Samo za stručnu javnost

Stručni, informativni, komercijalni časopis | JUN 2026.

ISSN 2217-9879

DNS
DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2026.
41-42. broj

Postavljanje dijagnoze Parkinsonove bolesti – na putu od kliničkih kriterijuma ka biološkoj dijagnozi



Pregled likvora u kliničkoj praksi

Neuropatija tankih vlakana: klinička slika, dijagnostika i terapijski pristup

FXIa inhibitori: novi pristup prevenciji moždanog udara?

Kako se leči autonomna disfunkcija u neurološkim oboljenjima?

Cerebralna venska tromboza: indijski orah sa frontalnim sindromom

Sinapsa znanja: spojimo ideje, stvarajmo pomake

SINAPSA

www.drustvoneurologasrbije.org



SADRŽAJ

4 **Revijalni rad**
POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PARKINSONOVE BOLESTI – NA PUTU OD KLINIČKIH KRITERIJUMA KA BIOLOŠKOJ DIJAGNOZI

13 **Prikaz slučaja**
CEREBRALNA VENSKA TROMBOZA: INDIJSKI ORAH SA FRONTALNIM SINDROMOM

18 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SKUPA *CHALLENGES IN STROKE IX*

20 **Dijagnostičke metode**
METODE NUKLEARNE MEDICINE U DIJAGNOSTICI NEUROLOŠKIH BOLESTI

30 **Da li ste znali?**
DA LI STE ZNALI DA BOLEST ANTI-IgLON5 SPAJA AUTOIMUNOST, SAN I NEURODEGENERACIJU?

34 **Oglas**
SAVREMENA NEUROMODULACIJA U TERAPIJI PARKINSONOVE BOLESTI, TREMORA, DISTONIJE I HRONIČNOG BOLA

35 **Repetitorijum**
NEUROPATIJA TANKIH VLAKANA: KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJSKI PRISTUP

42 **Sistemske manifestacije neuroloških bolesti**
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SARKOIDOZE

49 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA *ČETVRTOG KONGRESA MULTIPLE SKLEROZE JUGOISTOČNE EVROPE (4TH SOUTHEAST EUROPEAN MS CONGRESS)*

51 **Sve što ste hteli da znate, a niste smeli da pitate**
FXIa INHIBITORI: NOVI PRISTUP PREVENCIJI MOŽDANOG UDARA?

56 **Granična oblast**
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE UROĐENIH POREMEĆAJA IMUNSKOG SISTEMA I SINDROMA POVEZANIH SA IMUNODEFICIJENCIJOM

70 **Doktorska disertacija**
PREDIKTORI DUGOROČNIH ISHODA HIRURŠKOG LEČENJA FARMAKOREZISTENTNE FOKALNE EPILEPSIJE

77 **Klinički asistent ukazuje**
SKJU DEVIJACIJA

92 **Istorija medicine**
ISTORIJAT KLINIKE ZA NEUROLOGIJU KLINIČKOG CENTRA CRNE GORE

97 **Prikaz slučaja**
DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI I TERAPIJSKI PRISTUP KOD PACIJENATA SA MOJAMOJA BOLEŠĆU: PRIKAZ SLUČAJA

106 **Revijalni rad**
ANALIZA LIKVORA U NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

117 **Neurologija i umetnost**
KAD SEĆANJE BLEDI, UMETNOST GOVORI: ALCHAJMEROVA BOLEST I UMETNOST

124 **Kako se leči?**
KAKO SE LEČI AUTONOMNA DISFUNKCIJA U NEUROLOŠKIM OBOLJENJIMA

143 **Najava**
XIV ŠKOLA MLADIH NEUROLOGA

149 **Najava**
XXII KONGRES DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

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

Urednik Olivera Tamaš
Urednici broja Vladana Marković, Sandra Vujović

Redakcijski odbor Dejan Aleksić, Ivo Božović, Maja Budimkić, Una Lazić, Ana Kosać, Srđan Ljubisavljević, Stefan Todorović, Aleksandar Pantović, Milutin Petrović, Dmitar Vlahović

Recenzenti Vladimir S. Kostić, Ranko Raičević, Dragoslav Sokić

Recenzenti broja Nikola Veselinović, Igor Petrović, Rada Mišković, Maja Budimkić, Milica Ječmenica Lukić, Stojan Perić, Dejan Aleksić, Dejana Jovanović, Aleksandra Tomić, Ivana Basta, Željko Milović, Aleksandar Ristić, Marija Žarkov, Mirjana Ždraljević, Veljko Crnobrnja

Lektor za srpski i engleski jezik Aleksandra Mešter Trajković

Grafički dizajn Aniko Olah Lošonc

Tehnička podrška Štamparija Printex, Subotica



Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 1000 primeraka.
Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost.

Sva prava su zaštićena.

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

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

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



REVIJALNI RAD

Postavljanje dijagnoze Parkinsonove bolesti – na putu od kliničkih kriterijuma ka biološkoj dijagnozi

Autor: *Vladana Marković*[1,2]
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Parkinsonova bolest, kao drugo najčešće neurodegenerativno oboljenje, je iznenađujuće dugo ostala bez formalnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze i decenijama su se neurolozi, prilikom dijagnostikovanja pacijenata, oslanjali na klasične kardinalne znakove: tremor u miru, rigor i bradikineziju, kao i kasnije napuštenu posturalnu nestabilnost. Ovako postavljena dijagnoza idiopatske Parkinsonove bolesti bila bi potvrđena kod 60–75% autopsijskih slučajeva.[1] S obzirom na široku diferencijalnu dijagnozu parkinsonizma i drastične razlike u prognozi kod pojedinih tipova, potreba za preciznijim kriterijumima je rasla. Oni su formalizovani 1992. godine u radu Hjuza i saradnika [2] na slučajevima potvrđenim u Britanskoj banci mozgova i kao takvi su bili široko korišćeni. U inicijalnoj seriji retrospektivnih slučajeva dijagnoza postavljena na osnovu datih kriterijuma potvrđena je kod 82% pacijenata, da bi isti autori 2002. godine, nakon cele decenije edukovanja neurologa o tačnoj primeni kriterijuma (Tabela 1), pokazali pozitivnu prediktivnu vrednost od čak 98,6%. [3]

Tabela 1 – Kriterijumi za dijagnozu Parkinsonove bolesti Britanske banke mozgova Ujedinjenog Kraljevstva

Korak 1: Dijagnoza parkinsonog sindroma
Bradikinezija
Barem jedno od navedenog:
1. Rigiditet
2. Tremor u miru frekvence 4–6Hz
3. Posturalna nestabilnost (koja nije izazvana primarnom vestibularnom, cerebelarnom, proprioceptivnom ili disfunkcijom vida)
Korak 2: Ekskluzioni kriterijumi za Parkinsonovu bolest
1. Ponavljani moždani udari i stepenasta progresija parkinsonih simptoma
2. Ponavljane povrede glave
3. Encefalitis u anamnezi
4. Okulogirne krize
5. Upotreba neuroleptika pri pojavi simptoma
6. Više od jednog zahvaćenog rođaka
7. Dugotrajna remisija
8. Strogo unilateralni znaci i nakon tri godine trajanja
9. Supranuklearna paraliza pogleda
10. Cerebelarni znaci
11. Rana ozbiljna autonomna disfunkcija
12. Rana ozbiljna demencija sa poremećajem pamćenja, jezika i praksije
13. Pozitivan znak Babinskog
14. Prisustvo cerebralnog tumora ili komunikantnog hidrocefalusa na CT
15. Negativan odgovor na visoke doze levodope (ako je isključena malapsorpcija)
16. Izloženost MPTP
Korak 3: Podržavajući prospektivni pozitivni kriterijumi (tri ili više potrebna za definitivnu dijagnozu Parkinsonove bolesti)
1. Unilateralni početak
2. Prisutan tremor u miru
3. Progresivni poremećaj
4. Perzistentna asimetrija sa većom zahvaćenošću strane na kojoj je bolest počela
5. Odličan odgovor (70–100%) na levodopu
6. Ozbiljna levodopom izazvana horeja
7. Pozitivan odgovor na levodopu tokom pet godina i duže
8. Klinički tok bolesti od deset godina i duže
9. Hiposmija
10. Vizuelne halucinacije

CT – kompjuterizovana tomografija; MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin.

Ipak, ovakva uspešnost dostignuta je na račun takozvanih podržavajućih prospektivnih kriterijuma (korak 3 u Tabeli 1), od kojih su mnogi zahtevali dugogodišnje praćenje i lečenje pacijenata kako bi bili uočeni, te nisu adekvatno odgovarali na potrebu kliničara za ranim postavljanjem tačne dijagnoze. Posebno je postojala tendencija greške kod pacijenata sa atipičnim parkinsonizmima, najpre usled zadržavanja posturalne nestabilnosti kao jednog od kardinalnih simptoma bolesti, iako se ona u idiopatskoj Parkinsonovoj bolesti viđa tek u odmaklom stadijumu, kao deo kliničke slike uznapredovale bolesti. Takođe, ovi kriterijumi su isključivali pacijente sa genski uzrokovanom Parkinsonovom bolešću iz ovog okvira, što je u današnjim uslovima neracionalno.

Sa ovog polazišta formirani su i 2015. godine objavljeni klinički dijagnostički kriterijumi za Parkinsonovu bolest Društva za poremećaje pokreta (*Movement Disorder Society* – MDS), odnosno MDS kriterijumi, koji su i dalje aktuelni. [4]

Interesantno je da su autori nastojali da kroz kriterijume formalizuju proces koji sprovode eksperti za poremećaje pokreta dok postavljaju dijagnozu parkinsonizma i Parkinsonove bolesti i ponude ga u obliku koji bi bio primenjiv za neurologe kojima ovo nije primarno polje interesovanja, a već deset godina njihove primene govori u prilog uspešnosti ovog pristupa.

Prema ovom pristupu, dijagnoza Parkinsonove bolesti se postavlja kroz dvostepeni proces kojim se odgovara na dva pitanja:
1. Da li je poremećaj pokreta koji opserviram parkinsonizam?
Ako jeste:
2. Da li je parkinsonizam koji opserviram nastupio usled idiopatske Parkinsonove bolesti?

Dijagnoza parkinsonizma

Parkinsonizam može da se smatra prisutnim jedino ukoliko pacijent ispoljava bradikineziju definisanu kao sporost pokreta i obavezan dekrement amplitude ili brzine, odnosno progresivno oklevanje ili zastajkivanje pri izvođenju brzih pokreta, pri čemu je jasno da sama sporost ne može da se nazove bradikinezijom ukoliko ne pokazuje i druge navedene elemente. Bradikinezija može da se opservira kao retko treptanje, hipomimija, sijaloreja, osiromašenost spontane motorike i gestikulacije, mikrografija pri pisanju i skraćen korak u hodu. [4]

Kako bi se smatralo da ima parkisonizam, pacijent, uz bradikineziju, treba da ispoljava tremor u miru ili rigor (ili oba). Tremor u miru ima frekvencu 4 do 6 Hz i ispoljava se u relaksiranom ekstremitetu, suprimira se započinjanjem pokreta a potencira se odvlačenjem pažnje (npr. serija 7, hod). Prisustvo tremora se ne procenjuje samo tokom pregleda, već se pacijent posmatra od trenutka ulaska u ordinaciju i početka uzimanja anamneze. Klasično zahvata inicijalno unilateralno ruku, nogu u samo 10% slučajeva, moguće i bradu, a praktično nikada glavu. [4]

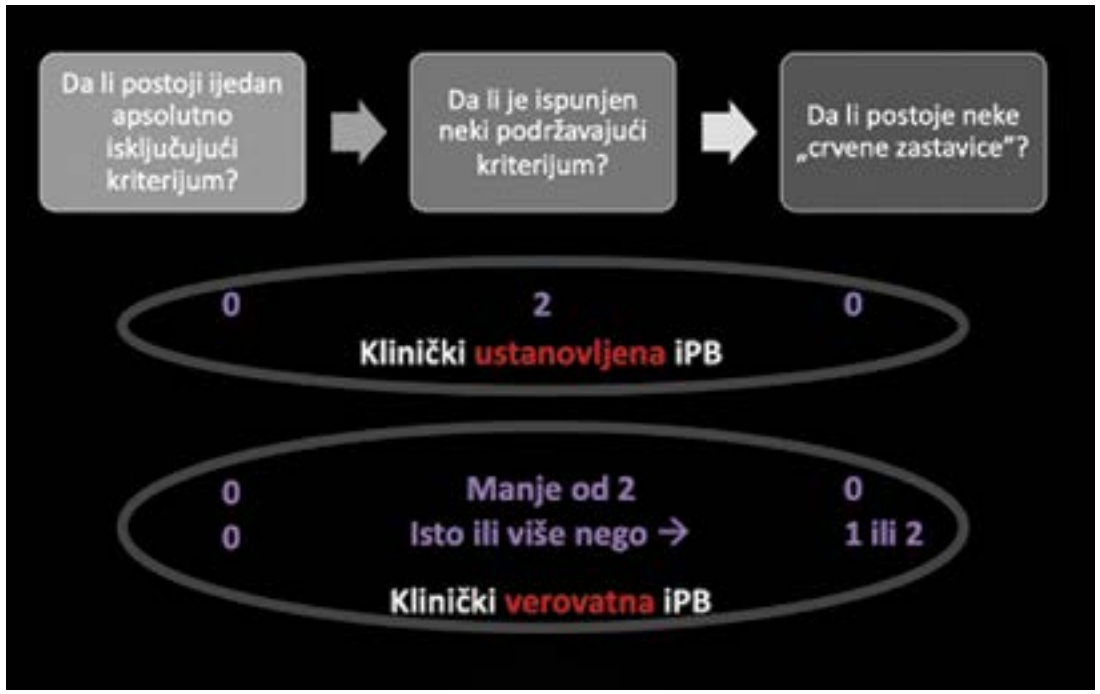
Rigor se ispoljava kao „olovna cev", povišen otpor nezavisan od brzine kojom se izvode pasivni pokreti, nezavisan od pravca i stepena istegnutosti, za razliku od drugih vrsta hipertonije. Fenomen „zupčastog točka" je



Slika 1 – Diferencijalna dijagnoza parkinsonizma

Neurodegenerativne bolesti:	Strukturne lezije:	Drugi imitatori PB:
Parkinsonova bolest	Vaskularni parkinsonizam („parkinsonizam donje polovine tela.")	Funkcionalni
Progresivna supranuklearna paraliza Multipla sistemska atrofija Demencija sa Levijevim telima Frontotemporalna demencija Kortikobazalni sindrom	Druge strukturne lezije (oštećenja u infekcijama, postencefalitični, postanoksični, posttraumatski, toksični, metabolički (Vilsonova bolest, Niman-Pikova bolest tip C), Fahr sindrom, hidrocefalus, intrakranijalni tumori	Medikamentozni Depresija Hipotireoidizam Esencijanitremor Distonični tremor

Slika 2 – Drugi korak u postavljanju dijagnoze Parkinsonove bolesti



Adaptirano prema: *Postuma et al., 2015 [4].*

učestao, ali nije neophodan za dijagnozu. I rigor može da se „vidi", i to kao antefleksija trupa, semiflektirana kolena i redukovani sinkinetski poketi ruku u hodu. [4]

Dijagnoza idiopatske Parkinsonove bolesti

Ukoliko se na ovaj način kod pacijenta potvrdi dijagnoza parkinsonizma, u daljem toku moguće je zaključiti da li je parkinsonizam nastao usled idiopatske Parkinsonove bolesti kao njegovog najčešćeg uzročnika. U ovom procesu tvorci kriterijuma imali su u vidu široku diferencijalnu dijagnozu, čiji je deo prikazan na Slici 1. [5–7] Sam trostepeni proces prikazan je na Slici 2 i omogućava postavljanje dijagnoze idiopatske Parkinsonove bolesti na dva nivoa, odnosno na nivou klinički ustanovljene i klinički verovatne bolesti.

Apsolutno isključujući kriterijumi za idiopatsku Parkinsonovu bolest

Apsolutno isključujući kriterijumi za idiopatsku Parkinsonovu bolest su od posebne koristi kliničaru, s obzirom da svaki od njih zapravo direktno upućuje na alternativnu dijagnozu, kako je navedeno u Tabeli 2. [4]

Podržavajući kriterijumi za idiopatsku Parkinsonovu bolest

Za dijagnozu klinički verovatne idiopatske Parkinsonove bolesti potrebno je da budu ispunjena bar dva podržavajuća kriteriju-

Tabela 2 – Apsolutno isključujući kriterijumi za dijagnozu idiopatske Parkinsonove bolesti i alternative koje treba razmotriti

Apsolutno isključujući kriterijum za idiopatsku Parkinsonovu bolest	Ukoliko je prisutan, treba razmotriti da li je kod pacijenta razlog za parkinsonizam:
1. Jasni cerebelarni znaci (hod, ataksija ekstremiteta, okulomotorni poremećaji	Multipla sistemska atrofija ili druge retke ataksije
2. Supranuklearna pareza pogleda naniže ili usporene vertikalne sakade naniže	Progresivna supranuklearna paraliza
3. Bihejvioralna varijanta FTD ili primarna progresivna afazija u prvih pet godina trajanja bolesti	Frontotemporalna demencija
4. Parkinsonizam ograničen isključivo na donju polovinu tela više od tri godine	Vaskularni parkinsonizam
5. Lečenje blokatorima dopaminskih receptora ili dopamin-depletirajućim lekovima u konzistentnom vremenskom maniru	Medikamentozni parkinsonizam
6. Izostanak jasnog odgovora na visoku dozu levodope uprkos bar umerenoj težini bolesti	Svi atipični parkinsonizmi
7. Oštećenje kortikalnog senzibiliteta	Kortikobazalni sindrom
8. Normalan funkcionalni neuroimidžing presinaptičkog dopaminergičkog sistema	Medikamentozni, funkcionalni parkinsonizam, esencijalni tremor, distonični tremor, dopa responsivna distonija itd.
9. Dokumentovano drugo stanje ili mišljenje eksperta na osnovu detaljne procene koje bolje objašnjava parkinsonizam	



ma ukoliko nema crvenih zastavica, a ukoliko ipak ima crvenih zastavica, dijagnozu je moguće postaviti na nivou klinički verovatne idiopatske Parkinsonove bolesti i to ukoliko nema više od dve crvene zastavice i ukoliko podržavajućih kriterijuma ima više od crvenih zastavica. [4]

Postoje četiri podržavajuća kriterijuma:
1. Jasan i dramatičan povoljan odgovor na dopaminergičku terapiju. U inicijalnoj fazi lečenja pacijent je praktično urednog nalaza. Ako nema ovog podatka, onda:
a) Dokumentovano poboljšanje od 30% na Jedinstvenoj skali za procenu Parkinsonove bolesti Društva za poremećaje pokreta (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – MDS-UPDRS) (izmereno tokom jednokratnog levodopa testa ili na sukcesivnim kontrolnim pregledima nakon uvođenja dopaminergičke terapije);
b) Fluktuacije (obavezan jasan *wearing off*).
2. Pojava levodopa-indukovanih diskinezija
3. Tremor u miru, dokumentovan pri kliničkom pregledu
4. Prisustvo olfaktornog oštećenja ili srčane simpatičke denervacije dokazane scintigrafijom srca sa jodom-123 obeleženim metajodobenzilgvanidinom (MIBG scintigrafija srca)

Iz navedenog sledi da nije moguće postavljanje dijagnoze na nivou klinički ustanovljene idiopatske Parkinsonove bolesti pri inicijalnom pregledu bez dopunskih metoda, a kod netremorske forme nije moguće uopšte pre nego što se proceni odgovor na dopaminergičku terapiju, odnosno pre pojave motornih komplikacija lečenja.

Važnu prekretnicu u načinu postavljanja dijagnoze predstavlja četvrti podržavajući kriterijum, gde su u sam proces uspostavljanja dijagnoze po prvi put uvedeni objektivni biomarkeri, i ovo označava kraj ere u kojoj je dijagnoza Parkinsonove bolesti bila isključivo klinička dijagnoza.

MIBG scintigrafija srca predstavlja funkcionalnu nuklearnomedicinsku metodu za procenu postganglionske simpatičke inervacije miokarda. MIBG je analog noradrenalina koji se preuzima u simpatičke nervne završetke putem istog transportnog sistema kao i endogeni neurotransmiter. Kod Parkinsonove bolesti dolazi do degeneracije postganglionskih simpatičkih neurona i smanjenog preuzimanja MIBG u miokardu, što se na scintigrafiji manifestuje sniženim odnosom srce/medijastinum (*heart-to-mediastinum ratio* – H/M) i povećanim ispiranjem radiofarmaka (*washout rate*). Na osnovu brojnih studija koje su pokazale dobru sposobnost razlikovanja Parkinsonove bolesti od esencijalnog tremora, kao i od većine atipičnih parkinsonizam, očuvano ili sniženo preuzimanje MIBG kvalifikovalo se da bude uključeno u kriterijume.[8,9] Osnovna pretpostavka bila je da periferni autonomni nervni sistem, za razliku od multiple sistemske atrofije i drugih tauopatija, biva zahvaćen rano u toku Parkinsonove bolesti, u skladu sa konceptom širenja α-sinukleinske patologije.

Međutim, iskustva iz poslednje decenije pokazala su da dijagnostička vrednost MIBG scintigrafije srca nije apsolutna. Konkretno, njena sposobnost razlikovanja Parkinsonove bolesti od multiple sistemske atrofije pokazala se manjom nego što se prvobitno očekivalo. Deo bolesnika sa multiplom sistemskom atrofijom takođe može da ima sniženo preuzimanje MIBG, naročito u kasnijim fazama bolesti, dok pojedini bolesnici sa Parkinsonovom bolešću, posebno nosioci određenih genetskih mutacija ili oni u vrlo ranoj fazi bolesti, mogu da imaju očuvan nalaz. Pored toga, na rezultat mogu značajno da utiču starost, ishemijska bolest srca, dijabetes, srčana insuficijencija i brojni lekovi koji ometaju preuzimanje MIBG. [10,11]

Zbog navedenih ograničenja, ali i ograničene dostupnosti metode, MIBG scintigrafija nije postala rutinska dijagnostička procedura u većini centara. Njena najveća vrednost ostaje u pažljivo odabranim slučajevima sa dijagnostičkom dilemom, pri čemu rezultat treba uvek tumačiti u kontekstu kliničke slike i drugih pomoćnih dijagnostičkih metoda, a uspešno se godinama primenjuje u Centru za nuklearnu medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Crvene zastavice za idiopatsku Parkinsonovu bolest

Ukoliko je prisutna neka od crvenih zastavica, nije moguće postaviti dijagnozu na nivou klinički ustanovljene dijagnoze idiopatske Parkinsonove bolesti, međutim, njihovo prisustvo dozvoljeno je na nivou klinički verovatne dijagnoze idiopatske Parkinsonove bolesti, i to ukoliko ih nema više od dve i ako ih nema više od podržavajućih kriterijuma.

Za crvene zastavice treba specifično pitati prilikom uzimanja anamneze, aktivno ih tražiti tokom pregleda, osluškivati odnosno izmeriti, te ovaj deo pregleda zahteva posebnu minucioznost (Tabela 3).

Validacija i klinička primena MDS kriterijuma za Parkinsonovu bolest

Validacija navedenih kriterijuma prema zlatnom standardu, koji je podrazumevao ekspertsku kliničku dijagnozu, dala je povoljne nalaze. Naime, od 434 bolesnika sa dijagnozom Parkinsonove bolesti, 94,5% je ispunjavalo MDS kriterijume za verovatnu Parkinsonovu bolest, dok je stopa lažno negativnih rezultata iznosila 5,5%. Od 192 bolesnika kod kojih nije postojala Parkinsonova bolest, 88,5% je prema ovim kriterijumima pravilno identifikovano kao osobe bez Parkinsonove bolesti, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od 11,5%. Ukupna dijagnostička tačnost MDS kriterijuma za verovatnu Parkinsonovu bolest iznosila je 92,6%. Pored toga, kriterijume za klinički ustanovljenu Parkinsonovu bolest ispunjavalo je 59,3% bolesnika sa Parkinsonovom bolešću, u poređenju sa svega 1,6% bolesnika bez Parkinsonove bolesti. [12] Na ovaj način ostvaren je primarni cilj i izbegnuto je da pacijenti sa atipičnim parkinsonizmima budu dijagnostikovani kao idiopatska Parkinsonova bolest (specifičnost 95% prema 79% kada su se koristili kriterijumi Britanske banke mozgova), a da se nije izgubilo kada je u pitanju stopa tačno prepoznatih pacijenata sa idiopatskom Parkinsonovom bolešću (senzitivnost 89% i za aktuelne i za prethodne kriterijume).

Nedavna studija je testirala MDS kriterijume prema neuropatološkoj dijagnozi kao zlatnom standardu i dala dijagnostičku tačnost od 97,2% kada su dijagnozu postavljali eksperti za Parkinsonovu bolest i 90,3% kada su dijagnozu postavljali opšti neurolozi. [13]

Ipak, prepreka ostaje relativna složenost ovih kriterijuma kao i vreme koje njihova pažljiva primena zahteva u kliničkoj praksi, što ostaje njihovo najveće ograničenje, pa se i nadalje ulažu napori da se oni racionalizuju, kao i da se odaberu najkorisniji među apsolutnim isključujućim kriterijumima i crvenim zastavicama. [14]

Prodromalna Parkinsonova bolest

Poznato je da neurodegenerativni proces u Parkinsonovoj bolesti traje godinama, a verovatno i decenijama pre ispoljavanja prvih



Tabela 3 – Crvene zastavice za idiopatsku Parkinsonovu bolest

1. Brza progresija poremećaja hoda koji zahteva redovnu upotrebu invalidskih kolica u roku od pet godina od početka bolesti	Pitati! Posmtrati i utvrditi pri pregledu!
2. Potpuni izostanak progresije motoričkih simptoma ili znakova tokom >5god, osim ako stabilnost nije povezana s (dobrim) lečenjem	Osluškivati!
3. Rana bulbarna disfunkcija: ozbiljna disfonija ili dizartrija (govor većinu vremena nerazumljiv) ili ozbiljna disfagija (koja zahteva meku hranu, nazogastričnu sondu ili gastrostomiju) u prvih pet godina)	Posmatrati i utvrditi pri pregledu!
4. Inspiratorna respiratorna disfunkcija: bilo dnevni ili noćni inspiratorni stridor ili često uzdisanje	Osluškivati!
5. Teški autonomni poremećaj u prvih pet godina bolesti: a) Ortostatska hipotenzija – pad krvnog pritiska za tri minuta stajanja bar 30mmHg sistolni ili 15mmHg dijastolni, uz odsustvo dehidracije, lekova itd. koji bi moguće mogli da objasne autonomnu disfunkciju. b) Teško zadržavanje mokraće ili inkontinencija u prvih pet godina bolesti (isključujući stres inkontinenciju kod žena). Kod muškaraca, zadržavanje mokraće nije zbog prostate i mora da bude povezano s erektilnom disfunkcijom.	Izmeriti! Pitati!
6. Ponavljajući (>1/god.) padovi zbog narušene ravnoteže u roku od tri godine od početka	Pitati!
7. Neproporcionalni anterokolis (distonički) ili kontrakture ruku ili nogu u prvoj deceniji	Posmatrati i utvrditi pri pregledu!
8. Odsustvo bilo kojih uobičajenih nemotornih karakteristika bolesti koja traje >5 god: poremećaj spavanja (insomnija održavanja sna, prekomerna dnevna pospanost, RBD, autonomna disfunkcija (zatvor, dnevna hitnost mokrenja, simptomatska ortostaza), hiposmija ili psihijatrijski simptomi (depresija, anksioznost ili halucinacije)	Pitati!
9. Neobjašnjeni znakovi piramidnog deficita (isključujući blagu asimetriju refleksa i izolovan plantarni ekstenzioni odgovor)	Posmatrati i utvrditi pri pregledu!
10. Bilateralni simetrični parkinsonizam. Pacijent ili negovatelj izveštavaju o bilateralnom početku simptoma bez dominacije jedne strane i nema dominacije strane na objektivnom pregledu.	Posmatrati i utvrditi pri pregledu!

motornih simptoma i znakova koji su neophodni da bi se uspostavila dijagnoza prema važećim kriterijumima. Ovako kasno postavljanje dijagnoze u odnosu na vreme početka neurodegeneracija smatra se jednom od najvećih prepreka u uspešnom razvoju terapijskih linija koje bi uticale na sam tok bolesti. Potreba za ranijim postavljanjem dijagnoze rezultovalo je u kriterijumima za prodromalnu Parkinsonovu bolest, koji su namenjeni primeni u istraživačke svrhe. [15,16] Među prodromalnim markerima posebno su istaknuti neki nemotorni simptomi i znaci Parkinsonove bolesti, kao što su poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja, oštećenje mirisne funkcije, opstipacija, ali i prisutni blagi, supklinički motorni znaci Parkinsonove bolesti i dokaz dopaminergičkog deficita u bazalnim ganglijama nekom od specifičnih PET ili SPECT metoda. [16]

Biološka dijagnoza Parkinsonove bolesti – koncept u razvoju

Pod biološkom dijagnozom podrazumeva se potvrda prisustva osnovnog patološkog procesa putem objektivnih biomarkera, nezavisno od kliničkih manifestacija bolesti. [17,18] Mogućnost postavljanja biološke dijagnoze prevazišla bi manjkavosti dosadašnjih kriterijuma za postavljanje dijagnoze klinički manifestne kao i prodromalne bolesti i veoma je atraktivna kako sa kliničkog tako i sa istraživačkog stanovišta.

Najznačajniji iskorak predstavlja razvoj biomarkera koji detektuju patološki agregirani α-sinuklein, odnosno centralni patološki supstrat Parkinsonove bolesti i drugih sinukleinopatija. Posebnu pažnju privukli su testovi amplifikacije semena α-sinukleina (*α-synuclein seed amplification assays – αSyn-SAA*), među kojima su najpoznatije metode RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion*) i PMCA (*Protein Misfolding Cyclic Amplification*). Ove metode koriste sposobnost patološkog α-sinukleina da indukuje pogrešno savijanje normalnog proteina, čime omogućavaju njegovo umnožavanje do nivoa koji je moguće laboratorijski detektovati.

Rezultati velikih multicentričnih studija pokazali su da αSyn-SAA u cerebrospinalnoj tečnosti postiže veoma visoku senzitivnost i specifičnost za Parkinsonovu bolest, često veću od 90%. Posebno je značajno što pozitivan nalaz može da bude prisutan godinama pre pojave tipičnih motornih simptoma, kod osoba sa poremećajem ponašanja u REM fazi spavanja, hiposmijom ili kod nosilaca genskih mutacija povezanih sa Parkinsonovom bolešću. Time se otvara mogućnost pouzdane identifikacije bolesti u prodromalnoj fazi, kada bi buduće neuroprotektivne terapije potencijalno mogle da imaju najveći efekat. [19]

Ipak, αSyn-SAA ima i određena ograničenja. Pozitivan rezultat ukazuje na prisustvo sinukleinopatije, ali ne razlikuje pouzdano Parkinsonovu bolest od demencije sa Levijevim telima, dok je kod multiple sistemske atrofije osetljivost varijabilna zbog različite strukture agregata α-sinukleina. Pored toga, analiza se trenutno uglavnom izvodi iz cerebrospinalne tečnosti, što zahteva lumbalnu punkciju, iako su u toku intenzivna istraživanja primene iste tehnologije na uzorcima krvi, kože i pljuvačke. [19]

Pored biomarkera α-sinukleina, značajno mesto imaju i biomarkeri dopaminergičke disfunkcije. DAT-SPECT (*Dopamine Transporter Single-Photon Emission Computed Tomography*) omogućava prikaz smanjene presinaptičke dopaminergičke aktivnosti i predstavlja koristan alat kod pacijenata sa dijagnostičkom dilemom. Međutim, ovaj metod ne predstavlja biomarker same bolesti, već biomarker dopaminergičke neurodegeneracije. Abnormalan DAT nalaz može se naći i kod drugih degenerativnih parkinsonizama, zbog čega ne može razlikovati Parkinsonovu bolest od multiple sistemske atrofije ili progresivne supranuklearne paralize. Iz tog razloga DAT-SPECT ostaje pomoćna dijagnostička metoda, a ne osnova biološke dijagnoze. Isto ograničenje važi i za PET metode koje uključuju ligande koji se vezuju za dopaminske receptore. [21]

Tokom 2024. godine objavljen je predlog biološke klasifikacije Parkinsonove bolesti zasnovan na konceptu **SynNeurGe**, koji integriše tri osnovne komponente bolesti: prisustvo patološkog α-sinukleina (Syn), dokaz o neurodegeneraciji dopaminergičkog sistema (Neur) i genske osnove (Ge). Ovaj okvir predstavlja pokušaj da se Parkinsonova bolest definiše na osnovu bioloških karakteristika, potpuno nezavisno od kliničkih manifestacija. [18]



Zaključak

Uprkos velikom napretku, biološka dijagnoza Parkinsonove bolesti još uvek nije zamenila kliničku dijagnozu. Nijedan biomarker trenutno nije dovoljno dostupan, standardizovan i validiran da bi mogao kod svakog pacijenta samostalno da postavi dijagnozu. Klinička procena ostaje kamen temeljac dijagnostičkog procesa, dok biomarkeri imaju komplementarnu ulogu u slučajevima dijagnostičke nesigurnosti, kada postoji jasno definisana klinička dilema i u identifikaciji prodromalne bolesti.

Može se očekivati da će naredne godine doneti dalje unapređenje biomarkera, njihovu standardizaciju i širu dostupnost. Izvesno je da će se u budućnosti klinička procena i biološki biomarkeri međusobno dopunjavati, omogućavajući raniju i precizniju dijagnozu.

Literatura

1. *Gibb WR, Lees AJ. The signifi cance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1989; 15: 27–44.*

2. *Hughes AJ, Daniel SE, Kliford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1992;55:181–184.*

3. *Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002;125:861–870.*

4. *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2015 Oct;30(12):1591–601.*

5. *Bhidayasiri R, Rattanachaisit W, Phokaewvarangkul O, Lim TT, Fernandez HH. Exploring bedside clinical features of parkinsonism: A focus on differential diagnosis. Parkinsonism Relat. Disord. 2019 Feb;59:74–81.*

6. *Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. Clin. Geriatr. Med. 2020 Feb;36(1):13–24.*

7. *Schreglmann SR, Bhatia KP, Stamelou M. Advances in the Clinical Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. Int. Rev. Neurobiol. 2017;132:79–127.*

8. *Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat. Disord. 2012 Jun;18(5):494–500.*

9. *Treglia G, Cason E, Stefanelli A, Cocciolillo F, Di Giuda D, Fagioli G, Giordano A. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. Clin. Auton. Res. 2012 Feb;22(1):43–55.*

10. *Gabilondo I, Llorens V, Rodriguez T, Fernández M, Concha TP, Acera M, Tijero B, Murueta-Goyena A, Del Pino R, Cortés J, Gómez-Esteban JC. Myocardial MIBG scintigraphy in genetic Parkinson's disease as a model for Lewy body disorders. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019 Feb;46(2):376–384.*

11. *Oh YS, Kim JS, Yoo SW, Hwang EJ, Lyoo CH, Lee KS. Striatal dopamine activity and myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2019 Jun;63:156–161.*

12. *Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Chan P, Slow E, Seppi K, Schaffer E, Rios-Romenets S, Mi T, Maetzler C, Li Y, Heim B, Bledsoe IO, Berg D. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2018 Oct;33(10):1601–1608.*

13. *Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT, De Pablo-Fernández E. Clinical Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease: Where Do We Stand? Mov. Disord. 2023 Apr;38(4):558–566.*

14. *Fox SH, Luca DG, Postuma RB, Bhidayasiri R, Cardoso F, Kovacs GG, Katzenschlager R, Trenkwalder C. Revisiting the 2015 MDS diagnostic criteria for Parkinson disease: insights from autopsy-confirmed cases. NPJ Parkinsons Dis. 2025 Dec 13;11(1):360.*

15. *Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for pro-dromal Parkinson's disease. Mov. Disord. 2015;30:1600–1611.*

16. *Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov. Disord. 2019 Oct;34(10):1464-147.*

17. *Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385–397.*

18. *Höglinger GU, Adler CH, Berg D, Klein C, Outeiro TF, Poewe W, Postuma R, Stoessl AJ, Lang AE. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2024 Feb;23(2):191–204.*

19. *Simuni T, Chahine LM, Poston K, Brumm M, Buracchio T, Campbell M, Chowdhury S, Coffey C, Concha-Marambio L, Dam T, DiBiaso P, Foroud T, Frasier M, Gochanour C, Jennings D, Kieburtz K, Kopil CM, Merchant K, Mollenhauer B, Montine T, Nudelman K, Pagano G, Seibyl J, Sherer T, Singleton A, Stephenson D, Stern M, Soto C, Tanner CM, Tolosa E, Weintraub D, Xiao Y, Siderowf A, Dunn B, Marek K. A biological definition of neuronal α-synuclein disease: towards an integrated staging system for research. Lancet Neurol. 2024 Feb;23(2):178–190.*

20. *Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, Nguyen H, Alcalay RN, Chahine LM, Foroud T, Galasko D, Kieburtz K, Merchant K, Mollenhauer B, Poston KL, Seibyl J, Simuni T, Tanner CM, Weintraub D, Videnovic A, Choi SH, Kurth R, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Frasier M, Oliveira LMA, Hutten SJ, Sherer T, Marek K, Soto C; Parkinson's Progression Markers Initiative. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α-synuclein seed amplification: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2023 May;22(5):407–417.*

21. *Kaasinen V, Vahlberg T, Stoessl AJ, Strafella AP, Antonini A. Dopamine Receptors in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Imaging Studies. Mov. Disord. 2021 Aug;36(8):1781–1791.*

PRIKAZ SLUČAJA

Cerebralna venska tromboza: indijski orah sa frontalnim sindromom

Autori: *Jovana Ivanović[1], Tamara Švabić Međedović[1,2]*

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Cerebralna venska tromboza (CVT) predstavlja redak uzrok moždanog udara koji nastaje usled tromboze intrakranijalnih vena ili duralnih venskih sinusa. U zemljama Zapadne Evrope, procenjena incidencija iznosi 1,32/100 000 stanovnika godišnje. [1] Venski infarkti se javljaju znatno ređe od arterijskih i čine 0,5–0,7% svih moždanih udara. [2] Pored toga, pacijenti sa CVT su mlađeg uzrasta i postoji predominacija ženskog pola, za razliku od arterijskih infarkata. Klinička slika i tok bolesti su izuzetno varijabilni, što doprinosi dijagnostičkom kašnjenju. Prikaz našeg pacijenta ima za cilj da ukaže na tipičnu radiološku, ali atipičnu kliničku manifestaciju cerebralne venske tromboze.

Prikaz slučaja

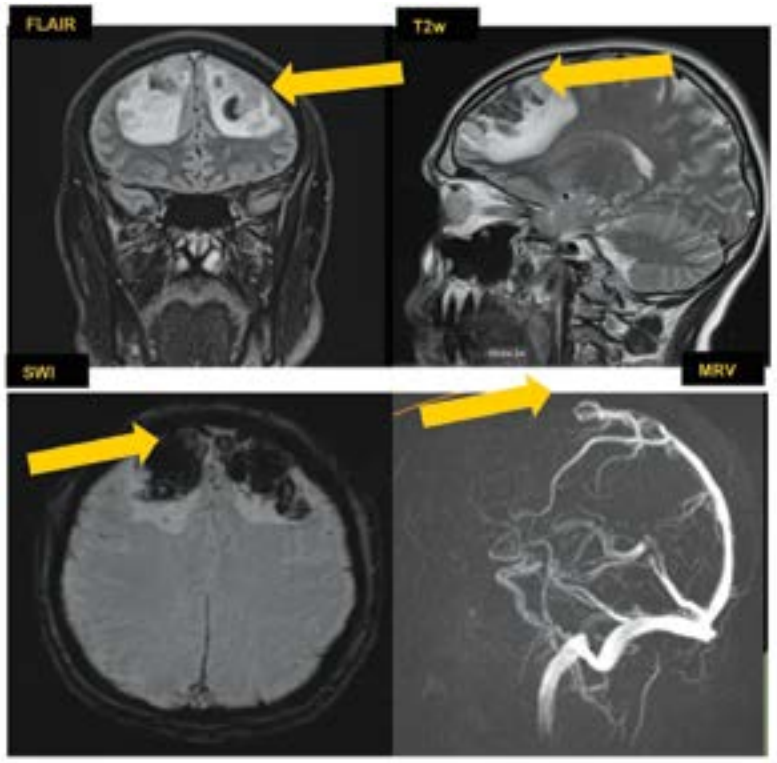
Prikazujemo pacijenta starosti 40 godina, bez hroničnih oboljenja, bez vaskularnih faktora rizika i bez značajne porodične anamneze. Sadašnja bolest je počela akutnim razvojem jake, novonastale čeone glavobolje, praćene mučninom i povraćanjem. Glavobolja je bila uporna, rezistentna na primenu analgetika, pogoršavala se na fizičku aktivnost, budila ga je tokom noći i njen intenzitet je narednih dana postajao progresivniji. Dva dana od početka tegoba kod pacijenta se razvija bihejvioralna simptomatologija. Prema heteroanamnestičkim podacima, dolazi do pojave nekontrolisanog smeha, dezinhibicije ponašanja i hostilnosti. Na prijemu u Urgentni centar Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, pacijent je dezorijentisan, sa znacima sindroma frontalnog režnja u vidu oštećenja pažnje i radne memorije, *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 21/30, kao i apstraktnog mišljenja, fluentnosti i fleksibilnosti, inhibitorne kontrole i dinamičke motorne praksije, *Frontal assessment battery* (FAB) 7/18, uz normalan preostali neurološki nalaz. Urađena je multislajsna kompjuterska tomografija (MSCT) endokranijuma, koja je ukazala na prisustvo bilateralnih hemoragijskih lezija frontalno obostrano, praćenih perifokalnim edemom i izdvajanjem jukstakortikalnih hemoragija u vidu indijskog oraha, što je odgovaralo tipičnoj radiološkoj prezentaciji tromboze proksimalnog segmenta gornjeg sagitalnog sinusa i pripadajućih kortikalnih vena (Slika 1). Dijagnoza je potvrđena i nalazom magnetne rezonance (MR) endokranijuma sa MR venografijom (Slika 2). Pregled fundusa nije ukazao na edem papile kao znaka povišenog intrakranijalnog pritiska, dok je standardna elektroencefalografija (EEG) registrovala umetanje visokovoltiranih oštrijih talasa bilateralno FTP koji imaju karakteristike epileptiformnih grafoelemenata. Odmah po prijemu je započeta primena terapijskih doza niskomolekularnog heparina, uz redovno praćenje nivoa anti-Xa, kao i antiedematozne i profilaktičke antiepileptičke terapije. Obavljene su ekstenzivne dijagnostičke procedure u cilju ispitivanja etiologije CVT, kojima je isključeno postojanje stečenih i naslednih trombofilija. Nakon dve nedelje hospitalizacije, pacijent je otpušten na dalje kućno lečenje sa značajnom regresijom neurološkog deficita, tj. kognitivno-bihejvioralnog ispada (MMSE 28/30). Na dan otpusta je obavljen MSCT

Slika 1 – CT endokranijuma pacijenta



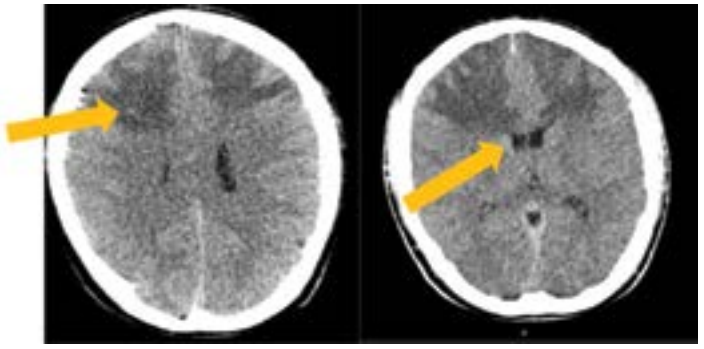
CT endokranijuma ukazuje na akutni ICH frontalno kortikosubkortikalno obostrano, sa perilezionim edemom i kompresivnim efektom na frontalne rogove lateralnih komora, uz hiperdenzne kortikalne vene frontalno obostrano, kao rostralni aspekt superiornog sagitalnog sinusa, što odgovara venskoj trombozi.

Slika 2 – MR endokranijuma pacijenta



MR endokranijuma sa venografijom ukazuje na venske hemoragične infarkte sa perifokalnim edemom frontalno obostrano, uz vensku trombozu dela superiornog sagitalnog sinusa i kortikalnih vena frontalno obostrano.

Slika 3 – Kontrolni CT endokranijuma pacijenta



Kontrolni CT endokranijuma ukazuje na potpunu resorpciju hemoragijske komponente venskih infarkata.

endokranijuma, koji je potvrdio potpunu resorpciju hemoragijske komponentne venskih infarkata (Slika 3). Pacijent je otpušten sa oralnom antikoagulantnom terapijom (rivaroksaban 20mg, 1x1). Dva meseca nakon početka bolesti obavljeno je kompletno neuropsihološko ispitivanje, kojim je ustanovljeno prisustvo samo izolovanih smetnji konfrontacionog imenovanja, bez kliničkog značaja. Kako nakon otpusta pacijent nije imao epileptičke napade, a kontrolni EEG je bio uredan, započeta je i postepena obustava antiepileptičke terapije.

Diskusija

Iako CVT predstavlja retku cerebrovaskularnu bolest, od posebnog je značaja jer se najčešće javlja kod osoba mlađe životne dobi. [2] Etiologija, kao i klinička prezentacija, su veoma varijabilne. Simptomi bolesti nastaju usled dva različita patofiziološka mehanizma. Prvi mehanizam se odnosi na trombozu cerebralnih vena, koja dovodi do nastanka ishemije, zatim citotoksičnog edema, a potom i do destrukcije krvno-moždane barijere, kojom započinje razvoj vazogenog edema uz prisustvo inicijalno petehijalnog krvarenja, a potom i do pojave intracerebralnog hematoma. [3] Drugi patofiziološki mehanizam se odnosi na porast intrakranijalnog pritiska nakon nastanka tromboze venskih sinusa, gde najpre dolazi do porasta centralnog venskog pritiska, zatim poremećaja apsorpcije likvora i posledičnog porasta intrakranijalnog pritiska. [4] Neposredni faktori rizika mogu da budu raznoliki – trauma, infekcija, porođaj, upotreba oralnih kontraceptiva, maligniteti, ali su sprovedene studije pokazale da oko 85% obolelih od CVT ima urođenu ili stečenu trombofiliju, koja doprinosi nastanku tromboze. [5]

Najčešća klinička manifestacija CVT je glavobolja, koja se prezentuje kao simptom kod gotovo 90% pacijenata i najčešći je inicijalni simptom bolesti. Najčešće se razvija postepeno i intenzivira tokom nekoliko dana, ali je moguća i pojava *thunderclap* glavobolje. [6] Fokalni neurološki deficit, epileptički napadi i poremećaj stanja svesti su takođe deo kliničkog spektra ove cerebrovaskularne bolesti. [7]

Kod našeg pacijenta CVT se manifestovala akutnim razvojem kognitivno-bihejvioralnog poremećaja koji odgovara sindromu frontalnog režnja. Ovaj sindrom je prvi put prepoznat nakon slučaja Fineasa Gejdža, koji je bio izuzetno organizovan i sistematičan mladi radnik. Međutim, 1848. godine je doživeo tešku povredu, kada mu je gvoz-



dena šipka probila lobanju, nakon čega je primećeno da se njegov karakter u potpunosti izmenio, kao i njegovo ponašanje, koje je postalo neprepoznatljivo. Od tada se u neuropsihologiji proučava takozvani sindrom frontalnog režnja, odnosno premotornog korteksa. [8] U tom kontekstu, tradicionalan je model tri frontalna sindroma. Dorzolateralni ili disegzekutivni sindrom obično prati gubitak kognitivnih funkcija (procene, planiranja, organizacije, kognitivne fleksibilnosti, gubitka pažnje, uvida, indiferentnost i gubitak inicijative). Ovaj sindrom se takođe naziva „hladna egzekutivnost". Orbitofrontalni ili dezinhibitorni (pseudopsihotični) sindrom je povezan sa limbičkim sistemom te ne čudi da su njegove manifestacije afektivno ponašanje, u smislu dezinhibicije, emocionalne labilnosti, impulsivnosti, zbog čega se naziva „vruća egzekutivnost". Treći sindrom je sindrom medijalnog prefrontalnog korteksa, koji se naziva i apatični, akinetički, a manifestuje se gubitkom volje, motivacije, smanjenjem motornih pokreta i govorne produkcije. [9] Nešto jednostavniji je Mesulamov model, u kom sindrom frontalnog režnja može da se sagleda u kontekstu dve kategorije – frontalne abulije usled dominantnog oštećenja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i, sa druge strane, frontalne dezinhibicije zbog oštećenja medijalnog prefrontalnog i orbitofrontalnog korteksa. [10] Najčešće kod jednog pacijenta imamo kombinaciju sindroma. Kod našeg pacijenta je postojao deficit praktično u svim aspektima funkcija posredovanih frontalnim režnjevima, tačnije u egzekutivnim funkcijama. Neuropsihološkim testiranjem je verifikovan deficit na planu sposobnosti kognitivnog funkcionisanja – radne memorije, apstraktnog i fleksibilnog mišljenja, planiranja, organizacije, ali i kontrole emocija i impulsa. Deficiti u ovim domenima odgovaraju disfunkciji i orbitalnog i medijalnog i dorzolateralnog frontalnog korteksa.

Za definitivnu dijagnostičku potvrdu CVT savetuje se sprovođenje MR endokranijuma sa venografijom. [2] Ova dijagnostička metoda nam omogućava detekciju direktnih i indirektnih znakova tromboze. Direktni znaci koje možemo da uočimo su odsustvo signala protoka na venografiji ili signal tromba na hemosiderinskim sekvencama – *Susceptibility Weighted Imaging ili T2*-weighted imaging* (SWI/T2*). Podjednako su značajni i indirektni, parenhimski znaci CVT, prisutni kod 70% pacijenata. Venski infarkti su najčešće hemoragijski i mogu da se detektuju kod 30–40% obolelih, dok se nehemoragijski viđaju znatno ređe, u 15–20% slučajeva. Takođe, neretko mogu da se uoče znakovi petehijalnih hemoragija ili većih parenhimskih hematoma, ali takođe može da se razvije i fokalni edem sa zbrisanim sulkusima ili difuzni edem sa značajnim kompresivnim efektom. [11]

Tromboza gornjeg sagitalnog sinusa (GSS) je najčešća CVT, sa tipičnom radiološkom prezentacijom bilateralnih, parasagitalnih kortiko-subkortikalnih parenhimskih hematoma. Znak indijskog oraha, detektovan na nativnom skeneru našeg pacijenta, predstavlja indirektni znak tromboze GSS, koji nosi nisku senzitivnost (Sn 0,26), ali veoma visoku specifičnost (Sp 0,98), zbog čega je praktično patognomoničan za postavljanje ove dijagnoze. [12]

U toku dijagnostičke obrade pacijenta sa cerebralnom venskom trombozom od suštinskog je značaja da se ustanovi etiologija bolesti, jer to određuje terapijsku strategiju, tj. definiše dužinu primene antikoagulantne terapije. Prema aktuelnim preporukama vodiča (*European Stroke Organization* – ESO), potrebno je obaviti skrining na urođene i stečene trombofilije u selektovanoj grupi pacijenata – kod mlađih obolelih, kod onih pacijenata sa prethodnim trombozama, onih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom ili bez faktora rizika za razvoj CVT, ali se ne savetuje rutinsko testiranje svih pacijenata. [13] Takođe, ne savetuje se rutinsko testiranje na okultne malignitete, imajući u vidu rezultate opservacionih studija koje su pokazale da je samo 3,9% pacijenata sa bilo kojim venskim tromboembolizmom imalo okultni malignitet. [13] Kod našeg pacijenta je sprovedeno ekstenzivno etiološko ispitivanje, kojim nije dokazano postojanje stečene niti hereditarne trombofilije, pa je etiološka dijagnoza bila idiopatska CVT.

Terapijska strategija CVT podrazumeva primenu terapijskih doza antikoagulantne terapije. U akutnoj fazi se najčešće primenjuje niskomolekularni heparin, a potom vitamin K antagonisti ili direktni oralni antikoagulansi, koji i dalje nisu uvršteni u zvanični vodič, ali njihovu efikasnost i bezbednost potvrđuju randomizovane kontrolisane studije. [13,14] Značajno je naglasiti da venske hemoragijske lezije ne predstavljaju kontraindikaciju za primenu antikoagulantne terapije. [13] Terapija je obavezna najmanje tokom tri do šest meseci, a etiologija ove bolesti determiniše potrebu za eventualnom primenom doživotne antikoagulantne terapije. [13] Lečenje povišenog intrakranijalnog pritiska i primena antiedematozne terapije takođe predstavljaju deo terapijske strategije CVT. Za primenu acetazolamida u vodičima ne postoje jasni stavovi eksperata, ali relevantni podaci iz studija potvrđuju da ova terapija može da se primeni u cilju smanjenja produkcije likvora kod pacijenata sa izolovanom intrakranijalnom hipertenzijom i edemom papile optičkog nerva. Kod pacijenata sa teškom formom CVT i razvojem malignog edema, pretećom transtentorijalnom hernijacijom, jak nivo preporuka postoji za sprovođenje procedure dekompresivne hemikranijektomije. [13] Rutinska preventivna primena antiepileptičke terapije se ne preporučuje, ali je ista opravdana kod pacijenata sa supratentorijalnim parenhimskim lezijama i prezentujućim epileptičkim napadom, u cilju prevencije ranih rekurentnih napada. [13]

Naš pacijent je, i pored ekstenzivnih hemoragijskih lezija, a shodno preporukama iz aktuelnih vodiča, lečen terapijskim dozama antikoagulantne terapije i primenom antiedematozne terapije. S obzirom na elektrofiziološki nalaz i postojanje hemoragijskih supratentorijalnih lezija sa zahvatanjem dela korteksa, započeta je i primena profilaktičke antiepileptičke terapije, bez pojave epileptičkih napada.

Prognoza CVT je uglavnom povoljna ukoliko se bolest blagovremeno prepozna i adekvatno leči, posebno u akutnoj fazi. Procenjuje se da oko 80% obolelih ima odličan funkcionalni oporavak, međutim, kod oko 13% bolesnika bolest se završi ili letalnim ishodom ili teškom funkcionalnom onesposobljenošću. [15]. Kod našeg pacijenta dijagnoza je postavljena pravovremeno u akutnoj fazi, uz ranu primenu svih potrebnih terapijskih modaliteta, što je rezultovalo povoljnim ishodom.

Zaključak

Cerebralna venska tromboza je bolest koja se smatra jednim od najvećih imitatora u neurologiji. Izuzetna varijabilnost kliničke i radiološke slike značajno doprinose dijagnostičkom kašnjenju i posledično nepovoljnom ishodu bolesti. U tom smislu je od izuzetnog značaja poznavanje njene radiološke i kliničke prezentacije. Sindrom frontalnog režnja je retka mani-



festacija ove bolesti, a njegov razvoj treba da je očekivan kod tromboze proksimalnog segmenta gornjeg sagitalnog sinusa sa bilateralnim parenhimskim lezijama. Prepoznavanje znaka indijskog oraha, kao specifičnog ekvivalenta jukstakortikalnih hemoragija usled tromboza kortikalnih vena, omogućava blagovremeno otkrivanje cerebralne venske tromboze.

Literatura

1. *Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. Stroke 2012; 43: 3375–3377.*
2. *Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005; 352(17): 1791-1798.*
3. *Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. Neuroradiology 2002;44: 481-488.*
4. *Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35: 664-670.*
5. *Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium: review of 67 cases. Stroke 1993;24: 1880-1884.*
6. *de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. Lancet 1996; 348:1623-1625.*
7. *Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. BMC Neurol 2011; 11: 69.*
8. *Schleim S. Neuroscience Education Begins With Good Science: Communication About Phineas Gage (1823-1860), One of Neurology's Most-Famous Patients, in Scientific Articles. Front Hum Neurosci. 2022 28;16: 734174.*
9. *Salehinejad MA, Ghanavati E, Rashid MHA, et al. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. Brain Neurosci Adv. 2021; 5:23982128211007769.*
10. *Scott JG, Schoenberg MR. Frontal lobe/executive functioning. In M. R. Schoenberg & J. G. Scott (Eds.), The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach. 2011; 219–248.*
11. *Rottger C, Trittmacher S, Gerriets T, Bales F, Kaps M, Stotz F, et al. ReversibleMR imaging abnormalities following cerebral venous thrombosis.. Am J Neuroradiol, 2005;26:607-13*
12. *Moudrous W, Tijssen C. Juxtacortical haemorrhage in cerebral venous sinus thrombosis: 'The Cashew Nut Sign'. BMJ Case Rep. 2015 Aug 21;2015:bcr2015211978. doi: 10.1136/bcr-2015-211978. PMID: 26297771; PMCID: PMC4551021.*
13. *Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017 Oct;24(10): 1203-1213.*
14. *Nepal G, Kharel S, Bhagat R, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2022 Jan;145(1): 10-23.*
15. *Behrouzi R, Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis [published correction appears in Clin Med (Lond). 2018 Mar;18(2): 192.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa skupa ***Challenges in Stroke IX***

Challenges in Stroke IX

Poštovane kolege!

Dana 17.04.2026. godine u Sava centru u Beogradu po deveti put je održan tradicionalni međunarodni seminar *Challenges in Stroke* („Izazovi u moždanom udaru"). Skup su organizovali Klinika za neurologiju UKCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Nacionalno udruženje za moždani udar Srbije (NUMUS) i Društvo neurologa Srbije (DNS).

Na skupu su predstavljene novine i dileme iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti, s posebnim osvrtom na najvulnerabilnije pacijentkinje – trudnice i porodilje. Atraktivnost i klinički značaj ovih tema potvrđuje i značajan broj registrovanih učesnika.

Prisutnima su se najpre obratile prof. dr Nadežda Šternić i prof. dr Ljiljana Beslać-Bumbaširević, osnivači ovog tradicionalnog skupa, a potom je publici govorila i ovogodišnji organizatorka edukacije, prof. dr Dejana Jovanović, koja je i otvorila seminar.

Jedan od najdramatičnijih scenarija u medicini je zbrinjavanje vitalno ugrožene trudnice ili porodilje, a od moždanog udara nisu pošteđene ni žene u ovom najvulnerabilnijem periodu. Stoga je prva sesija bila posvećena upoznavanju polaznika sa savremenim pristupom u dijagnostici i hiperakutnom zbrinjavanju i lečenju pacijentkinja sa moždanim udarom u gestacijskom periodu. Obrađene su teme u vezi sa faktorima rizika za razvoj moždanog udara u ovoj populaciji, nova saznanja o akutnom ishemijskom i hemoragijskom moždanom udaru, kao i o cerebralnoj venskoj trombozi kod ovih pacijentkinja, uz strategije za što ranije i optimalnije lečenje, uključujući primenu intravenske trombolitičke terapije i mehaničke trombektomije. Takođe je sagledan i važan aspekt neuroimidžinga, koji je neophodno sprovesti u ovim situacijama. O ovim temama detaljno su govorili inostrani i domaći eksperti iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti: prof. dr Aleksandra Pavlović, prof. dr Kristin Kremer (*Christine Kremer*) iz Švedske, asist. dr Tamara Švabić, prof. dr Teodor Karapanajotidis (*Theodore Karapanayiotides*) iz Grčke, prof. dr Mirjam Heldner iz Švajcarske, prof. dr Dejana Jovanović i dr Uroš Mirčić.







Druga sesija ovogodišnjeg seminara obuhvatila je dileme i izazove u vezi sa akutnom terapijom ishemijskog moždanog udara i njegovu sekundarnu prevenciju. Kroz tri debate *pro et contra*, renomirani neurolozi iz Srbije i regiona predstavili su dileme u terapijskim strategijama u vezi sa primenom tenekteplaze u akutnom ishemijskom moždanom udaru, selekcijom i indikacijama za mehaničku trombektomiju kod pacijenata sa okluzijom distalnih intrakranijalnih krvnih sudova, kao i sa izborom sekundarne prevencije moždanog udara kod pacijenata sa cerebralnim mikrokrvarenjem i atrijalnom fibrilacijom, uz poseban osvrt na kompleksnost lečenja ove grupe pacijenata. U ovoj sesiji su učest-



vovali prof. dr Željko Živanović, klin. asist. dr Višnja Pađen, dr Čarna Jovanović, klin. asist. dr Predrag Stanarčević, dr Nikola Boban, dr Jovana Ivanović, klin. asist. dr Mirjana Ždraljević, dr Sandra Vujović iz Crne Gore i dr Vanja Jovićević.

Poslednja sesija bila je posvećena rešavanju kompleksnih kliničkih situacija kroz prikaze pacijenata i interaktivnu diskusiju, s ciljem sagledavanja izazovnih terapijskih odluka i razmene iskustava iz svakodnevne prakse. Specijalizanti i mlađi lekari – dr Predrag Aleksić, dr Una Lazić, dr Katarina Đurđević, dr Nenad Jovanović, dr Dajana Orlović i dr Mladen Janković, imali su priliku da prikažu komplikovane slučajeve trudnica i porodilja s moždanim udarom i sve izazove i dileme koje su neizbežne u ovoj specifičnoj grupi pacijentkinja, a učesnici su imali priliku da glasaju za neku od opcija u rešavanju ovih kliničkih slučajeva.

Zasluge za uspešno organizovan skup pripadaju Organizacionom odboru na čelu sa asist. dr Predragom Stanarčevićem, sponzorima skupa i tehničkim organizatorima ASTRA travel i odeljenju za KME Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Na kraju možemo da zaključimo da je nakon jednodnevnog intenzivnog rada uspešno završen još jedan tradicionalni skup *Challenges in Stroke*, koji je ove godine održan po deveti put.

Jovana Ivanović
Klinika za neurologiju UKCS

DIJAGNOSTIČKE METODE

Metode nuklearne medicine u dijagnostici neuroloških bolesti

Autori: *Milica Kotur[1], Miona Mihajlović[1], Leposava Brajković[1], Milica Stojiljković[1], Isidora Grozdić Milojević[1,2]*
1 Centar za nuklearnu medicinu i PET UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak
Rad prikazuje značaj i primenu metoda nuklearne medicine u dijagnostici neuroloških bolesti, sa posebnim osvrtom na SPECT/CT i PET/CT tehnike. Opisani su osnovni principi rada ovih metoda, kao i uloga radiofarmaka u proceni moždane perfuzije, metabolizma glukoze i funkcionalnog statusa nervnog sistema. Poseban značaj istaknut je u dijagnostici farmakorezistentne epilepsije, gde nuklearno-medicinske metode omogućavaju preciznu lokalizaciju epileptogenog žarišta, naročito u prehirurškoj evaluaciji pacijenata.Takođe se obrađuje diferencijalna dijagnostika demencija, uključujući Alchajmerovu bolest, frontotemporalnu demenciju i demenciju sa Levijevim telima, kao i karakteristični obrasci hipometabolizma i hipoperfuzije koji omogućavaju njihovo razlikovanje. Posebna pažnja posvećena je dijagnostici Parkinsonove bolesti i proceni dopaminergičkog sistema primenom DaTSCAN, ^{123}I-MIBG i PET metoda.

U radu su prikazani i paraneoplastični neurološki sindromi, kao i značaj ^{18}F-FDG PET/CT u otkrivanju okultnih maligniteta. Metode nuklearne medicine predstavljaju važan deo savremene neurološke dijagnostike, jer omogućavaju ranu detekciju funkcionalnih poremećaja i doprinose preciznijoj dijagnozi brojnih neuroloških oboljenja.

Ključne reči: PET/CT, SPECT/CT, epilepsija, demencija, Parkinsonova bolest, paraneoplastični sindrom.

