



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2016.  
17-18. broj

Diferencijalna dijagnoza  
distalnih slabosti

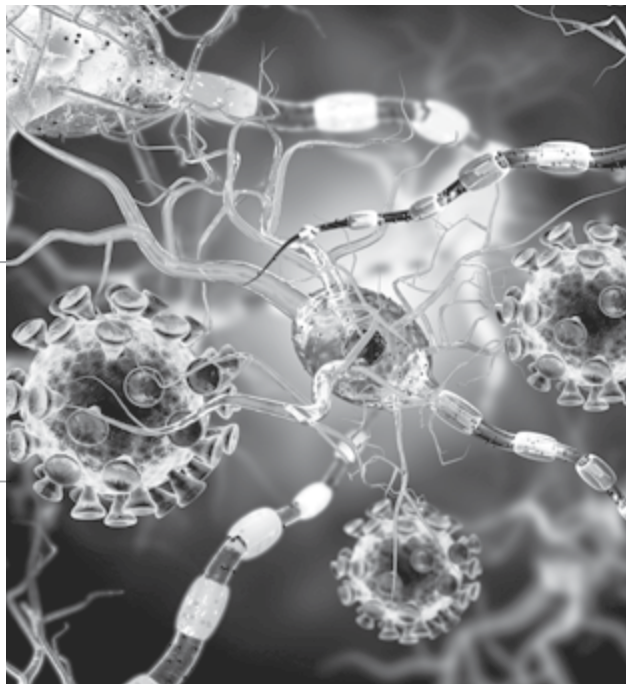
Izveštaj sa stručnog skupa  
*Adriatic Neurology Forum 2016*

Tipovi opservacionih studija i  
njihova primena u kliničkim is-  
traživanjima neuroloških bolesti

Kako se leči TIA?

Kada i šta od dijagnostičkih  
procedura treba sprovesti kod  
pacijenata sa glavoboljom?

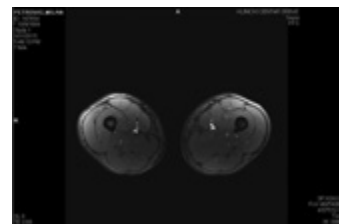
Farmakogenetika multiple  
skleroze – genetski pokazatelji  
efekata terapije IFN beta



# SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 **Revijalni rad**  
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA DISTALNIH SLABOSTI
- 9 **Revijalni rad**  
FARMAKOGENETIKA MULTIPLE SKLEROZE – GENETSKI POKAZATELJI EFEKATA TERAPIJE IFN BETA
- 17 **Granična oblast**  
TIPOVI OPSERVACIONIH STUDIJA I NJIHOVA PRIME-NA U KLINIČKIM ISTRAŽIVANJIMA NEUROLOŠKIH BOLESTI
- 21 **Izveštaj sa usavršavanja**  
IZVEŠTAJ DOBITNIKA ODLUKE O USAVRŠAVANJU DR LAZA K. LAZAREVIĆ – BAYER ZA 2015. GODINU
- 24 **Prikaz slučaja**  
ANTISINTETAZA SINDROM – DIJAGNOSTIČKI IZAZOV U JEDINICI INTENZIVNOG NEUROLOŠKOG LEČENJA
- 27 **Da li ste znali?**  
NASTANAK I RAZVOJ GIJEN-BAREOVOG SINDROMA OD POČETKA 19. DO KRAJA 20. VEKA
- 30 **Revijalni rad**  
MIOTONIČNA DISTROFIJA TIPA 2
- 36 **Doktorska disertacija**  
POVEZANOST NIVOA APOLIPOPROTEINA apoB I apoA-I SA DEBLJINOM KAROTIDNOG INTIMA-MEDIJA KOMPLEKSA
- 42 **Neurologija i umetnost**  
MOZAK I MUZIKA
- 46 **Kako se leči?**  
TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK (TIA)
- 54 **Repetitorijum**  
KADA I ŠTA OD DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA TREBA SPROVESTI KOD PACIJENATA SA GLAVOBOLJOM
- 59 **Istorija medicine**  
SVETI LEKARI, BESREBRENICI I ČUDOTVORNI ISCELITELJI KUZMAN I DAMJAN
- 66 **Izveštaj**  
ADRIATIC NEUROLOGY FORUM 2016
- 68 **Oglas**  
EFIKASNOST ALFA-LIPOINSKE KISELINE U LEČENJU DIJABETESNE POLINEUROPATIJE
- 72 **Izveštaj dobitnika stipendije**  
RAZMENA ODELJENJE NA ODELJENJE – SRBIJA
- 73 **Neurološke komplikacije sistemskih bolesti**  
HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA
- 77 **Pitali smo**  
SVE ŠTO STE HTELI DA ZNATE O EPILEPTIČNOM STATUSU KOD ODRASLIH, A NISTE SMELI DA PITATE
- 87 **Klinički asistent ukazuje**  
KAKO DA PREPOZNA MO, PRAVILNO DIJAGNOSTIKUJEMO I LEČIMO IDIOPATSKU INTRAKRANIJALNU HIPERTENZIJU
- 94 **Najava**  
NEUROMIŠIČNE BOLESTI U KLINIČKOJ PRAKSI



24



59



94

# IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

**SINAPSA**

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

**Glavni i odgovorni urednik**

Olivera Tamaš

**Redakcijski odbor**

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

**Recenzenti**

Vladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav Sokić

**Recenzenti broja**

Jasna Zidverc Trajković	Vidosava Rakočević Stojanović
Tatjana Pekmezović	Miroslava Živković
Svetlana Miletić Drakulić	Aleksandar Ristić
Ljiljana Beslač-Bumbaširević	

**Lektor za srpski i engleski jezik**

Aleksandra Mešter Trajković

**Grafički dizajn**

Aniko Olah Lošonc

**Tehnička podrška**

„Čikoš“ štamparija, Subotica



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

**Adresa Redakcije**

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

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

## REVIJALNI RAD

## Diferencijalna dijagnoza distalnih slabosti

**Autor:** Vedrana Milić Rašić

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet Univerzitetu u Beogradu

**Uvod**

Distalne mišićne slabosti ekstremiteta, posebno simetrične prezentacije, ukazuju na poremećaj neuromišićnog sistema, i to na prvom mestu na oboljenja perifernih nerava. Etiologija perifernih neuropatija je veoma heterogena, a samim tim i dijagnostički postupak i terapijski izbor. Značajno ređe od neuropatija, u osnovi distalnih slabosti se mogu naći motorne neuronopatije, miopatije i izuzetno retko poremećaji neuromišićne spojnice.

Prvo pitanje koje se postavlja jeste da li smo u mogućnosti da na osnovu anamneze i kliničkog nalaza diferenciramo neuropatije od neuronopatija ili miopatija. Zadatak nije ni najmanje lak.

**Distalne slabosti kod neuropatija**

Neuropatije su bolesti perifernih nerava i mogu biti posledica zahvaćenosti motornih i senzitivnih vlakana, samo senzitivnih ili senzitivnih i vegetativnih vlakana. Ove poslednje nemaju mišićne slabosti. Dalje, podele se odnose na distribuciju zahvaćenih nerava, na mesto primarnog patološkog dešavanja na mijelinu ili na aksonu, na pridruženost neuropatije širem patološkom procesu, na podelu na nasledne i stečene neuropatije i na etiologiju patološkog procesa. Veoma je opsežna literatura koja se bavi podelom i klasifikacijom neuropatija. Od broja parametara koji se uključuju u klasifikacioni sistem zavisi i složenost sistema. Mi se nećemo baviti složenim klasifikacionim sistemima svih potencijalnih stečenih i naslednih neuropatija, svesno izostavljajući heterogenu grupu stečenih neuropatija. Mnoge od stečenih neuropatija su

dominantno senzitivne i/ili autonomne neuropatije i kao takve ne bi ni bile predmet diferencijalno-dijagnostičkog razmatranja u slučaju distalnih slabosti. Kod pojedinih stečenih neuropatija imamo veoma jasan provocirajući događaj (metabolički, endokrinološki, toksični, medikamentozni, imunološki, onkološki itd.), koji nameće set dijagnostičkih i terapijskih postupaka koji nisu uvek u nadležnosti neurologa. Akutna inflamatorna demijelinaciona poliradikuloneuropatija (AIDP) ili Gijen-Bareov sindrom (GBS) je značajan entitet u sklopu stečenih neuropatija i značajan uzročnik simetričnih slabosti koje mogu imati distalnu distribuciju, ali najčešće postoji generalizacija slabosti zbog lezije perifernih nerava i radiksa. Iako akutni početak ide protiv naslednih neuropatija, opisuju se pojedini entiteti u okviru hereditarnih neuropatija (HN) koji mogu imati akutni početak, poput HNPP (hereditarna neuropatija sa paralizama na prisak), HNA (hereditarna neuralgična neuropatija) sa najčešćom brahijalnom pleksopatijom, Šarko-Mari-Tut sa mutacijom u MPZ genu [1]. Međutim, hronična inflamatorna demijelinaciona poliradikuloneuropatija (CIDP) može predstavljati ozbiljan problem u diferencijaciji prema naslednim polineuropatijama. Neurofiziološka analiza ujednačene demijelinacije kod hereditarnih neuropatija i neujednačene, rasejane demijelinacije kod AIDP i CIDP je značajna pomoć u diferencijaciji CIDP i CMT1 neuropatija. Međutim, svako pravilo prate i izuzeci, pa tako i među hereditarnim neuropatijama ima entiteta poput neuropatije sa mutacijom u Cx32 genu, kod koje se mogu registrovati temporalne disperzije mišićnog akcionog potencijala i kondukcionim blokovima, karakteristični za rasejanu demijelinaciju [2].

**Distalne slabosti kod nasledne neuropatije**

Hereditarne neuropatije (HN) su heterogena grupa oboljenja sa preko 70 definisanih gena u njihovoj osnovi [3]. Među HN opisuju se: hereditarne motorne i senzitivne neuropatije (HMSN), hereditarne senzitivne i autonomne neuropatije (HSAN), hereditarne senzitivne neuropatije (HSN), hereditarne fokalne rekurentne neuropatije poput HNPP

i HNA [4]. Hereditarna motorna neuropatija (HMN) u čuvenoj monografiji Dajka i saradnika o perifernim neuropatijama nije svrstana u HMSN, već u grupu spinalnih mišićnih atrofija (SMA) ili, terminološki adekvatnije, „naslednih neuronalnih atrofija i degeneracija predominantno donjeg motornog neurona“ [5]. Takva klinička slika je distalnoj HMN dodelila naziv distalna SMA ili spinalna forma Šarko-Mari-Tutovog sindroma [6]. Tokom poslednjih godina postoji trend da se distalna HMN uključi u klasifikacioni sistem naslednih neuropatija, nezavisno od činjenice da se radi o motornoj neuronopatiji [1]. Svaka od pomenutih grupa neuropatija je predstavljena sa više svojih podtipova i sve češće i sa definisanim genotipovima. Najčešće, HMSN neuropatije nose naziv i Šarko-Mari-Tutove (CMT) neuropatije, koje se dele u dve velike grupe: demijelinaciona grupa, koja je brojnija i nosi naziv HMSN I ili CMT1 i aksonalna grupa sa oznakom HMSN II ili CMT2. Neurofiziološka linija razgraničavanja između CMT1 i CMT2 je najčešće motorna brzina za *nervus medianus* od 38m/s [4]. Drugi podtipovi HSMN (III, IV, V, VI, VII) su izuzetno retki. Upravo CMT1 i CMT2 su najzastupljenije nasledne neuropatije i one utiču na podatak da su nasledne neuropatije najčešće nasledno neuromišićno oboljenje sa učestalošću od 1 na 2500 osoba [7]. Šarko-Mari-Tutovu neuropatiju karakterišu distalne hipotrofije i slabosti ekstremiteta, sniženi do ugašeni mišićni refleksi, deformiteti stopala tipa ekvinovarusa sa ekaviranim stopalima i senzitivni deficit, koji je obično blaži od motornog deficita (Slika 1).

Slika 1 – Karakterističan izgled stopala koja su ekavirana, u varus položaju, sa čekićastim palčevima i nemogućnošću stajanja na petama

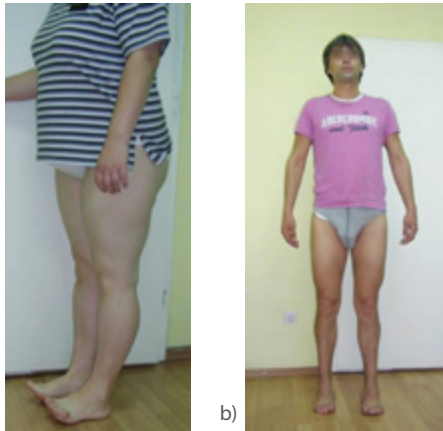


Smatra se da je *pes cavus* rezultat poremećenog balansa između spoljnih i unutrašnjih mišića stopala, sa skraćanjem plantarne fascije i plantarnih ligamenata. Istovremeno se stopalo može uvrtati, zbog relativne neravnoteže između još uvek snažnog *m. tibialis posterior*, koji omogućava inverziju stopala i slabih peronealnih mišića, koji bi trebalo da učine everziju stopala [8]. Palčevi u početku zauzimaju „kandžast“ položaj zbog voljne fleksije čija je funkcija poboljšanje hoda. Međutim, vremenom deformiteti palčeva postaju stalni [8].

Karakteristike slabosti kod CMT su distalnost, simetričnost, veći stepen slabosti na nogama u odnosu na ruke i distribucija slabosti koja podrazumeva da je na nogama najizraženija za dorzifleksore (DF) stopala, a na rukama za male mišiće šaka, posebno interosealne, kao i za ekstenzore prstiju [9]. Analiza vlakana koja inervišu mišiće sa najvećim stepenom slabosti pokazuje da su to najduža vlakna i time se podržava teorija da anatomske duže vlakna imaju veći stepen aksonalne disfunkcije i dezintegracije, koje su i kod CMT1 neuropatija (primarno demijelinacionih) u osnovi dugotrajnog, progresivnog razvoja mišićne slabosti sa atrofijom [10]. Najčešće nasledne neuropatije su autozomno dominantne (AD) CMT1, a u okviru njih najčešći podtip je CMT1A, u čijoj osnovi je 17p11.2 duplikacija [11]. Analizom distribucije slabosti kod CMT1A neuropatije je pokazano da progresija bolesti ne zahvata proksimalne mišićne ekstremiteta. Postoji pravilo da, ukoliko je pacijent u kolicima sa CMT1 neuropatijom, to nije najčešći CMT1A. Drugo pravilo u okviru CMT1A jeste fenotipska heterogenost, koja se može ispoljiti teškim distalnim slabostima kod jednih pacijenata i blagim ili odsutnim slabostima kod drugih nosioca iste mutacije, uključujući i članove iste porodice (Slika 2).

Ono što povezuje sve nosioce CMT1A mutacije jesu niske brzine provodljivosti kroz periferne nerve, što je znak da se pomenuta mutacija uvek ispoljava demijelinacijom, i to od najranijeg detinjstva, a da sekundarna, progresivna aksonalna degeneracija uslovljava razvoj distalnih atrofija i slabosti [12].

Slika 2 – Pacijenti iz različitih porodica sa AD nasleđivanjem identične CMT1A (17p11.2 duplikacija) mutacije. Pacijent a) bez simptoma i bez slabosti, ima ćerku sa distalnim slabostima od ranog detinjstva. Pacijent b) sa distalnim slabostima nogu



Nakon CMT1A neuropatije, druga po učestalosti je CMT1X ili X-vezana CMT1, u čijoj osnovi se nalaze mutacije u mijelinskom Cx32 ili GJB1 genu [13]. Sve češće u klasifikacionim sistemima se CMT1X pomera iz demijelinacionih CMT1 neuropatija u posebnu intermedijarnu grupu hereditarnih neuropatija, jer elektroneurografski (ENG) nalaz kod ovih pacijenata može odgovarati i demijelinacionoj i aksonalnoj polineuropatiji. Na CMT1X možemo posumnjati kada teške distalne mišićne slabosti nalazimo kod osoba muškog pola, a blaže distalne slabosti ili odsustvo slabosti nalazimo kod ženskih osoba i kada na ENG nalazu postoji demijelinaciona neuropatija kod muških i aksonalna kod ženskih osoba (Slika 3) [2].

Slika 3 – Pacijentkinja sa mutacijom u Cx32 genu, bez simptoma i bez slabosti, sa blagim hipotrofijama i deformitetima stopala. Otacima tešku formu CMT neuropatije.

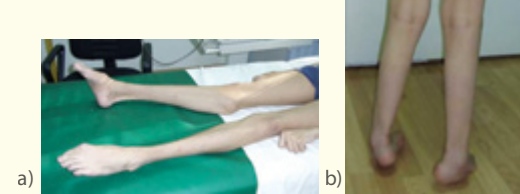


Pokazano je da je mutacija c.94A>G u Cx32 genu najčešći uzročnik CMT1X neuropatije u srpskoj populaciji, sa karakteristikama *founder*

mutacije, što je važan podatak pri planiranju molekularno-genetičke dijagnostike [14].

Autozomno recesivne (AR) neuropatije se javljaju najređe u okviru CMT1, sem u zemljama sa visokom stopom konsangviniteta. Distalne mišićne slabosti kod AR-CMT1 neuropatija su obično veoma izražene, što ukazuje na brži razvoj sekundarne aksonalne degeneracije (Slika 4).

Slika 4 – Teški motorni deficiti kod recesivnih CMT1 neuropatija. Pacijent a) sa CCFDN neuropatijom; Pacijent b) sa HMSN *Lom* neuropatijom



Na Balkanu, AR-CMT1 se najčešće dijagnostikuju kod Roma zbog postojanja *founder* mutacija, a klinička slika se ispoljava u formi tri podtipa: HMSN *Lom* sa mutacijom R148X u NDRG1 genu, CCFDN (*congenital cataracts, facial dysmorphism, neuropathy*) sa IVS6+389C>T mutacijom u CTDG genu i HMSN *Russe* neuropatija sa mutacijom još nejasnog mehanizma delovanja u genu za heksokinazu 1 [15]. Neobična pojava prolaznih, generalizovanih mišićnih slabosti, je opisana kod CCFDN neuropatije, i to kao posledica nekrotizirajućeg miozitisa [16]. Ne ulazeći u mehanizam razvoja miozitisa u sklopu CCFDN, važno je istaći da se prerastanje distalnih slabosti u generalizovane slabosti može očekivati kod CCFDN neuropatije, i na osnovu poznavanja ove udruženosti mogu se planirati adekvatne terapijske mere.

Aksonalna CMT2 je takođe heterogena grupa neuropatija, koja je ređa od CMT1 i koja je genetički manje definisana, uz podatak da se u eri novih NGS tehnologija poslednjih godina povećava broj gena odgovornih za CMT2. Klinički CMT2 odgovara tipičnom sindromu peronealne mišićne atrofije, uz postojanje izuzetaka poput CMT2D podtipa, koji ispolja-

va predominaciju distalnih slabosti na rukama [2]. Kod CMT2 neuropatija, neurofiziološki se nalaze uredne ili blago snižene motorne i senzitivne brzine provođenja praćene sniženim amplitudama motornih i senzitivnih evociranih potencijala, a elektromiografski (EMG) i patohistološki nalazi pokazuju znake hronične aksonalne degeneracije [17]. Najčešći tip nasleđivanja je AD, a zatim slede ostali tipovi nasleđivanja, bez značajnog udela X-vezanih formi, kao što je slučaj kod CMT1. U okviru AD-CMT2, najčešći podtip je CMT2A, u čijoj osnovi su mutacije u MFN2 genu [18]. Mišićne slabosti su inicijalno distalne, obično teškog stepena, sa tendencijom širenja prema proksimalnim mišićima nogu, onemogućavajući samostalan hod kod skoro trećine pacijenata (Slika 5) [19].

Slika 5 – CMT2A porodica sa tri obolele osobe (otac i dve ćerke), sa teškim dominantno distalnim slabostima i sa dokazanom mutacijom u MFN2 genu



U Srbiji je trenutno veći broj genetski potvrđenih AR-CMT2, što je verovatno rezultat uticaja više faktora, ali i otkrivene *founder* mutacije c.110G>C u HINT1 genu [20]. Ovu aksonalnu neuropatiju karakterišu izražene distalne slabosti sa neuromiotonijom. Neuromiotonija se klinički ne razlikuje od miotonije, što može predstavljati diferencijalno-dijagnostički problem ukoliko se ne uradi elektroneuromiografija (ENMG). Neuromiotonija može biti distalne i proksimalne distribucije i može uticati na funkcionalnost pacijenta. Ukoliko se neuromiotoni-

ja ne prepozna, što se dešava, pacijentu može biti uskraćena simptomatska terapija neuromiotonije (Slika 6).

Slika 6 – Pacijent sa mutacijom u HINT1 genu, sa neuromiotonijom šaka nakon njihovog stiska, ali ne i nakon perkusije tenara



**Distalna slabost kod distalne hereditarne motorne neuropatije**

Distalna slabost kod distalne hereditarne motorne neuropatije ili neuronopatije (dHMN) je veoma slična distribuciji slabosti kod HMSN. Distalna HMN je isključivo motorna neuropatija i samo na osnovu neurološkog pregleda nije moguće sa sigurnošću je izdvojiti od HMSN I (CMT 1) ili HMSN II (CMT 2), pošto poslednje dve, a posebno HMSN II, mogu biti bez klinički jasnog ispada senzibiliteta. Ono što dHMN odvaja od CMT neuropatije jeste elektroneurografski nalaz, koji ukazuje na uredne senzitivne studije kod HMN i patološke kod CMT. Distalna HMN je takođe heterogena grupa, iz koje bismo izdvojili podtip dHMNV sa predominacijom distalnih slabosti na rukama, što je veoma neobično za hereditarne neuropatije [21]. Jedna od najtežih formi dHMN je SMARD1 (spinalna mišićna atrofija sa respiratornim distresom) sa mutacijom u IGHMBP2 genu, koja počinje u prvim nedeljama života i završava se rano, letalnim ishodom. Ono što je pokazano u novijoj literaturi jeste da različite mutacije u IGHMBP2 genu mogu razviti manje težak fenotip, koji se dijagnostikuje i u odrasloj dobi i koji neurofiziološki ispunjava uslove za aksonalni CMT, a ne za distalnu SMA odnosno dHMN (Slika 7) [22].

Slika 7 – Mutacija u IGHMBP2 genu je smatrana uzrokom fatalne HMN, koja se završavala letalno u 1. godini života. Pacijent sa mutacijom u IGHMBP2 genu, sa generalizovanim slabostima, izraženijim distalno, i sa odsustvom respiratorne insuficijencije



Sem pokazanog preklapanja između dHMN i CMT2, opisani su i pacijenti sa pridruženim piramidnim znacima, čime su dHMN ušle u preklapajuće polje sa juvenilnom amiotrofičnom lateralnom sklerozom i sa hereditarnom spastičnom paraparezom [23].

### Distalne slabosti kod miopatija

Pojava distalnih mišićnih slabosti kod miopatija nije retkost, ali je obično prekrivena težim proksimalnim, aksijalnim, facijalnim slabostima, kao i drugim znacima po kojima se pojedine miopatije prepoznaju: Dišenova mišićna distrofija, miotonična distrofija, facio-skapulo-humeralna distrofija, Pompeova bolest i dr. Pojava dominantno distalnih slabosti je retkost kod miopatija. Poznati su eponimi koji određuju pojedine podtipove distalnih miopatija, poput Nonaka, Ud, Mijoši, Laing. Nedavno su prikazani klinički i molekularno-genetički rezultati recesivne titinopatije u srpskoj populaciji, sa *founder* c.107635N>T mutacijom u TTN genu [24]. Ova titinopatija se izdvojila kao najčešća distalna miopatija u srpskoj populaciji. Distalne miopatije mogu biti veliki diferencijalno-dijagnostički problem prema neuropatijama, upravo zbog sličnosti u distribuciji slabosti (najveća slabost prednje tibijalne lože potkolenica), kao i zbog urednih do lako povišenih vrednosti keratin kinaze [25]. Dodatne dijagnostičke metode tipa ENMG, magnetna rezonanca mišića, biopsija mišića mogu biti od velikog značaja u definisanju uzroka distalnih slabosti.

### Zaključak

Distalne slabosti ekstremiteta najčešće ukazuju na bolesti neuromišićnog sistema, posebno na neuropatije, čija je etiologija veoma heterogena. U domenu naslednih neuropatija istaknuta je distribucija slabosti, koja je najčešće u korelaciji sa anatomskom dužinom nervnih vlakana. Diferencijalna dijagnoza između neuropatija, motornih neuronopatija (distalnih SMA) i miopatija je nekada izuzetno teška na osnovu kliničkog nalaza i tek pravilno planiran set ispitivanja omogućava tačnu dijagnozu koja sa sobom nosi bolju procenu prognoze, planiranja terapije, kao i adekvatno genetsko savetovanje kada se radi o naslednim neuromišićnim bolestima.

