agencija Kragujevac
kongresi@prestigetours.rs
oliveraprestige@gmail.com



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

 Pronađi nas na
Facebook-u

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