Uvod
Metode nuklearne medicine predstavljaju važno dijagnostičko sredstvo u savremenoj kliničkoj neurološkoj praksi. Za metode nuklearne medicine je karakteristična primena radiofarmaka. [1] Oni se sastoje od dve osnovne komponente: radionuklida, koji emituje zračenje, i neradioaktivnog nosača („hladnog" dela), supstance koja određuje njegovu biodistribuciju i metaboličke puteve u organizmu. Radiofarmaci se najčešće primenjuju intravenski, a glavni cilj njihove primene jeste procena funkcije organa i/ili detekcije patoloških procesa (evaluacija: moždane perfuzije, metabolizma glukoze, aktivnosti neurotransmitera/neuroreceptora, transporta aminokiselina, sinteze proteina i prisustva patoloških proteinskih agregata itd.). [2]

U nuklearnoj medicini primenjuju se različite tehnike snimanja koje omogućavaju procenu funkcionalnog stanja tkiva i organa. [3] U prošlosti je korišćena planarna scintigrafija (dvodimenzionalna tehnika), ali je gotovo zamenjena tomografskim tehnikama koje omogućavaju trodimenzionalni prikaz distribucije radiofarmaka. [4,5] U ovu grupu tehnika spadaju: a) jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (*Single Photon Emission Computed Tomography* – SPECT), metoda koja koristi gama zračenje za dobijanje trodimenzionalnih slika distribucije radiofarmaka; b) SPECT sa kompjuterizovanom tomografijom (*Computed Tomogtaphy* – CT), hibridna tehnika koja kombinuje funkcionalne informacije dobijene SPECT-om sa anatomskim prikazom na CT-u, čime se povećavaju dijagnostička tačnost i preciznost lokalizacije lezija; c) pozitronska emisiona tomografija sa CT-om (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography* – PET/CT), hibridna metoda koja omogućava kvantitativnu analizu metaboličkih procesa i visoku senzitivnost u detekciji patoloških promena, uz korišćenje pozitronskih emitera; d) pozitronska emisiona tomografija sa magnetnom rezonancom (PET/MR). [6–8]

Najčešće indikacije u neurologiji uključuju detekciju akutnog moždanog infarkta, demencija, epilepsija, tumora mozga, sumnju na moždanu smrt, tranzitorne ishemijske atake, kao i razlikovanje recidiva tumora od postradijacione nekroze. [9]

Procena moždane perfuzije
Za procenu moždane perfuzije SPECT metodom, potrebno je da radiofarmak prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, visoki stepen preuzimanja u moždano tkivo, kao i dovoljno dugo zadržavanje u moždanom tkivu. U te svrhe se najčešće koriste radiofarmaci obeleženi ^{99m}Tc etil-cistein-dimer (ECD) i ^{99m}Tc heksametilpropilenamin-oksim (HMPAO). [10] Oba jedinjenja su liposolubilna i omogućavaju prolazak kroz ćelijske membrane, nakon čega dolazi do njihove intracelularne transformacije u hidrofilne oblike, koji se zadržavaju unutar ćelija. [11] Mehanizam zadržavanja između ova dva radiofarmaka se razlikuje: kod ^{99m}Tc-ECD dolazi do deesterifikacije, dok se kod ^{99m}Tc-HMPAO zadržavanje unutar neurona zasniva na interakciji sa intracelularnim glutationom. Ove razlike mogu da utiču na njihovo ponašanje u pojedinim patološkim stanjima. Na primer, u subakutnoj fazi moždanog udara, 99mTc-ECD može bolje da odražava metaboličku aktivnost tkiva, dok ^{99m}Tc-HMPAO pokazuje bolju korelaciju sa perfuzijom. [12]

U urednom nalazu uočava se relativno homogena raspodela radiofarmaka u kortikalnim regijama, bazalnim ganglijama i talamusu, dok je aktivnost u beloj masi fiziološki niža. U patološkim uslovima dolazi do regionalnog smanjenja cerebralnog protoka krvi, što se na snimcima prikazuje kao zona smanjenog ili potpuno odsutnog nakupljanja radiofarmaka. [13]

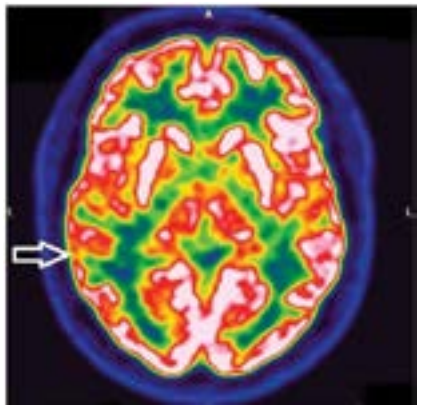
U prošlosti su se ove metode intenzivnije koristile, dok danas u te svrhe koristimo MR i CT. Indikacija određivanja moždane perfuzije u cilju detekcije moždane smrti takođe se radi u malom broju centara.

Kada je reč o PET/CT dijagnostici, za procenu moždane perfuzije mogu da se koriste i pozitronski emiteri, poput ^{13}N-NH_3 i $H_2{}^{15}O$. Međutim, zbog kratkog vremena poluraspada i potrebe za ciklotronom u neposrednoj blizini, njihova je primena ograničena, pa su dostupni u manjem broju specijalizovanih centara i ređe se koriste u rutinskoj kliničkoj praksi. [1]

Evaluacija farmakorezistentne epilepsije
Ovo je jedna od aktuelnih indikacija za nuklearno-medicinsko snimanje. U okviru ove indikacije, najvažnije je da se izdiferencira lateralizacija i lokalizacija epileptičnog žarišta u prehirurškoj obradi pacijenata sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom. [13] Nuklearno-medicinske tehnike (sa korišćenjem ^{99m}Tc-HMPAO/99mTc-ECD) omogućavaju prikaz moždane aktivnosti tokom napada (iktalno stanje) i u periodima između napada (interiktalno stanje), čime se poboljšava precizna lokalizacija epileptogenog žarišta. [1]

Za ovu vrstu snimanja neophodan je kontinuirani EEG monitoring. Kada se na EEG-u registruju početni znaci epileptičnog napada, radiofarmak se ubrizgava u veoma kratkom vremenskom intervalu (obično oko 20 sekundi od početka napada). Iktalno se prikazuje epileptogeno žarište kao područje povećane perfuzije. [13] Interiktalno snimanje se izvodi u periodima bez epileptične aktivnosti, kada epileptogeno žarište predstavlja zonu smanjene perfuzije (Slika 1). [13] Kombinovanjem iktalnih i interiktalnih snimaka, kao i primenom suptrakcione analize, moguće je da se preciznije izdvoji područje koje odgovara epileptogenoj zoni. [1,13]

Slika 1 – ^{18}F-FDG PET/CT kod pacijenta sa epilepsijom



Strelica pokazuje zonu sniženog metabolizma glukoze u lateralnom delu temporalnog režnja desno na interiktalnom ^{18}F-FDG PET/CT-u kod pacijenta sa epilepsijom.

PET/CT dijagnostika sa fluorodeoksiglukozom (18F-FDG) u ovoj indikaciji svakako ima manju radijacionu dozu, kao i bolju prostornu i vremensku rezoluciju, tako da sve više zamenjuje SPECT/CT snimanje. PET/CT dijagnostika je posebno korisna kod pacijenata kod kojih magnetna rezonanca ne pokazuje jasne strukturne promene. [14–16]

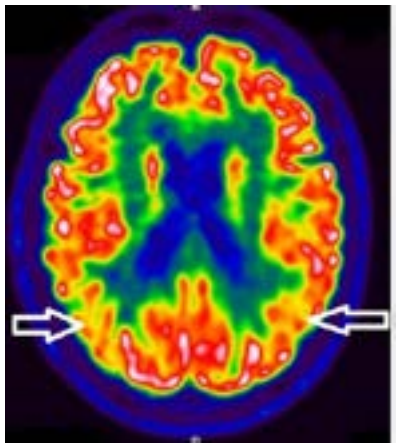
Diferencijalna dijagnostika demencija
Demencije predstavljaju klinički sindrom koji karakteriše postepeno i progresivno opadanje kognitivnih funkcija. U najvećem broju slučajeva uzrokovana je neurodegenerativnim procesima koji dovode do disfunkcije i gubitka neurona. [17]
Različiti oblici demencije pokazuju specifične obrasce na nuklearno-medicinskim ispitivanjima, što ima značajnu ulogu u njihovom međusobnom razlikovanju. [18–21]
Kod Alchajmerove bolesti, tipično se registruje snižen metabolizam glukoze na ^{18}F-FDG PET/CT ispitivanju, odnosno snižena perfuzija na SPECT-u, u posteriornom cingulumu i prekuneusu, što predstavlja najraniji i najosetljiviji znak; zatim, u parijetalnim (dominantno lateralnim delovima) i temporalnim kortikalnim regionima, obostrano (Slike 2a, 2b). Primarni senzomotorni korteks, primarni vizuelni korteks, bazalne ganglije, talamus, mali mozak i moždano stablo najčešće su očuvani. [14] U kasnijim stadijumima bolesti može da bude zahvaćen i frontalni korteks. [22]

Vaskularna demencija, kao drugi najčešći oblik, karakteriše se smanjenom perfuzijom i metabolizmom u kortikalnim, subkortikalnim i cerebelarnim regijama, pri čemu raspored promena odgovara lokalizaciji ishemijskih lezija uočenih na konvencionalnim metodama (CT ili MR). [1]

Za razliku od Alchajmerove bolesti, kod frontotemporalne demencije uočavaju se smanjena perfuzija i hipometabolizam u prednjim delovima mozga: frontalnim (uključujući dorzolateralni, medijalni i orbitofrontalni korteks) i temporalnim regionima, naročito anterotemporalnim i mediotemporalnim, kao i u prednjem cingulumu (Slike 3a, 3b). [13,14] Promene su često asimetrične, odnosno izraženije na jednoj hemisferi, dok je zahvatanje posteriornog cinguluma retko. [23]

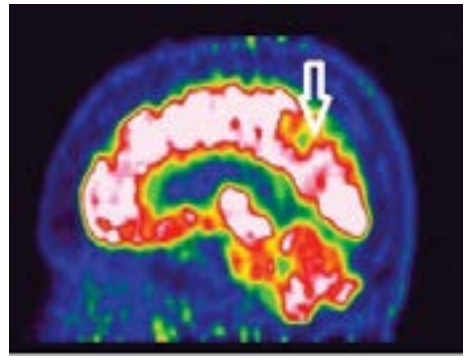
Demencija sa Levijevim telima odlikuje se obostranim smanjenjem perfuzije i metabolizma u temporalnim i parijetalnim regijama, kao i u prekuneusu, uz relativno manje izražene promene u posteriornom cingulumu u poređenju sa Alchajmerovom bolešću. [14] Karakterističan nalaz je zahvaćenost okcipitalnog korteksa. [24]

Slika 2a – Tipičan nalaz ^{18}F-FDG PET/CT kod pacijenta sa Alchajmerovom bolešću



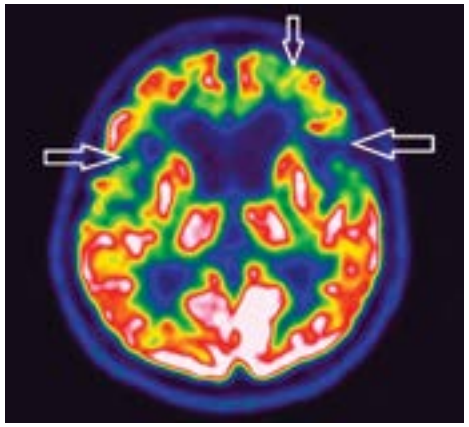
Strelice pokazuju zone sniženog metabolizma glukoze u parijetalnim režnjevima obostrano na ^{18}F-FDG PET/CT-u kod pacijenta sa Alchajmerovom bolešću.

Slika 2b – ^{18}F-FDG PET/CT kod pacijenta sa Alchajmerovom bolešću



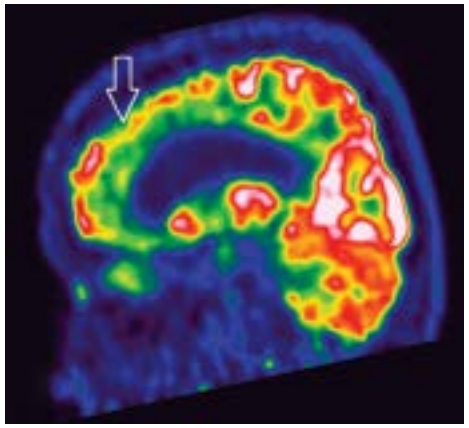
Strelica pokazuje zonu sniženog metabolizma glukoze u prekuneusuna ^{18}F-FDG PET/CT-u kod pacijenta u ranoj fazi Alchajmerove bolesti.

Slika 3a – ^{18}F-FDG PET/CT kod pacijenta sa frontotemporalnom demencijom



Strelice pokazuju snižen metabolizam glukoze frontalno obostrano, izrazitije desno, na ^{18}F-FDG PET/CT-u kod pacijenta sa frontotemporalnom demencijom.

Slika 3b – Izgled ^{18}F-FDG PET/CT kod pacijenta sa frontotemporalnom demencijom



Strelica pokazuje snižen metabolizam glukoze u prednjem cingulumu na18F-FDG PET/CT-u kod pacijenta sa fronto-temporalnom demencijom

Značajnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi između Alchajmerove bolesti i demencije sa Levijevim telima ima SPECT sa ^{123}I-ioflupanom (DaTSCAN), kojim se procenjuje funkcionalni integritet dopaminergičkog sistema. Kod Alchajmerove bolesti dopaminergički sistem je očuvan, pa je nalaz na DaTSCAN-u uredan, dok se kod demencije sa Levijevim telima registruje smanjeno nakupljanje radiofarmaka u strijatumu. [1,13]

Demencija se može javiti i u okviru Parkinsonove bolesti, kada je obrazac hipoperfuzije i hipometabolizma sličan Alchajmerovoj bolesti, ali je istovremeno prisutan i poremećaj dopaminergičke transmisije. [14]

Iako u našoj zemlji još uvek nisu dostupni, važno je pomenuti savremene radiofarmake koji omogućavaju *in vivo* detekciju amiloidnih plakova (^{18}F-flutemetamol, ^{18}F-florbetaben, 18F-florbetapir), kao i tau proteine (^{18}F-AV-1451, ^{18}F-T-807, ^{18}F-PI-2620). Ovi radiofarmaci se vezuju za patološke proteinske depozite u moždanom tkivu, koji predstavljaju ključna obeležja Alchajmerove bolesti i time omogućavaju precizniju dijagnostiku, praćenje progresije bolesti i potencijalno ranije otkrivanje neurodegenerativnih promena. [13]

Dijagnostika Parkinsonove bolesti

SPECT i PET metode omogućavaju vizualizaciju poremećaja dopaminergičkog sistema i imaju važnu ulogu u dijagnostici Parkinsonove bolesti. [1] Bolest nastaje kao posledica progresivne degeneracije neurona dopaminergičkog puta koji polaze iz supstancije nigre ka strijatumu. Radiofarmaci koji se najčešće koriste su ^{123}I-ioflupanom (DaTSCAN), ^{123}I-MJBG i ^{18}F-DOPA za PET/CT imidžing. [13]

Glavna indikacija za primenu ovih metoda jeste diferencijacija Parkinsonove bolesti od drugih oblika parkinsonizama. DaTSCAN omogućava prikaz nigrostrijatalne disfunkcije karakteristične za Parkinsonovu bolest, koja se manifestuje smanjenim nakupljanjem radiofarmaka u neostrijatumu, uz rano i izraženije zahvatanje putamena, često sa asimetričnom distribucijom promena. [1,13] Ova metoda ima značajnu dijagnostičku vrednost u razlikovanju rane Parkinsonove bolesti od sekundarnih oblika parkinsonizma. [14]

^{123}I-ioflupan pokazuje visok afinitet za presinaptičke dopaminske transportere u strijatumu, te predstavlja marker funkcije dopaminskog transportnog sistema, odnosno procesa ponovnog preuzimanja dopamina iz sinaptičke pukotine. Njegova primena je prvenstveno indikovana za procenu integriteta dopaminergičkog sistema, odnosno detekciju gubitka funkcionalnih dopaminergičkih nervnih završetaka u strijatumu kod pacijenata sa klinički nejasnim parkinsonskim sindromom. Na taj način omogućava diferencijalnu dijagnozu Parkinsonove bolesti u odnosu na esencijalni tremor, kao i razlikovanje demencije sa Levijevim telima od Alchajmerove bolesti. [13]

U diferencijalnoj dijagnozi Parkinsonove bolesti i drugih neurodegenerativnih parkinsonizama koristi se meta-jodo-benzil-gvanidin obeležen jodom-123 (^{123}I-MIBG). On je marker postganglijskih presinaptičkih simpatičkih nervnih završetaka, analog je gvanidina i ima sličan mehanizam preuzimanja kao noradrenalin u simpatičke nervne završetke. MIBG ulazi u neuron preko *uptake-1* sistema, odnosno norepinefrin transportera. Kada uđe u presinaptički završetak, MIBG se transportuje u neurosekretorne vezikule pomoću VMAT transportera (vezikularnog monoaminskog transportera). Tu ostaje „zarobljen", ali se ne metaboliše značajno.

Nakon intravenske primene radiofarmaka, planarna scintigrafija grudnog koša izvodi se 15 minuta, kao i 3 sata i 50 minuta nakon aplikacije radiofarmaka, čime se dobijaju rani i kasni scintigrami. Na oba scintigrama izračunava se odnos aktivnosti srca i medijastinuma, odnosno indeks srce/medijastinum (H/M indeks). Normalne vrednosti H/M indeksa na odloženom snimku iznose 1,9–2,8. Vrednosti niže od 1,6 ukazuju na smanjenu simpatičku inervaciju miokarda, što je karakteristično za Parkinsonovu bolest i može da bude značajno u diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na druge oblike parkinsonizma, naročito multisistemsku atrofiju i progresivnu supranuklearnu paralizu. [25] ^{18}F-DOPA se koristi kao marker za procenu presinaptičkog dopaminergičkog integriteta, jer odražava unos i metabolizam prekursora dopamina u nervnim završecima. Nakon ulaska u neuron, konvertuje se u dopamin, čime omogućava uvid u funkcionalni status dopaminergičkog sistema. Zbog visoke cene i ograničene dostupnosti, njegova primena je uglavnom rezervisana za manji broj specijalizovanih centara, pre svega u istraživačkom kontekstu i studijama koje zahtevaju ponavljana merenja, kao što je praćenje efekata terapije. [26]

Tabela 1 – Obrasci cerebralnog metabolizma glukoze kod Parkinsonove bolesti i atipičnih sindroma parkinsonizama

Region mozga	PB	PSP	MSA	KBS
Strijatum	↑	↓	↓	↓
Talamus	↑	↓		
Srednji mozak		↓		
Frontalni režanj		↓		↓
Medijalni frontalni korteks		↓		
Senzomotorni korteks	↑			↓
Parijetalni korteks				↓
Cerebelum	↑		↓	

PB – Parkinsonova bolest; PSP – progresivna supranuklearna paraliza; MSA – multipla sistemska atrofija; KBS – kortikobazalni sindrom.

↓ – snižen metabolizam glukoze u određenom regionu mozga; ↑ – povišen metabolizam glukoze u određenom regionu mozga



^{18}F-FDG PET/CT može da se koristi za diferencijalnu dijagnozu između Parkinsonove bolesti i atipičnih sindroma parkinsonizma, kao što su multipla sistemska atrofija (MSA), progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i kortikobazalni sindrom (KBS). Karakteristični obrasci metabolizma glukoze prikazani su u Tabeli 1. [27]

Paraneoplastični neurološki sindromi

Ovo je heterogena grupa imunološki posredovanih poremećaja nervnog sistema. Nastaju u kontekstu maligne bolesti, ali nisu posledica direktne tumorske infiltracije, metastaza, infekcije, vaskularnih komplikacija, metaboličkih poremećaja ili toksičnih efekata terapije. U osnovi njihove patogeneze nalazi se aberantni imunski odgovor usmeren protiv tumorskih antigena koji dele sličnosti sa antigenima nervnog sistema, što rezultira oštećenjem neuronskih struktura. Njihov klinički značaj proizlazi iz činjenice da neurološki simptomi često prethode dijagnozi osnovnog malignitеta, pa su važni rani markeri okultne neoplazme. [28, 29]

Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) su retke manifestacije malignih bolesti, sa procenjenom incidencijom od približno 1 na 100.000 i prevalencom oko 4 na 100.000 osoba godišnje. [28,29] Najčešće su povezani sa određenim tipovima maligniteta, kao što su sitnoćelijski karcinom pluća (*small cell lung cancer* – SCLC), karcinom dojke, tumori ovarijuma, testikularni germinativni tumori, timomi i Hočkinov limfom. [30, 31] U Tabeli 2 prikazani su klinički spektar paraneoplastičnih neuroloških sindroma, njihove kliničke manifestacije i maligniteti povezani sa njima.

Savremeni dijagnostički pristup zasniva se na dijagnostičkim kriterijumima koji omogućavaju standardizovanu procenu verovatnoće paraneoplastičnog sindroma na osnovu: tipa neurološkog sindroma, prisustva i tipa autoantitela, detekcije malignitеta i vremenske povezanosti između neuroloških simptoma i tumora. [32]

Dijagnostička obrada uključuje: detaljan neurološki pregled, analizu cerebrospinalne tečnosti, serološko testiranje na paraneoplastična antitela, kao i radiološku i nuklearno-medicinsku dijagnostiku, najpre ^{18}F-FDG PET/CT. [32, 33]

Tabela 2 – Klinički spektar paraneoplastičnih neuroloških sindroma

Klinički entitet	Kliničke manifestacije	Malignitet
Limbički encefalitis	Poremećaj pamćenja, epileptički napadi, promene ponašanja	SCLC, testikularni tumori
Paraneoplastična cerebelarna degeneracija (PCD)	Ataksija, dizartrija, nistagmus	Karcinom dojke, ovarijuma, SCLC, Hočkinov limfom
Encefalomijelitis / senzorna neuropatija	Multifokalni neurološki deficit, senzorna ataksija	SCLC
Lambert-Itonov mijastenični sindrom	Proksimalna slabost, arefleksija, autonomni simptomi	SCLC
Opsoklonus-mioklonus sindrom	Opsoklonus, mioklonus, ataksija	SCLC, karcinom dojke

SCLC – sitnoćelijski karcinom pluća.

^{18}F-FDG PET/CT snimanje celog tela (od baze lobanje do proksimalnih okrajaka femura) je centralna metoda za detekciju primarnih tumora. ^{18}F-FDG predstavlja analog glukoze koji se u ćelije transportuje olakšanom difuzijom, uz pomoć glukoznih transportera (GLUT) na membranama ćelija. Enzim heksokinaza fosforiliše ^{18}F-FDG u ^{18}F-FDG-6-fosfat. On nije supstrat za enzim glukoza-6-fosfatazu te njegova defosforilacija i izlazak iz ćelije nisu mogući. Zbog toga se ^{18}F-FDG-6-fosfat zadržava unutar ćelije i vremenom se nakuplja u sve većoj meri. Što je ćelija metabolički aktivnija, odnosno, što u svom metabolizmu više koristi glukozu, to će i akumulacija ^{18}F-FDG u toj ćeliji biti izraženija. Većina malignih tumora ima povišen metabolizam glukoze usled intenzivne proliferacije ćelija, replikacije DNK i pojačane potrebe za energijom i biosintetskim procesima. Tumorske ćelije zbog toga koriste znatno više glukoze u odnosu na normalna tkiva, što predstavlja osnov za ^{18}F-FDG PET/CT ispitivanje. [33, 34]

^{18}F-FDG PET/CT mozga je dopunska metoda za funkcionalnu procenu CNS-a. Ona omogućava detekciju rane moždane disfunkcije kroz promene u regionalnom metabolizmu glukoze, koje mogu prethoditi strukturnim promenama vidljivim na magnetnoj rezonanci. [33, 35] U početnim fazama može se uočiti hipermetabolizam, dok u kasnijim stadijumima dominira hipometabolizam, kao odraz ireverzibilnog gubitka Purkinjeovih ćelija u cerebelumu, karakteristično za cerebelarnu degeneraciju. [35, 36]

Paraneoplastična cerebelarna degeneracija i ataksija

U okviru paraneoplastičnih neuroloških sindroma, subakutno nastala i brzo progresivna ataksija predstavlja jednu od najtipičnijih i klinički najznačajnijih prezentacija, najčešće u sklopu paraneoplastične cerebelarne degeneracije (PCD). [35–37] Kod odraslog pacijenta, rapidno progresivni cerebelarni sindrom (*rapidly progressive cerebellar syndrome*) smatra se jednim od visokorizičnih kliničkih fenotipova, najčešće kod postmenopauzalnih žena. [31] U Tabeli 3 prikazani su spektar onkoneuralnih antitela kod paraneoplastične cerebelarne degeneracije i njihova tumorska asocijacija. [35, 38]

Tumori koji stoje iza paraneoplastičnih neuroloških sindroma često mogu da budu mali, okultni i ograničeni na jednu anatomsku regiju, tako da je glavna uloga ^{18}F-FDG PET/CT-a da otkrije okultni tumor koji nije viđen na inicijalnom konvencionalnom skriningu. [34, 39] 18F-FDG PET/CT daje funkcionalnu procenu i registruje povećan metabolizam glukoze pre nego što promene postanu anatomski jasno definisane. [40, 41]

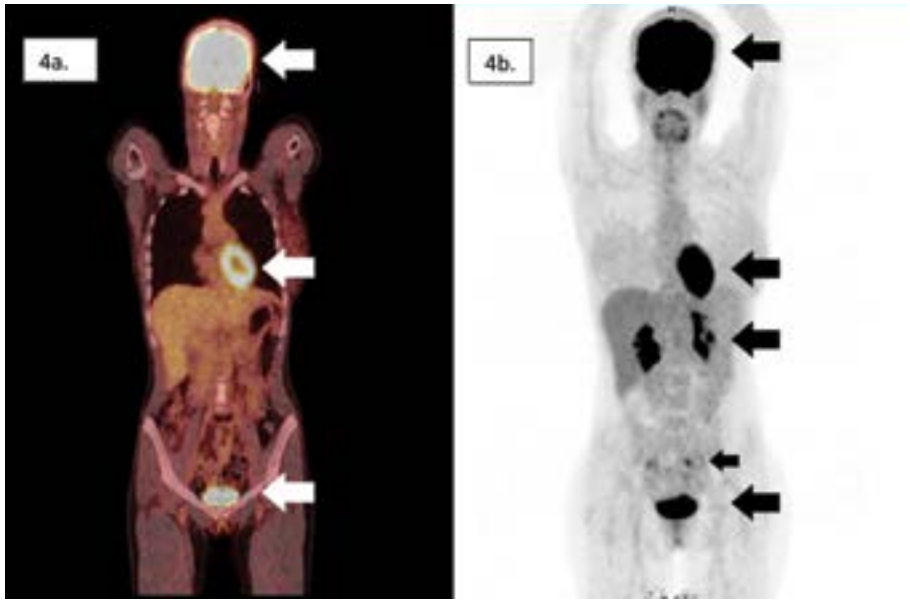
Tabela 3 – Spektar onkoneuralnih antitela kod paraneoplastične cerebelarne degeneracije i njihova tumorska asocijacija

Najčešće povezani tumori	Autoantitelo
Karcinom dojke, ginekološki tumori (ovarijum)	anti-Yo (PCA-1)
Sitnoćelijski karcinom pluća	anti-Hu (ANNA-1)
Hočkinov limfom	anti-Tr (DNER)

anti-Yo (PCA-1) – *Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1*; anti-Hu (ANNA-1) – *anti-neuronal nuclear antibody type 1*; anti-Tr (DNER) – *Delta/notch-like EGF-related receptor.*

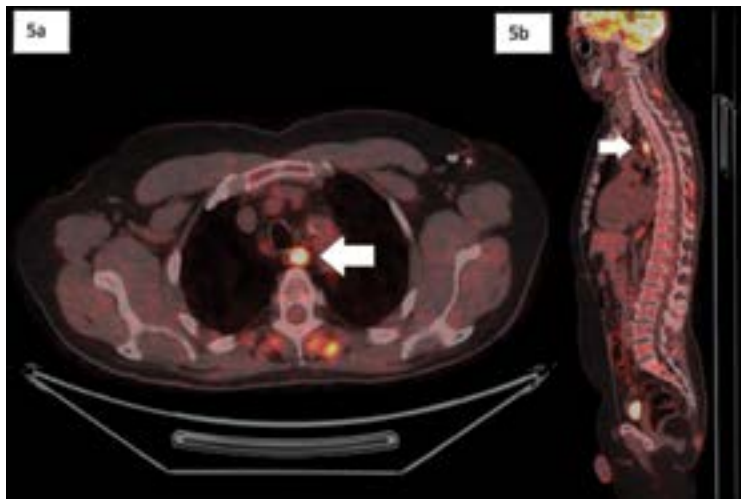
On takođe ima i jak negativni prediktivni značaj. U studijama klinički suspektnog paraneoplastičnog sindroma, uredan PET/CT značajno smanjuje verovatnoću da u tom trenutku postoji okultni malignitet koji je izmakao standardnoj obradi, ali ga u potpunosti ne isključuje, već zahteva dalje praćenje (Slike 4a, 4b). [42,43] Takođe,

Slike 4a i 4b – Fiziološka akumulacija radiofarmaka ^{18}F-FDG



Pacijentkinja starosti 42 godine, pod dijagnozom ataksije, sa sumnjom na paraneoplastični sindrom, dolazi na ^{18}F-FDG PET/CT snimanje celog tela. Nalaz antitela prema površinskim antigenima i antineuronalna antitela negativan. Slika 4a: fuziona slika ^{18}F-FDG PET/CT; Slika 4b: MIP (*maximal intensity projection image*) – strelice pokazuju fiziološku akumulaciju radiofarmaka u mozgu, srcu, pijelo-kaliksnom sistemu bubrega, ureterima i bešici. ^{18}F-FDG PET/CT nalaz bez patološke akumulacije radiofarmaka.

Slike 5a i 5b – Patološka akumulacija 18F-FDG u jednjaku i limfnim čvorovima medijastinuma



Pacijent starosti 52 godine, pod dijagnozom ataksije, sa sumnjom na paraneoplastični sindrom, dolazi na ^{18}F-FDG PET/CT snimanje celog tela. Slika 5a aksijalna, Slika 5b sagitalna projekcija ^{18}F-FDG PET/CT – strelica pokazuje povišen metabolizam glukoze u nivou modularnog zadebljanja zida proksimalnog dela torakalnog jednjaka visoko suspektan na prisustvo primarnog malignog tumora sa sekundarnim depozitima u regionalnim medijastinalnim limfnim čvorovima, što je i potvrđeno gastroskopijom (planocelularni karcinom jednjaka).

^{18}F-FDG PET/CT može da usmeri biopsiju i dalju ciljanu obradu. Kod paraneoplastične cerebelarne degeneracije objavljeni su brojni slučajevi u kojima je upravo ^{18}F-FDG PET/CT otkrio primarni tumor koji nije bio otkriven drugim metodama (Slike 5a, 5b). [39, 44]

Zaključak

Metode nuklearne medicine predstavljaju značajne funkcionalne dijagnostičke tehnike u neurologiji, jer omogućavaju ranu detekciju i karakterizaciju patoloških promena koje nisu uvek vidljive na konvencionalnim morfološkim metodama. Njihova primena obuhvata širok spektar neuroloških oboljenja, uključujući epilepsiju, Parkinsonovu bolest i različite oblike demencija, pri čemu doprinose preciznoj lokalizaciji funkcionalnih poremećaja i diferencijalnoj dijagnostici.

Literatura

1. *Petrović N. Metode nuklearne medicine u neurologiji. In: Šobić Šaranović D, Artiko V, editors. Nuklearna medicina. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2020; 43–62.*

2. *Artiko V. Fiziološke osnove primene radioizotopa u medicini. In: Šobić Šaranović D, Artiko V, editors. Nuklearna medicina. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2020; 9–14.*

3. *Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy. Division of Nuclear Medicine – Neuronuclear medicine [Internet]. Vienna: Medical University of Vienna; [cited 2026 Apr 15]. Dostupno na:*
Medical University of Vienna – Neuronuclear medicine

4. *Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.*

5. *Ell PJ, Gambhir SS, editors. Clinical Nuclear Medicine. Oxford: Oxford University Press; 2004.*

6. *Wernick MN, Aarsvold JN, editors. Single Photon Emission Computed Tomography. San Diego: Academic Press; 2004.*

7. *Hybrid SPECT/CT imaging in clinical practice. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008;35(Suppl 1):S109-S116.*

8. *Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. Positron Emission Tomography. London: Springer; 2003.*

9. *Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009;36(12):2093–102.*

10. *Reba RC, Holman BL. Brain perfusion radiotracers. In: Diksic M, Reba RC, editors. Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT. Boca Raton: CRC Press; 1990.*

11. *Inoue K, Nakagawa M, Goto R, et al. Regional differences between 99mTc-ECD and 99mTcHMPAO SPECT in perfusion changes with age and gender in healthy adults. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2003;30:1489–97.*

12. *Friedman NC, Burt RW. Cerebral perfusion imaging. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay L, Karesh SM, Halama JR, Wagner RH, editors. Nuclear medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006;1255–81.*

13. *Mihailović J. Radionuklidne metode u neurologiji. In: Mihailović J, editor. Nuklearna medicina. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2026;126–143.*

14. *Guedj E, Varrone A, Boellaard R, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2022;49(2):632–651.*

15. *Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. Semin. Nucl. Med. 2008;38:227–39.*

16. *Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, et al. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. Curr. Opin. Neurol. 2007;20:194–202.*

17. *Alzheimer's Association. What is dementia? [Internet]. Chicago (IL): Alzheimer's Association; [citirano 2026 Mar 31]. Dostupno na:https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia*

18. *Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018;45:1557–1566.*

19. *Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage. 2002;17:302–316.*

20. *Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J. Nucl. Med. 2008;49:390–398.*

21. *Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. Neurobiol. Aging. 2017;52:183–195.*

22. *Sala A, Caprioglio C, Santangelo R, et al. Brain metabolic signatures across the Alzheimer's disease spectrum. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2020;47:256–269.*

23. *Scheltens NME, van der Weijden K, Adriaanse SM, et al. Hypometabolism of the posterior cingulate cortex is not restricted to Alzheimer's disease. Neuroimage Clin. 2018;19:625–632.*

24. *Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, et al. F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with lewy bodies. J. Nucl. Med. 2017;58:632–638.*

25. *Šobić Šaranović D, Grozdić Milojević I. Metode nuklearne medicine u kardiologiji. In: Šobić Šaranović D, Artiko V, editors. Nuklearna medicina. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2020;95-115.*

26. *Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. Biochim. Biophys. Acta. 2009;1792:722–729.*

27. *Verger A, Grimaldi S, Ribeiro MJ, et al. SPECT/PET molecular imaging for parkinsonism: A Fast-Developing Field. Ann. Neurol. 2021;90(5):711–719.*

28. *Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N. Engl. J. Med. 2003;349(16):1543–54.*

29. *Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch. Neurol. 2010;67(3):330–5.*

30. *Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J.*



Neurol. 2020;267(1):26–35.
31. *Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology. 1992;42(10):1931–7.*
32. *Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014.*
33. *Rees JH, Hain SF, Johnson MR, et al. The role of [18F]FDG PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. Brain. 2001;124(Pt 11):2223–31.*
34. *Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar J, Lowe VJ. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of FDG PET/CT. AJR Am. J. Roentgenol. 2008;191(3):878–85.*
35. *Shams'ili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. Brain. 2003;126(Pt 6):1409–18.*
36. *Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology. 2000;55(5):713–5.*
37. *Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. Neurology. 1992;42(10):1938–43.*
38. *Peterson K, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology. 1992;42(10):1931–7.*
39. *McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurological disorders: systematic analysis. Arch. Neurol. 2010;67(3):322–9.*
40. *Younes-Mhenni S, Janier M, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. Brain. 2004;127(Pt 10):2331–8.*
41. *Karantanis D, Subramaniam RM, Peller PJ, et al. The value of 18F-FDG PET in paraneoplastic neurological syndromes. AJR Am. J. Roentgenol. 2008;191(6):W343–8.*
42. *Maskery M, Kwok J, Ahmad A, et al. Diagnostic utility of FDG PET/CT in suspected paraneoplastic neurological syndromes. Clin. Nucl. Med. 2017;42(9):e406–11.*
43. *Bresler Y, Teytelboym OM, Scheinberg P, et al. FDG PET/CT in evaluation of suspected paraneoplastic syndromes: diagnostic performance and clinical outcomes. Clin. Nucl. Med. 2020;45(9):e388–94.*
44. *Opalińska M, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. The role of FDG PET/CT in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes. J. Clin. Med. 2022;11(6):1537.*

DA LI STE ZNALI?

Da li ste znali da bolest anti-IgLON5 spaja autoimunost, san i neurodegeneraciju?

Autor: *Milovan Roganović[1,2]*
1 Klinika za neurologiju KC Crne Gore, Podgorica
2 Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica

Uvod

Savremena neuroimunologija značajno je proširila granice klasične neurologije. Danas znamo da epileptični napadi, psihijatrijski simptomi, poremećaji pokreta, ataksija, kognitivni pad ili poremećaji spavanja mogu da budu posljedica autoimunih procesa usmjerenih protiv neuronalnih antigena. Među tim entitetima posebno mjesto zauzima bolest anti-IgLON5, rijedak poremećaj koji je, od svog prvog opisa, privukao pažnju zbog atipične kombinacije kliničkih, imunoloških i neuropatoloških karakteristika.

Bolest anti-IgLON5 prvi put je opisana 2014. godine, kao novi sindrom koji povezuje kompleksan poremećaj spavanja, respiratorne smetnje tokom sna, prisustvo antitijela na neuronalni ćelijski adhezioni protein IgLON5 i neuropatološke nalaze koji ukazuju na tauopatiju. [1] Već i sama ta kombinacija bila je neuobičajena: s jedne strane, bolest je imala imunološki biomarker u vidu specifičnih antitijela; s druge strane, njen tok je često bio hroničan i progresivan, sa patološkim nalazima karakterističnim za neurodegenerativne bolesti. Upravo zato se bolest anti-IgLON5 danas često opisuje kao bolest na raskrsnici autoimunosti i neurodegeneracije.

Šta je IgLON5?

IgLON5 pripada porodici IgLON proteina, koji su dio šire grupe ćelijskih adhezionih molekula iz imunoglobulinske superfamilije. Tačna fiziološka uloga IgLON5 proteina kod čovjeka još nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja da učestvuje u procesima neuronalne adhezije, organizacije sinaptičkih mreža i stabilnosti neuronalnih veza. [2]

Kod bolesti anti-IgLON5 stvaraju se antitijela usmjerena protiv ovog površinskog proteina. Antitijela se najčešće dokazuju u serumu, a često i u likvoru. U dijagnostičkom smislu, njihovo prisustvo je ključni element za postavljanje dijagnoze, ali nalaz uvijek mora da se tumači u kontekstu kliničke slike.

Zanimljivo je da su kod velikog broja pacijenata opisana antitijela IgG4 podklase, što bolest anti-IgLON5 približava drugim autoimunim neurološkim poremećajima posredovanim antitijelima. Ipak, za razliku od mnogih klasičnih autoimunih encefalitisa, klinički tok anti-IgLON5 bolesti često je sporiji i progresivniji.

Bolest koja često počinje tokom sna

Najprepoznatljivija karakteristika bolesti anti-IgLON5 jeste poremećaj spavanja. U originalnim opisima bolesti dominirali su kompleksni poremećaji spavanja koji su uključivali kombinaciju poremećaja *non*-REM i REM faze, parasomnije, opstruktivne apneje u snu, stridora, abnormalnih pokreta i vokalizacije tokom sna. [1]

Pacijenti mogu da imaju nesanicu, izraženu dnevnu pospanost, epizode abnormalnog ponašanja tokom sna, poremećaj disanja tokom sna, opstruktivne apneje u snu, kao i stridor. Kod dijela bolesnika respiratorni poremećaji mogu da budu klinički dominantni i potencijalno životno ugrožavajući.

Upravo zbog toga bolest anti-IgLON5 nije „samo još jedan" autoimuni encefalitis. Ona je i bolest spavanja, bolest moždanog stabla i bolest autonomno-respiratorne regulacije. Kod pacijenata sa neobjašnjenim kombinovanim parasomnijama, stridorom, poremećajem disanja u snu i progresivnim neurološkim simptomima, u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti bolest anti-IgLON5. [3]

Klinička slika: više od poremećaja spavanja

Iako su poremećaji spavanja najprepoznatljiviji dio bolesti, klinički spektar bolesti anti-IgLON5 je znatno širi. U većim serijama bolesnika opisani su različiti fenotipovi, uključujući predominaciju poremećaja spavanja, bulbarni sindrom, sindrom nalik progresivnoj supranuklearnoj paralizi, kognitivno-bihejvioralni sindrom i poremećaje pokreta. [3,4] Zanimljivo je istaći da najveći broj pacijenata ima početak bolesti nakon pedesete godine života. [4]

Bulbarni simptomi su druga po učestalosti klinička manifestacija bolesti. Disfagija, dizartrija, promjene glasa, epizode aspiracije, laringealni stridor i respiratorna insuficijencija mogu da budu klinički simptom bolesti. Poremećaji hoda i posturalna nestabilnost takođe su učestali. Pacijenti mogu da razviju nesigurnost pri hodu, padove, ataksiju, parkinsonizam ili sindrom sličan progresivnoj supranuklearnoj paralizi, sa poremećajem vertikalnog pogleda, aksijalnom rigidnošću i padovima. Zbog toga bolest anti-IgLON5 može pogrešno da se tumači kao primarno neurodegenerativna bolest.

Poremećaji pokreta koji se viđaju kod ovih bolesnika su brojni: horeja, distonija, mio-



klonus, tremor, parkinsonizam i brojni drugi. Kognitivne i promjene ponašanja mogu da se ispolje kroz usporenost, promjene ponašanja, poremećaje pamćenja, apatiju, dezorijentaciju ili sindrom nalik brzoprogresivnoj demenciji.

Upravo ta heterogenost ovu bolest čini dijagnostičkim izazovom. Diferencijalno dijagnostički, u obzir dolaze: poremećaji spavanja, bolesti motornog neurona, progresivna supranuklearna paraliza i ostali atipični parkinsonizmi, autoimuni encefalitis, neurodegenerativne demencije, nekada i mijastenija gravis, Morvanov sindrom (*Morvan syndrome*), Viplova bolest (*Whipple's disease*) i sl. [4]

Zašto je ova bolest neuroimunološki posebna?

Većina autoimunih encefalitisa ima relativno akutan ili subakutan početak, često sa epileptičkim napadima, psihijatrijskim simptomima, poremećajem svijesti, inflamatornim promjenama u likvoru ili karakterističnim promjenama na magnetnoj rezonanci. Bolest anti-IgLON5 često ne prati ovaj obrazac.

Likvor može da bude uredan ili da pokazuje samo blage nespecifične promjene. Magnetna rezonanca mozga može da bude bez jasnih patoloških nalaza ili da pokazuje nespecifične promjene. Elektroencefalografski nalaz nije nužno dijagnostički specifičan. Međutim, polisomnografija može da bude od velike vrijednosti, jer može da registruje kompleksne poremećaje arhitektonike sna, abnormalne motorne fenomene, parasomnije i poremećaje disanja.

S druge strane, prisustvo anti-IgLON5 antitijela i povezanost sa određenim HLA haplotipovima ukazuju na imunogenetsku predispoziciju. U ranijim serijama opisivana je česta povezanost sa HLA-DRB1*10:01 i HLA-DQB105*:01, što dodatno podržava imunološku komponentu bolesti. [5]

Neurodegenerativna strana bolesti: tauopatija moždanog stabla

Jedna od najneobičnijih karakteristika bolesti anti-IgLON5 jeste nalaz tau patologije. U neuropatološkim studijama opisani su neuronalni gubitak i depoziti hiperfosforilisanog tau proteina, dominantno u moždanom stablu i hipotalamusu. [1,6] Ova distribucija dobro se uklapa u kliničku sliku bolesti: poremećaji spavanja, respiratorna disfunkcija, bulbarni simptomi, poremećaji pogleda, hoda i autonomnih funkcija.

U prilog neurodegenerativnoj komponenti bolesti govore i noviji MRI-volumetrijski podaci, koji pokazuju karakterističan obrazac atrofije sa dominantnim zahvatanjem moždanog stabla, hipotalamusa i bazalnih ganglija, uz mogućnost korišćenja atrofije moždanog stabla kao markera progresije bolesti. [7]

Kada treba posumnjati na bolest anti-IgLON5?

Na bolest anti-IgLON5 treba pomisliti kod pacijenata sa kombinacijom sljedećih manifestacija:

- atipični poremećaji spavanja, naročito parasomnije, stridor i poremećaji disanja tokom sna;
- bulbarni simptomi, posebno disfagija, dizartrija, promjene glasa i aspiracije;
- progresivna nestabilnost hoda i rani padovi;
- sindrom nalik progresivnoj supranuklearnoj paralizi;
- neobjašnjivi poremećaji pokreta;
- kognitivne i promjene ponašanja.

Posebno je važno prepoznati pacijente koji ne zadovoljavaju u potpunosti kriterijume za poznate neurodegenerativne bolesti. Na primjer, bolesnik sa sindromom sličnim progresivnoj supranuklearnoj paralizi (PSP), ali uz izražene poremećaje spavanja, stridor ili bulbarne simptome, zaslužuje ispitivanje u pravcu bolesti anti-IgLON5.

Dijagnostički pristup

Dijagnoza se zasniva na dokazivanju anti-IgLON5 antitijela u serumu i/ili likvoru. Testiranje bi trebalo da se sprovodi u laboratorijama koje koriste validirane metode, najčešće *cell-based* testove. Kada je moguće, korisno je testirati i serum i likvor, jer nalaz u likvoru povećava dijagnostičku sigurnost.

Polisomnografija ima važnu ulogu kod pacijenata sa poremećajima spavanja kao dominantnom kliničkom manifestacijom. Ona može da pomogne u dokumentovanju poremećaja REM i *non*-REM sna, poremećaja disanja, abnormalnih pokreta i stridora.

Magnetna rezonanca mozga se sprovodi radi isključenja strukturnih, vaskularnih, inflamatornih i neurodegenerativnih mimikera ove bolesti, ali često nije specifična. Likvor može da bude uredan ili da pokazuje blage inflamatorne promjene. Dodatno, u zavisnosti od fenotipa, mogu da se rade EEG, neuropsihološko testiranje, elektromioneurografija, laringološka procjena i skrining na druge autoimune ili paraneoplastične bolesti.

Liječenje: imunoterapija i simptomatsko liječenje

Budući da se radi o imunski posredovanoj bolesti, najčešće se primjenjuju kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini, izmjena plazme, rituksimab, ciklofosfamid ili drugi imunosupresivni lijekovi. Međutim, odgovor na terapiju je varijabilan. Dosadašnji podaci ukazuju na to da je vjerovatnoća povoljnog odgovora veća kada se imunoterapija uvede u ranijim fazama bolesti. Kod drugih je odgovor djelimičan ili izostaje, naročito kada bolest već ima dugotrajan, izraženo progresivan tok sa razvijenim neurodegenerativnim promjenama. Kao i kod drugih IgG4 antitijelima posredovanih neuroloških oboljenja, odgovor na primjenu intravenskih imunoglobulina može da bude nepotpun ili da izostane, budući da ova potklasa imunoglobulina ne aktivira klasični put komplementa, zbog čega se oštećenje vjerovatno ne zasniva na komplement posredovanoj citotoksičnosti, već na poremećaju funkcionalnih interakcija ciljnog antigena.

Zbog svega navedenog, rana dijagnoza od ključnog je značaja. Ako se bolest prepozna tek u fazi uznapredovale disfagije, respiratornih komplikacija, teške posturalne nestabilnosti ili dubokog kognitivnog pada, terapijski prozor može da bude značajno sužen.

Pored imunoterapije, izuzetno je važno simptomatsko i suportivno liječenje: zbrinjavanje poremećaja disanja u snu, prevencija aspiracije i posljedične pneumonije, nutritivna podrška, logopedski tretman, rehabilitacija, liječenje poremećaja pokreta, prevencija padova i multidisciplinarni nadzor. U nekim slučajevima potrebne su hirurške intervencije zbog teške disfagije ili respiratorne insuficijencije.

Zaključak

Bolest anti-IgLON5 je jedan od najzanimljivijih primjera savremene neuroimunologije. Ona pokazuje da granica između autoimunih i neurodegenerativnih bolesti nije uvijek jasna. Prisustvo specifičnih antitijela, povezanost sa HLA haplotipovima i potencijalni odgovor na imunoterapiju govore u prilog autoimunosti. Istovremeno, hronični progresivni tok i tau patologija dominant-



no u moždanom stablu i hipotalamusu ukazuju na neurodegenerativnu komponentu. Za kliničara, najvažnija poruka je praktična: bolest anti-IgLON5 treba razmotriti kod pacijenata sa neobičnom kombinacijom poremećaja spavanja, bulbarnih simptoma, poremećaja hoda, poremećaja pokreta, respiratornih smetnji i kognitivnih promjena, posebno kada klinička slika ne odgovara u potpunosti poznatim neurodegenerativnim sindromima.

Literatura

1. *Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y, Embid C, Vilaseca I, Iranzo A, Santamaría J, Dalmau J, Graus F. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):575–86. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1. Epub 2014 Apr 3. Erratum in: Lancet Neurol. 2015 Jan;14(1):28. PMID: 24703753; PMCID: PMC4104022.*

2. *Ranaivoson FM, Turk LS, Ozgul S, Kakehi S, von Daake S, Lopez N, Trobiani L, De Jaco A, Denissova N, Demeler B, Özkan E, Montelione GT, Comoletti D. A Proteomic Screen of Neuronal Cell-Surface Molecules Reveals IgLONs as Structurally Conserved Interaction Modules at the Synapse. Structure. 2019 Jun 4;27(6):893–906.e9. doi: 10.1016/j.str.2019.03.004. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30956130; PMCID: PMC6609445.*

3. *Grossauer A, Barket R, Krismer F, De Cleene N, Heim B, Seppi K, Hegen H, Heidbreder A. Anti-IgLON5 Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Neurol. 2025 Dec;32(12):e70465. doi: 10.1111/ene.70465. PMID: 41363784; PMCID: PMC12687385.*

4. *Graus F, Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Iranzo A, Dalmau JO, Santamaria J. Anti-IgLON5 Disease 10 Years Later: What We Know and What We Do Not Know. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2025 Jan;12(1):e200353. doi: 10.1212/NXI.0000000000200353. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39705634; PMCID: PMC11666276.*

5. *Gaig C, Ercilla G, Daura X, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Palou E, Sabater L, Höftberger R, Heidbreder A, Högl B, Iranzo A, Santamaria J, Dalmau J, Graus F. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2019 Aug 12;6(6):e605. doi: 10.1212/NXI.0000000000000605. PMID: 31454761; PMCID: PMC6705627.*

6. *Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, Popovic M, Pretnar-Oblak J, Högl B, Schmutzhard E, Poewe W, Ricken G, Santamaria J, Dalmau J, Budka H, Revesz T, Kovacs GG. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. Acta Neuropathol. 2016 Oct;132(4):531–43. doi: 10.1007/s00401-016-1591-8. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27358064; PMCID: PMC5023728.*

7. *Yogeshwar SM, Bartels F, Grüter T, Muñiz-Castrillo S, Picard G, Crijnen YS, Bernard E, Heidbreder A, Zekeridou A, Ringelstein M, Kraft A, Kovac S, Wandinger KP, de Vries JM, Boon AJW, Veenbergen S, Geis C, Penner L, Melzer N, Leypoldt F, Blaabjerg M, Pittock SJ, Gaig C, Sabater L, Santamaria J, Graus F, Dalmau J, Prüss H, Höftberger R, Schreiner B, McKeon A, Lewerenz J, Irani S, Mignot E, Titulaer MJ, Ayzenberg I, Honnorat J, Finke C; IgLON5 Imaging Consortium. Brain atrophy patterns in anti-IgLON5 disease. Brain. 2026 Mar 5;149(3):884–896. doi: 10.1093/brain/awaf256. PMID: 40650880; PMCID: PMC13017494.*

OGLAS

VICOR

Savremena neuromodulacija u terapiji Parkinsonove bolesti, tremora, distonije i hroničnog bola

Neuromodulacija danas predstavlja jednu od najznačajnijih oblasti savremene medicine, pružajući nove mogućnosti u tretmanu neuroloških oboljenja i hroničnog bola kod pacijenata kod kojih standardne terapijske metode ne daju zadovoljavajuće rezultate. Savremena rešenja iz ove oblasti omogućavaju preciznije, individualizovano i dugoročno efikasnije lečenje pacijenata.

Kompanija *Vicor* d.o.o. već dugi niz godina aktivno učestvuje u unapređenju zdravstvene zaštite u Srbiji, kroz saradnju sa vodećim svetskim proizvođačima medicinske opreme i implementaciju inovativnih medicinskih tehnologija. Kroz kontinuiranu podršku zdravstvenim ustanovama, edukaciju stručnjaka i razvoj savremenih terapijskih pristupa, Vicor d.o.o. doprinosi dostupnosti naprednih rešenja pacijentima i lekarima u celoj Srbiji.

Kao zastupnik kompanije *Boston Scientific, Vicor* d.o.o. u svom portfoliju nudi rešenja iz oblasti neuromodulacije, među kojima se posebno izdvaja *Vercise Genus DBS System* – sistem za duboku moždanu stimulaciju (DBS) namenjen pacijentima sa Parkinsonovom bolešću, distonijom i esencijalnim tremorom. Reč je o savremenom implantabilnom neurostimulatoru koji omogućava ciljanu stimulaciju određenih moždanih struktura, sa ciljem smanjenja motoričkih simptoma bolesti i poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

Jedna od ključnih prednosti sistema jeste upotreba direkcionih elektroda specifičnog dizajna, koje omogućavaju preciznije usmeravanje terapijske struje i individualno prilagođavanje terapije svakom pacijentu. Dodatnu prednost predstavlja punjiva baterija sa procenjenim vekom trajanja do 25 godina, što značajno smanjuje potrebu za dodatnim hirurškim intervencijama tokom dugoročnog lečenja.

Prema dostupnim podacima, ovaj sistem je širom sveta ugrađen kod više od 250.000 pacijenata, uz potvrđene dugoročne kliničke rezultate i visok nivo pouzdanosti terapije.

U Srbiji je do sada *Vercise Genus DBS System* ugrađen kod 15 pacijenata, kod kojih je zabeleženo značajno ublažavanje simptoma bolesti i poboljšanje svakodnevnog funkcionisanja. Procedura duboke moždane stimulacije sprovodi se u Univerzitetskom Kliničkom Centru Srbije, zahvaljujući multidisciplinarnom timu neurologa, neuroradiologa i neurohirurga.

Pored duboke moždane stimulacije, oblast neuromodulacije obuhvata i terapijska rešenja za lečenje hroničnog bola, uključujući radiofrekventnu ablaciju perifernih nerava i stimulaciju kičmene moždine implantabilnim neurostimulatorima. U tom segmentu posebno se izdvaja *WaveWriter Alpha*, čiji softver putem specifičnih programa neurostimulacije pacijentima sa hroničnim bolom pruža značajno umanjenje simptoma bola, a neretko i potpunu redukciju terapije lekovima, čime značajno utiče na poboljšanje kvaliteta života pacijenata.

REPETITORIJUM

Neuropatija tankih vlakana: klinička slika, dijagnostika i terapijski pristup

Autor: *Vukan Ivanović* [1]

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Neuropatija tankih vlakana (NTV) nastaje dominantnim oštećenjem tanko mijelinizovanih Aδ i nemijelinizovanih C vlakana, koja prenose bolne i temperaturne nadražaje i učestvuju u autonomnoj regulaciji. Ovakva anatomsko-funkcionalna selektivnost objašnjava diskrepancu između često izraženih subjektivnih tegoba i relativno oskudnog neurološkog i standardnog elektrofiziološkog nalaza. [1,2]

Na NTV treba posumnjati kod bolesnika sa žarenjem, paljenjem, probadanjem, alodinijom ili poremećajem temperaturnog senzibiliteta, naročito kada su mišićna snaga, tetivni refleksi, vibracioni i duboki položajni senzibilitet (svi posredovani debelim mijelinizovanim vlaknima) očuvani. Autonomni simptomi povećavaju verovatnoću zahvatanja tankih vlakana, ali njihov subjektivni intenzitet ne mora da odgovara rezultatima objektivnog autonomnog testiranja.

Zbog različitih kriterijuma korišćenih za postavljanje dijagnoze i dostupnosti dijagnostičkih testova, objavljene procene učestalosti NTV značajno variraju. Kod približno polovine bolesnika uzrok ostaje neutvrđen i nakon sprovedene detaljne obrade, pa se NTV tada označava kao idiopatska. [1,3–5]



Tabela 1 – Najvažnije bolesti i stanja udružena sa neuropatijom tankih vlakana

Grupa	Uzroci / pridružena stanja
Metabolički i endokrini	Dijabetes i predijabetes; metabolički sindrom; bolesti štitaste žlezde, bubrega ili jetre
Nutritivni	Deficit vitamina B12; toksičnost vitamina B6; ređe deficit B1 ili E
Imunski i inflamatorni	Šegrenov *(Sjögren)* sindrom; sarkoidoza; sistemski lupus; celijačna bolest; vaskulitis; inflamatorne bolesti creva
Hematološki i paraneoplastični	Monoklonska gamapatija; transtiretinska amiloidoza i amiloidoza lakih lanaca; paraneoplastična neuropatija
Infektivni	HIV; hepatitis C; lajmska bolest ili lepra prema epidemiološkom riziku
Lekovi i toksini	Alkohol; hemioterapija i drugi neurotoksični lekovi
Nasledni	Kanalopatije (SCN9A/SCN10A/SCN11A); Fabrijeva *(Fabry)* bolest; nasledna transtiretinska amiloidoza; hereditarna senzorna i autonomna neuropatija (HSAN)
Idiopatski	Nakon odgovarajuće obrade uzrok nije utvrđen

Najvažnije asocijacije; spisak nije indikacija da se svi testovi rade svakom bolesniku.

Etiologija

NTV je etiološki heterogen sindrom (Tabela 1). Dijabetes melitus je najčešći prepoznati uzrok, a NTV najčešće predstavlja najraniju manifestaciju dijabetesne polineuropatije. [5] Poremećaj tolerancije glukoze, dislipidemija i metabolički sindrom uopšte često se registruju kod obolelih od NTV, ali njihovu samostalnu uzročnu ulogu treba uvek tumačiti u kliničkom kontekstu. Među poremećajima nutritivnog statusa, najvažniji su deficit vitamina B12 (iako je klasična prezentacija senzorna neuropatija debelih vlakana) i toksičnost vitamina B6, ali neselektivno određivanje širokog panela vitamina ima mali dijagnostički prinos ako anamneza i osnovni nalazi ne ukazuju na deficit ili suplementaciju.

NTV metaboličke ili nutritivne etiologije najčešće ima sporo progresivni tok sa distalnim početkom (neuropatija dugih vlakana). Nasuprot tome, akutni početak, ili dužinski nezavisan fenotip sa zahvatanjem kratkih nervnih vlakana i/ili neujednačenom distribucijom ispada senzibiliteta često po tipu zakrpa, ukazuje na imunsku, postinfektivnu ili toksičnu etiologiju. [6,7] Rani početak bolesti i pozitivna porodična anamneza povećavaju sumnju na nasledni oblik NTV, uključujući naročito kanalopatije natrijumovih kanala. [8,9] Važno je napomenuti da sama identifikacija genetičke varijante ne potvrđuje njenu uzročnost, te da značaj nalaza treba proceniti na osnovu patogenosti varijante, segregacije u porodici i podudarnosti sa fenotipom. Nekada više potencijalnih etioloških faktora može istovremeno da bude povezano sa NTV. [10]

Klinička slika

Najčešći je dužinski zavisan fenotip: simptomi počinju na stopalima i šire se proksimalno, dok su šake zahvaćene kasnije. Dužinski nezavisna NTV može da bude neujednačeno prisutna u različitim delovima tela poput zakrpe, asimetrična, proksimalna, može da zahvati trup ili lice. Ovakav obrazac češće se opisuje uz ganglionopatije i imunske bolesti, ali sam ne dokazuje imunsku etiologiju. [6] U pojedinim situacijama NTV može da ima karakteristike migratorne neuropatije, kada se simptomi pojavljuju sekvencijalno u teritorijama različitih senzornih nerava.

Početak bolesti je obično postepen. Akutna NTV, sa razvojem simptoma tokom nekoliko nedelja, je ređa i zahteva ciljanu potragu za inflamatornim i toksičnim uzrocima. [7]

Senzorni simptomi i neurološki nalaz

Neuropatski bol je kardinalni simptom kod pacijenata sa NTV. Bol se opisuje kao žarenje, pečenje, sevanje ili probadanje, često je jači noću, a mehanička ili termalna alodinija može da bude toliko izražena da bolesnik ne podnosi dodir čarapa, obuće ili posteljine. Mogu da se jave i parestezije, svrab, te slabije razlikovanje toplog i hladnog, uz rizik od povreda i opekotina.

Kod čiste NTV, neurološkim pregledom se najčešće registruje poremećaj senzibiliteta za bol i temperature, uz očuvanu mišićnu snagu, reflekse i vibracioni i duboki položajni senzibilitet. Njihovo oštećenje upućuje na pridruženo zahvatanje debelih vlakana ili alternativnu dijagnozu

Autonomni simptomi

Autonomni simptomi obuhvataju ortostatsku vrtoglavicu, palpitacije, promene znojenja i boje kože, gastrointestinalne i urogenitalne smetnje, suvoću očiju ili usta i druge. Svaki autonomni simptom ima široku diferencijalnu dijagnozu i nije sam po sebi dokaz autonomne neuropatije [1, 11].

Tabela 2 – Uloga najvažnijih dijagnostičkih metoda

Metoda	Šta se procenjuje	Glavna vrednost	Ograničenje
Studije nervne provodljivosti (1, 2)	Debela vlakna	Otkrivanje neuropatije tankih i debelih vlakana	Ne mere se direktno tanka vlakna
Biopsija kože – IENFD (18)	Struktura tankih vlakana	Morfološka potvrda	Ne određuje uzrok
QST (13, 19)	Termalni i drugi senzorni pragovi	Neinvazivna funkcionalna procena	Zavisi od saradnje; nije lokalizacioni test
SSR (19)	Integritet sudomotornog refleksnog luka	Tehnički jednostavna procena sudomotorne funkcije	Velika varijabilnost; ne lokalizuje oštećenje
QSART (19)	Postganglijska sudomotorna funkcija	Objektivnija sudomotorna procena	Ograničena dostupnost i varijabilnost
Autonomni refleksni testovi (11, 19)	Kardiovagalna i adrenergička funkcija	Kvantifikacija disautonomije	Ne isključuju somatsku NTV
Kornealna konfokalna mikroskopija (19)	Kornealna tanka vlakna	Neinvazivnost i ponovljivost	Nije rutinski samostalni test

IENFD – gustina intraepidermalnih nervnih vlakana; QST – kvantitativno senzorno testiranje; SSR – simpatički kožni odgovor; QSART – kvantitativni sudomotorni aksonski refleksni test; NTV – neuropatija tankih vlakana.



Tok bolesti
Standardne studije nervne provodljivosti (ENG) procenjuju pre svega debela mijelinizovana vlakna i očekivano su uredne kod čiste NTV. Abnormalan nalaz upućuje na mešovitu polineuropatiju ili drugu dijagnozu, ali ne isključuje istovremeno oštećenje tankih vlakana. [1,2]

Dijagnoza
Dijagnostički postupak ima dva cilja: da objektivno potvrdi oštećenje tankih vlakana i da utvrdi mogući uzrok. Nijedan raspoloživi test nije savršen, pa se izbor prilagođava fenotipu i dostupnosti (Tabela 2). Samo prisustvo simptoma nije dovoljno. Dijagnoza je najpouzdanija kada su simptomi koje pacijent navodi i klinički znaci udruženi sa patološkim nalazom na nekom od objektivnih testova, npr. kvantitativnom senzornom testiranju (*quantitative sensory testing* – QST) i/ili smanjenom gustinom intraepidermalnih nervnih vlakana (*intraepidermal nerve fiber density* – IENFD) u uzorku biopsije kože. [12,13]

Upitnici i skale
Upitnik za procenu simptoma neuropatije tankih vlakana (*Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire* – SFN-SIQ) omogućava standardizovanu procenu učestalosti senzitivnih i autonomnih simptoma, ali ne potvrđuje dijagnozu NTV. [14,15] Upitnici *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) i painDETECT koriste se za skrining neuropatske komponente bola, ali ne utvrđuju njegov uzrok. [16,17] Intenzitet bola i njegov uticaj na funkcionisanje prate se numeričkom skalom bola i odgovarajućim merama funkcionalnog statusa.

Elektroneurografija
Standardne studije nervne provodljivosti (ENG) procenjuju pre svega debela mijelinizovana vlakna i očekivano su uredne kod čiste NTV. Abnormalan nalaz upućuje na mešovitu polineuropatiju ili drugu dijagnozu, ali ne isključuje istovremeno oštećenje tankih vlakana [1, 2].