### Reference

- Klein C, Duan X, Shy M. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*, 2013; 48: 604–622.
- Pareyson D, Scaioli V, Laura M. Clinical and Electrophysiological Aspects of Charcot-Marie Tooth Disease. *NeuroMolecular Medicine*, 2006; 8: 3–22.
- Baets J, DeJonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot-Marie Tooth disease. *Curr Opin Neurol*, 2014; 27: 532–540.
- Dyck PJ, Chance P, Lebo R et al. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993:1094–1136.
- Harding AE. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993:1051–1064.
- Milic Rasic. Genetička osnova naslednih neuropatija. U: Todorović S, Romac S. (ed). *Molekularna genetika u dečijoj neurologiji*. Odabrana poglavlja. Medicinski fakultet, Centar za kontinuiranu edukaciju, Beograd, 2003: 86–96.
- Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62: 310–318.
- Garcia CA. A clinical review of Charcot-Marie Tooth. *Annals New York Academy of Sciences*, 1999; 883: 69–76.
- Thomas PK, Ochoa J. Clinical features and differential diagnosis. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). *Peripheral Neuropathy*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1993: 749–774.
- Watson DF, Nachtman FN, Kuncel RW, Griffin JW. Altered neurofilament phosphorylation and beta tubulin isotypes in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology*, 1994; 44: 2383–2387.
- Baets J, De Jonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol*, 2014 (Oct); 27: 532–540.
- Krajewsky K, Lewis R, Fuerst D, Turansky C, Hinderer S, Garbern J, Kamholz J, Shy M. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 2000; 123: 1516–1527.
- Kleopa K, Scherer S. Molecular genetics of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular medicine*, 2006; 8: 107–122.
- Keckarevic Markovic M, Milic Rasic V, Mladenovic J, Dackovic J, Kecmanovic M, Keckarevic D, Savic Pavicevic D, Romac S. Mutational analysis of GJB1, MPZ, PMP22, EGR2 and LITAF/SIMPLE in Serbian CMT patients. *J Periph Nerv Syst*. 2010; 14: 125–136.
- Tournev I. The Meryon Lecture at the 18th Annual Meeting of the Meryon Society Wolfson College, Oxford, UK, 12th September 2014 *Neuromuscular disorders in Roma (Gypsies) – collaborative studies, epidemiology, community-based carrier testing program and social activities*. *Neuromuscular Disorders*, 2016; 26: 94–103.
- Walter MC, Berner G, Zimmermann U, Mullner Eidenbock A, Moser E, Kalaydjieva L, Lochmuller H, Muller Felber. Long term follow up in patients with CCFDN syndrome. *Neurology*, 2014; 83: 1337–1344.
- 2nd Workshop of the European CMT Consortium; 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMN-Spinal CMT). *Neuromusc Disord*. 1998; 8: 426–431.
- Zuchner S, Mersijanovic I, Muglia M, Bissar Tandmouri N, Rochelle J, Dadali E, Zappia M, Nelis E, Patitucci A, Senderek J, Parman Y, Evgrafov O, DeJonghe P, Takahashi Y, Tsuji S, Pericak Vance M, Quattrone A, Battololu E, Polyakov A, Timmerman V, Schroder M, Vance J. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusins 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*. 2004; 36: 449–51.
- Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S, Schroder M, Weis J, Ceuterick C, Jordanova A, Nelis E, De Vriendt E, Van Hul JM, Seeman P, Mazanec R, Gulam Mustafa S, Szigeti K, Mancias P, Butler I, Kochanski A, De Bleecker J, Van den Bergh P, Verellen C, Van Coster R, Milic Rasic V, Nevo Y, Roelens F, Vieregge P, Vinci P, Moreno MT, Christen HJ, Shy ME, Lupski JR, Vance JM, De Jonghe P, Timmerman V. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006; 129(8): 2093–2102.
- Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, De Vriendt E, Nikodinovic J, Parman Y, Battololu E, Matur Z, Guergueltcheva V, Tournev I, Auer-Grumabach M, De Rijk P, Petersen BS, Müller T, Franssen E, Van Damme P, Löscher WN, Barišić N, Mitrovic Z, Previtali SC, Topaloglu H, Bernert G, Beleza-Meireles A, Todorovic S, Savic-Pavicevic D, Ishpekova B, Lechner S, Peeters K, Ooms T, Hahn AF, Zuchner S, Timmerman V, Van Dijk P, Milic Rasic V, Janecke AR, De Jonghe P, Jordanova A. Loss of function mutations in HINT1 are a major cause of peripheral neuropathy with neuromyotonia. *Nature Genetics* 2012; 44: 1080–3.
- Rakočević-Stojanović V, Milić-Rasić V, Perić S, Baets J, Timmerman V, Dierick J, Pavlović S, De Jonghe P. N88S mutation in the BSN2 gene in a Serbian family with distal hereditary motor neuropathy type V or Silver syndrome. *Journal of Neurological Sciences*, 2010; 296: 107–109.
- Cottenie E, Kochanski A, Jordanova A, Bansagi B, Zimon M, Horga A, Jaunmuktane Z, Saveri P, Milic Rasic V, Baets J, Bartsakoulia M, Plonski R, Teterycz P, Nikolic M, Quinlivan R, Laura M, Sweeney M, Taroni F, Lunn M, Maroni I, Gonzales M, Hanna M, Bettencourt C, Chabrol E, Franke A, Von Au K, Schilhabel M, Kabzinska D, Hausmanova-Petusewicz J, Brandner S, Choo Lim S, Song H, Choi B, Horvath R, Chung K, Zuchner S, Pareyson D, Harms M, Reilly M, Houlden H. Truncating and missense mutations in the IGHMBP2 gene cause Charcot-Marie Tooth disease type 2. *American Journal of Human Genetics*, 2014; 95: 1–12.
- Rossor AM, Kalmay B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012; 83: 6–14.
- Nikodinovic Glumac J, Topf A, Lochmuller H, Savic Pavicevic D, Bertoli M, Lek M, MacArthur DG, Xu L, Peric S, Milic Rasic V, Brkusanin M, Milenkovic S, Cassop-Thompson MJ, Banko B, Maksimovic R, Rakočević Stojanovic V, Straub VJ. A novel recessive TTN founder mutation is causing a distal myopathy phenotype in a Serbian patient cohort. *Abstract of Conference on Structure and Dynamics of the Sarcomere*, Belgrade, Serbia, 4–6 May 2016. Book abstract. 2016; 59–60.
- Peric S, Rakočević Stojanovic V, Nikodinovic Glumac J, Topf A, Lochmuller H, Savic Pavicevic D, Bertoli M, Lek M, MacArthur DG, Xu L, Milic Rasic V, Brkusanin M, Milenkovic S, Cassop-Thompson MJ, Straub VJ. Phenotypic characteristics of titinopathy caused by a founder autosomal recessive mutation in Serbian population. *Abstract of Conference on Structure and Dynamics of the Sarcomere*, Belgrade, Serbia, 4–6 May 2016. Book abstract. 2016; 62–63.

### REVIJALNI RAD

*Farmakogenetika multiple skleroze – genetski pokazatelj efekata terapije IFN beta<sup>1</sup>*

**Autor:** Evica Dinčić

*Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd*

Raznolikost kliničke prezentacije multiple skleroze (MS) i nepredvidiv terapijski odgovor uslovljava složena i heterogena etiopatogeneza koja pokazuje individualno različite obrasce među obolelima. U osnovi navedenih različitosti velikim delom se nalazi zapis u genima sa kojima smo rođeni, što determiniše sve efektorske molekule. Iako su genetske varijacije između osoba sasvim male, u okviru manje od 1% DNK sekvence, ta mala interindividualna različitost kodira ogromnu količinu informacija odgovornu za heterogenu i kompleksnu prirodu bolesti. Pored toga, sadejstvo faktora spoljašnje sredine i genetske predispozicije, prisutni epigenetski fenomeni koji odlikavaju uticaj faktora sredine na ekspresiju gena, međusobne interakcije gena relevantnih za MS koji se pak prezentuju u brojnim mogućim kombinacijama uobičajenih odnosno retkih alela, jasno doprinose izrazitoj interindividualnoj različitosti genetske osnove MS. Navedene funkcionalne varijacije unutar genoma obolelog utičaće na predispoziciju, fenotip bolesti i kvalitet terapijskog odgovora. Osobenost koju nosi svaki oboleli pojedinac daje posebno mesto činjenici da ne treba lečiti bolest već pacijenta, po principima personalizovane terapije. Navedenu činjenicu potvrđuje dugogodišnje iskustvo primene lekova prve terapijske linije iz grupe interferona beta (IFN-β), koje je pokazalo značajne razlike u kvalitetu terapijskog odgovora na nivou pojedinačnog pacijenta, a na osnovu kliničkih i radioloških

1 Priredeno na osnovu poglavlja *Farmakogenetika multiple skleroze* iz monografije *Geni i multipla skleroza* autora Evice Dinčić i Maje Živković (Calibris, Beograd, 2012.)

kriterijuma efikasnost terapije nije prelazila stopu od 40% lečenih [1]. Po aktuelnim saznanjima, činjenica je da terapiju treba započeti u najranijim fazama bolesti, kako bi se predupredila akumulacija deficita, što se može očekivati isključivo od terapije koja će biti efikasna kod datog pacijenta. U kontekstu rečenog i u svetlu sve veće ponude različitih vidova terapije imunomodulatornog i imunosupresivnog dejstva, nameće se zaključak da nam je neophodan prediktivni biomarker za odabir efikasnog leka.

### Biomarkeri

Bioški marker je takvih karakteristika da može biti objektivno meren i procenjivan kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju. Definisane biomarkere kod kompleksnih bolesti otežavaju ne samo heterogena etiopatogeneza i neprecizno definisani kriterijumi za procenu kvaliteta terapijskog odgovora, već i pleotropna aktivnost imunomodulatorne terapije. Današnji moderni scenario lečenja MS zahteva biomarkere koji bi na nivou pojedinačnog pacijenta bili prediktori stepena efikasnosti i mogućih neželenih efekata terapije, kao i komplijanse pacijenata. Ne diskutujući preciznost i pouzdanost do sada korišćenih kriterijuma u proceni efikasnosti primenjene terapije MS, neophodno je podvući da se neizostavno radi o retrospektivnoj proceni. Naime, neophodno je da prođe izvestan terapijski period da bi kliničkim (stopa relapsa, povećanje deficita) i radiološkim kriterijumima (pojava novih Gd+lezija, novih ili uvećanje starih T2 lezija) retrospektivno ustanovili efekte terapije. Jasna je potreba da se definiše prediktivni marker procene efekata i rizika raspoložive terapije.

Željeni koncept u prvi plan ispitivanja stavlja farmakogenetiku [2], s obzirom da bi genetski biomarker mogao da bude prediktor terapijskog odgovora pre započinjanja iste. Međutim, kod kompleksnih bolesti pojedinačni biomarker najverovatnije odražava samo jedan od više tekućih procesa u patogenetskom nizu. Iz tih razloga možda bi formiranje algoritama ili skorova kombinovanih informacija kliničkih,

parakliničkih i bioloških markera ili više bioloških markera, kakav bi bio poligenetski zapis ili haplotip, dalo pouzdaniju informaciju.

**Farmakogenetika**

Termin *pharmacogenetics* prvi put je upotrebio 1959. godine Fridrih Fogel [2]. Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*) farmakogenetiku definiše kao ispitivanje varijacija u sekvenci dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) koje se odnose na terapijski odgovor.

Farmakogenetika može biti definisana kao ispitivanje varijacija u DNK sekvenci i njenih produkata koji uključuju ribonukleinsku kiselinu (RNK) i protein i predstavljaju genetsku osnovu kliničkog odgovora na dati lek. Genetski profil bitan za MS podrazumeva gene koji su povezani sa rizikom za nastanak bolesti, gene koji utiču na tok bolesti i gene koji su povezani sa odgovorom pojedinca na dati lek, a da se direktno ne odnose na samu bolest. Konceptualno, važno je napraviti razliku između tri navedene grupe gena i uočiti da li gen ostvaruje pojedinačni efekat ili se efekti gena preklapaju, i tada imamo gen koji povećava rizik za nastanak bolesti ili utiče na njen klinički tok, a uz to može (ili ne) da moduliše ili određuje kvalitet terapijskog odgovora. Svakako geni koji utiču na efikasnost i neželjene efekte terapije svoj efekat ostvaruju determinišući način na koji telo metabolizuje lek i kako lek ostvaruje svoj efekat. U krajnjoj instanci, gen može da moduliše ciljno mesto za dejstvo leka, što direktno utiče na biološke efekte terapije [3].

Različite strukturne varijacije u genomu, od kojih su najčešći polimorfizmi jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphism – SNP*) i postojanje činioca koji utiču na ekspresiju gena, zajedno određuju aktivnost kodiranih i sintetisanih proteina ili drugih metabolita koji regulišu farmakokinetiku i farmakodinamiku leka [4]. U zavisnosti koji nivo genetskog materijala se ispituje, farmakogenetskom analizom dobijamo različite tipove farmakogenetskih biomarkera:

- analizom DNK definišu se: polimorfizmi pojedinačnih nukleotida – SNPs, delecije/insercije, variranje broja ponovaka (*single-tandem repeats – STRs*), haplotipovi;
- analizom RNK stiče se uvid u ekspresiju analiziranih gena;
- analiza mikro RNK (miRNK) ukazuje na regulisanje ekspresije gena.

Genetska informacija sa nivoa DNK (SNPs, delecije/insercije, variranje broja ponovaka – STRs) predstavlja genetski biomarker koji je na nivou pojedinca statičan i ne menja se kroz vreme. Informacije koje dobijamo na nivou RNA i miRNA dinamičnog su karaktera, mogu se menjati tokom vremena kod pojedinačnog pacijenta i reflektuju farmakokinetičke, farmakodinamske i biološke efekte terapije.

**Farmakogenetika IFN beta**

U pokušaju da se u genskom zapisu nađe prediktor efikasnosti i/ili mogućih neželjenih efekata lekova iz grupe IFNβ, učinjene su brojne studije genske ekspresije i asocijacione studije polimorfizama gena, kao i studije asocijacione celokupnog genoma (*genome-wide association studies – GWAS*) kod obolelih od MS na datoj terapiji i dobijeni rezultati analizirani u odnosu na stepen terapijskog odgovora.

Mehanizam kojim IFN beta ostvaruje svoje efekte na prirodni tok MS nedovoljno je poznat, ali se pretpostavlja da je posredovan imunomodulatornim, antiinflamatornim i antivirusnim procesima. IFN beta je pleotropni citokin, pripada tipu I IFN (IFN-α, IFN-β, IFN-κ, IFN-ω) koji se vežu za isti heterodimerni receptor (IFNAR-1/IFNAR-2) na površini ćelije, aktivirajući iste signalne puteve, međutim, svi članovi tipa I IFN u krajnjoj instanci dovode do ekspresije različitih gena. Nakon kontakta sa receptorima na površini ćelije dolazi do aktiviranja signalnih puteva, prevođenja procesa aktivacije u jedro ćelije, gde se pokreće transkripcija široke palete gena nakon prethodne stimulacije regulatornih mesta gena koje regulišu IFN (*IFN-stimulated response elements – ISREs*). Više stotina produkata gena čija je ekspresija uslovljena IFN tipa I (interferonom stimulisani geni – ISG) ostvaruju

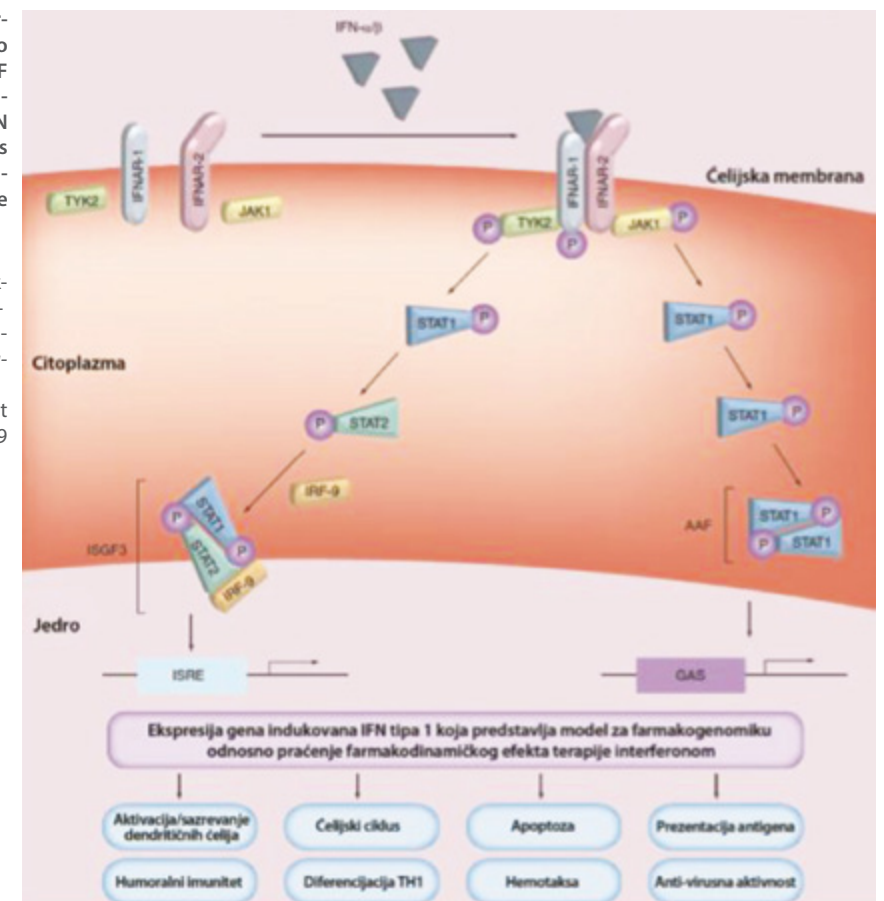
antiinflamatorne, imunomodulatorne i anti-virusne efekte [5].

Pored značaja dobrog definisanja kriterijuma za dobar/loš terapijski odgovor, što se odnosi i na procenu efekata svih drugih terapijskih opcija, za lekove iz grupe IFN beta postojanje neutrališućih antitela (NAb) može da predstavlja značajan ometajući faktor u proceni terapijskog odgovora i relevantnosti farmakogenetskih markera. Potrebno je da se učini stratifikacija posmatrane grupe pacijenata na osnovu prisustva/odsustva NAb, odnosno sposobnosti IFN beta da indukuje mRNA MxA (*mixo virus resistance protein*) nezavisno od statusa NAb, s obzirom da je MxA marker biološke aktivnosti IFN beta, a NAb su najpotentniji faktor inhibicije mRNA MxA.

Kod hroničnog izlaganja IFN snižava se afinitet za vezivanje receptora [6]. Koncentracija IFN alfa i beta koje proizvode imune ćelije kod obolelih od MS je niža nego kod zdravih. Pokazano je kod obolelih od MS koji nisu dobijali terapiju da gene po prirodi reguliše IFN u stanju disregulacije, što za posledicu ima nefiziološke koncentracije genskih produkata kao što je sniženje 2',5'-oligoadenilat sintetaze (OAS) i MxA [7]. Upravo su i farmakodinamski markeri biološke aktivnosti INF 2',5'-OAS, MxA, kao i neopterin i β2-mikroglobulin. Pojačanje genske ekspresije odgovornih gena i skok koncentracije navedenih proteina u plazmi dešava se po davanju prve doze IFN beta u trajanju do 144h, što je pokazatelj farmakodinamike IFN beta i biološkog efekta leka [9]. Biološki se činilo najcelishodnije da će se farmakogenetski marker IFN beta terapije naći među genima koji determinišu receptore za IFN, učesnike signalnih puteva ili unutar brojnih ISG.

Slika 1 – Različiti nivoi farmakodinamskih promena do kojih dovodi terapija INF beta. Šema prikazuje pregled efekata vezivanja IFN beta za receptore, prenos signala, programiranu aktivaciju gena i posledične biološke efekte.

AAF:IFN – alfa aktivirani faktor; GAS:IFN – gama aktivirane sekvence; ISRE:IFN – element osetljiv na IFN (*stimulated response element*).  
Preuzeto iz: Vosslamber S. et al, *Pharmacogenomics* 2009 [8].



## Farmakogenetika IFN beta – studije genske ekspresije

Studije genske ekspresije sprovedene su da bi pokazale uticaj IFN beta na ekspresiju određenih gena i uglavnom su urađene na polimorfonuklearima periferne krvi obolelih RRMS u *in vitro* uslovima. Zatim su dizajnirana istraživanja u kojima se prati povezanost ekspresije najčešće više gena nakon primenjene terapije IFN beta sa kliničkim odgovorom, u cilju predviđanja terapijskog odgovora.

Uzorkovanje seruma obolelih obavlja se pre i tokom tretmana, sprovodi se farmakodinamska i longitudinalna analiza. Nažalost, stratifikacija pacijenata na osnovu NAb statusa i MxA urađena je samo u pojedinim studijama. Birani su setovi za analizu ekspresije gena unutar poznatih bioloških procesa: IFN-stimulisani geni, IFN-signalni putevi, apoptoza, T i B limfociti, imunološka regulacija, imunoglobulini, matriks metaloproteinaze, citokini.

Početak istraživanja u ovoj oblasti označilo je praćenje ekspresije gena za pojedinačne ključne molekule imunološkog sistema, koji imaju ulogu u patogenetskom procesu MS ili učestvuju u mehanizmu dejstva IFN beta. Prvo istraživanje, objavljeno 2003. godine, pokazalo je, u *in vivo* i *in vitro* uslovima, sniženu ekspresiju IL-8 kod osoba sa dobrim terapijskim odgovorom [9], iza kojeg su sledila brojna koja su pokazala izmenjenu ekspresiju značajnog broja pojedinačnih imunogena na primenjenu terapiju IFN beta [10–13]. Međutim, Baranzini je već 2005. godine, u prvoj većoj farmakogenomskoj studiji, pokazao da ekspresija jednog gena teško pravi razliku u kvalitetu terapijskog odgovora [14]. U ovom istraživanju testirani setovi genskih tripleta pre i tokom terapije pokazali su longitudinalnu predikciju terapijskog odgovora, sa prediktivnom tačnošću od 86%. Rezultati više istraživanja koja slede ukazuju da tokom terapije IFN beta dolazi do istovremene promene u ekspresiji više gena, koja je povezana sa kvalitetom terapijskog odgovora [15–17]. Dobijene su značajne interindividualne razlike u biološkom odgovoru na primenu IFN beta. Iz brojnih farmakogenetskih studija koje su

pratile promenu u ekspresiji gena, do danas raspoložemo velikim brojem podataka o više stotina gena koji menjaju ekspresiju u odnosu na ordiniranu terapiju IFN beta, što potvrđuje kompleksnu i pleotropnu aktivnost IFN beta.

Važno je navesti da postoji konzistentan nalaz konstitutivno povišene ekspresije IFN stimulisanih gena kod lošeg terapijskog odgovora na IFN beta [15,18]. Moguće je da terapijski odgovor na IFN nije uslovljen specifičnim setom ISG, već jačinom (kvantitetom) odgovora ISG na stimulaciju egzogenim IFN beta. Ekscesivni odgovor ISG na IFN beta, kao prediktor lošeg terapijskog odgovora, očekivao bi se kod dela pacijenata čija je bolest patogenetski drugačija, vođena dominantno urođenim imunim odgovorom [19]. Govori se o mogućnosti da fundamentalno različit patogenetski put kod obolelih stoji u osnovi različitog odgovora na IFN beta terapiju, što je bazirano na nalazu udruženo povećane koncentracije IL-17 i endogenog IFN beta kod obolelih koji imaju loš odgovor na IFN beta terapiju [20].

Uprkos velikim naporima da se genska ekspresija dovede u vezu sa kliničkim parametrima, do sada nije ustanovljen nezavisni biomarker sa nivoa ekspresije pojedinačnog ili grupe gena prediktivne vrednosti za terapijski odgovor na individualnom nivou.

Korak dalje predstavljaju studije ekspresije celokupnog genoma, što predstavlja konceptualnu prednost tog tipa studija jer prevazilazi početna ograničenja u odabiru posmatranih gena na osnovu njihove biološke veze sa IFN beta. Gertšes i saradnici sprovedli su analizu koja je uključila 44 929 gena u perifernim limfocitima kod 25 obolelih sa RR formom MS. Prateći longitudinalne efekte terapije, IFN beta pokazala je značajno sniženje ekspresije CD20 molekula, kao i gena koji do tada nisu bili biološki povezani sa IFN beta. Takođe su uočene dve mreže gena izmenjene ekspresije sa brojnim međusobnim interakcijama koje mogu da nam ukažu na zajedničke efekte gena ili hronološki bitne tačke dejstva IFN na određene gene [21]. Za zaključak su neophodna dodatna is-

traživanja i duže prospektivno praćenje pacijenata.

## SNP kao odrednica odgovora na terapiju IFN beta

SNP je kao prediktivni biomarker za kliničku praksu značajno prihvatljiviji od registrovanja promene u ekspresiji ciljnih gena. SNP se nalazi na DNK, te je uslovljen njenom stabilnošću i predstavlja statičan marker na koga vremenski i drugi dinamički faktori iz okruženja ne deluju. Navedeno čini SNP idealnim genetičkim biomarkerom. Dosadašnjim ispitivanjima stiglo se do saznanja da postoji poligeniski odgovor na terapiju IFN beta, te da je varijanta haplotipa, odnosno kombinacije alela više SNP, verovatniji genetski prediktivni biomarker od pojedinačnog SNP. SNP uglavnom predstavlja bialelnu varijantu nukleotida u genomu i u zavisnosti od njegove lokacije i strukture može da utiče na transkripciju, stabilnost, iskrajanje mRNA ili aktivnost kodiranog proteina. Pozicija određenog SNP na specifičnoj DNK sekvenci bitnoj za bioaktivnost IFN tipa I (ISREs, GAS, STAT itd.) Činila se, od samog početka istraživanja, ciljnim mestom za analizu u potrazi za genetskim prediktivnim biomarkerom. Prve sprovedene farmakogenetske studije koncipirane kao asocijacione studije gena kandidata bile su fokusirane na gene regulisane IFN tipa I i gene koji kodiraju komponente signalnih puteva IFN tipa I. Najkonfliktniji rezultati dobijeni su za gen IFNAR1, dok više urađenih studija za drugi IFN receptor IFNAR2 uglavnom nisu pokazale vezu sa terapijskim odgovorom na IFN beta [22]. Za SNP gena koji kodiraju komponente signalnih puteva IFN tipa I, uključujući i više studija za STAT1, STAT2, TZK2, JAK1, nije pokazana povezanost sa terapijskim odgovorom na IFN beta [23,24]. Nije pokazana povezanost SNP unutar HLA II regiona, ni za prisustvo alela DRB1\*1501 sa efektima IFN beta [25,26].

U grupi pacijenata lečenih IFN beta u populaciji Srbije urađena je analiza značajnog broja gena kandidata, od čega su do sada objavljeni rezultati SNP u genu za APOE, CTLA 4 i MMP-3, gde nije pokazana povezanost sa kvalitetom

odgovora na IFN beta [27–29]. Pored navedenih, ispitivan je i značajan broj gena kandidata iz grupe imunogena proapoptoznih molekula i drugih grupa u korelaciji sa terapijskim odgovorom na IFN beta, ali bez ubedljivih konzistentnih nalaza (Tabela 1).

Geni IRF5 i IRF8, koji su potvrđeni kao pozitivni prediktori nastanka MS [42,43], analizirani su i u terapijskom odgovoru na IFN beta, s obzirom da se radi o transkripcionim faktorima gena čija ekspresija zavisi od INF tipa I. Određeni SNP, rs3807306 i rs2004640 u genu za IRF5 i rs17445836 u genu za IRF8, bili su prediktori terapijskog odgovora. S obzirom na poznatu činjenicu da je pojačana bazična ekspresija gena IFN tipa I povezana sa lošim odgovorom na terapiju, polimorfizmi u genima za IRF5 i IRF8 su odlični kandidati da se pokaže da li je ova fenotipska manifestacija uslovljena DNK genotipom (određenim SNP) transkripcionih faktora gena IFN tipa I. [42,46]. Svakako bi implementacija genetskog biomarkera nivoa SNP u kliničku praksu bila mnogo prihvatljivija od određivanja profila ekspresije gena IFN tipa I kao prediktora terapijskih efekata IFN beta.

Dve farmakogenetske asocijacione studije čitavog genoma dale su nam nove informacije bazirane na novom pristupu u istraživanju [45,46]. Ove studije ukazuju na poligenu osnovu odgovora na terapiju i na nove gene koji bi mogli imati prediktivni značaj, a koji do tada nisu bili dovedeni u vezu sa poznatim i pretpostavljenim efektima terapije IFN beta. Rezultati će omogućiti dizajniranje novih asocijacionih studija, za potvrdu njihove prediktivne vrednosti u različitim kliničkim okolnostima i različitim etničkim grupama (Tabela 2).

U prvoj GWAS studiji izdvaja se značajna razlika terapijskog odgovora u zavisnosti od prisustva SNP u genima za jonske kanale i signalne puteve, uključujući receptore za glutamat i GABA (gama-aminobuternu kiselinu), što je, u svetlu saznanja o glutamatnoj ekscitotoksičnosti kao precipitirajućem faktoru za oštećenje glijne i aksona u MS [47], dalo poseban značaj ovom rezultatu. Druga GWAS

Tabela 1 – Povezanost polimorfizama različitih grupa gena sa kvalitetom terapijskog odgovora na IFN beta

Humani leukocitni antigen HLA	
HLA klasa I i klasa II HLADRB1*0401,*0408,*1601	Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$ [25,26] Povezanost sa NAbs na IFN- $\beta$ (30,31)
Regulatorni proteini komplementa	
CD46 rs 2724365TT (kostimulatorni molekul za T-pomažuće ćelije)	Prisutan kod pozitivnog odgovora na IFN- $\beta$ [32]
Citokini	
IL-10 rs1800896, rs1800871, rs1800872 (non-GCC)	Povezano sa brojem relapsa [33] Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$ [23]
IFN gama CA dinukleotidni ponovak rs2430561	Povezano sa brojem relapsa [34] Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$ [35]
CCR5 (ekspimiran na aktivnim plakovima) Delecija 32 bp	Povezano sa dobrim odgovorom na IFN- $\beta$ [35,36] Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$ [37]
IL-1b, IL-4, RANTES, IP9, TNFA, TNFB, IL7RA11B, IL12RB2, IL10RB, TNF, CD274, CTLA4	Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$
Interferonom indukovani antivirusni molekul	
MxA Rs20171430, rs17000900	Povezano sa dobrim odgovorom na IFN- $\beta$ [38] Bez povezanosti sa odgovorom na IFN- $\beta$ [39]
IRF geni (regulatori transkripcije IFN)	
IRF5 rs3807306*T rs2004640TT,rs10954213,rs4728142,30 bpl/D	Povezano sa dobrim odgovorom na IFN- $\beta$ [44] Povezano sa lošim odgovorom na IFN- $\beta$ [40]
IRF8 rs17445836 AA	Povezano sa lošim odgovorom na IFN- $\beta$ [41]

Tabela 2 – SNP asocirani sa terapijskim odgovorom na IFN beta (farmakogenetske asocijacione studije celokupnog genoma)

Byun E. et al. Arch. Neurol. 2008		Comabella M. et al. Arch Neurol. 2009	
Gen	SNP	Gen	SNP
GPC5	rs10492503	GRIA3	rs12557782
	rs9301789	IFNAR2	rs2248202
TAFA1	rs4855469	CIT	rs7308076
LOC442331	rs6944054	ADAR	rs2229857
CAST (ERC2)	rs10510779	ZFAT	rs733254
NPAS3	rs4128599	STARD13	rs9527281
COL25A1	rs794143	ZFH4	rs11787532
HAPLN1	rs4466137		

farmakogenomska analiza kao svoju najjaču asocijaciju sa pozitivnim terapijskim odgovorom izdvaja polimorfizam u genu za GRIA3 koji kodira AMPA3 glutamatni receptor, a koji je u funkcionalnoj korelaciji sa genom koji kodira za dve familije ekstraselularnih jonskih kanala koje aktiviraju neurotransmiteri, glutamat i GABA. S druge strane, poznata je činjenica da se na oligodendrocitima upravo nalaze ekstraselularni jonski kanali koje aktiviraju glutamat i GABA, što može voditi i ekscitotoksičnosti. Ne očekivani rezultati navedenih GWAS studija ukazali su na mogući značaj glutamatergičkog sistema kod povoljnog terapijskog odgovora, odnosno na vezu između ekscitacije neurona, sinaptičke transmisije i terapijskog odgovora na IFN- $\beta$ , moguće u smislu neuroprotekcije.

Osnovna zamerka koncepciji farmakogenetske GWAS je izostanak placebo grupe, što nameće pitanje da li dobijeni rezultati reflektuju samu patologiju bolesti. Jedini rezultat navedenih studija koji sigurno izbegava ovo pitanje je asocijacija sa genom za glipikan 5 (GPC5), koja je potvrđena u dve druge studije, u farmakogenetskoj studiji Senita i saradnika u populaciji Španaca i u GWAS epidemiološkoj analizi Baranzinija i saradnika, koja je pokazala asocijaciju SNP rs 10492503 u genu za GPC sa rizikom za MS [48,49]. Dobar terapijski odgovor na IFN beta povezan je sa dva polimorfizma u genu za GPC: sa alelom A, SNP rs 10492503 i dozno je zavistan i homozigotnom varijantom TT SNP rs1411751. Za glipikan se pretpostavlja da moduliše vezivanje IFN za receptor, menjajući mu afinitet vezivanja, i da utiče na signalne puteve citokina, prevashodno TGF beta. GPC5 je značajno ekspimiran na neuronima i može da utiče na njihov rast i regeneraciju [50]. SNP rs 10492503 u genu GPC5 se smatra dobrim kandidatom za prediktivni genetski marker vezan za terapiju IFN beta [48].

Potvrđeni poligenetski odgovor na IFN beta upućuje na pretpostavku da je genetski marker verovatnije kombinacija alela ili haplotip, pre nego izolovani SNP. O'Doherty i saradnici su pokazali da se kombinacija alela 4 polimorfizma u genima: JAK2-IL10RB-GBP1-PIAS1, od-

nosno u 3 gena: JAK2-IL10-CASP3, statistički značajno drugačije javlja u odnosu na kvalitet terapijskog odgovora, dok nijedan od alela pojedinačno testiran kao biomarker prognostičke vrednosti ne dostiže statističku značajnost [51]. Olga Kulakova i saradnici potvrđuju navedeno u svom istraživanju, pokazavši da nosioci kombinacije 4 SNP (CCR5\*d, IFNAR1\*16725G, IFNG\*874T i IFNB1\*153T/T) imaju značajno bolji terapijski efekat IFN beta u odnosu na prisustvo pojedinačnog ili kombinacije dva odnosno tri od navedenih alela [52]. Moguće je da kombinacija alela više gena na nivou epistaznog ili aditivnog efekta predstavlja indikator kvaliteta terapijskog odgovora na IFN beta.

Na nivou sadašnjih saznanja jasno je da je efekat pojedinačnog gena mali i niskog prediktivnog značaja. Neophodno je razvijati pristupe procene udruženog uticaja multiplih varijanti gena na efekte terapije.

Moglo bi se zaključiti da je, u cilju što tačnijeg sagledavanja u farmakogenetska istraživanja neophodno uključiti kontrolnu grupu ispitanika kako bi se izbegao zbunjujući uticaj heterogenosti prirodnog toka bolesti i dizajnirati studije sa značajno većim brojem ispitanika, s obzirom da su farmakogenetske studije do sada dominantno predstavljale dodatak osnovnoj studiji koja ispituje kliničku efikasnost leka, tako da je uzorak ispitanika nedovoljan za donošenje sasvim relevantnih zaključaka. Takođe je neophodno proceniti potencijalne aditivne, kompenzatorne ili epistatske efekte gena. Pristup koji se primenjuje u GWAS obezbeđuje rezultate koji daju uspešnu identifikaciju kombinacije biomarkera prediktivnih za efekte terapije.

## Reference

- Villoslada P, Oksenberg JR, Rio J, Montalban X. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*, 2004; 62(9): 1653.
- Pappas JD, Oksenberg JR. Multiple sclerosis pharmacogenomics. Maximizing efficacy of therapy. *Neurology*, 2010; 74 Suppl 1: S62–269.
- Ebers G, L Kappos. Treatment algorithms and Decision Making-Potential Use of Pharmacogenomics. *MS forum* 2009.
- Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011.
- Vanderbroeck K, Comabella M. Single-Nucleotide Polymorphisms in Response to Interferon-Beta Therapy in Multiple Sclerosis. *Interf Cytok Resear*, 2010; 30(10): 727–732.
- Malucchi S, Gilli F, Caldano M. et al. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2008(Mar); 70(13Pt2): 1119–27.
- Grossberg SE, Kawade Y, Kohase M, Klein JR. The neutralization of interferons by antibody. II. Neutralizing antibody unitage and its relationship to bioassay sensitivity: the tenfold reduction unit. *J Interferon Cytokine Res*. 2001; 21: 743–755.
- Vosslander S, Lisa GM van Baarsen, Vervelj C. Pharmacogenomics of IFNbeta in multiple sclerosis: towards a personalized medicine approach. *Pharmacogenomics*, 2009; 10(1): 97–108.
- Stu'rzebecher S, Wandinger KP, Rosenwald A. et al. Expression profiling identifies responder and non-responder phenotypes to interferon in multiple sclerosis. *Brain*, 2003; 126: 1419–1429.
- Drulovic J, Savic E, Pekmezovic T. et al. Expression of Th1 and Th17 cytokines and transcription factors in multiple sclerosis patients: does baseline T-bet mRNA predict the response to interferon-beta treatment? *J Neuroimmunol*, 2009(Oct); 215(1-2): 90–5.
- Namdar A, Nikbin B, Ghabaee M, Bayati A, Izad M. Effect of IFN-beta therapy on the frequency and function of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells and Foxp3 gene expression in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a preliminary study. *J Neuroimmunol*. 2010(Jan); 218(1-2): 120–4.
- Goetsches RH, Hecker M, Koczan D. et al. Long-term genome-wide blood RNA expression profiles yield novel molecular response candidates for IFNbeta 1b treatment in relapsing remitting MS. *Pharmacogenomics*, 2010; 11(2): 147–161.
- Serrano-Fernandez P, Möller S, Goetsches R. et al. Time course transcriptomics of IFNbeta 1b drug therapy in multiple sclerosis. *Autoimmunity*, 2010; 43: 172–8.
- Baranzini SE, Movsavi P, Rio J, et al. Transcription-based prediction of response to IFN- using supervised computational methods. *PLoS Biol* 2005; 3:e2.
- Comabella M, Lu'emann JD, Rio J, et al. A type I interferon signature in monocytes is associated with poor response to interferon-beta in multiple sclerosis. *Brain* Epub 2009 Sep 9. broj toma i strana?
- van Baarsen LGI, Vosslander S, Tijssen M. et al. Pharmacogenomics of interferon-beta therapy in multiple sclerosis: baseline IFN signature determines pharmacological differences between patients. *PLoS One*. 2008(Apr); 3(4): e1927.
- Weinstock-Guttman B, Badgett D, Patrick K, Hartrich L, Santos R, Halid E. et al. Genetic effects of IFN-beta in multiple sclerosis patients. *J Immunol*. 2003; 171: 2694–2702.
- Villoslada P. Biomarkers for multiple sclerosis. *Drug News and Perspectives*, 2010, 23(9). Broj strana?
- Rudik RA, Rani MRS, Xu Y. et al. Excessive Biologic Response to IFNbeta Is Associated with Poor Treatment Response in Patients with Multiple Sclerosis. *PlosOne* 2011; 6(5): e19262.
- Axtell RC, De Jong BA, Boniface K. et al. T helper type I and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med*. 2010; 16: 406–12.
- Goetsches RH, Hecker M, Koczan D. et al. Long-term genome-wide blood RNA expression profiles yield novel molecular response candidates for IFNbeta 1b treatment in relapsing remitting MS. *Pharmacogenomics*, 2010; 11(2): 147–161.
- Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J. et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 (Jul); 15(7): 848–53. Doi: 10.1177/1352458509104591.
- O'Doherty C, Villoslada P, Vanderbroeck K. Pharmacogenomics of type I interferon therapy: a survey of response-modifying genes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18: 211–222.
- Miller A, Avidan N, Tzunz-Henig N. et al. Translation towards personalized medicine in multiple sclerosis. *J NeuroSci*. 2008; 274: 68–75.
- Villoslada P, Barcellos LF, Begovich AB. et al. The HLA locus and multiple sclerosis in Spain. Role in disease susceptibility, clinical course and response to IFN beta. *J Neuroimmunol*. 2002; 130: 194–201.
- Gross R, Healy BC, Cepok S. et al. Population structure and HLA DRB1\*1501 in the response of subjects with multiple sclerosis to first-line treatments. *J Neuroimmunol*. 2010 broj toma i strana?
- Dinčić E, Živković M, Tončev G, Vujičić S, Obradović D, Popović S, Djurić T, Stanković A, Alavantić D, Raičević R. Prevalenca genskog polimorfizma MMP-3 5A-6A kod oboljelih od MS lečenih Betaferonom u Srbiji i Crnoj Gori. Zbornik sažetaka 13 Kongresa neurologa Srbije sa međunarodnim učesćem. Kragujevac, 11-14.09.2008. Poster sesija. R74
- E.Dinčić, M.Živković, S.Popović. et al. Association of polymorphisms APOE with treatment response on IFNbeta 1b. *Multiple Sclerosis*, 2006; 12(1): 71.
- E.Dinčić, M.Živković, G.Tončev. et al. Association of CTLA4 exon 1+49 gene polymorphism with treatment response on betaferon therapy in population of multiple sclerosis patients in Serbia and Montenegro) with treatment response on IFNbeta 1b. *Multiple Sclerosis* 2006; 12(1): 70.
- Hoffmann S, Cepok S, Grummel V. et al. HLA-DRB1\*0401 and HLA-DRB1\*0408 are strongly associated with the development of antibodies against interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2008(Aug); 83(2): 219–27.
- Weber F, Cepok S, Wolf C, Berthele A, Uhr M. et al. Single-nucleotide polymorphisms in HLA- and non-HLA genes associated with the development of antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis patients. *Pharmacogenomics J*. 2012(Jun); 12(3): 238–45. doi: 10.1038/tpj.2011.14. Epub 2011 Apr 19.
- Alvarez-Lafuente R, Blanco-Kelly F, Garcia-Montojo M. et al. CD46 in a Spanish cohort of multiple sclerosis patients: genetics, mRNA expression and response to interferon-beta treatment. *Mult Scler*. 2011 (May); 17(5): 513–20.
- Wergeland S, Beiske A, Nyland H, Hovdal H. et al. IL-10 promoter haplotype influence on interferon treatment response in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 (Mar); 12(3): 171–5.
- Martinez A, de las Heras V, Mas Fontao et al. AN IGNG polymorphism is associated with interferon-beta response in Spanish MS patients. *J Neuroimmunol*. 2006; 173: 196–9.
- Kulakova, Tsareva, Boyko. et al. Immune-response genes as markers of IFN-b efficacy in multiple sclerosis patients. *Pharmacogenomics*, 2012; 13(15): 1690.
- Sellebjerg F1, Madsen HO, Jensen CV, Jensen J, Garred P. CCR5 delta32, matrix metalloproteinase-9 and disease activity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2000 (Jan); 102(1): 98–106.
- Arababadi MK, Hassanshahi G, Azin H, Salehabad VA et al. No association between CCR5-32 mutation and multiple sclerosis in patients of southeastern Iran. *Lab Medicine*, 2010; 41: 31–3.
- Cunningham S1, Graham C, Hutchinson M, Droogan A. et al. Pharmacogenomics of responsiveness to interferon IFN-beta treatment in multiple sclerosis: a genetic screen of 100 type I interferon-inducible genes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 (Dec); 78(6): 635–46.
- Weinstock-Guttman B1, Tamaño-Blanco M, Bhasi K, Zivadinov R, Ramanathan M. Pharmacogenetics of MAXA SNPs in interferon-beta treated multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2007 (Jan); 182(1-2): 236–9. Epub 2006 Nov 27.
- Vosslander S1, van der Voort LF, van den Elskamp IJ, Heijmans R. et al. Interferon regulatory factor 5 gene variants and pharmacological and clinical outcome of Interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Genes Immun*. 2011 (Sep); 12(6): 466–72. doi: 10.1038/gene.2011.18. Epub 2011 Apr 7.
- Gross R, Healy BC, Cepok S, Chitnis T, Khoury SJ. et al. Population structure and HLA DRB1 1501 in the response of subjects with multiple sclerosis to first-line treatments. *J Neuroimmunol*. 2011(Apr); 233(1-2): 168–74. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.038. Epub 2010 Nov 27.
- De Jager PL, Jia X, Wang J. et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009; 41: 776–82.
- Kristjansdottir G, Sandling JK, Bonetti A. et al. Interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene variants are associated with multiple sclerosis in three distinct populations. *J Med Genet*. 2008; 45: 362–9.
- Vanderbroeck K, Alloza I, Swaminathan B. et al. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection. *Genes Immun*. 2011; 12: 40–45.
- Comabella M, Craig DW, Morcillo-Suarez C. et al. Genomewide scan of 500,000 single-nucleotide polymorphisms among responders and nonresponders to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 972–978.
- Byun E1, Caillier SJ, Montalban X, Villoslada P, Fernandez O. et al. Oksenberg JR Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 (Mar); 65(3): 337–44. doi: 10.1001/archneurol.2008.47. Epub 2008 Jan 14.
- Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 280–291.
- Ce' nit MD, Blanco-Kelly F, de las Heras V. et al. Glycan5 is an interferon-beta response gene: a replication study. *Mult Scler*. 2009; 15: 913–917.
- Baranzini SE, Galwey NW, Wang J. et al. Pathway and network-based analysis of genome-wide association studies in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2009 (Jun); 18(11): 2078–90. Epub 2009 Mar 13.
- Van Vactor D, Wall DP, Johnson KG. Heparan sulfate proteoglycans and the emergence of neuronal connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2006; 16: 40–51.
- O'Doherty C, Favorov A, Heggarty S. et al. Genetic polymorphisms, their allele combinations and IFNbeta treatment response in Irish multiple sclerosis patients. *Pharmacogenomics*, 2009; 10(7): 1177–1186.
- Kulakova O, Yu Tsareva E, Boyko A. et al. Allelic combination of immune-response genes as possible composite markers of IFN-beta in multiple sclerosis patients. *Pharmacogenomics*, 2012; 13(15): 1689–2416.

## GRANIČNA OBLAST

Tipovi opservacionih studija i njihova primena u kliničkim istraživanjima neuroloških bolesti

**Autori:** Gorica Marić, Tatjana Gazibara, Darija Kisić-Tepavčević, Tatjana Pekmežović

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## Sažetak

Neurološke bolesti su jedan od vodećih uzroka umiranja i onesposobljenosti na globalnom nivou. Opservacione studije koje se primenjuju u kliničkim istraživanjima neuroloških bolesti obuhvataju deskriptivni i analitički metod. Deskriptivne studije omogućavaju prikupljanje i analiziranje podataka u cilju utvrđivanja varijacija u učestalosti bolesti, u odnosu na vreme i mesto javljanja, kao i na demografske i kliničke karakteristike oboljelih. Na osnovu prikupljenih podataka formulišu se hipoteze o determinantama zdravlja i bolesti i usmeravaju buduća istraživanja. Postoji nekoliko tipova deskriptivnih studija. Prikaz slučaja i serija slučajeva predstavljaju prikaz jedne ili više osoba sa istom dijagnozom. Prednost leži u mogućnosti povezivanja različitih slučajeva u cilju postavljanja hipoteze i opisa do tada nepoznatih događaja. Nedostatak se odnosi na nemogućnost testiranja statističke povezanosti usled nepostojanja odgovarajuće kontrolne grupe. U korelacionim studijama jedinice posmatranja su najčešće grupe. Cilj je utvrđivanje povezanosti između incidencije, prevalencije ili mortaliteta nekog događaja, sa proporcijom osoba koje su izložene ispitivanom faktoru. U studijama preseka prisustvo/odsustvo bolesti/događaja, kao i prisustvo/odsustvo drugih varijabli, određuje se istovremeno, kod svakog člana studijske populacije u određenom trenutku. Studije preseka su relativno jednostavne, brze i jeftine za izvođenje. Međutim, ne postoji mogućnost utvrđivanja uzročno-pos-

ledične povezanosti između dva događaja, obuhvaćeni su uglavnom prevalentni a ne incidentni slučajevi, zbog čega su rezultati pod uticajem faktora povezanih sa preživljavanjem i lečenjem. Takođe, nisu pogodne za ispitivanje retkih bolesti ili bolesti koje kratko traju.

**Ključne reči:** neurološke bolesti, prikaz slučajeva, serija slučajeva, korelacione studije, studija preseka

## Uvod

Neurološke bolesti su jedan od vodećih uzroka umiranja i onesposobljenosti na globalnom nivou. Prema podacima Studije globalnog opterećenja bolestima iz 2013. godine, ova oboljenja imaju ideo od oko 4% u ukupnom opterećenju populacije bolestima [1].

Nauka koja proučava distribuciju i determinante neuroloških bolesti i povreda se definiše kao neuroepidemiologija [2]. Jedan od njenih glavnih ciljeva je opisivanje i tumačenje obrazaca javljanja bolesti u populaciji u cilju sticanja znanja koje se može upotrebiti u njenoj prevenciji i lečenju [3]. Istraživanja neuroloških bolesti su veoma kompleksna i specifična iz nekoliko razloga [2,3]. Iako je ispravno postavljena dijagnoza jedan od ključnih preduslova za izvođenje bilo koje studije, postavljanje dijagnoze kod izvesnih neuroloških bolesti je nekada otežano, jer ne postoje specifični biološki markeri. Međutim, iako kod određenih neuroloških bolesti biopsija (i/ili autopsija) predstavlja zlatni standard u dijagnozi, njeno sprovođenje često nije moguće. Osim toga, razlike u kliničkim kriterijumima mogu rezultovati heterogenošću u dijagnostikovanju određene bolesti i, posledično, pogrešnom klasifikacijom i smanjenom mogućnošću utvrđivanja faktora odgovornih za nastanak ispitivane bolesti. Iako ujednačavanje kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze određene bolesti predstavlja pokušaj ograničavanja pogrešnog klasifikovanja, to se teško postiže u praksi. Pravovremena dijagnoza predstavlja još jedan problem u većini studija, imajući u vidu postepen početak mnogih neuroloških oboljenja.

Poznato je da opservaciona metodologija u fokusu ima tri blisko povezane komponente: distribuciju, determinante i učestalost [4]. Distribucija bolesti odgovara na pitanja ko oboleva u populaciji, kao i gde i kada se bolest javlja. Ovi podaci su od esencijalnog značaja za utvrđivanje obrazaca javljanja bolesti i formulisanje hipoteza o mogućim uzročnim ili preventivnim faktorima. Učestalost bolesti odnosi se na kvantifikaciju njenog javljanja, dok se determinante baziraju na znanju o učestalosti i distribuciji bolesti i testiraju se u daljim istraživanjima.

Epidemiološke studije se dele u dve velike grupe: opservacione i eksperimentalne (interventne) [5]. U opservacionim studijama istraživač ne utiče na uslove istraživanja, već na osnovu opservacija dolazi do odgovora na istraživačko pitanje. U interventnim studijama istraživač diktira eksperimentalne uslove, tj. vrši intervenciju u eksperimentalnoj grupi, a zatim prati njene efekte poredeći je sa kontrolnom grupom u kojoj nije vršena intervencija. U grupu opservacionih studija ubrajaju se deskriptivne i analitičke studije [6]. Deskriptivne studije su ograničene na opis javljanja bolesti u nekoj populaciji i najčešće predstavljaju prvi korak u istraživanju, gde služe kao polazna osnova za izvođenje analitičkih studija. Analitičke studije predstavljaju korak dalje, testirajući povezanost između pretpostavljenih determinanti (i/ili faktora) i ishoda bolesti.

#### DESKRIPTIVNE STUDIJE

Deskriptivne studije omogućavaju prikupljanje i analiziranje podataka u cilju utvrđivanja varijacija u učestalosti bolesti u odnosu na vreme i mesto javljanja, kao i demografske i kliničke karakteristike obolelih [7]. Jedan od glavnih ciljeva deskriptivnih studija je formulisanje hipoteza o determinantama zdravlja i bolesti, kao i usmeravanje budućih istraživanja [8]. Pored toga što su deskriptivne studije od posebnog značaja za računanje incidencije, prevalencije i mortaliteta, podaci dobijeni u ovim studijama se koriste i za kvantifikaciju stepena onesposobljenosti, kao i izračunavanje godina života korigovanih u odnosu na onesposobljenost

(*Disability-Adjusted Life Years* – DALY) i godina života korigovanih u odnosu na kvalitet života (*Quality-Adjusted Life Years* – QALY). DALY predstavlja zbir godina života izgubljenih usled pre vremena smrti (*Years of Life Lost* – YLL) i godina koje je osoba živela sa onesposobljenošću (*Years Lived with Disability* – YLD) [9]. QALY predstavlja meru zdravstvenog ishoda koja obuhvata dobitak smanjenjem obolevanja (kvalitet) i dobitak smanjenjem mortaliteta (kvantitet) [10]. Ovi pokazatelji imaju poseban značaj u studijama globalnog opterećenja bolešću [8]. Prema najnovijem istraživanju zbirnih mera na globalnom nivou (2013. godine), neurološke bolesti su, u periodu od 1990. do 2013. godine, jedan od vodećih uzroka porasta godina života sa onesposobljenošću po glavi stanovnika [11].

Najvažniji specifični zadaci deskriptivnih studija uključuju praćenje i izveštavanje o zdravstvenom stanju i ponašanju u vezi sa zdravljem u posmatranoj populaciji, identifikovanje ključnih zdravstvenih problema, utvrđivanje zdravstvenih prioriteta, evaluaciju efektivnosti različitih programa, kao i postavljanje hipoteza o determinantama poremećaja zdravlja [12].

#### Tipovi deskriptivnih studija

Postoji nekoliko tipova deskriptivnih studija [6,13].

**Prikaz slučaja i serija slučajeva** predstavljaju prikaz jedne ili više osoba sa istom vrlo specifičnom dijagnozom ili nekom drugom kliničkom karakteristikom. Ovim tipom studija opisuju se neuobičajene karakteristike bolesti i drugih događaja. Takođe, predstavljaju prvi korak u identifikaciji novih bolesti i neželjenih dejstava izloženosti. Prednost ovih studija je u mogućnosti povezivanja različitih slučajeva u cilju postavljanja hipoteze i opisa do tada nepoznatih oboljenja. Nedostatak se odnosi na nemogućnost testiranja statističke povezanosti usled nepostojanja odgovarajuće kontrolne grupe.

**Primer:** Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona kao inicijalna manifestacija inflamatorne demijelinizacione bolesti CNS (Modifikovano prema: *Mult Scler* 2014; 20(10): 1404-6).

U studiji je opisan slučaj 14-godišnje devojčice sa sindromom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (ADH) kao inicijalnom manifestacijom poremećaja iz spektra *neuromyelitis optica* (NMO). Detaljnim ispitivanjem postavljena je dijagnoza sindroma neadekvatne sekrecije ADH. Nalaz na magnetnoj rezonanci pokazao je hiperintenzne lezije u hipotalamusu, bazalnim ganglijama i desnom talamusu. Nakon odgovarajuće terapije tegobe su se povukle, da bi se posle nekoliko meseci opet javile. Ovo je bio prvi opisani slučaj deteta sa relapsnom formom sindroma neadekvatne sekrecije ADH i poremećajem iz NMO spektra u literaturi. Zaključak studije bio je da bi, imajući u vidu ovaj slučaj, kod deteta sa encefalomijelitosom udruženim sa sindromom neadekvatne sekrecije ADH trebalo posumnjati na neki od poremećaja iz NMO spektra.

**Korelacione studije** su od velikog značaja u formulisanju hipoteza i utvrđivanju povezanosti između distribucije izloženosti i pojave bolesti [14]. Ukoliko se utvrdi postojanje jake povezanosti rezultati korelacionih studija mogu da prvi ukažu na elemente uzročne povezanosti i potrebu daljih, sofisticiranijih istraživanja. Jedinice posmatranja u ovom tipu studije su najčešće grupe ljudi. Korelacione studije se takođe mogu izvesti poređenjem različitih populacija istovremeno ili poređenjem iste populacije u različitim vremenskim intervalima. Cilj ovih studija je utvrđivanje povezanosti između incidencije, prevalencije ili mortaliteta od neke bolesti u populaciji sa proporcijom osoba koje su izložene ispitivanom faktoru rizika. Druga prednost se odnosi na identifikovanje populacije, vremena i teritorije pod povišenim rizikom za nastanak bolesti. S druge strane, glavno ograničenje korelacionih studija leži u činjenici da proporcije izloženih i neizloženih osoba koje imaju ispitivani poremećaj zdravlja nisu poznate. U toj situaciji povezanost uočena na nivou populacije ne mora da znači istovremeno i povezanost na nivou pojedinca. Osim toga, ovakav dizajn ne pruža mogućnost za kontrolu potencijalnih konfundirajućih faktora, kao ni utvrđivanje povezanosti po tipu doza-efekat.

**Primer:** Arsen u vodi za piće i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u Španiji (Modifikovano prema *Environmental Research* 2010; 110:448-454).

Cilj korelacione studije bio je da se ispita povezanost između koncentracije arsena u pijaćoj vodi i kardiovaskularnog mortaliteta u populaciji Španije tokom perioda od 1998. do 2002. godine. Podaci o nivou arsena u pijaćoj vodi i podaci o mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti bili su dostupni za 1721 opštinu iz 49 od ukupno 52 španske provincije, obuhvatajući populaciju od 24,8 miliona (60% ukupne populacije Španije 2001. godine). Podaci o nivou arsena u pijaćoj vodi za ispitivani period preuzeti su iz Nacionalnog informacionog sistema za kontrolu pijaće vode pri Ministarstvu zdravlja. Sva merenja vršena su u regionalnim akreditovanim laboratorijama. Procesi uzorkovanja vode i metode analize uzoraka bili su standardizovani u skladu sa španskim i propisima Evropske Unije. Podaci o mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti dobijeni su iz Nacionalnog zavoda za statistiku. Osim pomenuatih podataka, prikupljeni su i podaci o drugim karakteristikama pijaće vode (tvrdoća, nivo Mg, pH, temperatura), visini prihoda po glavi stanovnika, sociodemografski podaci, kao i podaci o načinu ishrane i faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Nešto komplikovaniji dizajn od prethodnog imaju **studije preseka** [6]. Ovim tipom studije određuje se prevalencija bolesti, zbog čega se često studije preseka nazivaju i studijama prevalencije. Prisustvo/odsustvo bolesti, kao i prisustvo/odsustvo drugih varijabli određuje se istovremeno kod svakog člana studijske populacije ili uzorka, u određenom trenutku. Upravo iz tog razloga mnoga klinička i epidemiološka istraživanja se sprovode po ovom tipu [2]. Glavni izvor ispitanika u studijama preseka je populacija. Međutim, veoma je teško obuhvatiti celu populaciju istraživanjem, pa se najčešće koristi njen reprezentativni uzorak, a najbolji način za njegovo formiranje je tzv. *door-to-door* pristup zasnovan na statističkom uzorkovanju [15]. Ovaj pristup omogućava do-

bijanje najrepresntativnijeg uzorka date populacije. Prikupljanje podataka može se obaviti putem upitnika i/ili neurološkim pregledom.