Biopsija kože
Biopsija kože sa određivanjem IENFD predstavlja standardizovanu metodu morfološke potvrde NTV. Snižena IENFD potvrđuje gubitak tankih somatskih vlakana, ali sama ne utvrđuje etiologiju niti intenzitet bola. Normalan nalaz standardnog distalnog uzorka ne treba uvek tumačiti kao negativan, naročito kod dužinski nezavisnih simptoma. U tim situacijama treba uzeti uzorak i sa proksimalnijih delova ekstremiteta. Rezultat se poredi sa laboratorijskim referentnim vrednostima i integriše sa kliničkim nalazom i QST. [1,8,18]

Kvantitativno senzorno testiranje
QST omogućava subjektivnu procenu funkcije tankih i debelih senzornih vlakana određivanjem pragova senzibiliteta za termalne, mehaničke i vibracione nadražaje. U dijagnostici NTV poseban značaj imaju pragovi percepcije bolnih i toplotnih stimulusa, kojima se funkcionalno procenjuju prvenstveno Aδ i C vlakna. Kao test koji zavisi od saradnje ispitanika i ne lokalizuje oštećenje duž somatosenzornog puta, QST se ne koristi samostalno za dijagnozu NTV. [13, 19]

Autonomno testiranje
Autonomno testiranje prilagođava se fenotipu i obuhvata procenu kardiovagalne, adrenergičke i sudomotorne funkcije, kao i drugih autonomnih funkcija prema indikaciji. Kardiovagalna i adrenergička funkcija procenjuju se na osnovu promena srčane frekvencije i krvnog pritiska tokom dubokog disanja, Valsalvinog manevra, aktivnog stajanja ili tilt testa. [11,19] Simpatički kožni odgovor (*sympathetic skin response* – SSR) je tehnički jednostavan test koji registruje promenu električnog potencijala kože nakon aplikacije različitih stimulusa. Budući da njegov rezultat zavisi od integriteta aferentnih, centralnih i simpatičkih eferentnih komponenti refleksnog luka, ne omogućava preciznu lokalizaciju oštećenja. Nasuprot tome, kvantitativni test sudomotornog aksonskog refleksa (*quantitative sudomotor axon reflex test* – QSART) meri lučenje znoja nakon jonoforeze acetilholina i time specifičnije procenjuje postganglijsku sudomotornu funkciju. Na rezultate oba testa utiču temperatura kože, lekovi i tehnika izvođenja, a njihovo tumačenje zahteva standardizovane referentne vrednosti. SSR je dodatno podložan habituaciji i uticaju vrste stimulusa. Zbog navedenih ograničenja, nijedan od ova dva testa ne treba da se koristi samostalno u dijagnostici NTV. [19]

Kornealna konfokalna mikroskopija
Kornealna konfokalna mikroskopija omogućava neinvazivnu in vivo procenu kornealnih tankih vlakana i pogodna je za ponovljena merenja. Razlike u akviziciji i analizi i ograničena dostupnost još uvek sprečavaju njenu rutinsku primenu kao samostalnog dijagnostičkog testa. [19]

Dijagnostički kriterijumi
Besta kriterijumi zahtevaju najmanje dva abnormalna nalaza među kliničkim znacima, patološki nalaz na QST i IENFD, uz odsustvo zahvatanja debelih vlakana. [12] Validacija je potvrdila da su klinički znaci važniji od samih simptoma i da je potrebna njihova saglasnost sa QST i/ili biopsijom. [13]

Etiološki usmerena obrada
Etiološka obrada je stepenasta: prvi nivo obuhvata česte, lečive uzroke, a dodatni testovi se biraju prema fenotipu, toku bolesti, anamnezi i pridruženim znacima (Tabela 3). Neselektivni paneli povećavaju broj slučajnih i lažno pozitivnih nalaza. [5,10]

Tabela 3 – Predlog stepenaste etiološke obrade

Nivo/klinički kontekst	Preporučena ispitivanja
Osnovno kod većine bolesnika	Krvna slika, CRP/SE; glikemija i HbA1c; lipidni profil; kreatinin; AST/ALT/GGT; TSH; vitamin B12 (MMA ili homocistein ako je graničan); elektroforeza i imunofiksacija proteina seruma i urina uz slobodne lake lance; ANA/ENA sa SSA/SSB; anti-tTG IgA uz ukupni IgA (celijakija); HIV i HCV serologija
Prema anamnezi i izloženosti	OGTT kod granične glikemije/HbA1c ili jake sumnje; vitamin B6 uz suplementaciju; drugi vitamini, bakar ili teški metali samo uz odgovarajući rizik; pregled lekova, alkohola i profesionalnih ekspozicija
Imunski, inflamatorni ili infektivni fenotip	Komplement, krioglobulini, ANCA i reumatoidni faktor prema sistemskim znacima; obrada sarkoidoze prema kliničkoj sumnji; *B. burgdorferi* samo uz odgovarajući epidemiološki rizik
Amiloidoza / hematološka bolest	Hematološka procena i biopsija odgovarajućeg tkiva; TTR analiza i kardiološka obrada prema fenotipu; genetička analiza
Nasledni ili rani fenotip	Ciljana analiza SCN9A/SCN10A/SCN11A; alfa-galaktozidaza A kod sumnje na Fabrijevu *(Fabry)* bolest; širi genetički panel prema fenotipu
Paraneoplastična sumnja	Skrining usmeren prema starosti pacijenta; ciljano snimanje i antineuronalna antitela uz subakutni tok neuropatije kratkih vlakana ili druge upozoravajuće znake

Obradu treba prilagoditi anamnezi, lokalnoj epidemiologiji i dostupnosti testova; pozitivan ili graničan nalaz nije automatski uzrok NTV.



Terapijski pristup
Lečenje obuhvata etiološki usmerenu terapiju, kao i simptomatsku kontrolu neuropatskog bola i autonomne disfunkcije.

Etiološko lečenje
Kod dijabetesa su važni stabilna dugoročna kontrola glikemije i vaskularnih faktora rizika. Naglo snižavanje izrazito povišenog HbA1c može da izazove akutnu bolnu i autonomnu neuropatiju. [20] Potrebno je korigovati deficijenciju vitamina B12, a obustaviti vitamin B6 kod toksičnosti piridoksina i, kada god je moguće, ukloniti potencijalno neurotoksični lek. Celijačna bolest, sarkoidoza, vaskulitis, Šegrenov sindrom (*Sjögren syndrome*) i amiloidoza zahtevaju etiološki specifično, multidisciplinarno lečenje.

Imunoterapija nije standard za svaku NTV sa autoimunskom asocijacijom. Razmatra se samo kod objektivno potvrđene aktivne imunske neuropatije. Randomizovana studija nije pokazala korist humanih intravenskih imunoglobulina (IVIg) u smislu smanjenja intenziteta neuropatskog bola kod idiopatske NTV, pa se u toj populaciji ova terapija ne preporučuje. [21]

Simptomatsko lečenje neuropatskog bola
Prvu terapijsku liniju za lečenje perifernog neuropatskog bola čine gabapentinoidi, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina i triciklični antidepresivi, dok se kod lokalizovanog bola koriste lokalni lidokain ili kapsaicin (Tabela 4). Oralna terapija se uvodi u maloj dozi, postepeno se titrira i nastavlja u slučaju klinički značajnog poboljšanja bola, spavanja ili funkcionisanja, kao i prihvatljive podnošljivosti. Kod nedovoljnog efekta može da se zameni klasa leka ili da se razmotri racionalna kombinacija dva leka različitog mehanizma dejstva u nižim dozama. Iako mogu brzo i efikasno da ublaže neuropatski bol, opioidi se zbog nepovoljnog odnosa dugoročne koristi i rizika ne preporučuju kao terapija prvog izbora. Edukacija o nezi stopala i prevenciji opekotina, prilagođena fizička aktivnost, higijena spavanja i psihološke intervencije deo su multimodalnog lečenja hroničnog bola. [22]

Tabela 4 – Praktične mogućnosti simptomatske terapije neuropatskog bola

Terapija	Doziranje	Važne napomene
Duloksetin	60–120 mg jednom dnevno	Oprez kod bolesti jetre i teške bubrežne insuficijencije
Amitriptilin	25–150 mg jednom dnevno ili podeljeno	Antimuskarinski, ortostatski i srčani rizik
Pregabalin	300–600 mg/dan u dve doze	Prilagoditi bubrežnoj funkciji; sedacija i edemi
Gabapentin	1200–3600 mg/dan u tri doze	Prilagoditi bubrežnoj funkciji; sedacija i vrtoglavica
Lidokain 5%	Lokalno do 12 sati tokom 24 sata	Za lokalizovan bol i alodiniju
Kapsaicin flaster 8%/krema 0,075%	Aplikacija u odgovarajućoj ustanovi/više puta dnevno	Za lokalizovan periferni neuropatski bol

Doze su okvirne za odrasle i individualizuju se prema starosti, komorbiditetima, bubrežnoj i hepatičkoj funkciji, interakcijama i odobrenim informacijama o leku.

Lečenje autonomne disfunkcije
Autonomni simptomi leče se prema zahvaćenom sistemu i objektivnom nalazu. Kod neurogene ortostatske hipotenzije prvo se koriste hidratacija, kao i slana ishrana kada ona nije kontraindikovana, postepeno ustajanje, kompresija i fizički manevri; midodrin, fludrokortizon ili droksidopa razmatraju se u težim slučajevima, uz praćenje neželjenih efekata. [11] Lečenje gastrointestinalnih manifestacija prilagođava se dominantnom simptomu i obuhvata dijetetske mere, prokinetike kod gastropareze, odnosno laksative ili antidijaroike kod poremećaja pražnjenja creva. Poremećaji mokrenja i seksualne funkcije zbrinjavaju se bihejvioralnim merama, farmakoterapijom i, kod retencije, intermitentnom kateterizacijom.

Zaključak
Na NTV treba posumnjati kod bolesnika sa neuropatskim bolom i/ili autonomnim tegobama, naročito ako su mišićna snaga i refleksi očuvani, a studije nervne provodljivosti uredne. Dijagnoza se zasniva na ispunjavanju dva od tri kriterijuma: klinički znaci bolesti karakteristični za neuropatiju tankih vlakana, patološki nalaz na QST i/ili patološki nalaz biopsije kože. Etiološka obrada treba da bude racionalna i stepenasta, a lečenje individualizovano i usmereno na osnovni uzrok, neuropatski bol i autonomnu disfunkciju.

Literatura

1. Devigili G, Lombardi R, Lauria G, Cazzato D. The evolving landscape of small fiber neuropathy. Semin Neurol. 2025;45(1):132–144.
2. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. Pract Neurol. 2014;14(6):368–379.
3. Johnson SA, Shouman K, Shelly S, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. Neurology. 2021;97(22):e2236–e2247.
4. Bitzi LM, Lehnick D, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Swiss cohort characterization. Muscle Nerve. 2021;64(3):293–300.
5. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, et al. Associated conditions in small fiber neuropathy: a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018;25(2):348–355.
6. Gemignani F, Bellanova MF, Saccani E, Pavesi G. Non-length-dependent small fiber neuropathy: not a matter of stockings and gloves. Muscle Nerve. 2022;65(1):10–28.
7. Gendre T, Lefaucheur JP, Nordine T, et al. Characterizing acute-onset small fiber neuropathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2024;11(2):e200195.
8. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, et al. Gain of function NaV1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. Ann Neurol. 2012;71(1):26–39.
9. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel NaV1.9 in painful neuropathy. Brain. 2014;137(Pt 6):1627–1642.
10. Lefaucheur JP, Gendre T, Sène D. A structured list of laboratory tests for screening the possible causes of small fiber neuropathy in clinical practice. Front Neurol. 2026;16:1679316.
11. Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle Nerve. 2021;63(1):10–21.
12. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain. 2008;131(Pt 7):1912–1925.
13. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, et al. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. Brain. 2019;142(12):3728–3736.
14. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Lauria G, Merkies ISJ. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2014;49(3):329–336.
15. Kool D, Hoeijmakers JGJ, Faber CG, Merkies ISJ. The small fiber neuropathy-symptom inventory questionnaire (SFN-SIQ) does not discriminate between patients with or without small fiber neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2023;28(2):287–288.
16. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1–2):29–36.
17. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1911–1920.
18. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. EFNS/PNS guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Eur J Neurol. 2010;17(7):903–912, e44–e49.
19. Verdugo RJ, Matamala JM, Inui K, et al. Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: report from an IFCN expert group. Clin Neurophysiol. 2022;136:13–38.
20. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015;138(Pt 1):43–52.
21. Geerts M, de Greef BTA, Sopacua M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with painful idiopathic small fiber neuropathy. Neurology. 2021;96(20):e2534–e2545.
22. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162–173.



SISTEMSKE MANIFESTACIJE NEUROLOŠKIH BOLESTI

Neurološke manifestacije sarkoidoze

Autori: *Marta Jeremić[1], Milija Mijajlović[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak
Neurosarkoidoza predstavlja retku manifestaciju sistemske sarkoidoze i podrazumeva zahvatanje granulomatoznim nekazeoznim inflamatornim infiltratom strukture CNS-a i/ili PNS-a. Kliničke manifestacije su veoma heterogene i često deluju nespecifično te je neophodno razmatranje opsežne diferencijalne dijagnoze. Pored anamneze i neurološkog pregleda, neophodno je u skoro svim slučajevima obaviti i dalja dopunska ispitivanja, uključujući neuroimidžing (MR endokranijuma i kičmene moždine sa kontrastom) i neurofiziološka ispitivanja, kao i biohemijska, imunološka i mikrobiološka ispitivanja cerebrospinalne tečnosti i seruma. Zbog mogućnosti postojanja sistemske zahvaćenosti (sistemska sarkoidoza), indikovano je sprovesti i RTG/CT toraksa, kao i eksploraciju drugih zahvaćenih organa (limfni čvorovi, koža, oko i dr.). Ispravno postavljena dijagnoza omogućava adekvatno lečenje, što je u prvom redu oralna kortikosteroidna terapija, ali se u težim slučajevima koriste i konvencionalni oralni imunosupresivi i anti-TNF-alfa monoklonska antitela. Pravovremena dijagnoza i lečenje omogućavaju poboljšanje prognozem i ishoda.

Ključne reči: sarkoidoza, neurosarkoidoza, dijagnoza, lečenje.

Uvod

Sarkoidoza je hronično oboljenje nepoznate etiologije koje karakteriše formiranje nekazeoznih granuloma u različitim organima (pluća, oči, koža, limfni čvorovi, jetra i dr.), u čijem formiranju ulogu imaju makrofagi, CD8 i CD4 T limfociti i B limfociti usmereni prema za sada još nepoznatom antigenu. [1]

Neurosarkoidoza može da bude prisutna u vidu neurološke manifestacije sistemske sarkoidoze ili da bude izolovana neurosarkoidoza bez znakova zahvaćenosti drugih organskih sistema. Zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS) i perifernog nervnog sistema (PNS) se ranije smatrala retkom pojavom i beležena je kod oko 15% [2] pacijenata sa sistemskom sarkoidozom, ali su novi podaci ukazali na veću učestalost koja dostiže do čak 25%. [3] Neurološki simptomi se kao inicijalna manifestacija kod pacijenata sa sistemskom sarkoidozom javljaju u 50 do 70% slučajeva, dok je prisustvo izolovane neurosarkoidoze prisutno kod oko 15% pacijenata. [3,4] Incidencija sarkoidoze je 1–35/100.000, ali postoje rasne i geografske razlike u distribuciji. Značajno češće se javlja kod osoba ženskog pola. [5]

Neurološke manifestacije sarkoidoze

Neurosarkoidoza je poznata po svojoj raznovrsnoj kliničkoj prezentaciji i predstavlja značajan dijagnostički i diferencijalno dijagnostički izazov. [4]

Kranijalne neuropatije se često javljaju u okviru neurosarkoidoze. Najčešće zahvaćeni kranijalni nervi su facijalni nerv, optički nerv i vestibulokohlearni nerv. Lezije nastaju usled zahvaćenosti jedara kranijalnih nerava ili njihovih intrakranijalnih puteva granulomatoznim inflitratom ili fokalnim leptomeningitisom. [6] Bilateralna perifer-

Tabela 1 – Neurološke manifestacije neurosarkoidoze i njihova učestalost

Manifestacije neurosarkoidoze	Učestalost	Opis kliničkog i neuroradiološkog nalaza
Kranijalne neuropatije	31–55%	Najčešće su zahvaćeni facijalni i optički nervi. Može da bude unilateralno ili bilateralno.
Hronični aseptični meningitis	16–37%	Subakutni ili hronični meningitis. Leptomeningitis, ređe pahimeningitis sa zahvatanjem dure. Nalaz može da odgovara i duralnoj masi koja imitira meningioma.
Mijelitis	18–23%	Subpijalne intramedularne lezije, obično longitudinalno ekstenzivne. Mijelitis ima predilekciju za cervikotorakalni segment.
Zahvaćenost parenhima mozga	21%	Male kortikalne ili periventrikularne lezije bele mase. Javljaju se i veći solitarni agregati koji mogu da oponašaju neoplazme.
Neuroendokrina (hipotalamo-pituitarna) zahvaćenost	6–9%	Poremećaji hormonskog statusa: hipotireoza, hipogonadizam, panhipopituitarizam, SIADH.
Hidrocefalus	9–10%	Komunikantni i nekomunikantni hidrocefalus, često u kombinaciji sa leptomeningealnim pojačanjem kontrasta duž baze lobanje
Moždani udar	6%	Moždani udar može da nastane usled *in situ* tromboze, usled kompresije velikog krvnog suda granulomatoznom masom ili usled venske tromboze i intracerebralnog krvarenja
Periferni nervni sistem	17%	Najčešće aksonalna senzomotorna polineuropatija ili asimetrična poliradikuloneuropatija

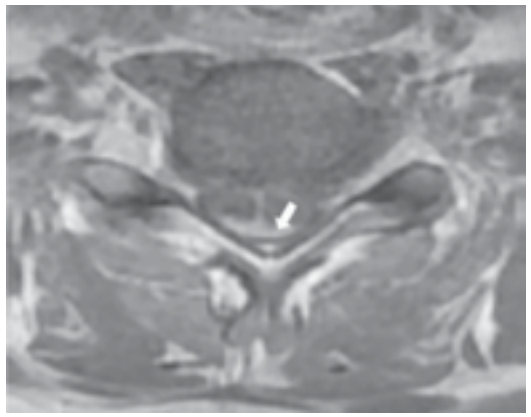
SIADH: sindrom inadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona.
Adaptirano prema: *Sinha et al., 2024 [9]*.

na paraliza facijalnog nerva je karakteristična za neurosarkoidozu i najčešće ima subakutni tok i dobru prognozu. [7] Još jedna upečatljiva klinička prezentacija je Herfortov sindrom (*Heerfordt syndrome*), koji karakterišu parotitis, lezija facijalnog nerva, prednji uveitis i febrilnost, i javlja se skoro isključivo kod sarkoidoze. [7] Zahvaćenost optičkog nerva kompresivnim efektom granuloma ili samim inflamatornim procesom dovodi do optičke neuropatije ili optičkog neuritisa koji je često bilateralan, terapijski rezistentan i može da bude udružen sa uveitisom. [8,9] Zahvaćenost drugih kranijalnih nerava je značajno ređa, kao i zahvaćenost multiplih kranijalnih nerava istovremeno. Takva pojava obično bude rezultat leptomeningitisa baze lobanje i manifestuje se istovremenim zahvatanjem , V, VII, IX, XI i XII kranijalnog nerva. [10–12]

Do 25% pacijenata sa neurosarkoidozom ima zahvaćenost kičmene moždine koja može da bude rezultat ili direktne inflamatorne infiltracije ili kompresivnog dejstva regionalno lokalizovanog granuloma. [13] Longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) po pravilu obuhvata više od

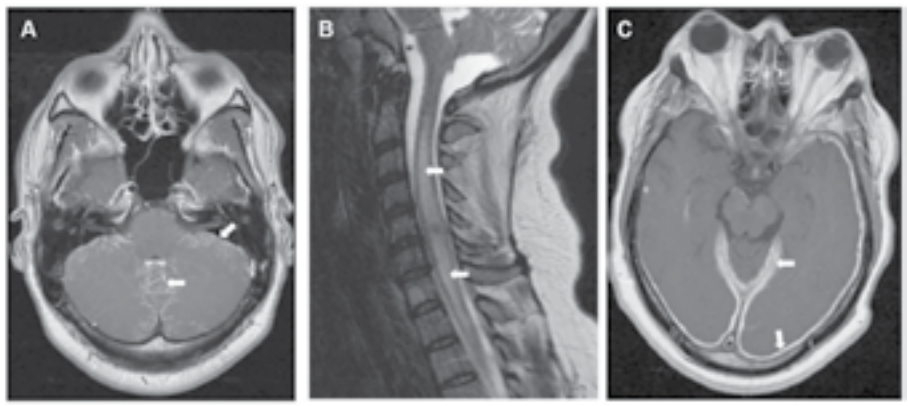
tri kontinuirana vertebralna segmenta kičmene moždine, ali i kratki segmenti dužine ispod dva vertebralna segmenta mogu da budu klinička prezentacija. Retko, lezije kičmene moždine mogu da budu tumefaktivne. [14] Karakteristika intramedularnih lezija kod neurosarkoidoze je regionalno leptomeningealno pojačanje na postkontrastnim MR sekvencama. Visokospecifičan nalaz je znak trozupca koji može da se uoči na aksijalnim presecima, najčešće u cervikalnom segmentu kičmene moždine sa zahvatanjem i posterolateralne regije aksijalnog preseka koji klinički daje motorne, senzitivne i sfinkterijalne smetnje. [15] Znak trozupca se prema nekim autorima uočava čak u 89% slučajeva neurosarkoidoze (Slika 1). [15–17] Najčešće su zahvaćene cervikalna i torakalna medula, ali mogu da se jave i prezentacije u vidu *caudae equinae i conus medullaris*-a (Slika 2, segment B). [18] Pored kranijalnih neuropatija i medularnih manifestacija, subakutni leptomeningitis predstavlja trećeg člana glavnog trojstva kliničke prezentacije neurosarkoidoze. Moguća je progresija u hronični leptomeningitis, kao i prezentacija u vidu pahimeningitisa, koja je, doduše, značajno ređa. Klinička prezentacija je atipična, sa izostankom febrilnosti, mučnine i povraćanja, dok neretko jedina manifestacija bude glavobolja. [20] Na MR može da se uoči T2W hiperintenzitet signala meningea, koji može da bude difuzan ili granulomatozan. Bazilarni meningitis je najčešći oblik prezentacije koji posledično može da dovede do lezija kranijalnih nerava i hidrocefalusa (Slika 2, segmenti A i C). [21]

Slika 1 – MR C kičme, dorzalno subpijalno leptomeningealno postkontrastno pojačanje u vidu znaka trozupca



Adaptirano prema: *Shen et al., 2023 [19].*

Slika 2 – MR snimci T1 postkontrastna sekvenca



Segment A prikazuje bazilarni leptomeningitis sa postkontrastnim pojačanjem leptomeningea; segment B prikazuje LETM; segment C prikazuje pahimeningitis sa postkontrastnim pojačanjem signala.
Adaptirano prema: *Shen et al., 2023 [19].*

Zahvaćenost hipofize i hipotalamus-hipofizne osovine je retka pojava, ali je visokospecifična za neurosarkoidozu. Javlja se kod četvrtine pacijenata. Glavna obeležja su klinička prezentacija u vidu dijabetesa insipidusa, hiperprolaktinemije i SIADH. Na MR endokranijuma može da se uoči hiperintenzitet signala, kao i postkontrastno pojačanje hipofize. [22] Parenhimske lezije mozga su najčešće tumefaktivne, jasno ograničene i često pokazuju postkontrastno pojačanje. Takođe mogu da se jave vaskulitis velikih i srednjih arterijskih krvnih sudova, ali i znaci sekundarnog venulitisa. [23]

Zahvaćenost perifernih nerava i mišića dokazana je u značajnom procentu i vodeće manifestacije su u vidu senzorne i senzorimotorne aksonalne polineuropatije, mononeuritisa multipleksa, poliradikuloneuritisa, neuropatije tankih vlakana, kao i izolovane ili uružene miopatije. EMNG ima presudni značaj u postavljanju dijagnoze lezija PNS-a. [24]

Kod pacijenata sa neurosarkoidozom opisane su psihijatrijske i kognitivne promene i zastupljene su do kod čak 20% pacijenata, ali sam patofiziološki mehanizam nastanka ovih poremećaja još nije do kraja razjašnjen. Od psihijatrijskih poremećaja najveću učestalost zauzima depresivni poremećaj, dok u retkim ekstremnim situacijama mogu da se jave i paranoidna psihoza, halucinacije, pa čak i delirijum. [25] Deficit u mnestičkim kognitivnim domenima su najčešća manifestacija i može da se kreće od prolaznog amnestičkog sindroma preko blagog kognitivnog poremećaja, pa sve do rapidno progresivne demencije (RPD). Ovakve manifestacije mogu da produže dijagnostički postupak i povezane su sa značajno lošijim rezultatima kvaliteta života kod ovakvih pacijenata. [26]

Dijagnostički pristupi

S obzirom na veoma širok klinički dijapazon prezentacije neurosarkoidoze, 2018. godine definisani su dijagnostički kriterijumi koji su sada u širokoj primeni i omogućavaju postavljanje dijagnoze neurosarkoidoze na osnovu tri nivoa sigurnosti: definitivna, verovatna i moguća. [27]

Magnetna rezonanca predstavlja glavni dijagnostički alat u postavljanju dijagnoze. Glavne karakteristike neurosarkoidoze na MR endokranijuma su T2 hiperintenzne lezije koje često zahvataju lepto- i pahimeningee, moždani parenhim, kičmenu moždinu i kranijalne nerve. Postkontrastno pojačanje je često te su postkontrastne sekvence nezaobilazan deo snimanja. [28] MR ili angiografija krvnih sudova glave i vrata mogu da budu od koristi za postavljanje dijagnoze ishemijskog moždanog udara ili vaskulitisa. [29]

Laboratorijske analize seruma i likvora imaju zadatak da povećaju dijagnostičku senzitivnost i isključe alternativne dijagnoze, s obzirom da ne postoji nijedan test koji je dovoljno specifičan za neurosarkoidozu. [30] Serumski nivoi kalcijuma, vitamina D, ACE i hitotriozidaza mogu da budu od dijagnostičke pomoći, ali nijedan nije dokazan kao dovoljno specifičan niti senzitivan. Nivo IL-2R, koji predstavlja marker aktivacije T ćelija, se ispituje kao potencijalni biomarker neurosarkoidoze. [31] Nalaz u likvoru može da pokaže laku do umerenu limfocitnu pleocitozu (ispod 100 ćelija/μL), kao i blagu hipoglikorahiju (iznad 1,2 mmol/L) i hiperproteinorahiju do 1g/L. Prisustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru je dokazano kod 20–40% pacijenata. Svi navedeni rezultati nisu specifični niti dovoljno senzitivni te je uvek neophodno isključenje infektivnih, demijelinizacionih, autoimunih i limfoproliferativnih alternativnih dijagnoza. [32]



Tabela 2 – Klinički kriterijumi za dijagnozu neurosarkoidoze

Dijagnoza	
Definitivna	1. Klinička prezentacija i dijagnostička evaluacija ukazuju na neurosarkoidozu, definisanu kliničkim manifestacijama i nalazima na MR, likvoru i/ili EMNG koji su tipični za granulomatoznu inflamaciju nervnog sistema, nakon rigoroznog isključivanja drugih uzroka. 2. Patohistološki nalaz iz nervnog sistema je u skladu sa granulomatoznom inflamacijom. • Tip a: Prisustvo ekstraneuralne sarkoidoze. • Tip b: Nema ekstraneuralne sarkoidoze (izolovana CNS sarkoidoza).
Verovatna	1. Klinička prezentacija i dijagnostička evaluacija ukazuju na neurosarkoidozu, definisanu kliničkim manifestacijama i nalazima tipičnim za granulomatoznu inflamaciju nervnog sistema, nakon rigoroznog isključivanja drugih uzroka. 2. Patohistološka potvrda sistemske granulomatozne bolesti u skladu sa sarkoidozom
Moguća	1. Klinička prezentacija i dijagnostička evaluacija ukazuju na neurosarkoidozu, definisanu kliničkim manifestacijama i nalazima tipičnim za granulomatoznu inflamaciju nervnog sistema, nakon rigoroznog isključivanja drugih uzroka. 2. Nema patohistološke potvrde granulomatozne bolesti.

EMNG – elektromioneurografija; NCS – studije nervne provodljivosti; CNS – centralni nervni sistem.
Adaptirano prema: *2018 Neurosarcoidosis Consortium Consensus [27].*

Somatski nalaz i ispitivanja su od velikog značaja za postavljanje dijagnoze sistemske sarkoidoze, kao i za planiranje eventualne biopsije. Neophodno je da se ispitivanje započne sa RTG srca i pluća, a potom, u slučaju nekonkluzivnog nalaza, da se ispitivanja produbе sa CT toraksa, abdomena i male karlice, pa čak u nekim slučajevima da se razmotri i PET celog tela. Zbog velike učestalosti oftalmoloških manifestacija, oftalmološki pregled takođe ima svoj značaj. [33] Biopsija medijastinalnih i hilarnih limfnih žlezdi predstavlja najsenzitivniji metod postavljanja dijagnoze i neophodna je za postavljanje dijagnoze definitivne i verovatne neurosarkoidoze. [34]

Terapijski pristupi

Postoje različiti terapijski pristupi u lečenju neurosarkoidoze, s obzirom da ne postoje univerzalno prihvaćeni terapijski vodiči. Generalni stav je, ipak, da su kortikosteroidi prva terapijska linija kod akutnog lečenja neurosarkoidoze. [35] Na osnovu težine neurološkog deficita, kod lakih do umerenih deficita postoji mogućnost otpočinjanja lečenja sa oralnim dozama pronizona u dozi 0,25-1 mg/kg telesne težine, dok se kod teških deficita, kao što su optički neuritis i LETM, većina stručnjaka odlučuje za lečenje pulsnom kortikosteroidnom terapijom (metilprednizolon 500–1000mg intravenski, 3–5 dana). [36] Savetuje se nastavak terapije kortikosteroidima u vidu spore nishodne titracije doze pronizona u trajanju od tri do šest meseci. S obzirom da često postoji relapsni tok bolesti, u najvećem broju slučajeva nastavlja se lečenje hroničnom imunosupresivnom terapijom sa konvencionalnim imunosupresivima, kao što su metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid, dok se mikofenolat mofetil

Tabela 3 – Terapijski pristupi u lečenju neurosarkoidoze

Vrsta leka	Lek	Doziranje
Kortikosteroidi	Pronizon	Oralno, 0,25 do 1 mg /kg dnevno
	Metilprednizolon	Intravenski, 1000 mg/dan, 3-5 dana
Imunosupresivi	Azatioprin	Oralno, 2–2,5 mg/kg dnevno
	Metotreksat	Jednom nedeljno, 10 do 25 mg, oralno ili subkutano
	Mikofenolat mofetil	Oralno, 1 do 1,5 g dva puta dnevno
Inhibitori TNF-α	Infliximab	Intravenski, 3 do 7 mg/kg u 0, 2, i 6. nedelji, posle na 4 do 8 nedelja
	Adalimumab	Subkutano, 40 mg svake druge nedelje

TNF-α: *tumor necrosis factor alfa*.
Adaptirano prema: *Bradshaw et al., [41].*

smatra terapijom druge linije, s obzirom na manju efikasnost. [37] Značajno mesto u lečenju neurosarkoidoze sada imaju i monoklonska antitela usmerena prema TNF-alfa (*tumor necrosis factor-alfa*), TNF-α inhibitori, a u njih spadaju infliksimab i adalimumab. [38] Efikasnost u postizanju remisije TNF-α inhibitora zabeležena je kod oko 70% pacijenata. [39] Kontradiktorni rezultati su dobijeni ispitivanjem efikasnosti leka Rituximab, monoklonskog antitela usmerenog na CD-20 B limfocite. Dok su neke studije pokazale izvesnu efikasnost i značaj u njegovoj primeni kod terapijski rezistentnih slučajeva, druge su pak ukazale na manju efikasnost u poređenju sa TNF-α inhibitorima (Tabela 3). [40]

Prilikom odabira terapije svakako je, osim dostupnosti i efikasnosti, neophodno uzeti u obzir i bezbednosni profil svakog leka, kao i komorbiditete pacijenta, u cilju maksimalne redukcije neželjenih efekata. [7] Praćenje terapijskog efekta, postignute remisije i neželjenih efekata se preporučuje na tri do šest meseci, uz praćenje laboratorijskih analiza, kontrolne MR endokranijuma i kičmene moždine i, u retkim situacijama, i ponovne analize likvora. [42]

Prognoza i oporavak zavise od inicijalnog neurološkog deficita i uspešnosti terapije. Kod 80% pacijenata je registrovan oporavak nakon lezije facijalisa, dok je potpuni neurološki oporavak nezavisno od inicijalnog neurološkog deficita zabeležen kod oko 30% pacijenata. [14,31] Rezidualno oštećenje vida sa oštrinom vida ispod 0,1 registrovano je kod čak preko 20% pacijenata nakon teškog optičkog neuritisa izazvanog neurosarkoidozom. [43]

Zaključak

Neophodno je istaći da je neurosarkoidoza imunski posredovano granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije sa veoma raznovrsnom kliničkom prezentacijom. Blagovremena dijagnoza i lečenje su od izuzetnog značaja za postizanje trajne i postojane remisije. Glavni izazov kod ovakvih pacijenata jesu širok diferencijalno dijagnostički profil i eliminacija svih alternativnih dijagnoza, s obzirom da se kod većine pacijenata neurosarkoidoza kao dijagnoza i dalje postavlja sistemom eliminacije.



Literatura

1. *Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2016 Nov 15;16(1):220.*
2. *Reith W, Roumia S, Popp C. Neurosarkoidose [Neurosarcoidosis]. Radiologe. 2016 Oct;56(10):898–903.*
3. *Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. JAMA Neurol. 2017;74(11):1336–1344.*
4. *Pirau L, Lui F. Neurosarcoidosis. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
5. *Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Di rectors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160(2):736–755.*
6. *Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet. 2014;383:1155–1167.*
7. *Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. Pract. Neurol. 2020 May;20(3):199–212.*
8. *Lin MY, Wang Q, Newman NJ, Dattilo M. An unusual presentation of neurosarcoidosis: Concurrent optic perineuritis and opticneuritis.TaiwanJ.Ophthalmol.2021Jan25;11(1):104–107.*
9. *Sinha T, Tahir S, Namal F, Vineesha F, Warsha F, Ahmed Z, Bokhari SFH, Haris M, Khan MM. Neurosarcoidosis: Current Perspectives on Diagnosis, Management, and Future Directions. Cureus. 2024 Sep 11;16(9):e69208.*
10. *Cama E, Santarelli R, Muzzi E, Inches I, Curtolo S, DI Paola F, Arslan E, Faccini E. Sudden hearing loss in sarcoidosis: otoneurological study and neuroradiological correlates. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2011 Aug;31(4):235–8.*
11. *Carlson ML, White JR Jr., Espahbodi M, et al. Cranial base manifestations of neu rosarcoidosis: a review of 305 patients. Otol. Neurotol. 2015;36(1):156–166.*
12. *Mijajlovic M, Mirkovic M, Mihailovic-Vucinic V, Aleksic V, Covickovic-Sternic N. Neurosarcoidosis: two case reports with multiple cranial nerve involvement and review of the literature. Biomed Pap Med Fac Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Dec;158(4):662–7.*
13. *Patel M, Shiwlani S, Kachhadia MP, Abdalla M, Samreen I, Mohamed AS, Nasir H. Neurosarcoidosis and Transverse Myelitis: Life-Threatening Manifestations of Sarcoidosis. Cureus. 2024 Jan 20;16(1):e52629.*
14. *Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. QJM. 2009;102(7):449–460.*
15. *Gibbons E, Whittam D, Jacob A, Huda S. Images of the month 1: Trident sign and neurosarcoidosis. Clin. Med. (Lond). 2021 Nov;21(6):e667-e668.*
16. *Zalewski NL, Krecke KN, Weinshenker BG, Aksamit AJ, Conway BL, McKeon A, Flanagan EP. Central canal enhancement and the trident sign in spinal cord sarcoidosis. Neurology. 2016 Aug 16;87(7):743–4.*
17. *Durel CA, Marignier R, Maucort-Boulch D, et al. Clinical features and prognostic factors of spinal cord sarcoidosis: a multicenter observational study of 20 biopsy proven patients. J. Neurol. 2016;263(5):981–990.*
18. *Murphy OC, Salazar-Camelo A, Jimenez JA, et al. Clinical and MRI phenotypes of sarcoidosis-associated myelopathy. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2020;7(4):e722.*
19. *Shen J, Lackey E, Shah S. Neurosarcoidosis: Diagnostic Challenges and Mimics A Review. Curr. Allergy Asthma Rep. 2023 Jul;23(7):399–410.*
20. *Mekinian A, Maisonobe L, Boukari L, et al. Characteristics, outcome and treatments with cranial pachymeningitis: a multicenter French retrospective study of 60 patients. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11413.*
21. *Carlson ML, White JR Jr, Espahbodi M, Haynes DS, Driscoll CL, Aksamit AJ, et al. Cranial base manifestations of neurosarcoido sis: a review of 305 patients. Otol. Neurotol. 2015;36(1):156–66.*
22. *Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. Pituitary. 2016;19(1): 19–29.*
23. *Bathla G, Watal P, Gupta S, Nagpal P, Mohan S, Moritani T. Cerebrovascular manifestations of neurosarcoidosis: an underrecognized aspect of the imaging spectrum. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2018;39(7):1194–1200.*
24. *Vital A, Vital C. Clinical Neuropathology practice guide 3-2014: combined nerve and muscle biopsy in the diagnostic workup of neuropathy—the Bordeaux experience. Clin. Neuropathol. 2014;33(3):172–178.*
25. *Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. Chest. 2004 Mar;125(3):997–1004.*
26. *Fortes GCC, Oliveira MCB, Lopes LCG, Tomikawa CS, Lucato LT, Castro LHM, Nitrini R. Rapidly progressive dementia due to neurosarcoidosis. Dement. Neuropsychol. 2013 Oct-Dec;7(4):428–434.*
27. *Stern BJ, Royal W III, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. JAMA Neurol. 2018;75(12):1546–1553.*
28. *Deng P, Krasnozhen-Ratush O, William C, Howard J. Concur rent LETM and nerve root enhancement in spinal neurosar coid: a case series. Mult. Scler. 2018;24(14):1913–6.*
29. *Bonham CA, Strek ME, Patterson KC. From granuloma to f ibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2016;22(5):484–91.*
30. *Barreras P, Stern BJ. Clinical features and diagnosis of neurosar coidosis - review article. J. Neuroimmunol. 2022;368:577871.*
31. *Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm V, van Daele PLA, van Hagen PM, van Laar JAM, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. PLoS One. 2019;14(10):e0223897.*
32. *Bridel C, Courvoisier DS, Vuilleumier N, Lalive PH. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of neurosarcoidosis. J. Neuroimmunol. 2015;285:1–3.*
33. *Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, Bertagna F, Caldarella C, Giovanella L. The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review. Acad, Radiol. 2014;21(5):675–684.*
34. *Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Yoshino I. Recent advances in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Respir Investig. 2016;54(4):230-236*
35. *Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neuro sarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Arch. Neurol. 2007;64(5):691–696.*
36. *Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis. Handb. Clin. Neurol. 2014;119:305–333.*
37. *Kwon S, Judson MA: Clinical pharmacology in sarcoidosis: How to use and monitor sarcoidosis medications. J. Clin. Med. 2024, 13:1250.*
38. *Hilezian F, Maarouf A, Boutiere C, et al.: TNF-a inhibitors used as steroid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2021, 92:890–6.*
39. *Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al.: Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi institutional series. Neurology. 2017, 89:2092–100.*
40. *Zella S, Kneiphof J, Haghikia A, Gold R, Woitalla D, Thöne J: Successful therapy with rituximab in three patients with probable neurosarcoidosis. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018; 11:1756286418805732.*
41. *Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021 Oct 4;8(6):e1084.*
42. *Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, Dehais C, Mathey G, Psimaras D, Haroche J, Pottier C, Hie M, Mathian A, Devilliers H, Nunes H, Valeyre D, Amoura Z. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. J. Neurol. 2017 May;264(5):891–897.*
43. *Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. Brain. 2002;125(pt 4):812–822.*

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa ***Četvrtog kongresa multiple skleroze jugoistočne Evrope (*****4th Southeast European MS Congress*****)***

Poštovane koleginice i kolege,
Od 14. do 16. maja 2026. godine, u Sava centru u Beogradu, održan je Četvrti kongres multiple skleroze jugoistočne Evrope (*4th Southeast European MS Congress*), koji je okupio brojne stručnjake iz Srbije, regiona i Evrope. Kongres je predstavljao značajnu priliku za razmenunajnovijih naučnih saznanja i kliničkih iskustava iz oblasti multiple skleroze i drugih autoimunskih bolesti centranog nervnog sistema.

Kongres su svečano otvorile prof. dr Jelena Drulović, prof. dr Šarlota Mesaroš i prof. dr Tatjana Pekmezović, koje su istakle značaj kontinuirane edukacije, međunarodne saradnje i primene savremenih dijagnostičkih i terapijskih pristupa u lečenju osoba sa inflamatornim i demijelinizacionim bolestima centralnog nervnog sistema. Tokom trodnevnog kongresa predavanja su održali brojni istaknuti domaći i međunarodni stručnjaci poput prof. Patricka Vermescha, prof. dr Christine Lebrun-Frenay i prof. dr Sandre Vukusic.

Prvog dana kongresa održana su plenarna predavanja posvećena najnovijim saznanjima o prekliničkoj fazi multiple skleroze, ulozi mikroglije u patogenezi bolesti i mehanizmima progresije multiple skleroze. Posebnu pažnju je izazvala sesija o planiranju trudnoće i porodice u multiploj sklerozi. U nastavku programa govoreno je o terapijskim strategijama usmerenim na B-limfocite, značaju biomarkera u praćenju bolesti, kao i principima individualnog pristupa lečenju osoba sa multiplom sklerozom.

Drugog dana predavanja su obuhvatila psihijatrijske i kognitivne poremećaje, ulogu sistema komplementa u neuroimunologiji, deeskalacionu terapiju, imunizaciju kod osoba sa multiplom sklerozom, poremećaje spavanja i gensku ekspresiju kod multiple skleroze. Posebno mesto zauzela je panel diskusija o dostupnosti terapija koje modifikuju tok bolesti u zemljama jugoistočne Evrope, tokom koje su predstavnici nacionalnih centara prezentovali način organizacije rada i lečenja kao i izazove sa kojima se susreću u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Održana je i sesija mladih neurologa, koja je podstakla diskusiju i razmenu iskustava među mladim kolegama iz regiona.

Treći dan kongresa bio je posvećen neuromijelitis optika spektru bolesti (NMOSD) i bolestima udruženim sa antitelima na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOGAD). Predavanja su bila usmerena na savremene koncepte patogeneze, kliničke karakteristike, diferencijalnu dijagnozu i nove terapijske mogućnosti.

Kongres je okupio brojne stručnjake iz Srbije, kao i iz zemalja regiona i drugih evropskih država. Veliki odziv učesnika i ak-













tivne diskusije nakon predavanja potvrdile su značaj ovog kongresa kao jednog od vodećih regionalnih stručnih skupova iz oblasti neuroimunologije.

Može se zaključiti da je Četvrti kongres multiple skleroze jugoistočne Evrope ispunio svoj cilj, pružajući platformu za razmenu naučnih dostignuća, unapređenje profesionalne saradnje i kontinuiranu medicinsku edukaciju. Visok stručni nivo programa i učešće domaćih i međunarodnih eksperata potvrđuju značaj ovog kongresa za dalji razvoj naučnoistraživačkog i kliničkog rada u oblasti multiple skleroze i srodnih neuroimunoloških oboljenja.

Dušan Ristić,
Klinika za neurologiju UKCS

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

FXIa inhibitori: novi pristup prevenciji moždanog udara?

Autor: *Sandra Vujović*[1]
1 Klinika za neurologiju KCCG, Podgorica

Uvod
Moždani udar je drugi vodeći uzrok smrti i treći vodeći uzrok onesposobljenosti u svetu. [1] Sa starenjem populacije i sve većim brojem bolesnika koji prežive moždani udar, raste i broj onih koji ostaju izloženi riziku od novog cerebrovaskularnog događaja, pa sekundarna prevencija postaje sve važniji deo dugoročnog lečenja. [2]

Tokom poslednjih nekoliko decenija u sekundarnoj prevenciji ostvaren je značajan napredak. Podaci iz Roterdamske studije pokazuju da je desetogodišnji rizik od rekurentnog moždanog udara opao sa približno 21,4% u periodu od 1990. do 2000. godine na 11,0% u periodu od 2010. do 2020. godine. [3] Ipak, rizik od ponovnog ishemijskog moždanog udara ostaje značajan, naročito u ranom periodu nakon inicijalnog događaja, ali i tokom dugoročnog praćenja.

Metaanaliza pacijenata sa blagim ishemijskim moždanim udarom procenila je 90-dnevni rizik od rekurencije na približno 8,6%. [4] Dugoročno se rizik dalje akumulira: nakon tranzitornog ishemijskog napada (*transient ischemic attack* – TIA) ili blagog moždanog udara, procenjeni kumulativni rizik iznosi 5,9% nakon jedne godine, 12,8% nakon pet i 19,8% nakon deset godina. [5]

Rezidualni rizik posebno je izražen nakon nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara. U savremenoj studiji sa više od 114.000 pacijenata u Engleskoj i Danskoj incidencija rekurentnog ishemijskog moždanog udara bila je najveća tokom prve godine – 7,39 i 7,96 događaja na 100 osoba-godina. Petogodišnji kumulativni rizik iznosio je približno 16,5% u Engleskoj i 18,1% u Danskoj, a rekurentni događaji u danskoj kohorti češće su bili umereni ili teži od inicijalnog moždanog udara. [6] Slični podaci dobijeni su i u nemačkoj populacionoj kohorti, sa petogodišnjim rizikom rekurencije od oko 20,1%. [7]

Dakle, prostor za dodatno smanjenje rizika očigledno postoji. Problem je u tome što intenziviranje antitrombotske terapije gotovo neizbežno otvara pitanje krvarenja. Ideja da se tromboza može dodatno sprečiti uz relativno očuvanu fiziološku hemostazu dugo je delovala gotovo utopijski. Razvoj inhibitora FXI/FXIa ponovo je otvorio pitanje da li je takav pristup ipak moguć.

Faktor XI/FXIa kao terapijski cilj
Faktor XI (FXI) privukao je pažnju upravo zbog različitog doprinosa fiziološkoj hemostazi i patološkoj trombozi. [8]

Važan argument pruža prirodni model urođenog nedostatka FXI. Za razliku od hemofilije A i B, teška spontana krvarenja kod ovih osoba su retka. Krvarenje je uglavnom blago do umereno i najčešće se javlja nakon traume ili hirurških intervencija. [9]

Sa druge strane, nedostatak FXI povezan je sa manjom učestalošću tromboembolijskih događaja. Teški urođeni nedostatak FXI povezan je sa nižom učestalošću ishemijskog moždanog udara [10], a u velikoj kohorti i sa manjim rizikom od venske tromboembolije i kardiovaskularnih događaja. [11]



Podaci humane genetike dodatno podržavaju ovu vezu. Genetički predviđeni niži nivoi FXI bili su povezani sa približno 53% manjim rizikom od ishemijskog moždanog udara (OR 0,47; 95% CI 0,36–0,61), kao i sa manjim rizikom od venske tromboembolije, bez statistički značajnog povećanja rizika od velikih krvarenja. [12]

Ova zapažanja predstavljaju osnovu pretpostavke da bi inhibicija FXI/FXIa mogla da obezbedi antitrombotski efekat uz manje narušavanje fiziološke hemostaze. [8,12,13]

Koja je uloga faktora XIa?

Trombin ima centralnu ulogu u hemostazi: pretvara fibrinogen u fibrin, aktivira trombocite i faktore koagulacije i omogućava formiranje stabilnog ugruška. [8]

Koagulacija se fiziološki pokreće kada oštećenje vaskularnog zida omogući kontakt krvi sa tkivnim faktorom (TF). Kompleks TF–FVIIa aktivira faktor X i dovodi do stvaranja početne količine trombina. FXI nije neophodan za ovu inicijalnu fazu hemostaze. [8] Njegova uloga postaje važnija tokom amplifikacije koagulacije. Trombin aktivira FXI u FXIa, koji zatim aktivira faktor IX; preko kompleksa FIXa–FVIIIa nastaju dodatni FXa i trombin:
trombin → FXIa → FIXa → FXa → dodatno stvaranje trombina

Na taj način FXI doprinosi stabilizaciji ugruška i njegovoj otpornosti na fibrinolizu. [14] U okviru kontaktne aktivacije FXI može da bude aktiviran i putem FXIIa, što može da ima značaj u održavanju i propagaciji tromba. [8]

FXI u fiziološkoj hemostazi

Relativno ograničena uloga FXI u fiziološkoj hemostazi najbolje se vidi kod osoba sa njegovim urođenim nedostatkom. Spontana teška krvarenja su retka, dok se krvarenje najčešće javlja nakon traume ili hirurških zahvata, posebno u tkivima sa izraženom fibrinolitičkom aktivnošću. [8,9]

Prema tome, FXI nije presudan za početno formiranje hemostatskog ugruška, već pre svega doprinosi njegovoj stabilnosti i zaštiti od fibrinolize. [8,9]

FXI/FXIa u patološkoj trombozi

U patološkoj trombozi doprinos FXI postaje izraženiji. Aktivacija FXI trombinom, kao i putem FXIIa, podržava kontinuirano stvaranje trombina i time rast i stabilizaciju tromba. [8,14,15]

Značaj ovog mehanizma podržavaju i podaci kod ljudi: urođeni nedostatak FXI povezan je sa manjim rizikom od ishemijskog moždanog udara i drugih tromboembolijskih događaja, a sličnu povezanost pokazuju i genetičke studije. [10–12]

Upravo ta razlika – relativno skromna uloga FXI u inicijalnoj hemostazi, uz značajniji doprinos amplifikaciji i propagaciji tromboze – čini FXI/FXIa privlačnim terapijskim ciljem. Za razliku od inhibitora trombina ili faktora Xa, inhibicija FXI/FXIa potencijalno omogućava smanjenje trombotičkog rizika uz manji uticaj na fiziološko zaustavljanje krvarenja. [8]

To ne znači da je rizik od krvarenja eliminisan. Preciznije je govoriti o antikoagulaciji koja u većoj meri štedi hemostazu (*hemostasis-sparing anticoagulation*). [8,9]

Koji se inhibitori FXI/FXIa ispituju?

Farmakološka inhibicija FXI/FXIa razvija se kroz tri osnovna pristupa: male oralne inhibitore FXIa, monoklonska antitela i antisens oligonukleotide. [8,16] Najdalje u kliničkom razvoju stigli su asundeksijan, milveksijan i abelacimab. [16]

Mali oralni inhibitori FXIa

Asundeksijan je selektivni, direktni i reverzibilni inhibitor FXIa koji se primenjuje jednom dnevno. U fazi IIb studiji *PACIFIC-Stroke* ispitivane su doze od 10, 20 i 50 mg jednom dnevno, uz standardnu antiagregacionu terapiju. U studiju je uključeno 1.808 pacijenata sa akutnim nekardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom. Primarni ishod obuhvatao je rekurentni simptomatski ishemijski moždani udar i nove klinički neme infarkte otkrivene magnetnom rezonancom. [17]

Studija nije pokazala dozno zavisno smanjenje primarnog ishoda. Jedno od mogućih objašnjenja leži u njegovoj strukturi: približno 75% događaja činili su klinički nemi infarkti, uglavnom male subkortikalne lezije povezane sa bolešću malih krvnih sudova, na koje FXIa inhibicija verovatno ima ograničen uticaj. [17]

Ipak, pri dozi od 50 mg jednom dnevno uočen je signal smanjenja klinički relevantnih ishemijskih događaja, uključujući numeričko smanjenje rekurentnog simptomatskog moždanog udara. *Post hoc* analize ukazale su i na moguću korist kod kompozita ishemijskog moždanog udara i TIA, posebno kod pacijenata sa aterosklerozom. Iako eksploratorni, ovi nalazi su, uz povoljan profil krvarenja, pružili osnovu za dalju evaluaciju doze od 50 mg u fazi III. [17]

Studija *OCEANIC-STROKE* zatim je ispitala ovu strategiju u fazi III. Randomizovano je 12.327 pacijenata unutar 72 sata nakon nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara ili visokorizične TIA. Za uključivanje je bio potreban najmanje jedan od sledećih kriterijuma: nelakunarni infarkt na snimanju, poznata ateroskleroza ili aterosklerotski plak na cerebrovaskularnom snimanju. Asundeksijan 50 mg jednom dnevno dodat je planiranoj jednostrukoj ili dvojnoj antiagregacionoj terapiji. [18]

Tokom medijane praćenja od 19 meseci, ishemijski moždani udar javio se kod 6,2% pacijenata na asundeksijanu i 8,4% na placebu, što odgovara relativnom smanjenju rizika od 26% (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,84; p<0,001). Veliko krvarenje zabeleženo je kod 1,9% naspram 1,7% pacijenata (HR 1,10; 95% CI 0,85–1,44), bez statistički značajne razlike. [18]

Na taj način je klinički signal iz studije *PACIFIC-Stroke* dobio potvrdu u dovoljno velikoj studiji faze III. Važno je i da korist nije bila ograničena na jednu usko definisanu grupu bolesnika, što dodatno pojačava klinički značaj rezultata.

Potpuno drugačiju sliku dala je studija *OCEANIC-AF*. Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom asundeksijan 50 mg direktno je poređen sa apiksabanom, a studija je prevremeno prekinuta zbog inferiorne efikasnosti asundeksijana u prevenciji moždanog udara ili sistemske embolije. Velika krvarenja su, međutim, bila ređa uz asundeksijan. [19]

Ova razlika je važna za razumevanje cele klase. U nekardioembolijskom moždanom udaru, asundeksijan je dodat antiagregacionoj terapiji kako bi se smanjio rezidualni rizik, dok je u atrijalnoj fibrilaciji testiran kao zamena za dokazano efikasnu antikoagulaciju apiksabanom. Rezultati zato ne govore samo o leku, već i o značaju trombotičkog mehanizma i kliničkog konteksta.

Asundeksijan još nije odobren za kliničku primenu. Američka agencija za hranu i lekove (*Food and drug administration* – FDA) je u maju 2026. prihvatila zahtev za njegovo odobrenje u sekundarnoj prevenciji nakon nekardioembolijskog ishemijskog



moždanog udara ili TIA i dodelila mu status *Priority Review* (prioritetni pregled). [20]

Milveksijan je drugi direktni, reverzibilni oralni inhibitor FXIa u kasnoj fazi razvoja. U studiji faze II *AXIOMATIC-SSP* nije pokazana jasna dozno zavisna redukcija primarnog kompozitnog ishoda, ali su pojedine doze dale signal smanjenja simptomatskog ishemijskog moždanog udara, bez izraženog povećanja velikih krvarenja. [21]

Milveksijan se dalje ispituje u programu faze III *LIBREXIA*. U studiji *LIBREXIA-STROKE* regrutacija je završena, a prati se efekat milveksijana dodatog standardnoj antiagregacionoj terapiji u sekundarnoj prevenciji nakon ishemijskog moždanog udara ili visokorizične TIA. [22] *LIBREXIA-AF* poredi milveksijan sa apiksabanom kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. [23]

Treći deo programa, *LIBREXIA-ACS*, obustavljen je u novembru 2025. godine nakon planirane interim analize, jer je nezavisni odbor procenio da je malo verovatno da će studija ostvariti primarni cilj efikasnosti. Odluka nije bila posledica novog bezbednosnog signala.[24] Ovaj rezultat ne može se neposredno preneti na *STROKE* ili *AF* program, s obzirom na različitu biologiju tromboze i različitu osnovnu antitrombotsku terapiju.

Monoklonska antitela

Najdalje razvijeni predstavnik ove grupe je abelacimab, monoklonsko antitelo koje vezuje FXI, sprečava njegovu aktivaciju i može da neutrališe FXIa. Zbog dugog poluživota primenjuje se subkutano jednom mesečno.

U studiji *AZALEA-TIMI 71*, kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, abelacimab je značajno smanjio veliko ili klinički relevantno neveliko krvarenje u poređenju sa rivaroksabanom. Rizik primarnog bezbednosnog ishoda bio je manji za približno 62% uz dozu od 150 mg i 69% uz dozu od 90 mg. [25] Zbog izražene razlike u krvarenju, studija je završena pre planiranog roka.

Ovi podaci snažno podržavaju koncept očuvanja hemostaze, ali *AZALEA-TIMI 71* nije bila dizajnirana da pokaže da li abelacimab pruža jednaku zaštitu od ishemijskog moždanog udara kao standardna antikoagulacija. To pitanje ostaje predmet daljih studija, uključujući *LILAC-TIMI 76*, koja obuhvata pacijente sa atrijalnom fibrilacijom i visokim rizikom od moždanog udara, koji nisu pogodni za standardnu oralnu antikoagulantnu terapiju. [26]

Dosadašnji podaci zato ne podržavaju ideju da FXI/FXIa inhibitori predstavljaju jednostavnu zamenu za postojeće antikoagulanse. Njihova vrednost će verovatno zavisiti od mehanizma tromboze, kliničke populacije i odnosa između dodatne antitrombotske efikasnosti i rizika od krvarenja.

Zaključak

Za neurologiju je posebno značajno što je do sada najuverljiviji dokaz efikasnosti dobijen upravo kod pacijenata sa nekardioembolijskim moždanim udarom – populacije kod koje je antiagregaciona, a ne antikoagulantna terapija decenijama predstavljala osnovu sekundarne prevencije. Mogućnost da se toj terapiji doda selektivna inhibicija FXIa i dodatno smanji rizik od rekurentnog ishemijskog moždanog udara bez jasnog porasta velikih krvarenja predstavlja možda najvažniji razlog zbog kojeg se danas ponovo postavlja pitanje: da li se paradigma sekundarne prevencije zaista menja?

Literatura

1. *Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. Lancet Public Health. 2022;7(1):e74–e85. doi:10.1016/S2468-2667(21)00230-9.*

2. *Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.*

3. *Berghout BP, Bos D, Koudstaal PJ, Ikram MA, Ikram MK. Risk of recurrent stroke in Rotterdam between 1990 and 2020: a population-based cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023;30:100651. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100651.*

4. *Lim A, Ma H, Johnston SC, et al. Ninety-Day Stroke Recurrence in Minor Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Trials and Observational Studies. J Am Heart Assoc. 2024;13(9):e032471. doi:10.1161/JAHA.123.032471.*

5. *Writing Committee for the PERSIST Collaborators. Long-Term Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2025;333(17):1508–1519. doi:10.1001/jama.2025.2033.*

6. *Gaist D, González-Pérez A, Jørgensen KT, et al. Risk of recurrent ischemic stroke after non-cardioembolic ischemic stroke in England and Denmark. J Neurol. 2026;273(6):337. doi:10.1007/s00415-026-13872-4.*

7. *Rücker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, et al. Twenty-year time trends in long-term case-fatality and recurrence rates after ischemic stroke stratified by etiology. Stroke. 2020;51(9):2778–2785. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029972.*

8. *Gailani D, Gruber A. Targeting factor XI and factor XIa to prevent thrombosis. Blood. 2024;143(15):1465–1475. doi:10.1182/blood.2023020722.*

9. *Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. J Thromb Haemost. 2009;7(Suppl 1):84–87. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03395.x.*

10. *Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. Blood. 2008;111(8):4113–4117. doi:10.1182/blood-2007-10-120139.*

11. *Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. Blood. 2017;129(9):1210–1215. doi:10.1182/blood-2016-09-742262.*

12. *Georgi B, Mielke J, Chaffin M, et al. Leveraging human genetics to estimate clinical risk reductions achievable by inhibiting factor XI. Stroke. 2019;50(11):3004–3012. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026545.*

13. *Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Katsanos AH, et al. Factor XIa inhibitors for the prevention of stroke: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2023;12(17):5562. doi:10.3390/jcm12175562.*

14. *von dem Borne PAK, Meijers JCM, Bouma BN. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. Blood. 1995;86(8):3035–3042.*

15. *Ali AE, Becker RC. Factor XI: structure, function and therapeutic inhibition. J Thromb Thrombolysis. 2024;57(8):1315–1328. doi:10.1007/s11239-024-02972-5.*

16. *Capodanno D, Alexander JH, Bahit MC, et al. Factor XI inhibitors for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2025;22(11):896–912. doi:10.1038/s41569-025-01144-z.*

17. *Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al; PACIFIC-Stroke Investigators. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet. 2022;400(10357):997–1007. doi:10.1016/S0140-6736(22)01588-4.*

18. *Sharma M, Dong Q, Hirano T, et al; OCEANIC-STROKE Investigators. Asundexian for secondary stroke prevention. N Engl J Med. 2026;394(15):1467–1479. doi:10.1056/NEJMoa2513880.*

19. *Piccini JP, et al. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2025;392(1):23–32. doi:10.1056/NEJMoa2407105.*

20. *Bayer. New drug application for asundexian accepted by the U.S. Food and Drug Administration under Priority Review. May 19, 2026.*

21. *Sharma M, Molina CA, Toyoda K, et al. Safety and efficacy of factor Xia inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Lancet Neurol. 2024;23(1):46–59. doi:10.1016/S1474-4422(23)00403-9.*

22. *LIBREXIA-STROKE. ClinicalTrials.gov identifier NCT05702034.*

23. *LIBREXIA-AF. ClinicalTrials.gov identifier NCT05757869.*

24. *Bristol Myers Squibb, Johnson & Johnson. Update on Phase 3 LIBREXIA ACS Trial. November 14, 2025.*

25. *Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al; AZALEA-TIMI 71 Investigators. Abelacimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2025;392(4):361–371. doi:10.1056/NEJMoa2406674.*

26. *LILAC-TIMI 76. ClinicalTrials.gov identifier NCT05712200.*



GRANIČNA OBLAST

Neurološke manifestacije urođenih poremećaja imunskog sistema i sindroma povezanih sa imunodeficijencijom

Autor: *Maja Stojanović*[1,2]
1 Klinika za alergologiju i imunologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Urođeni poremećaji imunskog sistema (*inborn errors of immunity* – IEI), ranije poznati pod nazivom primarne imunodeficijencije (PID), obuhvataju heterogenu grupu poremećaja koje karakteriše neadekvatan razvoj i/ili funkcija različitih komponenti imunskog sistema. Prema revidiranoj klasifikaciji Međunarodne unije imunoloških društava (*International Union of Immunological Societies* – IUIS), objavljenoj 2024. godine, u okviru genetski definisanih IEI opisano je 508 gena, dok fenotipska klasifikacija obuhvata ukupno 559 IEI. [1] Ovi poremećaji grupisani su u deset glavnih kategorija: kombinovane imunodeficijencije, kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama, IEI sa predominantnim deficitom antitela, bolesti imunske disregulacije, kongenitalni defekti fagocita, defekti urođene imunosti, autoinflamatorni poremećaji, defekti sistema komplementa, bolesti koštane srži i fenokopije IEI. [1,2] Najčešće neurološke manifestacije unutar različitih kategorija IEI prema IUIS klasifikaciji prikazane su u Tabeli 1.

Najčešće kliničke prezentacije IEI, pored povećane sklonosti ka infekcijama, obuhvataju autoimunske manifestacije i autoinflamatorna stanja, alergije, limfoproliferaciju i pojavu maligniteta. [3] Iako se pojedinačni entiteti IEI ubrajaju u retke bolesti, IEI kao grupa poremećaja nisu retki, već se o njima nedovoljno misli. Na osnovu dostupnih epidemioloških podataka, procenjena prevalenca IEI kreće se približno od 1:1.000 do 1:5.000 stanovnika, pri čemu stvarna prevalenca verovatno zavisi od obuhvata populacije, dostupnosti dijagnostike i kriterijuma koji se primenjuju za definisanje IEI. [4,5] U velikoj studiji zasnovanoj na podacima iz elektronskih zdravstvenih kartona u Sjedinjenim Američkim Državama, prevalenca dijagnostikovanih IEI iznosi približno 6 na 10.000 stanovnika. [6]

U širokom kliničkom spektru neurološke manifestacije zauzimaju posebno mesto. Nervni sistem može da bude zahvaćen neposredno, kao posledica samog molekularnog defekta (npr. narušeni mehanizmi reparacije dezoksiribonukleinske kiseline, metabolički poremećaji i dr.) i posredno, usled infekcija, sistemske inflamacije, autoimunskih procesa, vaskularnog oštećenja, maligniteta ili komplikacija lečenja. [7,8]

Neurološki fenotip kod bolesnika sa IEI, pored neuroinfekcija, obuhvata spektar poremećaja u rasponu od neurorazvojnih do neurokognitivnih [8], u okviru kojih se najčešće detektuju usporen razvoj govora i jezika, intelektualni deficit, poremećaj iz spektra autizma (*autism spectrum disorder* – ASD), poremećaj pažnje sa hiperaktivnošću (*attention-deficit/hyperactivity disorder* – ADHD), morfološke abnormalnosti poput mikrocefalije. [8, 9] Pacijenti dečijeg uzrasta sa IEI mogu se prezentovati zahvatanjem centralnog nervnog sistema (CNS) po tipu encefalopatije, epileptičkim napadima, fokalnim neurološkim ispadima, aseptičnim meningitisom, dok su slučajevi lezije perifernog nervnog sistema u sklopu dominantnog poremećaja imunskog sistema dosta ređi. [10] Morfološki nalaz na magnetnoj rezonanciji (MR) endokranijuma može da ukaže na inflamatorne lezije, cerebelarnu/cerebralnu atrofiju, leziju bele, ređe sive mase, intrakranijalnu hemoragiju ili biti sugestivan za vaskulitis CNS-a. [11]

Neurološki komorbiditeti u sklopu IEI često su neprepoznati ili zasenjeni dominantnim imunološkim manifestacijama; međutim, kako imunski i nervni sistem dele brojne razvojne, signalne i homeostatske puteve, poremećaj određenih gena istovremeno može da dovede do ispoljavanja imunološkog i neurološkog fenotipa. [2]

Za neurologa je posebno značajno da u diferencijalnoj dijagnozi razmišlja o IEI, jer neurološka bolest može da bude prva, a ponekad i dominantna klinička manifestacija. [12] Kliničko prepoznavanje se ne zasniva na identifikaciji „tipične" neurološke manifestacije određenog entiteta IEI, već na povezivanju određenih simptoma i znakova ili neurološkog sindroma sa podacima o infekcijama, imunskoj disregulaciji, autoimunosti, inflamaciji, hematološkim abnormalnostima, malignitetima i pozitivnoj porodičnoj anamnezi. [13,14] U tom smislu, IEI pre treba posmatrati kroz patofiziološke mehanizme neurološkog oštećenja i kliničke fenotipove nego kroz samu taksonomiju pojedinačnih genetski determinisanih poremećaja. [2] U praktičnom smislu, ponavljane ili neobične infekcije CNS-a, neurološka bolest udružena sa sistemskom autoimunošću ili autoinflamacijom, neobjašnjive vaskularne manifestacije, ataksija ili neuropatija u karakterističnom sindromskom kontekstu, kao i kombinacija neuroloških i hematoloških, inflamatornih ili limfoproliferativnih poremećaja, mogu da predstavljaju važne „crvene zastavice" i da upute na moguću dijagnozu IEI. [13,14]

Ovakav fenotipski način razmišljanja u skladu je sa pristupom primenjenim u revidiranoj fenotipskoj klasifikaciji IEI. Za razliku od klasifikacije zasnovane prvenstveno na genetskoj i molekularnoj osnovi, fenotipska klasifikacija organizovana je kao dijagnostičko stablo (*decision tree*), čija je svrha da kliničara od početne kliničke prezentacije usmeri ka odgovarajućoj grupi IEI, nezavisno od njegovog prethodnog iskustva u ovoj oblasti. [2] Dijagnostičko stablo, međutim, ne treba shvatiti kao algoritam koji sam po sebi omogućava postavljanje konačne dijagnoze. Fenotipsko preklapanje između različitih IEI je značajno, a pojedine manifestacije mogu da budu prisutne u više dijagnostičkih kategorija ili mogu da se pojave u različitim fazama bolesti. Zbog toga fenotipski pristup predstavlja polazni okvir za usmeravanje dijagnostičkog procesa, koji se potom dopunjuje imunološkim, hematološkim, mikrobiološkim i, kada je indikovano, molekularno-genetičkim ispitivanjima. [2,13] Poseban značaj ovakvog pristupa za neurologa jeste u tome što omogućava da se neurološka prezentacija ne posmatra izolovano, već kao deo šireg kliničkog fenotipa koji može da ukazuje na poremećaj imunskog sistema.

Cilj ovog preglednog rada jeste da prikaže neurološke manifestacije odabranih IEI i genetski determinisanih sindroma povezanih sa imunodeficijencijom sa kojima bi neurolozi mogli da se susretnu, sa kratkim osvrtom na glavne molekularne i patofiziološke mehanizme neurološkog oštećenja. Posebna pažnja biće posvećena kliničkim obrascima koji treba da pobude sumnju na IEI, kada je u dijagnostički proces neophodno uključiti i kliničkog imunologa. Na taj način, IEI mogu da se posmatraju ne samo kao retke bolesti koje povremeno imaju neurološke komplikacije, već kao važna etiološka kategorija koju treba uzeti



Tabela 1 – Najčešće neurološke manifestacije razvrstane prema kategorijama IEI definisanih IUIS klasifikacijom

IUIS grupa IEI	Najčešće neurološke manifestacije	Dominantni mehanizmi
1. Kombinovane imunodeficijencije	Infekcije CNS-a, meningoencefalitis, encefalopatija, razvojno kašnjenje, ataksija; komplikacije nakon infekcija/ transplantacije matičnih ćelija hematopoeze	Oportunističke infekcije, inflamacija, neurotoksičnost terapije Plejotropni genetski
2. Kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama	Cerebelarna ataksija, periferna neuropatija, razvojni poremećaji, encefalopatija, demijelinizacija	defekti, oštećena DNK reparacija i metabolizam, imunodeficijencija
3. IEI sa predominantnim deficitom antitela	Meningitis/encefalitis, hronične infekcije CNS-a, enterovirusni meningoencefalitis; ređe autoimunski mehanizmi neurološkog oštećenja	Infekcija zbog neadekvatnog humoralnog imuniteta; autoimunost
4. Bolesti imunske disregulacije	Autoimunski encefalitis, encefalomijelitis, demijelinizacione bolesti, cerebralni vaskulitis, epilepsija, ataksija, neuropatije	Poremećena imunska tolerancija, T/B-ćelijska disfunkcija, autoimunost, hiper-/hipoinflamacija
5. Kongenitalni defekti fagocita	Infekcije CNS-a, apscesi mozga, granulomatozne lezije, vaskulitis; naročito kod hronične granulomatozne bolesti	Infekcije i granulomatozna inflamacija
6. Defekti urođene imunosti	Encefalitis uzrokovan HSV, cerebralna virusna infekcija, meningoencefalitis, ponekad izolovani neurološki fenotip	Poremećena antivirusna odbrana/disfunkcija interferonskih puteva
7. Autoinflamatorni poremećaji	Aseptični meningitis, encefalitis/encefalopatija, cerebralni vaskulitis, glavobolja, epilepsija, neuroinflamacija	Hiperaktivacija IL-1/inflamazomskog puta /interferonske signalizacije, sistemska inflamacija
8. Defekti sistema komplementa	Meningitis, encefalitis, cerebrovaskularni događaji, tromboinflamacija; posebno infekcije kod oštećenja terminalnog puta aktivacije komplementa (C5–C9)	Infekcija + poremećena komplement-posredovana homeostaza
9. Bolesti koštane srži	Neurološki poremećaji karakteristični za pojedine sindrome; infekcije CNS-a sekundarno; komplikacije transfuzije/transplantacije matičnih ćelija hematopoeze	Sindromska genetika, citopenije, infekcija, terapijsko oštećenje
10. Fenokopije IEI	Autoimuni encefalitis, vaskulitis, inflamatorna/demijelinizaciona neurološka oštećenja, infekcije	Autoantitela, somatske mutacije, stečena imunska disfunkcija

CNS – centralni nervni sistem; IEI – *inborn errors of immunity*; HSV – virus herpes simpleks; DNK – dezoksiribonukleinska kiselina.

u obzir kod odabranih neuroloških simptoma, znakova ili sindroma, naročito kada njihov klinički tok, udružene sistemske manifestacije ili odgovor na uobičajeno lečenje odstupaju od očekivanog.

Neurorazvojni poremećaji IEI i sindroma udruženih sa imunodeficijencijom

Sve je više naučnih dokaza da određene varijante gena koje uzrokuju IEI direktno doprinose nastanku razvojnih poremećaja nervnog sistema (*neurodevelopmental disorders* – NDD) [15,16] i da neurološke manifestacije nisu samo sekundarne, npr. zbog infekcija CNS-a, inflamacije, metaboličkih poremećaja ili terapijskih komplikacija. [8]

Sindrom delecije 22q11.2 (Didžordžov sindrom (*DiGeorge syndrome*)) predstavlja jedan od najznačajnijih genetskih poremećaja povezanih sa neurorazvojnim fenotipom u okviru sindroma povezanih sa imunodeficijencijom. Kod većine obolelih prisutni su različit stepen razvojnog kašnjenja i teškoća u učenju, uz karakterističan kognitivni profil sa izraženijim deficitima vizuospacijalnih sposobnosti, pažnje, radne memorije i sposobnosti izvršavanja naloga. U ponašajnom i socijalnom domenu često se opisuju ADHD, anksioznost, teškoće socijalne interakcije i poremećaji iz spektra autizma. [16] Neuropsihijatrijski fenotip može da se menja tokom razvoja, a kod adolescenata i odraslih postoji izrazito povećan rizik za psihotične poremećaje, uključujući shizofreniju [17], a u poslednje vreme se povezuje i sa parkinsonizmom. [18] Ovakav širok i razvojno promenljiv fenotip čini sindrom delecije 22q11.2 posebno značajnim modelom za proučavanje povezanosti genetskih poremećaja imunskog sistema i neurorazvojnog procesa. Molekularna osnova ovog fenotipa je kompleksna i ne može da se pripiše jednom genu, budući da tipična delecija obuhvata više desetina gena. Među njima se posebno izdvaja *TBX1*, čija je haploinsuficijencija povezana sa poremećajima razvoja mozga i kognitivno-bihejvioralnim fenotipom, dok *DGCR8*, kao regulator biogeneze mikroRNK, predstavlja još jednog važnog kandidata za neurorazvojne i neuropsihijatrijske manifestacije. [19]

Globalno razvojno kašnjenje i intelektualne teškoće predstavljaju česte neurorazvojne manifestacije i kod sindroma CHARGE (*Coloboma, Heart defects, Atresia of the choanae, Restriction of growth and development, Genital abnormalities, Ear abnormalities/ deafness*), kod sindroma kabuki i kod Videman-Štajnerovog sindroma (*Wiedemann–Steiner*). [8] **Sindrom CHARGE**, najčešće uzrokovan heterozigotnim patogenim varijantama gena *CHD7*, karakterišu izraženo motoričko i govorno-jezičko kašnjenje, pri čemu na razvojni ishod značajno utiču pridruženo oštećenje sluha, vida i vestibularnog sistema. [20] **Kabuki sindrom**, koji je najčešće posledica heterozigotnih patogenih varijanti gena *KMT2D*, a ređe patogenih varijanti gena *KDM6A*, odlikuju blage do umerene intelektualne teškoće, poremećaji govora i jezika, kao i različite teškoće povezane sa pažnjom i ponašanjem; poremećaji iz spektra autizma su opisani, ali nisu univerzalna karakteristika sindroma. [21,22] **Videman-Štajnerov sindrom**, uzrokovan heterozigotnim patogenim varijantama gena *KMT2A*, karakterišu razvojno kašnjenje i intelektualne teškoće, uz česte poremećaje ponašanja, uključujući hiperaktivnost, poremećaje iz spektra autizma i agresivno ponašanje. Opisuju se i anksioznost i poremećaji spavanja, dok je kod dela bolesnika prisutna epilepsija. [23] Istovremeno, KMT2A deficit može da bude praćen poremećajima imunskog sistema, uključujući hipogamaglobulinemiju, smanjen broj memorijskih B-limfocita i neadekvatan od-



govor na vakcinalne antigene, što ovaj sindrom čini naročito ilustrativnim primerom povezanosti neurorazvojnog i imunološkog fenotipa. [1]

Posebno ilustrativan primer predstavlja **sindrom deficita PAX5**, kod koga bialelne patogene varijante u genu *PAX5* dovode do poremećaja razvoja B-limfocita, hipogamaglobulinemije usled smanjene produkcije antitela, ali i do izraženog neurorazvojnog fenotipa. Kod prvog opisanog bolesnika zabeleženi su zastoj u psihomotornom razvoju, kognitivno oštećenje, poremećaj senzomotornih funkcija i poremećaj iz spektra autizma. [24] Eksperimentalni modeli sa varijantama *PAX5* koje odgovaraju varijantama identifikovanim kod bolesnika pokazali su poremećenu morfogenezu cerebeluma, smanjeno formiranje GABA-ergičkih neurona u regiji *substantia nigra* i ventralnom tegmentalnom području, kao i poremećaje senzomotornog učenja i ponašanja. Ovi nalazi ukazuju da *PAX5*, pored dobro poznate uloge u razvoju B-limfocita, ima direktnu ulogu u razvoju pojedinih struktura nervnog sistema i pružaju biološku osnovu za povezivanje imunodeficijencije sa neurorazvojnim fenotipom. [24]

Pojedini IEI čija su dominantna klinička prezentacija imunodeficijencija, imunska disregulacija i limfoproliferacija, mogu da budu praćeni i neurorazvojnim poremećajima. Takav primer predstavlja **sindrom aktivirane PI3K-δ (APDS)**, uzrokovan patogenim varijantama gena *PIK3CD* (APDS1) ili *PIK3R1* (APDS2), kod koga je, pored rekurentnih infekcija, limfoproliferacije, autoimunskih manifestacija i povećanog rizika od limfoma, razvojno kašnjenje zabeleženo kod oko 20% bolesnika, uz epileptičke napade kod 15%. [25,26]

Posebnu grupu predstavljaju IEI koje nastaju usled poremećaja ćelijskog metabolizma i kod kojih metabolički poremećaj istovremeno utiče na razvoj i funkciju imunskog i nervnog sistema. Među najznačajnijim primerima su **deficit purin-nukleozid fosforilaze (PNP)** – uzrokovan bialelnim patogenim varijantama gena *PNP* i **deficit adenozin-deaminaze (ADA)**, koji u osnovi ima bialelne patogene varijante gena *ADA* [1,8,27]; pored teške kombinovane imunodeficijencije, mogu da imaju zastoj u psihomotornom razvoju, kognitivno oštećenje i poremećaje ponašanja, poremećaje tonusa i motorike, uključujući spastičnost i tremor, kao i ataksiju. Neurološke manifestacije mogu da prethode ili da nastanu nezavisno od infekcija CNS-a, što ukazuje na direktne posledice poremećenog metabolizma purina na nervni sistem. [27] Kod deficita ADA, neurološki fenotip može da obuhvati i poremećaje ponašanja, kognitivnog razvoja, motorike i sluha, dok su kod pojedinih bolesnika opisane progresivne neurološke promene. [2,27] Pored poremećaja metabolizma purina, neurorazvojne manifestacije opisane su i kod **deficita PGM3** uzrokovanog bialelnim patogenim varijantama gena *PGM3*, koji reguliše procese glikozilacije; može da se ispolji kognitivnim oštećenjem i poremećajem mijelinizacije CNS-a, oštećenjem motorike, sa elementima kombinovane imunodeficijencije i karakterističnim atopijsko-inflamatornim fenotipom. [28,29]

Neurodegenerativni poremećaji IEI i sindroma udruženih sa imunodeficijencijom

Neurodegenerativne bolesti predstavljaju heterogenu grupu poremećaja koje karakteriše progresivni i, u najvećem broju slučajeva, ireverzibilni gubitak funkcije i strukture vulnerabilnih populacija neurona, što se klinički ispoljava postepenim pogoršanjem motornih funkcija, koordinacije, ravnoteže i kognitivnim propadanjem. [30] Najznačajniji mehanizmi koji objašnjavaju njihovu povezanost sa IEI obuhvataju neposredni uticaj samog genskog defekta na ćelijske procese od značaja za opstanak i funkciju neurona i ćelija imunskog sistema (npr. odgovor na oštećenje i poremećaj reparacije oštećenja DNK), neuroinflamaciju sa posledičnim neurološkim oštećenjem i autoimunske mehanizme. [8]

Jedan od najbolje definisanih sindroma iz ove kategorije je **ataksija-telangiektazija (A-T)**, uzrokovana bialelnim patogenim varijantama u genu *ATM*. A-T zapravo predstavlja prototip plejotropnog poremećaja u kome jedan molekularni defekt dovodi do istovremenog poremećaja funkcije nervnog i imunskog sistema. ATM protein učestvuje u prepoznavanju i signalizaciji oštećenja DNK, a posledice njegovog nedostatka posebno dolaze do izražaja u ćelijama i tkivima sa visokom zavisnošću od mehanizama odgovora na oštećenje DNK. [31] Neurološke manifestacije se javljaju u ranom detinjstvu i obuhvataju progresivnu cerebelarnu ataksiju i poremećaje pokreta, uključujući distoniju, horeju, mioklonus i tremor; kasnije mogu da se jave i dizartrija, poremećaji okulomotorike i aksijalna senzimotorna neuropatija. [32] Fenotipski spektar A-T zapravo predstavlja kontinuum između klasičnog i varijabilnog oblika bolesti. Kod klasične A-T, neurološki simptomi počinju u detinjstvu i progresivno napreduju, dok varijantna A-T može da ima znatno blaži i kasniji tok, pri čemu cerebelarna ataksija može da bude diskretna ili odsutna, a ekstrapiramidni poremećaji i periferna neuropatija mogu da budu dominantne neurološke manifestacije. Za razliku od klasične A-T, imunološki poremećaj i povećana učestalost infekcija kod varijantne A-T uglavnom nisu izraženi [33,34] A-T je multisistemska bolest; pored neurološkog fenotipa, karakterišu je varijabilna kombinovana imunodeficijencija, povećana sklonost infekcijama i malignim bolestima, kao i druge sistemske manifestacije. [31] Mogu da se detektuju snižene koncentracije imunoglobulina, kao i smanjen broj ili funkcionalni poremećaji T-limfocita. Kod dela bolesnika prisutan je selektivni poremećaj produkcije IgA i potklasa IgG, uz očuvanu ili povišenu koncentraciju IgM, što odražava poremećaj na nivou promene klasa imunoglobulina. [34]

Sindrom loma Najmegen (*Nijmegen breakage syndrome* – NBS) je autozomno recesivni poremećaj hromozomske nestabilnosti uzrokovan bialelnim patogenim varijantama u genu *NBN*, uključenog u prepoznavanje i obradu prekida DNK i ćelijski odgovor na oštećenje DNK. [35] Bolest se karakteriše progresivnom, disproporcionalnom mikrocefalijom, koja je prisutna od ranog detinjstva, uz karakteristične kraniofacijalne osobine i poremećaj rasta; neurološki fenotip nije karakterističan za primarnu neurodegeneraciju, već prvenstveno obuhvata razvojno kašnjenje i postepeno snižavanje intelektualnih sposobnosti. [36] Hromozomska nestabilnost i poremećen odgovor na oštećenje DNK doprinose izrazito povećanoj osetljivosti od zračenja i riziku od maligniteta, kao i u slučaju A-T. [37, 38]

Čedijak–Higašijev sindrom (*Chediak–Higashi syndrome*) je autosomno recesivni poremećaj uzrokovan bialelnim patogenim varijantama u genu *LYST*, kod kojeg dolazi do abnormalnog formiranja intracelularnih granula sa posledičnim poremećajem funkcije različitih ćelijskih populacija. [39] Neurološke manifestacije su progresivne i mogu da se jave uprkos uspešnoj transplantaciji matičnih ćelija hematopoeze, što



ukazuje da nisu posledica samo imunodeficijencije ili ponavljanih infekcija. Obuhvataju progresivni kognitivni pad, cerebelarnu ataksiju, tremor, parkinsonizam i perifernu senzomotornu neuropatiju, a opisani su i spasticitet, distonija, poremećaji autonomnog nervnog sistema i drugi poremećaji kretanja. [40]

Neuroinflamatorni, autoinflamatorni i autoimunski fenotip IEI i sindroma udruženih sa imunodeficijencijom

Aikardi-Gutije sindrom (*Aicardi–Goutières syndrome* – AGS) predstavlja prototip monogenske interferonopatije, u kojoj genetski defekt dovodi do abnormalnog nakupljanja ili prepoznavanja endogenih nukleinskih kiselina i posledične konstitutivne aktivacije odgovora posredovanog interferonom tipa I. Heterogenost ovog poremećaja povezana je afekcijom različitih gena koji učestvuju u metabolizmu nukleinskih kiselina, među kojima su najčešće patogene varijante u nekom od gena: *TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, IFIH1, LSM11 RNU7-1*. [41] Neurološka manifestacija najčešće počinje u ranom detinjstvu kao encefalopatija sa izraženom razdražljivošću, sterilnim febrilnim epizodama, gubitkom prethodno stečenih veština i usporavanjem rasta glave. Sa razvojem bolesti mogu da se jave stečena mikrocefalija, spasticitet, distonija, epileptički napadi i teško kognitivno oštećenje. Karakteristične neuroradiološke promene uključuju kalcifikacije bazalnih ganglija, promene bele mase i cerebralnu atrofiju. [42] Za razliku od klasičnih neurodegenerativnih bolesti, kod AGS je neurološko oštećenje u značajnoj meri povezano sa patološkom aktivacijom imunskog odgovora, zbog čega AGS predstavlja važan model za razumevanje direktne veze između urođenog imunskog sistema, hronične neuroinflamacije i oštećenja CNS-a.

Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (fHLH) predstavlja grupu monogenskih poremećaja imunske disregulacije nastale usled citotoksične disfunkcije NK ćelija i CD8+ T-limfocita, najčešće usled bialelnih patogenih varijanti u genima *PRF1, UNC13D, STX11 i STXBP2*. [7,43,44]. Afekcija CNS-a može da prethodi drugim manifestacijama i da predstavlja inicijalnu, pa čak i izolovanu prezentaciju bolesti. CNS-fHLH može da se ispolji encefalopatijom, epileptičkim napadima, ataksijom, poremećajima tonusa i svesti, dok neuroradiološki nalazi najčešće obuhvataju promene bele mase, cerebelarno i zahvatanje moždanog stabla, kao i cerebralnu atrofiju. Neurološko oštećenje se smatra posledicom nekontrolisane aktivacije imunskog sistema i inflamatornog oštećenja CNS-a, zbog čega fHLH predstavlja važan model za razumevanje kako primarni poremećaj citotoksične funkcije NK ćelija i T-limfocita može da dovede do teške neuroinflamacije i progresivnog neurološkog oštećenja. [45]

Deficijencija adenozin-deaminaze 2 (DADA2) je sistemska autoinflamatorna bolest svrstana u IEI, uzrokovana bialelnim patogenim varijantama gena *ADA2*, koji kodira ekstracelularni enzim adenozin-deaminazu 2. Kliničkim fenotipom ovog monogenskog vaskulitisa dominiraju sistemska vaskulopatija, vaskulitis kože ili promene po tipu *livedo racemosa*, uz varijabilnu prisutnost imunodeficijencije i hematoloških poremećaja. [46] Neurološke manifestacije, prisutne u oko 50% pacijenata, prvenstveno su posledica cerebralne vaskulopatije, a ponavljajući ishemijski moždani udari u ranoj životnoj dobi uobičajeno su praćeni povišenim parametrima inflamacije. [47,48] U analizi 628 bolesnika, 316 (50,3%) imalo je najmanje jednu neurološku manifestaciju, a prosečna dob pojave neurološke manifestacije bila je 7,2 godine (raspon 0–36). Cerebrovaskularni događaji činili su najveći deo neuroloških manifestacija: 245 bolesnika (77,5% bolesnika sa neurološkim manifestacijama) imalo je najmanje jedan moždani udar ili drugi cerebrovaskularni događaj. [33] Analizom pacijenata sa DADA2 sa početkom u detinjstvu i odrasloj dobi kojom je obuhvaćeno 306 bolesnika, utvrđeno je da je medijana uzrasta pojave prvog simptoma DADA2 bila pet godina (IQR 1,2–11 godina), a 87% bolesnika razvilo je prve simptome tokom detinjstva. Kod bolesnika sa vaskularnim fenotipom moždani udari su bili veoma česti. [49] Lezije tipično zahvataju duboke strukture sive mase mozga, obično su u pitanju lakunarni moždani udari, koji su kod oko 1/3 bolesnika rekurentni. Ostale neurološke manifestacije obuhvataju neuropatije, fokalne neurološke ispade, glavobolje, konvulzije. [50] Opisuje se i pojava intrakranijalnih hemoragija, neuropatije, aneurizme visceralnih krvnih sudova, ishemije i infarkti organa koje ishranjuju, što u pojedinim slučajevima upućuje na dijagnozu Snedonovog sindroma (*Sneddon syndrome*) ili nodoznog poliarteritisa; Međutim, upravo češća neurološka prezentacija kod DADA2 je bitna za diferencijalnu dijagnozu ovog poremećaja. [46,47] Veoma je važno misliti na ovaj entitet, jer uvođenje terapije koja selektivno inhibira faktor nekroze tumora – alfa (TNF-α) prevenira rekurentne neurološke događaje po tipu ishemijskih moždanih udara, kao i manifestacije u vidu lezije kranijalnih nerava, vrtoglavice, ataksije, konvulzija. [51]

Slična neurološka prezentacija, uključujući ishemijske moždane udare ili subarahnoidalne hemoragije, sa posledičnim hroničnim neurološkim deficitom, opisuje se i kod pacijenata sa **hiper IgE sindromom**. [7] Kliničku prezentaciju čine ponavljajuće infekcije kože i pluća, varijabilno zahvatanje vezivnog tkiva, skeleta i vaskularnog sistema uz izrazito povišene vrednosti IgE i eozinofiliju. [52,53] U osnovi ovog sindroma mogu da budu varijante različitih gena, među kojima su najznačajnije *STAT3* sa dominantno negativnim nasleđivanjem [54] i *DOCK8* sa autozomno-recesivnim šablonom nasleđivanja. [55]

CTLA4 haploinsuficijencija je autozomno dominantna forma IEI koja u osnovi ima heterozigotnu patogenu varijantu *CTLA4*, gena koji predstavlja ključni negativni regulator aktivacije T-limfocita i važan mehanizam periferne imunske tolerancije. [56] Smanjena ekspresija i funkcija CTLA-4 dovode do poremećaja regulacije T-ćelijskog odgovora, sa fenotipom koji obuhvata hipogamaglobulinemiju i rekurentne infekcije, limfoproliferaciju i širok spektar organ-specifičnih i sistemskih autoimunskih poremećaja. [56] Neurološke manifestacije predstavljaju važnu, mada ne univerzalnu karakteristiku bolesti. U većim multinacionalnim kohortama neurološke manifestacije su utvrđene kod 21–29%, najčešće u vidu glavobolje, fokalnih neuroloških ispada i epileptičkih napada [57,58]; neuroradiološki su karakteristične velike, često pseudotumorske i lezije bele mase sa postkontrastnim pojačanjem, kortikalno-subkortikalnih regija, malog mozga i kičmene moždine, uz nalaze koji mogu da imitiraju multiplu sklerozu. Opisani su i mijelitis, encefalitis i progresivni cerebelarni sindromi. [56–58]

LRBA deficijencija je autozomno recesivna forma IEI uzrokovana bialelnim patogenim varijantama gena *LRBA* i karakterisana poremećajem mehanizama tolerancije, imunodeficijencijom i sistemskom autoimunošću. [59] LRBA učestvuje u intracelularnom transportu i recikliranju CTLA-4, pa njegov nedostatak dovodi do smanjene



dostupnosti CTLA-4 regulatornim T-limfocitima i posledičnog poremećaja periferne imunske tolerancije; zbog toga LRBA deficijencija predstavlja funkcionalno preklapajući poremećaj sa CTLA4 haploinsuficijencijom [60]. Klinički fenotip obuhvata rekurentne infekcije, hipogamaglobulinemiju, autoimunske citopenije, enteropatiju, limfoproliferaciju i druge organ-specifične autoimunske bolesti. [61] Neurološko zahvatanje je ređe, ali može da predstavlja značajnu manifestaciju imunske disregulacije, pri čemu su najkarakterističniji inflamatorni procesi CNS-a, uključujući cerebralne granulomatozne lezije i demijelinizacione sindrome, a opisani su i akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM), optička demijelinizacija, epileptički napadi, mijelitis i multifokalne inflamatorne lezije mozga i kičmene moždine. [62] U literaturi je neurološka bolest opisana kod približno 12–25% bolesnika, mada je, zbog heterogenosti i malog broja sistematski obrađenih kohorti, stvarna učestalost verovatno potcenjena. [61–63]

Navedeni entiteti iz kategorije neurorazvojnih, neurodegenerativnih i neuroinflamatornih poremećaja u praksi mogu da imaju preklapajući fenotip, a dominantna neurološka prezentacija može da varira tokom longitudinalnog praćenja. Kompletniji pregled svih do sada opisanih entiteta sa neurološkim fenotipom može da se pronađe u IUIS publikacijama, u kojima su okarakterisane molekularne osnove [1] i detaljnije prikazane fenotipske karakteristike IEI i sindroma koji su povezani sa imunodeficijencijom. [2]

Druge neurološke manifestacije u IEI

Hipogamaglobulinemija sa varijabilnim početkom (*common variable immunodeficiency* – CVID) predstavlja najčešću simptomatsku humoralnu imunodeficijenciju odraslog životnog doba. [64] Neurološke manifestacije CVID-a nisu među dominantnim karakteristikama bolesti, ali predstavljaju heterogenu i verovatno nedovoljno prepoznatu grupu komplikacija. Njihova etiologija je kompleksna i može da uključuje infekcije CNS-a, imunski posredovanu inflamaciju i autoimunost, granulomatoznu bolest, cerebrovaskularne komplikacije, kao i metaboličke i nutritivne posledice CVID-a i njegovih ekstraneuroloških komplikacija. [65] Među neinfektivnim manifestacijama CNS-a opisani su encefalitis i encefalomijelitis, mijelitis, cerebralni vaskulitis, granulomatozne lezije CNS-a, optičko i demijelinizaciono zahvatanje, dok su u perifernom nervnom sistemu opisane različite neuropatije, mada su njihova učestalost i patogenetska povezanost sa CVID-om nedovoljno razjašnjeni. [65,66] U većoj USIDNET (*United States Immunodeficiency Network*) analizi 1.224 bolesnika sa CVID-om, najmanje jedan neurološki simptom ili poremećaj bio je zabeležen kod 49,1% bolesnika, ali su u ovoj analizi bili obuhvaćeni i nespecifični simptomi poput glavobolje i neuropsihijatrijskih tegoba, zbog čega ovaj procenat ne može da se interpretira kao učestalost objektivne neurološke bolesti. [65,67] Neinfektivno zahvatanje CNS-a predstavlja retku, ali potencijalno tešku komplikaciju CVID-a; početne kliničke manifestacije najčešće su uključivale fokalne neurološke ispade, glavobolju i epileptičke napade, dok su na MR-u najčešći nalaz bile lezije mozga ili kičmene moždine sa postkontrastnim pojačanjem. [66]

CD59 deficijencija je retka autozomno recesivna forma IEI uzrokovana bialelnim patogenim varijantama gena *CD59*, koji kodira membranski inhibitor formiranja terminalnog kompleksa komplementa. [68] Bolest se najčešće ispoljava u ranom detinjstvu kombinacijom perzistentne hemolize i progresivnog neurološkog poremećaja, pri čemu je karakteristična rekurentna periferna demijelinizaciona neuropatija koja fenotipski može da imitira Gijen-Bareov sindrom (*Guillain–Barré syndrome*) ili hroničnu inflamatornu demijelinizacionu polineuropatiju (CIDP). Kod bolesnika su opisani i rekurentni moždani cerebrovaskularni događaji, kao i različite manifestacije zahvatanja CNS-a, uključujući ADEM, mijelitis, cerebelitis i encefalopatiju. [69] Prepoznavanje bolesti ima neposredan terapijski značaj, jer inhibicija terminalnog puta komplementa, naročito primenom ekulizumaba, može da spreči dalje neurološko pogoršanje i dovede do poboljšanja postojećih neuroloških manifestacija. [70]

Sindrom VEKSAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic – VEXAS*) predstavlja stečenu autoinflamatornu bolest uzrokovanu somatskim patogenim varijantama gena UBA1 (najčešće p.Met41), koje dovode do poremećaja ubikvitinacije i izražene sistemske inflamacije. [71] Za razliku od klasičnih IEI, VEXAS nastaje somatskim, a ne germinativnim genetskim promenama i javlja se gotovo isključivo u odraslom dobu, kod osoba muškog pola [46]; zbog toga se u savremenoj klasifikaciji razmatra u okviru fenokopija IEI. [72] Među najčešćim kliničkim prezentacijama se navode relapsirajući polihondritis, Svitov sindrom (*Sweet syndrome*), nodozni poliarteritis, arteritis džinovskih ćelija, tromboembolijska bolest venskog sistema, respiratorne i okularne manifestacije, kao i hematološke bolesti (najčešće mijelodisplazni sindrom i imunoproliferativne bolesti). [71,73] Neurološke manifestacije su heterogene i, prema multicentričnom registru, javljaju se kod manjeg, ali verovatno nedovoljno prepoznatog udela bolesnika. U seriji od 291 bolesnika sa sindromom VEXAS, neurološko zahvatanje zabeleženo je kod 6%, pri čemu je periferni nervni sistem bio zahvaćen češće od centralnog. Najčešće periferne manifestacije bile su polineuropatija, multiple mononeuropatije i kranijalne neuropatije, dok su među manifestacijama u okviru afekcije CNS-a opisani encefalopatija, lakunarni cerebralni infarkti, posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (PRES) i optički perineuritis. [74] Globalno, afekcija nervnog sistema u okviru VEXAS-a se javlja u oko 6–10% slučajeva i primarno su prisutne lezije perifernih nerava (70% slučajeva), tipično prezentovane kao refraktarna aksonalna polineuropatija. [75] U kontekstu neuroimunologije, VEXAS je važan kao primer adultnog, somatski nastalog autoinflamatornog poremećaja sa neurološkim zahvatanjem, posebno kod bolesnika sa novonastalim neurološkim sindromom udruženim sa sistemskom inflamacijom, hematološkim abnormalnostima i drugim karakterističnim manifestacijama VEXAS-a.

Infekcije CNS-a u sklopu IEI

Infekcije CNS-a predstavljaju važnu sekundarnu neurološku komplikaciju IEI, naročito kod poremećaja kombinovane imunodeficijencije i specifičnih defekata urođenog imunskog sistema zaduženih za odbranu od infekcija neurotropnim mikroorganizmima. [76] Klinički spektar obuhvata meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, cerebritis i apscesne lezije, pri čemu etiološki spektar zavisi od prirode i težine imunološkog defekta. [77]

Kod poremećaja celularnog imunskog odgovora posebno su značajne oportunističke virusne, gljivične i parazitarne infekcije, dok specifični defekti urođenog imunskog sistema koji su zaduženi za antivirusni imunski odgovor mogu da dovedu do izrazite predispozicije za encefalitis izazvan virusom herpes simpleks tipa 1; takav



Tabela 2 – Neurološka klinička prezentacija IEI sa dominantnim patogenetskim mehanizmima

Neurološka prezentacija	Glavne manifestacije	Dominantni patogenetski mehanizmi	IEI grupe koje su naročito relevantne
1. Infektivne neurološke manifestacije	Meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, cerebritis, apsces mozga, postinfektivne komplikacije	Oportunističke bakterijske, virusne, gljivične i parazitske infekcije; nedovoljna kontrola infekcije	Kombinovane imunodeficijencije, imunodeficijencije sa deficitom antitela; poremećaji fagocitne funkcije; poremećaji urođene imunosti
2. Neuroinflamacija i autoimunost	Autoimunski encefalitis, encefalomijelitis, aseptični meningitis, neuroinflamatorni sindromi	Gubitak imunske tolerancije; autoreaktivne T/B ćelije; autoantitela; disregulacija citokina	Imunske disregulacije; autoinflamatorne bolesti, fenokopije IEI
3. Demijelinizacione bolesti	Demijelinizacija CNS-a, leukodistrofija/leukoencefalopatija, optički neuritis, transverzalni mijelitis	Autoimunost, neuroinflamacija, interferonska disregulacija; kod nekih IEI direktan efekat genetskog poremećaja	Imunske disregulacije; autoinflamatorne bolesti
4. Cerebelarni sindromi	Ataksija, cerebelarna atrofija, nistagmus	Infekcija, autoimunost, neurodegeneracija, oštećenja DNK-reparacije/metabolički poremećaji	Kombinovane imunodeficijencije sa sindromskim odlikama
5. Periferne neuropatije	Polineuropatija, multipla mononeuropatija, radikuloneuropatija, demijelinizaciona ili aksonalna neuropatija	Autoimunost, inflamacija, infekcija, direktna posledica genetskog/metaboličkog poremećaja	Imunske disregulacije, kombinovane sa sindromskim karakteristikama
6. Cerebrovaskularne manifestacije	Ishemijski moždani udar, cerebralni vaskulitis, tromboza, cerebralna vaskulopatija, intracerebralna hemoragija	Vaskulitis, tromboinflamacija, endotelna disfunkcija, hiperkoagulabilnost, poremećaji aktivacije komplementa	Bolesti imunske disregulacije; autoinflamatorni poremećaji; defekti sistema komplementa
7. Epilepsija i epileptička encefalopatija	Fokalne/generalizovane epileptičke krize, epileptička encefalopatija	Strukturno oštećenje, infekcija CNS-a, neuroinflamacija, genetski poremećaj neuronalne funkcije	Kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama; bolesti imunske disregulacije; autoinflamatorni poremećaji
8. Neurorazvojni poremećaji	Razvojno kašnjenje, intelektualne teškoće, poremećaji govora i učenja, razvojni poremećaji	Direktan efekat gena na razvoj CNS-a; metabolička disfunkcija; hronična inflamacija/infekcija	Kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama; kombinovane imunodeficijencije; bolesti koštane srži
9. Neurodegeneracija/ progresivna encefalopatija	Progresivni kognitivni pad, cerebelarna degeneracija, spasticitet, leukodistrofija, encefalopatija	Defekti reparacije DNK, mitohondrijalna/metabolička disfunkcija, hronična neuroinflamacija	Kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama; autoinflamatorni poremećaji/bolesti imunske disregulacije; odabrani metabolički IEI
10. Poremećaji kretanja	Distonija, tremor, horeja, parkinsonizam, spasticitet	Neuroinflamacija, autoimunost, neurodegeneracija, direktni genetski efekti	Bolesti imunske disregulacije; kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama; autoinflamatorni poremećaji
11. Neuromišićne manifestacije	Miopatija, slabost, neuropatija, poremećaj neuromišićne transmisije	Autoimunost, inflamacija, infekcija ili direktna posledica genetskog poremećaja	Bolesti imunske disregulacije; kombinovane imunodeficijencije sa pridruženim sindromskim karakteristikama
12. Neurološke manifestacije povezane sa komplementom/ tromboinflamacijom	Meningokokni meningitis, encefalitis, cerebralna tromboza, vaskularne komplikacije	Nedostatak komplementa ili njegova disregulacija; tromboinflamacija	Defekti sistema komplementa; bolesti imunske disregulacije

CNS – centralni nervni sistem; IEI – *inborn errors of immunity*; DNK – dezoksiribonukleinska kiselina.

fenotip je opisan kod poremećaja TLR3–IFN tipa I puta i drugih komponenti antivirusne odbrane CNS- a. [78]

Najčešće neurološke manifestacije prikazane kroz klastere kliničke prezentacije sa dominantnim patogenetskim mehanizmom prikazane su u Tabeli 2.

Zaključak

Neurološke manifestacije predstavljaju važan, ali još uvek nedovoljno prepoznat aspekt urođenih poremećaja imunskog sistema. Njihova raznovrsnost odražava heterogenost samih IEI i činjenicu da nervni i imunski sistem dele brojne razvojne, molekularne i regulatorne mehanizme. Zbog toga neurološki fenotip može da nastane kao neposredna posledica genskog poremećaja, kao posledica imunske disregulacije i neuroinflamacije, ali i sekundarno, usled infekcije, vaskularnog oštećenja, maligniteta ili terapijskih intervencija.

Za neurologa je, međutim, najvažnije da prepoznavanje IEI ne vezuje isključivo za prisustvo ponavljanih ili oportunističkih infekcija. Neurološke manifestacije mogu da budu prva, dominantna, a u pojedinim slučajevima i jedina manifestacija poreme-



ćaja. Posebnu pažnju zahtevaju neobjašnjivi ili neuobičajeni moždani udari i vaskulopatije u mlađem uzrastu, encefalopatije i encefalitisi, aseptični meningitis, progresivna ataksija ili neuropatija, kao i neurološki poremećaji udruženi sa sistemskom inflamacijom, autoimunošću, autoinflamacijom, limfoproliferacijom i hematološkim poremećajima.

Stoga dijagnostički pristup neurološkom fenotipu u IEI ne treba da se zasniva na traženju „tipične" neurološke manifestacije za određeni gen. Važno je prepoznati obrazac koji povezuje neurološki sindrom sa sistemskim znacima imunskog poremećaja. U tom smislu, neurološke manifestacije mogu da budu ne samo sekundarna posledica IEI, već i važan diferencijalno dijagnostički put ka njihovom prepoznavanju. Pravovremeno postavljena dijagnoza ima neposredan klinički značaj, jer omogućava izbor ciljane terapije, prevenciju ponavljanih neuroloških oštećenja i, u pojedinim entitetima, potencijalno sprečavanje ireverzibilnog neurološkog oštećenja.

Literatura

1. *Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity; 1. Epub ahead of print 5 May 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250003.*

2. *Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. Journal of Human Immunity; 1. Epub ahead of print 5 May 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250002.*

3. *Zhang Q, Frange P, Blanche S, et al. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. Curr. Opin. Immunol. 2017; 48: 122–133.*

4. *Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin. Exp. Immunol. 2012; 167: 479–491.*

5. *Kindle G, Alligon M, Albert MH, et al. Inborn errors of immunity: manifestation, treatment, and outcome – an ESID registry 1994-2024 report on 30,628 patients. Epub ahead of print 21 February 2025. DOI: 10.1101/2025.02.20.25322586.*

6. *Rider NL, Truxton A, Ohrt T, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2024;153:1704–1710.*

7. *Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Associated with Neurologic Manifestations. J. Clin. Immunol 2012;32:1–24.*

8. *Xiao N, Huang X, Chen L, et al. Neurological Complications in Inborn Errors of Immunity: A Scoping Review of Clinical Spectrum, Pathophysiological Mechanisms, and Therapeutic Strategies. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2025;68:67.*

9. *Sousa Brandão P, Conceição C, Farela Neves J. Neuroimaging in inborn errors of immunity: More than infections. Neuroradiology 2026;68:299–326.*

10. *Yiu EM, Dissanayake D, Cunningham J, et al. Inborn errors of immunity in children with neuroinflammation. Dev. Med. Child. Neurol. Epub ahead of print 21 June 2026. DOI: 10.1111/dmcn.70365.*

11. *Kose H, Karali Z, Bodur M, et al. Neurological involvement in patients with primary immunodeficiency. Allergol. Immunopathol (Madr) 2024;52:85–92.*

12. *Kulhas Celik I, Tekcan D, Celik H, et al. Neurological findings may be initial presenting symptom in children with inborn errors of immunity. Acta Neurol. Belg. 2026;126:1209–1219.*

13. *Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, et al. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. Immun. Inflamm. Dis; 11. Epub ahead of print 12 April 2023. DOI: 10.1002/iid3.833.*

14. *Cortesi M, Dotta L, Cattalini M, et al. Unmasking inborn errors of immunity: identifying the red flags of immune dysregulation. Front. Immunol; 15. Epub ahead of print 19 December 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1497921.*

15. *Boulanger LM. Immune Proteins in Brain Development and Synaptic Plasticity. Neuron 2009;64:93–109.*

16. *Kurup D, FitzPatrick AM, Badura A, et al. Bridging the gap: neurodevelopmental disorder risks in inborn errors of immunity. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2024;24472–478.*

17. *Drew LJ, Crabtree GW, Markx S, et al. The 22q11.2 microdeletion: Fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. International Journal of Developmental Neuroscience 2011;29:259–281.*

18. *von Scheibler ENMM, Swillen A, Repetto GM, et al. Prevalence of Parkinson's Disease in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Multicenter Study. Mov. Disord. Clin. Pract. 2025;12:817–822.*

19. *Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. Front Genet; 10. Epub ahead of print 6 February 2020. DOI: 10.3389/fgene.2019.01365.*

20. *Thomas AT, Waite J, Williams CA, et al. Phenotypic characteristics and variability in CHARGE syndrome: a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. J. Neurodev. Disord. 2022;14:49.*

21. *Stagi S, Gulino AV, Lapi E, et al. Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. Immunol. Res. 2016;64:345–359.*

22. *Barry KK, Tsaparlis M, Hoffman D, et al. From Genotype to Phenotype—A Review of Kabuki Syndrome. Genes (Basel) 2022;13:1761.*

23. *Chan AJS, Cytrynbaum C, Hoang N, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants. NPJ Genom Med. 2019;4:9.*

24. *Kaiser FMP, Gruenbacher S, Oyaga MR, et al. Correction: Biallelic PAX5 mutations cause hypogammaglobulinemia, sensorimotor deficits, and autism spectrum disorder. Journal of Experimental Medicine; 220. Epub ahead of print 2 January 2023. DOI: 10.1084/jem.2022049812012022c.*

25. *Oh J, Garabedian E, Fuleihan R, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome from the USIDNET Cohort. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021;9:4095–4102.*

26. *Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017; 139: 597-606.e4.*

27. *Nassogne M-C, Marie S, Dewulf JP. Neurological presentations of inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. European Journal of Paediatric Neurology 2024;48:69–77.*

28. *Yang L, Zerbato B, Pessina A, et al. PGM3 insufficiency: a glycosylation disorder causing a notable T cell defect. Front. Immunol; 15. Epub ahead of print 24 December 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1500381.*

29. *Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014;133:1400-1409.e5.*

30. *Cullinane PW, Wrigley S, Bezerra Parmera J, et al. Pathology of neurodegenerative disease for the general neurologist. Pract. Neurol 2024;24:188–199.*

31. *Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. Pediatric Allergy and Immunology 2019;30:277–288.*

32. *Tiet MY, Horvath R, Hensiek AE. Ataxia telangiectasia: what the neurologist needs to know. Pract. Neurol. 2020; 20:404–414.*

33. *Dzhus M, Ehlers L, Wouters M, et al. A Narrative Review of the Neurological Manifestations of Human Adenosine Deaminase 2 Deficiency. J. Clin. Immunol. 2023;43:1916–1926.*

34. *Petley E, Yule A, Alexander S, et al. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. PLoS One 2022; 17: e0264177.*

35. *Digweed M, Sperling K. Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. DNA Repair (Amst) 2004;3:1207–1217.*

36. *Green AJ, Yates JR, Taylor AM, et al. Severe microcephaly with normal intellectual development: the Nijmegen breakage syndrome. Arch. Dis. Child. 1995;73:431–434.*

37. *Lavin MF. Radiosensitivity and oxidative signalling in ataxia telangiectasia: an update. Radiotherapy and Oncology 1998;47:113–123.*

38. *Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). Orphanet J. Rare. Dis. 2012;7:13.*

39. *Talbert ML, Malicdan MC V., Introne WJ. Chediak-Higashi syndrome. Curr. Opin. Hematol. 2023;30:144–151.*

40. *Introne WJ, Westbroek W, Groden CA, et al. Neurologic involvement in patients with atypical Chediak-Higashi disease. Neurology; 88. Epub ahead of print 14 February 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003622.*

41. *Liu A, Ying S. Aicardi–Goutières syndrome: A monogenic type I interferonopathy. Scand. J. Immunol.; 98. Epub ahead of print 29 October 2023. DOI: 10.1111/sji.13314.*

42. *Livingston J, Crow Y. Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi–Goutières Syndrome and Beyond. Neuropediatrics 2016;47:355–360.*

43. *Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic lymphohistio cytosis: pathogenesis and treatment. Hematology 2013; 2013:605–611.*

44. *Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2018;13:27–49.*

45. *Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br. J. Haematol. 2008;140:327–335.*

46. *Gül A, Aksentijevich I, Brogan P, et al. The pathogenesis, clinical presentations and treatment of monogenic systemic vasculitis. Nat. Rev. Rheumatol. 2025;21:414–425.*

47. *Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and Management of Deficiency of Adenosine Deaminase 2. JAMA Netw. Open 2023; 6: e2315894.*

48. *Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. Mechanisms of vascular inflammation in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). Semin. Immunopathol. 2022;44:269–280.*

49. *Fayand A, Chasset F, Boutboul D, et al. DADA2 diagnosed in adulthood versus childhood: A comparative study on 306 patients including a systematic literature review and 12 French cases. Semin. Arthritis. Rheum. 2021;51:1170–1179.*

50. *Dzhus M, Ehlers L, Wouters M, et al. A Narrative Review of the Neurological Manifestations of Human Adenosine Deaminase 2 Deficiency. J. Clin. Immunol. 2023;43:1916–1926.*

51. *Verschoof MA, van Meenen LCC, Andriessen MVE, et al. Neurological phenotype of adenosine deaminase 2 deficient patients: a cohort study. Eur. J. Neurol.; 31. Epub ahead of print 29 January 2024. DOI: 10.1111/ene.16043.*

52. *Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE Syndrome with Recurrent Infections — An Autosomal Dominant Multisystem Disorder. New England Journal of Medicine 1999;340:692–702.*

53. *Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. J. Pediatr. 2004;144:93–99.*

54. *Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature 2007;448:1058–1062.*

55. *Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. New England Journal of Medicine 2009;361:2046–2055.*

56. *Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4–insufficient subjects. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018;142:1932–1946.*

57. *Coustal C, Goulabchand R, Labauge P, et al. Clinical, Radiologic, and Immunologic Features of Patients With CTLA4 Deficiency With Neurologic Involvement. Neurology; 101. Epub ahead of print 10 October 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207609.*

58. *Schindler MK, Pittaluga S, Enose-Akahata Y, et al. Haploinsufficiency of immune checkpoint receptor CTLA4 induces a distinct neuroinflammatory disorder. Journal of Clinical Investigation 2020;130:5551–5561.*

59. *Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016;137:223–230.*

60. *Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science (1979) 2015;349:436–440.*

61. *Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020;145:1452–1463.*

62. *Mangodt TC, Vanden Driessche K, Norga KK, et al. Central nervous system manifestations of LRBA deficiency: case report of two siblings and literature review. BMC Pediatr. 2023;23:353.*

63. *Chinello M, Mauro M, Cantalupo G, et al. Acute Cervical Longitudinally Extensive Transverse Myelitis in a Child With*

Lipopolysaccharide-Responsive-Beige-Like-Anchor-Protein (LRBA) Deficiency: A New Complication of a Rare Disease. Front. Pediatr.; 8. Epub ahead of print 16 October 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.580963.

64. *Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016;4:38–59.*

65. *Lee M, Nguyen J, Fuleihan R, et al. Neurologic Conditions and Symptoms Reported Among Common Variable Immunodeficiency Patients in the USIDNET. J. Clin. Immunol. 2020; 40:1181–1183.*

66. *van de Ven A, Mader I, Wolff D, et al. Structural Noninfectious Manifestations of the Central Nervous System in Common Variable Immunodeficiency Disorders. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020;8:1047–1062.e6.*

67. *De Almeida BI, Smith TL, Delic A, et al. Neurologic Manifestations of Common Variable Immunodeficiency. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm; 10. Epub ahead of print May 2023. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200088.*

68. *Karbian N, Eshed-Eisenbach Y, Tabib A, et al. Molecular pathogenesis of human CD59 deficiency. Neurol. Genet; 4. Epub ahead of print December 2018. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000280.*

69. *Haliloglu G, Maluenda J, Sayinbatur B, et al. Early-onset chronic axonal neuropathy, strokes, and hemolysis. Neurology 2015;84:1220–1224.*

70. *Tabib A, Karbian N, Mevorach D. Demyelination, strokes, and eculizumab: Lessons from the congenital CD59 gene mutations. Mol. Immunol 2017;89:69–72.*

71. *Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. New England Journal of Medicine 2020;383:2628–2638.*

72. *Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity; 1. Epub ahead of print 5 May 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250003.*

73. *Al-Hakim A, Goldberg S, Gaillard S, et al. Clinical features in VEXAS syndrome: a systematic review. Rheumatology 2025;64:5217–5229.*

74. *Bert-Marcaz C, Fortanier É, Briantais A, et al. Neurological manifestations in patients with VEXAS syndrome. J. Neurol. 2025;272:181.*

75. *Mitsoudis N, Nikolakakis I, Apsemidou A, et al. A neurologist's guide to VEXAS syndrome: Differentiating somatic autoinflammation from autoimmune mimics. Intractable Rare Dis. Res. 2026;15:2026.01013.*

76. *George K, Govindaraj G. Infections in Inborn Errors of Immunity with Combined Immune Deficiency: A Review. Pathogens 2023;12:272.*

77. *Moratti M, Conti F, Giannella M, et al. How to: Diagnose inborn errors of intrinsic and innate immunity to viral, bacterial, mycobacterial, and fungal infections. Clinical Microbiology and Infection 2022;28:1441–1448.*

78. *Zhang S-Y, Casanova J-L. Genetic defects of brain immunity in childhood herpes simplex encephalitis. Nature 2024; 635:563–573.*

DOKTORSKA DISERTACIJA

Prediktori dugoročnih ishoda hirurškog lečenja farmakorezistentne fokalne epilepsije

Autor: *Aleksa Pejović[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Hirurško lečenje farmakorezistentne fokalne epilepsije može da omogući dugotrajnu remisiju napada, ali se uspeh operacije mora procenjivati i kroz redukciju terapije, kognitivne, psihijatrijske i sociodemografske ishode i kvalitet života.

Metode: Retrospektivno je analizirano 179 pacijenata operisanih zbog farmakorezistentne fokalne epilepsije u UKCS između 2008. i 2020. godine, uz prosečno postoperativno praćenje od devet godina. Prikupljani su podaci o kontroli napada, antiepileptičnoj terapiji, neuropsihološkim i psihijatrijskim ishodima, sociodemografskom funkcionisanju, mortalitetu, MRI volumetriji i kvalitetu života.

Rezultati: Dugoročnu remisiju postiglo je približno 85% pacijenata, dok oko 55% nije imalo nijedan postoperativni napad. IQ <75 bio je povezan sa većim rizikom od recidiva, a anamneza febrilnih konvulzija sa povoljnijim ishodom. Antiepileptična terapija potpuno je obustavljena kod oko 27% pacijenata. Nakon operacije smanjena je nezaposlenost i značajno je poboljšan subjektivni kvalitet života. Neuropsihološki ishodi bili su heterogeni, a volumetrijska analiza pokazala je promene udaljenih kortikalnih i subkortikalnih struktura.

Zaključak: Hirurgija farmakorezistentne fokalne epilepsije omogućava povoljan dugoročni ishod kod većine pažljivo selektovanih pacijenata. Uspeh operacije prevazilazi kontrolu napada i obuhvata smanjenje farmakološkog opterećenja, funkcionalnu i socijalnu reintegraciju i poboljšanje kvaliteta života.

Uvod

Farmakorezistentna fokalna epilepsija (FRE) predstavlja značajan terapijski izazov u epileptologiji. Farmakorezistencija se definiše kao neuspeh dva adekvatno odabrana i pravilno primenjena antiepileptika da dovedu do trajne remisije napada. [1] Kod pacijenata kod kojih je moguće pouzdano lokalizovati i bezbedno odstraniti epileptogenu zonu, resekciona hirurgija predstavlja na dokazima zasnovanu terapijsku opciju i jedini modalitet lečenja koji pruža realnu mogućnost dugotrajne remisije. [2,3]

Remisija napada tradicionalno predstavlja primarni kriterijum uspeha epileptohirurškog lečenja, ali je dugoročni ishod dinamičan i uključuje različite obrasce remisije i relapsa. [4] Pored kontrole napada, uspeh hirurgije treba procenjivati i kroz mogućnost redukcije terapije, kognitivne i psihIjatrijske ishode, socijalnu i profesionalnu reintegraciju, mortalitet, funkcionalnost i kvalitet života. [5]

Poseban izazov predstavlja identifikovanje pouzdanih prediktora dugoročnog ishoda, jer je prognostička vrednost brojnih kliničkih, elektrofizioloških, neurovizuelizacionih i neuropsiholoških varijabli među studijama često nekonzistentna. [6]

Cilj istraživanja bio je da se u dugoročno praćenoj kohorti pacijenata operisanih zbog FRE procene kontrola napada, redukcija antiepileptične terapije, neuropsihološki, psihijatrijski i sociodemografski ishodi, mortalitet, postoperativne strukturne promene mozga i kvalitet života, kao i da se identifikuju prediktori najznačajnijih dugoročnih ishoda.

Metode

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna kohortna studija, dok je segment procene kvaliteta života imao karakter studije preseka. Uključeni su pacijenti Klinike za neurologiju i Klinike za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije operisani između 1. januara 2008. i 31. decembra 2020. godine. Podaci su prikupljani do početka 2025. godine, a prosečno postoperativno praćenje iznosilo je devet godina.

Svi pacijenti prošli su standardizovanu prehiruršku evaluaciju koja je obuhvatala detaljnu epileptološku procenu, 96-časovni video-EEG monitoring, MR endokranijuma i neuropsihološko testiranje, a kod odabranih pacijenata i interiktalni ^{18}F-FDG PET/CT. Odluke o operativnom lečenju donošene su na multidisciplinarnom epileptološkom konzilijumu. Pacijenti su podvrgavani standardizovanoj prednjoj temporalnoj lobektomiji sa amigdalohipokampektomijom ili individualizovanoj lezijektomiji, po potrebi uz intraoperativnu elektrokortikografiju.

Kontrola napada procenjivana je pomoću skale Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy* – ILAE) i Engelove klasifikacije. Analizirani su vreme i obrasci recidiva, redukcija i obustava antiepileptične terapije, neuropsihološke i psihijatrijske promene, zaposlenost, bračni status, roditeljstvo, posedovanje vozačke dozvole, mortalitet i kvalitet života. Korišćeni su Upitnik o zadovoljstvu operacijom epilepsije (*Epilepsy Surgery Satisfaction Questionnaire* – ESSQ-19), Kratki upitnik za procenu kvaliteta života (*Short Form-36 Health Survey* – SF-36), Bekova skala depresivnosti i Bekova skala anksioznosti.

Kod pacijenata sa dostupnim preoperativnim i postoperativnim MR snimcima spro-



vedena je volumetrijska analiza programom *FreeSurfer* 7.1.0. Za statističku analizu korišćene su odgovarajuće parametarske i neparametarske metode, Kaplan–Majerova analiza, Koksova proporcionalna regresija i binarna logistička regresija.

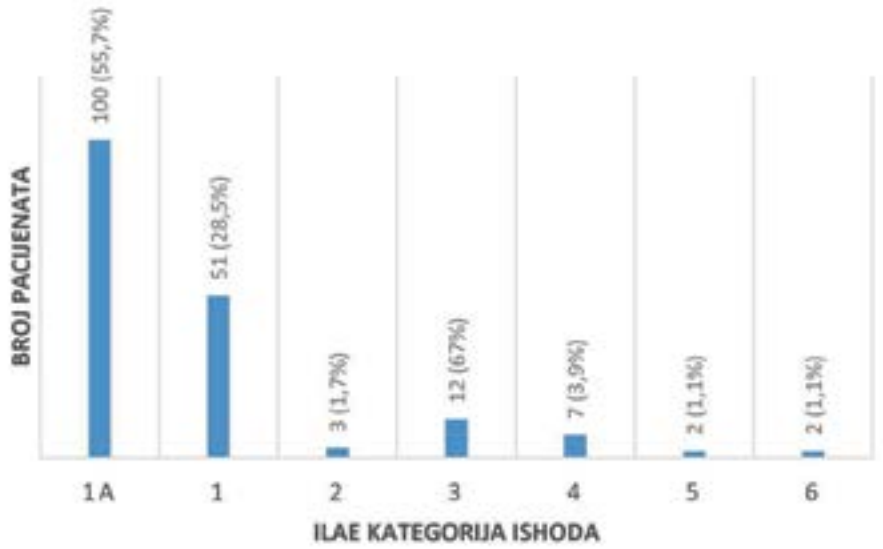
Rezultati

U periodu istraživanja sprovedeno je 1640 dugotrajnih video-EEG telemetrija, a kompletnu ili delimičnu prehirurško evaluaciju prošlo je 1449 pacijenata. Operisano je 179 pacijenata (12,35%). Prosečna starost u trenutku operacije iznosila je 34 godine, početak epilepsije bio je prosečno sa 15 godina, a bolest je pre operacije trajala prosečno 19 godina. Temporalnu epilepsiju imala su 154 pacijenta (86,1%).

Prednja temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom učinjena je kod 134 pacijenta (74,9%), a lezijektomija kod 45 (25,1%), od kojih su 23 bile ekstratemporalne. Trajne perioperativne komplikacije zabeležene su kod četiri pacijenta (2,2%). Najčešći patohistološki nalaz bila je hipokampalna skleroza (54,7%), zatim malformacije kortikalnog razvoja (26,3%) i tumori (20,6%).

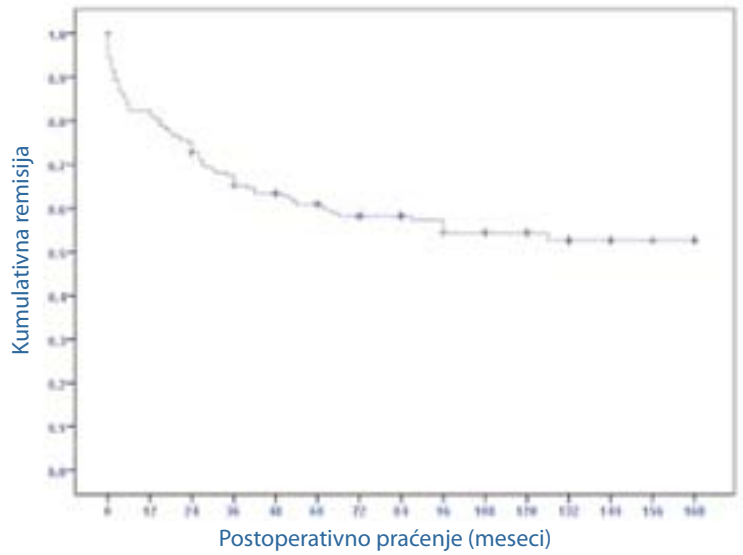
Prosečno praćenje nakon operacije iznosilo je devet godina, uz maksimalno 15 godina. Na kraju praćenja 100 pacijenata bilo je u ILAE klasi 1a, a još 51 u ILAE klasi 1, tako da je približno 84% praćenih bolesnika imalo ILAE 1a/1 ishod (Grafikon 1). Kumulativna dugoročna remisija postignuta je kod približno 85% operisanih, dok oko 55% nije imalo napade ni u jednom trenutku nakon operacije (Grafikon 2).

Grafikon 1 – Operativni ishod kontrole napada prema ILAE klasifikaciji

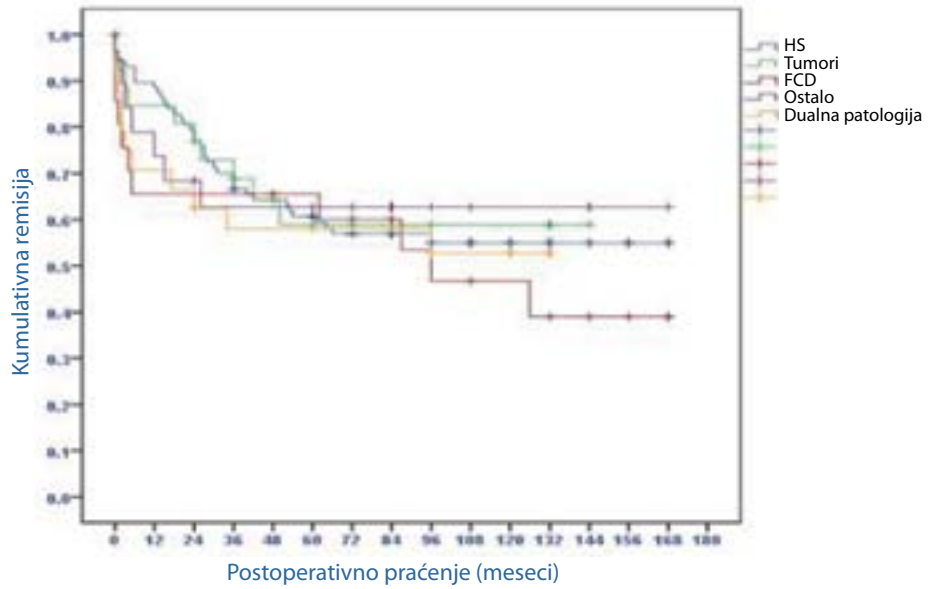


Za 177 pacijenata zaključno sa 31.12.2024. godine. ILAE klasifikacija postoperativnog ishoda: ILAE 1 – bez napada, uključujući i aure; ILAE 1a – bez napada, uključujući i aure, od trenutka operacije; ILAE 2 – izolovane aure; ILAE 3 – jedan do tri dana sa napadima tokom jedne godine, uz moguće aure; ILAE 4 – četiri ili više dana sa napadima godišnje, ali uz smanjenje učestalosti napada za više od 50% u odnosu na preoperativni status, uz moguće aure; ILAE 5 – redukcija učestalosti napada za manje od 50%, uz moguće aure; ILAE 6 – povećanje učestalosti napada za više od 100%, uz moguće aure.