Studije preseka su relativno jednostavne, brze i jeftine za izvođenje [14]. Pored toga, korisne su za ispitivanje izloženosti koje su stalne karakteristike ispitanika, kao što su etnička pripadnost i krvna grupa. Ishod se meri u jednoj vremenskoj tački, pri čemu izloženost kod iste osobe može biti merena istovremeno. Ovakav dizajn pogodan je za procenu prevalencije zdravstvenih događaja, pojedinačno i ukupno. Ipak, studije preseka imaju značajne mane: a) ne postoji mogućnost utvrđivanja uzročno-posledične povezanosti između ekspozicije i bolesti; b) studijom preseka obuhvaćeni su uglavnom prevalentni a ne incidentni slučajevi, zbog čega su rezultati pod uticajem faktora povezanih sa preživljavanjem; c) prisustvo bolesti može prouzrokovati promene u ekspoziciji ili ispitivanom faktoru; d) nisu pogodne za ispitivanje retkih bolesti ili bolesti koje kratko traju [16].

**Primer 1:** Prevalencija glavobolja u opštoj populaciji (Modifikovano prema *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-1157).

Cilj studije preseka je bio da se proceni prevalencija glavobolja u opštoj populaciji Danske na osnovu dijagnostičkih kriterijuma Internacionalnog udruženja za glavobolje (*International Headache Society* – IHS) iz 1988. godine i da se ispita povezanost između glavobolje i uzrasta i pola. Iz centralnog populacionog registra Danske metodom slučajnog izbora odabrano je 1000 muškaraca i žena, uzrasta od 25 do 64 godine, iz 11 gradskih opština u blizini okružne bolnice u Glostrupu (Kopenhagen, Danska). Studija je sprovedena u periodu od januara do juna 1989. godine. Izabrani uzorak populacije je bio reprezentativan u odnosu na opštu populaciju Danske u pogledu uzrasta, pola i bračnog statusa.

Glavobolje su dijagnostikovane i klasifikovane na osnovu strukturisanog intervjua o glavoboljama, fizikalnog i neurološkog pregleda, kao i dopunskih ispitivanja ukoliko je to bilo potrebno. Pitanje u intervjuu koje se odnosilo na

glavobolje bilo je formulisano na sledeći način: „Da li sada imate glavobolju?“ (trenutna prevalencija). Osim ovog, u intervjuu su bila uključena i pitanja o različitim tipovima glavobolja, kao i detaljan opis učestalosti, trajanja, lokalizacije i težine glavobolje, karakteristika bola, pratećih simptoma i drugo, a ispitanici su popunili i upitnik o sociodemografskim karakteristikama.

**Primer 2:** Studija prevalencije sindroma nemirnih nogu (Modifikovano prema: *Eur J Epidemiol* 2013; 28(11): 927-30).

Cilj studije preseka bio je određivanje prevalencije sindroma nemirnih nogu, kao i opisivanje osnovnih karakteristika bolesti u populaciji osoba starijih od 18 godina grada Sombora, u Srbiji. Ovaj grad, smešten 175km severozapadno od Beograda, površine 1177 km<sup>2</sup> i sa populacijom od 76 096 stanovnika, izabran je jer ima jednu bolnicu zaduženu za pružanje zdravstvene zaštite svim stanovnicima, kao i zbog dobre saradnje sa lokalnom zajednicom. Osim toga, Sombor karakteriše niska stopa migracija, kao i sličnost sa drugim opštinama u regionu. U istraživanju je korišćen stratifikovani dvofazni uzorak. U prvoj fazi jedinice posmatranja su bile opštine, a u drugoj domaćinstva. U svakoj opštini metodom slučajnog izbora odabrano je 200 domaćinstava, a u okviru svakog domaćinstva po jedan član određenog pola i uzrasta.

Od oktobra 2011. do januara 2012. godine sprovedena je *door-to-door* studija sa ciljem identifikovanja osoba sa sindromom nemirnih nogu. Intervjue licem u lice sprovodile su dve medicinske sestre, dodatno obučene od strane neurologa i epidemiologa pre studije. Ispitanici su odgovarali na četiri pitanja putem validiranog upitnika koji je sadržao i deo o demografskim karakteristikama (uzrast i pol). U slučaju afirmativnog odgovora na sva četiri pitanja ispitanik je označavan kao pozitivan, u svim drugim situacijama kao negativan. U drugom krugu istraživanja ispitanici koji su bili označeni kao pozitivni su bili pozivani u bolnicu radi isključenja lažno pozitivnih rezultata, kao i prikupljanja relevantnih klin-

ičkih podataka. Moguće alternativne dijagnoze su isključivane putem intervjua sa ekspertom iz oblasti poremećaja pokreta.

### Zaključak

Deskriptivne studije najčešće predstavljaju prvi korak u istraživanjima neuroloških bolesti. Relativno su jednostavne za sprovođenje, a njihov glavni cilj je opisivanje učestalosti poremećaja zdravlja. Deskriptivne studije imaju i svoje nedostatke, koji se pre svega odnose na nemogućnost razgraničavanja uzroka poremećaja zdravlja od mnogih činilaca koji se udruženo javljaju. Ipak, podaci prikupljeni na ovaj način su od velikog značaja za formulisanje hipoteza o različitim vrstama povezanosti između različitih varijabli kod neuroloških bolesti, čime usmeravaju dalja istraživanja.

### Reference

- Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One* 2015; 10: e0116820.
- Nelson LM, Tanner CM, Van Den Eeden SK, McGuire VM. eds. *Neuroepidemiology. From principles to practice.* Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Hofman A, Mayeux R. eds. *Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology.* Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
- Hennekens CH, Buring J. *Epidemiology in medicine.* Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.
- Gordis L. *Epidemiology.* 5th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. *Basic Epidemiology.* 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 2006.
- MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology Principles and Methods.* Boston: Little, Brown, 1970.
- Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD. et al. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. *Lancet*, 2012; 380: 2055–2058.
- WHO Disease and injury country estimates. *World Health Organization.* 2009.
- Zeckhauser R, Shepard DS. *Where now for saving lives? Law and Contemporary Problems* 1976; 40: 5–45.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015; 386: 743–800.
- Friis RH, Sellers TA. *Epidemiology for Public Health Practice.* 4th edn. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2009.
- Ahrens W, Pigeot I, eds. *Handbook of epidemiology.* Berlin: Springer, 2005.
- Morgenstern H. *Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods.* *Ann Rev Public Health*, 1995; 16: 61–81.
- Pekmezovic T, Jovic J, Svetel M, Kostic VS. Prevalence of restless legs syndrome among adult population in a Serbian district: a community-based study. *Eur J Epidemiol*, 2013; 28: 927–930.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology.* 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials.* 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.

## IZVEŠTAJ SA USAVRŠAVANJA

*Izveštaj dobitnika Odluke o usavršavanju Dr Laza K. Lazarević – Bayer za 2015. godinu*

Boravak na stručnom usavršavanju kao dobitnik Odluke o usavršavanju „Dr Laza K. Lazarević – Bayer za 2015. godinu započeo sam 3. jula 2016. godine. Tokom mesec dana imao sam čast i zadovoljstvo da radim pod mentorstvom prof. Valeri Kazo u bolnici *Santa Maria della Misericordia* u Perudi. Osim što je načelnica Jedinice za moždani udar i jedan od najprominentnijih evropskih neurologa koji se bave vaskularnom neurologijom, profesorka je aktuelna predsednica ESO (*European Stroke Organisation*). Uprkos brojnim obavezama, omogućila mi je da se upoznam sa organizacijom i praktično svim segmentima rada jedinice kojom rukovodi i potrudila se da stečeno iskustvo iskoristim za poboljšanje rada u matičnom centru – Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine i Jedinici za moždani udar u sklopu UC KCV.

S obzirom na potrebe moje bolnice, široke mogućnosti koje se otvaraju boravkom u ovakvom centru i radom sa sjajnim timom, bio sam slobodan da odredim nekoliko prioriteta tokom boravka: ultrazvuk, trombektomija i organizacija rada JMU.

Korišćenje UZ u rutinskom radu JMU je očekivano prilagođeno radu sa pacijentima u akutnoj i perakutnoj fazi moždanog udara i, shodno tome, svodi se na metode koje i sami primenjujemo – dominantno u utvrđivanju etiologije u perakutnoj (npr. dupleks karotida) ili akutnoj/subakutnoj fazi (*bubble test*). Metodu gotovo ravnopravno izvode specijalizanti (pod supervizijom) i specijalisti na dva portabilna aparata i u Kabinetu za ultrazvuk u sklopu JMU. Bilo mi je omogućeno da radim uz ostale lekare na odeljenju, koji su mi pomogli da usavršim do sada naučeno.

Tokom jednodnevnog boravka prenesena su mi značajna i dragocena iskustva u novoj metodi lečenja moždanog udara – trombektomiji. Tokom mog boravka urađeno je više tromboliza i dve trombektomije, koje sam mogao gotovo u celini da ispratim, od prijemne ambulante bolnice i imidžinga, preko angio-sale, do odeljenja. Oba pacijenta su se brzo i dramatično oporavila nakon neuroradioloških intervencija, što je činjenica koja zaista motiviše ako se uzme u obzir planirani skori početak izvođenja te metode u KCV. Učinkovitost ove metode praktično je potvrđena u nekoliko većih studija tek od 2014, a smernice i optimalne logističke potrebe još uvek su relativno varijabilne u različitim centrima. Samim tim, informacije dobijene od neuroradiološkog tima bolnice u Perudi i preneto iskustvo teško se mogu preceniti u bilo kom kontekstu.

Govoreći o trombektomiji, ali i šire, beskompromisna posvećenost pacijentu i optimizacija rada u datim okolnostima su verovatno dve ključne stvari koje bih istakao tokom i nakon boravka. Brojne su razlike između rada u bogatoj Umbriji i Srbiji, kao i ograničenja koja odatle proističu. Ipak, novu bolnicu *Santa Maria della Misericordia* (Neurologija je useljena u novosagrađenu i iz starog dela grada izmeštenu zgradu 2005. godine.) ne krasi najbolja, već dobra oprema; Italija spada u bogate, ali ne i najbogatije evropske i svetske zemlje; njihov zdravstveni sistem susreće se čak i u bogatim provincijama kakva je Umbrija, sa određenim ograničenjima koja su i nama poznata. Odlično edukovano osoblje, podela rada i odlični međuljudski odnosi su preduslov za dobro funkcionisanje svakog odeljenja, posebno onih sa malim brojem zaposlenih koji treba da čine koherentan i fleksibilan tim – a sve ovo je karakteristično za rad odeljenja kojim rukovodi profesorica Kazo. Jedinica za moždani udar fizički je odvojena od Neurološke klinike, nalazi se u prvoj lameli bolnice, sprat iznad prijemne ambulante. Prijemno odeljenje bolnice pokrivaju specijalisti urgentne medicine, koji po potrebi konsultuju neurologa. U slučaju akutnog moždanog udara, nakon neurološkog pregleda i ciljane anamneze, pacijent se upućuje

na nativni CT, nakon čega se poziva neurolog i donosi eventualna odluka o daljem tretmanu. U slučaju potrebe, pacijent se upućuje na radiološku doradu, a r-TPA se ordinira još u prijemnoj ambulanti (*door-to-needle time* za pacijente koji su trombolizirani tokom mog boravka je iznosilo, po slobodnoj proceni, oko 10 minuta). Ukoliko je indikovana trombektomija, poziva se jedan od tri interventna radiologa i anesteziolog, nakon čega se pacijent upućuje u angio-salu, udaljenu od CT-a oko 30 metara. Ljubaznošću celog tima, pre svega radiologa, dr Hamama, omogućeno mi je da posmatram radiološke intervencije. Pacijent se nakon toga upućuje u jednu od deset soba sa centralnim monitoringom koje čine JMU. Svi vitalni parametri, radiološki snimci, kao i izmene u terapiji, konsultacije i slično unose se i prate preko centralnog sistema.

Sve navedeno omogućuje brže prikupljanje podataka i formiranje registara koji se mogu koristiti za procenu kvaliteta/interne kontrole, kao i u naučnom radu. Tokom mog boravka otpočeta je saradnja na zajedničkom projektu vezano za intracerebralne hemoragije, korišćenjem navedenog sistema.

Pored interne organizacije rada, bila mi je interesantna paralela između dve bolnice – KCV i *Santa Maria della Misericordia*. Obe su tercijarne ustanove u regionalnim centrima koji su približne veličine, kao i pripadajuće regije (Vojvodina i Umbrija). Samim tim, različite izazove vezano za rad zdravstvene službe bilo je lakše razumeti na obe strane, što ovu saradnju čini posebno dragocenom, a bolnicu u Perudi odličnim izborom za razmenu.

Osim svega navedenog, osećam potrebu da pomenem još nekoliko činjenica koje saradnju sa neurovaskularnim timom bolnice u Perudi čine posebnom. Celokupno osoblje, od fizioterapeuta preko tehničara i lekarskog tima (dr Kazo, dr Pačaroni, dr Venti, dr Alberti, dr Gracioli, dr Ačaresi, dr D'Amore, dr Moskoni), od prvog dana je učinilo „period prilagođavanja“ potpuno izlišnim, a konstruktivnu saradnju činilo još lepšom van posla. Profesorica



Tim profesorice Kazo

Kazo posetila je Novi Sad krajem 2015. godine kao gostujući predavač na Saveznom kongresu neurologa; gostujući je profesor Univerziteta u Beogradu; u Bernu je tokom *Winter Stroke School* 2016. godine još jednom iskazala benevolentnost i punu posvećenost saradnji sa srpskim neurolozima, a našu zemlju i Društvo neurologa Srbije smatra bitnom karikom u (još uvek nedovoljno čvrstom) lancu koji bi trebalo da izdigne nivo brige o cerebrovaskularnim bolesnicima u Istočnoj Evropi. Kao predsednik ESO, može odlično da sagleda sadašnje i buduće horizonte, i uprkos brojnim obavezama da nesebično ukaže na pravce razvoja ove oblasti. Smatram ovo, pored punog profesionalnog i ličnog ispunjenja, drugim i važnijim doprinosom ove edukacije. Naposljetku, osećam potrebu da se ovim putem zahvalim pre svega Društvu neurologa Srbije i Društvu mladih neurologa Srbije, profesorici Kazo i osoblju Jedinice za moždani udar bolnice *Santa Maria della Misericordia* u Perudi.

Nemanja Popović  
Klinika za neurologiju KCV,  
Jedinica za moždani udar UC KCV

USKORO



**Sekundarna  
prevencija  
moždanog udara  
kod bolesnika  
sa atrijalnom  
fibrilacijom**

**CEREBRO-  
VASKULARNE  
BOLESTI**

PREDAVAČI:  
Prof. dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević  
Prof. dr Dejana Jovanović

A-1-2116/16  
Predavači: 8 bodova  
Slušaoci: 4 boda

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

## PRIKAZ SLUČAJA

*Antisintetaza sindrom – dijagnostički izazov u jedinici intenzivnog neurološkog lečenja*

**Autor:** Aleksandra Rajić

*Odeljenje urgentne neurologije, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd*

## Uvod

Antisintetaza sindrom (ASS) je redak sistemski autoimuni sindrom koji karakterišu inflamatorna miopatija, artritis ili artralgiya, intersticijalna bolest pluća, febrilnost, Rejnoov fenomen i „ruke mehaničara“ [1]. Predstavlja klinički heterogen entitet, što otežava postavljanje ispravne dijagnoze. Čvrsto je povezan sa prisustvom aminoacil-tRNA antitela, takozvanim antisintetaza antitelima, među kojima su najčešća anti-Jo-1 antitela [2]. Težina kliničke slike varira među različitim pacijentima, ali i kod istog pacijenta u različitom vremenskom periodu. Nепрепознавање imunološke bolesti može odložiti primenu imunosupresivne terapije i dovesti do razvoja teške kliničke slike, komplikacija, pa i smrti. U ovom radu prikazujemo pacijenta kod koga smo na Odeljenju urgentne neurologije dijagnostikovali ASS, sa osvrtom na kliničke karakteristike, dijagnostički i terapijski pristup kod ovog oboljenja.

## Prikaz slučaja

Tridesetjednogodišnji muškarac javio se na pregled u Neurološku ambulantu Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije zbog pojave slabosti u rukama i nogama i bolova u mišićima i zglobovima. Sa sobom na pregled pacijent je doneo laboratorijske analize koje su pokazale hiperCKemiju 25379 (0–150 U/L), leukocitozu 13 (3,4–9,7 10<sup>9</sup>/L) i povišene vrednosti CRP 43 (0–5mg/L). Njegove tegobe su počele nedelju dana ranije, pojavom opšte slabosti i malaksalosti, sa blago povišenom temperaturom. Pacijent je negirao prethodnu infektivnu epizodu, intenzivnu fizičku aktivnost, kao i ujed krpelja pre nastanka tegoba. Primetio je da je mokraćna bila tamnija. U ličnoj anamnezi naveo je op-

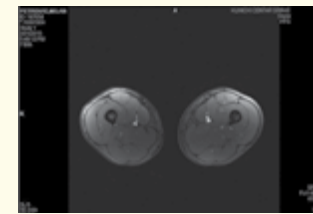
struktivni bronhitis, alergiju na polen, prašinu i korov. S obzirom na tegobe i laboratorijske analize, pacijent je primljen na Odeljenje neurologije UC.

Na prijemu pacijent je bio afebrilan, urednog somatskog nalaza. Neurološki pregled pokazao je blagu slabost antefleksora vrata 5-/5, snaga proksimalnih mišića gornjih ekstremiteta bila je 4/5, distalno uredna, snaga proksimalnih mišićnih grupa na donjim ekstremitetima bila je 3/5, distalno 4+/5. Proksimalne mišićne grupe gornjih i donjih ekstremiteta bile su bolne na palpaciju. Mišićni refleksi su se izazivali. Lazarević je bio naznačen na 70 stepeni obostrano, dok je Bikeles bio negativan. Plantarni odgovor je bio fleksioni obostrano. Nije bilo ispada senzibiliteta. Hod na prstima je bio moguć, lako otežan na petama, ali je postojala nemogućnost ustajanja iz čučnja. Sfinktere je kontrolisao. Ostali neurološki nalaz bio je uredan.

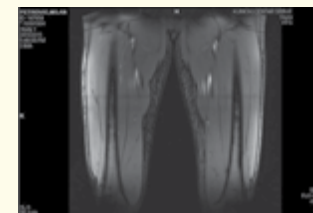
Tokom hospitalizacije urađene su virusološke analize (HSV 1, HSV 2, VZV, parvovirus B19, HIV, adenovirus, influenza A, B, Zapadni Nil, Koksaki) koje su bile negativne, kao i analize na *B. burgdorferi*, *leptospire*, *trichinella spp* i pregled fecesa na parazite. Urađeni CT endokranijuma, LP, CT toraksa, abdomena i male karlice bili su uredni. NMR nalaz mišića pokazao je edem mišića dominantno proksimalne muskulature (Slika 1, Slika 2). Po dobijanju negativnih rezultata potencijalnih infektivnih uzročnika, i postavljene sumnje na imunološki posredovan miozitis, nedelju dana od prijema započeto je lečenje kortikosteroidnom terapijom u dozi od 1mg/kg/dan Pronizona.

Međutim, i pored primenjene terapije treće nedelje hospitalizacije došlo je do naglog pogoršanja kliničke slike, sa progresijom mišićne slabosti do nemogućnosti pokreta, izraženog edema ekstremiteta i razvoja komplikacija u vidu akutne bubrežne insuficijencije i visoke febrilnosti, pa je pacijent preveden u Jedinicu neurološkog intenzivnog lečenja. Ehokardiografski pregled je pokazao najpre fokalni, a potom i difuzni edem miokarda uz perikardni izliv.

Slika 1 – NMR pregled mišića; Difuzni edem mišića donjih ekstremiteta



Slika 2 – NMR pregled mišića; Difuzni edem mišića donjih ekstremiteta



Slika 3 – RTG pulmo et cor; Obostrano pleuralni izlivi uz bronhopneumoniju



RTG pluća pokazao je pleuralne izlive uz bronhopneumoniju (Slika 3). EMNG nalazom registrovani su denervacioni potencijali i celokupni nalaz ukazivao je na postojanje inflamatorne miopatije koja je bila veoma jako izražena i na gornjim i na donjim ekstremitetima, bez elektrofizioloških znakova za poliradikuloneuritis. Imunoserološke analize su pokazale da ANA-HEp2 (IgG) fluorescencija odgovara prisustvu antitela specifičnih za t-RNA sintetazu koja se najčešće sreću kod polimiozitisa, nakon čega je dijagnostika bila dopunjena i analizom na anti-Jo antitela koja su bila jasno pozitivna. Klinički imunolog je na osnovu svih urađenih analiza, uz novokonstatovanu pojavu ljuštenja kože na prstima šake, zaključio da celokupan nalaz odgovara autoimunoj inflamatornoj miopatiji (polimiozitisu), najpre tzv. antisintetaza sindromu. Indikovano je uvođenje kontinuirane, dugotrajne kortikosteroidne terapije u dozi od 1,5mg/kgTT tokom dve nedelje i dalje 1mg/kg TT bez redukcije doze tri meseca, uz uvođenje Metotrexata u dozi od 20mg jednom nedeljno. Uz saglasnost kardiologa i nefrologa, ordinirana je i terapija intravenskim imunoglobulinima u trajanju od pet dana u dnevnoj dozi od 25g. Pacijent je redovno hemodijaliziran do opo-

ravka bubrežne funkcije. Nakon dve nedelje održavanog teškog opšteg stanja, bubrežne insuficijencije, izraženog edema mišića i visoke febrilnosti, došlo je do postepenog oporavka stanja pacijenta. Uz intenzivan, najpre pasivni, a potom i aktivni fizikalni tretman, bolesnik se oporavio do mogućnosti samostalnog hoda.

Pacijent je nakon dva meseca lečenja otpušten sa Odeljenja neurologije stabilnih vitalnih parametara, afebrilan, sa zaostalim hipotrofijama mišića ekstremiteta i blagom do umerenom kvadriparezom u neurološkom nalazu, uz nastavak kortikosteroidne terapije imunosupresivima.

## Diskusija

Antisintetaza sindrom je retko heterogeno autoimuno oboljenje koje zahvata više organa. Tačna prevalenca u opštoj populaciji je nepoznata, ali se pretpostavlja da se u proseku javlja kod oko 1/25 000 do 1/33 000 osoba širom sveta, uglavnom kod odraslih, dva puta češće kod žena [1]. Prvi put je opisan 1990. godine od strane Margerija i saradnika, kao trijas polimiozitisa, intersticijalne bolesti pluća i anti-ARS antitela [3]. Anti-ARS antitela spadaju u grupu miozitis-specifičnih antitela (MSA) i usmerena su na citoplazmatske enzime koji katalizuju formiranje aminoacil-tRNA kompleksa. Opisano je najpre osam antitela: anti-PL-7 (*anti-threonyl*), anti-PL-12 (*anti-alanyl*), anti-OJ (*anti-isoleucyl*), anti-EJ (*anti-glycyl*), anti-KS (*anti-asparaginylyl*), anti-ZO (*anti-phenylalanyl*), anti-YRS (*anti-tyrosyl*) i anti-Jo-1 (*anti-histidyl*), od kojih su anti-Jo-1 antitela prva opisana i najčešće dijagnostikovana [2,4]. U skorije vreme opisuju se i anti-SC (*anti-lysyl*), anti-JS (*anti-glutaminyl*) i *anti-tryptophanyl* antitela [5]. Smatra se da kliničku heterogenost sindroma određuje raznovrsnost antitela [6].

Ključ u dijagnozi ASS je prisustvo antitela uz pojavu miozitisa ili intersticijalne bolesti pluća ili oba [1]. Kliničkom slikom u većini (više od 90%) slučajeva dominira *miozitis*, koji dovodi do mišićne slabosti, bola u mišićima i na kraju atrofije i fibroze mišića. Početak je uglavnom akutan i zahvata najpre proksimalnu

muskulaturu. Elektromiogram može pokazati nekoliko karakterističnih promena koje uključuju male amplitude, kratke polifazne potencijale, spontane fibrilacije, pozitivne šiljke u miru, iritabilnost i visokofrekventna ponovljena pražnjenja. Inflamacija mišića dovodi do porasta u serumu kreatin kinaze, aldolaze, aminotransferaze i laktat dehidrogenaze. Biopsija mišića potrebna je ne samo da potvrdi dijagnozu, već i da isključi druga oboljenja koja mogu dati sličnu kliničku sliku. Histopatološki nalaz mišića karakteriše fragmentacija i inflamacija perimizijalnog vezivnog tkiva i perifascikularna atrofija. ASS može postojati i u odsustvu miozitisa i takva forma se naziva „amiopatski“ ASS. **Intersticijalna bolest pluća** (*interstitial lung disease* – ILD) javlja se kod oko 60% pacijenata sa ASS. Smatra se da prisustvo intersticijalne bolesti pluća ima glavni uticaj na morbiditet i mortalitet, koji, prema rezultatima pojedinih istraživanja, usled respiratorne insuficijencije može iznositi od 10% do 30% [7,8]. **Zglobne manifestacije** javljaju se kod oko 50% pacijenata i ispoljavaju se u širokom spektru, od artralgijske do sinovitisa i artritisa sa ili bez koštanih erozija. Kod ovih pacijenata često se javlja visoka febrilnost i perutava, ispucala koža i hiperkeratotski eritem na lateralnoj i palmarnoj strani ruku i prstiju, takozvane „ruke mehaničara“. Druge kliničke manifestacije obuhvataju Rejnoov fenomen, srčane manifestacije (perikarditis, miokarditis), gastrointestinalne manifestacije (disfagija, afagija, gastroezofagealni refluks) [1,5,9].

Pronizon u dozi od 1mg/kg/dan terapija je izbora u lečenju antisintetaza sindroma [9]. Visoke doze se koriste u inicijalnoj fazi. Remisija se postiže kod 25–68% pacijenata kada se kortikosteroidna terapija da u inicijalnoj fazi. Često se kombinuju sa imunosupresivnom terapijom, najčešće metotreksatom ili azatioprinom [9]. Intravenski imunoglobulini (IVIg) se sa uspehom koriste u lečenju inflamatornih miopatija (polimiozitis/dermatomiozitis). Standardna doza je 2g/kg podeleženo u dve ili pet pojedinačnih dnevni doza. Pokazano je da IVIg terapija u kombinaciji sa kortikosteroidima značajno poboljšava mi-

šićnu snagu i snižava vrednosti kreatin kinaze. Pokazana je i efikasnost primene IVIg kod većine pacijenata sa PM/DM koji imaju i zahvaćenost pluća i ezofagusa, kao i uspeh u lečenju refraktarnih ILD kod ASS. IVIg se relativno dobro tolerišu i bezbedne su [10,11]. Pored toga, u lečenju su korišćeni ciklosporin, rituksimab, ciklofosamid, mikofenolat mofetil, sa različitim terapijskim učinkom [7,12,13].

### Zaključak

Antisintetaza sindrom je redak i klinički heterogen sindrom, što otežava postavljanje ispravne dijagnoze. Pravovremena dijagnoza i rano započeto lečenje imunosupresivnom terapijom imaju veliki značaj. Zbog toga je potrebno kod pacijenata čija klinička slika ide u pravcu autoimunog miozitisa tragati za specifičnim antisintetaza antitelima, voditi računa o pojavi intersticijalne bolesti pluća i blagovremeno započeti sa pre svega kortikosteroidnom terapijom, kako bi se prevenirala teža klinička slika i loš ishod bolesti.