Grafikon 2 – Kaplan-Majerova kriva dinamike pojave postoperativnih recidiva



Grafikon 3 – Uticaj različitih tipova patohistoloških nalaza na stopu kumulativne remisije



HS – hipokampalna skleroza; FCD – fokalna kortikalna displazija.



Recidivi su se prosečno javljali oko 20 meseci nakon operacije, a 85% svih relapsa dogodilo se tokom prve tri postoperativne godine. Najkasniji recidiv zabeležen je više od deset godina nakon operacije. Nije utvrđena značajna razlika u dugoročnom ishodu između temporalnih i ekstratemporalnih resekcija niti među glavnim patohistološkim kategorijama (Grafikon 3).

U ukupnoj kohorti nisu identifikovani nezavisni prediktori remisije. U podgrupi sa temporalnom epilepsijom, IQ <75 bio je povezan sa dvostruko većim rizikom od recidiva (HR=2,00; 95% CI 1,07–3,73), dok je anamneza febrilnih konvulzija bila povezana sa 31% manjim rizikom (HR=0,69; 95% CI 0,48–0,98).

Neposredno nakon operacije pacijenti su uzimali prosečno 2,4 antiepileptika, a na kraju praćenja 1,3. Redukcija terapije pokušana je kod 89,4%, dok je potpuna obustava postignuta kod približno 27% operisanih. Recidiv nakon pokušaja redukcije javio se kod 32,1% pacijenata kod kojih je terapija redukovana, a približno tri četvrtine njih ponovo je postiglo remisiju nakon vraćanja lekova.

Nezavisni prediktori potpune obustave terapije bili su IQ, epigastrična aura i forma iktalne EEG aktivnosti. Prosečan IQ (OR=1,96) i epigastrična aura (OR=2,41) povećavali su verovatnoću obustave terapije, dok su iktalna ritmična teta aktivnost (OR=0,07) i iregularna spora aktivnost (OR=0,16) bile povezane sa značajno manjom verovatnoćom potpunog ukidanja lekova.

Kontrolno neuropsihološko testiranje učinjeno je kod 131 pacijenta. Godinu dana nakon operacije nalaz je bio poboljšan kod 28,2%, pogoršan kod 29%, nepromenjen kod 24,4%, dok je 18,3% pacijenata imalo mešovit obrazac promena. Najvulnerabilniji domen bila je verbalna memorija, koja se pogoršala kod 26,4% testiranih. Subjektivne kognitivne smetnje prijavilo je 27,9% operisanih.

Psihijatrijski poremećaji tokom praćenja registrovani su kod 31,8% bolesnika, najčešće depresija (16,2%). Nije zabeležen značajan porast depresivnih i anksioznih poremećaja u odnosu na preoperativni period, a dugoročno je registrovano smanjenje skorova depresivnosti. Približno dve trećine pacijenata subjektivno je svoje raspoloženje nakon operacije ocenilo boljim.

Udeo zaposlenih povećao se sa 36,7% pre operacije na 59% nakon operacije, dok se nezaposlenost smanjila sa 53,2% na 20%. Istovremeno se udeo korisnika invalidske penzije povećao sa 9,5% na 20%. Pacijenti u remisiji imali su 86% manju verovatnoću gubitka posla. Viši IQ bio je pozitivan prediktor zaposlenja (OR=2,64), dok su roditeljstvo pre operacije (OR=0,28), duže trajanje epilepsije (OR=0,95 po godini) i nastavak antiepileptične terapije (OR=0,12) bili povezani sa manjom verovatnoćom zaposlenja.

Udeo pacijenata sa potomstvom povećan je sa 40,2% na 54,2%, posedovanje vozačke dozvole sa 17,9% na 34,1%, dok se udeo razvedenih povećao sa 6,7% na 14%.

Tokom 1.609 pacijent-godina praćenja zabeleženo je devet smrtnih ishoda, odnosno 5,6 smrti na 1.000 pacijent-godina. Nijedna smrt nije bila neposredno povezana sa operacijom. Zabeležena su dva suicida i jedan verovatni SUDEP.

Volumetrijska analiza nakon temporalnih resekcija pokazala je smanjenje zapremine ipsilateralnog putamena za oko 33%, talamusa za 23%, paliduma za 18% i nukleusa akumbensa za 12%. Značajne promene kortikalne debljine registrovane su u više ipsilateralnih temporalnih regiona, ali i u udaljenom ipsilateralnom kuneusu, čija se debljina povećala za približno 9%.

Potpunu samostalnost ili funkcionisanje uz minimalna ograničenja prijavilo je 77,6% operisanih. Prosečna subjektivna ocena zadovoljstva životom povećala se sa 4,2 pre operacije na 8,5 nakon operacije. ESSQ-19 pokazao je veće zadovoljstvo kod pacijenata sa povoljnim ishodom, posebno kod onih u remisiji i bez antiepileptične terapije.

Diskusija

Rezultati pokazuju da resekciona hirurgija kod pažljivo selektovanih pacijenata sa FRE omogućava veoma povoljan i dugotrajan ishod. Približno 85% pacijenata ostvarilo je dugoročnu remisiju, a više od polovine nije imalo nijedan postoperativni napad. Rezultati su u gornjem delu raspona opisanog u međunarodnim serijama. [2–4,7] Tome je verovatno doprinela stroga selekcija kandidata, budući da je operisano svega 12,35% pacijenata koji su prošli prehiruršku evaluaciju.

Činjenica da se 85% relapsa javilo tokom prve tri godine potvrđuje da je ovaj period najvažniji za procenu stabilnosti remisije. Ipak, veoma kasni recidivi pokazuju da ni višegodišnje odsustvo napada ne predstavlja apsolutnu garanciju trajnog izlečenja. [4] Odsustvo razlike između temporalnih i ekstratemporalnih operacija verovatno odražava strogu selekciju ekstratemporalnih kandidata i pokazuje da kod dobro lokalizovane epileptogene zone i ovi pacijenti mogu da imaju veoma povoljan ishod.

Identifikovanje samo dva nezavisna prediktora recidiva potvrđuje složenost individualne prognostike. IQ <75 predstavljao je negativan, a anamneza febrilnih konvulzija pozitivan prognostički faktor, što je saglasno prethodnim analizama. [6] Istovremeno, pojedini prediktori ranog ishoda opisani ranije u istoj ustanovi (doktorska disertacija prof. dr V. Baščarevića) nisu zadržali prognostičku vrednost tokom dugoročnog praćenja, ukazujući da faktori kratkoročnog i dugoročnog uspeha mogu da se razlikuju.

Potpuna obustava antiepileptične terapije postignuta je kod približno trećine pacijenata, a redukcija farmakološkog opterećenja bila je moguća kod većine. Stopa recidiva nakon redukcije uklapa se u ranije publikovane rezultate. [8] Posebno je značajno da je kod približno tri četvrtine pacijenata remisija ponovo uspostavljena nakon vraćanja terapije. IQ, epigastrična aura i forma iktalnog EEG ritma izdvojeni su kao prediktori obustave, što podržava individualizovani pristup redukciji terapije i potrebu za kombinovanjem više prognostičkih karakteristika. [9]

Dugoročni benefit operacije jasno prevazilazi kontrolu napada. Udeo zaposlenih povećan je za više od 20 procentnih poena, dok je nezaposlenost više nego prepolovljena. Ovaj nalaz saglasan je sa studijama koje ukazuju da uspešna hirurgija može da omogući profesionalnu reintegraciju. [7] Istovremeni porast invalidskih penzija pokazuje da medicinsko izlečenje nije dovoljan uslov za potpunu socijalnu reintegraciju, na koju utiču i trajanje bolesti, prethodna invalidizacija, stigma i karakteristike sistema socijalne zaštite. Povećanje broja razvoda dodatno ukazuje na složen uticaj povratka autonomije na porodičnu dinamiku.

Neuropsihološki ishodi bili su heterogeni, sa gotovo podjednakim udelom poboljšanja i pogoršanja. Verbalna memorija bila je



najvulnerabilniji domen, dok je kod dela pacijenata zabeleženo poboljšanje pažnje, verbalne fluentnosti i egzekutivnih funkcija. Ovi nalazi potvrđuju da kognitivni pad nije neminovna posledica resekcione hirurgije. [5]

Iako na nivou kohorte nije zabeležen porast depresije i anksioznosti, pojava novih psihijatrijskih poremećaja i dva suicida pokazuju da uspešna kontrola napada ne eliminiše psihijatrijski rizik. Dugoročno psihijatrijsko praćenje zato treba da ostane sastavni deo postoperativne nege. Stopa mortaliteta bila je povoljna, a nijedan smrtni ishod nije bio neposredna posledica hirurške procedure, što dodatno potvrđuje bezbednost operativnog lečenja. [10]

Volumetrijski nalazi pokazuju da posledice temporalne resekcije prevazilaze granice hirurškog polja. Smanjenje zapremine ipsilateralnog talamusa i bazalnih ganglija verovatno odražava prekid njihovih veza sa temporalnim režnjem i reorganizaciju epileptogene mreže. [11] Promene udaljenih kortikalnih regiona, uključujući povećanje debljine kuneusa, dodatno podržavaju savremeni koncept epilepsije kao poremećaja distribuirane neuronske mreže. [12]

Konačno, izrazito povećanje subjektivnog zadovoljstva životom potvrđuje da korist od operacije pacijentima nije ograničena na broj napada. Specifični ESSQ-19 bio je osetljiviji od generičkog SF-36, a posebno zadovoljni bili su pacijenti u remisiji kod kojih je antiepileptična terapija obustavljena. Ovakvi nalazi saglasni su sa savremenim metaanalizama kvaliteta života nakon epileptohirurškog lečenja. [13]

Ograničenja istraživanja predstavljaju retrospektivni dizajn, manji broj pacijenata u pojedinim podgrupama, dominantna zastupljenost temporalnih epilepsija i nepotpuna dostupnost postoperativnih neuropsiholoških i MRI podataka. Najvažnije prednosti su dugo praćenje, standardizovana prehirurška evaluacija, homogena hirurška praksa i multidimenzionalna procena ishoda.

Zaključak

Hirurško lečenje FRE omogućava dugoročnu remisiju kod velike većine pažljivo selektovanih pacijenata. IQ <75 predstavlja negativan, a anamneza febrilnih konvulzija pozitivan prediktor ishoda kod temporalnih epilepsija.

Potpuna obustava antiepileptične terapije moguća je kod približno trećine operisanih, pri čemu recidiv tokom redukcije kod većine pacijenata nije trajan. IQ, epigastrična aura i karakteristike iktalnog EEG-a mogu da doprinesu proceni mogućnosti obustave terapije.

Neuropsihološki ishodi su heterogeni, sa približno jednakim udelom poboljšanja i pogoršanja. Nakon operacije značajno raste zaposlenost, smanjuje se nezaposlenost i poboljšavaju funkcionalna samostalnost i kvalitet života, iako socijalni ishod zavisi i od brojnih nemedicinskih faktora.

Postoperativne volumetrijske promene udaljenih kortikalnih i subkortikalnih struktura podržavaju koncept epilepsije kao poremećaja distribuirane neuronske mreže.

Uspeh hirurgije epilepsije ne može da se meri isključivo odsustvom napada, već mora da obuhvata redukciju terapijskog opterećenja, kognitivno i psihičko funkcionisanje, socijalnu reintegraciju, samostalnost i subjektivno zadovoljstvo pacijenta.

Literatura

1. *Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069–77.*

2. *West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6(6):CD010541.*

3. *Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. JAMA. 2015;313(3):285–93.*

4. *De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. Lancet. 2011;378(9800):1388–95.*

5. *Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. Brain. 2007;130(Pt 2):334–45.*

6. *Alim-Marvasti A, Vakharia VN, Duncan JS. Multimodal prognostic features of seizure freedom in epilepsy surgery. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2022;93(5):499–508.*

7. *Malmgren K, Edelvik A. Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, antiepileptic drug treatment and employment. Seizure. 2016;44:217–24.*

8. *Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. Epilepsy Res. 2014;108(4):765–74.*

9. *Ferreira-Atuesta C, de Tisi J, McEvoy AW, Miserocchi A, Khoury J, Yardi R, et al. Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults. Brain. 2023;146(6):2389–98.*

10. *Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. Neurology. 2016;86(21):1938–44.*

11. *Shedlack KJ, Lee EK, Radtke RA, Friedman AH, Crain BJ, Boyko O, et al. Ipsilateral subcortical atrophy associated with temporal lobectomy. Psychiatry Res. 1994;54(3):295–304.*

12. *Larivière S, Park B-Y, Royer J, DeKraker J, Ngo A, Sahlas E, et al. Connectome reorganization associated with temporal lobe pathology and its surgical resection. Brain. 2024;147(7):2483–95.*

13. *Shakhatreh L, Foster E, Siriratnam P, Neal A, Carney PW, Jackson GD, et al. Impact of epilepsy surgery on quality of life: systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2023;64(7):1709–21.*

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Skju devijacija

Autor: *Nikola Kresojević[1,2]*

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Skju devijacija (*skew deviation*) **je stečeni vertikalni strabizam**, tj. vertikalno nepodudaranje vizuelnih osovina očiju (jedno oko je više od drugog), koje nije posledica izolovane lezije ekstraokularnih mišića ili nerava koji ih inervišu, već je posledica oštećenja supranuklearnih vestibularnih uticaja na jedra nerava pokretača očiju u vertikalnoj ravni. [1,2] Postojanje skju devijacije je najčešće posledica lezije u zadnjoj lobanjskoj jami i veoma retko posledica vestibularnog korteksa ili periferne vestibularne lezije. Preciznija lokalizacija lezije u osnovi skju devijacije zavisi, pre svega, od udruženih neuroloških znakova.

Za razumevanje ovog poremećaja sledi kratak uvod o strukturama motornog sistema očiju i vestibularnog uticaja na očne pokrete. S obzirom da je u pitanju vertikalni strabizam, mišići i nervi koji pokreću oko u horizontalnoj ravni nisu od značaja za skju devijaciju.

Anatomske osnove očnih pokreta

Prema anatomskoj lokalizaciji, podela kontrole očnog motornog sistema je napravljena počevši od jedara očnih motornih nerava kao referentne tačke i deli se na infranuklearni, nuklearni, internuklearni i supranuklearni sistem. [3]

Internuklearni sistem spaja jedra tri očna motorna nerva (okulomotorni, trohlearni i abducens) i vestibularna jedra – ovaj sistem

se zove fascikulus longitudinalis medijalis (FLM) i ima važnu ulogu u patofiziologiji skju devijacije, i u fiziološkoj okularnoj tilt reakciji koja je objašnjena u nastavku teksta. [3]

Supranuklearni okulomotorni sistem obuhvata kortikalne regione i descendentne puteve ka jedrima tri očna motorna nerva, uključujući strukture moždanog stabla koji učestvuju u horizontalnim (nisu od značaja za skju devijaciju), vertikalnim i torzionim pokretima očiju (rostralni intersticijalni FLM (riFML) i *nc. interstitialis Cajal* u mezencefalonu). [3]

Zbog ovih veza, brojni okulomotorni poremećaji, uključujući skju devijaciju, mogu da nastanu iz različitih gorenavedenih struktura koje učestvuju u kontroli očnih pokreta.

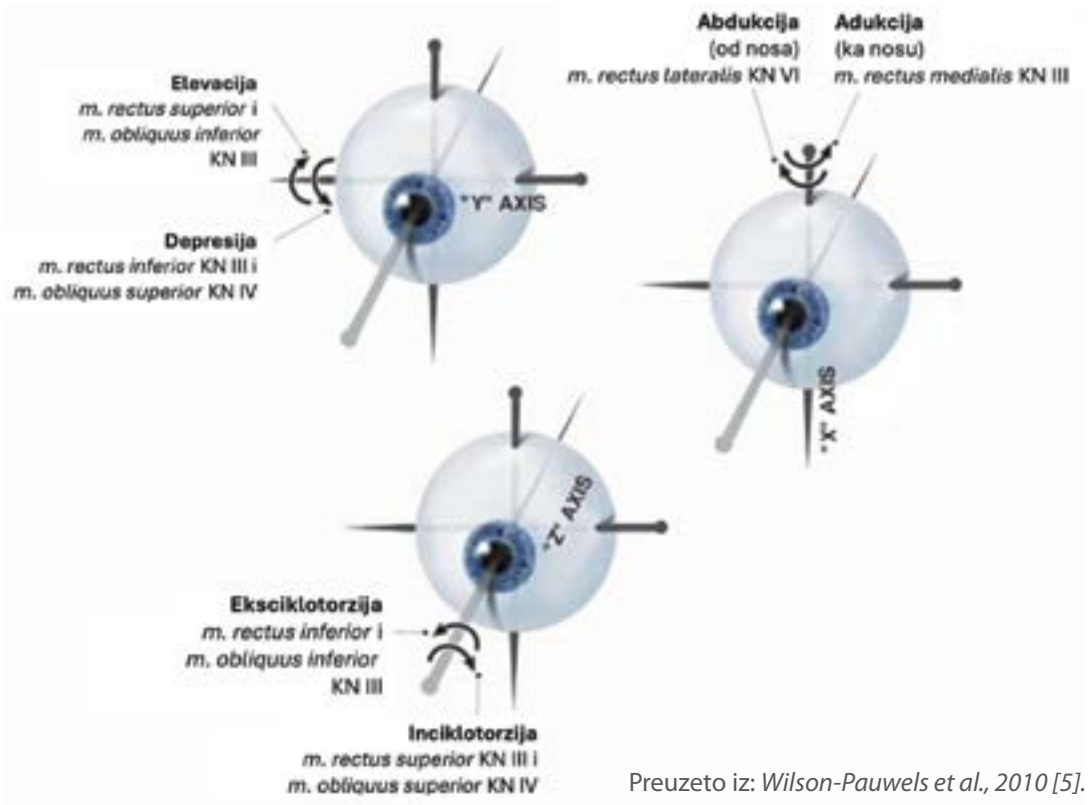
Funkcija ekstraokularnih mišića

Oko pokreće ukupno šest ekstraokularnih mišića. Njihova akcija je koordinisana i precizno zavisna od kontrakcije jednih i relaksacije drugih mišića. Pokreti oka su anatomski ograničeni vezama ekstraokularnih mišića i optičkim nervom. Dukcije su pokreti svakog oka pojedinačno. [4] Nomenklatura očnih pokreta odnosi se na smer kretanja kornee, pa se tako pomeranje kornee od nosa zove abdukcija, ka nosu je adukcija, naviše elevacija ili supradukcija, a naniže depresija ili infradukcija. Osim linearnih, postoje i torzioni pokreti oka (u smeru kazaljke na satu ili u suprotnom smeru od kretanja kazaljke na satu), pa ako se gornji pol kornee pomera ka nosu, pokret se zove intorzija (inciklotorzija), a ako se pomera upolje, od nosa, tada se pokret zove ekstorzija (eksciklodukcija) (Slika 1). Torzioni pokreti očiju služe za kompenzovanje tilta (naginjanja) glave – naime, ako se glava pomeri u stranu (uvo ka ramenu), percepcija prostora ostaje vertikalna sve do tilta glave od oko 40 stepeni [5], a fiziološki mehanizam koji to omogućava se zove okularna tilt reakcija (OTR). Za shvatanje fiziološke OTR i patofiziološke osnove skju devijacije važni su vertikalni i torzioni pokreti oka.

Ekstraokularni mišići (EOM) su upareni kao antagonistički parovi. Na Slici 2 prikazane su osnovne pozicije za pregled funkcija pojedinačnih EOM, a samim tim i perifernog nerva koji taj mišić inerviše. *N. abducens* inerviše *m. rectus lateralis*, *n. trochlearis* inerviše *m. obliquus superior*, dok *n. oculomotorius* inerviše ostale EOM (*m. rectus medialis*, *m. rectus inferior*, *m. rectus superior*, *m. obliquus inferior*).

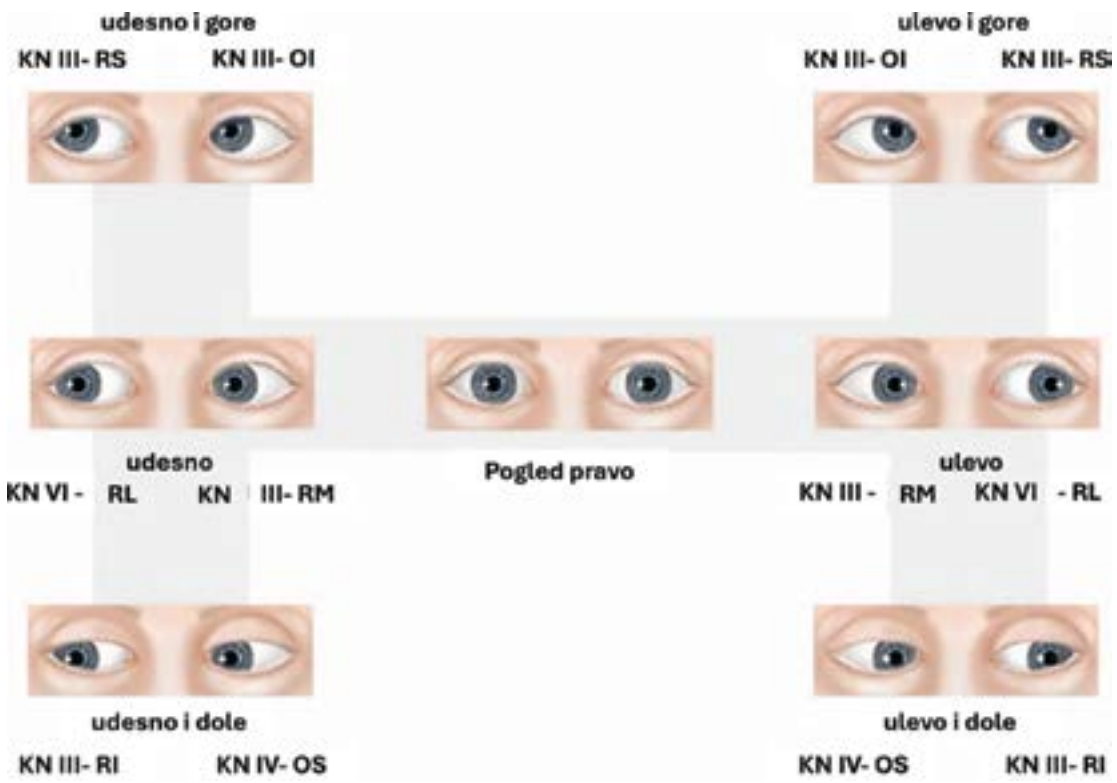
Sva četiri prava mišića (rektusa) i *obliquus superior* su pričvršćeni na Zinov tendinozni

Slika 1 – Pokreti desnog oka oko tri osnovne ose



Preuzeto iz: *Wilson-Pauwels et al., 2010 [5]*.

Slika 2 – Osnovne pozicije za pregled funkcija pojedinačnih ekstraokularnih mišića i nerava koji ih inervišu



Konjugovani pokreti očiju u obliku slova „H". Na slici su prikazani mišići koji su aktivni u navedenim pozicijama, kao i nervi koji inervišu.
KN – kranijalni nerv; RS – *rectus superior*; OI – *obliquus inferior*; RL – *rectus lateralis*; RM – *rectus medialis*; RI - *rectus inferior*; OS – *obliquus superior*.
Preuzeto iz: *Wilson-Pauwels et al., 2010 [5]*.



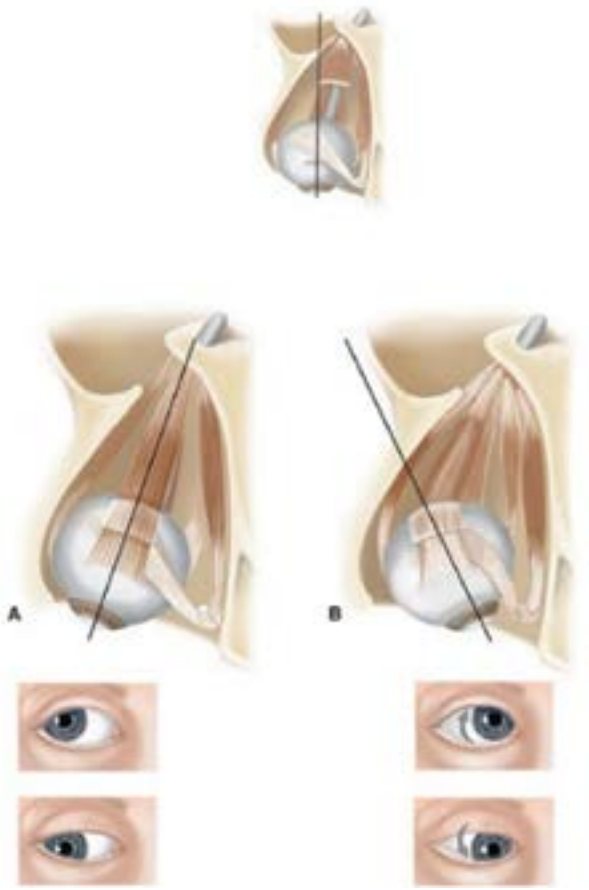
anulus, dok je obliquus inferior pričvršćen na medijalnom zidu orbite. Drugi pripoj svih ovih mišića nalazi se na različitim delovima oka, čime je i determinisana njihova funkcija:

• *m. rectus lateralis* (inerviše ga *n. abducens*) i *m. rectus medialis* (inerviše ga donja grana *n. oculomotorius*-a) se pružaju spolja i unutra od oka i pričvršćuju se na horizontalnom meridijanu oka. Njihova funkcija je antagonistička, oni pomeraju oči u horizontalnoj ravni, *m. rectus lateralis* pomera oko upolje (abdukcija), a *m. rectus medialis* pomera oko unutra (adukcija). [6] Ovi mišići i njihovi pripadajući nervi (abducens, grana *n. oculomotorius*-a) nisu od značaja za skju devijaciju.

• *m. rectus superior* i *m. rectus inferior* inervišu gornja i donja grana *n. oculomotorius*-a. Oni se pripajaju za skleru oko vertikalnog meridijana oka pod uglom od 23 stepena u odnosu na osu kada su oči usmerene napred. Zbog ovog ekscentričnog pripajanja, dejstvo mišića je različito u zavisnosti od položaja oka i dejstva drugih mišića oka. Njihova glavna funkcija su elevacija (*m. rectus superior*) i depresija oka (*m. rectus inferior*), posebno kada je oko u abdukciji. Njihova sekundarna funkcija je najizraženija u adukciji, u kojoj učestvuju oba mišića, uz intorziju od *m. rectus superior*-a i ekstorziju od *m. rectus inferior*-a (Slika 3). [6]

• Primarna funkcija *m. obliquus superior*-a je intorzija oka kada je u abdukciji, sekundarna funkcija je depresija oka kad je u adukciji (pogled ka vrhu nosa), a tercijarna uloga je minimalno učešće u abdukciji. Kompleksna aktivnost ovog mišića posledica je specifične anatomije. Naime, mišić se pripaja na Zinovom anulusu, na apeksu orbite, kao i ostali pravi mišići oka. Odatle se telo mišića pruža prema gornje unutrašnjem uglu orbite, gde se tetiva mišića provlači kroz fibrozno-hrskavičavi prsten i potom savija upolje i pripaja u gornji spoljašnji pol očne

Slika 3 – Funkcija *m. rectus superior*-a i *m. rectus inferior*-a u zavisnosti od položaja oka

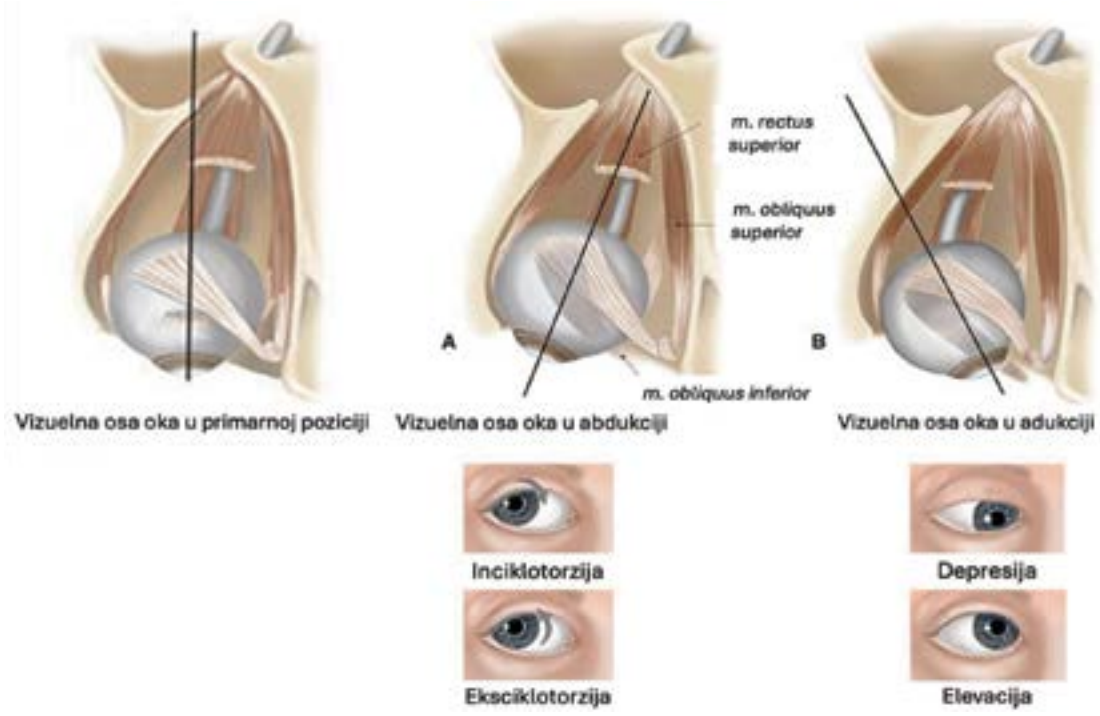


Preuzeto iz: *Wilson-Pauwels et al., 2010 [5].*

jabučice. [6] Upravo je ovaj prsten, kroz koji se provlači tetiva, mesto sa kog funkcionalno deluje *m. obliquus superior* (Slika 4). [6]

• *M. obliquus inferior* se pripaja na medijalnom zidu orbite, a insercija na očnoj jabučici je temporalno inferiorno i posteriorno, iza tačke rotacije oka. Inervisan je donjom granom okulomotornog nerva. Glavna funkcija mišića su eksciklodukcija i abdukcija i učestvuje u elevaciji adukovanog oka (Slika 4). [6]

Slika 4 – Funkcija *m. obliquus superior* i *m. obliquus inferior* u zavisnosti od pozicije oka



Preuzeto iz: *Wilson-Pauwels et al., 2010 [5].*

Funkcije ekstraokularnih mišića prikazane su i u Tabeli 1.

Tabela 1– Funkcije ekstraokularnih mišića

Mišić	Primarna akcija	Sekundarna akcija	Tercijarna akcija	Inervacija	Antagonistički mišić
m. rectus medialis	Adukcija	-	-	*n. oculomotorius* (donja divizija)	*m. rectus lateralis*
m. rectus lateralis	Abdukcija	-	-	*n. abducens*	*m. rectus medialis*
m. rectus superior	Supradukcija (elevacija)	Inciklodukcija (intorzija)	Adukcija	*n. oculomotorius* (gornja divizija)	*m. rectus inferior*
m. rectus inferior	Infradukcija (depresija)	Eksciklodukcija (ekstorzija)	Adukcija	*n. oculomotorius* (donja divizija)	*m. rectus superior*
m. obliquus superior	Inciklodukcija (intorzija)	Infradukcija (depresija)	Abdukcija	*n. trochlearis*	*m. obliquus inferior*
m. obliquus inferior	Eksciklodukcija (ekstorzija)	Supradukcija (elevacija)	Abdukcija	*n. oculomotorius* (donja divizija)	*m. obliquus superior*

Adaptirano prema: *Leigh, Zee, 2015 [7].*



Vestibularni uticaj na očne pokrete: vestibulo-okularni refleks (VOR)

Normalno pomeranje glave obuhvata pokrete okretanja oko x,y,z ose koordinatnog sistema: okretanje glave – rotacije gore-dole, levo-desno, uvo ka ramenu – i linearne pokrete pomeranja glave po tim osama (npr. kretanje glave tokom vožnje kolima ili liftom). Da bi slika sveta koju posmatramo ostala mirna na retini pri okretanju i pomeranju glave, pomaže, između ostalih mehanizama, i vestibulo-okularni refleks (VOR). U anatomskom smislu, signali o poziciji glave se generišu u unutrašnjem uvu:

• u perifernom vestibularnom aparatu, i to u semicirkularnim kanalima (koji detektuju ugaono ubrzanje u zavisnosti od ravni u kojoj se glava rotira – rotacioni VOR – rVOR);

• u utrikulusu (horizontalno ubrzanje) i sakulusu (vertikalno ubrzanje i naginjanje). Makule utrikulusa i sakulusa se zajedno nazivaju otolitskim aparatom i osetljive su na dinamičko linearno ubrzanje pokreta (translacioni VOR – tVOR) i na statično naginjanje.

Semicirkularni kanali konvertuju podatak o pokretu glave u neuralne stimuluse koji pokreću rVOR. [8] Zbog rVOR-a nastaje spori pokret očiju u suprotnom smeru od okreta glave. Ovaj pokret očiju kompenzuje rotaciju glave, a nomenklatura ravni i osa oko kojih se vrše rotacije glave je ista kao i u aeronautici:

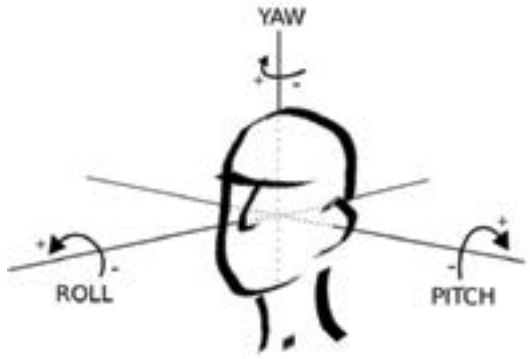
• horizontalna: *yaw* ravan – oko z ose – okretanje glave levo-desno;

• vertikalna: *pitch* ravan – oko *y* ose – okretanje glave gore-dole;

• torziona: *roll* ravan – oko *x* ose – uvo ka istostranom ramenu [9] (Slika 5)

Kada je glava u mirovanju, oba vestibularna čula šalju jednak broj impulsa (vestibularni tonus). Okretanje glave vrši ekscitaciju ipsilateralnog i inhibiciju kontralatelarnog

Slika 5 – Koordinatni sistem glave

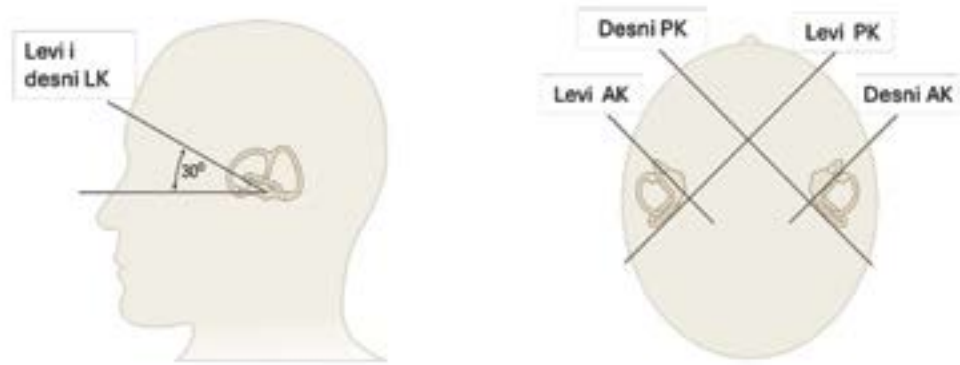


Adaptirano prema: *D'Andrea Fonseca et al., 2021 [10].*

labirinta (semicirkularnog kanala), što putem VOR-a dovodi do okretanja očiju u suprotnom smeru, a to omogućava fiksaciju očiju na predmetu posmatranja. [8] Dakle, glava i oči se pomeraju istom brzinom u suprotnom pravcu, što omogućava da slika koju posmatramo ostane stabilna. Semicirkularni kanali su upareni tako da postoje tri para u paralelnim ravnima: prvi par su horizontalni semicirkularni kanali, a druga dva para čine prednji kanal sa jedne i zadnji kanal sa druge strane (Slika 6). Pri pokretu glave, u zavisnosti od pravca, jedan semicirkularni kanal je ekscitiran, a njegov parnjak sa druge strane je inhibiran. [11] Semicirkularni kanali leže u ravnima koje su paralelne sa EOM 8. Svaki kanal aktivira jedan par mišića i inhibira drugi par EOM-om (Tabela 2). [8]

Ovaj refleksni pokret očiju (rVOR) koji nastaje pri okretanju glave odgovara sporoj fazi nistagmusa. [8] Naime, ukoliko se vestibularni tonus smanji na jednoj strani (npr. zbog patološkog procesa kao što je neuronitis vestibularisa ili zbog kalorijskog testa), nastaće spontani (vestibularni) nistagmus sa sporom fazom ka toj strani (patološki deo nistagmusa) i brzom fazom na suprotnu stranu (korektivna sakada). [9]

Slika 6 – Ravni uparenih semicirkularnih kanala



LK – lateralni (horizontalni) kanal; PK – posteriorni kanal; AK – anteriorni kanal.
Preuzeto iz: *Levin, Adler, 2011 [11].*

Tabela 2 – Direktne vestibulo-okularne projekcije

Semicirkularni kanal		*Ekscitacija*	*Inhibicija*
Anteriorni	ipsilateralno	*m. rectus superior*	*m. rectus inferior*
	kontralateralno	*m. obliquus inferior*	*m. obliquus superior*
Posteriorni	ipsilateralno	*m. obliquus superior*	*m. obliquus inferior*
	kontralateralno	*m. rectus inferior*	*m. rectus superior*
Horizontalni	ipsilateralno	*m. rectus medialis*	*m. rectus lateralis*
	kontralateralno	*m. rectus lateralis*	*m. rectus medialis*

Preuzeto iz: *Brodsky et al., 2006 [12].*

Translacioni VOR generisan iz otolitskog aparata (utrikulus, sakulus) produkuje spori pokret oka koji kompenzuje linearne pokrete kretanja (linearno ubrzanje) glave: napred-nazad (npr. vožnja automobilom), gore-dole (vožnja liftom), u stranu. Amplituda i pravac pokreta očiju zavise od udaljenosti i položaja predmeta posmatranja. Na primer, pri kretanju unapred (vožnja automobilom) i gledanju predmeta ispred, tVOR dovodi do konvergencije (što smo bliži predmetu posmatranja). [9]

Kod asimetrije signala otolitskog aparata, posebno iz utrikulusa, javlja se **okularna tilt reakcija (OTR)** koja je analog spontanog nistagmusa koji nastaje zbog asimetrije semicirklarnih kanala. OTR je posredovan **utrikulo-okularnim refleksom** i lezije na ovom putu su u osnovi pretpostavljene patofiziologije skju devijacije.

Patofiziološka osnova skju devijacije

U normalnim okolnostima, promena položaja glave ili tela u *roll* ravni (uvo ka ramenu), asimetrično će stimulisati vertikalne semicirkularne kanale (prednje i zadnje) i utrikulus. Tako će, npr. pri naginjanju tela u levo u *roll* ravni, fiziološki doći do tilta glave u- desno do gravitacione vertikale, torzije oba oka udesno (kontra-rotacija očiju u odnosu na rotaciju glave (*counter-roll)*: eksciklotorzije desnog i inciklotorzije levog oka) i pomeranja oba oka u vertikalnoj ravni i to: hipotropije desnog oka i hipertropije levog oka – sveukupno predstavlja fiziološki desnostrani OTR. Fiziološki OTR sveukupno održava sliku u vertikalnom položaju, tj,

omogućava da nema torzije očiju u odnosu na okolni prostor i gravitacionu vertikalu (Slika 7). Dakle, zahvaljući OTR motociklista će i pri naginjanju tela tokom skretanja i dalje imati osećaj vertikalnog kao i da stoji uspravno i da se ne kreće.

Slika 7 – Fiziološki OTR kod motocikliste pri rotaciji u *roll* ravni



Preuzeto iz: *Brodsky et al., 2006 [12].*

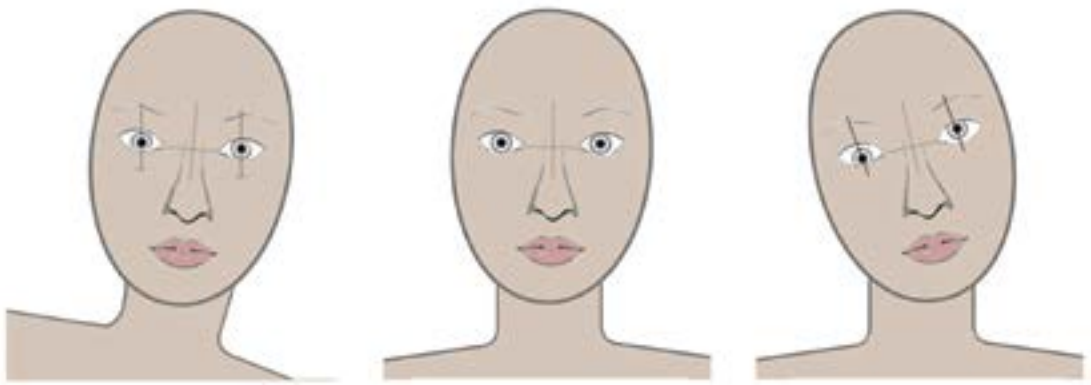
Kod patološke OTR, lezija ili stimulacija utrikulusa će dovesti do svih goreopisanih kliničkih manifestacija koje postoje kod fiziološkog OTR, i u situaciji kada se telo ni glava ne pomeraju u roll ravni. Klinički će pacijent imati skju devijaciju, tilt glave i torziju očiju, kao i skretanje subjektivne vizuelne vertikale koja odstupa od prave gravitacione vertikale (Slika 8).

Smatra se da skju devijacija nastaje zbog asimetrije utrikulo-okularnog puta: aference idu iz otolita utrikulusa do vestibularnih jedara i potom dalje preko FLM do supranuklearnih centara u mezencefalonu za vertikalne i torzione pokrete očiju:

- rostralnog intersticijalnog FLM (riFML), koji ima ekscitatorne neurone koji generišu vertikalne i torzione sakade i
- *nc. intersticialis Cajal,* koji ima inhibitorne neurone za vertikalne i torzione sakade i osim toga ima ulogu neuralnog integratora za vertikalno i torziono ekscentrično održavanje pogleda (*gaze holding*).

Iz ovih jedara šalju se signali na završni zajednički put za sve očne pokrete, u kontekstu vertikalnih i torzionih pokreta očiju, to su jedra okulomotorijusa i trohlearisa. [13]

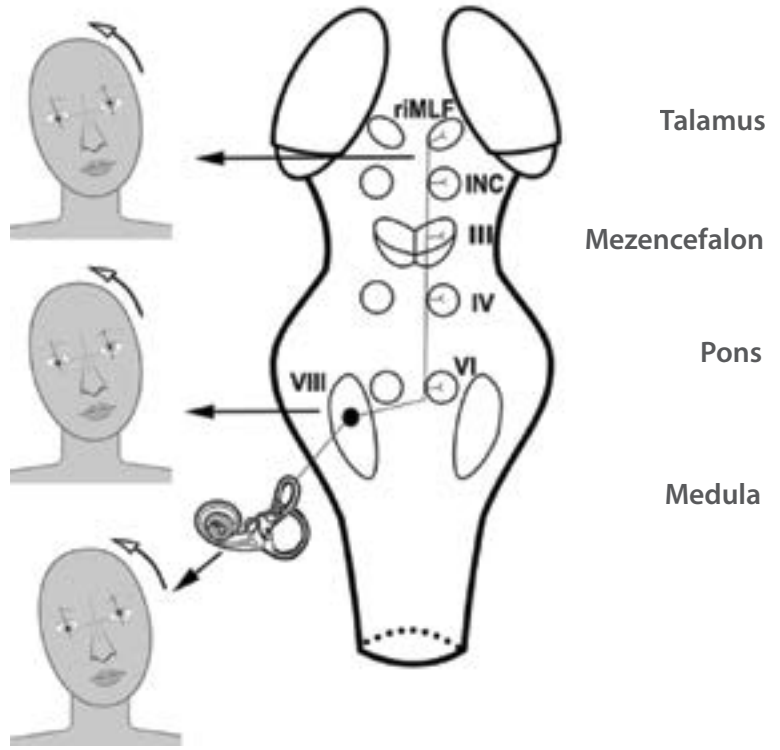
Slika 8 – Okularna tilt reakcija (OTR)



Fiziološka desnostrana OTR | **Normalna pozicija** | **Patološka desnostrana OTR**

Preuzeto iz: *EyeRounds.org. 2014, [13].*

Slika 9 – Lokalizacija lezije kod OTR



Preuzeto iz: *EyeRounds.org. 2014, [13].*

Skju devijacija i OTR mogu da budu i perifernog i centralnog porekla, opisuju se uz akutnu perifernu vestibulopatiju, lezije vestibularnih jedara (lateralna medula – Valenbergov sindrom (*Wallenberg syndrome*)), ponsa, FLM, dorzalnog mezencefalona i talamusa. Lezije bilo gde na utrikulo-okularnom putu do mesta ukrštanja FLM (periferno vestibularno čulo, vestibularna jedra – medula oblongata, kaudalni pons) dovodi do ipsilateralne hipotropije i tilta glave. Iznad mesta ukrštanja FLM (rostralni pons, mezencefalon), dovode do kontralateralne hipotropije i tilta glave (Slika 9). [1] Važno je naglasiti da i vestibulocerebelum učestvuje u modulaciji tVOR, pa lezije ovog dela cerebeluma mogu takođe da dovedu do skju devijacije. [14]

Klinički pregled kod vertikalnog strabizma

Pre fizikalnog pregleda uzeti detaljnu anamnezu koja se odnosi na binokularne diplopije. Postaviti pitanja:

- Kako su orijentisane diplopije?

o binokularne diplopije horizontalne orijentacije ukazuju na zahvaćenost lateralnog ili medijalnog rektusa.

o Vertikalne i kose diplopije (od kojih je niža slika kosa) ukazuju na slabost *m. obliquus superior*-a.

o Dijagonalne kose diplopije ukazuju na oštećenje okulomotornog nerva.

o Čisto vertikalne diplopije su najčešće posledica patologije moždanog stabla ili cerebeluma.

- U kom pravcu pogleda se pogoršavaju diplopije?



o Za razliku od diplopija koje su posledica oštećenja nerava, kod kojih se diplopije javljaju u pravcu delovanja denervisanog mišića, kod patologije ekstraokularnih mišića (npr. inflamacije) nastaje restriktivni proces zbog kog se diplopije javljaju u pravcu pogleda suprotnom od pravca delovanja zahvaćenog mišića. [15,16]

Fizikalni pregled treba početi opservacijom, uočiti da li postoji tilt glave. Potrebno je isključiti pseudostrabizam i disociranu vertikalnu devijaciju ili restriktivni proces. Osvetljenjem oka može da se vidi položaj odbleska svetla i može da se uradi **naizmenični test pokrivanja**, gde treba primetiti da li dolazi do vertikalnog pomeranja fiksirajućeg oka (Slika 10). Naime, kod skju devijacije ne postoji problem ni u ekstraokularnim mišićima ni u očnim motornim nervima. Zbog toga oba oka imaju pun obim pokreta i mogu da fiksiraju predmet posmatranja pri monokularnom gledanju. Dakle, pri pokrivanju jednog oka i isključivanju fiksacije, nepokriveno oko preuzima fiksaciju i pravi korektivnu sakadu, bilo da se naviše pomeri oko u hipotropiji ili da spusti oko u hipertropiji.

Slika 10 – Naizmenični test pokrivanja očiju

A B C

Ovaj test kod skju devijacije otkriva pokret refiksacije, i to: spuštanje oka u hipertropiji i podizanje oka u hipotropiji.

Preuzeto iz: *Rivero-de-Aguilar et al., 2023 [17].*

Tabela 3 – Test u tri koraka

Primarna pozicija	**Desno ↑ Levo↓**				**Desno ↑ Levo↓**			
Veća devijacija pri pogledu u	*desno*		*levo*		*desno*		*levo*	
Veća devijacija pri tiltu glave u	*desno*	*levo*	*desno*	*levo*	*desno*	*levo*	*desno*	*levo*
Paretični mišić	*LOI*	*DRI*	*DOS*	*LRS*	*DRS*	*LOS*	*LRI*	*DOI*

Legenda: ↑-hipertropija, ↓-hipotropija, LOI- levi *obliquus inferior*, DRI-desni *rectus inferior*, DOS- desni *obliquus superior*, LRS- levi *rectus superior*, DRS- desni *rectus superior*, LOS- levi *obliquus superior*, LRI- levi *rectus inferior*, DOI- desni *obliquus inferior*.

Adaptirano prema: *Yeung, Lam, 1998 [18].*

Za identifikaciju paretičnog mišića kod vertikalnog strabizma koristi se **test u tri koraka** (three step test, Parks-Bjelšovski test (*Parks-Bielschowsky test*) – Tabela 3). [18]
1. korak: utvrditi koje je oko hipertropično (više) u primarnom položaju;
2. korak: utvrditi u kom pravcu pogleda (levo ili desno) se hipertropija povećava;
3. korak: utvrditi da li se hipertropija povećava pri tiltu glave udesno ili ulevo.

Kod lezije *n. trochlearis*-a hipertropija će se pogoršavati u suprotnom pogledu i ipsilateralnom tiltu: na primer, kod lezije *n. trochlearis*-a za levi *m. obliquus superior*, levo oko je u hipertropiji koja se pogoršava u desnom pogledu i pri tiltu glave ulevo. Ukoliko se pomoću testa u tri koraka ne utvrdi da je slab *m. obliquus superior*, postoji snažna sumnja da je vertikalni strabizam posledica skju devijacije. Treba imati na umu da se ovim testom ne može identifikovati slabost *m. obliquus superior*-a kod 30% pacijenata i da su uglavnom samo dva od tri koraka pozitivna u slučaju slabosti ovog mišića. [19] Osim pareze ciklovertikalnih mišića, brojni drugi uzroci vertikalnog strabizma mogu da daju pozitivan test u tri koraka: kontrakture vertikalnih rektusa, pareze više vertikalnih mišića, disocirana vertikalna divergencija, prethodne operacije vertikalnih bulbomotora, skju devijacija, mijastenija gravis, male vertikalne devijacije udružene sa horizontalnim strabizmom. [20]

Potom treba proceniti da li se vertikalni strabizam menja u zavisnosti od pozicije tela: u uspravnom položaju i u ležećem položaju (*upright-supine test*). Naime: kod skju devijacije se očekuje da se vertikalni strabizam u ležećem položaju smanji za 50% u odnosu na strabizam u stojećem položaju, pre svega zbog različite aktivnosti semicirkularnih kanala koji zavise od položaja tela. Kod lezije *n. trochlearis*-a vertikalni strabizam se ne menja u odnosu na položaj tela. jer postoji oštećenje nerva koje ne zavisi od položaja glave i vestibularne aktivnosti. [21]

Klinički, skju devijacija može da bude konkomitantna (ne menja se ugao prilikom pokretanja očiju) ili nekonkomitantna (menja se ugao sa pokretima očiju). Udružena torzija očiju je najčešće konjugovana i to tako da niže oko prati eksciklotorzija, a više oko inciklotorzija. Kod sindroma lateralne medule, torzija je monokularna ili disocirana – više oko je u eksciklotorziji. [22]

Ranije je pomenuto da je FLM važan u patofiziologiji skju devijacije. Internuklearna oftalmoplegija (INO) je najznačajniji klinički znak oštećenja FLM. Kardinalna klinička karakteristika INO je ipsilateralni poremećaj adukcije oka. [23] Svi drugi udruženi klinički znaci ne moraju da budu prisutni. U zavisnosti od ekstenzivnosti lezije, INO može da bude udružena sa drugim znacima lezije moždanog stabla. Ukoliko su lezije manje, mogu da budu udružene sa drugim poremećajima očnih pokreta u horizontalnoj ili vertikalnoj ravni, i tada se govori o INO-plus sindromima. [23]
• **INO + vertikalni strabizam** može da nastane zbog pareze *n. trohlearis*-a ili zbog skju devijacije za čije kliničko razlikovanje mogu da budu od koristi test u tri koraka i *upright-supine* test. [23]
o Lezije FLM u kaudalnom mezencefalonu mogu da oštete i jedro trohlearisa. Zbog ovoga, pored INO ipsilateralno, postoji i slabost kontralateralnog *m. obliquus superior*-a, jer su vlakna trohlearnog nerva ukrštena. Zbog toga, oko kontralateralno od lezije i INO je u hipertropiji i eksciklodukciji.
o Skju devijacija može da nastane zbog prekida ascendentnih informacija iz otolita, koje se projektuju preko FLM do jedara okulomotorijusa i trohlearisa i do *nc. inters-*



ticialis Cajal. Zbog ovog prekida nastaje hipertropija i inciklodukcija oka ipsilateralno sa INO.
• INO nekada može da bude udružena sa poremećajima vertikalnih očnih pokreta: vestibulo-okularni refleks ili vertikalni *gaze-evoked* nistagmus. [23]

Ne treba zaboraviti da je ispitivanje skju devijacije deo HINTS (*head impulse test, nystagmus, test of skew*) pregleda kod pacijenata sa akutnim vertiginoznim sindromom. HINTS test obuhvata ispitivanje testa impulsa glave, nistagmusa i skju devijacije, čije prisustvo najpre govori u prilog centralne lezije. HINTS ima komparabilnu senzitivnost za detekciju centralne lezije kao i MR pregled endokranijuma sa difuzionim sekvencama. S obzirom da je ova tema već prethodno obrađena u „Sinapsi", savetujemo da pročitate tekst „Akutni periferni vertigo kao imitator cerebelarnog infarkta" („Sinapsa", jun 2014. godine).

Diferencijalna dijagnoza
Diferencijalna dijagnoza skju devijacije [2,12]:
• Neurološka
o Lezija *m. obliquus superior*-a i *n. trochlearis*-a
o Lezija *n. oculomotorius*-a (gornja ili donja divizija)
o Okularna neuromiotonija: redak epizodični poremećaj produženih kontrakcija jednog ili više ekstraokularnih mišića, što dovodi do diplopija i strabizma. Najčešće je unilateralni poremećaj kod odraslih osoba sa anamnezom radioterapije selarne ili paraselarne regije, iako su opisani i bilateralni, pedijatrijski i kongenitalni slučajevi. [24]
• Neuromuskularna spojnica
o *Miasthenia gravis*
o Botulizam
o Lambert-Itonov sindrom (*Lambert-Eaton syndrome*)
• Restriktivni procesi
o Patologija ekstraokularnih mišića – detaljnije opisana u nastavku teksta
o Monokularna deficijencija elevacije (npr. zbog fraktura poda orbite sa prolapsom *m. rectus inferior*-a ili jatrogena fibroza *m. rectus inferior*-a nakon retrobulbarnog bloka)
o Braunov sindrom (*Brown syndrome*): ograničena elevacija u adukciji kao posledica kongenitalne ili stečene abnormalnosti kompleksa tetiva-trohlea *m. obliquus superior*-a [25]
• Kongenitalni
o Kranijalni disinervacioni sindromi: predstavljaju grupu urođenih, neprogresivnih neurorazvojnih poremećaja koji nastaju kao posledica abnormalnog razvoja jedara kranijalnih nerava ili njihovih aksonskih veza, usled čega dolazi do aberantne inervacije ekstraokularnih mišića i mišića lica. [26]
o Braunov sindrom
o Slabost *m. obliquus superior*-a
o Aplazija ekstraokularnih mišića
Glavna diferencijalna dijagnoza skju devijacije je lezija *n. trochlearis*-a.

Izolovane lezije jedra trohlearisa i trohlearnog nerva se klinički ne mogu razlikovati. [27] Sa kliničkog aspekta, pacijenti primećuju vertikalne ili kose binokularne diplopije. S obzirom da je primarna funkcija *m. obliquus superior*-a inciklotorzija, slabost ovog mišića uzrokovaće ekscikloto rziju oka. Kako bi se kompenzovala insuficijencija intorzije, pri pregledu inspekcijom odmah može da se primeti tilt glave u suprotnu stranu od strane oka sa slabim mišićem. [28,29] Pregledom mogu da se konstatuju smanjenje depresije adukovanog oka (nemogućnost pogleda u vrh nosa) i relativna ekscikloto rzija. [28] Ipsilateralno postoji hipertropija (na strani lezije oko je postavljeno više od drugog), koja se povećava pri pogledu na kontralateralnu stranu i sa ipsilateralnim tiltom glave (test u tri koraka). [28] Zbog slabosti abdukcije, koja je tercijarna funkcija *m. obliquus superior*-a, kod nekih pacijenata može da se uoči ezotropija (oko pomereno ka nosu), što se pojačava pri usmeravanju pogleda nadole. [28]

Izolovane lezije jedra treohlearisa daju kontralateralnu slabost *m. obliquus superior*-a. Međutim, verovatnije je da lezija zahvata i druge susedne strukture dorzalnog mezencefalona, pre svega jedra *n. oculomotorius*-a ili FLM, pa ipsilateralno mogu da se vide slabost odgovarajućih struktura koje inervišu okulomotorijus i/ili ipsilateralna INO, nekada Hornerov sindrom ili cerebelarna ataksija. [28,30] Bilateralna lezija trohlearisa može da nastane na mestu ukrštanja vlakana u superiornom medularnom velumu, zbog kompresivnog efekta ili hidrocefalusa. [28] **Lezije trohlearnog nerva** nemaju lokalizacioni značaj zbog dugog puta. [31] Najčešći razlog je kongenitalna pareza, a od stečenih je trauma, s obzirom da je nerv veoma fragilan i da ima dug put. [29] Pored toga, lezije trohlearisa opisuju se uz patologiju subarahnoidalnog prostora, aneurizme *a. cerebelaris superior*, kod temporalne lobektomije, lezije kavernoznog sinusa, mikrovaskularne lezije pre svega u okviru dijabetes melitusa, temporalnog arteritisa itd. [28,29,32] Prognoza za oporavak lezije trohlearnog nerva je bolja nego za druge kranijalne nerve, smatra se da se oko polovina pacijenata oporavi, češće ukoliko je etiologija mikrovaskularna, a ređe ako je traumatska. [28] Lezije *n. trochlearis*-a klinički mogu da se razlikuju od skju devijacije na osnovu testa u tri koraka i testa stajanja i ležanja.

Patologija ekstraokularnih mišića (EOM)
EOM imaju izvesne histološke razlike u poređenju sa skeletnim mišićima. Zbog toga, oni mogu da budu pošteđeni u nekim bolestima koje dominantno zahvataju mišiće. [11] Kod mnogih bolesti javlja se uvećanje mase EOM-a zbog inflamacije i edema. Atrofija EOM-a može da se vidi u okviru sekvela Grejvsove bolesti, mitohondrijalnih bolesti, posttraumatski ili postterapijski. [33] Patološkim procesom može da bude zahvaćen izolovano samo jedan EOM, nekada multipli ili svi EOM-i unilateralno ili bilateralno. Klinički se mogu videti poremećaj pokretljivosti očiju, strabizam i binokularne diplopije, ponekada udružene sa periorbitalnim edemom, konjuktivalnom hemozom, proptozom, retrakcijom kapka-lagoftalmusom i u ekstremnim situacijama kompresivnom optičkom neuropatijom sa smanjenjem oštrine vida. Diplopije mogu da izostanu ako patološki proces zahvata EOM bilateralno i simetrično. [16] Za razliku od neurogenih diplopija, kod kojih se diplopije javljaju u pravcu delovanja denervisanog mišića, kod inflamacije EOM-a nastaje restriktivni proces, zbog kog se diplopije javljaju u pravcu pogleda suprotnom od pravca delovanja zahvaćenog EOM-a. [16]

Izolovana (ili dominantna) afekcija ekstraokularnih mišića vidi se kod:
• Tireoidne bolest oka (TBO). Receptor za tireotropni hormon (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) je primarni autoantigen u TBO. Fibroblasti koji se nalaze u orbiti eksprimiraju TSH receptore za koje se vezuju specifična antitela. Kao posledica, povećava se produkcija hidrofilnih glikozaminoglikana i diferencijacija ovih ćelija u miofibroblaste i adipocite, rezultujući u povećanju EOM-a zbog edema, povećanju masti u orbiti zbog adipogeneze i fibroze vezivnih tkiva orbite. [34] Osim toga, uporedo se dešava inflamatorni proces, zbog infiltracije orbite T limfocitima. [34] U kliničkom nalazu postoje egzoftalmus, retrakcija kapka, periorbitalni edem, bol i diplopije, a nekada može da se javi i kompresivna neuropatija optikusa sa posledičnim oštećenjem vida. [11] Preva-



lencija TBO je oko 100 na 100.000 ljudi; češće se javlja kod žena u evropskim populacijama (80% su žene). Najčešći uzrok TBO je Grejvsov hipertireozom, značajno ređe Hašimoto tireoiditis, čak i kada su pacijenti eutireoidni ili u hipotireozi. [34]

• Orbitalnog miozitisa (OM). Drugi je po učestalosti, posle TBO. Idiopatski OM najčešće zahvata jedan EOM i klinički se manifestuje akutnim početkom i bolom koji se pojačava sa očnim pokretima, često postoje otok kapka, ptoza, konjunktivalna hemoza i pojava diplopija. Duplo češće se javlja kod žena. Za postavljanje dijagnoze potrebno je uraditi MR orbite, gde može da se vidi unilateralno uvećanje i postkontrastno pojačanje signala mišića i njegove miotendinozne insercije. [15] Dobar je terapijski odgovor na oralne kortikosteroide. [35]

• Mitohondrijalnih bolesti. One mogu da zahvate EOM. Hronična progresivna eksterna oftalmoplegija dominantno zahvata EOM i klinički se prezentuje sporo progresivnom ptozom i oftalmoparezom. [36] Kod drugih mitohondrijalnih bolesti (Kerns–Sajrov sindrom (*Kearns–Sayre syndrome*) i mioklona epilepsija povezana sa iskrzanim crvenim vlaknima (*myoclonic epilepsy associated with ragged red fibers* – MERRF) oftalmoplegija zbog afekcije EOM-a samo je deo šire kliničke slike, koja može da uključi retinopatiju, proksimalnu slabost, srčane aritmije, ataksiju. [11]

Difuzna (ili multipla) hipertrofija EOM-a, kao deo šire kliničke slike, može da se vidi u okviru brojnih sistemskih i inflamatornih bolesti (najčešće kod imunoglobulin G4–udružene bolesti i inflamatorne bolesti creva, sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i drugih), amiloidoze, porfirije, orbitalne infiltracije kod neurofibromatoze tip 1, karotidno-kavernozne fistule. Pojedinačne ili višestruke tumefakcije EOM-a mogu da budu posledica metastatskih tumora ili primarno mesto leukemije ili histiocitoze. Retko su infektivne etiologije ili parazitarne infestacije (cisticerkoza), vaskularnih anomalija tipa arterio-venske malformacije ili miozitisa sa gigantskim ćelijama u okviru sarkoidoze ili mijastenije gravis. [33,35]

Ekstraokularni mišići su pošteđeni u inflamatornim (dermatomiozitis) i degenerativnim bolestima (ALS), kao i u brojnim mišićnim distrofijama: Dišenovoj i Bekerovoj mišićnoj distrofiji, laminin alfa 2-deficijenciji, muskularnoj distrofiji sa deficijencijom merozina, nekim sarkoglikanopatijama (udno-pojasnim mišićnim distrofijama), kongenitalnoj mišićnoj distrofiji. Među mišićnim distrofijama izuzetak su:

• okulofaringealna mišićna distrofija, u kojoj su EOM-i zahvaćeni. To je autozomno-dominantna sporo progresivna bolest trinukleotidnih ponovaka u *PABPN1* genu. Od očnih simptoma mogu da se jave ptoza i diplopije [4,11];

• neke forme (rani početak) autozomno-dominante centronuklearne miopatije. [37]

Zaključak

Skju devijacija je stečeni vertikalni, neparetički, supranuklearni strabizam koji je posledica oštećenja utrikulo-okularnih veza. Iako retko može da bude posledica perifernog oštećenja vestibularnog čula, skju devijacija najčešće ukazuje na centralnu leziju u zadnjoj lobanjskoj jami, ali bez preciznije lokalizacije, sem u slučaju postojanja udruženih neuroloških znakova koji nastaju kao posledica lezije susednih struktura. Klinički se ispituje testom naizmeničnog pokrivanja očiju, a glavna diferencijalna dijagnoza je prema leziji n. trohlearisa, za čije se razlikovanje koriste klinički test u tri koraka i test u uspravnom i ležećem položaju.