### Reference

- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(1): 100–09.
- Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(8): 881–8.
- Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK. et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990; 77: 1019–38.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH. et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70(6): 360–74.
- Mahler M, Miller FW, Fritzer MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 367–71.
- Katzap E. et al. Antisynthetase Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13: 175–181.
- Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D. et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008; 63:53–9.
- Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 32(5): 273–84.
- Tzioufas AG. Antisynthetase Syndrome. *Orphanet*, 2011.
- Wang DX. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2012; 31(5): 801–6.
- Suzuki Y. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009; 187(3): 201–6.
- Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the antisynthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(8): 968–71.
- Hervier B, Masseur A, Mussini JM, Audrain M, Hamidou MA. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2009; 76(5): 575–6.

### DA LI STE ZNALI?

#### *Nastanak i razvoj Gijen-Bareovog sindroma od početka 19. do kraja 20. veka*

Pre gotovo tačno jednog veka, dok je širom sveta vođen rat, tri Francuza – dva neurologa i jedan radiolog – ispitala su neobičan slučaj dva vojnika. Vojnici, koji su primljeni u Neurološki centar Šeste francuske armije 20. avgusta i 5. septembra 1916. godine, žalili su se na progresivnu slabost, otežano kretanje i osećaj bockanja koji se širi iz donjih udova u gornje [1]. Njihovo stanje, za koje su verovali da je novo [2], lekari su kasnije opisali ovako:

*U ovom radu želimo da skrenemo pažnju na klinički sindrom (...) koji karakterišu motorni poremećaji, gubitak refleksa u tetivama uz očuvanje kutanih refleksa, paraestezija uz blago narušen objektivni osećaj, bol mišićne mase na dodir, značajne promene električnih reakcija nerava i mišića i izražena hiperalbuminoza cerebrospinalne tečnosti uz odsustvo citološke reakcije (albuminocitološka disocijacija) [3].*

Ovaj skup simptoma, o kojem su Žorž Gijen, Žan Bare i Andre Štol te godine pisali u Biltenu Medicinskog udruženja Pariske bolnice [3], danas je poznat pod nazivom Gijen-Bareov sindrom (GBS).

Međutim, slučajevi progresivne paralize opisani su i pre njihovog istaknutog članka: 1828. godine ih je zabeležio francuski patolog Šomel, a tridesetih godina 19. veka Vardrop i Olivije [4]. Godine 1859. francuski lekar i naučnik Žan Oktav Landri opisao je kliničke osobine GBS u radu kojim je obuhvatio deset pacijenata (pet sopstvenih i pet iz medicinske literature) od kojih je troje preminulo, dvoje na vrhuncu bolesti, a jedan nekoliko meseci kasnije [5]:

*Osnovni problem je motorni poremećaj praćen postepenim slabljenjem mišića i flakcidnim udovima, bez kontrakcija, konvulzija i bilo kakvih refleksnih pokreta (...) Paralizi prethodi opšta slabost, osećaj bockanja i blagi grčevi. S druge strane, paraliza može da nastane naglo i ne-*

*očekivano. U oba slučaja paraliza se prvo javlja u donjim udovima i širi se u gornje delove tela. (...) Redosled progresije je manje-više konstantan: 1. mišići nožnih prstiju i stopala, potkolenica i sedalni deo, prednji i mišić primicač butine, 2. mišići prstiju na rukama i mišići šake, cele ruke i ramena, 3. mišići trupa, 4. respiratorni mišići, jezik, grlo, jednjak itd. (...) Redosled povlačenja paralize suprotan je redosledu pojave prvih simptoma. Gornji delovi tela, koji bivaju poslednji zahvaćeni, prvi postaju ponovo mobilni, a zatim se pokretnost vraća i u donje delove tela (...) Kada paraliza dostigne svoj vrhunac, opasnost od asfiksije je uvek neizbežna [6].*

Uprkos sličnostima, Gijen, Bare i Štol u svom radu nisu spomenuli Landrija i paralizu koju je on opisao 57 godina ranije. Gijen je kategorički odbio da između dva stanja postoji povezanost, tvrdeći da je njihovo benigno, dok je kod Landrijevih pacijenata zabeležen loš ishod [7]. (Tek je na Briselskom simpozijumu održanom 1938. godine Gijen priznao mogućnost smrtnog ishoda kod pacijenata sa GBS. [8]) Nadalje, s obzirom da Landri nije vršio lumbalnu punkciju, koja je ušla u upotrebu tek 1891. godine, Gijen je smatrao da je svako poređenje *une confusion nosographique absolue* (apsolutna nozološka pometnja, brkanje pojmova) [5]. Što se samog Landrija tiče, njegov doprinos danas se često zaboravlja. Nakon objavljivanja članka koji ga je učinio poznatim više od pola veka nakon sopstvene smrti, on se posvetio hidroterapiji. Preminuo je 1865, u 39. godini života, i nije bio u prilici da bude svedok kasnijih događaja koji su igrali ulogu u definisanju Gijen-Bareovog sindroma.

Slika 1 – Žorž Gijen i Žan Bare



U drugoj polovini 19. i početkom 20. veka opisano je još nekoliko slučajeva akutne paralize slične Landrijevoj. Vestfal je 1876. opisao četiri slučaja paralize gde autopsija nije pokazala patološke lezije i tom prilikom prvi koristio eponim Landrijeva akutna ascendentna paraliza. Vilijam Osler je 1892. godine u svojoj knjizi *Medicinski principi i praksa* opisao slično oboljenje, koje je nazvao akutnim febrilnim polineuritisom. Međutim, ono čime su Gijen, Bare i Štrol napravili pomak u rasvetljavanju ovog sindroma jeste da su ispitivanjem cerebrospinalne tečnosti (CST) utvrdili povećan nivo albumina, 2,5 g/l kod jednog i 0,85 g/l kod drugog pacijenta [9]. Tako su neurolozi početkom 20. veka bili suočeni sa tri slična ali neprecizno definisana oboljenja: Landrijevom ascendentnom paralizom, Oslerovim akutnim febrilnim polineuritisom i Gijen-Bareovim sindromom [9].

Iako je Ejb Bejker na Gijenov podsticaj prvi koristio eponim Gijen-Bareovo oboljenje, današnji naziv, Gijen-Bareov sindrom, prvi put su spomenuli francuski neurolozi Draganesko i Klaudijan u predavanju o slučaju radikuloneuritisa nakon stafilokoknog osteomijelitisa [9]. Dva predavača je uoči predavanja Pariskom društvu neurologa predstavio sam Bare, ali je tom prilikom Štrolovo ime izostavljeno, kako iz eponimnog naziva sindroma, tako i sa liste autora poznatog članka iz 1916. godine [9]. Andre Štrol vršio je elektrofiziološke testove u slučaju dva vojnika, ali do današnjeg dana nije poznato iz kog su razloga Gijen i Bare odlučili da zanemare njegov doprinos. Kao jedno od mogućih objašnjenja navodi se Štrolovo poreklo iz Alzasa, nemačke oblasti koja je 1918. godine postala deo Francuske [8]. Međutim, verovatniji razlog nazire se u činjenici da je, u vreme kada su naučnici došli do značajnog ot-

krića o povećanom nivou proteina u CST, Štrol bio tek stažista, te da je u Prvom svetskom ratu služio kao radiolog [7], a kasniji život posvetio fiziologiji, što ga je činilo nedovoljno relevantnim autorom u oblasti neurologije [9]. Za razliku od njega, Gijen i Bare su u brojnim radovima objavljenim tokom dvadesetih godina učestalo pisali o „našem sindromu“ bez ijednog pomena Štrola [1], čime su uticali na stručne krugove da usvoje upotrebu „skraćenog“ oblika eponima. Štrolov doprinos, iako se ne može zapostaviti, jednostavno „nije bio presudan za razumevanje ovog kliničkog sindroma“ [1]. Zanimljivo je, ipak, da je poznati francuski hemičar Žan Roš u pomenu povodom Štrolove smrti ovaj poremećaj nazvao „neurološkim sindromom Gijena, Štrola i Barea“ [1].

Slika 2 – Andre Štrol



Tabela 2 – Najrasprostranjeniji sinonimi za Gijen-Bareov sindrom

Landrijeva akutna ascendentna paraliza
Akutni febrilni polineuritis
Poliradikuloneuritis sa albuminocitološkom disocijacijom
Akutni infektivni polineuritis
Landri-Gijen-Bareov sindrom
Landri-Gijen-Bare-Štrolov sindrom
Idiopatski polineuritis
Akutna inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija

Preuzeto i modifikovano iz: Hughes, R.A.C., 1990 [9].

Iako se zvaničan naziv sindroma do današnjeg dana vezuje samo za Gijena i Barea, u upotrebi je i dvadesetak drugih naziva i eponima [4] (Tabela 2). Međutim, danas, kada su svi protagonisti napustili scenu, mirno možemo da

usvojimo eponim Gijen Bareov sindrom, imajući pri tome u vidu Andrea Štrola, koji je, kao i mnogi drugi vredni stažisti, ostao zaboravljen [9]. Buduća otkrića u medicini će pokazati da li će ovaj sindrom dobiti neko novo ime ili će zauvek ostati upamćen po Gijenu i Barea.

## Reference

1. Wijdicks, E.F., Ropper, A.H. The Guillain-Barré Syndrome. In: Koehler, P.J., Bruyn, G.W., Pearce, J.M. (eds). *Neurological Eponyms*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2010; 219–226.
2. Aylett, P. Five cases of acute polyneuritis (Guillain-Barré Syndrome) in children. *Archives on Disease in Childhood*. 1954;29: 531–536. doi: 10.1136/adc.29.148.531
3. Guillain G, Barré J. A, Strohl A. Concerning a syndrome of radicular neuritis with hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid without cellular reaction. notes on the clinical and graphic characteristics of the tendon reflexes. *Archives of Neurology*. 1968;18(4): 450–452. doi: 10.1001/archneur.1968.00470340136014
4. Blom, J.D. A dictionary of hallucinations. *Guillain-Barré Syndrome (GBS) and Hallucinations*. New York: Springer-Verlag, 2010; 210–211.
5. Pearce J.M. Octave Landry's ascending paralysis and the Landry-Guillain-Barré-Strohl Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 May; 62(5): 495, 500.
6. Landry O. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* 1859;6:472–474.
7. Aññi, A.K. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome 1859 to 1992. *A Historical Perspective*. *J Fam Community Med*. 1994;6: 472–474.
8. Petch, C.P. Guillain, Barré...and Strohl? *Lancet*, 1978; 2: 380.
9. Hughes, R.A. C. *Guillain-Barré Syndrome*. London: Springer-Verlag, 1990;
10. Wijdicks, E.F. *Guillain-Barré Syndrome*. In *Famous first papers for the neurointensivist*. New York: Springer, 2012; 129–129.

Tabela 1 – Istorija nastanka i razvoja Gijen-Bareovog sindroma (od 1834. do 1997. godine)

1834–1837.	Vardrop i Olivije opisali su slučajeve rapidno progresivne paralize kao i ostale karakteristike GBS.
1859.	Landri je objedinio kliničke osobine nazivom akutna ascendentna paraliza.
1864.	Dumenil je prvi izvršio patologiju i mikroskopski pregled nerava i ustanovio atrofiju medularne supstance perifernih nervnih cevi [10].
1876.	Po prvi put je korišten eponim Landrijeva (ascendentna) paraliza.
1916.	Gijen, Bare i Štrol primetili su albuminocitološku disocijaciju cerebrospinalne tečnosti, novu dijagnostičku osobinu akutne paralize.
1920.	Gijen i Bare objavili su rad pod nazivom <i>Travaux Neurologiques de Guerre</i> , koji nakratko spominje GBS i ističe kako se ovaj sindrom razlikuje od Landrijeve paralize.
1937.	Na Briselskom simpozijumu iz eponima je trajno izostavljen Štrol. Gijen pojašnjava definiciju sindroma, dodaje nove detalje u opis sindroma i priznaje mogućnost smrtnog ishoda GBS (1938.) [8].
1940–1950	Nastankom jedinica za respiratornu negu umanjuje se stepen smrtnosti od GBS.
1949.	Hejmejker i Kernohan pišu o klinikopatološkoj korelaciji u grupi od 50 smrtnih slučajeva Landri-Gijen-Bareovog sindroma.
1955.	Eksperimentalni autoimuni neuritis (EAN), klinički i patološki faksimil ljudskog GBS koji su kod životinja indukovali Vaksman i Adams.
1956.	Fišerov sindrom opisan je kao varijanta GBS.
1969.	Patološka studija Asburija i saradnika pokazuje limfocitnu infiltraciju u spinalnom korenu i nervima.
1975.	Program vakcinacije svinja, kod kojih se javlja ovaj poremećaj, ponovo budi interesovanje za GBS.
1978.	Bretl i saradnici u lečenju koriste izmenu plazme u terapijske svrhe.
1981.	Na simpozijumu o GBS ažurirane su imunološke i patološke karakteristike poremećaja i predloženi moderni dijagnostički kriterijumi.
1985.	Severnoamerički test za izmenu plazme pokazao je pozitivan efekat terapije.
1997.	Veliko ispitivanje lečenja GBS koje su sproveli Hjuze i saradnici potvrdilo je da je intravenski imunoglobulin podjednako efikasan kao i terapijska izmena plazme.

Preuzeto i modifikovano iz: Wijdicks et al, 2010; 219–226 [1].

## REVIJALNI RAD

## Miotonična distrofija tipa 2

**Autori:** Milorad Vujnić<sup>1</sup>, Vidosava Rakočević Stojanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

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

## Uvod

Miotonična distrofija tipa 2 (MD2) je autozomno dominantno nasljedna, sporo progresivna, multisistemska bolest. Bolest klinički karakteriše pretežno proksimalna mišićna slabost, miotonija, katarakta, ali i zahvaćenost mozga, endokrinog i drugih sistema. MD2 je izrazito klinički heterogena. Pored očiglednesličnosti sa miotoničnom distrofijom tipa 1 (MD1), postoje i značajne razlike između ove dvije bolesti [1].

Nekoliko godina nakon što je otkriveno da mutacija u DMPK genu uzrokuje MD1, opisani su slučajevi pacijenata koji su klinički bili slični oboljelima od MD1, ali sa pretežno proksimalnom mišićnom slabošću i bez prisustva mutacije koja uzrokuje MD1 [2–5]. Bolest je u Evropi nazvana *proksimalna miotonična miopatija* (PROMM) [2], a u SAD *miotonična distrofija bez ekspanzije CTG ponovaka* [3] ili *miotonična distrofija tipa 2* [6]. Ranum i saradnici su 1998. godine prvi ustanovili vezu između navedenih poremećaja i hromozoma 3 [7]. Likvori sa saradnicima je 2001. godine otkrio odgovornu mutaciju na hromozomu 3, a bolest je nazvana *miotonična distrofija tipa 2* [8].

## Epidemiologija

S obzirom da je MD2 rijetka, često neprepoznata bolest, njena tačna prevalencija nije poznata. Broj pacijenata koji se u bolničkim ustanovama liječi od MD2 je manji od onih sa MD1. Prema jednoj populacionoj genetičkoj studiji sprovedenoj u Finskoj, učestalost mutacije koja uzrokuje MD2 (1/1830) bila je veća u odnosu

na mutaciju za MD1 (1/2760) [9]. Nepoznato je da li navedena učestalost u Finskoj populaciji odgovara učestalosti u drugim evropskim populacijama i da li je mutacija 100% penetrantna. Imajući u vidu uopšteno raniju pojavu simptoma u MD1, ovi podaci sugerišu sličnu učestalost oba tipa distrofija u Finskoj, u rasponu od 1 do 20 na 100 000 stanovnika [9–11]. Grupa italijanskih autora ustanovila je daleko manju prevalenciju MD2, koja je iznosila 10% prevalencije MD1 [12].

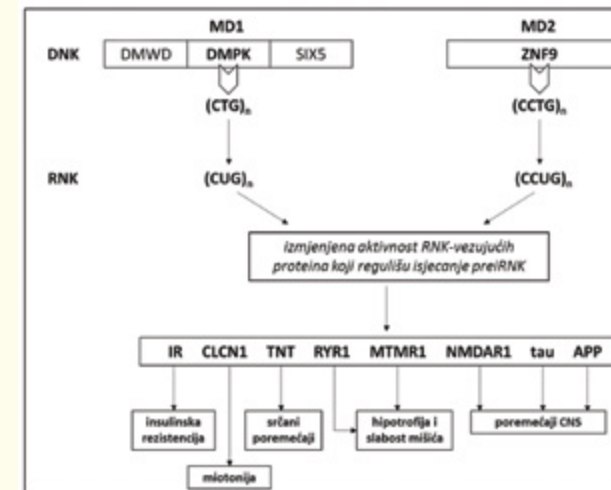
## Patofiziologija MD2

MD2 je autozomno dominantno nasljedna bolest uzrokovana mutacijom u intronu 1 CNBP gena (*cellular nucleic acid-binding protein*), ranije poznatog kao ZNF9 gen (*zink finger protein 9*). Radi se o bolesti ponovaka kao i kod MD1, ali kod MD2 postoji ekspanzija kvadrupleta nukleotida CCTG (citozin-citozintimin-guanin) u navedenom genu [7,8].

Broj CCTG ponovaka u zdravom alelu je ispod 30 [13], dok se broj CCTG ponovaka kod oboljelih od MD2 najčešće kreće u opsegu od 75 do 11 000 [14]. Prosječan broj CCTG ponovaka kod oboljelih od MD2 je oko 5000 [15]. Za razliku od MD1, broj CCTG ponovaka ne korelira sa vremenom pojave bolesti i težinom kliničke slike [16]. Iako su genetički različite, MD1 i MD2 dijele zajedničke patogenetske mehanizme. Smatra se da je osnovni patofiziološki mehanizam u nastanku MD2, slično kao i kod MD1, stvaranje i akumulacija mutirane informacione RNK (iRNK). Prepisom CNBP gena koji sadrži ekspanzirane CCTG ponovke nastaje iRNK sa velikim brojem CCUG (citozin-citozin-uridin-guanin) ponovaka. Ova izmjenjena RNK, sa nedovršenom dvolančanom strukturom, akumulira se u jedru u tzv. ribonukleinskim fokusima i djeluje toksično. Stupajući u interakciju sa nizom RNK-vezujućih proteina, ona mijenja njihovu funkciju i aktivnost [17–20]. Kao i kod MD1, smanjuje se aktivnost proteina iz MBNL grupe (MBNL1, MBNL2 i MBNL3), što uzrokuje poremećaj u alternativnom splajsinu niza proteina, čime se u najvećoj mjeri može objasniti multisistemska karakter bolesti [19,21]. Međutim, dok je kod MD1 prisutna hiperfosforilacija i povećana aktivnost CUGBP1 proteina,

ona nije pronađena u biopatu mišića oboljelih od MD2 [22].

Slika 1 – Patogenetske sličnosti MD1 i MD2



Prilagođeno prema: Turner C, Hilton-Jones D. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 [16].

MD1 – miotonična distrofija tipa 1; MD2 – miotonična distrofija tipa 2; IR – insulinski receptor; CLCN1 – hlorni kanal; TNT – srčani troponin T; RYR1 – rijanodinski receptor 1; MTMR1 – miotubularinu srodan protein 1; NMDAR1 – N-metil-D-aspartatski receptor 1; APP – amiloidni prekursorski protein.

Pored toksičnog efekta mutirane RNK i poremećaja alternativnog splajsinga, koji su ključni patogenetski mehanizmi, postoje i dodatni, manje bitni mehanizmi koji doprinose patofiziološkoj kompleksnosti bolesti. Ovi dodatni mehanizmi uključuju poremećaj ekspresije i translacije mutiranog ZNF9 gena [23,24], atipičnu RAN translaciju [25] i poremećaj ekspresije i intracelularne distribucije mikro RNK (miRNK) molekula [26–29]. Slično kao i kod MD1, u MD2 je prisutna heterogenost u veličini ekspaniranog alela između različitih tkiva i vrsta ćelija, tj. *somatski mozaicizam* [8,30]. Pored toga, sama mutacija ima dinamički karakter, što znači da se broj CCTG ponovaka povećava tokom života oboljelih [8,15]. Dok u MD1 mutacija ima tendenciju uvećanja (ekspanzija ponovaka), u MD2 se ona uglavnom smanjuje u sukcesivnim generacijama, što se označava terminom *kontrakcija ponovaka* [14]. Ovom razlikom bi se moglo ob-

jasniti nekoliko specifičnih karakteristika MD2, kao što su odsustvo kongenitalne forme bolesti, kasnija pojava simptoma u odnosu na MD1, kao i uopšteno odsustvo fenomena *genetičke anticipacije* [31].

## Kliničke forme MD2

**Proksimalna miotonična miopatija** (PROMM) predstavlja najčešću i klinički blagu formu koja je prvi put opisana 1994. godine u Njemačkoj i SAD. Karakteriše se proksimalnom slabošću i veoma blagom hipotrofijom mišića, mijalgijama, prisustvom katarakte i miotonijom na elektromiografskom nalazu [2].

**Proksimalna miotonična distrofija** (PROMD) je teška forma i prvi put je opisana 1997. godine u Finskoj [5]. Fenotip ovih bolesnika podrazumjeva slabost i jasnu hipotrofiju proksimalnih mišića ruku i nogu sa gubitkom sluha, kataraktom i hipogonadizmom, ali bez kliničke miotonije.

**Miotonična distrofija tipa 2** (MD2 u užem smislu) je prvi put opisana u SAD 1998. godine [6]. Ovi bolesnici pored proksimalne slabosti imaju i distalnu slabost mišića ili samo distalnu slabost poput bolesnika sa MD1.

**Oligosimptomatska forma** bolesti podrazumjeva prisustvo samo minimalnih simptoma bolesti na koje se bolesnik ne žali, ali se mogu uočiti kliničkim pregledom [11].

## Klinička slika MD2

MD2 obično ima blažu kliničku sliku u odnosu na MD1, kasniji početak i bolju prognozu [16]. Prve tegobe obično počinju između druge i šeste decenije života [32], a najčešće u četvrtoj deceniji [16,33–35]. Međutim, bolest može da počne i u djetinjstvu i u dubokoj starosti [6,15].

Zbog navedene izražene fenotipske varijabilnosti i velikog broja pacijenata sa blagim tegobama, bolest često ostaje nedijagnostikovana [36]. Ako se pacijenti i obrate ljekaru njihove tegobe se često pripisuju „zamor“ mišića, išijas, drugim radikulopatijama, artritisu, fibromijalgiji ili neželjenim efektima statina [37–40].

**Mišićni sistem** – Najčešće i najizraženije tegobe kod oboljelih od MD2 vezane za mišićni sistem jesu slabost i zamorljivost proksimalne muskulature nogu i bolovi u mišićima [16,32,36,41–43]. U MD2 su selektivno zahvaćeni proksimalni mišići, prvenstveno fleksori i ekstenzori natkoljenica i ekstenzori podlaktica, kao i fleksori vrata [32]. Mnogo manje je izražena slabost respiratornih mišića i mišića lica u odnosu na oboljele od MD1 [32]. Kod oboljelih od MD2 ponekad se može ustanoviti hipertrofija mišića listova i butina [32,42,43]. Miotonija, kao kardinalna karakteristika MD1, može klinički biti odsutna u MD2, pa čak i na EMG ispitivanju [42]. Kada je prisutna, obično je manje izražena nego u MD1 [44].

Uprkos generalno blagoj simptomatologiji, oboljeli od MD2 često imaju jake bolove u mišićima, koji mogu dovesti do pojave depresije i značajne funkcionalne i profesionalne onesposobljenosti oboljelih [45]. Ovi bolovi se teško razlikuju od fibromijalgije i ne reaguju dobro na konvencionalnu analgetsku terapiju [38,40]. Skorašnje istraživanje grupe Rakočević Stojanović pokazalo je da je najčešća lokalizacija bola kod MD2 pacijenata u gornjim i donjim ekstremitetima, dok su kod oboljelih od MD1 u pitanju lumbosakralna kičma i donji ekstremiteti. Intenzitet bola kod obe vrste distrofija je bio blag do umjeren i negativno je korelirao sa kvalitetom života oboljelih [45].

Slika 2 – Hipertrofija mišića listova kod bolesnice sa MD2



**Čulo vida** – Posteriorna supkapsularna katarakta, koja ima identične karakteristike kao kod MD1, predstavlja jedan od najčešćih poremećaja u MD2 i javlja se kod 36 do 78% oboljelih [16].

Katarakta se obično javlja prije 50. godine života i nekada može biti prisutna bez mišićnih i srčanih manifestacija bolesti, pa se preporučuje rani skrining njenog prisustva [43,44,46].

**Kardiovaskularni sistem** – Čini se da su srčani problemi manje ozbiljni i rjeđe prisutni kod oboljelih od MD2 u odnosu na MD1 [47,48]. Poremećaji srčanog sprovođenja kod MD2 uglavnom su ograničeni na AV blok prvog stepena i blok grana Hisovog snopa. Iznenadna srčana smrt, potreba za ugradnjom pejsmejke i teški poremećaji srčanog ritma opisani su kod malog broja oboljelih od MD2 [36]. Progresivna dilatativna kardiomiopatija je opisana u pojedinim porodicama sa MD2 [41]. Kod nekih MD2 bolesnika može se javiti bol u grudima, koji je obično mišićnog porijekla, ali je tada potrebno isključiti postojanje ishemijskog oboljenja srca [44]. Postoje podaci o većoj učestalosti koronarne bolesti srca kod MD2 u odnosu na MD1 [42]. Da bi se spriječile potencijalno fatalne posljedice od strane kardiovaskularnog sistema, MD2 bolesnicima se savjetuju redovni kardiološki pregledi [16].

**Respiratorni sistem** – Ovaj sistem je rijetko u značajnijoj mjeri zahvaćen kod bolesnika sa MD2 [46], mada se kod malog broja bolesnika može javiti i teški oblik respiratorne insuficijencije [5,39].

**Centralni nervni sistem** – Profil kognitivnog oštećenja kod oboljelih od MD2 je sličan kao kod MD1, ali značajno blažeg stepena. Kod ovih pacijenata obično se opisuju poremećaji kognitivnih funkcija vezanih za frontalne režnjeve, posebno egzekutivnih funkcija [34,43,44]. U manjoj mjeri mogu biti zahvaćene vizuokonstruktorne sposobnosti i verbalna epizodička memorija.

Oboljeli od MD2, slično kao i od MD1, imaju hiperintenzne promjene u bijeloj masi mozga [43,44]. Novije studije su pokazale da je kod MD2 bolesnika gubitak sive mase mozga manje izražen u odnosu na oboljele od MD1 ili je ona čak pošteđena, dok je bijela masa slično zahvaćena u oba tipa bolesti [34]. Mentalna retardacija, koja je izražena u kongenitalnoj i prisutna u juvenilnoj formi MD1, nije tipična za MD2

[44]. Oboljeli od MD2 često imaju poremećaj spavanja, ali je on, za razliku od MD1, prije svega uzrokovan bolovima u mišićima [49]. Specifičnost oboljelih od MD2 jeste i prisustvo uglavnom posturalnog tremora, koji se javlja kod nekih bolesnika i obično je blagog stepena [1].

**Endokrini sistem** – Endokrini poremećaji uključuju insulinsku rezistenciju, koja se javlja kod do 75% oboljelih, kao i pojavu dijabetes melitusa tipa 2, koji je češći kod ovih pacijenata u odnosu na opštu populaciju kao i u odnosu na oboljele od MD1 [16,41]. Hipotrofija testisa sa smanjenim nivoom testosterona i smanjenim fertilitetom javlja se kod 29 do 65% muškaraca sa MD2 [16]. Pored toga, može se javiti i poremećaj potencije zbog erektilne disfunkcije [32]. Hipotireoidizam kod ovih pacijenata može precipitirati ili pogoršati kliničke manifestacije bolesti, te bi pacijenti sa hipotireoidizmom i stalno prisutnom i izraženom mišićnom slabošću i miotonijom trebalo da budu ispitani u pravcu postojanja MD [50]. Trudnoća i menstruacija mogu dovesti do egzacerbacije mijalgije, grčeva i miotonije [51].

**Gastrointestinalni sistem** – GIT je rjeđe zahvaćen u slučaju MD2 nego MD1 [41]. Ponekad se mogu javiti disfagija [36,42], opstipacija i iritabilni kolon, koji mogu predstavljati značajan problem za oboljele [1,41]. Kao i kod MD1, može se javiti i kalkuloza žučne kesice [41], kao i lezija jetre [32].

**Koža** – Kod oboljelih se često javlja hiperhidroza kože ruku i trupa iz do sada nepoznatih razloga [41,44]. Frontalna ćelavost muškaraca, koja je česta kod MD1, može se javiti i kod oboljelih od MD2, ali znatno rjeđe [16,46].

**Čulo sluha** – Progresivna senzorneuralna gluvoća može da se javi kod pojedinih MD2 bolesnika, posebno onih sa PROMD varijantom bolesti [5].

**Periferni nervni sistem** – Kod oboljelih od MD2 u oko 27% slučajeva može se naći lezija perifernih nerava na elektrofiziološkom ispitivanju, ali kriterije za dijagnozu polineuropatije ispunjava oko 13% oboljelih [52].

**Maligniteti i MD2** – Studija Gadale i saradnika je pokazala da oboljeli od MD imaju dvostruko veći relativni rizik za razvoj maligniteta u odnosu na opštu populaciju, a da je relativni rizik za pojavu maligniteta uterusa, ovarijuma, mozga i debelog crijeva čak sedam puta veći u poređenju sa zdravom populacijom [53]. U navedenu studiju su bili uključeni oboljeli do oba tipa miotoničnih distrofija, bez jasnih podataka o broju MD2 bolesnika. Imajući u vidu činjenicu da se MD2 rjeđe dijagnostikuje u odnosu na MD1, može se pretpostaviti da je najveći broj ispitanika bolovao od MD1.

**Anestezija i MD2** – Za razliku od bolesnika sa MD1, postoje navodi da su oboljeli od MD2 pošteđeni komplikacijom prilikom opšte anestezije [42,54]. Retrospektivna studija koja je obuhvatila 121 MD2 pacijenta sa 340 procedura opšte anestezije ustanovila je samo dvije ozbiljne komplikacije [55]. Međutim, nakon opšte anestezije kod oko 15% pacijenata se javilo pogoršanje simptoma bolesti, kao što su smanjenje mišićne snage, pojačanje mijalgija i grčeva [55]. Potrebne su dodatne studije da bi se bolje sagledao rizik od opšte anestezije kod MD2 bolesnika.

Tabela 1 – Multisistemska afekcija u miotoničnim distrofijama

MIŠIĆI	ŽLIJEZDE	URINARNI TRAKT
miotonija	insulinska	urgencija
miopatija	rezistencija gonadalna disfunkcija	inkontinencija
ČULA	GIT	ANESTEZIJA
katarakta gluvoća	opstipacija, dijareja holelitijaza	depresija ventilacije srčane aritmije
SRCE	KOŽA	PNS
poremećaji sprovođenja aritmije	alopecija pilomatriksomi	polineuropatija autonomna disfunkcija
PLUĆA	KOSTI	CNS
restrikcija disanja apneje u spavanju	hiperostoza deformiteti	poremećaj kognicije poremećaj ponašanja



## DOKTORSKA DISERTACIJA

*Povezanost nivoa apolipoproteina apoB i apoA-I sa debljinom karotidnog intima-medija kompleksa<sup>1</sup>*

**Autor:** Željko Živanović

Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

**Sažetak**

**Uvod:** Prisustvo tradicionalnih aterosklerotskih faktora rizika (FR) kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom (IMU) ne znači i prisustvo istog stepena ateroskleroze na karotidnim arterijama. Cilj rada je bio utvrđivanje povezanosti vrednosti karotidnog intima-medija kompleksa (IMT) sa prisustvom različitih FR i njihovih biomarkera kod pacijenata sa IMU. **Materijal i metode:** Kod 120 pacijenata sa klinički prvim, nekardioembolijskim IMU u karotidnom slivu, određivano je prisustvo FR (hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija, pušenje, gojaznost, metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija i inflamacija) i beležene su vrednosti krvnog pritiska, glikemije, glikoliziranog hemoglobina, parametara lipidskog statusa, apolipoproteina apoA-I i apoB, lipoproteina a, indeksa telesne mase, homocisteina, CRP. Pomoću karotidnog dupleks ultrazvuka određivane su vrednosti karotidnog IMT. **Rezultati:** Među pacijentima sa povišenim vrednostima IMT ( $\geq 1$  mm) značajno zastupljeniji su bili dijabetes (43,7% naspram 18,2%;  $p=0,02$ ) i metabolički sindrom (51,7% naspram 24,2%;  $p=0,01$ ), a ovi pacijenti su imali i više vrednosti glikemije (7,1 mmol/l naspram 6,1 mmol/l;  $p=0,03$ ), odnosa LDL/HDL (3,8 naspram 3,1;  $p=0,002$ ) i odnosa apoB/apoA-I (1,0 naspram 0,8;  $p<0,0001$ ) i niže vrednosti HDL holesterola (1,0 mmol/l naspram 1,2 mmol/l,  $p<0,0001$ ) i apoA-I (1,2 g/l naspram 1,4 g/l;  $p<0,0001$ ). Sa vrednostima IMT korelirali su životna dob paci-

jenata ( $r=0,28$ ;  $p=0,002$ ), dijabetes (Kramerovo  $V=0,24$ ;  $p=0,01$ ), metabolički sindrom (Kramerovo  $V=0,25$ ;  $p=0,01$ ), HDL holesterol ( $r=-0,25$ ;  $p=0,005$ ), odnos LDL/HDL ( $r=0,31$ ;  $p=0,001$ ), apoA-I ( $r=-0,39$ ;  $p<0,0001$ ) i odnos apoB/apoA-I ( $r=0,36$ ;  $p<0,0001$ ). Nezavisnu povezanost sa vrednostima IMT su imali: životna dob pacijenata ( $\beta=0,230$ ;  $p=0,006$ ), ApoA-I ( $\beta=-0,244$ ;  $p=0,008$ ) i ApoB/ApoA-I ( $\beta=0,247$ ;  $p=0,007$ ). **Zaključak:** Među FR i njihovim biomarkerima odnos apoB/apoA-I se pokazao kao najbolji prediktor povišenih vrednosti IMT.

**Glavne reči:** ishemijski moždani udar, intima-medija kompleks, faktori rizika, apolipoproteini

**Uvod**

Ateroskleroza je hronična inflamatorna bolest arterija i u osnovi je većine vaskularnih bolesti, među kojima je i ishemijski moždani udar (IMU) [1,2]. Kao najčešća bolest karotidnih arterija, uzrok je otprilike svakog petog IMU [3,4]. Tradicionalni faktori rizika (FR) za nastanak i progresiju ateroskleroze, kao što su hipertenzija, dijabetes, dislipidemija i pušenje, su najčešće istovremeno i FR za pojavu IMU [1,5]. Poremećaj metabolizma masti (dislipidemija) ima najveći značaj za nastanak ateroskleroze i aterosklerotskih vaskularnih bolesti [1,5,6]. Brojne studije su pokazale da povišen nivo ukupnog i LDL holesterola, odnosno snižen nivo HDL holesterola, označavaju povišen rizik za razvoj ateroskleroze i pojave kardiovaskularnih bolesti (KVB), među kojima je i IMU. Ipak, poslednjih godina sve je više studija koje ukazuju da su nivoi apolipoproteina (apoA-I i apoB) bolji pokazatelji rizika za nastanak KVB nego tradicionalno korišćeni lipidni parametri [7]. Debljina karotidnog intima-medijalnog kompleksa (*intima-media thickness* – IMT) je surogat marker ateroskleroze, a povišen IMT nezavisan FR za nastanak KVB [8]. Vrednosti karotidnog IMT se povećavaju starenjem, a brojne studije su utvrdile povezanost debljine karotidnog IMT sa prisustvom tradicionalnih FR [9–11]. Povišeni nivoi ukupnog i LDL holesterola takođe koreliraju sa povišenim vrednostima IMT [12–14]. Ipak, podaci o povezanosti apolipoproteina i karotidnog IMT su još uvek dosta ograničeni.

Cilj ovog rada je bio da se utvrdi povezanost apolipoproteina apoA-I i apoB sa karotidnim IMT kod pacijenata sa IMU.

**Materijal i metode**

U istraživanje je uključeno 120 pacijenata sa klinički prvim, nekardioembolijskim IMU u prednjem (karotidnom) slivu, hospitalizovanih u Kliničkom centru Vojvodine u Novom Sadu, u periodu od septembra 2011. do aprila 2014. godine. Uključivani su pacijenti životne dobi od 45 do 80 godina, kod kojih je klinički i radiološki (CT ili MR pregledom) potvrđeno postojanje infarkta mozga u karotidnom slivu. U istraživanje nisu uključivani pacijenti sa prethodnom karotidnom endarterektomijom, pacijenti sa poznatom malignom bolešću i pacijenti sa pojavom febrilnosti pri prijemu. Pacijenti kod kojih je postojalo ili je tokom hospitalizacije potvrđeno postojanje bolesti i/ili stanja koje nosi rizik za kardioembolizaciju (atrijalna fibrilacija, veštačke valvule, raniji infarkt miokarda sa hipokinezijom dela zida leve komore, perzistentni foramen ovale itd.) su isključivani iz istraživanja.

Za sve pacijente beleženi su demografski parametri (pol i starost) i prisustvo tradicionalnih FR. Prisustvo faktora rizika (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, pušenje, gojaznost, metabolički sindrom) je definisano na osnovu preporuka aktuelnih vodiča za prevenciju IMU [5]. Merene su i beležene vrednosti sistolnog (SAP), dijastolnog (DAP) i srednjeg (MAP) arterijskog pritiska, glikemije, glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), ukupnog, LDL, HDL i non-HDL holesterola, kao i njihovih međusobnih odnosa (LDL/HDL, ukupni holesterol/HDL), triglicerida, apoA-I, apoB, odnosa apoB/apoA-I, lipoproteina a (Lp(a)), homocisteina, indeksa telesne mase (*Body Mass Index* – BMI), C reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena.

Svim pacijentima je rađen ultrazvučni pregled karotidnih arterija pomoću kolor dupleks ultrazvučnih aparata: *Aloka – ProSound ALPHA 10* ili *Toshiba – Xario 100*, linearnom sondom opsega frekvence 5–13 MHz. Pregled je izvođen od strane iskusnog neurosonologa, nezavisnog od istraživanja. Vrednosti karotidnog IMT su određivane prema preporukama Manhajmskog

konsenzusa redefinisanim 2011. godine [15]. Merene su vrednosti IMT na levoj i desnoj ACC i izračunavana i beležena prosečna vrednost. Upotrebom različitih pokazatelja deskriptivne statistike predstavljene su osnovne i demografske karakteristike ispitanika, zastupljenost FR, prosečne vrednosti pojedinih kliničkih, biohemijskih i ultrazvučnih parametara. Za proveru normalnosti distribucija mernih varijabli korišćeni su Kolmogorov-Smirnov test i Šapiro-Vilkov test. Varijable čija je distribucija odstupala od normalne normalizovane su upotrebom Tjukijske formule, kako bi ispunile uslove statističkih postupaka. Potom su ispitivane korelacije prisustva praćenih varijabli i vrednosti karotidnog IMT. Za utvrđivanje povezanosti između mernih varijabli korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije  $r$ , a između mernih i kategorijalnih varijabli Kramerovo  $V$ . Za utvrđivanje povezanosti skupa prediktora i vrednosti karotidnog IMT korišćena je višestruka linearna regresija, metodom ubacivanja varijabli po koracima (*Backward stepwise – Wald*). Pomoću koeficijenta višestruke korelacije ( $R$  i  $R^2$ ) procenjivan je kvalitet modela, a metodom ANOVA i upotrebom F testa proveravana je statistička značajnost regresionog modela. Za značaj predikcije korišćen je beta ( $\beta$ ) koeficijent i standardizovani  $\beta$  koeficijent. Za statističku obradu podataka upotrebljeni su program *Microsoft Office – Excel* (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*) i statistički softver *IBM SPSS Statistics*, verzija 22 (*IBM Corporation, Armonk, NY, USA*).

**Rezultati**

Prosečna starost naših ispitanika bila je 63,9 godina, a zastupljenost muškog pola je bila skoro dvostruko veća (63,3% muškaraca naspram 36,7% žena). Prosečna vrednost IMT kod ispitanika bila je  $1,11 \pm 0,22$  mm, a  $IMT \geq 1$  mm imalo je 87 (72,5%) ispitanika. Zastupljenost FR i prosečne vrednosti praćenih parametara u odnosu na vrednosti IMT prikazane su u Tabeli 1. Među pacijentima koji su imali  $IMT \geq 1$  mm bilo je značajno više obolelih od DM (43,7% naspram 18,2%;  $p=0,02$ ) i više onih sa metaboličkim sindromom (51,7% naspram 24,2%;  $p=0,01$ ). Pacijenti sa višim vrednostima

1 Naslov disertacije: Korelacija ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija i prisustva kardio-metaboličkih faktora rizika kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom.

Tabela 1 – Demografske i kliničke karakteristike pacijenata u odnosu na vrednosti IMT

	Pacijenti, n=120	IMT $\geq$ 1mm, n=87	IMT<1mm, n=33	p
Starost	63,9 $\pm$ 8,2 god.	64,8 $\pm$ 8,0	61,8 $\pm$ 8,7	0,07
Pol (muški)	76 (63,3%)	60 (69,0%)	16 (48,5%)	0,06
FR HTA	110 (91,7%)	81 (93,1%)	29 (87,9%)	0,58
Sistolni TA, mmHg	156,3 $\pm$ 20,8	156,8 $\pm$ 21,8	150,3 $\pm$ 18,1	0,13
Dijastolni TA, mmHg	88,3 $\pm$ 10,1	88,4 $\pm$ 10,1	88,3 $\pm$ 10,2	0,96
Srednji TA, mmHg	110,9 $\pm$ 11,5	110,9 $\pm$ 12,6	110,3 $\pm$ 11,3	0,81
FR DM	44 (36,7%)	38 (43,7%)	6 (18,2%)	<b>0,02</b>
Glikemija, mmol/l	6,8 $\pm$ 2,3	7,1 $\pm$ 2,4	6,1 $\pm$ 1,8	<b>0,03</b>
HbA1c	6,4 $\pm$ 1,6 %	6,5 $\pm$ 1,5	6,0 $\pm$ 1,7	0,12
FR HLP	95 (79,2%)	71 (81,6%)	24 (72,7%)	0,41
Uk. holesterol, mmol/l	5,9 $\pm$ 1,7	5,9 $\pm$ 1,7	5,9 $\pm$ 1,7	1,0
LDL holesterol, mmol/l	3,8 $\pm$ 1,2	3,9 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 1,2	0,2
HDL holesterol, mmol/l	1,1 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3	<b>&lt;0,0001</b>
LDL/HDL	3,6 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 1,1	<b>0,002</b>
Non-HDL holesterol, mmol/l	4,8 $\pm$ 1,6	4,9 $\pm$ 1,6	4,7 $\pm$ 1,7	0,55
Trigliceridi, mmol/l	2,1 $\pm$ 1,8	2,1 $\pm$ 1,3	2,4 $\pm$ 2,8	0,42
apoA-I, g/l	1,25 $\pm$ 0,23	1,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,3	<b>&lt;0,0001</b>
apoB, g/l	1,18 $\pm$ 0,29	1,2 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	0,11
apoB/apoA-I	0,96 $\pm$ 0,27	1,0 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3	<b>&lt;0,0001</b>
Lp(a), g/l	0,35 $\pm$ 0,36	0,4 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,4	1,0
Homocisteinemia, $\mu$ mol/l	12,3 $\pm$ 3,6	12,6 $\pm$ 3,7	11,6 $\pm$ 3,3	0,18
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,8 $\pm$ 4,5	27,2 $\pm$ 4,7	25,7 $\pm$ 3,6	0,1
FR Gojaznost	24 (20%)	21 (24,1%)	3 (9,1%)	0,11
FR MS	53 (44,2%)	45 (51,7%)	8 (24,2%)	<b>0,01</b>
FR Pušenje	65 (54,2%)	42 (48,3%)	23 (69,7%)	0,06

IMT – intima-medijalno zadebljanje; FR – faktor rizika; HTA – arterijska hipertenzija; TA – arterijski pritisak; DM – dijabetes melitus; HbA1c – glikolizirani hemoglobin A1c; HLP – hiperlipoproteinemija; LDL – lipoprotein niske gustine, HDL – lipoprotein visoke gustine; apo – apolipoprotein; Lp – lipoprotein; BMI – indeks telesne mase, MS – metabolički sindrom.

IMT su imali značajno više prosečne vrednosti glikemije (7,1mmol/l naspram 6,1mmol/l; p=0,03), odnosa LDL/HDL holesterola (3,8 naspram 3,1; p=0,002) i odnosa apoB/apoA-I (1,0 naspram 0,8; p<0,0001), kao i niže vrednosti HDL holesterola (1,0mmol/l naspram 1,2mmol/l; p<0,0001) i apoA-I (1,2g/l naspram 1,4g/l; p<0,0001).

Povezanost prisustva FR i drugih praćenih biomarkera sa karotidnim IMT detaljno je prikazana u Tabeli 2. Sa vrednostima IMT statistički značajno i pozitivno su korelirali: životna dob pacijenata (r=0,28; p=0,002), prisustvo DM (Kramerovo V=0,24; p=0,01), odnos LDL/HDL holesterola (r=0,31, p=0,001), odnos apoB/apoA-I (r=0,36; p<0,0001) i prisustvo metabo-

ličkog sindroma (Kramerovo V=0,25; p=0,01). Statistički značajnu ali negativnu povezanost sa vrednostima IMT imali su nivo HDL holesterola (r=-0,25; p=0,005) i apoA-I (r=-0,39; p<0,0001).

Višestrukom linearnom regresijom je utvrđivana nezavisna povezanost praćenih parametara sa vrednostima IMT. U model su uključeni sledeći parametri: pol, starost, prisustvo HTA, SAP, DAP, prisustvo DM, glikemija, HbA1c, prisustvo HLP, ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, odnos LDL/HDL, trigliceridi, apoA-I, apoB, odnos apoB/apoA-I, homocistein, pušenje, BMI i metabolički sindrom. Kao nezavisni prediktori povišenih vrednosti IMT su se pokazali starija životna dob pacijenata ( $\beta$ =0,230; p=0,006), niže vrednosti apoA-I ( $\beta$ =

Tabela 2 – Korelacije IMT i kardiometaboličkih faktora rizika

	Koeficijent korelacije	p	$\beta$	p
Starost	<b>0,28*</b>	<b>0,002</b>	<b>0,230</b>	<b>0,006</b>
Pol (muški)	0,19**	0,06		
FR HTA	0,15**	0,19		
Sistolni TA	0,01*	0,89		
Dijastolni TA	-0,09*	0,34		
Srednji TA	0,18*	0,25		
FR DM	<b>0,24**</b>	<b>0,01</b>		
Glikemija	0,12*	0,18		
HbA1c	0,21*	0,06		
FR HLP	0,10**	0,41		
Uk. holesterol	-0,05*	0,57		
LDL holesterol	0,12*	0,18		
HDL holesterol	<b>-0,25*</b>	<b>0,005</b>		
LDL/HDL	<b>0,31*</b>	<b>0,001</b>		
Non-HDL holesterol	-0,02*	0,86		
Trigliceridi	-0,11*	0,22		
apoA-I	<b>-0,39*</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,244</b>	<b>0,008</b>
apoB	0,11*	0,23		
apoB/apoA-I	<b>0,36*</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,247</b>	<b>0,007</b>
Lp(a)	-0,01*	0,91		
Homocistein	0,10*	0,27		
BMI	0,06*	0,52		
FR Gojaznost	0,17**	0,11		
FR MS	<b>0,25**</b>	<b>0,01</b>		
FR Pušenje	0,19**	0,06		
CRP	0,03*	0,75		

IMT – intima-medijalno zadebljanje; FR – faktor rizika; HTA – arterijska hipertenzija, TA – arterijski pritisak; DM – dijabetes melitus; HbA1c – glikolizirani hemoglobin A1c; HLP – hiperlipoproteinemija, LDL – lipoprotein niske gustine, HDL – lipoprotein visoke gustine, Apo – apolipoprotein, Lp – lipoprotein, BMI – indeks telesne mase, MS – metabolički sindrom, CRP – c reaktivni protein.

\* Pirsonov koeficijent korelacije r; \*\* Kramerovo V;  $\beta$  – standardizovani koeficijent beta.

0,244; p=0,008) i više vrednosti odnosa apoB/apoA-I ( $\beta$ =0,247; p=0,007) (Tabela 1). Najznačajniji prediktor povišenih vrednosti IMT je bio odnos apoB/apoA-I. Ovim modelom korelacije objašnjeno je 24,7% varijanse zavisne varijable (koeficijent višestruke korelacije prediktora uključenih u model R=0,497; R<sup>2</sup>=0,247; p<0,0001).

### Diskusija

Faktori rizika za nastanak ateroskleroze i posleđičnih komplikacija aterosklerotske bolesti u koje spada i IMU su uglavnom dobro poznati i definisani. Pozitivna korelacija IMT i godina

života, prisustva DM, povišenog odnosa LDL/HDL holesterola, prisustva metaboličkog sindroma, u skladu je sa rezultatima prethodnih studija koji ukazuju da su povišene vrednosti IMT povezane sa prisustvom različitih FR i da IMT predstavlja najbolji marker ateroskleroze [16,17]. Druge studije su utvrdile povezanost IMT i prisustva tradicionalnih FR, kao što su HA, DM, dislipidemija i pušenje, kao i pojedinih biohemijskih parametara, kao što su holesterol, glikemija, HbA1c [11,18–20]. Takođe je i u prethodnim studijama pokazano da se, nezavisno od prisustva FR, vrednost IMT povećava stare-

njem [10,16,19,21]. Ipak, korišćenjem samo tradicionalnih FR, kako je navedeno u drugim studijama, nije se mogao objasniti širok dijapazon variranja vrednosti IMT među pacijentima. To je posebno naglašeno od strane autora *NO-MAS* studije (*Northern Manhattan Study*), koji su istakli potrebu za uvrštavanjem novih biomarkera ateroskleroze (pored tradicionalnih FR) u cilju poboljšanja predikcije povišenih vrednosti IMT [21]. Naime, na 1790 ispitanika, ovi autori su pokazali da se dodavanjem biomarkera kao što su SAP, BMI, homocistein i adiponektin u regresivni model mogućnost predikcije povišenih vrednosti IMT povećavala za oko 5% (povećanje R2 sa 0,108 na 0,157). U ovoj studiji značajnu povezanost sa vrednostima IMT su pokazali starost, muški pol, LDL holesterol, BMI, nivo glikemije, pušenje i adiponektin [21]. Slični rezultati su prikazani i u studiji *Cardiovascular Health Study*, gde su starost, pol, HTA, DM, pušenje i nivo holesterola objašnjavali oko 17% varijacija vrednosti IMT [22]. U našoj studiji, među analiziranim parametrima najznačajniji prediktori povišenih vrednosti karotidnog IMT su, pored godina života, bile vrednosti apoA-I i odnosa apoB/apoA-I, a ovaj regresivni model doprinio je objašnjenju 24,6% varijabilnosti vrednosti IMT. Pomenute studije nisu razmatrale vrednosti apoA-I i apoB, što može sugerisati da su upravo vrednosti apolipoproteina (apoA-I i apoB) značajno doprinele ovoj razlici u korist našeg modela. Upravo su autori *NO-MAS* studije istakli da se samo tradicionalnim FR ne mogu objasniti varijacije u vrednostima IMT među pacijentima i da bi trebalo uvrstiti i nove biomarkere [21]. Štaviše, neke nedavno objavljene studije su pokazale da su upravo vrednosti odnosa apoB/apoA-I bile najznačajniji prediktori povišenih vrednosti IMT [23,24].

Apolipoproteini su strukturni proteini lipidnih čestica (lipoproteina) [25]. Glavni strukturni apolipoprotein proaterogenih lipidnih čestica (LDL i VLDL) je apoB, a svaka ova čestica sadrži po jedan molekul apoB. Prema tome, apoB održava ukupan broj svih aterogenih lipoproteina u plazmi. Sa druge strane, apoA-I je glavni lipoprotein antiaterogenog, HDL holesterola i odražava njegov nivo. Povezanost IMT

sa apolipoproteinima apoB i apoA-I i njihovim odnosom (apoB/apoA-I) potvrdile su i druge studije. U studiji kineskih autora među zdravim ispitanicima najznačajniju povezanost sa vrednostima IMT, nezavisnu od drugih FR, pokazale su vrednosti apoB i odnosa apoB/apoA-I [24]. Štaviše, pokazano je i da su se prosečne vrednosti IMT statistički značajno povećavale u svakom višem kvartilu vrednosti apoB/apoA-I. I u velikoj studiji sprovedenoj u Japanu je pokazana značajna povezanost apoB i IMT, koja je bila nezavisna od drugih FR [26]. Druge studije su pokazale da je povećanje vrednosti IMT bilo najznačajnije povezano sa odnosom apoB/apoA-I [27]. Naime, ultrazvučnim praćenjem odraslih muškaraca pokazano je da su pacijenti u gornjim tercilima vrednosti odnosa apoB/apoA-I imali veće godišnje povećanje IMT u odnosu na pacijente u donjim tercilima, što je bilo nezavisno od drugih FR. Rezultati navedenih studija sugerisali su da su apoB i apoA-I, kao i njihov odnos (apoB/apoA-I) najbolji prediktori supkliničke ateroskleroze.

Značaj apolipoproteina apoB i apoA-I u predikciji ne samo subkliničke, nego i kliničke manifestne ateroskleroze, pokazale su velike epidemiološke studije koje su ispitivale uticaj različitih faktora rizika na pojavu vaskularnih incidenata. U *INTERHEART*, velikoj internacionalnoj multicentričnoj studiji sprovedenoj u 52 zemlje svih kontinenata, na oko 30 hiljada ispitanika, najznačajniji prediktori pojave IM bili su pušenje i povišen apoB/apoA-I odnos [28]. Pacijenti sa vrednostima ovog odnosa u najvišem kvintilu su imali trostruko veći rizik za nastanak IM nego pacijenti u najnižem kvintilu. *MONICA/KORA* studija je takođe jasno pokazala da su apoB i apoB/apoA-I bili snažni prediktori akutnog koronarnog događaja [29]. Povećanjem vrednosti odnosa apoB/apoA-I za jednu SD povećavao se rizik za IM i kod muškaraca (HR 1,49) i kod žena (HR 1,73). U nedavno objavljenoj studiji tokom 13 godina praćenja odraslih zdravih muškaraca apoB/apoA-I i apoB su bili značajni i nezavisni prediktori pojave IM (OR=3,1; p=0,001 i OR=2,8; p=0,04) [30]. Povezanost apoB/apoA-I odnosa i rizika za IMU ispitivana je u velikoj švedskoj *AMORIS*

studiji [31]. Različiti parametri poremećaja metabolizma masti (povišen *non*-HDL holesterol, snižen HDL holesterol, povišen odnos ukupnog i HDL holesterola, povišen odnos apoB/apoA-I, trigliceridi) su bili povezani sa povišenim rizikom za IMU, ali je multivarijantnom analizom najjaču prediktivnu vrednost imao odnos apoB/apoA-I. I druge manje studije su pokazale da je odnos apoB/apoA-I nezavisan prediktor pojave IMU [32,33]. Nedavno objavljena metaanaliza, kojom je obuhvaćeno 12 studija, je pokazala da snižen apoA-I, povišen apoB i povišen odnos apoB/apoA-I označavaju povišen rizik za nastanak IMU [34].