Literatura

1. *Wong AM. Understanding skew deviation and a new clinical test to differentiate it from trochlear nerve palsy. J AAPOS. 2010 Feb;14(1):61–7.*

2. *Kini A, Rodriguez SM. Skew deviation [Internet]. San Francisco: EyeWiki; 2025 [cited 2026 Jul 19]. Available from: https://eyewiki.org/Skew_Deviation.*

3. *Karatas M. Internuclear and supranuclear disorders of eye movements: clinical features and causes. Eur. J. Neurol. 2009 Dec;16(12):1265–77.*

4. *Mackay DD. Approach to Diplopia. Continuum (Minneap Minn). 2025 Apr 1;31(2):463–478.*

5. *Linda Wilson-Pauwels et al., Cranial Nerves: Function and Dysfunction, 3rd ed. (Shelton, CT: People's Medical Publishing House–USA, 2010); 231–238.*

6. *Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner JK. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. Surv. Ophthalmol. 1995 May-Jun;39(6):451–84.*

7. *Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2015; 30.*

8. *Simakurthy S, Tripathy K. Oculovestibular Reflex. 2022 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 31194421.*

9. *Kheradmand A, Zee DS. The bedside examination of the vestibulo-ocular reflex (VOR): an update. Rev. Neurol. (Paris). 2012 Oct;168(10):710–9.*

10. *D'Andrea Fonseca W, Rocha Carvalho D, Hollebon J, Mareze PH, Fazi FM. Head tracker using webcam for auralization. INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings. 2021;263(1):5071–5082.*

11. *Levin LA, Adler F. Adler's physiology of the eye. London: Saunders/Elsevier; 2011.*

12. *Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew deviation revisited. Surv. Ophthalmol. 2006 Mar-Apr;51(2):105–28.*

13. *EyeRounds.org. Ocular Tilt Reaction [Internet]. Iowa City: University of Iowa Carver College of Medicine; 2014 Dec 31 [cited 2026 Jul 19]. Available from: https://eyerounds.org/cases/200-OTR.htm*

14. *Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. Front. Neurol. 2011 Sep 1;2:53.*

15. *Glisson CC. Approach to Diplopia. Continuum (Minneap Minn). 2019 Oct;25(5):1362–1375.*

16. *Rucker JC. Oculomotor disorders. Semin Neurol. 2007 Jul;27(3):244–56.*

17. *Rivero-de-Aguilar A, Soto-Varela A, Puente-Hernandez M, Porta-Etessam J. Neurotological emergencies: a narrative review. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2023 Nov;280(11):4759–4774.*

18. *Yeung PH, Lam AK. Fourth nerve palsy with monovision. Clin. Exp. Optom. 1998 Sep-Oct;81(5):206–209.*

19. *Manchandia AM, Demer JL. Sensitivity of the three-step test in diagnosis of superior oblique palsy. J AAPOS. 2014 Dec;18(6):567–71.*

20. *Kushner BJ. Errors in the three-step test in the diagnosis of vertical strabismus. Ophthalmology. 1989 Jan;96(1):127–32.*

21. *Wong AM. Understanding skew deviation and a new clinical test to differentiate it from trochlear nerve palsy. J AAPOS. 2010 Feb;14(1):61–7.*

22. *Gold DR, Shin RK, Galetta S. Pearls and oy-sters: central fourth nerve palsies. Neurology. 2012 Dec 4;79(23):e193–6.*

23. *Virgo JD, Plant GT. Internuclear ophthalmoplegia. Pract Neurol. 2017 Apr;17(2):149–153.*

24. *Lee SK, Lee MS. Ocular neuromyotonia: a review of diagnosis and treatment. Curr. Opin. Ophthalmol. 2022 Nov 1;33(6):465–470.*

25. *Tsakiris K. Brown syndrome [Internet]. San Francisco: EyeWiki; 2025 [cited 2026 Jul 19]. Available from: https://eyewiki.org/Brown_Syndrome.*

26. *K Kim JH, Hwang JM. Imaging of Cranial Nerves III, IV, VI in Congenital Cranial Dysinnervation Disorders. Korean J. Ophthalmol. 2017 Jun;31(3):183–193.*

27. *Rucker JC. Diplopia-supranuclear and nuclear causes. Continuum (Minneap. Minn.). 2009;15(4):150–167.*

28. *Barton JJS. Ocular motor nerves and internuclear causes. Continuum (Minneap. Minn.). 2009;15(4):168–187.*

29. *Kim SY, Motlagh M, Naqvi IA. Neuroanatomy, Cranial Nerve 4 (Trochlear) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jul 19]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537244/*

30. *Miller NR. Pearls and Oy-sters: Central fourth nerve palsies. Neurology. 2013;81(6):603.*

31. *Brazis PW. Palsies of the trochlear nerve: diagnosis and localization--recent concepts. Mayo. Clin. Proc. 1993 May;68(5):501–9.*

32. *Brazis PW. Isolated palsies of cranial nerves III, IV, and VI. Semin. Neurol. 2009 Feb;29(1):14–28.*

33. *Lafitte F, de La Torre M, Bergès O. Pathologies of the extraocular muscles. In: Echography of the eye and orbit. Cham: Springer International Publishing; 2024;461–467.*

34. *Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jul;13(7):600–614.*

35. *McNab AA. Orbital Myositis: A Comprehensive Review and Reclassification. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2020 Mar/Apr;36(2):109–117.*

36. *McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2016 Jun;16(6):53.*

37. *Pierson CR, Tomczak K, Agrawal P, Moghadaszadeh B, Beggs AH. X-linked myotubular and centronuclear myopathies. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2005 Jul;64(7):555–64.*



ISTORIJA MEDICINE

Istorijat Klinike za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore

Autor: *Slaviša Peruničić*[1]
1 Klinika za neurologiju KC Crne Gore, Podgorica

Uvod
Razvoj Klinike za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore ne može se posmatrati samo kao institucionalna istorija jedne organizacione jedinice. On istovremeno predstavlja i istoriju razvoja savremene neurologije u Crnoj Gori – od perioda kada je neurologija bila dio šire neuropsihijatrijske službe, do današnje Klinike koja obavlja najsloženije dijagnostičke, terapijske, edukativne i naučnoistraživačke zadatke iz oblasti bolesti nervnog sistema.

Ovaj prikaz nema za cilj da bude iscrpna istoriografska analiza, već pregled najvažnijih razvojnih etapa, ljudi, organizacionih promjena i stručnih dostignuća koja su obilježila put Klinike za neurologiju KCCG.

Počeci samostalnog razvoja Klinike
Klinika za neurologiju, smještena u neposrednoj blizini Dvorca Petrovića u Podgorici, svoj samostalni razvoj započinje izdvajanjem iz nekadašnje neuropsihijatrijske organizacije službe, inicijalno postavljanjem vrata između neurološkog i psihijatrijskog odjeljenja, potom i vrtoglav razvoj obije discipline. Dolaskom prof. dr Stanka Milića iz Hrvatske u Crnu Goru devedesetih godina prošlog vijeka, započinje period institucionalnog profilisanja neurologije kao samostalne kliničke discipline u okviru Kliničkog centra Crne Gore.





Prof. Milić imao je značajnu ulogu ne samo u organizovanju rada Klinike, već i u razvoju akademske neurologije u Crnoj Gori. Pored rukovođenja Klinikom, učestvovao je u formiranju nastave iz neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, zajedno sa tada asistentom, danas redovnom profesorkom u penziji prof. dr Slavicom Vujisić, a dao je doprinos i kroz izradu udžbeničke literature za studente medicine.

Početni uslovi rada bili su skromni. Posteljni fond Klinike iznosio je 21 bolesnički krevet, raspoređen u četiri prostorije, uz ograničene prostorne i tehničke kapacitete. Uprkos tome, Klinika je postepeno preuzimala sve složenije obaveze koje je savremena neurologija zahtijevala: ambulantni rad, dopunske dijagnostičke metode, edukaciju mladih ljekara i razvoj specijalizovanih terapijskih procedura.

Razvoj dopunskih dijagnostičkih metoda
Razvoj neurološke dijagnostike bio je jedan od ključnih preduslova za napredak Klinike. Kabinet za elektroencefalografiju predstavljao je jednu od prvih značajnih dijagnostičkih jedinica. Njime je rukovodila prof. dr Slavica Vujisić, a u kasnijem periodu radu kabineta pridružile su se dr Dragica Milikić, dr Mirjana Čukić, sada i dr Sanja Gluščević Jablan. Kabinet za elektromioneurografiju razvijao se uz rad dr Zorice Dautović, prof. dr Stanka Milića, a kasnije i dr Marijane Glišić. Danas EMNG dijagnostika predstavlja važan segment rada Klinike, posebno u dijagnostici bolesti perifernog nervnog sistema, neuromišićnih bolesti, radikulopatija i drugih neuroloških stanja, a u njemu trenutno rade dr Jevto Eraković, dr Balša Vujović i dr Mladen Debeljević.

U daljem toku otvorena je neuroimunološka laboratorijska dijagnostika, sa ciljem analize cerebrospinalne tečnosti, prvenstveno kao pomoćnog dijagnostičkog alata u multiploj sklerozi i drugim inflamatornim bolestima centralnog nervnog sistema. U ovom segmentu važnu ulogu imala je dr Mirjana Čukić, dok danas u radu neuroimunološke laboratorije učestvuju dr Balša Vujović i dr Milovan Roganović.

Uvođenje savremenih terapijskih procedura
Razvoj Klinike obilježen je postepenim napuštanjem ranijeg terapijskog nihilizma u neurologiji. Uvođenje intravenskih imunoglobulina u liječenje teških inflamatornih bolesti perifernog nervnog sistema, kao što su Gijen Bareov sindrom (*Guillain-Barré syndrome*) i hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, predstavljalo je značajan iskorak u kliničkoj praksi. Važan doprinos dala je i mogućnost sprovođenja terapijske izmjene plazme.

U istom periodu započinje i nova faza liječenja multiple skleroze, pojavom prvih imunomodulatornih ljekova. Kasnijim razvojem terapijskih mogućnosti, Klinika je postepeno uvodila sve širi spektar savremenih ljekova za multiplu sklerozu, čime je liječenje pacijenata u Crnoj Gori približeno standardima savremene neuroimunološke prakse.

Poseban segment razvoja predstavljalo je uvođenje liječenja nevoljnih pokreta botulinskim toksinom. Prve tretmane sprovodila je dr Zorica Dautović, zatim kratko dr Željko Milović, a potom se ovom oblašću dugi niz godina bavio dr Slaviša Peruničić. Kasnije su se timu pridružili dr Balša Vujović i dr Sandra Vujović. Indikacije za primjenu botulinskog toksina vremenom su značajno proširene, u skladu sa savremenim terapijskim preporukama.

Razvoj liječenja akutnog moždanog udara
Jedna od najvažnijih etapa u razvoju Klinike bilo je uvođenje savremenog liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara – intravenske trombolitičke terapije 2011. godine. U izradi protokola liječenja i nacionalnih vodiča za akutni ishemijski moždani udar učestvovali su dr Mirjana Čukić, dr Željko Milović, dr Ljiljana Radulović i dr Jevto Eraković. Time su stvoreni temelji organizovanog pristupa akutnom moždanom udaru u Crnoj Gori.

Kasnije, uz razvoj interventne neuroradiologije i saradnju sa stručnim konsultantima, uvedena je i mehanička trombektomija. Prve pionirske korake napravila je 2018. godine dr Vesna Sjekloća, interventni radiolog, potom povremeno konsultanti iz Sr-

bije. Međutim, kao redovan terapijski pristup kod selektovanih pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom svojim entuzijazmom uvodi dr Darko Radinović od 2021. godine, za njim i dr Ivana Premović, koji kolegijalnim radom i posebnim zalaganjem ovu važnu proceduru u Kliničkom centru Crne Gore omogućavaju 24 časova dnevno, tokom cijele nedjelje.





Razvoj strukovnog organizovanja i akademske neurologije

Važan korak u objedinjavanju neurologa u Crnoj Gori predstavljalo je formiranje Udruženja neurologa Crne Gore 2008. godine. Inicijator i prvi predsjednik Udruženja bila je prof. dr Slavica Vujisić. U kasnijem periodu funkciju predsjednika obavljao je dr Jevto Eraković, dok je danas na čelu Udruženja dr Mladen Debeljević. Udruženje je imalo važnu ulogu u povezivanju neurologa iz različitih zdravstvenih ustanova, organizovanju stručnih skupova, unapređenju kontinuirane medicinske edukacije i jačanju stručnog identiteta neurologije u Crnoj Gori. Paralelno sa razvojem Klinike, razvijala se i nastava neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore. Nakon odlaska u penziju prof. dr Stanka Milića, rukovođenje nastavom nastavila je prof. dr Slavica Vujisić, uz podršku ljekara Klinike koji su učestvovali u izvođenju praktične nastave. Među njima su, u različitim periodima, bili dr Zorica Dautović, dr Željko Milović, dr Slaviša Peruničić, dr Ljiljana Radulović i dr Balša Vujović.

Period prostornih izazova i reorganizacija

Veliki izazov za rad Klinike nastupio je 2012. godine, kada su obilne snježne padavine u Podgorici onesposobile zgradu neurologije. Rad Klinike je nastavljen u okviru drugih prostora Kliničkog centra, ali u znatno otežanim uslovima. Posteljni fond je bio smanjen na 12 kreveta, a Klinika je u različitim periodima bila smještena u prostorima Klinike za otorinolaringologiju, stare Medicinske škole i Klinike za očne bolesti.

Uprkos otežanim uslovima, nastavljeni su bolničko liječenje, ambulantni pregledi, konsultacije, konzilijarni pregledi, dežurstva, dopunske dijagnostičke metode, edukacija i uvođenje novih kliničkih procedura. Ovaj period predstavljao je značajan organizacioni i profesionalni izazov za sve zaposlene.

Zahvaljujući kontinuiranim inicijativama i istrajnosti zaposlenih, modernizovan je ustupljeni prostor Klinike za ORL. Pored stacionarnog dijela, razvijena je i savremeno opremljena dnevna bolnica, što je omogućilo obradu i liječenje velikog broja pacijenata u dnevno-bolničkim uslovima.

Modernizacija Klinike i proširenje kapaciteta

Značajno unapređenje prostorno-tehničkih kapaciteta ostvareno je u periodu kada je rukovodilac Klinike za neurologiju, a potom i direktor Kliničkog centra Crne Gore, bio dr Jevto Eraković. Proširenjem i adaptacijom prostora Klinike obezbijeđeni su savremeni uslovi za povećanje posteljnog fonda, formiranje specijalizovanih organizacionih jedinica i kvalitetnije zbrinjavanje najtežih neuroloških pacijenata.

U okviru proširenih kapaciteta organizovane su jedinica intenzivnog neurološkog liječenja, jedinica za moždani udar, jedinice poluintenzivne njege i prostor za telemetrijsko praćenje bolesnika. Ova reorganizacija omogućila je bolju stratifikaciju pacijenata prema težini kliničke slike, kvalitetnije praćenje vitalno ugroženih bolesnika i efikasnije sprovođenje savremenih terapijskih procedura.

Dodatni iskorak predstavljao je razvoj ultrazvučne dijagnostike krvnih sudova vrata i transkranijalnog doplera. Na Klinici je formiran Kabinet za neurosonologiju, čime je značajno unaprijeđena neinvazivna dijagnostika cerebrovaskularnih bolesti. Ovaj kabinet omogućio je bržu i kvalitetniju procjenu pacijenata sa akutnim i hroničnim cerebrovaskularnim oboljenjima, kao i praćenje bolesnika sa stenozantnim promjenama na magistralnim arterijama vrata. U radu Kabineta učestvuju dr Sandra Vujović, dr Ivana Šoć, dr Bisera Bahović i dr Stefan Bojović.

Razvoj savremenih terapija

U savremenom periodu Klinika za neurologiju značajno je proširila terapijske mogućnosti u oblasti neuroimunologije. Posebno je važan razvoj liječenja multiple skleroze, sa dostupnošću široke palete imunomodulatornih terapija. Pored multiple skleroze, terapijske mogućnosti proširuju se i na druga autoimuna demijelinizaciona oboljenja, uključujući NMOSD i srodne entitete. Od 2020. godine na Klinici je formiran i nacionalni terapijski registar za multiplu sklerozu.



Značajan napredak ostvaren je i u oblasti neuromišićnih bolesti, uključujući savremene terapijske pristupe kod spinalne mišićne atrofije i Fridrajhove ataksije. U planu i razvoju su i novi vidovi liječenja pacijenata sa epilepsijom, uključujući implementaciju stimulacije nervusa vagusa, kao i savremeni terapijski pristupi kod Parkinsonove bolesti, uključujući duboku moždanu stimulaciju.

Naučnoistraživački rad, edukacija i stručna saradnja

Klinika za neurologiju KCCG kontinuirano učestvuje u programima kontinuirane medicinske edukacije, regionalnim i međunarodnim kongresima, stručnim sastancima, naučnim projektima i kliničkim istraživanjima. Interesovanje mladih ljekara za neurologiju posljednjih godina značajno je poraslo, što se ogleda u povećanom broju specijalizanata i mladih neurologa uključenih u rad Klinike.



Klinika je učestvovala u organizaciji dva kongresa neurologa Crne Gore sa međunarodnim učešćem (2024. i 2026. godine), kao i simpozijuma Crnogorskog udruženja za moždani udar (2025. godine), udruženja koje je osnovano 2023. godine, a čija je predsjednica od osnivanja dr Sandra Vujović.

Osim pomenutog registra za multiplu sklerozu, oformljen je i registar za akutni ishemijski moždani udar.

Ljudi koji su obilježili razvoj Klinike

Razvoj Klinike za neurologiju neodvojiv je od ljudi koji su u različitim periodima učestvovali u njenom radu. Među ljekarima koji su dali značajan doprinos razvoju Klinike nalaze se direktori Klinike: prof. dr Stanko Milić, potom prof. dr Slavica Vujisić, zatim dr Željko Milović, dr Mirjana Čukić, dr Balša Vujović.

Danas na Klinici rade dr Sandra Vujović, direktorica Klinike, dr Dragica Milikić, mr sc. med. Balša Vujović, dr Zilha Idrizović, dr sc. med. Ljiljana Radulović, dr Jevto Eraković, mr sc. med. Sanja Gluščević Jablan, dr Slaviša Peruničić, dr Mladen Debeljević, dr Milica Dajević, dr Jovana Knežević, dr Ivana Bulatović i dr Milovan Roganović. Na specijalizaciji iz neurologije nalaze se dr Arbnor Guči, dr Stefan Bojović, dr Bogdan Adžić, dr Marija Mitrić i dr Armin Korać. Rad Klinike dopunjuje i tim neurologa u Urgentnom centru, koji čine dr Jelka Ninković, dr Aida Kalač, dr Sandra Radonjić, dr Bisera Bahović i dr Ivana Šoć. Povremeno u radu Klinike učestvuje dr Ilija Stolić, kao i brojni konsultanti Klinike, istaknuti stručnjaci iz regiona i Evrope.

Razvoj Klinike za neurologiju neodvojiv je od predanog rada medicinskih sestara i tehničara, koji predstavljaju ključni oslonac u svakodnevnom zbrinjavanju neuroloških pacijenata. Njihova uloga posebno je značajna u njezi vitalno ugroženih i teško pokretnih bolesnika, primjeni terapijskih protokola, radu u jedinicama intenzivne i polu-intenzivne njege, kao i u edukaciji pacijenata i porodica. Godine 2024. formirano je Crnogorsko udruženje neuroloških medicinskih sestara i tehničara, kojim od osnivanja rukovodi mr sc. vms Slađana Bogavac.

Važan doprinos funkcionisanju Klinike daje i nemedicinsko osoblje, kroz administrativnu, tehničku, logističku i organizacionu podršku bez koje kontinuitet rada ustanove ne bi bio moguć.

Zaključak

Klinika za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore prošla je dug razvojni put — od skromnih prostornih i kadrovskih početaka do savremene ustanove koja zbrinjava najkompleksnije neurološke pacijente u Crnoj Gori. Taj razvoj obilježen je stručnim entuzijazmom, organizacionom istrajnošću, razvojem dijagnostičkih metoda, uvođenjem savremenih terapija i snažnim oslanjanjem na edukaciju mladih ljekara.

Danas Klinika objedinjuje klinički rad, akademsku nastavu, naučnoistraživački rad i međunarodnu saradnju. Njena sadašnjost pokazuje da je neurologija u Crnoj Gori dostigla nivo koji omogućava primjenu savremenih dijagnostičkih i terapijskih standarda, dok njen kadrovski potencijal predstavlja osnov za dalji razvoj.

U tom smislu, istorija Klinike za neurologiju KCCG nije samo osvrt na prethodne decenije, već i svjedočanstvo o kontinuitetu rada, znanja i posvećenosti generacija neurologa koje su gradile i nastavljaju da grade neurologiju u Crnoj Gori.

PRIKAZ SLUČAJA

Dijagnostički izazovi i terapijski pristup kod pacijenata sa mojamoja bolešću: prikaz slučaja

Autori: *Ivona Marinković[1,2], Dejan Aleksić [1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKC Kragujevac
2 Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Sažetak

Uvod: *Moyamoya* bolest (mojamoja bolest – MMB) je redak hronični, progresivni cerebrovaskularni poremećaj koji je definisan stenozom ili okluzijom terminalnih delova unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interna* – ACI). Za MMB je karakterističan nalaz krvnih sudova, pretežno lentikulostrijatnih i talamostrijatnih, koji se nalaze u blizini okludiranih ili stenotičnih regiona, koji formiraju perforirajuće vaskularne mreže i nazivaju se mojamoja krvnim sudovima. MMB se najčešće ispoljava kao ishemijski moždani udar, zatim hemoragijski moždani udar, glavobolja i epileptični napadi. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je digitalna subtrakciona angiografija (DSA), dok MRI i MRA takođe igraju značajnu ulogu. Hirurška revaskularizacija predstavlja najefikasniji metod lečenja za poboljšanje cerebralne hemodinamike.

Prikaz bolesnika: Pacijent se javlja na pregled zbog naglo nastale izraženije slabosti leve ruke. Urađena je multidetektorska kompjuterizovana tomografija (*multi-detector computed tomography* - MDCT) sa angiografijom krvnih sudova na kom se desna srednja cerebralna arterija (*arteria cerebri media* - ACM) ne prikazuje u M1 segmentu, osim u malom delu početnog segmenta u dužini od 15 mm, dok se leva ACM takođe ne prikazuje u proksimalnom M1 segmentu. Indikovan je DSA pregled (digitalna suptrakciona angiografija) krvnih sudova glave, na kom je viđen karakterističan *puff of smoke* obrazac. Tokom hospitalizacije sprovedene su dijagnostičke procedure u cilju isključivanja poremećaja koja dovode do mojamoja sindroma. Od strane neurohirurga indikovano je operativno lečenje, za koje pacijent nije bio motivisan. Pacijentu je ordinirana antiagregaciona terapija. Na kontrolnim neurološkim pregledima pacijent je bez novih tegoba.

Zaključak: Iako je redak klinički entitet, na MMB treba posumnjati kod pacijenata sa ishemijskim ili hemoragijskim moždanim udarom, ukoliko su isključeni drugi češći uzroci i kada na angiografiji krvnih sudova glave postoji karakterističan nalaz. Tretman bolesti za sada se svodi na sekundarnu prevenciju, s obzirom da nema kauzalnog lečenja.

Uvod

Moyamoya bolest (mojamoja bolest – MMB) je prvi put opisana 1957. godine od strane japanskih hirurga pod nazivom „bilateralna hipoplazija unutrašnje karotidne arterije (arteria carotis interna – ACI)". [1] MMB je retka, hronična, neaterosklerotska, neinflamatorna arteriopatija, koja je inicijalno definisana stenozom ili okluzijom kako terminalnih delova ACI, tako i proksimalnih delova prednjih cerebralnih arterija (*anterior cerebral artery* – ACA) i srednjih cerebralnih arterija (*arteria cerebri media* – ACM). [2] Revizijom iz 2015. godine definicija je promenjena i sada se opisuje kao bolest koja se karakteriše stenozom ili okluzijom terminalnog dela ACI, kako bi se dodatno naglasilo da stenoza u ovoj lokalizaciji predstavlja osnovu za dijagnozu bolesti. [3] S obzirom na prirodu i opis bolesti, ona se još naziva i „cerebralna jukstabazalna teleangiektazija", kao i „spontana okluzija Vilisovog šestougla". [4] Bukvalan prevod



ove bolesti sa japanskog jezika bi značio „mutan oblak dima", što se odnosi na radiološku sliku krvnih sudova, pretežno lentikulostrijatnih i talamostrijatnih, koji se nalaze u blizini okludiranih ili stenotičnih regiona, a koji formiraju perforirajuće vaskularne mreže i nazivaju se mojamoja krvni sudovi. Ovi krvni sudovi nastaju kao odgovor na hroničnu hipoperfuziju koja zahvata susedne vaskularne teritorije, izazivajući značajnu ishemiju, a koja posledično indukuje formiranje kolateralnih krvnih sudova pre svega iz arterijskih grana prednje cerebralne arterije i zadnje cirkulacije. Mojamoja kolateralni krvni sudovi nastaju uglavnom iz horoidnih arterija (prednja, posterolateralna i posteromedijalna horoidna arterija), iako mogu da se formiraju i transkranijalne i transduralne kolaterale koje potiču iz spoljašnje karotidne arterije. [5] Kada je prvi put otkrivena, smatralo se da definitivna dijagnoza MMB može da se postavi samo ukoliko su stenotične lezije bilateralne, međutim, kasnijim istraživanjima je utvrđeno da ni unilateralna MMB nije redak klinički entitet. [3]

MMB ima najveću zastupljenost u zemljama Istočne Azije, gde prevalencija iznosti 1,8–17,6 na 100 000 slučajeva, što je najmanje deset puta češće u odnosu na Evropu i SAD. [6,7] Takođe je primećeno da se češće javlja kod žena u odnosu na muškarce, u odnosu od 1,8:1 do 2,2:1. [6,8] MMB se javlja u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji i ima bimodalnu distribuciju sa pikovima javljanja od 5. do 9. godine života, dok se u kasnijem dobu najčešće javlja u petoj i šestoj deceniji. [6,9] S obzirom na povećanu prevalenciju u određenim etničkim grupama, kao i to da kod oko 15% pacijenata postoji pozitivna porodična istorija, jasno je da genetički faktori mogu da imaju ulogu u etiopatogenezi bolesti. Ovo se posebno odnosi na mutacije u genu RNF213 na hromozomu 17, čija mutacija dokazano predstavlja faktor rizika za nastanak bolesti. [10]

MMB se najčešće ispoljava kao ishemijski moždani udar, nakon čega slede hemoragijski moždani udar, glavobolja i epileptični napadi, pri čemu incidencija svakog od ovih prezentacija zavisi od uzrasta u kom se bolest ispoljila. [11,12] Ishemijski moždani udar i hemoragija su dve najznačajnije kliničke karakteristike MMB adultnog doba. Kada se bolest ispolji u pedijatrijskoj populaciji, najčešće je u vidu tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) ili ishemijskog moždanog udara, nakon čega slede epileptični napadi. [12] Pokazano je da prezentacija bolesti takođe zavisi od etničke grupe, pri čemu se TIA i ishemijski moždani udar češće javljaju kod obolelih iz SAD i Evrope, dok je u azijskim zemljama prvi znak češće moždano krvarenje. [13] Hronične manifestacije bolesti, kako u pedijatrijskoj tako i u adultnoj populaciji, obuhvataju kognitivne poremećaje, glavobolje migrenskog ili tenzionog tipa, diskinezije i epileptične napade. [12,13]

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je digitalna suptrakciona angiografija (DSA), dok magnetna rezonanca (MRI) i magnetno rezonantna angiografija (MRA) takođe igraju značajnu ulogu. Nalaz na DSA obuhvata stenozu ili okluziju terminalnih delova ACI, pri čemu nalaz može da bude unilateralan i bilateralan. Nalaz na MRI obuhvata suženje spoljašnjeg prečnika terminalnog dela ACI, kao i horizontalnog dela ACM, dok su na MRA viđene abnormalne vaskularne mreže u bazalnim ganglijama ili periventrikularnoj beloj masi. [3] Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je razlikovati MMB od mojamoja sindroma (MMS). Dok kod MMB etiologija bolesti ostaje nerazjašnjena, u osnovi MMS je sekundarna patologija u vidu cerebrovaskularnih poremećaja kod autoimunih bolesti (sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, Šegrenov sindrom (*Sjögren syndrome*)), neurofibromatoze tip 1, Daunovog sindroma, bolesti srpastih ćelija i poremećaja koji nastaju na krvnim sudovima mozga nakon zračenja glave. [3,14]

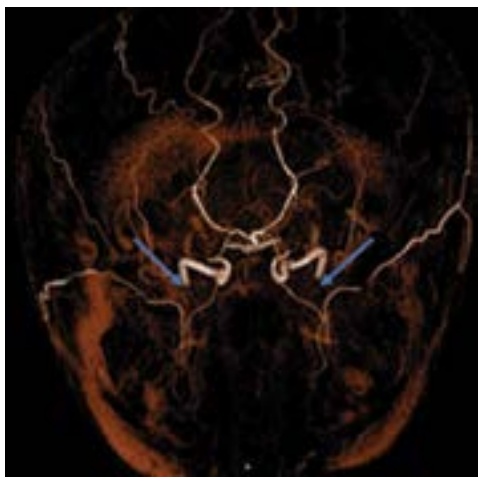
Hirurška revaskularizacija predstavlja najefikasniji metod lečenja za poboljšanje cerebralne hemodinamike. Cilj lečenja je sekundarna prevencija ishemijskih događaja poboljšanjem cerebralnog protoka krvi kroz obezbeđivanje kolateralnog krvotoka. [15] Kod akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) korišćenje trombolitičke terapije je kontroverzno zbog rizika od hemoragijskog događaja, ali i nedostatka efikasnosti u prevenciji ishemijskih događaja koji su prouzrokovani hipoperfuzijom. [15] Ipak, smatra se da aktivator tkivnog plazminogena (rt-PA) može da se primeni uz pažljivu procenu rizika od krvarenja. [16] Kod pacijenata sa TIA prezentacijom opravdana je upotreba acetilsalicilne kiseline kao monoterapije [17] Hirurško lečenje kod hemoragijskog podtipa MMB je dugo bilo kontroverzno, međutim, pokazano je da postoji preventivni efekat revaskularizacione hirurgije kod pacijenata koji su doživeli cerebralnu hemoragiju prouzrokovanu MMB. [18]

Prikaz bolesnika

Pacijent starosti 49 godina, javio se na pregled neurologu u neurološkoj ambulanti Urgentnog centra, zbog naglo nastale izraženije slabosti leve ruke. U ličnoj anamnezi dobijen je podatak da je pacijent godinu dana ranije, u 48. godini života, imao ishemijski moždani udar sa posledičnom levostranom hemiparezom (faciobrahijalni tip) blažeg stepena; od tada pije acetilsalicilnu kiselinu. Takođe, iz lične anamneze je dobijen podatak da se pacijent leči od hipertenzije, ali ne pije redovno antihipertenzivnu terapiju. Negira da je imao traume glave. Inicijalnim pregledom u neurološkom nalazu pacijent je svestan, orijentisan u svim modalitetima, sarađuje prilikom pregleda. Registrovani su paraliza *n. facialis*-a po centralnom tipu levo, devijacija jezika ulevo, kao i spastična levostrana hemipareza srednjeg stepena, življi motorni refleksi na levoj strani i znak Babinskog na levoj strani. Skor na Skali moždanog udara nacionalnih instituta za zdravlje (*National Institutes of Health Stroke Scale* – NIHSS) iznosio je 7, dok je skor na Modifikovanoj Rankinovoj skali (*Modified Rankin Scale* – mRS) bio 3. Urađen je MDCT endokranijuma sa angiografijom, na kom su opisane supratentorijalno desno frontalno periventrikularno u nivou bazalnih ganglija i centruma semiovale stare hipodenzne zone glioze i porencefalije. Na MDCT angiografiji krvnih sudova desna ACM se ne prikazuje u M1 segmentu, osim u malom delu početnog segmenta u dužini od 15mm, dok se leva ACM takođe ne prikazuje u proksimalnom M1 segmentu. Pacijent je hospitalizovan na Klinici za neurologiju UKC Kragujevac pod sumnjom na MMB. Tokom hospitalizacije sprovedene su kompletne laboratorijske analize, koje su bile u referentnim vrednostima, izuzev hiperholesterolemije (Hol 5,9 mmol/l). Hormoni štitaste žlezde bili su u granicama referentnih vrednosti. Imunološkim analizama isključeno je postojanje autoimunih bolesti koje dovode do MMS, dok je neuroradiološkom dijagnostikom isključeno prisustvo tumora koji takođe mogu da imitiraju MMB. Pacijent je praćen od strane hematologa, gde su vrednosti svih ispitivanih parametara (INR, D dimer, aPTT, PC, PS, APCR, LAC, SCT) takođe bile u referentnim vrednostima. Tokom hospitalizacije konsultovan je kardiolog, koji je indikovao ehokardiografiju i 24h Holter EKG, a dobijeni nalazi opisani su

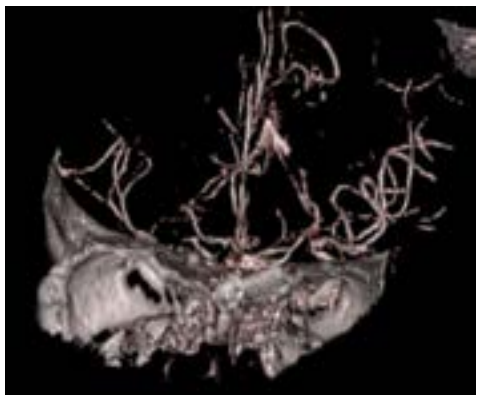
kao uredni. Urađen je *multiplate* test, gde je dokazan slab efekat aspirina. Rezultat testiranja mentalnog stanja (*Mini-Mental State Examination* – MMSE) iznosio je 25/30, što je ukazalo na blagi kognitivni poremećaj. Konsultovan je interventni radiolog i indikovan je DSA pregled krvnih sudova glave, na kom je viđen karakterističan nalaz obe okludirane ACM u početnom delu M1 segmenta sa brojnim kolateralama – *puff of smoke* obrazac. Distalni delovi ACM se nisu opacifikovali kontrastnim sredstvom iz kolaterala. Početni deo ACA desno je bio okludiran, uz prisustvo kolaterala sličnih angiografskih karakteristika, dok je leva ACA bila hipoplastična i takođe se prikazivao kolateralni krvotok. Na MRI pregledu endokranijuma supratentorijalno desno u regiji *nc. lentiformis*-a, kapsule eksterne i paraventrikularne bele mase, kao i desno frontalno u regiji subkorteksa, bio je registrovan veći broj hroničnih, kavitiranih T2W/PDW hiperintenznih lezija parenhima, sa okolnim zonama perilezione glioze, koje odgovaraju hroničnim infarktnim lezijama uz znake hronične Valerijanove degeneracije desnog kortikospinalnog puta. Supratentorijalno desno frontobazalno uz *nc. lentiformis* registrovane su dve lezije, veličine 8 mm i 6 mm, kao i jedna lezija u desnom *nc. caput caudati* veličine 4 mm, sa znacima restrikcije difuzije, koje odgovaraju akutnim lakunarnim infarktnim lezijama. Na nalazu MRA, desna ACM u M1 segmentu bila je bez signala protoka, distalno su se pojedine grane rekonstruisale iz kolaterala, dok je M1 segment leve ACM bio sa značajnim stenozama i značajno slabog signala protoka. Nalazom na DSA i MRA ispunjeni su kriterijumi za postavljanje dijagnoze mojamoja bolesti (Slika 1, Slika 2, Slika 3). Isključeni su drugi uzroci AIMU prema klasifikaciji TOAST, kao i uzroci MMS, te je zaključeno da se radi o MMB. [19] Od strane neurohirurga indikovano je operativno lečenje, za koje pacijent nije bio motivisan. Ordinirana je terapija klopidogrelom, s obzirom na slab terapijski odgovor acetisalicilne kiseline, kao i vinpocetin. Pored toga, pacijentu je ordinirana odgovarajuća antihipertenzivna terapija i rosuvastanin za hiperlipidemiju. Pacijent je otpušten u poboljšanom stanju, NIHSS skor na otpustu iznosio je 7, mRS 2, dok je Bartelov indeks iznosio 70. Na kontrolnim pregledima nakon tri meseca, nakon godinu dana i na poslednjem neurološkom pregledu obavljenom 26.05.2026. godine, pacijent navodi da se oseća dobro, da nema novih tegoba, sa rezidualnom levostranom slabošću srednjeg stepena; NIHSS je iznosio 5, mRS 2, dok je Bartelov indeks iznosio 80.

Slika 1 – MR angiografija arterija mozga



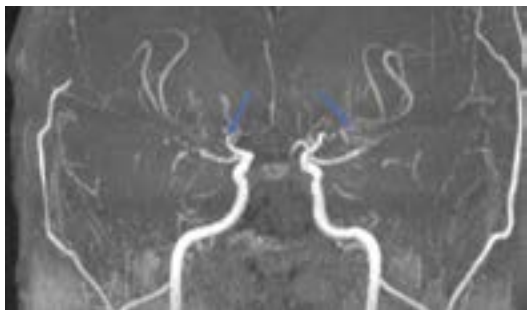
M1 segmenti obe ACM su bez signala protoka, distalno se obe ACM rekonstruišu iz kolateralnih grana.

Slika 2 – 3D MDCT rekonstrukcija krvnih sudova



Prikaz kratkih okluzija M1 segmenta ACM sa brojnim kolateralama – *puff of smoke* obrazac

Slika 3 – DSA nalaz



Obe okludirane ACM u početnom delu M1 segmenta sa brojnim kolateralama – *puff of smoke* obrazac

Diskusija

MMB je hronični progresivni cerebrovaskularni poremećaj, koji se karakteriše okluzijom ili stenozom terminalnih grana ACI, koji nije ni inflamatorne ni aterosklerotske etiologije. Klinički se najčešće manifestuje ishemijskim i hemoragijskim moždanim udarom sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Dijagnoza se postavlja nalazom na angiografiji krvnih sudova glave na kojoj se izuzev stenotičnih/okludiranih regiona prikazuju i karakteristični kolateralni krvni sudovi. Trenutne terapijske opcije, kako medikamentozne tako i hirurške, usmerene su na redukciju rizika od nastanka novog moždanog udara.

Prilikom postavljanja dijagnoze bitno je isključiti komorbiditete koji mogu da budu udruženi sa vaskulopatijom, s obzirom da se tada ovakvo stanje naziva MMS. Pre svega je potrebno isključiti autoimune poremećaje (sistemski eritemski lupus, Šegrenov sindrom (*Sjögren syndrome*), antifosfolipidni sindrom, poliarteritis nodoza), Daunov sindrom, neurofibromatozu tip 1, meningitis i tumore mozga. Takođe, prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je isključiti aterosklerotsku bolest intrakranijalnih krvnih sudova, hipotireoidizam, postradijacioni poremećaj, bolest srpastih ćelija i traumu glave, kao češće uzroke vaskulopatije. [20]

Tabela 1 – Suzukijevi kriterijumi za gradiranje mojamoja bolesti

Stadijum	Angiografske karakteristike
I	Suženje u nivou bifurkacije ACI
II	Inicijalno razvijanje mojamoja kolateralnih krvnih sudova na bazi mozga sa dilatacijom glavnih intracerebralnih arterija
III	Kolateralni krvni sudovi su intenzivniji i izraženiji, uz značajne stenoze i početnu okluziju velikih arterijskih stabala prednje moždane cirkulacije
IV	Dolazi do okluzije krvnih sudova posteriorne cirkulacije, umanjuju se mojamoja krvni sudovi, počinje formiranje kolaterala iz ACE
V	Mojamoja krvni sudovi potpuno nestaju, ekstrakranijalne kolaterale postaju sve prominentnije
VI	Nepostojanje mojamoja krvnih sudova, ne prikazuju se glavne cerebralne arterije, hemisfere mozga se snabdevaju krvlju gotovo isključivo iz kolateralne cirkulacije koja potiče iz ACE

ACI – unutrašnja karotidna arterija; ACE – spoljašnja karotidna arterija.

Postavljanje dijagnoze se zasniva na angiografiji krvnih sudova glave, pri čemu su najčešće u upotrebi DSA i MRA. Suzuki i Takutaku su postavili kriterijume za gradiranje MMB, pri čemu su bolest podelili na šest stadijuma u odnosu na progresiju promena na krvnim sudovima mozga (Tabela 1). [4]



Revizijom iz 2021. godine, Istraživački odbor za MMB postavio je jasne kriterijume za dijagnozu MMB. [3] Obavezan je nalaz unilateralne ili bilateralne stenoze/okluzije ACI na angiografiji, uz nalaz mojamoja krvnih sudova. Mojamoja krvnim sudovima mogu se nazvati abnormalne vaskularne mreže ukoliko su vidljive dve ili više praznina u bazalnim ganglijama ili periventrikularnoj beloj masi. [3] Na MRI i MRA takođe je potrebno dokazati stenozu ili okluziju terminalnih porcija ACI, uz suženje spoljašnjeg prečnika terminalnog dela ACI, kao i abnormalne vaskularne mreže u bazalnim ganglijama ili periventrikularnoj beloj masi. [3] Novije studije pokazale su da krvni sudovi kod MMB imaju suženje lumena zbog zadebljanja intime, ali i istovremeno suženje spoljašnjeg prečnika na T2 sekvenci MRI, i ovaj nalaz je izraženiji kako bolest napreduje. [21,22] Ovo je važno kako bismo diferencijalno dijagnostički isključili aterosklerotski proces, kod kog ne postoje promene u spoljašnjem dijametru krvnog suda. Ono što ograničava upotrebu MRI i MRA je što se suženje spoljašnjeg prečnika arterije često vidi tek u odmakloj fazi bolesti, i obzirom na to preporuka je da se u ranijim stadijumima za dijagnozu ipak koristi DSA (Tabela 2). [3]

Izuzev MRI i DSA, pozitronska emisiona tomografija (PET) takođe ima ulogu u postavljanju dijagnoze i proceni stadijuma MMB. Uvođenje Berlinskog sistema ocenjivanja (skor koji kombinuje funkcionalne – PET i morfološke – MRI, DSA tehnike snimanja) je jedan od ključnih koraka u proceni mojamoja angiopatije. Procena rizika na osnovu ovog skora vrši se na osnovu MRI, DSA i PET, kojim se meri cerebrovaskularni rezidualni kapacitet (*cerebrovascular reserve capacity* – CVRC), koji predstavlja sposobnost krvnog suda da reaguje na vazodilatatorni

Tabela 2 – Sažeti prikaz dijagnostičkih kriterijuma za MMB

A. Neuroradiološki kriterijumi	1. Angiografija krvnih sudova mozga	2. MRI i MRA
* Za postavljanje dijagnoze MMB radiološki nalaz predstavlja obavezan uslov	1. Stenoza/okluzija terminalnog dela ACI 2. Prisustvo mojamoja krvnih sudova u blizini stenoze/okluzije	1. Stenoza/okluzija terminalnog dela ACI 2. Smanjenje spoljašnjeg prečnika terminalnog dela ACI ili horizontalnog dela ACM na T2 sekvenci MRI 3. Abnormalne vaskularne mreže u bazalnim ganglijama ili periventrikularnoj beloj masi na MRA
B. Diferencijalna dijagnoza	1. Autoimune bolesti (SLE, SS, antifosfolipidni sindrom, poliartritis nodoza) 2. Tumori mozga 3. Neurofibromatoza tip 1 4. Daunov sindrom 5. Meningitis 6. Cerebrovaskularne lezije nakon zračenja glave	
* S obzirom na nepoznatu etiologiju, prilikom postavljanja dijagnoze moraju da se isključe poremećaji koji dovode do MMS		
* Dijagnoza MMB se postavlja kada su ispunjeni uslovi 1 i 2 iz A-1 ili 1–3 iz A-2, uz isključenje 1–6 iz B.		

MMB – mojamoja bolest; ACI – unutrašnja karotidna arterija; ACM – srednja cerebralna arterija; SLE – sistemski eritemski lupus; SS – Šegrenov sindrom (*Sjögren syndrome*).

Tabela 3 – Berlinski sistem ocenjivanja MMB

	Karakteristika	Poeni
DSA	Stenookluzivna lezija + mojamoja krvni sudovi	1 2
	Stenookluzivna lezija + mojamoja krvni sudovi + intrakranijalne kolaterale Steno + okluzivna lezija + ekstra-/intrakranijalne kolaterale	3
MRI	Bez ishemije/hemoragije/atrofije	0
	Ishemija/hemoragija/atrofija	1
CVRC	Normalan CVRC	0
	Redukovan CVRC	2
* gradus 1 – 1,2 poena; gradus 2 – 3,4 poena; gradus 3 – > 4 poena		

DSA – digitalna suptrakciona angiografija, MRI – magnetna rezonanca, CVRC – cerebrovaskularni rezidualni kapacitet.

stimulans (Tabela 3). [23,24] CVRC se određuje merenjima perfuzije pre i posle vazodilatatornog stimulansa i u uslovima preteće ishemije, omogućava procenu hemodinamskog kompenzatornog kapaciteta. Pored toga što je koristan u proceni rizika od ishemijskog moždanog udara, CVRC može da se koristi i prilikom donošenja odluke o hirurškoj revaskularizaciji. [23,14]

Lečenje MMB može da bude farmakološko ili hirurško. Smernice za lečenje MMB objavljenjene su od strane Japanskog društva za moždani udar i Evropske organizacije za moždani udar i pružile su preporuke kako o medikamentoznom lečenju tako i o hirurškom pristupu. [16,24]

Korišćenje rt-PA predstavlja terapijski izazov kod pacijenata sa AIMU, s obzirom na povećan rizik od krvarenja i prisustvo gracilnih kolateralnih krvnih sudova. Iako je nivo dokaza iz japanskih smernica nizak, ordiniranje intravenske trombolize se smatra mogućim uz pažljivu procenu rizika od krvarenja. [16] Jednom metaanalizom pokazano je da endovaskularna trombektomija takođe može da bude primenljiva kod pacijenata sa MMB koji su imali AIMU prezentaciju, međutim, potrebne su veće kohortne studije kako bismo dobili preciznije smernice o ovom pristupu lečenju. [25] S obzirom da kauzalno lečenje još uvek nije dostupno, cilj farmakološkog lečenja za sada je ograničavanje rizika od razvoja moždanog udara. Kod pacijenata sa TIA, upotreba acetilsalicilne kiseline može da bude opravdana, pri čemu treba biti na oprezu prilikom dugotrajne primene ovih lekova zbog rizika od krvarenja, posebno kod pacijenata sa moždanom atrofijom. [16,17,24] Antiagregaciona terapija se češće propisuje u zemljama Evrope i SAD u odnosu na zemlje Azije, u kojima je i zastupljeniji hemoragijski podtip bolesti. [13] Nerandomizovanim studijama ispitivani su ishemijski podtip MMB i upotreba antitrombocitnih lekova i nije bilo dokaza o povećanom riziku od hemoragije. [24,26] Antiagregacioni lek izbora u poslednje vreme je često cilostazol, inhibitor fosfodiesteraze 3 koji je specifičan zbog niskog rizika od krvarenja i svog vazodilatatornog efekta. [27] Jednom prospektivnom kohortnom studijom je pokazan bolji efekat cilostazola u odnosu na klopidogrel, kao i poboljšanje cerebralnog protoka krvi i kognicije nakon pet godina praćenja. [28]

Kada je u pitanju hemoragijski podtip MMB, nema jasnih preporuka za lečenje. Međutim, u evropskim smernicama koje je objavila Evropska organizacija za moždani udar, citirana je jedna studija u kojoj je pokazano da primena antitrombocitnih lekova nakon hemoragijskog moždanog udara ipak smanjuje rizik za dugoročni mortalitet, ali još uvek nema dovoljno dokaza da bi se ova



preporuka jasno definisala. [24] Smernicama za lečenje MMB date su preporuke i za lečenje drugih faktora rizika, koje su iste kao i kod MU. [16]

Kada je u pitanju hirurško lečenje MMB, centralnu ulogu ima revaskularizacija sa ciljem da smanji stopu i ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara. Hirurške tehnike obuhvataju tri osnovne grupe: direktne, indirektne i kombinovane procedure revaskularizacije. Direktna revaskularizacija sastoji se iz ekstrakranijalnog-intrakranijalnog bajpasa, koji se najčešće sprovodi od srednje meningealne arterije do MCA, ali prijemni krvni sudovi mogu da budu i ACA ukoliko postoji ishemija u području ACA. Sa druge strane, indirektna revaskularizacija ima za cilj da izazove spontani razvoj nove vaskularne mreže [2] Čini se da direktni bajpas ili kombinovana procedura predstavljaju tehnike izbora, iako se još uvek ne mogu izvući jaki zaključci. [24] Indikacije za operativno lečenje su rekurentni simptomi prouzrokovani ishemijom ili krvarenje prouzrokovano rupturom kolateralnih mojamoja krvnih sudova. [15] Izbor operativne tehnike se zasniva na proceni preoperativne hemodinamike, starosti pacijenta i područja koje treba revaskularizovati. [2] Preporučuje se izvođenje preoperativne DSA radi procene stepena okluzije, morfologije kolateralne mreže i identifikacije donorskih arterija. [15] Perioperativne komplikacije predstavljaju akutni ishemijski moždani udar, moždano krvarenje i infekcija, dok nakon operacije može da se razvije ishemijski moždani udar izazvan vazokonstrikcijom. [29] Neuroimidžing je indikovan i postoperativno, gde se PET koristi za postoperativnu procenu cerebralne hemodinamike, dok se MRI i cerebralna angiografija koriste za dokazivanje razvoja bajpasa. [16]

Zaključak

U zemljama Evrope, MMB ima nisku stopu prevalencije i incidencije. Iako je redak klinički entitet, na MMB treba posumnjati kod pacijenata sa ishemijskim ili hemoragijskim moždanim udarom, ukoliko su isključeni drugi češći uzoci i kada na angiografiji krvnih sudova glave postoji unilateralna ili bilateralna stenoza ACI u terminalnom segmentu. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je DSA, dok su često u upotrebi i MRI i MRA. Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je isključiti poremećaje i bolesti koje su odgovorne za nastanak MMS. S obzirom na još uvek nerazjašnjenju etiologiju bolesti, nema kauzalnog lečenja, pa se radi sekundarne prevencije od moždanog udara koristi antiagregaciona terapija, dok se kod pacijenata koji imaju indikacije pribegava bajpas hirurgiji.

Literatura

1. *Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. Neuropathology. 2000 Sep;20:61–4.*

2. *Nguyen VN, Parikh KA, Motiwala M, Erin Miller L, Barats M, Milton C, Khan NR. Surgical techniques and indications for treatment of adult moyamoya disease. Frontiers in Surgery. 2022 Aug 19;9:966430.*

3. *Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, Kataoka H, Ogasawara K, Iwama T, Tominaga T, Miyamoto S. Diagnostic criteria for moyamoya disease-2021 revised version. Neurologia medico-chirurgica. 2022 Jul 15;62(7):307–12.*

4. *Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular moyamoya disease: disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Archives of neurology. 1969 Mar 1;20(3):288–99.*

5. *Lee SU, Oh CW, Kwon OK, Bang JS, Ban SP, Byoun HS, Kim T. Surgical treatment of adult moyamoya disease. Current Treatment Options in Neurology. 2018 Jul;20(7):22.*

6. *Liu H, Fukasawa T, Anno T, Takeuchi M, Shimazaki S, Yang T, Kawakami K. Incidence, prevalence, and treatment of Moyamoya disease in Japan: a population-based descriptive study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2024 Aug 1;33(8):107770.*

7. *Acker G, Goerdes S, Schneider UC, Schmiedek P, Czabanka M, Vajkoczy P. Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst E uropean Caucasians. European journal of neurology. 2015 Jun;22(6):1012–7.*

8. *Hoshino H, Izawa Y, Suzuki N. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan. Neurologia medico-chirurgica. 2012;52(5):295–8.*

9. *Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. Experimental and therapeutic medicine. 2019 Mar 1;17(3):1977–84.*

10. *Mertens R, Graupera M, Gerhardt H, Bersano A, Tournier-Lasserve E, Mensah MA, Mundlos S, Vajkoczy P. The genetic basis of moyamoya disease. Translational stroke research. 2022 Feb;13(1):25–45.*

11. *Demartini Jr Z, Teixeira BC, Koppe GL, Gatto LA, Roman A, Munhoz RP. Moyamoya disease and syndrome: a review. Radiologia brasileira. 2022 Feb 9;55:31–7.*

12. *Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. The Lancet Neurology. 2008 Nov 1;7(11):1056–66.*

13. *Kitakami K, Kubo Y, Yabuki M, Oomori D, Takahashi T, Igarashi S, Fujiwara S, Yoshida K, Kobayashi M, Terasaki K, Ogasawara K. Five-year outcomes of medical management alone for adult patients with ischemic moyamoya disease without cerebral misery perfusion. Cerebrovascular Diseases. 2022 Mar 16;51(2):158–64.*

14. *Li J, Jin M, Sun X, Li J, Liu Y, Xi Y, Wang Q, Zhao W, Huang Y. Imaging of moyamoya disease and moyamoya syndrome: current status. Journal of computer assisted tomography. 2019 Mar 1;43(2):257–63.*

15. *Canavero I, Vetrano IG, Zedde M, Pascarella R, Gatti L, Acerbi F, Nava S, Ferroli P, Parati EA, Bersano A. Clinical management of moyamoya patients. Journal of Clinical Medicine. 2021 Aug 17;10(16):3628.*

16. *Fujimura M, Tominaga T, Kuroda S, Takahashi JC, Endo H, Ogasawara K, Miyamoto S, Guideline Committee. 2021 Japanese guidelines for the management of Moyamoya disease: guidelines from the research committee on Moyamoya disease and Japan stroke society. Neurologia medico-chirurgica. 2022 Apr 15;62(4):165–70.*

17. *Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021.*

18. *Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC, Yamada K, Tomata Y, Fukui T. Effects of extracranial–intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415–21.*

19. *Fure B, Wyller TB, Thommessen B. TOAST criteria applied in acute ischemic stroke. Acta Neurologica Scandinavica. 2005 Oct;112(4):254–8.*

20. *Gonzalez NR, Amin-Hanjani S, Bang OY, Coffey C, Du R, Fierstra J, Fraser JF, Kuroda S, Tietjen GE, Yaghi S, American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Adult moyamoya disease and syndrome: current perspectives and future directions: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2023 Oct;54(10):e465–79.*

21. *Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Progressive shrinkage of involved arteries in parallel with disease progression in moyamoya disease. World Neurosurgery. 2019 Feb 1;122:e253–61.*

22. *Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Stenosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease. World Neurosurgery. 2019 Jun 1;126:e661–70.*

23. *Teo M, Furtado S, Kaneko OF, Azad TD, Madhugiri V, Do HM, Steinberg GK. Validation and application for the Berlin grading system of Moyamoya disease in adult patients. Neurosurgery. 2020 Feb 1;86(2):203–12.*

24. *Bersano A, Khan N, Fuentes B, Acerbi F, Canavero I, Tournier-Lasserve E, Vajcoczy P, Zedde ML, Hussain S, Lémeret S, Kraemer M. European stroke organisation (ESO) guidelines on moyamoya angiopathy endorsed by vascular European reference network (VASCERN). European Stroke Journal. 2023 Mar;8(1):55–84.*

25. *Koh MY, Toh KZ, Ho JS, Yeo LL, Ho AF, Sia CH, Tan BY. Intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke in patients with Moyamoya disease-a systematic review and meta-summary of case reports. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2022 Aug;54(2):339–49.*

26. *Pang CH, Cho WS, Kang HS, Kim JE. Benefits and risks of antiplatelet medication in hemodynamically stable adult moyamoya disease. Scientific Reports. 2021 Sep 29;11(1):19367.*

27. *Seo WK, Kim JY, Choi EH, Kim YS, Chung JW, Saver JL, Bang OY, Kim GM. Association of antiplatelet therapy, including cilostazol, with improved survival in patients with moyamoya disease in a nationwide study. Journal of the American Heart Association. 2021 Mar 2;10(5):e017701.*

28. *Ando S, Tsutsui S, Miyoshi K, Sato S, Yanagihara W, Setta K, Chiba T, Fujiwara S, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y. Cilostazol may improve cognition better than clopidogrel in non-surgical adult patients with ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort. Neurological Research. 2019 May 4;41(5):480–7.*

29. *Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. Cerebrovascular Diseases. 2012 May 1;33(5):436–45.*



REVIJALNI RAD

Analiza likvora u neurološkim bolestima

Autor: *Vesna Suknjaja[1,2]*
1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Sažetak
Analiza likvora dobijenog lumbalnom punkcijom ostaje nezamenljiva dijagnostička metoda u neurologiji, naročito kod inflamatornih, autoimunskih, infektivnih i neurodegenerativnih oboljenja centralnog nervnog sistema. Kombinacijom makroskopskog, biohemijskog, citološkog, mikrobiološkog i imunološkog pregleda, uz obavezno paralelno uzorkovanje seruma, dobija se uvid u patološke procese unutar nervnog sistema, često pre nego što postanu vidljivi neuroradiološkim metodama. U ovom preglednom radu sistematizovani su savremeni principi tumačenja likvora: kvocijent albumina i Rajberove recipročne formule za procenu funkcije krvno-likvorne barijere i intratekalne sinteze imunoglobulina; oligoklonske trake i indeks slobodnih lakih lanaca kapa, koji su ravnopravno uvršteni u revidirane Mekdonaldove kriterijume iz 2024. godine (*McDonald criteria 2024*) za dijagnozu multiple skleroze; likvorski profili neuroinfekcija; testovi amplifikacije agregata (RT-QuIC/SAA) za prione i alfa-sinuklein; kao i osnovni (*core*) biomarkeri Alchajmerove bolesti prema biološkoj definiciji iz 2024. godine. Poseban akcenat stavljen je na preanalitičke činioce i standardizaciju, koji presudno utiču na pouzdanost rezultata. Cilj rada jeste da neurologu ponudi praktičan, na obrascima zasnovan pristup tumačenju nalaza likvora u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne reči: cerebrospinalna tečnost; lumbalna punkcija; oligoklonske trake; neurofilamenti; biomarkeri; multipla skleroza.

Uvod

Likvor (cerebrospinalna tečnost, *cerebrospinal fluid* – CSF) jeste bistra tečnost koja okružuje centralni nervni sistem (CNS) i ima ključnu ulogu u mehaničkoj zaštiti, ishrani i homeostazi mozga i kičmene moždine. Kod odrasle osobe, ukupna zapremina likvora iznosi približno 150 mL, a dnevno se, pretežno u horoidnim pleksusima, stvara oko 500 mL, tako da se ukupan volumen obnovi tri do četiri puta u toku dana. [1,3] Pored klasičnog puta cirkulacije i resorpcije preko arahnoidalnih granulacija, savremena istraživanja naglašavaju i ulogu glimfatičnog sistema u razmeni intersticijske tečnosti i klirensu rastvorljivih proteina iz moždanog parenhima, što ima implikacije na razumevanje neurodegenerativnih procesa. [3]

Analiza likvora nezamenljiva je dijagnostička metoda u neurologiji, posebno kada su u pitanju inflamatorna, autoimunska, infektivna i neurodegenerativna oboljenja CNS-a. Kombinacija biohemijskih, citoloških i imunoloških analiza omogućava uvid u patofiziološke procese unutar CNS-a, često pre nego što postanu vidljivi neuroradiološkim metodama. [1] Vrednost pregleda počiva na dva metodološka principa: rezultati likvora tumače se gotovo uvek u odnosu na paralelno uzorkovan serum (kvocijenti), a interpretacija se zasniva na prepoznavanju obrazaca (*patterns*), a ne izolovanih vrednosti. U ovom radu prikazani su savremeni principi tumačenja likvora relevantni za neurologa, sa naglaskom na promene uvedene najnovijim dijagnostičkim kriterijumima i biomarkerima.

Lumbalna punkcija, pritisak otvaranja i preanalitički postupci

Likvor se u kliničkoj praksi najčešće dobija lumbalnom punkcijom (LP), izvedenom u nivou L3–L4 ili L4–L5. Osnovne indikacije obuhvataju sumnju na neuroinfekciju, subarahnoidnu hemoragiju (SAH) uz uredan nalaz kompjuterizovane tomografije, inflamatorna i demijelinizaciona oboljenja, karcinomatozni meningitis, kao i dijagnostiku demencija putem biomarkera. Pre izvođenja LP potrebno je isključiti kontraindikacije: znake povišenog intrakranijalnog pritiska sa rizikom od hernijacije (obavezan neuroradiološki pregled kod fokalnog deficita, edema papile ili poremećaja svesti), koagulopatiju i terapiju antikoagulansima, te lokalnu infekciju kože na mestu punkcije. [1]

Merenje pritiska otvaranja (manometrija) sastavni je deo pravilno izvedene LP i izvodi se u bočnom ležećem položaju. Uredne vrednosti kod odraslih kreću se od 10 do 20 cm H_2O; vrednosti preko 25 cm H_2O smatraju se povišenim i, uz odgovarajuću kliničku sliku i normalan sastav likvora, mogu da potvrde dijagnozu idiopatske intrakranijalne hipertenzije. [1] Kod normotenzivnog hidrocefalusa, evakuacioni test (izvlačenje 30–50 mL likvora) sa procenom hoda ima prognostičku vrednost za odgovor na ugradnju šanta.

Preanalitički postupci presudno utiču na pouzdanost rezultata. Uzorke treba raspodeliti u više epruveta, a citološki pregled obaviti što pre – najbolje unutar 30 minuta, a najkasnije do dva sata od LP, jer ćelije brzo propadaju. Kod traumatske (krvave) punkcije koristi se orijentaciona korekcija proteina za približno 1 mg/dL na svakih 1.000 eritrocita/μL, uz oprez pri tumačenju ćelijskog i imunološkog nalaza. Za dijagnostiku pomoću biomarkera (naročito amiloid-beta) neophodne su epruvete od polipropilena, budući da se peptidi adsorbuju na površinu polistirenskih epruveta i lažno snižavaju rezultat. [21] Najčešća komplikacija je postpunkcijska glavobolja, čija se učestalost smanjuje upotrebom tankih atraumatskih (*pencil-point*) igala.

Makroskopski pregled i dijagnostika subarahnoidne hemoragije

Normalan likvor je bistar i bezbojan. Zamućenje ukazuje na pleocitozu (obično preko 200 ćelija/μL) ili prisustvo mikroorganizama, dok krvav izgled zahteva razlikovanje SAH od traumatske punkcije. Kod SAH, broj eritrocita je približno ujednačen u svim epruvetama, dok kod traumatske punkcije opada od prve ka poslednjoj epruveti. Ključni nalaz kod SAH jeste ksantohromija – žućkasto prebojenje supernatanta nastalo razgradnjom hemoglobina do bilirubina. Ksantohromija se pouzdano detektuje spektrofotometrijski, a razvija se najranije 6–12 sati od početka krvarenja, zbog čega kod sumnje na SAH sa negativnim nalazom tomografije LP treba izvesti nakon tog intervala. [1]

Proteini u likvoru i funkcija krvno-likvorne barijere

Ukupni proteini u lumbalnom likvoru kod odraslih normalno iznose 0,15–0,45 g/L. Hiperproteinorahija prati oboljenja CNS-a, moždanica i spinalnih korenova: neuroinfekcije, imunski posredovane inflamacije i vaskulitise, traumu, SAH, tumore i metastaze, kao i degenerativne radikulopatije. Izražena hiperproteinorahija (preko 1 g/L) najčešće ukazuje na bakterijski meningitis, encefalitis, spinalne tumore, tumore pontocerebelarnog ugla ili poliradikuloneuritis.

Međutim, sama vrednost ukupnih proteina ne razlikuje da li povišenje potiče od intratekalne sinteze ili od prolaska proteina iz krvi kroz oštećenu barijeru. Zato se uz



proteinorahiju uvek određuje kvocijent albumina (Q_alb = albumin u likvoru/albumin u serumu). Budući da se albumin sintetiše isključivo u jetri, njegovo prisustvo u likvoru odražava funkciju krvno-likvorne barijere, odnosno brzinu protoka likvora. [4,5] Rajber je pokazao da koncentracija proteina u likvoru zavisi od brzine protoka: usporen protok produžava vreme difuzije iz krvi i povećava koncentraciju, čime nastaje rostrokaudalni gradijent (koncentracija albumina raste od ventrikularnog ka lumbalnom likvoru). [4] Orijentaciono, ventrikularni Q_alb iznosi oko 0,4×, a cisternalni oko 0,65× vrednosti lumbalnog Q_alb. Gornja granica Q_alb zavisi od uzrasta (npr. oko $6{,}5\times10^{-3}$ do 40. godine, oko 8×10^{-3} do 60. godine), a povišenje beleže i alkohol, pušenje, dijabetes i dugotrajna nepokretnost.