### Zaključak

Na kraju, više studija je pokazalo da su apoB i odnos apoB/apoA-I bili bolji prediktori pojave vaskularnog incidenta nego LDL holesterol ili odnos LDL/HDL [35–37]. U jednoj studiji, među pacijentima koji su bili na terapiji statinima, prediktor pojave vaskularnog incidenta je upravo bio odnos apoB/apoA-I, a ne odnos LDL/HDL holesterola [38]. Takođe, poslednjih godina terapijsko snižavanje nivoa apoB dobija na sve većem značaju [39]. I u našoj studiji značajniju povezanost sa IMT kao markerom ateroskleroze kod pacijenata sa IMU imali su apoB/apoA-I nego LDL/HDL holesterol. Iako apolipoproteini apoA-I i apoB predstavljaju bolje pokazatelje karotidne ateroskleroze i rizika za ishemijski vaskularni događaj nego LDL i HDL holesterol, njihova upotreba u rutinskoj kliničkoj praksi još uvek nije dovoljno definisana.

### Reference

- Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*, 2004; 109(21): 2617–25.
- Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010; 30(7): 1282–92.
- Chaturvedi S, Bruno A, Feasy T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy—an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2005; 65(6): 794–801.
- Jonas DE, Feltner C, Amick HR, Sheridan S, Zheng ZJ, Watford DJ, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2014; 161(5): 336–46.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014; 45(7): 2160–236.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47(8 Suppl):C7–12.
- Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*, 2009; 55(3): 407–19.
- Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129(25 Suppl 2): S49–73.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56(25): e50–103.
- Bots ML, Hoeks AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96(5): 1432–7.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*, 1997; 146(6): 483–94.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurology*, 2009; 8(5): 453–63.
- Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. *EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe*. *J Epidemiol Comm Health*, 2002; 56 Suppl 1: i19–24.
- Gardener H, DellaMorte D, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *BMC Cardiovascular Disorders*, 2009; 9:55.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 2012; 34(4): 290–6.
- Bartels S, Franco AR, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. *Perspectives in Medicine*, 2012; 1(1): 139–45.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007; 115(4): 459–67.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imag*, 2014; 7(10): 1025–38.
- Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Carr JJ, Rich SS, et al. Heritability of carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes. *Stroke*, 2002; 33(7): 1876–81.
- Singh AS, Atam V, Chaudhary SC, Sawlani KK, Patel ML, Saraf S, et al. Relation of glycated hemoglobin with carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients: An observational study in Indian population. *Ann Ind Acad Neurol*, 2013; 16(2): 185–9.
- Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT, et al. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*, 2013; 44(8): 2101–8.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *Stroke*, 1996; 27(2): 224–31.
- Dahlen EM, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Grodzinsky E, Nystrom FH, et al. Carotid intima-media thickness and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in middle-aged patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 2009; 26(4): 384–90.
- Huang F, Yang Z, Xu B, Bi Y, Xu M, Xu Y, et al. Both serum apolipoprotein B and the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness. *PLoS One*, 2013; 8(1): e54628.
- Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Vickers KC, Jerome WGJ, Linton EF. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. 2015.
- Okamura T, Sekikawa A, Sawamura T, Kadowaki T, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, et al. Lp(a) ligands containing apolipoprotein B and carotid intima-media thickness in middle-aged community-dwelling US Caucasian and Japanese men. *Atherosclerosis*, 2013; 229(1): 240–5.
- Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke*, 2004; 35(10): 2248–52.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364(9438): 937–52.
- Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*, 2005; 26(3): 271–8.
- Schmidt C, Bergstrom G. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and apolipoprotein B: long-term predictors of myocardial infarction in initially healthy middle-aged men—a 13-year follow-up. *Angiology*, 2014; 65(10): 901–5.
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Wallidius G. Relationships between lipoprotein components and risk of ischemic and haemorrhagic stroke in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med*, 2009; 265(2): 275–87.
- Koren-Morag N, Goldbourt U, Graff E, Tanne D. Apolipoproteins B and A-I and the risk of ischemic cerebrovascular events in patients with pre-existing atherosclerotic disease. *J Neurol Sci*, 2008; 270(1–2): 82–7.
- Kostapanos MS, Christogiannis LG, Bika E, Bairaktari ET, Goudevenos JA, Elisaf MS, et al. Apolipoprotein B-to-A-I ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010; 19(6): 497–502.
- Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metabolic Brain Dis*, 2015; 30(6): 1319–30.
- Wallidius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*, 2001; 358(9298): 2026–33.
- Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J*, 2009; 30(6): 710–7.
- Ingeleson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*, 2007; 298(7): 776–85.
- Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J*, 2007; 28(24): 2967–71.
- Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro®), a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin Pharmacokinet*, 2015; 54(2): 133–46.

## NEUROLOGIJA I UMETNOST

## Mozak i muzika

**Autor:** Aleksandra M. Pavlović

Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet  
Univerziteta u Beogradu

*Music was my first love*

*And it will be my last.*

*Music of the future*

*And music of the past.*

*To live without my music*

*Would be impossible to do.*

*In this world of troubles,*

*My music pulls me through.*

(Džon Majlz, engleski rok muzičar i tekstopisac, najpoznatiji po hitu *Muzika* iz 1976.)

## Uvod

Umetnost i kreativnost proizvod su moždanih aktivnosti i zavise od njegovog funkcionisanja. Muzika je univerzalni fenomen čovečanstva koji postoji u svim humanim društvima, kroz celu istoriju ljudskog roda [1]. Postoje brojni moždani mehanizmi koji su upleteni u kognitivno procesiranje muzike, a koji zavise od naših perceptivnih, motornih, kognitivnih, egzekutivnih i funkcija pamćenja, kao i afektivnog stanja. Razvoj muzičkih sposobnosti kod beba prethodi razvoju govornog jezika, što ide u prilog mišljenju da je uloga muzike najpre socijalna, odnosno komunikacija između ljudi. Postoji mišljenje da je u svojoj evoluciji čovek prvo propevao, pa progovorio [2]. Muzika je najverovatnije prvo bila vokalna, pa je potom zvuk dobijan udaranjem o predmete. Pored komunikacije među ljudima, muzika je od početka imala i magijsko-religijske aspekte (komuniciranje i „umoljavanje“ duhova i bogova).

Obrada muzike u ljudskom mozgu se može analizirati kroz slušanje muzike, izvođenje, komponovanje, čitanje i pisanje nota, kao i muzičku estetiku i emotivni doživljaj muzike. Muzička veština i jedinstveni efekti učenja muzike su intrigantni iz aspekta plastičnosti mozga. Pitagora (6. vek pre nove ere) je

skovao termin *muzička medicina*, jer je primetio da harmonijska muzika umiruje ljude; on je verovao da matematička priroda muzike pomaže pročišćenju duše i lečenju tela. Zapravo, smatrao je da se ceo univerzum može shvatiti kroz muzičke harmonije i jednostavne matematičke odnose (Slika 1). U novije vreme, a naročito nakon opisa takozvanog *Mocartovog efekta* pre dve decenije, publikovano je mnogo studija o kognitivnim aspektima muzike, baziranim na upotrebi funkcionalne magnetne rezonance (fMR), pozitronske emisije tomografije (PET) i magnetoencefalografije. Neurobiološki efekti muzike i muzikoterapije, o čijim pozitivnim efektima postoje dokazi u raznim oblastima medicine, nisu i dalje u potpunosti razjašnjeni.

Slika 1 – Pitagora izvodi jedan od svojih harmonijskih eksperimenata



## Kako naš mozak „sluša“ muziku

Kognitivna neurologija muzike počinje bazičnim funkcijama auditivnog korteksa. Primarni auditivni korteks – Hešlove vijuge – nalazi se u temporalnom operkulumu, u gornjem temporalnom girusu (Brodmanova area 41 i delom 42). Glavne projekcije zvučnih informacija iz kohlee pružaju se preko kohlearnih jedara, gornjeg olivarnog kompleksa i donjih kolikulusa (dinamično povezanih lateralnim lemniskusom) ka medijalnim genikulatnim jedrima u talamusu, a potom kao *radiatio acustica* do primarne auditivne kore, ali i do drugih neauditivnih zona (npr. amigdala). Veze auditivnog korteksa prikazane su u Tabeli 1. Vernikova area (Brodmanova area 22) nalazi se odmah posteriorno od primarnog auditivnog korteksa u dominantnoj hemisferi. Uloga desnog temporalnog lobusa u analizi visine tonova

Tabela 1 – Veze auditivnog korteksa

Aferentni auditivni putevi	Auditivni korteks	Eferentni auditivni putevi
Ascendentne talamokorikalne projekcije iz medijalnog genikulatnog tela Projekcije iz drugih supkortikalnih struktura	Brodmanova polja 41 i 42	Descendentne kortikotalamičke projekcije ka talamusu Kortikofugalne projekcije u gornji olivarni korteks i kohlearna jedra Auditivne interhemisferične projekcije Projekcije u neauditivni korteks i limbički sistem

Tabela 2 – Reprezentacija različitih elemenata muzike u mozgu

Muzički element	Moždane zone
Visina tona	Auditivna kora i sekundarne auditivne asocijativne aree
Boja tona	Auditivna kora, desnostrano
Ritam	Auditivna kora levostrano za diskriminaciju šeme ritma, desnostrano za percepciju takta
Muzička stuktura	Levi i desni donji frontalni regioni, posteriorne temporalne zone, rostromedijalna prefrontalna kora
Muzičko pamćenje	Auditivna kora obostrano, orbitalni, medijalni i inferiorni frontalni regioni obostrano, prekuneus, angularni girus i parahimpokampalni girus
Muzička imaginacija	Sekundarne auditivne aree, prefrontalna kora, suplementarna motorna area, intraparijetalni sulkus i cerebelum, prednji desni temporalni korteks
Afektivni aspekti muzike	Limbički sistem; ventralni strijatum, mezencefalom, amigdala, orbitofrontalni korteks, ventralni medijalni prefrontalni korteks

va je važna za govor, jer je intonacija jedan od bazičnih činilaca melodijske intonacije govora – prozodije [3]. Verovatno je fenomen očuvane sposobnosti pevanja kod afazičnih bolesnika posredovan očuvanim auditivnim ulogama desne hemisfere [4]. Zanimljivo je da su interhemisferične projekcije auditivnog sistema bogatije od svih drugih senzornih modaliteta, ukazujući na to da se radi o izuzetno integrisanom procesnom sistemu [5].

Sumirano, reprezentacija pojedinih aspekata muzike u mozgu prikazana je u Tabeli 2 [1]. Pokazano je da se u prednjem auditivnom korteksu nalazi „centar“ za intonaciju, visinu tona, osnovni element muzike povezan sa frekvencom zvuka [6]. Primarni auditivni korteks sadrži topografsku tonotopsku mapu kohlee. PET studije pokazuju da se u levom auditivnom korteksu obavlja temporalna analiza zvuka, a u desnim ivičnim zonama spektralna analiza tona, sa specijalnom funkcijom prepoznavanja tačne intonacije, kao i promene tona, analize kompleksnih tonova, melodijske

boje i intervala između tonova [7]. Zanimljivo je da i prepoznavanje boje tona (što je osnova razlikovanja zvukova instrumenata), kao i analiza ritma, zavise od aktivnosti obe hemisfere. Dok je leva, dominantna hemisfera, tipično vodeća u procesiranju zvukova vezanih za govor, desna hemisfera dominira u obradi zvukova vezanih za muziku [8]. Leva hemisfera predomina u analizi kako pojedinačnih, tako i sekvence tonova, kao i u muzičkim zadacima kod profesionalnih muzičara, a desna hemisfera u prepoznavanju melodije i pevanju melodije kod muzičkih laika [9]. Zanimljivo je da slušanje melodija u molskom tonalitetu aktivira veće zone nego u durskom [10]. Muzika koju slušalac doživljava kao lepu snažno aktivira desni strijatum, važan u procesima nagrade i emotivne obrade informacija [11].

**Mocartov efekat:****Muzika nas čini pametnijima?**

U jednom od najranijih radova o kognitivnim aspektima muzike, zdravi ispitanici su pokazali

Slika 2 – Mozartova sonata za dva klavira K 448 u D-duru



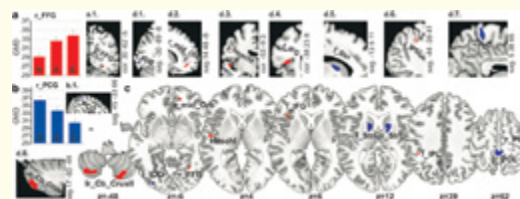
bolje vizuospatialne sposobnosti nakon slušanja Mocartove Sonate za klavir K 448 u D-duru (u stvari, sonata za dva klavira) (Slika 2) [12]. Ovo otkriće, nazvano *Mocartov efekat*, inspirisalo je čitavu lavinu sličnih istraživanja. Brojni eksperimenti koji su usledili ukazali su na to da muzički stimuli mogu aktivirati fiziološke puteve koji moduliraju razne biološke odgovore tela [13]. Slušanje muzike izaziva emotivni ali i fiziološki odgovor tela, kao što su promena srčane frekvence, respiracija, uz kožne reakcije kao i promene u sekreciji hormona [14]. Dokumentovani su i pozitivni efekti muzike na izvođenje kognitivnih zadataka kod zdravih osoba. Ove reakcije su povezane sa povećanom budnošću, što dovodi do privremeno poboljšanih postignuća u mnogim kognitivnim domenima, kao što su vizuospatialne funkcije, pažnja, brzina procesiranja informacija i rekognicija [13,15,16]. Muzika u pozadini u toku mentalnih aktivnosti ima tendenciju da poboljšava postignuća u deklarativnom pamćenju i brzini obrade informacije kod starijih osoba u odnosu na tišinu ili „belu buku“ (repetitivan besmislen šum u pozadini) [17]. Neurobiološke osnove ovih zapažanja nisu u potpunosti razjašnjene. Sugerisano je da muzika modulira aktivnost dorzolateralne prefrontalne kore u toku obavljanja manje zahtevnih zadataka [18]. Tokom slušanja muzike aktiviraju se masivne bilateralne zone, najpre limbičke (amigdala, hipokampus) i paralimbičke strukture (orbitofrontalna kora, parahipokampalni girus, temporalni polovi), prema rezultatima istraživanja baziranih na PET i fMR [13]. Međutim, *Mocartov efekat* nije uspešno replikovano u svim eksperimentima [13].

### Muzika i plastičnost mozga

Više studija je pokazalo da vežbanje muzike u ranom životnom dobu dovodi do strukturnih i funkcionalnih izmena mozga [19–21]. Morfološke promene u mozgu muzičara su identifikovane u motornom korteksu, somatosenzornim i gornjim parijetalnim areama, auditornoj kori, korpusu kalozumu i cerebelumu [20]. Kada se radi o funkcionalnim promenama, postoje razlike u aktivnosti auditivnog korteksa, motorne kore i cerebeluma [21], a ono što je zanimljivo jeste da postoji kako pojačanje, tako i atenuacija aktivnosti u pojedinim moždanim zonama [22,23]. Postoje dokazi o specifičnosti muzičke aktivnosti koja se vežba i efekta na mozak. Na primer, dirigent orkestra pokazuje superiorna postignuća u spacijalnoj obradi auditivnih informacija [24]. Instrumentalisti uvežbavaju asocijacije motornih aktivnosti sa specifičnim serijama tonova i vizuelnim šemama (čitanje nota), pri čemu kontinuirano prate i kontrolišu efekat svojih postupaka. Ovo asocijativno učenje jača veze između auditivnih i motornih regiona, uz aktivaciju multimodalnih integrativnih polja (npr. intraparijetalni sulcus) [25,26]. Hipoteza autora je da vežbanje ovih neuralnih mreža može dovesti do krosmodalnog efekta na druge bihevioralne ili kognitivne operacije sa kojima ove veze dolaze u kontakt [26].

Dugogodišnje vežbanje muzičkih veština bi moglo biti stimulator neuroplastičnih prome-

Slika 3 – Klasteri struktura sa značajnim pozitivnim (crveno) i negativnim (plavo) efektima učenja muzike na denzitet sive mase nakon muzičkog treninga (Preuzeto iz: James et al, 2014 [23])



FFG – fuziformni girus; mid\_Orb – srednji orbitalni girus; Cb\_Crus II – krus cerebeluma II; IFG – donji frontalni girus; IPL – donji parijetalni lobulus; Heschl (Hešlov girus); PCG – postcentralni girus; PCL – paracentralni lobulus; Stri – strijatum; IOG – donji okcipitalni girus; l – levo; r – desno.

na ne samo u mozgu u razvoju, već i u adultnom mozgu [13]. Studija Džejmisa i saradnika je korišćenjem voksel morfometrije pokazala da je veća muzička stručnost/trening povezana sa povećanjem denziteta sive mase u levom donjem frontalnom girusu, važnom u sintaksičkom procesiranju, egzekutivnim funkcijama i radnoj memoriji, kao i u levom intraparijetalnom sulcusu odgovornom za vizuomotornu koordinaciju (Slika 3) [23].

Denzitet sive mase je bio veći i u zonama mozga odgovornim za prepoznavanje vizuelnih šema (desni fuziformni girus) i tonalnu senzitivnost (desni srednji orbitalni girus) [23]. Populaciona studija na blizancima je demonstrirala da je kod 157 parova blizanaca, posle kontrolisanja za pol, edukaciju i stepen fizičke aktivnosti, sviranje muzičkog instrumenta bilo statistički značajno povezano sa manjim rizikom za razvoj demencije i kognitivnog pada (OR0,36) [27]. Alen i saradnici su implicirali da celoživotno vežbanje muzike može da obezbedi kognitivnu rezervu muzičarima, koja bi mogla da odloži ili čak preokrene kognitivni pad starenjem [28]. Međutim, potrebno je još dobro dizajniranih studija da bi se ovi efekti potvrdili [29].

### Efekti muzike na celo telo

Zanimljivi su radovi koji ukazuju na druge efekte muzike na ljudsko telo, kao što su oni koji ukazuju na povećanje broja mu-opijatnih receptor-gena u perifernoj krvi [30]. Sistematski pregled dosadašnjih radova (selektovane 63 studije adekvatnog dizajna) ukazuje da slušanje prijatne muzike (u nekim studijama i izvođenje iste) dovodi do izmene nivoa epinefrina i norepinefrina, pada nivoa kortizola, podizanja nivoa okcitocina i hormona rasta u krvi [31,32]. Neke studije ukazuju na pad nivoa IL-6 [30,31], kao i efekat na NK ćelije i CD4+ T limfocite u plazmi [33]. Muzikoterapija ispoljava efekte na autonomni nervni sistem smanjenjem anksioznosti, doživljaja bola i stresa [13]. Lin i saradnici su izvestili da prijatna muzika (ponovo Mocart!) indukuje aktivaciju parasimpatičnog sistema, sa pozitivnim efektom kod obolelih od epilepsije [34]. Rezultati studija, međutim, nisu konzistentni, postoje metodološke ra-

zlike koje otežavaju donošenje generalnog zaključka, te svakako postoji potreba za dobro dizajniranim prospektivnim studijama [29,35].

### Muzika i oboleli mozak

Pozitivni efekti muzike i muzikoterapije opisani su u raznim patološkim stanjima kao što su psihijatrijski poremećaji, kanceri i bol kod hirurških bolesnika, kardiovaskularne bolesti, kognitivna rehabilitacija posle moždanog udara i traume mozga, kod bolesnika sa demencijom i epilepsijom, putem još uvek nedovoljno razjašnjenih mehanizama.

Postoji nekoliko predloženih objašnjenja: 1) neuroplastična reorganizacija različitih kognitivnih funkcija, kao što su jezičke funkcije; 2) aktivacija sistema *mirror*-neurona i multimodalna integracija; 3) utilizacija specifičnih ali i funkcija muzike koje deli sa drugim kognitivnim funkcijama, kao što je jezik i 4) uticaj na motivaciju i raspoloženje [36]. Naravno, ovi mehanizmi ne moraju biti međusobno isključivi, već mogu simultano delovati u pojedinim patološkim stanjima, za šta je najviše publikacija u rehabilitaciji jezičkih funkcija posle moždanog udara ili traume mozga [36]. Problem sa ovim studijama je metodološka neujednačenost, ali i problem individualnog doživljaja i izbora „poželjne“ muzike.

### Zaključak

Muzika je bazično ljudsko iskustvo i fundamentalni deo ljudske evolucije. Moguće je da je čovek u svojoj evoluciji počeo da peva, a tek potom da govori: nije neobično, stoga, da je muzika toliko inherentna svim ljudskim bićima. Metodološka ograničenja do sada objavljenih studija ograničavaju nas za sada da donesemo validan zaključak o svim efektima slušanja muzike i muzičkog treninga na ljudski um i telo, kao i da razjasnimo mehanizme kojima se ovo dešava, mada su objavljeni pozitivni rezultati brojnih eksperimenata.

### Zahvalnost

Autor se zahvaljuje na pregalaštvu svojim učiteljicama muzike koje sada preludiraju po nebeskim dirkama: profesorkama Mileni Timić, Danici Živković i Olgi Popov. Njih, kao i muziku, stalno nosi u svom srcu.

## Reference

1. Donnelly PJ, Limb CJ. Music. In: Encyclopedia of Neuroscience, (Ed Squire, L.R.), 1151-1157. Academic Press, Oxford, 2009.
2. Schulkin J, Raglan GB. The evolution of music and human social capability. *Front Neurosci.* 2014; 8: 292.
3. Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: Music and speech. *Trend Cogn Sci.* 2002; 6: 37-46.
4. Pavlović DM. *Neuropsihologija sa osnovama bihevioralne neurologije.* Kaligraf, Beograd, 2011.
5. Barbour D. Auditory Cortex Structure and Circuitry. In: Encyclopedia of Neuroscience, (Ed. Squire LR), 701-707. Academic Press, Oxford, 2009.
6. Norman-Haignere S, Kanwisher N, McDermott JH. Cortical pitch regions in humans respond primarily to resolved harmonics and are located in specific tonotopic regions of anterior auditory cortex. *J Neurosci* 2013; 33: 19451-19469.
7. Javad F, Warren JD, Micallef C, Thornton JS, Golay X, Yousry T, Mancini L. Auditory tracts identified with combined fMRI and diffusion tractography. *Neuroimage* 2014; 84: 562-574.
8. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of Human Neuropsychology.* 5th ed. New York, NY: Worth Publishers. 2003.
9. García-Casares N, Berthier Torres ML, Froudish Walsh S, González-Santos P. Model of music cognition and amusia. *Neurologia*, 2013; 28: 179-186.
10. Nemoto I, Fujimaki T, Wang LQ. fMRI measurement of brain activities to major and minor chords and cadence sequences. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010; 2010: 5640-3.
11. Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arai H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2008; 8(2): 126-31.
12. Rauscher FH, Shaw GL, Ky KN. Music and spatial task performance. *Nature.* 1993; 365: 611.
13. Pauwels EK, Volterrani D, Mariani G, Kostkiewicz M. Mozart, music and medicine. *Med Princ Pract.* 2014; 23: 403-412.
14. Suda M, Morimoto K, Obata A, Koizumi H, Maki A. Emotional responses to music: towards scientific perspectives on music therapy. *Neuroreport.* 2008; 19: 75-78.
15. Green CM, Bahri P, Soto D. Interplay between affect and arousal in recognition memory. *PLOS ONE* 2010; 5: e11739.
16. Ro T, Friggel A, Lavie N. Musical expertise modulates the effects of visual perceptual load. *Atten Percept Psychophys.* 2009; 71: 671-674.
17. Bottiroli S, Rosi A, Russo R, Vecchi T, Cavallini E. The cognitive effects of listening to background music on older adults: processing speed improves with upbeat music, while memory seems to benefit from both upbeat and downbeat music. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 284.
18. Ferreri L, Bigand E, Perrey S, Muthalib M, Bard P, Bugaiska A. Less Effort, Better Results: How Does Music Act on Prefrontal Cortex in Older Adults during Verbal Encoding? An fNIRS Study. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 301.
19. Tervaniemi M. Musicians - same or different? *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1169: 151-156.
20. Hyde KL, Lerch J, Norton A, Forgeard M, Winner E, Evans AC, Schlaug G. The effects of musical training on structural brain development: a longitudinal study. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1169: 182-186.
21. Pantev C, Herholz SC. Plasticity of the human auditory cortex related to musical training. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 2140-2154.
22. Pantev C. Part III introduction: musical training and induced cortical plasticity. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1169: 131-132.
23. James CE, Oechslin MS, VanDeVelle D, Hauert CA, Descloux C, Lazeyras F. Musical Training intensity yields opposite effects on grey matter density in cognitive versus sensorimotor networks. *Brain Struct Funct.* 2014; 219: 353-366.
24. Nager W, Kohlmetz C, Altenmüller E, Rodriguez-Fornells A, Münte TF. The fate of sounds in conductors' brains: an ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003; 17: 83-93.
25. Zatorre RJ, Chen JL, Penhune VB. When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 547-558.
26. Wan C, Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist.* 2010; 16: 566-577.
27. Balbag MA, Pedersen NL, Gatz M. Playing a Musical Instrument as a Protective Factor against Dementia and Cognitive Impairment: A Population-Based Twin Study. *Int J Alzheimers Dis.* 2014; 2014: 836748.
28. Alain C, Zedel BR, Hutka S, Bidelman GM. Turning down the noise: the benefit of musical training on the aging auditory brain. *Hear Res.* 2014; 308: 162-173.
29. Benz S, Sellaro R, Hommel B, Colzato LS. Music Makes the World Go Round: The Impact of Musical Training on Non-musical Cognitive Functions - A Review. *Front Psychol.* 2016; 6: 2023.
30. Stefano GB, Zhu W, Cadet P, Salamon E, Mantione KJ. Music alters constitutively expressed opiate and cytokine processes in listeners. *Med Sci Monit.* 2004; 10: 18-27.
31. Conrad C, Niess H, Jauch KW, Bruns CJ, Hartl W, Welker L. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6? *Crit Care Med.* 2007; 35: 2709-2713.
32. Fancourt D, Ockelford A, Belai A. The psychoneuroimmunological effects of music: a systematic review and a new model. *Brain Behav Immun.* 2014; 36: 15-26.
33. Hirokawa E, Ohira H. The effects of music listening after a stressful task on immune functions, neuroendocrine responses, and emotional states in college students. *J Music Ther.* 2003; 40: 189-211.
34. Lin L, Chiang CT, Lee MW. Parasympathetic activation is involved in reducing epileptiform discharges when listening to Mozart music. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124: 1528-1535.
35. Schlaug G. Part VI introduction: listening to and making music facilitates brain recovery processes. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1169: 372-373.
36. Merrett DL, Peretz I, Wilson SJ. Neurobiological, cognitive, and emotional mechanisms in melodic intonation therapy. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 401.

## KAKO SE LEČI?

## Tranzitorni ishemijski atak (TIA)

Autor: Marija Žarkov

Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

## Sažetak

Tranzitorni ishemijski atak (TIA), kao prodromalni sindrom ishemijskog moždanog udara, predstavlja urgentno stanje zbog velikog rizika od neposrednog (unutar 1-7 dana) nastanka posledičnog moždanog udara. Duskora, kratkotrajna prognoza nakon TIA nije bila poznata, ali je u zadnje vreme došlo do razvoja kliničkih skorova, prvenstveno ABCD2 skora, koji su omogućili stratifikaciju neposrednog rizika. Razvojem novih dijagnostičkih modaliteta (pre svega difuzionog magnetnog imidžinga – DWI), koji je neophodan za dijagnozu TIA, kao i ranim započinjanjem terapijskih mera (pre svega antiagregacione terapije, pa i dvojne – kada je indikovana, antitenzivne, statinima) postignuti su značajni rezultati u smanjenju incidence ishemijskog moždanog udara. Nekoliko institucionalnih modaliteta zbrinjavanja ovih bolesnika je danas potvrđeno dobro u praksi – TIA klinike, napredne jedinice za moždani udar.

**Gljučne reči:** TIA, ishemijski moždani udar, terapija

## Uvod

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je prodromalni sindrom ishemijskog moždanog udara. U stvarnosti, 15-30% pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom ima simptome TIA prethodeće moždanom udaru [1].