Istovremeno povišenje Q_alb i ukupnih proteina najčešće govori u prilog inflamacije ili leptomeningealnih metastaza. U praksi se preporučuje da se uz svaku proteinorahiju: (1) izračuna Q_alb radi procene barijere; (2) proceni intratekalna sinteza imunoglobulina iz paralelnih uzoraka likvora i seruma i (3) sprovede detekcija oligoklonskih traka izoelektričnim fokusiranjem ili određivanje slobodnih lakih lanaca kapa. Za kvantitativnu procenu intratekalne sinteze IgG, IgA i IgM, prednost imaju nelinearne (Rajberove, hiperbolične) formule u odnosu na linearne, jer preciznije razdvajaju sistemski od intratekalnog udela. [5]

Glukoza i laktat u likvoru

Glikorahiju treba uvek tumačiti u odnosu na istovremenu glikemiju (paralelni uzorak), izražavanjem kvocijenta glukoze likvor/serum (Q_glc), koji normalno iznosi oko 0,6. Sniženje Q_glc uz porast laktata karakteristično je za bakterijski i gljivični meningitis i za leptomeningealne metastaze.

Za razliku od glukoze, koncentracija laktata u likvoru praktično ne zavisi od nivoa u krvi i predstavlja indikator lokalnog metabolizma u CNS-u (produkcija u astrocitima, metabolizam u neuronima). Uredne vrednosti blago rastu sa uzrastom (približno 1,1–1,8 mmol/L do 15. godine; 1,5–2,1 mmol/L u dobi 16–50 godina; 1,7–2,6 mmol/L posle 50. godine). Laktat je rani i osetljivi pokazatelj bakterijskog meningitisa, senzitivniji od sniženog Q_glc u razlikovanju od virusnog meningitisa; vrednosti ≥3,5 mmol/L nalaze se kod većine obolelih od akutnog bakterijskog meningitisa i normalizuju se u proseku deset dana nakon uvođenja antibiotske terapije, zbog čega služe i kao marker terapijskog odgovora. Kod tuberkuloznog i gljivičnog meningitisa laktat je umereno povišen i sporije se normalizuje. Povišen laktat beleži se i kod mitohondrijskih bolesti, ali i kod stečenih, inflamacijom ili oksidativnim stresom indukovanih poremećaja mitohondrijskog metabolizma. U analitičkom smislu, laktat je stabilniji marker od glukoze i pouzdan je i pri odloženoj obradi uzorka na +4 °C.

Citološka analiza

Ukupan broj ćelija i njihova diferencijacija sastavni su deo svakog rutinskog pregleda likvora. Normalan nalaz kod odraslih podrazumeva manje od 5 ćelija/μL, uz preovlađivanje limfocita i neaktiviranih monocita (odnos približno 7:3), a povremeno i ependimske ćelije. Granulociti se u urednom likvoru ne nalaze; njihovo prisustvo ukazuje na povećanu vaskularnu propustljivost i produkciju hemoatraktanata. Obrazac pleocitoze usmerava diferencijalnu dijagnozu: neutrofilna pleocitoza tipična je za bakterijski meningitis i ranu fazu virusnih infekcija, limfocitna za virusne, tuberkulozne i gljivične infekcije i za autoimunska stanja, a eozinofilna za parazitarne infekcije i reakcije na strano telo.

Tabela 1 – Referentne vrednosti osnovnih parametara likvora kod odraslih

Parametar	Referentna vrednost	Napomena
Pritisak otvaranja	10–20 cm H_2O	> 25 cm H_2O kod IIH
Broj ćelija	< 5/μL (Ly, Mo ≈ 7:3)	granulociti odsutni
Ukupni proteini (lumbalno)	0,15–0,45 g/L	rostrokaudalni gradijent
Q_alb (kvocijent albumina)	$< 6{,}5\times10^{-3}$ (< 40 g.); $< 8\times10^{-3}$ (< 60 g.)	raste sa uzrastom
Glukoza – Q_glc (likvor/serum)	≈ 0,6	uvek uz glikemiju
Laktat	1,5–2,1 mmol/L (16–50 g.)	ne zavisi od nivoa u krvi
IgG indeks	≤ 0,7	> 0,7 = intratekalna sinteza
κ-FLC indeks	< 6,1	≥ 6,1 podržava dijagnozu MS
Oligoklonske trake	odsutne (tip 1)	tip 2/3 = intratekalna sinteza

Q_alb – kvocijent albumina; Q_glc – kvocijent glukoze; IIH – idiopatska intrakranijalna hipertenzija; Ly – limfociti; Mo – monociti; κ-FLC – slobodni kapa laki lanci; MS – multipla skleroza; IgG – imunoglobulin G; g. – godina.

Kod sumnje na leptomeningealne (karcinomatozne) metastaze, citološki pregled sedimenta često je lažno negativan. Verovatnoća detekcije malignih ćelija raste sa zapreminom uzorka (preporučuje se najmanje 10,5 mL) i sa ponavljanjem punkcije: sa oko 50–70% nakon prve LP na 85–92% nakon druge, dok dalja ponavljanja ne povećavaju značajno prinos. Kod sumnje na primarni limfom CNS-a ili leukemijsku infiltraciju, protočna citometrija likvora osetljivija je od klasične citologije.

Likvor u neuroinfekcijama

Analiza likvora je osnov dijagnostike neuroinfekcija i zahteva posebnu pažnju pri uzorkovanju: sterilne uslove, plastične epruvete sa sterilnim zatvaračem i promptnu obradu (bojenje po Gramu i mikroskopija u prvih 30 minuta). Ukoliko trenutna analiza nije moguća, uzorak za bakteriološko-mikološke analize čuva se u mraku na sobnoj temperaturi, za serološke i virusološke analize na +4 °C, a za molekularnu dijagnostiku genoma patogena kratko na +4 °C. Preporučene zapremine iznose oko 5 mL za bakteriološko-mikološke kulture, 10–15 mL za tuberkulozu i najmanje 2 mL za virusološke analize.

Molekularna dijagnostika (lančana reakcija polimeraze, *polymerase chain reaction* – PCR) postala je metoda izbora za virusne neuroinfekcije. Pozitivan PCR nalaz višestruko povećava verovatnoću virusne infekcije CNS-a, dok negativan nalaz ne isključuje infekciju u potpunosti; lažno negativni rezultati verovatniji su u prva tri dana i posle desetog dana bolesti. PCR je posebno indikovan kada su direktan preparat, kulture ili serologija neosetljivi ili nedostupni, kada kultura ostane negativna uprkos osnovanoj kliničkoj sumnji, kao i kod imunodeficijentnih bolesnika. U savremenoj praksi sve se više koriste multipleks PCR paneli koji istovremeno detektuju najčešće bakterijske, virusne i gljivične uzročnike meningoencefalitisa, uz oprez zbog mogućih lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Dopunske ciljane analize obuhvataju kriptokokni antigen, adenozin-deaminazu i PCR na *Mycobacterium tuberculosis*, indeks specifičnih antitela kod neuroborelioze i neurosifilisa. Tipični likvorski profili neuroinfekcija prikazani su u Tabeli 2.



Tabela 2 – Tipični profili likvora u neuroinfekcijama

Parametar	Bakterijski meningitis	Virusni meningitis/encefalitis	Tuberkulozni/gljivični
Izgled	zamućen	bistar	bistar/opalescentan
Ćelije	↑↑ neutrofili	↑ limfociti	↑ limfociti
Proteini	↑↑ (0,4–4,4 g/L)	uredni / blago ↑ (< 0,95 g/L)	↑ (0,2–1,5 g/L)
Glukoza (Q_glc)	sniženo	uredno	sniženo
Laktat	↑↑ (≥ 3,5 mmol/L)	uredno / blago ↑	umereno ↑
Ciljani test	Gram, kultura, PCR	PCR (npr. HSV)	ADA, PCR, kultura; kriptokokni antigen

Q_glc – kvocijent glukoze likvor/serum; PCR – lančana reakcija polimeraze; HSV – herpes simpleks virus; ADA – adenozin-deaminaza; ↑ povišeno, ↑↑ izrazito povišeno.

Likvor kod multiple skleroze i srodnih demijelinizacionih bolesti

Kod multiple skleroze (MS), analiza likvora ima dijagnostički, prognostički i istraživački značaj. Prema revidiranim Mekdonaldovim kriterijumima iz 2024. godine, likvor je dobio još veću ulogu u ranoj dijagnostici: prisustvo likvor-specifičnih oligoklonskih traka ili povišen indeks slobodnih lakih lanaca kapa može zameniti dokaz diseminacije u vremenu kod bolesnika sa jednim kliničkim atakom i ispunjenim kriterijumom diseminacije u prostoru. [2] Nove kriterijume prate i dodatna unapređenja: optički nerv uveden je kao peta topografska regija, a znak centralne vene i paramagnetni prstenasti obruč lezija priznati su kao visokospecifični, premda ne obavezni, potporni nalazi.

Oligoklonske trake i obrasci intratekalne sinteze

Oligoklonske trake predstavljaju diskretne zone IgG antitela detektovane izoelektričnim fokusiranjem, koje odražavaju intratekalnu sintezu imunoglobulina od strane B-limfocita i plazma-ćelija u CNS-u. Nalaze se kod 85–95 % obolelih od MS-a. [6] Iako nisu specifične isključivo za MS (viđaju se i kod drugih inflamatornih oboljenja CNS-a), njihovo prisustvo kod bolesnika sa klinički izolovanim sindromom ukazuje na povećan rizik konverzije u klinički definitivan MS. Paralelnom analizom likvora i seruma razlikuje se pet obrazaca imunofiksacije: tip 1 – bez intratekalne sinteze; tip 2 – trake ograničene na likvor (intratekalna sinteza); tip 3 – trake u likvoru uz dodatne identične trake u likvoru i serumu (i dalje intratekalna sinteza); tip 4 – identične trake u likvoru i serumu (sistemska sinteza, bez intratekalne); i tip 5 – monoklonske trake u likvoru i serumu (paraproteinemija). Za MS su karakteristični tipovi 2 i 3.

Indeks slobodnih lakih lanaca kapa (κ-FLC)

Tokom intratekalne imunske aktivnosti B-ćelije stvaraju višak slobodnih lakih lanaca imunoglobulina, koji se mogu kvantifikovati u likvoru. Indeks slobodnih lakih lanaca kapa (κ-FLC indeks) računa se analogno IgG indeksu, iz odnosa kapa lakih lanaca u likvoru i serumu, korigovanog za Q_alb. [7] Metoda je kvantitativna, automatizovana i standardizovana, sa apsolutnim vrednostima dostupnim za oko 30 minuta, za razliku od oligoklonskih traka, koje zahtevaju subjektivnu interpretaciju iskusnog čitača. [8] Metaanalize pokazuju osetljivost uporedivu ili nešto veću od oligoklonskih traka. [8] U okviru priprema za kriterijume iz 2024. godine, međunarodna radna grupa preporučila je κ-FLC indeks sa graničnom vrednošću ≥6,1 kao onu koja najbolje razdvaja MS, uz upotrebu validovanih turbidimetrijskih ili nefelometrijskih metoda; senzitivnost i specifičnost κ-FLC odgovaraju oligoklonskim trakama, a njihova saglasnost iznosi oko 90%. [9] Zbog toga su κ-FLC i oligoklonske trake u kriterijumima iz 2024. godine ravnopravni dokaz intratekalne sinteze. Nasuprot tome, klasični IgG indeks, zbog niže osetljivosti, više se ne preporučuje kao ravnopravna alternativa. [9]

***Neuromyelitis optica* i MOGAD**

Analiza likvora doprinosi razlikovanju MS-a od srodnih demijelinizacionih oboljenja. Kod spektra oboljenja neuromijelitisa optike (NMOSD), koji se ranije smatrao varijantom MS-a, dijagnoza se zasniva na serumskim antitelima na akvaporin-4, ali likvor pokazuje razlike u odnosu na MS: oligoklonske trake češće su negativne (nalaze se kod manje od 20–30 % bolesnika), a tokom akutnih ataka izraženija je pleocitoza, ponekad neutrofilna ili eozinofilna. [28] Oboljenje povezano sa antitelima na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOGAD), izdvojeno u poseban entitet međunarodnim kriterijumima iz 2023. godine [31], dijagnostikuje se dokazom serumskih MOG-IgG antitela (poželjno metodom sa ćelijama kao supstratom); likvor često pokazuje pleocitozu, dok su oligoklonske trake obično negativne, što pomaže u razgraničenju od MS-a.

Biomarkeri neuroaksonalnog i astrocitnog oštećenja

Laki lanci neurofilamenata (*neurofilament light chain* – NfL) odražavaju aksonalno oštećenje i pokazali su se kao obećavajući marker aktivnosti bolesti i neurodegeneracije. [10] Povišene vrednosti koreliraju sa relapsom, akumulacijom lezija, atrofijom mozga i lošijom prognozom. Razvoj ultraosetljivih imunoloških tehnologija (*single molecule array* – Simoa) omogućio je pouzdanu detekciju NfL i u serumu, čime je otvoreno longitudinalno praćenje bez ponavljanih lumbalnih punkcija. NfL, međutim, nije specifičan za MS i ne koristi se za dijagnozu, već za prognozu i praćenje toka bolesti. [9] Glijalni fibrilarni kiseli protein (*glial fibrillary acidic protein* – GFAP) marker je astrocitne aktivacije i reaktivne glijoze. [11] Kombinacija NfL i GFAP bolje stratifikuje bolesnike prema riziku od progresije nego pojedinačni markeri [12]: dok povišen NfL prati akutnu inflamatornu, fokalnu aktivnost, povišen GFAP izraženiji je kod progresivnih formi i kompartmentalizovane, „tinjajuće" inflamacije.

Likvor kod autoimunskih encefalitisa i paraneoplastičnih sindroma

Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) su neurološke komplikacije maligniteta koje nisu posledica direktne kompresije, infiltracije, metaboličkih poremećaja, toksičnosti terapije ili infekcije, već imunski posredovane reakcije izazvane tumorom. Klasične kliničke manifestacije obuhvataju subakutnu cerebelarnu degeneraciju, encefalomijelitis, limbički encefalitis, opsoklonus-mioklonus sindrom, subakutnu senzornu neuronopatiju, hroničnu gastrointestinalnu pseudoopstrukciju i Lambert-Ītonov mijastenični sindrom. Savremeni pristup, formalizovan kriterijumima za PNS iz 2021. godine (*PNS-Care* skor) [30], razlikuje antitela visokog rizika (klasična onkoneuronska) od antitela srednjeg rizika i vrednuje ih zajedno sa fenotipom i nalazom tumora.

Ključna je klinička i patofiziološka podela na dve grupe antitela, jer određuje dijagnostičku strategiju i terapijski odgovor. Antitela na intracelularne (onkoneuronske) antigene – anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-amfifizin – snažno su udružena sa malignitetom i posredo-



vana su citotoksičnim T-limfocitima; ona su dijagnostički marker, ali je odgovor na imunoterapiju obično slab. Antitela na antigene ćelijske površine i sinaptičke receptore – anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GABA_B, anti-AMPA – direktno su patogena i udružena su sa autoimunskim encefalitisima koji dobro reaguju na imunoterapiju, sa promenljivom povezanošću sa tumorom. Pregled najvažnijih antitela dat je u Tabeli 3.

Likvor je patološki kod preko 90% bolesnika sa paraneoplastičnim encefalitisima: nalaze se blaga do umerena limfocitna pleocitoza, umereno povišeni proteini i, kod dela bolesnika, oligoklonske trake. Testiranje antitela treba obaviti **istovremeno u serumu i likvoru**, metodama sa ćelijama kao supstratom, uz svest o razlikama u osetljivosti: kod anti-NMDAR encefalitisa likvor je osetljiviji i specifičniji od seruma, dok su za anti-LGI1 antitela pouzdaniji serumski uzorci. Izolovano pozitivan nalaz treba tumačiti oprezno zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata i uvek u kontekstu kliničke slike, radi izbegavanja pogrešne dijagnoze. [29]

Tabela 3 – Najvažnija antitela kod paraneoplastičnih sindroma i autoimunskih encefalitisa

Antitelo	Ciljni antigen	Tipičan sindrom	Najčešći tumor
Antitela na intracelularne (onkoneuronske) antigene			
anti-Hu (ANNA-1)	intracelularni	senzorna neuronopatija, encefalomijelitis	SCLC
anti-Yo (PCA-1)	intracelularni	cerebelarna degeneracija	jajnik, dojka
anti-Ri (ANNA-2)	intracelularni	opsoklonus-mioklonus, rombencefalitis	dojka, SCLC
anti-CV2/CRMP5	intracelularni	encefalomijelitis, horeja, neuropatija	SCLC, timom
anti-Ma2	intracelularni	limbički/dijencefalni encefalitis	testis
anti-amfifizin	intracelularni	sindrom ukočene osobe, encefalomijelitis	dojka, SCLC
Antitela na intracelularne (onkoneuronske) antigene			
anti-NMDAR	površinski (NR1)	anti-NMDAR encefalitis	teratom jajnika (deo)
anti-LGI1	površinski	limbički encefalitis, FBDS, hiponatremija	retko (timom)
anti-CASPR2	površinski	Morvanov sindrom, neuromiotonija	timom (deo)
anti-GABA_B	površinski	limbički encefalitis sa napadima	SCLC
anti-AMPA	površinski	limbički encefalitis	pluća, dojka, timom

SCLC – mikrocelularni karcinom pluća; FBDS – faciobrahijalni distonični napadi; NMDAR – receptor N-metil-D-aspartata; LGI1 – leucine-rich glioma-inactivated 1; CASPR2 – contactin-associated protein-like 2; GABA_B – receptor gama-aminobuterne kiseline tip B; AMPA – receptor α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline; CRMP5 – collapsin response-mediator protein 5. Antitela na intracelularne antigene dijagnostički su marker uz slab odgovor na imunoterapiju; antitela na antigene ćelijske površine direktno su patogena i obično dobro reaguju na imunoterapiju.

Likvor kod neurodegenerativnih oboljenja

Pored inflamatornih oboljenja, analiza likvora ima sve veću ulogu u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnozi neurodegenerativnih bolesti, među kojima su Alchajmerova bolest (AB), frontotemporalna demencija (FTD), Parkinsonova bolest (PB), demencija sa Levijevim telašcima i prionske bolesti. Karakteristične konstelacije likvorskih biomarkera prikazane su u Tabeli 4.

Alchajmerova bolest

Kod AB analiza likvora ima visoku dijagnostičku vrednost zahvaljujući biomarkerima koji odražavaju osnovne patološke procese: snižen amiloid-beta 42 (Aβ42), odnosno snižen odnos Aβ42/Aβ40 (amiloidna patologija) i povišeni ukupni (t-tau) i fosforilisani tau (p-tau, marker neurofibrilarnih klubadi). [13] Odnos Aβ42/Aβ40 pouzdaniji je od izolovanog Aβ42 jer koriguje interindividualne razlike u ukupnoj produkciji amiloida. Prema revidiranim kriterijumima Alchajmerovog udruženja iz 2024. godine, bolest se definiše biološki, na osnovu biomarkera. U osnovne (*core 1*) biomarkere, dovoljne za biološku dijagnozu, ubrajaju se amiloidni PET, likvorski odnosi Aβ42/Aβ40, p-tau181/Aβ42 i t-tau/Aβ42, kao i validovani plazmatski test p-tau217; core 2 biomarkeri (tau-PET, MTBR-tau243) služe pretežno za biološko stadiranje. [14] Nove generacije markera (p-tau217, p-tau231) pokazuju visoku dijagnostičku tačnost i dobru korelaciju sa amiloidnim PET-om. [14] Ovaj pomak dobija dodatni klinički značaj sa uvođenjem antiamiloidnih monoklonskih antitela, kod kojih je biomarkerska potvrda amiloidne patologije uslov za lečenje.

Frontotemporalna demencija

Likvorski profil FTD razlikuje se od AB: nalaze se uredan ili blago snižen Aβ42, umereno povišen t-tau (u manjoj meri nego kod AB), uredan ili blago povišen p-tau, uz značajno povišen NfL koji odražava izraženu neurodegeneraciju. [15] Odnos p-tau/t-tau često je snižen u odnosu na AB i pomaže u diferencijalnoj dijagnozi. Kod genetskih formi sa mutacijom gena za progranulin nivo progranulina u likvoru je značajno snižen, što ima dijagnostički značaj. [16]

Parkinsonova bolest i sinukleinopatije

Najznačajniji napredak u ovoj grupi jeste uvođenje testova amplifikacije agregata (*seed amplification assay* – SAA, srodno tehnici *real-time quaking-induced conversion* – RT-QuIC), kojima se u likvoru detektuje

Tabela 4 – Likvorski biomarkeri kod neurodegenerativnih oboljenja

Oboljenje	Aβ42 / Aβ42:40	t-tau / p-tau	Ostali markeri
Alchajmerova bolest	sniženo	povišeno / povišeno	p-tau217, p-tau231 (i u plazmi)
Frontotemporalna demencija	uredno / blago sniženo	blago ↑ / uredno; ↓ p-tau:t-tau	↑↑ NfL; ↓ progranulin (GRN forme)
Parkinsonova bolest/sinukleinopatije	uredno	uredno	α-sinuklein SAA/RT-QuIC pozitivan
Krojcfelt-Jakobova bolest	—	↑↑↑ t-tau (> 1.200 pg/mL)	RT-QuIC pozitivan; 14-3-3; ↑ NfL

Aβ – amiloid-beta; t-tau – ukupni tau; p-tau – fosforilisani tau; NfL – laki lanci neurofilamenata; SAA – test amplifikacije agregata; RT-QuIC – *real-time quaking-induced conversion*; GRN – gen za progranulin.



patološki, agregacioni oblik alfa-sinukleina. U velikoj studiji inicijative za markere progresije Parkinsonove bolesti test je bio pozitivan kod većine bolesnika i otkrio je značajnu biološku heterogenost unutar klinički definisane PB. [17] Ovaj pomak doveo je do predloga biološke, na alfa-sinukleinu zasnovane definicije i stadiranja bolesti (koncept neuronske alfa-sinukleinske bolesti i istraživački *SynNeurGe* kriterijumi iz 2024. godine) [18,19], kao i do primene SAA u dijagnostici multiple sistemske atrofije. Time likvorski SAA za alfa-sinuklein postaje analog amiloidnim i tau-biomarkerima kod AB. Uz to, klasični likvorski markeri (Aβ, tau) i NfL koriste se za razlikovanje PB od atipičnih parkinsonizama i za procenu neurodegeneracije.

Krojcfelt-Jakobova bolest

Kod Krojcfelt-Jakobove bolesti (KJB) i drugih prionskih oboljenja, analiza likvora ima ključnu ulogu. Nalaze se izrazito povišen t-tau (obično preko 1.200 pg/mL), pozitivan test na protein 14-3-3 i povišen NfL, ali je najveći pomak doneo RT-QuIC test, kojim se detektuje agregacioni prionski protein sa osetljivošću od preko 90% i specifičnošću od preko 99 %. [20] Zbog toga je RT-QuIC uvršten u savremene dijagnostičke kriterijume za sporadičnu KJB i omogućava ranu i visokospecifičnu dijagnozu bez biopsije mozga.

Likvor kod neuromišićnih oboljenja

lako se mnoga neuromišićna oboljenja dijagnostikuju elektrofiziološkim i biopsijskim metodama, analiza likvora ima važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi, naročito kod stanja sa predominantnom zahvaćenošću nerava ili korenova.

Gijen-Bareov sindrom i varijante

Klasičan nalaz kod Gijen-Bareovog sindroma (GBS) jeste albuminocitološka disocijacija: značajno povišeni proteini (preko 0,55 g/L, često 1–3 g/L) uz uredan ili minimalno povišen broj ćelija (ispod 10/μL) i odsustvo oligoklonskih traka. [22] Ona odražava oštećenje krvno-nervne barijere na nivou korenova i perifernih nerava. Važno je da proteinorahija u prvoj nedelji bolesti može da bude uredna, te se, pri jakoj kliničkoj sumnji, LP ponavlja 7–14 dana od početka tegoba; disocijacija je prisutna kod približno 80–90% bolesnika nakon druge nedelje. [23] Isti obrazac, različitog stepena, nalazi se i kod Miler-Fišerovog sindroma i akutne motorne aksonalne neuropatije. Značajna pleocitoza (preko 50 ćelija/μL) treba da pobudi sumnju na alternativne dijagnoze – neuroboreliozu, neurosarkoidozu, neoplastični meningitis ili infekciju virusom humane imunodeficijencije. [24]

Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija i multifokalna motorna neuropatija

Kod hronične inflamatorne demijelinizacione poliradikuloneuropatije (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) likvor pokazuje sličan obrazac kao kod GBS-a (proteini obično 0,5–1,5 g/L, uredan ćelijski nalaz, uglavnom bez oligoklonskih traka), ali je povišenje proteina promenljivije, a kod 10–20% bolesnika proteini mogu da budu uredni, što ne isključuje dijagnozu. [25] Kod podgrupe bolesnika sa antitelima na nodalne/paranodalne antigene (neurofascin-155, kontaktin-1) klinička slika i odgovor na terapiju se razlikuju, pa se ova stanja danas izdvajaju kao autoimunske nodopatije. [26] Kod multifokalne motorne neuropatije likvor je obično uredan ili sa minimalno povišenim proteinima (ispod 0,6 g/L), bez oligoklonskih traka; uz serumska anti-GM1 antitela i blokove sprovođenja u nervu, uredan likvor pomaže razgraničenju od drugih motornih neuropatija.

Amiotrofična lateralna skleroza i mijastenija gravis

Kod amiotrofične lateralne skleroze (*amyotrophic lateral sclerosis* – ALS) analiza likvora služi isključivanju sindroma koji je oponašaju i istraživanju biomarkera: nalaze se uredan ćelijski nalaz i uredni ili blago povišeni proteini, bez oligoklonskih traka, uz povišene NfL i fosforilisane teške lance neurofilamenata (pNfH) kao marker oštećenja motornih neurona. [27] NfL u likvoru i serumu ima prognostičku vrednost – više vrednosti prate bržu progresiju i kraće preživljavanje – i može poslužiti za stratifikaciju bolesnika u kliničkim studijama. Kod mijastenije gravis i drugih poremećaja neuromišićne spojnice likvor je po pravilu uredan, što pomaže u razgraničenju od oboljenja CNS-a sa sličnom prezentacijom.

Diferencijalna dijagnostika i integracija nalaza

Vrednost likvora najveća je kada se nalazi tumače kao obrazac. Kod akutnog diseminovanog encefalomijelitisa likvor pokazuje izraženiju pleocitozu i više proteine nego kod MS-a, a oligoklonske trake su obično prolazne ili odsutne. Infektivni uzroci zahtevaju mikrobiološku obradu sa PCR-om i specifičnim antitelima, dok autoimunski i paraneoplastični sindromi pokazuju karakteristične profile antitela u serumu i likvoru. Kod demencija, kombinovana analiza biomarkera omogućava razlikovanje entiteta sa važnim terapijskim i prognostičkim implikacijama. Kod neuromišićnih oboljenja, albuminocitološka disocijacija upućuje na inflamatornu neuropatiju, dok uredan likvor govori u prilog primarnog mišićnog oboljenja, poremećaja neuromišićne spojnice ili nekomplikovane bolesti motornih neurona; značajna pleocitoza uvek nalaže isključivanje infektivnog, neoplastičnog ili drugog inflamatornog procesa.

Preanalitička varijabilnost i standardizacija

Preanalitička varijabilnost jedan je od najvažnijih izvora grešaka u laboratorijskoj dijagnostici likvora. Termin obuhvata sve činioce, od pravilnog obeležavanja i identifikacije uzorka, preko činilaca vezanih za bolesnika (ishrana, cirkadijalni ritam) do postupka prikupljanja (redosled i tip epruvete, odložena obrada, temperatura čuvanja). Svest o ovim uticajima dovela je do međunarodnih konsenzusnih smernica za preanalitičke postupke, koje su usvojene širom sveta radi standardizacije dijagnostike biomarkera (naročito kod Alchajmerove bolesti) i dugoročnog biobankarstva u neurološkim oboljenjima. [21] Doslednom primenom ovih protokola smanjuje se varijabilnost rezultata i omogućava pouzdano poređenje nalaza između laboratorija i tokom vremena.

Zaključak

Analiza likvora ostaje nezamenljiva dijagnostička metoda u neurologiji, naročito kod inflamatornih, autoimunskih, infektivnih i neurodegenerativnih oboljenja CNS-a. [1] Pravilno tumačenje počiva na paralelnom uzorkovanju seruma i na prepoznavanju obrazaca – kvocijenta albumina i Rajberovih formula za procenu barijere i intratekalne sinteze, oligoklonskih traka i indeksa slobodnih lakih lanaca kapa za demijelinizaciona oboljenja, te specifičnih profila kod neuroinfekcija i autoimunskih sindroma. Poslednjih godina uloga likvora dodatno je ojačana: κ-FLC indeks ravnopravno je uvršten u Mekdonaldove kriterijume iz 2024. godine, biološka definicija Alchajmerove bolesti oslanja se na likvorske i plazmatske biomarkere, a testovi amplifikacije agregata (RT-QuIC/SAA) doneli su prionskoj i sinukleinskoj dijagnostici visoku osetljivost i specifičnost. Uporedo, ultraosetljive metode omogućavaju mere-



nje NfL i drugih markera u krvi, čime se deo praćenja premešta iz likvora u serum. Uz napredak proteomike i metabolomike i uz doslednu preanalitičku standardizaciju, integracija panela biomarkera u rutinsku praksu obećava raniju detekciju, precizniju prognozu i personalizaciju lečenja kod širokog spektra neuroloških oboljenja.

Literatura

1. *Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006;13(9):913-22.*

2. *Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, Arrambide G, Weinshenker BG, Banwell B, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025;24(10):850-65.*

3. *Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011;128(6):309-16.*

4. *Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci. 1994;122(2):189-203.*

5. *Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci. 2001;184(2):101-22.*

6. *Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(8):909-14.*

7. *Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. J Neurol. 2008;255(10):1508-14.*

8. *Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler. 2023;29(2):169-81.*

9. *Deisenhammer F, Hegen H, Arrambide G, Banwell BL, Coetzee T, Gnanapavan S, et al. Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis. eBioMedicine. 2025;120:105905.*

10. *Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2018;14(10):577-89.*

11. *Sofroniew MV. Astrocyte reactivity: subtypes, states, and functions in CNS innate immunity. Trends Immunol. 2020;41(9):758-70.*

12. *Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. Nat Rev Neurol. 2022;18(3):158-72.*

13. *Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. J Intern Med. 2018;284(6):643-63.*

14. *Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement. 2024;20(8):5143-69.*

15. *Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016;15(7):673-84.*

16. *Meeter LH, Dopper EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, et al. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(8):623-36.*

17. *Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α-synuclein seed amplification: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2023;22(5):407-17.*

18. *Simuni T, Chahine LM, Poston K, Brumm M, Buracchio T, Campbell M, et al. A biological definition of neuronal α-synuclein disease: towards an integrated staging system for research. Lancet Neurol. 2024;23(2):178-90.*

19. *Höglinger GU, Adler CH, Berg D, Klein C, Outeiro TF, Poewe W, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2024;23(2):191-204.*

20. *Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. 2021;20(3):235-46.*

21. *Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. Neurology. 2009;73(22):1914-22.*

22. *Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain. 2014;137(Pt 1):33-43.*

23. *Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - new diagnostic classification. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):537-44.*

24. *Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15(11):671-83.*

25. *Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDG, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: 2021 revision. Eur J Neurol. 2021;28(11):3556-83.*

26. *Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):533-47.*

27. *Benatar M, Wuu J, Andersen PM, Atassi N, David W, Cudkowicz M, et al. Neurofilament light: a candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. Ann Neurol. 2018;84(1):130-9.*

28. *Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):85.*

29. *Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.*

30. *Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014.*

31. *Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023;22(3):268-82.*

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Kad sećanje bledi, umetnost govori: Alchajmerova bolest i umetnost

Autor: *Una Lazić*[1]
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

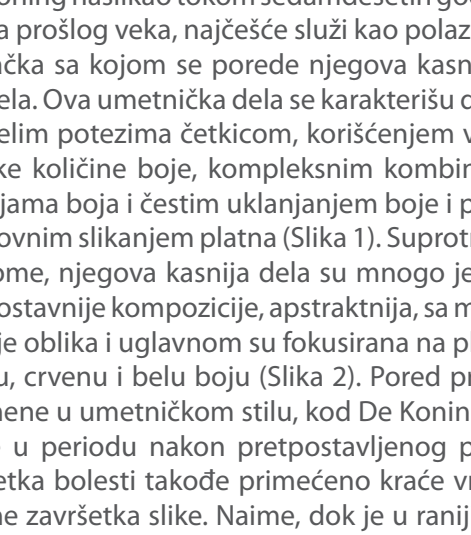
Uvod

Alchajmerova bolest (AB) predstavlja najčešće neurodegenerativno oboljenje koje pogađa preko 50 miliona ljudi širom sveta, čija prevalenca beleži kontinuirani rast. [1] Karakteristike AB uključuju funkcionalne ispade u gotovo svim kognitivnim domenima. Promene u konstrukcionim sposobnostima, uključujući crtanje i pisanje, mogu da se sretnu već u ranim fazama bolesti. [2] Uprkos tome, brojni autori koji su se bavili analizom umetničkih dela slikara koji su nastavili da stvaraju nakon što su razvili simptome AB pokazali su da kreativnost može da bude očuvana čak i u uznapredovalim fazama bolesti, dok su poznati i slučajevi umetnika koji su počeli da stvaraju tek nakon početka bolesti. [3–5] Cilj ovog kratkog pregleda je da prikaže način na koji se progresija simptoma AB i zahvatanje različitih delova centralnog nervnog sistema ispoljava kroz stvaralaštvo umetnika sa ovom bolešću, kao i da eksploriše značaj terapije umetnošću kod pacijenata sa AB.

Koliki deo promene u stvaralaštvu umetnika može da se pripiše AB?

Vilem de Koning (*Willem de Kooning*, 1904–1997) je bio holandsko-američki slikar i jedan od glavnih predstavnika apstraktnog ekspresionizma. Tokom decenija svog stvaralaštva De Koning je od realističnih portreta postepeno prešao na stvaranje apstraktnih umetničkih dela sa obiljem različitih boja, čija je svrha bila predstavljanje emotivnog i psihološkog stanja umetnika. De

Slika 1 – Vilem de Koning – „Nenaslovljeno XII" (*Untitled XII*), 1975, ulje na platnu



© The Willem de Kooning Foundation/Artists Rights Society (ARS), New York. Courtesy Lévy Gorvy.

Koningu je 1989. godine postavljena dijagnoza verovatne AB, dok su, prema izvorima, simptomi bili prisutni deceniju unazad, što je koincidiralo sa zloupotrebom alkohola, malnutricijom, depresijom i zloupotrebom lekova. [6,7] Serija umetničkih dela pod nazivom „Nenaslovljeno" (*Untitled*), koju je De Koning naslikao tokom sedamdesetih godina prošlog veka, najčešće služi kao polazna tačka sa kojom se porede njegova kasnija dela. Ova umetnička dela se karakterišu debelim potezima četkicom, korišćenjem velike količine boje, kompleksnim kombinacijama boja i čestim uklanjanjem boje i ponovnim slikanjem platna (Slika 1). Suprotno tome, njegova kasnija dela su mnogo jednostavnije kompozicije, apstraktnija, sa manje oblika i uglavnom su fokusirana na plavu, crvenu i belu boju (Slika 2). Pored promene u umetničkom stilu, kod De Koninga je u periodu nakon pretpostavljenog početka bolesti takođe primećeno kraće vreme završetka slike. Naime, dok je u ranijim fazama svog stvaralaštva provodio i po 18

meseci stvarajući jednu sliku, tokom osamdesetih godina je uz pomoć svojih saradnika oslikavao i po jedno platno nedeljno. [6] Ostaje otvoreno pitanje koliki deo promene u umetničkom stilu ovog slikara može da se pripiše AB, a koliki deo je posledica uticaja drugih faktora.

Slika 2 – Vilem de Koning – „Nenaslovljeno III" (*Untitled III*), 1986, litograf u boji



© The Willem de Kooning Foundation/Artists Rights Society (ARS), New York. Courtesy Lévy Gorvy.

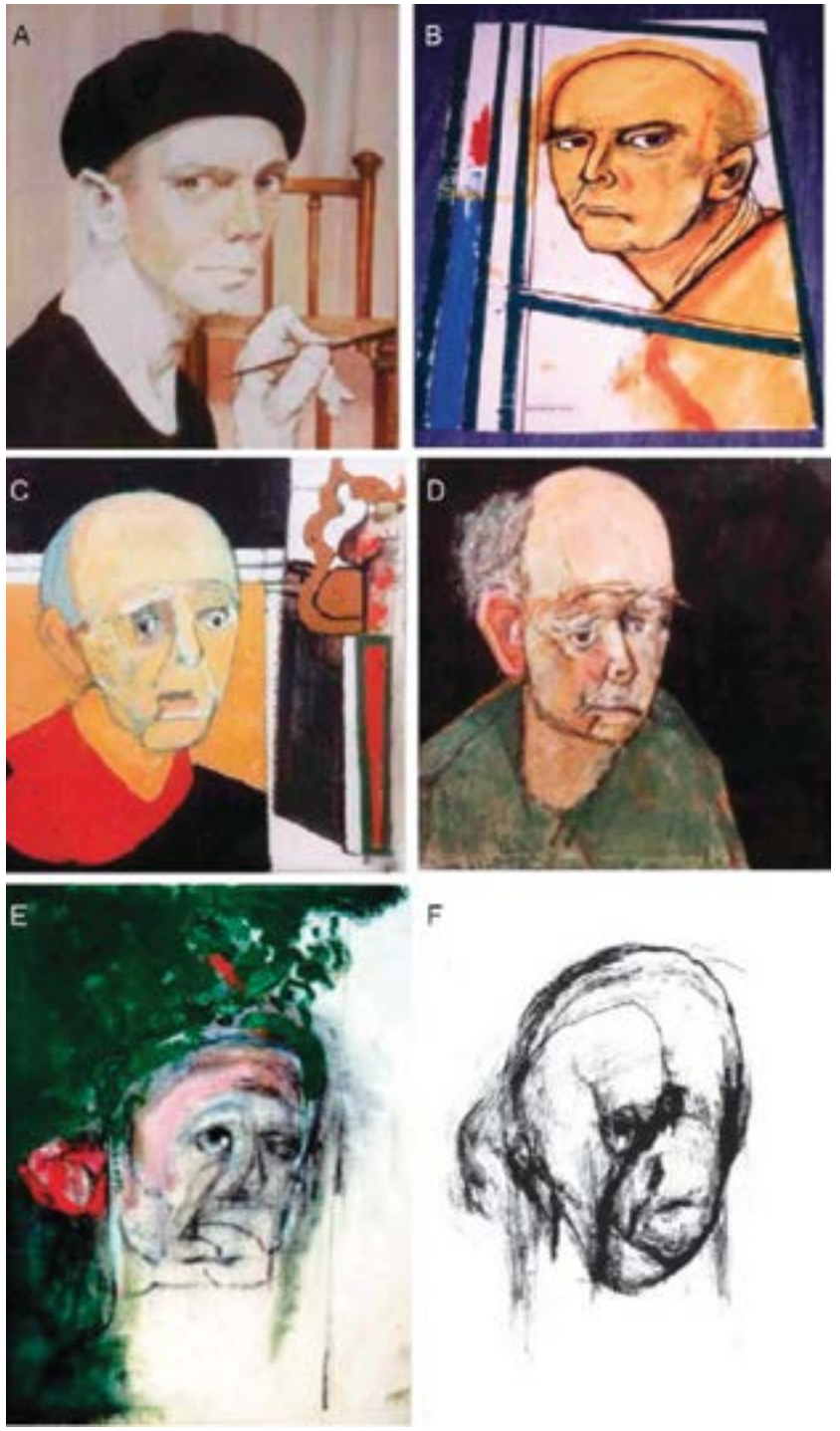
Kako AB utiče na percepciju sebe?

Vilijam Utermolen (*William Utermohlen*, 1933–2007) je bio američki slikar, čiji se rani radovi sastoje od šest ciklusa, od kojih svaki pokriva određenu temu, u širokom rasponu od mitologije, preko akta, do rata. Međutim, Utermolen je široj javnosti postao poznat tek po svojim kasnijim radovima, odnosno seriji autoportreta koje je je sukcesivno naslikao nakon početka AB (Slika 3). Dijagnoza verovatne AB postavljena mu je 1995. godine, u njegovoj 62. godini, dok su prema navodima simptomi bili prisutni od 1991. godine, odnosno od njegove 58. godine života. Poslednji autoportret je naslikao 2001. godine, šest godina pre svoje smrti. U poređenju sa autoportretima naslikanim pre početka bolesti (Slike 3A i 3B), kasniji autoportreti se karakterišu manje preciznim potezima četkicom, češćim dorađivanjem linija, dok se prvi znaci teškoća prilikom oslikavanja delova lica vide već na autoportretu naslikanom četiri godine nakon pretpostavljenog početka bolesti (Slika 3C). [6] U daljem toku može da se primeti sve jednostavnija kompozicija slike uz sve veće poteškoće prilikom predstavljanja detalja, sve do poslednjeg autoportreta, koji predstavlja skicu olovkom gde se mogu prepoznati samo osnovni obrisi lica (Slike 3D, 3E i 3F). Druga serija autoportreta koju je Utermolen naslikao sedam godina nakon početka bolesti je dosta jednostavnija i apstraktnija u odnosu na ranija dela (Slika 4). Kroz ovu seriju autoportreta može da se vidi očuvana kreativnost umetnika uprkos uznapredovalom kognitivnom oštećenju, dok može da se protumači da ova dela takođe predstavljaju i umetnikov lični doživljaj AB, kako je na poleđini jednog od autoportreta napisana reč *strah* (Slika 4B). [6]

Očuvana kreativnost i sposobnost stvaranja uprkos teškom kognitivnom oštećenju

Posebno je interesantan primer kanadske slikarke Danej Čejmbers (*Danae Chambers*, 1941–2013), čija su rana dela bili portreti uticajnih ljudi u Kanadi. Dijagnoza AB ranog početka postavljena joj je sa 54 godine, dok su prvi simptomi bili prisutni od njene 49. godine. Uprkos tome, Čejmbers je nastavila da slika sve do svoje hospitalizacije 1999. godine. Učinjeno je neuropsihološko testiranje četiri i dve godine pre hospitalizacije, kao i u vreme hospitalizacije, i zabeležen je značajan kognitivni pad kroz godine (MMSE 26...15...8). [3] Inicijalno je zabeležen asimetričan kognitivni pad, sa izraženijim oštećenjem funkcija leve hemis-

Slika 3 – Serija autoportreta Vilijama Utermolena kroz godine (1973–1999)



Naslikano okvirno sa 40 (A), 60 (B), 62 (C), 63 (D), 64 (E) i 66 godina (F).
Preuzeto iz: *Crutch, Rossor, 2006 [6].*



Slika 4 – Apstraktni autoportreti Vilijama Utermolena (1998)



Preuzeto iz: Crutch, Rossor, 2006 [6].

Slika 5 – Autoportret Danej Čejmbers (1998) (A)



(B) sa osvrtom na detalje – disproporcija delova lica, višestruko ispravljanje boja.
Naslikan nekoliko meseci pre njene hospitalizacije (MMSE = 8).
Modifikovano prema: *Fornazzari, 2005 [3].*

fere – narušeno verbalno epizodičko pamćenje, imenovanje, redukovana kategorijalna fluentnost, oštećenje egzekutivnih funkcija i radne memorije. Suprotno tome, domen vizuoprostornih sposobnosti je bio relativno očuvan – vizuelna radna memorija, kratkoročno pamćenje vizuelnih obrazaca i prepoznavanje lica, kao i sposobnost konstrukcije, vizuelne percepcije i integracije apstraktnih i konkretnih formi. Ovakav profil ukazivao je na relativno očuvanu funkciju desne hemisfere, naročito desnog parijetalnog i temporalnog režnja, regija korteksa koje imaju značajnu ulogu u vizuospacijalnoj obradi i integraciji vizuelnih informacija, procesima od ključnog značaja za umetničko stvaralaštvo. [8] Sa daljom progresijom bolesti dolazi do značajnog oštećenja u svim kognitivnim domenima, i zbog nemogućnosti samozbrinjavanja Čejmbers je 1999. godine hospitalizovana. Svoju poslednju sliku naslikala je 1998. godine, oko osam meseci pre hospitalizacije, uprkos teškom kognitivnom oštećenju (MMSE=8 u vreme hospitalizacije), pri čemu mogu da se vide poteškoće prilikom oslikavanja delova lica i ostaci čestog prepravljanja poteza prilikom slikanja. (Slika 5A i 5B).

Oštećenje vizuokonstruktivnih sposobnosti u AB

Karolus Horn (*Carolus Horn*, 1921–1992) je bio nemački umetnik koji je radio kao grafički dizajner za reklamnu agenciju i često je u slobodno vreme slikao pejzaže. Prvi simptomi AB su kod ovog umetnika zabeleženi u 58. godini. Tokom progresije bolesti, Horn je u više navrata slikao iste motive i znamenitosti, među kojima su bili „Most uzdaha" (Slike 6A i 6B) i most Rialto u Veneciji, kao i Gvozdeni most u Frankfurtu na Majni. Ponavljanje istih motiva u različitim fazama bolesti omogućava praćenje promena u njegovom umetničkom izrazu i načinu vizuelnog prikazivanja sa progresijom kognitivnog oštećenja. Ono što u njegovim kasnijim delima može da se zapazi jeste poremećena percepcija dubine i poremećeni odnosi između različitih elemenata slike u prostoru. Sa progresijom bolesti se vidi sve manji broj detalja prilikom oslikavanja lica i otežano razlikovanje između muških i žen-

Slika 6 – Karolus Horn – „Most uzdaha" u Veneciji, naslikan 1981. (a) i 1986. godine (b), pre i nakon početka AB



Preuzeto iz: *Maurer, Prvulovic, 2004 [4].*

skih lica. Iako inicijalno nije imao preferenciju ka određenim bojama, u stvaralaštvu Horna na početku bolesti može da se primeti učestalija upotreba tamnih boja, dok u uznapredovalim fazama bolesti dominiraju jarka žuta, narandžasta i crvena boja (Slike 6A i 6B). Dok su Hornovim ranijim radovima dominirali realistični pejzaži i portreti, u umerenim i uznapredovalim stadijumima bolesti u njegovim delima pojavljuju se novi elementi, poput ornamentalnih simbola, geometrijskih figura i fantastičnih bića. Uočava se i ponavljanje figura i ornamenata koji postepeno ispunjavaju gotovo čitavu površinu platna, uz promene u kompoziciji koje podsećaju na vizantijsku i rusku ikonografiju ili vitraže. U pojedinim kasnijim radovima javljaju se i neuobičajene perceptivne predstave, poput oblaka prikazanih u vidu jaja, koje su autori povezivali sa poremećajima percepcije i pojavom vizuelnih halucinacija tokom progresije bolesti. Poslednje slike koje je Horn naslikao se karakterišu nasumičnim potezima olovkom bez jasne prostorne organizacije. [4]

Na koji način se proces neurodegeneracije u AB manifestuje kroz umetnost?

Kroz analizu prethodno predstavljenih promena u stvaralaštvu različitih umetnika sa AB mogu da se izdvoje određene zajedničke karakteristike koje mogu da nam pomognu da bolje razumemo način na koji se proces neurodegeneracije u AB ispoljava kroz umetnost. Zahvatanje temporoparijetalnog spoja patologijom AB može da naruši sposobnost povezivanja vizuospacijalne percepcije sa semantičkim znanjem. [6] Pretpostavlja se da je upravo oštećenje vizuospacijalnih i semantičkih sistema iz temporoparijetalnog spoja i zahvatanje dorzolateralnog prefrontalnog korteksa odgovorno za sklonost ka distorziji i apstraktnosti u umetničkim delima bolesnika sa AB. [4] Oštećenje desne cerebralne hemisfere češće dovodi do narušavanja prostornih odnosa između elemenata crteža i izostavljanja pojedinih njegovih delova, dok kod lezija leve hemisfere prostorna organizacija može da bude relativno očuvana, ali uz manje detalja i pojednostavljivanje prikaza. [9,10] Kod obolelih od AB mogu istovremeno da se uoče karakteristike oba obrasca: crteži pokazuju pojednostavljivanje forme, manji broj uglova, poremećaj perspektive i manje precizno predstavljanje prostornih odnosa. [11] Ove promene odražavaju poremećaj viših vizuelno-perceptivnih, vizuospacijalnih i izvršnih funkcija, koje imaju značajnu ulogu u organizaciji i izvođenju složenog crteža. [11]

Pored gubitka prethodno očuvanih perceptivnih i kognitivnih sposobnosti, disfunkcija posteriornih vizuelnih kortikalnih mreža može da dovede i do kvalitativno izmenjene obrade vizuelnih nadražaja. Jedan od opisanih fenomena jeste abnormalno produženo trajanje naknadnih slika u komplementarnim bojama, zabeleženo kod posteriorne kortikalne atrofije povezane sa verovatnom AB. [4] Kao mogući mehanizam predložena je poremećena aktivnost neurona selektivnih za određene talasne dužine u primarnom vizuelnom korteksu (V1), odnosno prekomerna povratna inhibicija prethodno aktiviranih neurona, potencijalno povezana sa relativnom očuvanošću inhibitornih interneurona u odnosu na degeneraciju ekscitatornih neurona. [12] Ovakvi poremećaji mogu da dovedu do izmenjenog doživljaja boja i da kod umetnika potencijalno utiču na njihov izbor i kombinovanje tokom stvaralačkog procesa, što može da se vidi na prethodnim primerima.

Na osnovu svega navedenog, promene umetničkog izraza u AB ne predstavljaju posledicu jednog izolovanog kognitivnog deficita, već mogu da odražavaju kombinovano oštećenje vizuelno-perceptivnih, vizuospacijalnih, konstrukcionih i izvršnih funkcija, uz moguće kvalitativne promene samog vizuelnog doživljaja. [11,12]

Terapija slikanjem kod AB

Na primeru svih navedenih umetnika, kreativnost je neosporno očuvana uprkos kognitivnom oštećenju u multiplim domenima, što dovodi do pitanja koliko sam čin crtanja može da bude od koristi kod pacijenata sa AB. Pokazano je da terapija umetnošću kod pacijenata sa AB poboljšava pažnju i upamćivanje, povećava zadovoljstvo, pozitivno deluje na psihijatrijske simptome bolesti, socijalno ponašanje i samopouzdanje, uz napomenu da nije poznato koliko se ovi benefiti održavaju van studija. [13] Posebno je interesantan primer Lestera Potsa, ratnog veterana koji je bio uključen u program terapije umetnošću i počeo da slika tek nakon postavljanja dijagnoze AB. U periodu od početka bolesti do smrti naslikao je preko 100 crteža vodenim bojama (Slika 7).

Slika 7 – Jedan od akvarela Lestera Potsa, naslikan nakon početka AB



Preuzeto iz: *Peeples et al., 2024 [14].*

Benefiti terapije slikanjem kod AB su obrađeni u dokumentarnom filmu pod nazivom „Bolje se prisećam kada slikam“ (*I Remember Better When I Paint*), koji je inspirisan pričom Hilde Goldblat Gorenštajn, pacijentkinje sa AB kod koje je primećeno poboljšanje pokretljivosti, govora i kvaliteta života nakon što je započela sa slikanjem. Dokumentarni film sadrži intervjue sa neurolozima koji pružaju uvid u to kako kreativne aktivnosti stimulišu delove mozga koji još uvek nisu oštećeni bolešću, i na taj način kod pacijenta ponovo bude osećaj identiteta i dostojanstva.

Zaključak

Umetničko stvaralaštvo osoba sa AB pruža jedinstven uvid u način na koji progresivna neurodegeneracija menja percepciju, vizuospacijalnu obradu i sposobnost predstavljanja sveta. Promene u kompoziciji, perspektivi, prostornim odnosima, prikazu detalja i upotrebi boja mogu da odražavaju postepeno zahvatanje vizuelno-perceptivnih, vizuospacijalnih, semantičkih i izvršnih funkcija. Ipak, primeri predstavljenih umetnika pokazuju da kreativnost i sposobnost umetničkog izražavanja mogu da budu očuvane i kada je kognitivno oštećenje već uznapredovalo.

Upravo zbog toga umetnost u AB ima dvostruki značaj: sa jedne strane, analiza umetničkih dela može da pruži neposredan prikaz promena koje prate progresiju bolesti, dok sa druge strane sam proces stvaranja predstavlja potencijalno značajnu nefarmakološku intervenciju. Iako su potrebna dalja istraživanja kako bi se preciznije odredili efekti terapije umetnošću i njihova dugotrajnost, postojeći podaci ukazuju na moguće pozitivne. Umetnost na taj način ne predstavlja samo odraz onoga što se tokom bolesti postepeno gubi, već i način da se prepoznaju i podstaknu sposobnosti koje ostaju očuvane uprkos progresiji procesa neurodegeneracije.

Literatura

1. *Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules 2020;25:5789. https://doi.org/10.3390/molecules25245789.*
2. *Rizzo M. Vision and cognition in Alzheimer's disease. Neuropsychologia 2000;38:1157–69. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00023-3.*
3. *Fornazzari LR. Preserved painting creativity in an artist with Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2005;12:419–24. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01128.x.*
4. *Maurer K, Prvulovic D. Paintings of an artist with Alzheimer?s disease: visuoconstructural deficits during dementia. J Neural Transm 2004;111:235–45. https://doi.org/10.1007/s00702-003-0046-2.*
5. *van Buren B, Bromberger B, Potts D, Miller B, Chatterjee A. Changes in painting styles of two artists with Alzheimer's disease. Psychol Aesthet Creat Arts 2013;7:89–94. https://doi.org/10.1037/a0029332.*
6. *Crutch SJ, Rossor MN. Artistic changes in Alzheimer's disease. Int Rev Neurobiol 2006;74:147–61. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)74012-0.*
7. *Espinel CH. de Kooning's late colours and forms: dementia, creativity, and the healing power of art. The Lancet 1996;347:1096–8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90285-8.*
8. *Mendez MF. Dementia as a window to the neurology of art. Med Hypotheses 2004;63:1–7. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.03.002.*
9. *Arrigoni G, De Renzi E. Constructional Apraxia and Hemispheric Locus of Lesion. Cortex 1964;1:170–97. https://doi.org/10.1016/S0010-9452(64)80020-4.*
10. *WARRINGTON EK, JAMES M, KINSBOURNE M. DRAWING DISABILITY IN RELATION TO LATERALITY OF CEREBRAL LESION. Brain 1966;89:53–82. https://doi.org/10.1093/brain/89.1.53.*
11. *Kirk A, Kertesz A. On Drawing Impairment in Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1991;48:73–7. https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530130083024.*
12. *Chan D. A disorder of colour perception associated with abnormal colour after-images: a defect of the primary visual cortex. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:515–7. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.515.*
13. *Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. Journal of Alzheimer's Disease 2014;39:1–11. https://doi.org/10.3233/JAD-131295.*
14. *Peeples LB, Thompson BC, Tucker JB, Smith L, Brown A, Carden KD, et al. Growing empathy through art therapy, life story, and relationships: experiential learning in adult day services. Front Psychol 2024;15. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1489344.*

KAKO SE LEČI?

Kako se leči autonomna disfunkcija u neurološkim oboljenjima

Autori: *Radomir Damjanović[1], Nikola Radovanović[2,5], Aleksandar Jovanović[3], Iva Stanković[4,5]*
1 Klinika za neurologiju UKC Niš
2 Pejsmejker centar UKCS, Beograd
3 Klinika za urologiju UKCS, Beograd
4 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
5 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Autonomna disfunkcija je čest i klinički veoma značajan deo neuroloških bolesti. Njena težina varira od blagih ali upornih tegoba koje umanjuju kvalitet života, do simptoma koji direktno povećavaju rizik od povreda, neplaniranih hospitalizacija i ozbiljnih komplikacija. [1] U svakodnevnoj neurološkoj praksi posebno su važni poremećaji regulacije krvnog pritiska sa sinkopom ili ortostatskom hipotenzijom, kao i neurogeni urinarni i seksualni simptomi. [1–4] Savremeni pristup lečenju mora da bude istovremeno simptomatski, usmeren na mehanizam nastanka poremećaja i individualizovan, uz jasno razlikovanje bolesnika koje neurolog može da leči samostalno od onih čije sagledavanje i lečenje moraju da budu multidisciplinarni, uključujući saradnju neurologa, kardiologa, urologa i lekara drugih specijalnosti. [1] Osnovni princip lečenja jeste da se autonomni simptom ne posmatra izolovano. Kod sinkope i ortostatske hipotenzije najpre treba razjasniti da li je reč o refleksnoj sinkopi, neurogenoj ortostatskoj hipotenziji, hipovolemiji, dejstvu lekova ili kardiogenom uzroku, jer izbor i efikasnost terapije usmerene na prevenciju ponavljanja sinkope u najvećoj meri zavise od osnovnog patofiziološkog mehanizma. [4] Slično tome, kod neurogenih urinarnih simptoma terapija ne zavisi samo od prisustva urgencije, inkontinencije ili retencije, već i od topografije lezije, zapremine rezidualnog urina, rizika za oštećenje gornjeg urinarnog trakta i prisustva komorbidnih uroloških problema. [1,5]

Sinkopa

Sinkopa se definiše kao prolazni gubitak svesti uzrokovan globalnom cerebralnom hipoperfuzijom, koji se karakteriše naglim početkom, kratkim trajanjem i potpunim spontanim oporavkom. [3] Zbog širokog spektra diferencijalnih dijagnoza, uključujući epileptičke napade i psihogene poremećaje, dijagnostički pristup sinkopi mora da bude sistematičan, racionalan i usmeren na identifikaciju potencijalno opasnih uzroka. [3] Ovaj entitet karakterišu kratko trajanje, gubitak svesti i odgovora na spoljašnje nadražaje, amnezija za događaj i spontani oporavak. [3] Nakon toga, potrebno je razlikovati sinkopu od drugih uzroka prolaznog gubitka svesti, kao što su epilepsija, psihogena pseudosinkopa ili traumatski gubitak svesti. [2,3] Sinkopa se deli na refleksnu sinkopu, sinkopu uzrokovanu ortostatskom hipotenzijom i kardiogenu sinkopu. [2–4] Zbog visokog rizika od iznenadne srčane smrti, poseban značaj ima identifikacija kardijalne sinkope. [6]

Vazovagalna sinkopa

Vazovagalna sinkopa je najčešći oblik refleksne sinkope i predstavlja prolazni gubitak svesti nastao usled naglog pada arterijskog pritiska, često praćenog usporenjem srčane frekvencije, što dovodi do prolaznog smanjenja moždane perfuzije. [2,3] Nastaje kao posledica neadekvatnog autonomnog refleksa, najčešće izazvanog stajanjem, emocionalnim stresom, bolom ili drugim provocirajućim faktorima. [2] Vazovagalna sinkopa se deli na ortostatsku i emocionalnu formu. Ortostatska vazovagalna sinkopa javlja se pri dužem stajanju, ređe pri sedenju, usled nakupljanja krvi u donjim ekstremitetima i smanjenog venskog priliva srcu. Emocionalna vazovagalna sinkopa nastaje kao odgovor na strah, bol, medicinske procedure, vađenje krvi ili fobiju od krvi i povrede. [7] *Head-up tilt test* (HUTT) može da pomogne u potvrdi dijagnoze vazovagalne sinkope kod bolesnika kod kojih postoji klinička sumnja na refleksni mehanizam, ali dijagnoza nije potvrđena inicijalnom evaluacijom. [3] U fiziološkim uslovima, uspravljanje dovodi do aktivacije simpatikusa, vazokonstrikcije i održavanja arterijskog pritiska, uz blag porast srčane frekvencije. Kod vazovagalne sinkope, nakon nekoliko minuta uspravnog položaja dolazi do postepenog, a zatim naglog pada arterijskog pritiska, uz pojavu prodromalnih simptoma, presinkope ili sinkope. [3] U zavisnosti od hemodinamskog odgovora, razlikuju se vazodepresorni, kardioinhibitorni i mešoviti tip odgovora (Tabela 1). [8]

Tabela 1 – Obrasci hemodinamskog odgovora tokom HUTT kod vazovagalne sinkope

Tip odgovora	Hemodinamske karakteristike
Vazodepresorni tip	Dominantan pad arterijskog pritiska, uz blag pad srčane frekvencije
Kardioinhibitorni tip	Pad arterijskog pritiska praćen značajnom bradikardijom ili asistolijom
Mešoviti tip	Istovremeni pad arterijskog pritiska i srčane frekvencije, ali bez kriterijuma za izražen kardioinhibitorni odgovor



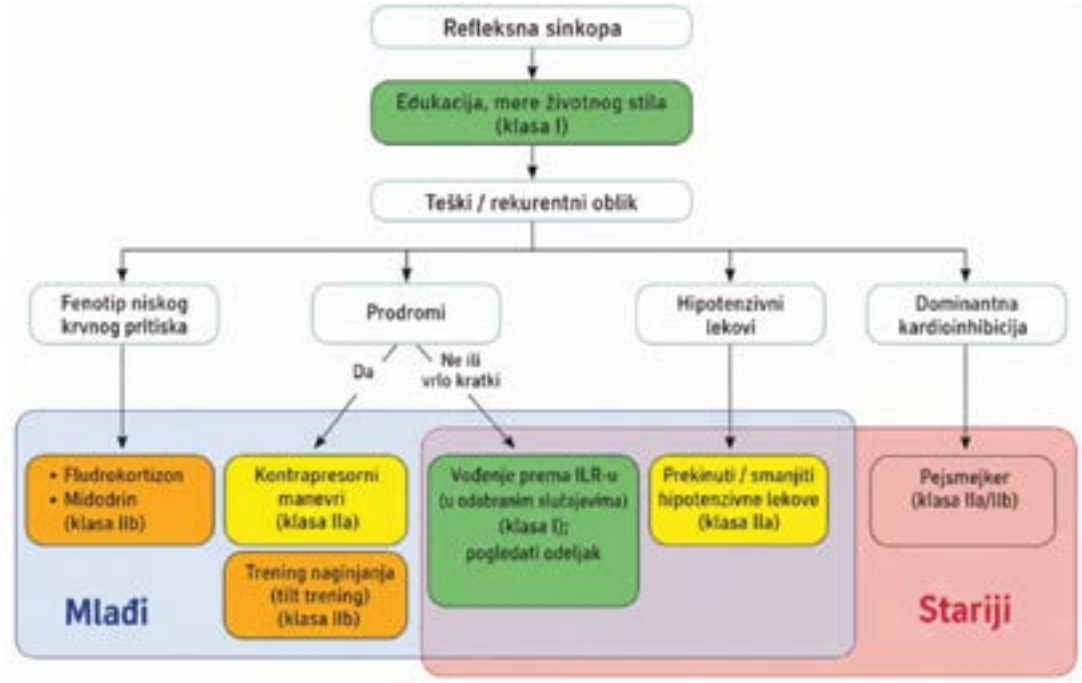
Pozitivan kardioinhibitorni odgovor ima najveći terapijski značaj, jer može da ukaže na rizik od asistoličnih epizoda i da otvori pitanje elektrofiziološkog/kardiološkog lečenja. Negativan HUTT ne isključuje refleksnu sinkopu, niti se test koristi za procenu efikasnosti uvedene terapije. [3]

Lečenje refleksne, naročito vazovagalne sinkope, u najvećem broju slučajeva počinje nefarmakološki. [2] I ACC/AHA/HRS (*American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society*) i ESC (*European Society of Cardiology*) vodiči u prvi plan stavljaju edukaciju bolesnika o prirodi problema koji imaju, prepoznavanje provocirajućih situacija i savetovanje o njihovom izbegavanju. [2,3] Bolesnika sa refleksnom, vazovagalnom sinkopom, treba naučiti da prepozna prodromalne simptome i savetovati da, kad je to moguće, izbegava provocirajuće faktore (dugotrajno stajanje, topla okruženja, konzumiranje veće količine hrane, konzumiranje alkoholnih pića, neprijatne situacije), kako bi se smanjio rizik od gubitka svesti i povrede. [2]

Kod bolesnika sa dovoljno dugim prodromalnim simptomima, kao što su bledilo, preznojavanje, mučnina, osećaj slabosti, zamagljenje vida ili nelagodnost u stomaku, pacijente treba savetovati da odmah sednu ili legnu, kad god za to postoji mogućnost. Pacijenta treba obučiti o upotrebi kontrapresornih manevara, uključujući ukrštanje nogu uz napinjanje mišića, snažan stisak pesnica, spajanje dlanova i guranje jednog o drugi, čučanj, kao i napinjanje mišića abdomena, butina i glutealne muskulature (Slika 1). [9–11] U jednoj randomizovanoj, paralelnoj, otvorenoj studiji, ukrštanje nogu, primenjeno uz povećan unos tečnosti i soli, edukaciju bolesnika o prepoznavanju prodromalnih simptoma i izbegavanje provocirajućih faktora, kao što su dugotrajno stajanje, dehidracija i izlaganje toploti, bilo je efikasnije od istog nefarmakološkog pristupa bez ukrštanja nogu u sprečavanju ponovnog javljanja sinkope. [11] Kod odabranih bolesnika može da se razmotri i tilt trening, odnosno ponavljano, kontrolisano vežbanje uspravnog položaja sa postepenim produžavanjem trajanja stajanja. Ipak, ovu meru treba posmatrati kao dopunsku nefarmakološku strategiju, jer je njena dugoročna efikasnost ograničena i zavisi od saradljivosti bolesnika. [3] Kod bolesnika sa učestalim, rekurentnim ili klinički značajnim epizodama, naročito kada postoji povećan funkcionalni ili traumatski rizik, uprkos sprovedenim nefarmakološkim merama, može da se razmotri uvođenje farmakološke terapije. [2,3]

Midodrin je periferni selektivni α1-adrenergički agonist koji povećava periferni vaskularni otpor i venski tonus. Primenjuje se u dozi od 2,5–5 mg od dva do četiri puta dnevno, uz izbegavanje večernje primene zbog rizika od hipertenzije u ležećem položaju. [3] Prema američkim smernicama preporučuje se kod bolesnika sa rekurentnom vazovagalnom sinkopom (klasa IIa), dok evropske smernice njegovu primenu preporučuju selektivno, pre svega kod ortostatskog oblika (klasa IIb). [2–4] Fludrokortizon je sintetski kortikosteroid sa dominantnom mineralokortikoidnom aktivnošću, koji povećava renalnu reapsorpciju natrijuma i vode i time dovodi do ekspanzije intravaskularnog volumena. Primenjuje se u dozi od 0,05–0,2 mg jednom dnevno, uz praćenje serumskih vrednosti kalijuma zbog rizika od hipokalemije. [3] Može da se razmotri kod bolesnika sa rekurentnim epizodama i nedovoljnim odgovorom na povećan unos tečnosti i soli (američke smernice – klasa IIb), dok evropske smernice njegovu primenu dodatno sužavaju na mlađe bolesnike sa ortostatskim oblikom vazovagalne sinkope i niže-normalnim vrednostima arterijskog pritiska (klasa IIb). [2–4] Kada je bezbedno, smanjenje ili ukidanje lekova koji izazivaju hipotenziju takođe može da ima važno mesto u lečenju sinkope. Važno je naglasiti da se vodiči razlikuju u proceni uloge beta blokatora: evropske smernice ih ne preporučuju kod refleksne sinkope, dok američke ostavljaju mogućnost njihove primene kod bolesnika starijih od 42 godine sa rekurentnom vazovagalnom sinkopom (klasa IIb). Upravo zbog toga terapiju treba birati prema kliničkom obrascu, a ne rutinski.

Slika 1 – Algoritam za inicijalno lečenje refleksne sinkope, u skladu sa uzrastom bolesnika, težinom sinkope i kliničkim oblikom



Mlađi bolesnici su oni mlađi od 40 godina, dok su stariji oni sa 60 i više godina, uz postojanje prelazne grupe između 40. i 60. godine. Trajanje prodroma je u velikoj meri subjektivno i neprecizno. Vrednost kraća od pet sekundi ukazuje na aritmijsku u odnosu na refleksnu sinkopu, dok kod bolesnika bez strukturne bolesti srca trajanje duže od deset sekundi može da ukazuje na refleksnu u odnosu na kardiogenu sinkopu.
Modifikovano prema: *Brignole et al., 2018 [3].*

Kod manjeg broja bolesnika sa teškim, rekurentnim i nepredvidivim refleksnim sinkopama, naročito onih starijih od 40 godina kod kojih je dokumentovan dominantno kardioinhibitorni mehanizam, može da se razmatra ugradnja pejsmejkera. To se pre svega odnosi na bolesnike sa spontano dokumentovanim simptomatskim asistoličnim pauzama, kardioinhibitornim sindromom karotidnog sinusa ili asistoličnom sinkopom tokom tilt testiranja. [3,12] ESC smernice iz 2021. godine navode da je dvokomorni pejsing indikovan (klasa I, nivo dokaza A) kod bolesnika starijih od 40 godina sa teškom, rekurentnom i nepredvidivom refleksnom sinkopom ukoliko postoji jedan



od sledećih nalaza: spontano dokumentovana simptomatska asistolična pauza duža od 3 s ili asimptomatska pauza duža od 6 s usled sinusnog zastoja ili atrioventrikularnog bloka; kardioinhibitorni sindrom karotidnog sinusa; ili asistolična sinkopa reprodukovana tokom tilt testiranja. [12] Kod pacijenata koji imaju negativan HUTT ili mešoviti tip vazovagalne sinkope, i ako preostalom dijagnostikom nije otkriven uzrok ponavljanih gubitaka svesti, indikovana je ugradnja implantabilnog *loop* rekordera (ILR) radi dokumentovanja ili isključivanja srčanih aritmija kao mehanizma nastanka sinkope. [3]

Ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija (OH) predstavlja jedan od glavnih uzroka sinkope i nastaje zbog neadekvatnog hemodinamskog odgovora pri prelasku u uspravan položaj. Dijagnoza se postavlja kada se registruje pad sistolnog krvnog pritiska ≥20 mmHg ili dijastolnog ≥10 mmHg u prva tri minuta nakon ustajanja. [13] OH se javlja u tri oblika: inicijalna OH (prolazni pad krvnog pritiska neposredno nakon ustajanja, obično u prvih 15 sekundi, najčešće ≥40 mmHg sistolno i/ili ≥20 mmHg dijastolno), klasična OH (pad krvnog pritiska ≥20/10 mmHg unutar prva tri minuta nakon ustajanja) i odložena OH (isti pad krvnog pritiska, ali nakon više od tri minuta stajanja). [3,13]

Kod pacijenata sa neurogenom OH izostaje fiziološki porast srčane frekvence u uspravnom položaju u odnosu na ležeći (koji je normalno >10/min), za razliku od OH usled anemije ili hipovolemije, gde postoji izražen porast frekvence prilikom ustajanja. Osnovna metoda za dijagnostiku OH je ortostatski test (aktivno ustajanje), dok se dodatne informacije dobijaju testovima autonomne funkcije, uključujući HUTT. [3,13]
Kod bolesnika sa sinkopom usled ortostatske hipotenzije preporučuju se nefarmakološke mere, uključujući povećan unos tečnosti i soli, uzimanje manjih i češćih obroka radi izbegavanja postprandijalne hipotenzije, smanjenje vazoaktivnih lekova, primenu kompresivnih sredstava, kao što su čarape do visine ingvinuma sa najvećim stepenom kompresije i abdominalni pojas, spavanje sa podignutim uzglavljem za 30 stepeni kod pacijenata sa hipertenzijom u ležećem položaju (Slika 2). Američki vodič posebno izdvaja akutno uzimanje vode kao kratkotrajnu meru za ublažavanje simptoma, s obzirom na to da dovodi do prolaznog porasta arterijskog pritiska, sa maksimalnim efektom približno 30 minuta nakon unosa. [2,14,15] Kod bolesnika sa perzistentnim simptomima, kada nefarmakološke mere nisu dovoljne, može da se razmotri primena presornih i volumenskih lekova, pre svega midodrina u dozi od 2,5–10 mg tri puta dnevno ili podeljeno u četiri doze ili fludrokortizona u dozi od 0,1–0,3 mg jednom dnevno. [2–4] Midodrin ima stabilno mesto i u američkim i u evropskim smernicama. [2–4] Fludrokortizon može da se koristi kod odabranih bolesnika, uz oprez zbog moguće pojave hipertenzije u ležećem položaju, kada prednost treba dati drugim lekovima. Ostali česti neželjeni efekti uključuju edeme, hipokalemiju i glavobolju, dok pri dozama većim od 0,3 mg dnevno mogu da se jave i ozbiljnije reakcije, poput supresije nadbubrežne žlezde i imunosupresije. [16,17] Američki vodič, za razliku od evropskog, daje mesto i droksidopi, kao i nekim lekovima sa užim indikacijama ili slabijim nivoom dokaza, kao što su piridostigmin i oktreotid, naročito kod refraktorne postprandijalne ili neurogene ortostatske hipotenzije. [2–4] Droksidopa je prekursor noradrenalina sa centralnim i perifernim α/β-adrenergičkim dejstvom, odobren za lečenje simptomatske neurogene ortostatske hipotenzije. [3] Primenjuje se početno u dozi od 100 mg tri puta dnevno, uz titraciju za 100 mg tri puta dnevno na svakih 24–48 sati, prema simptomatskom odgovoru, do maksimalno 600 mg tri puta dnevno. [18] Posebno se ističe u okviru autonomne insuficijencije i neurogene ortostatske hipotenzije kod Parkinsonove bolesti, multiple sistemske atrofije (MSA) i izolovane autonomne insuficijencije, gde može da poboljša simptome i potencijalno smanji rizik od padova, uz moguće umanjenje efikasnosti pri istovremenoj primeni karbidope. [19–21] To praktično znači da je midodrin najkonzistentniji izbor među farmakološkim opcijama, dok se ostali lekovi uvode selektivno, prema fenotipu bolesti i profilu neželjenih dejstava.

Slika 1 – Algoritam za procenu i inicijalno lečenje ortostatske hipotenzije



Modifikovano prema: *Shen et al., 2017 [2].*



Lečenje bolesnika sa neurogenom ortostatskom hipotenzijom je složeno, naročito kod osoba sa neurodegenerativnim bolestima. Ono podrazumeva dobro poznavanje patofiziologije autonomnog nervnog sistema, kao i farmakologije lekova koji se koriste u lečenju neurodegenerativnih bolesti. [21] Brojni lekovi koji se primenjuju u terapiji neurodegenerativnih bolesti mogu da povećaju rizik od sinkope usled pogoršanja ortostatske hipotenzije. Ovo se posebno odnosi na dopaminergičke lekove, uključujući levodopu, dopaminske agoniste, inhibitore monoaminooksidaze B i inhibitore katehol-O-metiltransferaze, zatim na psihotropne lekove, pre svega antipsihotike/neuroleptike i antidepresive, kao i na lekove sa antihipertenzivnim ili vazodilatatornim efektom. Zbog toga izbor terapije mora da bude uravnotežen u odnosu na rizik od neadekvatne kontrole simptoma osnovne bolesti. [3,7] Sinkopa usled neurogene ortostatske hipotenzije nastaje kao posledica disfunkcije ili oštećenja centralnog ili perifernog autonomnog nervnog sistema. Centralni autonomni degenerativni poremećaji obuhvataju demenciju sa Levijevim telima [22], multiplu sistemsku atrofiju [23] i Parkinsonovu bolest. [24] Periferna autonomna disfunkcija može da bude posledica selektivne degeneracije perifernih autonomnih neurona, poznate kao izolovana autonomna insuficijencija [25] ili može da bude udružena sa perifernim neuropatijama, kao što su dijabetička, amiloidna, imunološki posredovana i inflamatorna neuropatija, kao i nasledne senzorne i autonomne neuropatije. [2] Poseban terapijski problem kod bolesnika sa neurogenom ortostatskom hipotenzijom predstavlja hipertenzija u ležećem položaju. Cilj lečenja nije potpuna normalizacija krvnog pritiska, već poboljšanje ortostatske tolerancije, smanjenje simptoma tokom dana i prevencija sinkope i padova, uz istovremeno ograničavanje značajne hipertenzije u ležećem položaju i tokom noći. Zbog toga se presorni lekovi, uključujući midodrin i druge lekove koji povećavaju arterijski pritisak, po pravilu ne daju u večernjim satima. Od nefarmakoloških mera savetuje se izbegavanje ležanja tokom dana, spavanje sa uzdignutim uzglavljem i pažljivo usklađivanje terapije za ortostatsku hipotenziju. Kod izražene noćne hipertenzije može da bude potrebna dodatna internistička ili kardiološka procena, a odluka o uvođenju antihipertenzivne terapije treba da bude individualizovana, uzimajući u obzir težinu hipertenzije u ležećem položaju, izraženost ortostatskih simptoma, rizik od padova i komorbiditete. [16,21] Kada je farmakološko lečenje potrebno, prednost se daje pažljivo titriranoj terapiji kratkog dejstva u večernjim satima ili pred spavanje, kako bi se smanjio rizik od pogoršanja jutarnje i dnevne ortostatske hipotenzije. Losartan predstavlja jednu od mogućih terapijskih opcija, ali ne i jedini izbor; a izbor leka i doze treba prilagoditi individualnom profilu bolesnika i vrednostima krvnog pritiska tokom dana i noći. Dugodelujuće antihipertenzive, na primer blokatore kalcijumskih kanala (amlodipin), i dnevne doze treba primenjivati sa posebnim oprezom, jer mogu da pogoršaju ortostatsku toleranciju.

Hipersenzitivnost karotidnog sinusa

Sindrom karotidnog sinusa predstavlja oblik refleksne sinkope, naročito kod starijih bolesnika, sa ponavljanim sinkopama za koje nije nađeno drugo adekvatno objašnjenje. [7] Pri tome je važno razlikovati hipersenzitivnost karotidnog sinusa od sindroma karotidnog sinusa. Hipersenzitivnost karotidnog sinusa podrazumeva pojavu ventrikularne pauze duže od 3 s i/ili pad sistolnog arterijskog pritiska veći od 50 mmHg tokom masaže karotidnog sinusa. Sindrom karotidnog sinusa dijagnostikuje se kada se kod bolesnika sa sinkopom kompatibilnom sa refleksnim mehanizmom tokom masaže karotidnog sinusa reprodukuje spontana sinkopa. [3,12]

Prema dominantnom hemodinamskom odgovoru, hipersenzitivnost karotidnog sinusa može da bude kardioinhibitorna, kada dominira asistolija duža od tri sekunde, vazodepresorna, kada dominira pad sistolnog arterijskog pritiska veći od 50 mmHg, ili mešovita, kada su prisutna oba mehanizma. [7] Lečenje je isto kao i kod lečenja refleksne sinkope i zavisi od dominantnog hemodinamskog mehanizma.

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS)

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS) karakteriše izražen porast srčane frekvence pri prelasku u uspravan položaj, uz odsustvo ortostatske hipotenzije. [13] Ključni dijagnostički kriterijumi su: porast srčane frekvencije ≥30/min (ili ≥40/min kod adolescenata) ili srčana frekvenca ≥120/min unutar 10 minuta od ustajanja ili tokom HUTT, uz prisustvo simptoma ortostatske intolerancije (vrtoglavica, palpitacije, slabost, zamor, *brain fog*) koji traju najmanje nekoliko meseci. Nalaz HUTT kod POTS-a karakteriše izražen i održan porast srčane frekvencije nakon naginjanja (≥30/min), koji se javlja rano i traje tokom testa, bez značajnog pada krvnog pritiska. [13] Važno je isključiti druge uzroke sinusne tahikardije, uključujući dehidrataciju, anemiju i tireotoksikozu. [3,13]

Lečenje POTS-a zasniva se na kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških mera i individualizuje se prema dominantnim simptomima bolesnika. Osnovu terapije čine edukacija, izbegavanje provocirajućih faktora, adekvatan unos tečnosti i soli ukoliko nema kontraindikacija, postepeno ustajanje, izbegavanje dugotrajnog stajanja i boravka u toplom okruženju, kao i primena kompresivnih sredstava. [3,13] Važno mesto ima i redovna fizička aktivnost, uključujući vežbe u sedećem ili ležećem položaju, uz postepeno povećanje opterećenja. Kod bolesnika sa perzistentnom simptomatskom tahikardijom, uprkos nefarmakološkim merama, mogu da se razmotre lekovi za kontrolu srčane frekvence, uključujući beta blokatore ili ivabradin, u skladu sa kliničkim profilom bolesnika. [3,13]

Psihogena pseudosinkopa

Psihogena pseudosinkopa (PPS) predstavlja epizodni poremećaj koji klinički može da liči na sinkopu, ali tokom napada ne dolazi do globalne cerebralne hipoperfuzije niti do hemodinamskih promena koje bi objasnile gubitak svesti. [26] Dijagnoza može da se potvrdi tokom HUTT-a, naročito kada se istovremeno sprovode video-monitoring i EEG, ukoliko se tokom reprodukovane epizode ne registruju pad arterijskog pritiska, značajna promena srčane frekvence niti EEG obrazac koji bi ukazivao na epileptički napad ili cerebralnu hipoperfuziju. [2,26]

Ključan terapijski korak kod PPS-a predstavlja jasno i pažljivo saopštavanje dijagnoze, uz objašnjenje da tokom epizoda ne dolazi do hemodinamskog obrasca tipičnog za sinkopu. U jednoj studiji dugoročnog praćenja bolesnika sa PPS, saopštavanje i objašnjenje dijagnoze bilo je praćeno neposrednim smanjenjem učestalosti epizoda. [26] Kod perzistentnih tegoba, značajnog funkcionalnog oštećenja ili pridruženog psihijatrijskog komorbiditeta, bolesnika treba uputiti na psihološku ili psihijatrijsku procenu i dalje lečenje. [26]

Urinarni simptomi

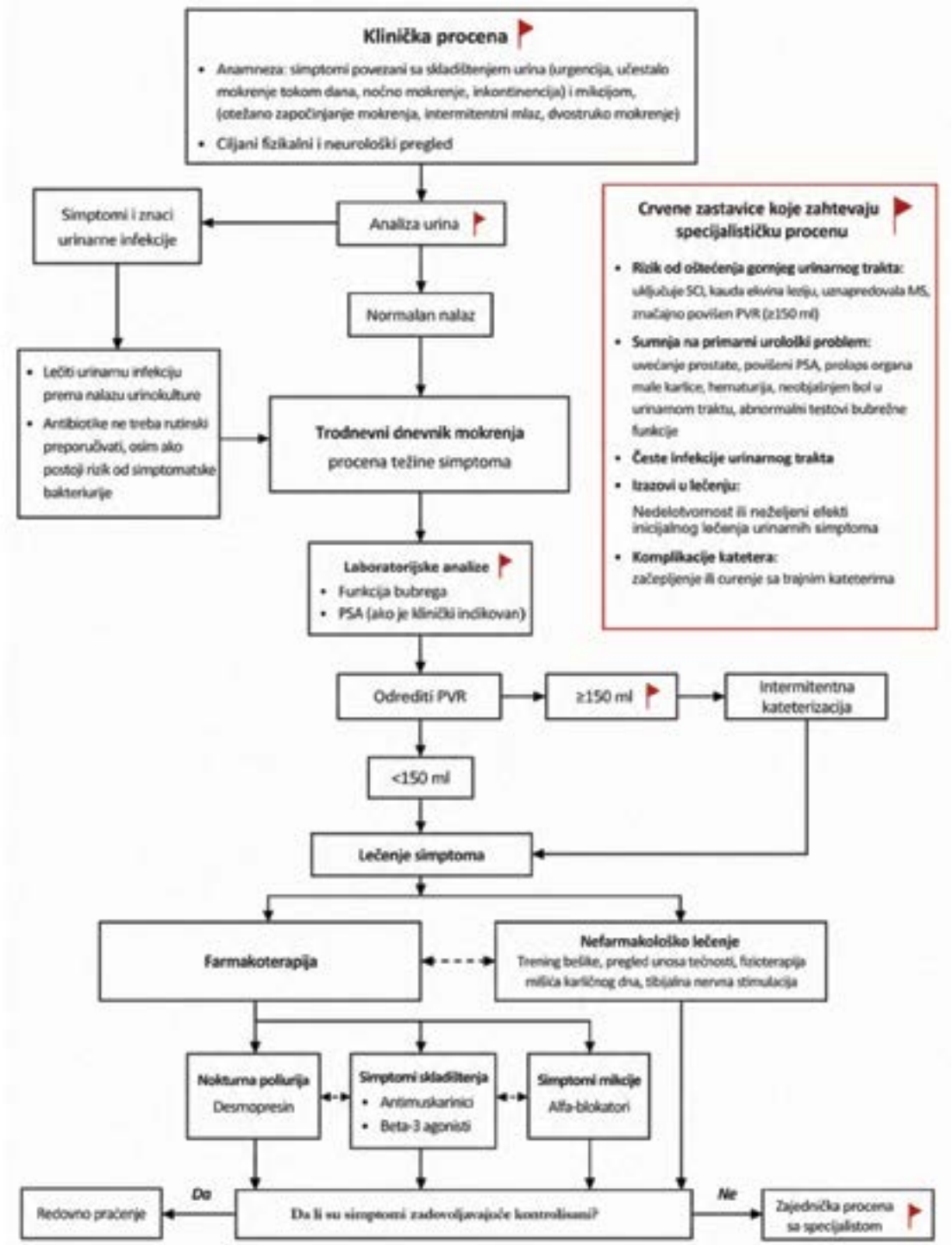
Neurogeni urinarni simptomi predstavljaju jednu od najčešćih i klinički najznačajnijih



manifestacija autonomne disfunkcije u neurološkim oboljenjima. Mogu da se jave u okviru različitih bolesti centralnog i perifernog nervnog sistema, uključujući moždani udar, Parkinsonovu bolest, MSA, multiplu sklerozu, mijelopatije i periferne neuropatije. Neurogeni urinarni simptomi se najčešće dele na simptome skladištenja urina, kao što su urgencija, učestalo mokrenje, nokturija i urgentna inkontinencija, simptome pražnjenja, kao što su slab mlaz, napinjanje i otežano započinjanje mokrenja, i postmikcione simptome, kao što su osećaj nepotpunog pražnjenja i kapanje nakon mokrenja (Tabela 2). [1,27,28] Njihov klinički značaj ne ogleda se samo u uticaju na kvalitet života, već i u mogućnosti razvoja komplikacija, kao što su urinarna retencija, rekurentne urinarne infekcije, oštećenje gornjeg urinarnog trakta i pogoršanje bubrežne funkcije. [1,5,28,29] Zbog toga *NEUROGED* smernice naglašavaju da je potrebno bolesnika pitati o eventualnom prisustvu urinarnih tegoba, bez čekanja da ih on spontano prijavi. [1] Procena treba da obuhvati simptome skladištenja i pražnjenja, ciljano fizikalno i neurološko ispitivanje, pregled urina, trodnevni dnevnik mokrenja, određivanje rezidualnog urina nakon mokrenja (PVR) i procenu bubrežne funkcije (Slika 3). [28]

Lečenje neurogenih urinarnih simptoma počinje optimizacijom unosa tečnosti. Održavanje odgovarajućeg dnevnog unosa tečnosti (približno 1–2 L) i izbegavanje određenih pića (kofeinska i gazirana pića, proizvodi od citrusa i alkohol) može da poboljša simptome skladištenja urina, pri čemu restrikciju tečnosti treba sprovoditi oprezno kod bolesnika sa autonomnom insuficijencijom, zbog mogućeg pogoršanja ortostatske hipotenzije. [1,30,31] Kod bolesnika sa urgentnim mokrenjem koji spontano mokre može da se savetuje trening bešike, koji podrazumeva uspostavljanje plana mokrenja sa postepenim produžavanjem intervala između mikcija, a kod onih sa očuvanom mogućnošću voljne kontrakcije karličnog dna i vežbe mišića dna karlice. [1,27] Vežbe mišića karličnog dna mogu da se ponude odabranim bolesnicima sa neurološkim oboljenjima, uz uslov očuvane saradnje i mogućnosti voljne kontrakcije mišića karličnog dna. [1,27] Stimulacija tibijalnog nerva može da se razmotri kod neuroloških bolesnika sa urinarnim simptomima koji nedovoljno reaguju na druge mere ili ih ne podnose. [1,32,37] Za simptome skladištenja, posebno kada dominiraju urgentno mokrenje, učestalo mokrenje i urgentna inkontinencija u sklopu prekomerno aktivne bešike, mogu da se primene antimuskarinski lekovi i beta-3 agonisti. [1] Efikasnost različitih antimuskarinskih preparata je međusobno slična; u ovu grupu spadaju solifenacin, koji se primenjuje u dozi od 5 mg jednom dnevno, uz mogućnost povećanja do 10 mg jednom dnevno [34], i tolterodin, koji se primenjuje u dozi od 2 mg dva puta dnevno ili, u obliku sa produženim oslobađanjem, 4 mg jednom dnevno. [35] Kod bolesnika sa povećanim rizikom od kognitivnog oštećenja prednost treba dati antimuskarinicima sa manjom verovatnoćom prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i povoljnijim kognitivnim profilom, kao što su trospijum ili darifenacin. [1] Mirabegron je predstavnik beta-3 agonista i primenjuje se u dozi od 25 do 50 mg jednom dnevno. [1,36]; može da bude povoljnija opcija kod bolesnika sa kognitivnim rizikom ili kod onih koji ne podnose antimuskarinike. [1] U slučajevima nedovoljnog efekta može da se razmotri kombinovana terapija antimuskarinskim lekom i beta-3 agonistom. [1] Pre uvođenja antimuskarinske terapije preporučuje se određivanje volumena postmikcionog rezidualnog urina, kao i po-

Slika 3 – Algoritam koji ilustruje procenu i lečenje urinarnih simptoma



MS – multipla skleroza; PSA – prostata specifični antigen; PVR – postmikcioni rezidualni volumen.
Preuzeto iz *NEUROGED* preporuka, koje su zasnovane na različitim nivoima dokaza.
Modifikovano prema: *Panicker et al., 2025 [1].*



novno određivanje u slučaju slabog terapijskog odgovora. [1] Neželjeni efekti antimuskarinika uključuju suvoću usta i očiju, opstipaciju, zamagljen vid i pospanost; simptomi otežanog mokrenja mogu da se pogoršaju, iako je rizik od retencije urina kod neuroloških bolesnika nizak. [1] Kod selektovanih bolesnika sa nokturijom i noćnom poliurijom može da se razmotri dezmopresin. Zbog rizika od hiponatremije, serumski natrijum treba kontrolisati pre uvođenja terapije, potom nakon 4–8 dana i nakon jednog meseca, a zatim periodično, u zavisnosti od kliničkog rizika. [1,38] Kod simptoma otežanog pražnjenja, kod selektovanih bolesnika mogu da se razmotre alfa-1 blokatori, kao što je tamsulosin; međutim, zbog mogućnosti izazivanja ili pogoršanja hipotenzije treba ih izbegavati kod dokumentovane ortostatske hipotenzije. Kada se terapija uvodi, savetuje se uzimanje pred spavanje, naročito kod starijih bolesnika i osoba sa Parkinsonovom bolešću, MSA ili demencijom sa Levijevim telima. [1,39] Kod sumnje na značajnu infravezikalnu opstrukciju ili drugi urološki komorbiditet potrebna je specijalistička urološka procena. [1] Kod urinarne retencije ključnu ulogu ima intermitentna kateterizacija. *NEUROGED* je preporučuje kao terapiju prvog reda kod bolesnika sa postmikcionim rezidualnim volumenom koji je konzistentno >150 ml ili kod nemogućnosti spontane mikcije, uz individualnu procenu koristi, rizika, funkcionalnih sposobnosti i opterećenja

Tabela 2 – Klinički obrasci neurogenih urinarnih simptoma i terapijski pristup

Klinički obrazac	Tipični simptomi	Osnovni terapijski pristup
Simptomi skladištenja urina	urgencija, učestalo mokrenje, nokturija, urgentna inkontinencija	korekcija unosa tečnosti, izbegavanje kofeina, gaziranih pića, citrusa i alkohola; trening bešike; vežbe mišića karličnog dna; tibijalna stimulacija; antimuskarinici i/ili beta-3 agonisti
Simptomi pražnjenja bešike	slab mlaz, napinjanje, otežano započinjanje mokrenja, isprekidan mlaz	procena PVR; kod selektovanih bolesnika alfa-1 blokatori, uz oprez zbog mogućeg pogoršanja OH
Postmikcioni simptomi	osećaj nepotpunog pražnjenja, postmikciono kapanje	procena PVR; razmotriti da li postoji otežano pražnjenje, detrusorsko-sfinkterijalna disinergija ili opstruktivni/urološki komorbiditet
Urinarna retencija / značajno povišen PVR	nemogućnost spontane mikcije, nepotpuno pražnjenje, visok PVR	intermitentna kateterizacija kao terapija prvog reda kod bolesnika sa povišenim PVR ili nemogućnošću spontane mikcije
Nokturija i noćna poliurija	učestalo noćno mokrenje, povećan noćni volumen urina	trodnevni dnevnik mokrenja; korekcija unosa tečnosti; kod selektovanih bolesnika dezmopresin, uz oprez zbog rizika od hiponatremije
Rekurentne infekcije / bakteriurija	simptomatske urinarne infekcije, febrilne infekcije, asimptomatska bakteriurija	lečiti simptomatske infekcije; profilaktička antibiotska terapija kod kateterizovanih bolesnika ne treba da bude rutinska praksa

PVR – postmikcioni rezidualni volumen, OH – ortostatska hipotenzija.

za bolesnika. [1] Važno je takođe naglasiti da se asimptomatska bakteriurija rutinski ne leči antibioticima, a profilaktička antibiotska terapija kod kateterizovanih bolesnika ne treba da bude rutinska praksa. [1]

Seksualna disfunkcija

Neurogena seksualna disfunkcija je često zapostavljena u svakodnevnom kliničkom radu, iako značajno utiče na kvalitet života, partnerske odnose i psihološko funkcionisanje. [1] *NEUROGED* smernice ističu da treba redovno pitati o seksualnim tegobama i istražiti različite faktore koji mogu da dovedu do seksualne disfunkcije. [1] To znači da seksualni problem ne treba svesti samo na erektilnu disfunkciju ili poremećaj lubrikacije, već ga treba sagledati u kontekstu postojanja spastičnosti, umora, inkontinencije, bola, depresije, kognitivnih smetnji i izmenjene telesne slike. [1,40]

Lečenje seksualnih simptoma je multimodalno. Kod žena sa vaginalnom suvoćom ili dispareunijom mogu da se koriste lubrikanti. Kod postmenopauzalnih bolesnica, ako nema kontraindikacija, može da se razmotri lokalna primena estrogena. Upotreba vibracionih pomagala može da se razmotri kod bolesnika sa neurološkim bolestima koji imaju seksualne tegobe (uključujući žene sa smanjenom senzibilnošću ili otežanim dostizanjem orgazma), uz prethodnu procenu koristi i potencijalnih rizika. Kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom fosfodiesteraza-5 inhibitori sepreporučuju kao terapija prvog reda, uz naglašavanje potrebe da se sa pacijentom razgovara o koristima i potencijalnim rizicima. [27] Kod osoba sa Parkinsonovom bolešću, multiplom sklerozom ili povredom kičmene moždine, inhibitor fosfodiesteraze tipa 5, sildenafil, primenjen u dozi od 25 do 100 mg približno jedan sat pre seksualne aktivnosti, doveo je do poboljšanja erektilne disfunkcije u poređenju sa placebom, a njegova efikasnost zavisi od očuvanosti rezidualne nervne funkcije. [1] Opcija drugog reda je intrakavernozna injekcija prostaglandina, naročito kada oralna terapija nije efikasna ili kad postoje kontraindikacije za njenu primenu (nasledne degenerativne bolesti retine, nedavni infarkt miokarda ili moždani udar, sistolni krvni pritisak < 90 mmHg itd.). [1] Kako seksualna disfunkcija zahteva multidimenzionalni pristup, istovremeno je neophodno prepoznati i lečiti sekundarne (spastičnost, umor, inkontinenciju, kognitivni komorbiditeti, neželjeni efekti lekova) i tercijarne faktore (promene u doživljaju sopstvenog tela i identiteta), koji utiču na seksualnu disfunkciju, jer bez toga ni simptomatska terapija često ne daje zadovoljavajući rezultat. [40]

Gastrointestinalni simptomi

Gastrointestinalni simptomi autonomne disfunkcije često se javljaju kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću, MSA, demencijom sa Levijevim telima, multiplom sklerozom, povredom kičmene moždine i perifernim/autonomnim neuropatijama. Mogu da obuhvate sijaloreju, disfagiju, gastroparezu, mučninu, nadimanje i hroničnu opstipaciju (Tabela 3). [41] Njihov značaj nije samo simptomatski, jer mogu da dovedu do aspiracije, nutritivnog deficita, dehidratacije, poremećaja uzimanja lekova i značajnog narušavanja kvaliteta života. Zbog toga lečenje gastrointestinalnih simptoma treba zasnivati na proceni dominantne tegobe, rizika od komplikacija i uticaja na svakodnevno funkcionisanje bolesnika. [42]

Kod sijaloreje, prvi korak je procena gutanja i rizika od aspiracije. Nefarmakološke mere uključuju vežbe gutanja, podsećanje na češće gutanje, pravilan položaj glave i



tela i održavanje dobre oralne higijene. Kod bolesnika kod kojih ove mere nisu dovoljne može da se razmotri farmakološko lečenje, uključujući primenu glikopirolata u dozi od 1 mg tri puta dnevno, skopolamina u obliku transdermalnog flastera, kao i primenu botulinskog toksina u pljuvačne žlezde. [41,43–45]

Kod disfagije je neophodna procena bezbednosti gutanja i rizika od aspiracije. Ona obuhvata primenu odgovarajućih upitnika, ciljani pregled usne duplje, ždrela i kranijalnih nerava, procenu refleksa kašlja i povraćanja, kao i skrining test gutanja supstanci različite konzistencije, uključujući vodu, kašastu i čvrstu hranu. [42,46] Osnovne mere podrazumevaju modifikaciju hrane i tečnosti, prilagođavanje posture tokom jela, uspravno sedenje pri hranjenju, spuštanje brade ka grudima kod odabranih bolesnika, primenu tehnika gutanja i vežbe mišića uključenih u gutanje, kao i korišćenje slamke. [42,46] Kada postoji sumnja na značajan poremećaj gutanja ili rizik od aspiracije, potrebno je dodatno ORL, gastroenterološko ili logopedsko sagledavanje. [46–48] Modifikacije u terapiji osnovne neurološke bolesti često mogu da dovedu do poboljšanja disfagije. Drugi farmakološki terapijski princip podrazumeva zaobilaženje oralnog puta administracije lekova kada je to moguće. Kod refraktarnih i nutritivno rizičnih bolesnika može da bude potrebno razmatranje enteralnog puta ishrane, uključujući nazogastričnu sondu ili perkutanu endoskopsku gastrostomu. [42]

Kod gastropareze, mučnine i nadimanja terapijski pristup obuhvata korekciju faktora koji mogu da pogoršaju pražnjenje želuca, prilagođavanje ishrane i, kada je potrebno, gastroenterološko sagledavanje. Bolesnicima mogu da se savetuju manji i češći obroci, izbegavanje hrane koja usporava pražnjenje želuca i prilagođavanje terapije osnovne neurološke bolesti. Farmakološke mere uključuju upotrebu antagonista D2 receptora (domperidon) i endoskopsku aplikaciju botulinskog toksina u gornji ezofagealni sfinkter (GES) kod pacijenata sa refraktornom gastroparezom u čijoj je osnovi oštećenje GES-a. [41,42,49]

Hronična opstipacija se najpre leči nefarmakološkim merama, uključujući povećanje unosa vlakana, dovoljan unos tečnosti, redovnu fizičku aktivnost i uspostavljanje redovne navike pražnjenja creva. Kod pojedinih bolesnika može da bude od pomoći i prilagođavanje položaja pri defekaciji, na primer korišćenje oslonca za noge. [41,50] Ako ove mere nisu dovoljne, mogu da se primene osmotski laksativi, kao što je polietilen glikol odnosno makrogol, najčešće u dozi od 10 do 20 g jednom dnevno ili 17 g jednom dnevno, u zavisnosti od formulacije [51], zatim suplementi vlakana kao što su psilijum, laktuloza ili magnezijumovi preparati kod odabranih bolesnika. Stimulatorni laksativi, kao što su bisakodil, sena i natrijum-pikosulfat, mogu da budu korisni za kratkotrajnu ili povremenu primenu, ali se obično ne koriste kao prva dugoročna terapija. Kod refraktorne opstipacije mogu da se razmotre gastroenterološko sagledavanje i uvođenje specifičnije terapije, kao što je prukaloprid (selektivni agonist serotoninskih 5-HT4 receptora), u dozi od 2 mg jednom dnevno, uz dalje prilagođavanje prema efikasnosti i podnošljivosti. [51,52]

Gastroenterološko sagledavanje je neophodno kod bolesnika sa simptomima kao što su krv u stolici, anemija, neobjašnjen gubitak telesne mase, novonastala opstipacija posle 50. godine, jak bol, povraćanje, nagla promena ritma pražnjenja creva ili izostanak odgovora na inicijalnu terapiju. [50]

Tabela 3 – Gastrointestinalni simptomi autonomne disfunkcije i osnovni terapijski pristup

Simptom	Osnovna procena	Terapijski pristup
Sijaloreja	procena gutanja i rizika od aspiracije	vežbe gutanja, pravilan položaj glave i tela, oralna higijena; botulinski toksin kod selektovanih bolesnika
Disfagija	procena bezbednosti gutanja i rizika od aspiracije	modifikacija hrane i tečnosti, posturalne mere, tehnike gutanja, logopedsko/ ORL/ gastroenterološko sagledavanje
Gastropareza, mučnina i nadimanje	procena simptoma i faktora koji usporavaju pražnjenje želuca	manji i češći obroci, korekcija terapije, dijagnostika pražnjenja želuca i prokinetici kod selektovanih bolesnika
Hronična opstipacija	procena učestalosti stolice, unosa vlakana i tečnosti, alarmnih simptoma	vlakna, tečnost, fizička aktivnost, makrogol, psilijum, laktuloza; stimulativni laksativi povremeno

Poremećaj termoregulacije

Poremećaji termoregulacije u sklopu autonomne disfunkcije nastaju usled poremećaja sudomotorne i vazomotorne kontrole, a mogu da se ispolje kao intolerancija toplote ili hladnoće, osećaj pregrevanja pri minimalnom naporu, smanjeno ili odsutno znojenje, prekomerno znojenje i nestabilnost telesne temperature. Njihovo prepoznavanje je važno, jer poremećaj znojenja može da poveća rizik od pregrevanja, dehidratacije i toplotnog udara, naročito kod bolesnika sa autonomnom neuropatijom ili neurodegenerativnim bolestima. [53]

Kliničkim pregledom se procenjuju koža, obrazac znojenja, temperatura i boja ekstremiteta, kao i prisustvo trofičkih promena. Laboratorijska obrada usmerena je ka traženju uzroka autonomne neuropatije u sklopu sistemskih i neuroloških bolesti. Sudomotorni testovi, kao što su kvantitativni sudomotorni aksonski refleks test (QSART), termoregulacioni test znojenja i drugi (npr. *Sudoscan*), služe za procenu integriteta simpatičkih sudomotornih vlakana koja inervišu znojne žlezde i regulišu znojenje. Ovim testovima mogu da se procene distribucija i težina poremećaja znojenja. [54]

Lečenje je prvenstveno usmereno na osnovnu bolest i prevenciju komplikacija poremećene termoregulacije. Kod dijabetičke autonomne neuropatije važna je dobra metabolička kontrola, dok se kod autoimunih, infiltrativnih ili drugih potencijalno lečivih uzroka autonomne neuropatije terapija usmerava na osnovni uzrok. [55] Kod smanjenog znojenja ili anhidroze osnovni cilj je sprečavanje pregrevanja: izbegavanje visokih spoljašnjih temperatura i fizičkog napora na toploti, boravak u rashlađenim prostorijama, adekvatna hidratacija, nošenje lagane i prozračne odeće, rashlađivanje ventilatorima, hladnim tuševima, vlažnim peškirima ili rashladnim prslucima, kao i planiranje aktivnosti u jutarnjim ili večernjim časovima. [53]

Kod intolerancije hladnoće cilj je sprečiti preterano rashlađivanje, pa se savetuju slojevito oblačenje, termo odeća, rukavice, zaštita šaka i stopala, zagrevanje prostora i izbegavanje dugotrajnog boravka napolju tokom hladnog vremena. Bolesnike treba edukovati da rano prepoznaju znake dehidratacije, toplotne iscrpljenosti i toplotnog udara. [53] Kod fokalne hiperhidroze



mogu da se razmotre lokalni antiperspiranti sa aluminijum-hloridom, a kod izraženih fokalnih oblika i primena botulinskog toksina. [56]

Zaključak

Autonomna disfunkcija obuhvata različite simptome koji mogu značajno da naruše svakodnevno funkcionisanje bolesnika, ali i da dovedu do teških komplikacija. Njeno uspešno lečenje počinje prepoznavanjem dominantnog kliničkog problema i utvrđivanjem njegovog mehanizma, uz procenu osnovne neurološke bolesti, pridruženih oboljenja i mogućeg uticaja lekova. Nefarmakološke mere i edukacija bolesnika predstavljaju osnovu terapije, dok se farmakološki i drugi postupci biraju prema simptomima, rizicima i odgovoru na lečenje.

Poseban izazov predstavljaju bolesnici kod kojih terapija jednog autonomnog simptoma može da pogorša drugi, kao što je slučaj sa ortostatskom hipotenzijom i hipertenzijom u ležećem položaju ili sa urinarnim tegobama i rizikom od retencije. Zbog toga su redovno praćenje, prilagođavanje terapije i pravovremeno uključivanje drugih specijalista važni delovi lečenja. Sistematično ispitivanje i simptoma koje bolesnici retko spontano prijavljuju omogućava da se terapija usmeri ne samo na ublažavanje tegoba, već i na sprečavanje komplikacija i očuvanje kvaliteta života.

Literatura

1. *BPanicker JN, Fanciulli A, Skoric MK, Kaplan T, Aleksovska K, Adamec I, et al. European Academy of Neurology (EAN)/European Federation of Autonomic Societies (EFAS)/International Neuro-Urology Society (INUS) Guidelines for Practising Neurologists on the Assessment and Treatment of Neurogenic Urinary and Sexual Symptoms (NEUROGED Guidelines). European Journal of Neurology. 2025;32(4). https://doi.org/10.1111/ene.70119.*

2. *Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136(5). https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000499.*

3. *Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal. 2018;39(21):1883–1948. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037.*

4. *Goldberger ZD, Petek BJ, Brignole M, Shen WK, Sheldon RS, Solbiati M, et al. ACC/AHA/HRS Versus ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(19): 2410–2423. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.012.*

5. *Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. The Lancet Neurology. 2015;14(7): 720–732. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00070-8.*

6. *Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. New England Journal of Medicine. 2002;347(12): 878–885. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012407.*

7. *Benditt DG, Fedorowski A, Sutton R, van Dijk JG. Pathophysiology of syncope: current concepts and their development. Physiological Reviews. 2025;105(1): 209–266. https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2024.*

8. *Gopinathannair R, Salgado BC, Olshansky B. Pacing for Vasovagal Syncope. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2018;7(2): 95. https://doi.org/10.15420/aer.2018.22.2.*

9. *Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(11): 2053–2059. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02683-9.*

10. *Krediet CTP, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of Vasovagal Syncope. Circulation. 2002;106(13): 1684–1689. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000030939.12646.8F.*

11. *van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, et al. Effectiveness of Physical Counterpressure Maneuvers in Preventing Vasovagal Syncope. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(8): 1652–1657. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.059.*

12. *Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2021;42(35): 3427–3520. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364.*

13. *Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clinical Autonomic Research. 2011;21(2): 69–72. https://doi.org/10.1007/s10286-011-01195.*

14. *Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water Drinking Acutely Improves Orthostatic Tolerance in Healthy Subjects. Circulation. 2002;106(22): 2806–2811. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038921.64575.D0.*

15. *Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, et al. The Pressor Response to Water Drinking in Humans. Circulation. 2000;101(5): 504–509. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.5.504.*

16. *Desforges JF, Lipsitz LA. Orthostatic Hypotension in the Elderly. New England Journal of Medicine. 1989;321(14): 952–957. https://doi.org/10.1056/NEJM198910053211407.*

17. *Coursin DB. Corticosteroid Supplementation for Adrenal Insufficiency. JAMA. 2002;287(2): 236. https://doi.org/10.1001/jama.287.2.236.*

18. *Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H. Randomized Withdrawal Study of Patients With Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension Responsive to Droxidopa. Hypertension. 2015;65(1): 101–107. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04035.*

19. *Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JEA, et al. l-threo-dihydroxyphenylserine (l-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: A multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. Clinical Autonomic Research. 2001;11(4): 235–242. https://doi.org/10.1007/BF02298955.*

20. *Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in Patients with Neurogenic Orthostatic Hypotension Associated with Parkinson's Disease (NOH306A). Journal of Parkinson's Disease. 2014;4(1): 57–65. https://doi.org/10.3233/JPD-130259.*

21. *Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning GK. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. Journal of Neurology. 2013;260(9): 2212–2219. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6736-7.*

22. *Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology. 2004;62(10): 1804–1809. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125192.69777.6D.*

23. *Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, Sandroni P, Fealey RD, Parisi JE, et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2012;83(4): 453–459. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301068.*

24. *Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson Disease. In: Comprehensive Physiology. Wiley; 2014. 805–826. https://doi.org/10.1002/cphy.c130026.*

25. *Garland EM, Hooper WB, Robertson D. Pure autonomic failure. In: Handb Clin Neurol. 2013. 243–257. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00020-1.*

26. *Raj V, Rowe AA, Fleisch SB, Paranjape SY, Arain AM, Nicolson SE. Psychogenic Pseudosyncope: Diagnosis and Management. Autonomic Neuroscience. 2014;184: 66–72. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.05.003.*

27. *Blok B., Castro Diaz D, Del Popolo G et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. 2022 Jun.*

28. *Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, et al. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. Journal of Urology. 2021;206(5): 1097–1105. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002235.*

29. *Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, Carlson K, Cox A, Hickling D, et al. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction - Full text. Canadian Urological Association Journal. 2019;13(6). https://doi.org/10.5489/cuaj.5912.*

30. *Borau A, Adot JM, Allué M, Arlandis S, Castro D, Esteban M, et al. Diagnóstico y tratamiento del paciente con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor. Revisión sistemática. Actas Urológicas Españolas. 2018;42(1): 5–16. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.01.006.*

31. *Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. Postgraduate Medical Journal. 2009;85(1008): 552–559. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159178.*

32. *Monteiro ÉS, de Carvalho LBC, Fukujima MM, Lora MI, do Prado GF. Electrical Stimulation of the Posterior Tibialis Nerve Improves Symptoms of Poststroke Neurogenic Overactive Bladder in Men: A Randomized Controlled Trial. Urology. 2014;84(3): 509–514. https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.05.031.*

33. *Wiener JS, Frimberger DC, Wood H. Spina Bifida Healthcare Guidelines for Men's Health. Urology. 2018;116: 218–226. https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.01.005.*

34. *Electronic Medicines Compendium. Vesicare 5 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics. Electronic Medicines Compendium.*

35. *Electronic Medicines Compendium. Detrusitol 2 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics.*

36. *European Medicines Agency. Betmiga 25 mg prolonged-release tablets: Summary of Product Characteristics.*

37. *Canbaz Kabay S, Kabay S, Mestan E, Cetiner M, Ayas S, Sevim M, et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. Neurourology and Urodynamics. 2017;36(1): 104–110. https://doi.org/10.1002/nau.22868.*

38. *Committee for Establishment of the Clinical Guidelines for Nocturia of the Neurogenic Bladder Society. Clinical guidelines for nocturia. International Journal of Urology. 2010;17(5): 397–409. https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02527.x.*

39. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts beim Erwachsenen. 2025.*

40. *Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. European Urology. 2010;57(5): 804–814. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.020.*

41. *Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. Journal of Clinical Investigation. 2021;131(4). https://doi.org/10.1172/JCI143771.*

42. *Bhidayasiri R, Phuenpathom W, Tan AH, Leta V, Phumphid S, Chaudhuri KR, et al. Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice – Balancing pharmacological and non-pharmacological approaches. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022;14. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.979826.*

43. *Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. American family physician. 2004;69(11): 2628–2634.*

44. *Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. Neurology and Therapy. 2019;8(2): 273–288. https://doi.org/10.1007/s40120-019-00155-6.*

45. *Arbouw MEL, Movig KLL, Koopmann M, Poels PJE, Guchelaar HJ, Egberts TCG, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease. Neurology. 2010;74(15): 1203–1207. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d8c1b7.*

46. *Yang S, Park JW, Min K, Lee YS, Song YJ, Choi SH, et al. Clinical Practice Guidelines for Oropharyngeal Dysphagia. Annals of Rehabilitation Medicine. 2023;47(Suppl 1): S1–S26. https://doi.org/10.5535/arm.23069.*

47. *Espitalier F, Fanous A, Aviv J, Bassiouny S, Desuter G, Nerurkar N, et al. International consensus (ICON) on assessment of oropharyngeal dysphagia. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2018;135(1): S17–S21. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.009.*

48. *Dziewas R, Baijens L, Schindler A, Verin E, Michou E, Clave P. European Society for Swallowing Disorders FEES Accreditation Program for Neurogenic and Geriatric Oropharyngeal Dysphagia. Dysphagia. 2017;32(6): 725–733. https://doi.*

org/10.1007/s00455-017-9828-9.
49. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. American Journal of Gastroenterology. 2022;117(8): 1197–1220. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001874.
50. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. Gastroenterology. 2020;158(5): 1232-1249.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034.
51. Chang L, Chey WD, Imdad A, Almario C V., Bharucha AE, Diem S, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. Gastroenterology. 2023;164(7): 1086–1106. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214.
52. European Medicines Agency. Resolor: EPAR - Product information. European Medicines Agency.
53. Cheshire WP. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. Autonomic Neuroscience. 2016;196: 91–104. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.01.001.
54. Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clinical Autonomic Research. 2009;19(2): 79–87. https://doi.org/10.1007/s10286-008-0506-8.
55. Low PA BE. Clinical autonomic disorders.. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 423–440.
56. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;81(3): 669–680. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.066.











Edukativna internet platforma Društva mladih neurologa Srbije

Sve škole DMNS na jednom mestu.

U novembru 2023. Započet je projekat Škole DMNS – Web platforma. Ideja projekta je objediniti kompletan video materijal i pdf predavanja Škole mladih neurologa na jednom mestu. U pitanju je samostalna platforma na internetu, koja je optimimizovana za sve uređaje i pregledače (browsers), ima mogućnost instalacije na mobilne uređaje preko Chromium sistema na pregledaču (ne zavisi od Google Play-a ili I Store-a).

Kako je u pitanju materijal za polaznike Škole, pristup platformi je uz autorizaciju, i nije moguće pristupiti materijalu kroz pretrage na pretraživačima. Platforma je podeljena po školama i sadrži kompletna video predavanja održanih škola kao i prateće informacije a u vezi sa edukacijom.

Web platforma Škole DMNS



Platforma je podeljena po školama i sadrži kompletna video predavanja održanih škola kao i prateće informacije a u vezi sa edukacijom.

NAJAVA

XIV Škola mladih neurologa

Datum: *02–03. oktobar 2026.*
Mesto održavanja: *Palić, Srbija*



Drage koleginice i kolege,

Veliko nam je zadovoljstvo da vas pozdravimo i poželimo dobrodošlicu na XIV Školu mladih neurologa, posvećenu dijagnostičkim procedurama i metodama u savremenoj neurologiji.
Neurologija se danas razvija izuzetnom brzinom.

Nove mogućnosti u oblasti neurofiziologije, laboratorijske dijagnostike, neuroimunologije i neurogenetike značajno su unapredile našu sposobnost da preciznije i ranije postavimo dijagnozu. Ipak, bez obzira na tehnološki napredak, osnova dobre neurološke dijagnostike ostaje ista – pažljivo uzeta anamneza, temeljan neurološki pregled, racionalan izbor dijagnostičkih metoda i pravilno tumačenje njihovih rezultata u kontekstu kliničke slike bolesnika.

Upravo sa tom idejom osmislili smo ovogodišnji program Škole. Kroz sedam interaktivnih sesija, predavanja i prikaze stvarnih kliničkih slučajeva želimo da zajedno prolazimo kroz dijagnostičke dileme sa kojima se susrećemo u svakodnevnoj praksi, razgovaramo o mogućnostima i ograničenjima pojedinih metoda, ali i o najčešćim zamkama i greškama u njihovoj interpretaciji.

Posebno nam je važno da Škola bude mesto aktivnog učešća, diskusije i razmene iskustava.

Zato vas pozivamo da postavljate pitanja, iznosite svoja razmišljanja i zajedno sa predavačima i kolegama tražite odgovore na izazovne kliničke situacije.

Od klasičnog neurološkog pregleda do najsavremenijih dijagnostičkih tehnologija i veštačke inteligencije, cilj nam ostaje isti – da dijagnostičke metode koristimo promišljeno i u službi dobre kliničke odluke i našeg pacijenta.

Želimo vam uspešan rad, mnogo korisnih diskusija, novih znanja i prijatno druženje na Paliću.

Dobro došli na XIV Školu mladih neurologa!

Milija Mijajlović
Aleksandra Radojičić
Rukovodioci XIV Škole mladih neurologa



PROGRAM

Prvi dan seminara 2.10.2026.

Satnica	Tema	Predavač
09:40-10:00	Otvaranje škole – obraćanje direktorke Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, predsednika DNS, rukovodioca škole i predsednika Organizacionog odbora škole	Jelena Drulović Aleksandar Ristić Milija Mijajlović Aleksandra Radojičić Nikola Momčilović
10:00-10:30	„Neurosonologija: od aortnog luka do bazalnih ganglija”	Milija Mijajlović
Sesija I 90 min	**Elektromioneurografija Moderatori: Aleksandra Kačar, Zita Jovin, Ana Azanjac Arsić Koordinatori: Milutin Petrović, Aleksa Palibrk**	
10:30-10:45	EMNG – protokoli i diferencijalne dijagnoze	Aleksandra Kačar
10:45-10:55	CIDP (novi elektrofiziološki kriterijumi)	Vanja Virić
10:55-11:05	ALS (spontana aktivnost, interferentni obrazac)	Ivana Ninković
11:05-11:15	Mišićne distrofije (inserciona aktivnost, interferentni obrazac)	Alen Omerović
11:15-11:25	Brahijalna pleksopatija	Ana Mijailović
11:25-11:35	Radikulopatija (diferencijalna dijagnoza sa kompresivnim neuropatijama)	Jovana Gajić
11:35-11:45	Mijastenija gravis (testovi za dokazivanje poremećaja neuromišićne spojnice)	Lidija Drndarski
11:45-12:00	Rezime	Ana Azanjac Arsić Svi učesnici
12:00-12:20	Pauza	
II sesija 100 min	**Neurofiziologija kroz talase i slike: EEG, VEP, OCT Moderatori: Nikola Vojvodić, Saša Filipović Koordinatori: Maja Budimkić, Aleksa Pejović**	
12:20-12:35	Trikovi i zamke u tumačenju EEG-a	Nikola Vojvodić
12:35-12:55	Evocirani potencijali	Saša Filipović
12:55-13:05	Jedan zapis, mnogo odgovora: EEG u epilepsiji	Predrag Aleksić
13:05-13:15	Encefalopatija kroz elektrofiziološki zapis	Ana Nikolić
13:15-13:25	Kada svest izostane, EEG ostaje: EEG u komi	Rea Mikulan
13:25-13:35	Tragom kroz vidni put: VEP u potrazi za funkcionalnim oštećenjem	Vladan Trajković
13:35-13:45	Tragom bolesti u slojevima retine, šta nam OCT otkriva	Jadranka Marković
13:45-14:00	Rezime	Nikola Vojvodić Svi učesnici
14:00-15:00	Ručak	
III Sesija 90 min	**Laboratorijska medicina Moderatori: Sanja Stanković, Nenad Milošević, Evica Dinčić Koordinatori: Viktor Pasovski, Milica Vukojević**	
15:00-15:15	Laboratorijska medicina u neurologiji: od pravilne indikacije do terapijske odluke	Sanja Stanković
15:15-15:25	Kada terapijski nivo leka zavara: valproatom izazvana hiperamonemijska encefalopatija	Dragana Jakovljević
15:25-15:35	Kako tumačiti povišenu CK: od prolaznog porasta do miopatije i rabdomiolize	Strahinja Nikolić
15:35-15:45	Moždani udar kod mlade osobe: koje analize tražiti i kada stati?	Branka Stevanović
15:45-15:55	Gasna analiza koja menja dijagnozu: hiperkapnijska encefalopatija kod bolesnika sa poremećajem svesti	Amar Torbić
15:55-16:05	Diferencijalna dijagnoza miopatija: uloga laktata	David Avrić
16:05-16:15	Od eritrocita do dijagnoze: etiologija poremećaja pokreta iz drugog ugla	Aleksandar Popović
16:15-16:25	Značaj neurofilamenata u praćenju bolesnika sa multiplom sklerozom	Teodora Bjelanović
16:25-16:40	Rezime - Od laboratorijskog nalaza do kliničke odluke: dijagnostičke zamke i ključne poruke	Evica Dinčić Svi učesnici
16:40-16:55	Pauza	



IV Sesija 90 min	**Likvor** **Moderatori: Jelena Drulović, Vesna Suknjaja, Šarlota Mesaroš** **Koordinatori: Nikola Veselinović, Dejan Aleksić**	
16:55-17:10	Likvor govori: kako pravilno interpretirati nalaz likvora?	Jelena Drulović
17:10-17:20	Tragom sedimenta: likvorološka dijagnostika meningealne karcinomatoze	Nemanja Miletić
17:20-17:30	Manometrija cerebrospinalne tečnosti u dijagnostici intrakranijalne hipertenzije	Nataša Janjić
17:30-17:40	Imunofenotipizacija ćelija likvora u dijagnostici limfoma	Jelena Dangić
17:40-17:50	Kada oligoklonalne trake izostanu: kapa slobodni laki lanci u dijagnostici multiple skleroze	Dušan Ristić
17:50-18:00	Iza sterilnog likvora: kada je aseptički meningoencefalitis sumnja na Neuro-Behçet	Ivana Gavrilović
18:00-18:10	Kada oligoklonalne trake nisu tip 2: značaj obrasca tipa 3 u dijagnostici multiple skleroze	Ivona Banković
18:10-18:25	Rezime	Šarlota Mesaroš Svi učesnici

Drugi dan seminara 3.10.2026.

Satnica	Tema	Predavač
V sesija 95 min	**Neuroimunologija** **Moderatori: Ivana Basta, Maja Stojanović** **Koordinatori: Rada Mišković, Marko Andabaka**	
09:00-09:15	Neuroimunologija danas: dijagnostički izazovi iz ugla neurologa	Ivana Basta
09:15-09:30	Neurološke manifestacije SLE i ANCA-asociranih vaskulitisa: šta neurolog treba da zna o imunološkoj dijagnostici?	Maja Stojanović
09:30-09:40	Savremena dijagnostika mijastenije gravis: kada RIA nije dovoljna?	Nenad Jovanović
09:40-09:50	GAD antitela u neurološkoj praksi: dijagnostička dilema ili potvrda dijagnoze?	Dajana Orlović
09:50-10:00	MOGAD: klinički kontekst kao ključ interpretacije senzitivnosti i specifičnosti	Izudin Demirović
10:00-10:10	Sistemski eritemski lupus – koja autoantitela su važna za neurologa?	Jelena Ljubičić
10:10-10:20	Granulomatoza sa poliangitisom: kada neurološki simptomi otkrivaju sistemsku bolest?	Ana Dražić
10:20-10:35	Rezime	Ivana Basta Maja Stojanović Svi učesnici
10:35-10:45	Pauza	
VI sesija 90 min	**Neurogenetika** **Moderatori: Nataša Dragašević Mišković, Aleksandra Tomić Pešić , Milena Janković** **Koordinatori: Čarna Jovanović, Ana Marjanović**	
10:45-11:00	Savremena neurogenetika u kliničkoj praksi – izbor i tumačenje dijagnostičkih metoda	Milena Janković
11:00-11:10	Kada dopa-responzivna distonija nije konačna dijagnoza	Una Lazić
11:10-11:20	Ataksija kao dijagnostički izazov: kako izabrati odgovarajući genetički test	Nina Mazalica
11:20-11:30	Klinički spektar bolesti povezanih sa C9orf72 ekspanzijom	Milorad Simić
11:30-11:40	Genetičko testiranje kod pacijenata sa leukodistrofijom - algoritam vođen kliničko-radiološkim nalazima	Nataša Stojanovski
11:40-11:50	Dijagnostički izazovi u naslednim miopatijama	Milena Baščarević
11:50-12:00	HSP i HSP plus: fenotipska raznolikost i značaj savremene genetičke dijagnostike	Lenka Stojadinović
12:00-12:15	Rezime	Nataša Dragašević Mišković Svi učesnici
12:15-12:30	Pauza	
VII sesija 90 min	**Od inspekcije do AI** **Moderatori: Slobodan Vojinović, Aleksandra Radojičić, Olivera Tamaš** **Koordinatori: Milica Ječmenica Lukić, Gorana Mandić, Tijana Đukić Vlaisavljević, Aleksa Palibrk, Vanja Radišić, Marko Andabaka**	
12:30-12:50	Od anamneze do dijagnoze: moć kliničkog pregleda u savremenoj neurologiji	Jovana Ivanović
12:50-13:30	Kviz Mladen Tomić, Kenan Kučević, Maksim Šarčević, Nevena Marković, Aleksandar Petrović, Danijela Ristić, Jelica Kolarević, Nikola Čulum i Jelena Stojković	



13:30-14:00	Otvorenih očiju: AI u neurologiji 2026.	Aleksandar Ristić
14:00-14:15	Od kliničke dileme do dijagnoze pomoću AI	Emina Ćorović Ličina Jovana Zagorac
14:15-14:30	Zatvaranje skupa i evaluacija škole	Olivera Tamaš, Aleksandra Radojičić, Milija Mijajlović
14:30-16:00	Ručak	



NAJAVA

XXII kongres Društva neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem

Datum: *04–06. decembar 2026.*
Mesto održavanja: *Vrnjačka Banja, Srbija*



Poštovane koleginice i kolege!

U svetlu stalnog razvoja savremenih neuronauka i potrebe za kontinuiranom evaluacijom kliničke prakse, veliko nam je zadovoljstvo da vas pozovemo na XXII kongres Društva neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, koji će se održati u periodu od 4. do 6. decembra 2026. godine u Vrnjačkoj Banji. Kao centralni naučni i stručni događaj u našoj zemlji, ovaj skup nastavlja višedecenijsku tradiciju okupljanja akademske zajednice, istaknutih međunarodnih eksperata i lekara posvećenih unapređenju savremene neurologije.

Program ovogodišnjeg kongresa koncipiran je sa ciljem da poveže najnovija naučna dostignuća sa njihovom neposrednom primenom u svakodnevnom kliničkom radu. Kroz niz plenarnih predavanja, satelitskih simpozijuma i interaktivnih diskusija, fokus će biti usmeren na savremene terapijske strategije i usaglašavanje aktuelnih dijagnostičkih protokola. Skup obezbeđuje prostor za razmenu mišljenja zasnovanu na dokazima i kliničkim standardima, uspešno povezujući teorijska dostignuća sa realnim izazovima u svakodnevnoj lekarskoj praksi.

Glavne tematske celine Kongresa obuhvataju aktuelne aspekte dijagnostike i lečenja demencija i neurodegenerativnih oboljenja, napredak u terapijskom pristupu akutnom ishemijskom moždanom udaru, kliničke izazove u lečenju multiple skleroze i drugih neuroimunoloških poremećaja, savremene epileptološke pristupe i neurofiziološku dijagnostiku, nove terapijske modalitete u neuromišićnim bolestima, kao i savremene pristupe u lečenju primarnih glavobolja i poremećaja pokreta.

Pored visokog naučnog nivoa i stručnih predavanja, ovaj kongres tradicionalno predstavlja i ključnu platformu za jačanje kolegijalnih veza, razmenu neprocenjivih ličnih iskustava iz prakse i podsticanje profesionalnog dijaloga u konstruktivnom okruženju. Važan segment skupa činiće i tradicionalna saradnja sa farmaceutskom industrijom, čije aktivno učešće i stručni simpozijumi pružaju dragocen uvid u najnovije terapijske opcije i farmakološka dostignuća.

Razvoj neurologije u našoj sredini neraskidivo je vezan za zajednički rad, stalno učenje i spremnost za usvajanje novih standarda lečenja, zbog čega je doprinos svakog pojedinca od presudnog značaja za uspeh ovakvog skupa. Posebnu pažnju i ove godine posvećujemo podršci mladim kolegama i specijalizantima, čije prisustvo i ener-



gija donose novu perspektivu i osiguravaju kontinuitet u razvoju naše struke.

Mesto održavanja ovogodišnjeg kongresa je Hotel „Zepter" u Vrnjačkoj Banji, u tehničkoj organizaciji Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac i pod pokroviteljstvom Društva neurologa Srbije. Zvanični jezici Kongresa su srpski i engleski.

Program Kongresa je u postupku akreditacije kod Zdravstvenog saveta Republike Srbije.

Zvanična internet prezentacija skupa nalazi se na adresi:
kongres.drustvoneurologasrbije.org, gde se mogu pronaći i sve detaljnije informacije.

Uvereni smo da će XXII kongres doneti jasne smernice za dalji rad, te vas srdačno pozivamo da uzmete aktivno učešće u programu i doprinesete uspehu ovogodišnjeg skupa.

Radujemo se susretu i zajedničkom radu u Vrnjačkoj Banji.

Mirjana Petrović,Tatjana Bošković Matić,
Klinika za neurologiju UKC Kragujevac
Organizacioni odbor Kongresa

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

Pronađi nas na Facebook-u

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