I pored novijih definicija, ne postoji globalni konsenzus o definiciji TIA. Tradicionalna definicija TIA je podrazumevala naglo nastali fokalni neurološki deficit kao rezultat poremećaja moždane cirkulacije koji traje do 24 časa. Radna grupa za TIA u SAD je 2002. godine predložila novu definiciju, po kojoj je TIA kratka epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnom

ishemijom mozga ili retine, sa kliničkim simptomima koji tipično traju do sat vremena, i bez nalaza akutne infarkcije [2]. Nekoliko godina potom, Američka asocijacija za moždani udar (AHA/ASA) je redefinisala TIA kao tranzitornu epizodu neurološke disfunkcije uzrokovane fokalnom ishemijskom mozga, retine ili kičmene moždine, a bez akutne infarkcije i bez spominjanja trajanja simptoma [3]. Naime, novije dijagnostičke mogućnosti (DWI modalitet na magnetnoj rezonanci) su donele saznanje da ne postoji tačna vremenska odrednica unutar koje prolazni simptomi mogu ostaviti DWI pozitivnu leziju, te prema tome nije moguće samo po trajanju simptoma razlikovati TIA od ishemijskog moždanog udara. Zato bi trebalo posmatrati TIA i ishemijski moždani udar kao deo istog spektra akutnih ishemijskih zbivanja u centralnom nervnom sistemu.

Ono što je, međutim, sada nesporo jeste činjenica da je TIA urgentno stanje u neurologiji. Noviji epidemiološki pokazatelji o njenom značaju kao neposrednog prediktora ishemijskog moždanog udara, novije dijagnostičke mogućnosti i na kraju, nov pristup u sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnog incidenta ukazuju na potrebu urgentnog zbrinjavanja pacijenata sa TIA.

Postoje ozbiljne poteškoće pri utvrđivanju incidence pojave TIA u svim zemljama, pa i onima sa pouzdanom i razvijenom epidemiološkom službom. Prvo, pacijenti koji imaju prolazne i blage neurološke smetnje vrlo često se ne javljaju lekarima, naročito ako se tegobe javljaju tokom vikenda ili praznika. Kada se jave, vrlo često zaborave da kažu šta im se desilo ili po sećanju i neadekvatno opišu događaj. Potom, sami lekari, nemajući dovoljno znanja i iskustva, ne prepoznaju tegobe pacijenta adekvatno. Na kraju, i sami neurolozi često imaju objektivni problem da tranzitornim smetnjama utvrde etiologiju, pa čak i da posumnaju i upute na dalje konkluzivnije pretrage pacijente koji bi mogli imati vaskularne smetnje.

## Dijagnostički i prognostički skorovi

Ne postoji zlatni standard za dijagnostiku tranzitornog ishemijskog ataka. Pored kliničkih podataka, neophodno je uraditi pregled neurovizuelizacionim metodama, kao i pregled vaskularnog statusa. Na ovaj način ne samo što se isključuju drugi neurološki razlozi tranzitornih smetnji, već se i utvrđuje neposredni rizik od moždanog udara.

Kratkoročna prognoza nakon TIA je bila nedovoljno poznata sve duskora. Podaci iz anamneze i kliničke slike, pretvoreni u skorove, pokušavali su da daju procene o neposrednom riziku, ali se može reći da je tek nekoliko velikih studija u kojima su ovi skorovi validifikovani omogućilo njihovu pouzdanu upotrebu u svakodnevnoj praksi. Danas bismo mogli da govorimo o stratifikaciji rizika nakon pojedinačne TIA, uzimajući u obzir kliničke skorove, nalaz na neurovizuelizacionim pregledima (MRI-DWI), kao i nalaz na krvnim sudovima (UZ pregled ekstra- i endokranijalnih krvnih sudova).

Zbog čega nam je potrebna stratifikacija rizika odnosno procena stepena rizika nakon TIA? Zato što čak jedna trećina pacijenata koji na prijemu imaju blag ili fluktuirajući deficit dožive ozbiljan moždani udar, tako da su na otpustu zavisni od tuđe pomoći ili čak umru tokom hospitalizacije.

Najpoznatiji prognostički sistem baziran na kliničkim podacima je ABCD sistem. Ovaj sistem je razvio Rotvel 2005. godine [4], a 2007. godine Džonston ga je upotpunio podacima o dijabetesu (ABCD2 skor) [5]. Ovaj sistem je namenjen za procenu ranog rizika od moždanog udara nakon TIA, unutar sedam dana. Kao takav, namenjen je prvenstveno neneurolozima, tj. lekarima urgentne odnosno opšte medicine – onima koji se prvi susreću sa pacijentom, a sa ciljem da omogući trijažu ka neurolozima. Ovako jednostavan i pamtljiv skor svakako je namenjen i edukaciji stanovništva. Danas je ovaj skor sastavni deo nacionalnih vodiča širom sveta (Tabela 1).

Tabela 1 – ABCD2 skor

A – age (starost)	>60 godina	1 poen
B – blood pressure (krvni pritisak)	sistolni >140 i/ili dijastolni >90	1 poen
C – clinical features (klinička slika)	hemipareza/plegija	2 poena
	smetnje govora bez pareze	1 poen
D – duration (trajanje)	> 60 minuta	2 poena
	10–59 minuta	1 poen
D2 – diabetes (šećerna bolest)	ima	1 poen

Na osnovu ABCD2 skora svi pacijenti mogu biti podjeljeni u tri grupe: skor 0–3 su pacijenti sa malim rizikom od moždanog udara; skor 4–5 su oni sa umerenim rizikom, a skor 6–7 čine oni sa visokim rizikom od moždanog udara (osam puta veći unutar 48h od onih sa malim rizikom (Tabela 2) [6].

Tabela 2 – ABCD2 skor i rizik od moždanog udara

Frekvencija (%) inzulta nakon TIA				
Skor	Poeni	2. dan	7. dan	90. dan
nizak	0–3	1,0	1,2	3,1
srednji	4–5	4,1	5,9	9,8
visok	6–7	8,1	11,7	17,8

Dakle, ABCD2 skor ima prediktivni značaj prvenstveno zato što u obzir uzima kliničku prezentaciju ishemijskih tegoba koje nastaju smetnjama u cirkulaciji *a. cerebri mediae*, zbog kojih nastaju moždani udari sa najtežim posledicama. Za razliku od ovog, nizak skor sa malim rizikom od moždanog udara može da nas uputi na razmišljanje o nevasikularnoj etiologiji tranzitornih smetnji.

Tokom 2010. godine Mervik je preporučio nov, informativniji skor – ABCD3-I – za procenu ranog rizika od moždanog udara [7]. Ovaj skor uzima u obzir pojavu TIA koje se ponavljaju (*dual* TIA – D3) unutar 7 dana, kao i postojanje simptomatske karotidne stenozе ili DWI + lezije. U novije vreme postoje podaci da je i značajna intrakranijalna simptomatska stenozа prediktivan faktor za nastanak moždanog udara nakon TIA [8].

λ A – age: >60god. – 1 poen  
 λ B – blood pressure: sistolni >140 i/ili dijastolni >90 – 1 poen  
 λ C – clinical features: hemipareza/plegija – 2 poena, smetnje govora bez pareze – 1 poen  
 λ D – duration of symptoms: >60min. – 2 poena, 10–59min. – 1 poen  
 λ D2 – diabetes – 1 poen  
 λ D3 – Dual TIA, unutar 7 dana – 2 poena  
 λ Imaging  
 λ US ekstrakranijalni, stenozа od 50% i više – 2 poena  
 λ DWI abnormalnost – 2 poena  
 λ UKUPNO: 13 POENA

Jedna velika skorašnja španska studija sa preko 1000 pacijenata sa TIA koja je upoređivala prognostičke skorove nedvosmisleno je zaključila da su podaci iz dopunskih dijagnostičkih pretraga neophodni da bi se, uz kliničke podatke, mogao proceniti rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta. Ova studija je, međutim, naglasila još nešto, a to je da se pri skorovanju mora na adekvatan način uzeti u obzir nestabilan pacijent sa skorašnjom TIA [9]. Šta skorašnja TIA i nestabilan pacijent zapravo znače sa aspekta utvrđivanja neposrednog i pouzdano velikog rizika od moždanog udara pokazala je studija u kojoj je utvrđeno da je upravo fluktuacija neurološkog deficita, definisana kao kompletno povlačenje i ponovno javljanje deficita dva i više puta unutar 24h od indeksne TIA, bila najbolji pokazatelj ranog rizika. ABCD3-I skor se u ovoj studiji pokazao znatno pouzdanijim u predikciji ranog rizika od ABCD2 skora [10]. Jedno novije istraživanje je pokazalo da ovaj skor ima ne samo kratkoročni, nego i dugoročni (u periodu od tri godine) značaj u predikciji rizika za moždani udar [11].

## Dijagnoza TIA

Nakon anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, utvrđivanje mehanizma nastanka ishemijskih smetnji ispitivanjem ekstra- i endokranijalne vaskulature je jedan od prvih zadataka u dijagnostičkom postupku. Na prvom mestu to podrazumeva upotrebu sada već široko rasprostranjenih ultrazvučnih pregleda (dupleks karotida i vertebralnih krvnih sudova, TCD – transkranijalni Doppler VB sliva i Vilisovog poligona) [12,13]. Više studija je pokazalo da karotidna stenozа ≥50% uz hemisferalnu ipsilateralnu TIA nosi rizik za moždani udar unutar 90 dana do čak 20%, pri čemu je rizik najviši u periodu unutar 20 dana od indeksne TIA [14]. Fokusirajući se na vrlo rani rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta nakon TIA i moždanog udara, više studija je utvrdilo da je simptomatska karotidna stenozа nezavisan faktor rizika za moždani udar unutar prvih nekoliko dana, a visokostepena stenozа (≥70%) je kod više od trećine pacijenata uslovlila ponovljeni vaskularni incident [15]. Poznato je da do 50% pacijenata sa definitivnim aterotromboznim moždanim udarom ima prethodeće TIA. U prospektivnoj studiji španskih autora sa pacijentima sa TIA koji su praćeni u odnosu na pojavu moždanog udara u roku od 90 dana u zavisnosti od podtipa utvrđeno je da su pacijenti sa aterotromboznom TIA imali statistički značajno češće definitivni moždani udar [16].

Utvrđivanje postojanja parenhimatoznog oštećenja kod prolaznih tegoba ishemijskog reda je posebno važno. Kompjuterizovana tomografija mozga (CT) nije dovoljno senzitivna metoda za prolazne ishemijske smetnje i nije u mogućnosti da dovoljno pouzdano razlikuje stare od novih infarkata – u jednoj skorijoj studiji samo 4% pacijenata sa TIA imalo je vidljiv novi infarkt na CT mozga. Metoda koja je pružila novi uvid u dijagnozu i prognozu pacijenata sa TIA je magnetna rezonanca mozga (MRI), posebno kada je reč o malim infarktima. Konvencionalne sekvence (T1, T2) prikazuju u 30–80% slučajeva fokalne promene, ali se takođe ne mogu diferencirati nove od starih lezija. Međutim, metoda restrikcije difuzije (DWI) prikazuje akutno ishemijsko oštećenje

već nakon nekoliko minuta od nastanka. DWI sekvenca ima senzitivnost od 100% i specifičnost od 94% [12].

Magnetna angiografija (MRA) može obezbediti značajne podatke u proceni rizika od moždanog udara. Utvrđeno je da pacijenti sa DWI + lezijom i intrakranijalnom okluzijom imaju devet puta veći rizik da dobiju moždani udar do 90. dana u odnosu na pacijente koji nemaju nijedan od ovih nalaza [17].

Kardiološka evaluacija pacijenata sa TIA je neophodna ne samo da bismo se približili etiologiji aktuelnog incidenta i adekvatno ga tretirali, nego i da bismo procenili kompletan status pacijenta koji može biti važan u proceni rizika od kardijalne smrti. Poznate su činjenice da koronarna i karotidna ateroskleroza predstavljaju dva lica jedne iste bolesti, često se isprepliću kod istog pacijenta, a dobro je poznato i da dugoročna prognoza pacijenata sa TIA u smislu životne prognoze više zavisi od kardijalnog nego moždanog incidenta. Utvrđeno je da praktično ne postoji potreba za kardiološkom evaluacijom pacijenta sa TIA koji nema istoriju neke kardiološke bolesti, a u momentu pregleda ima uredan kardijalni status i uredan EKG. Urgentna kardiološka obrada pacijenta sa TIA podrazumeva klinički pregled i EKG, dok se hitna ehokardiografija uzima u razmatranje. Preporuka je da se transtorakalna/transezofagealna ehokardiografija (TTE/TEE) uradi ukoliko se ne otkrije drugi uzrok ishemijskog incidenta [3,13].

Rutinski laboratorijski nalazi su neophodni kod svih pacijenata sa TIA. Kompletna krvna slika, sedimentacija, šećer u krvi, urea, elektroliti, urin, su po pravilu unutar referentnog opsega, ali otkrivanje patoloških nalaza može nekad znatno pomoći u otkrivanju pravog razloga tranzitornog neurološkog incidenta (npr. hipoglikemija). Koagulacioni profil je takođe po pravilu uredan, ali je nekad potreban za primenu terapijskih mera (tromboliza, uvođenje AK terapije).

U težnji da se predikcija ranog rizika za ponavljanje ishemijskog incidenta nakon TIA poboljša, veliki broj studija je ispitivao razne biomarkere (kao pojedinačne ili kao panel biomarkera) – inflamatorne, trombotske, aterosklerotske, kardijalne, neuronalne – i njihovu potencijalnu ulogu u predikciji. Iako su u manjim, pojedinačnim studijama postojale naznake da bi poneki od ovih biomarkera mogao dodati vrednost u predikciji, metaanalize studija i velike populacione studije nisu ponovile ove rezultate – važeći stav je da njihovo rutinsko praćenje nije opravdano u kliničkoj praksi [18,19]. Dakle, ne postoji biomarker koji bi mogao da značajno popravi senzitivnost i specifičnost usvojenog dijagnostičkog algoritma za ishemijski moždani udar i TIA.

### Hospitalizacija

Postavlja se pitanje da li treba hospitalizovati pacijenta sa TIA. Svakako da postoje prednosti hospitalizacije: dijagnostički protokol je ubrzan, njegovim rezultatom se utvrđuje visokorizičan bolesnik i započinju neposredno terapijske intervencije – recimo, tromboliza u slučaju ponavljanja incidenta. Postoje, međutim, i ne tako mala ograničenja: problem smeštajnih i kapaciteta dijagnostike, kao i cene lečenja, a uz činjenicu da većina bolesnika ne doživi neposredno inzult, te da je procenat stanja koja oponašaju TIA značajan, postavlja se pitanje opravdanosti ovog pristupa. Dosadašnja iskustva su pokazala da je ove pacijente moguće dijagnostikovati i lečiti unutar TIA klinike (na način kako su to radili u Parizu, Oksfordu ili Kanadi) ili u jedinicama za moždani udar, kakva preporuka postoji od strane Nemačke asocijacije za moždani udar.

Jedna skorašnja studija u Nemačkoj je utvrdila da su pacijenti sa TIA koji nisu primljeni u bolnicu imali malu incidencu ponovljenih vaskularnih incidenata nakon tri meseca. Preduslov ovoga je bila brza dijagnostika, a na osnovu nje dobra stratifikacija rizika i započinjanje sekundarne profilakse unutar istog dana. Oko 10% pacijenata koji su imali veliki rizik od moždanog udara je bilo primljeno u jedinicu za moždani udar. Autori su zaključili da je u daljem

ambulantnom praćenju pacijenata sa TIA od ključne važnosti kardiološka obrada, prvenstveno u cilju utvrđivanja paroksizmalne atrijalne fibrilacije [20]. Moglo bi se reći da je ova studija u realnosti potvrdila validnost napisanih preporuka o tretmanu pacijenata sa TIA.

U Nacionalnom vodiču za ishemijski moždani udar [21] postoji algoritam postupanja sa pacijentima sa TIA nakon procene njihovog rizika za moždani udar:

**Visok rizik** od moždanog udara imaju pacijenti sa:

- TIA unutar istog dana, odnosno unutar 3 dana,
- Ponovljenom (istog dana), odnosno krešendo TIA,
- ABCD2 skorom  $\geq 4$ ,
- UZ karotida odnosno TCD VB sliva sa stenozom simptomatskog krvnog suda  $\geq 50\%$ ,
- EKG sa atrijalnom fibrilacijom odnosno kardiološka anamneza za major uzrok kardioembolizacije.

Ovakvi pacijenti bi trebalo da budu primljeni u bolnicu radi dodatnih pretraga i primene rane terapije.

**Nizak rizik** od moždanog udara imaju pacijenti sa:

- TIA unutar nedelju dana i više,
- Jednom TIA,
- ABCD2 skorom  $< 4$ ,
- Nekonkluzivnim nalazom UZ pregleda, EKG, CT mozga.

Ovakvi pacijenti bi trebalo da dobiju ranu antiagregacionu terapiju (aspirin), kao i drugu terapiju u smislu kontrole faktora rizika, u ambulantnom režimu lečenja.

### Terapija TIA

TIA je urgentno stanje u neurologiji i zahteva urgentno zbrinjavanje – dijagnostičke pretrage i primenu terapijskih mera. Kao i za akutni ishemijski moždani udar, i za TIA postoji nekoliko modaliteta terapije koji su deo aktuelnih svetskih vodiča: antiagregaciona terapija za nekardioembolijsku TIA, antikoagulantna

terapija za kardioembolijsku TIA, karotidna endarterektomija (CEA) za simptomatsku stenozu veću od 50%, kao i agresivno lečenje faktora rizika: antitenzivna terapija, terapija za šećernu bolest, snižavanje prekomerne telesne težine, prestanak pušenja.

**Antiagregaciona terapija:** U širokoj upotrebi je nekoliko lekova iz ove grupe: acetilsalicilna kiselina (aspirin), kombinacija aspirina i dipiridamola, klopidogrel, tiklopidin, (cilostazol i triflusal takođe imaju dokazanu efikasnost, ali nisu registrovani u našoj zemlji, kao ni u mnogim evropskim zemljama). Odabir leka zavisi prvenstveno od pacijentovog profila, ali i od njegove dostupnosti i cene. Aspirin je najispitivaniji lek u ovom kontekstu i dokazano je efikasan kada je primenjen unutar 48h za ranu prevenciju ishemijskog reinzulta. Više vodiča preporučuje njegovu upotrebu odmah nakon dijagnostikovane TIA, pa i pre CT mozga, jer odnos rizik/benefit opravdava takav stav [22]. Naravno, dijagnoza TIA podrazumeva urađen CT mozga zbog isključenja raznih drugih stanja sa prolaznom neurološkom simptomatologijom, što je neophodno učiniti najkasnije narednog dana od nastanka tegoba. Aspirin (75–150mg dnevno), kombinacija aspirina (38–300mg dnevno) sa dipiridamolom (200mg sa produženim delovanjem dvaput dnevno), klopidogrel (75mg dnevno), su sve opcije prve linije u prevenciji ishemijskog moždanog udara nakon TIA nekardioembolijske geneze.

U zadnje vreme postoji dosta dokaza da je kratkotrajna dvojna antiagregaciona terapija efikasnija od monoterapije u prevenciji nakon TIA aterotrombozne geneze (ekstra- ili intrakranijalna ateroskleroza velikih krvnih sudova). Poznate studije kao što su *MATCH* [23], *CHARISMA* [24], *FASTER* [25], *CLAIR* [26], *CARESS* [27], *SAMMPRIS* [28], a naročito najnovija, *CHANCE* [29], su pokazale dobrobit od ovakvog režima terapije. Ipak, preovladava stav da još uvek nema dovoljno dokaza da bi se dvojna antiagregaciona terapija za prevenciju ishemijskog moždanog udara nakon TIA aterotrombozne geneze mogla preporučiti na nivou vodiča.

Do kraja godine se očekuju rezultati studije *TARDIS*, koja je ispitivala trojnu antiagregacionu terapiju (aspirin, dipiridamol, klopidogrel) u odnosu na aspirin i dipiridamol kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom i TIA sa visokim rizikom (definisana kao TIA sa ABCD2 skorom većim od četiri + krešendo TIA unutar 48h) u sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnog incidenta [30].

Mora se reći da dvojna antiagregaciona terapija nije indikovana kod pacijenata sa TIA lakunarne geneze, što je pokazala velika studija koja se bavila problematikom bolesti malih krvnih sudova mozga. Ova studija je pokazala da, u odnosu na monoterapiju aspirinom, dvojna antiagregaciona terapija ne samo što nije smanjila rizik od ponovljenog moždanog udara, nego je skoro udvostručila rizik od intrakranijalne hemoragije kod takvih pacijenata [31].

**Antikoagulantna terapija:** Kao i za kardioembolijski ishemijski moždani udar, i za TIA kardioembolijske geneze postoji preporuka za dugogodišnju peroralnu antikoagulantnu terapiju sa ciljnim INR 2,0–3,0. Nakon nekoliko studija sa novim oralnim antikoagulantima u prevenciji ishemijskog incidenta kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, noviji vodiči daju prednost ovim lekovima u odnosu na vitamin K-zavisne antikoagulanse. Naravno, u zavisnosti od pacijentovih karakteristika, dostupnosti leka i cene, ovi lekovi (dabigatran 150 ili 110mg dva puta dnevno, apiksaban 2,5 ili 5mg dva puta dnevno, rivaroksaban 20 ili 15mg jednom dnevno) su sigurniji, a jednako efikasni kao i vitamin K-zavisni antikoagulanse u ovom kontekstu. Optimalno vreme za početak peroralne antikoagulantne terapije nakon TIA je još uvek diskutabilno. S obzirom da pacijenti sa TIA imaju veliki rizik od neposrednog ponavljanja vaskularnog incidenta, a da ne postoji značajno tkivno oštećenje kod pacijenata sa TIA, postoji stav da je rano (prvog dana ili nakon jednog dana) uvođenje antikoagulantne terapije rezonsko i sigurno [22].

**Karotidna endarterektomija (CEA):** Karotidna endarterektomija kod pacijenata sa TIA takođe ima iste indikacije kao i kod pacijenata sa moždanim udarom. Indikovana je kod onih sa visokostepenom simptomatskom stenozom (70–99%). Kod pacijenata sa umerenom stenozom (50–69%), CEA je indikovana u zavisnosti od karakteristika plaka (egzulcerisan plak), kao i karakteristika samog pacijenta: godina života, pola, komorbiditeta, dakle, nakon individualne procene svakog pacijenta ponaosob. Što se vremena tiče, intervencija bi trebalo da se uradi svakako unutar dve nedelje od simptoma (što važi kao preporuka za mali moždani udar), a postoje i preporuke da se radi kao hitna, unutar 48h, sa jednim preduslovom da je pacijent neurološki stabilan. Ovo je u skladu sa već opisanim velikim rizikom od kompletiranja moždanog udara kod pacijenata sa TIA koji imaju indikaciju za CEA. Karotidni stenting (CAS) treba da bude rezervisan za pacijente koji imaju kontraindikaciju za CEA, stenozu na nedostupnom mestu za operaciju, restenozu nakon CEA ili postradijacionu stenozu [22].

**Trombolitička terapija:** Pacijenti sa ponovljenim TIA atacima unutar 24h od početka tegoba predstavljaju posebno važnu grupu, s obzirom na značajan rizik od definitivnog moždanog udara. Čak do 15% pacijenata sa TIA može imati fluktuaciju neurološkog deficita, odnosno ponavljane TIA unutar 24h. Ovakvi pacijenti mogu biti kandidati za trombolitičku terapiju ukoliko su hospitalizovani.

**Terapija faktora rizika:** Redukcija povišenog krvnog pritiska, nivoa holesterola i šećera i prestanak pušenja su svakako dugoročni ciljevi, i moraju se postići bilo medikamentoznom terapijom ili kombinacijom lekova i promenom stila života (povećanje fizičke aktivnosti i sl.). U ovom smislu, preporuke za pacijente nakon TIA se ne razlikuju od onih nakon ishemijskog moždanog udara. Ono što je, međutim, važno napomenuti, jeste činjenica da dosadašnja iskustva sa rigoroznom kontrolom povišenog pritiska i holesterola neposredno nakon TIA ukazuju da je upravo takva kontrola, uz ranu upotrebu antiagregacione terapije,

je, zaslužna za značajno sniženje 90-dnevnog rizika od moždanog udara nakon TIA [32,33].

### Zaključak

Puno je dokaza da je doskorašnja taktika sa TIA pacijentima, koja bi se mogla skraćeno nazvati *wait and see* (čekaj i gledaj), zamenjena taktikom urgentnog zbrinjavanja ovih pacijenata, i da je dala velike mogućnosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara kod ovih visokorizičnih pacijenata. Pojava tranzitornih smetnji cirkulacije mozga služi kao opomena pacijentu i lekaru, ali budući da je najava, predstavlja i veliku šansu da se prevenira nov incident, pa i definitivni moždani udar.

I pored ovih činjenica, tranzitorni ishemijski atak je nedovoljno prepoznat, nedovoljno dijagnostikovani i nedovoljno lečen neurološki entitet.

### Reference

- Hankey GJ, Wardlaw CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999; 354: 1457–1463.
- Albers GW, Caplan LP, Easton JD, Fayad PB for the TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713–1716.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular surgery and anesthesia; Council on Cardiovascular radiology and intervention; Council on Cardiovascular nursing; and Interdisciplinary Council on peripheral vascular disease. *Stroke*. 2009; 40: 2276–2293.
- Rothwell PM, Giles MF, Flossman E, Lovelock CE, Redgrave JN, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005; 366: 29–36.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369: 283–292.
- Cucchiara B and Ross M. Transient ischemic attack: risk stratification and treatment. *Ann Emerg Med*. 2008; 52: 27–39.
- Merwick A, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 1060–1069.
- Coutts SB, Modi J, Patel SKI, Demchuk AM, et al. Calgary Stroke Program. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischaemic attack and minor stroke: results of the prospective CATCH study. *Stroke*. 2012; 43: 1013–1017.
- Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33: 182–189.
- Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici M. Risk predictor of subsequent early stroke patients with transient ischemic attacks. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36: 106–109.
- Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, et al. ABCD3 an ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke*. 2014; 45: 418–425.
- Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40: 3646–3678.
- Messe SR and Jauch EC. Transient ischemic attack: diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med*. 2008; 52: 17–26.
- Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*. 2004; 170: 1105–1109.
- Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A, et al. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2009; 40: 2727–2731.
- Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, et al. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke*. 2007; 38: 3225–3229.
- Gulli G, Khan S, Markus HJ. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*. 2009; 40: 2732–2737.

- Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of blood biomarkers in prediction of subacute recurrent stroke. *Stroke*. 2014; 45: 2912–2917.
- Jickling GC, Sharp FR. Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46: 915–920.
- Horer S, Schulte-Altdorneburg G, Haberl R. Management of patients with transient ischemic attack is safe in an outpatient clinic based on rapid diagnosis and risk stratification. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 504–510.
- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar, Beograd 2012.
- Uchiyama S, Amarenco P, Minematsu K, Wong KSL. TIA as acute cerebrovascular syndrome. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. Vol.33, 2014.
- Diener HC, Bogousslavsky J, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331–337.
- Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. CHARISMA trial investigators. Effects of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke*. 2011; 6: 3–9.
- Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al, for the FASTER investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 961–969.
- Wang KSL, Chen Ch, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 489–497.
- Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111: 2233–40.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdyen CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 993–1003.
- Wang Y, Wang Y, Xingquan Z, Liu L, Wang D, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11–19.
- Field TH, Nakajama M, Benavente O. Combination of aspirin and clopidogrel for secondary prevention of ischemic stroke. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2013; 15: 348–359.
- Benavente OR, Hart RG, McClure RA, Szychowski IM, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367(9): 817–25.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, et al. Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective, population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370: 1432–42.
- Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo J, Olivot JM, et al. A transient ischemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 953–960.



## Epilepsija i trudnoća

## EPILEPSIJE

PREDAVAČI:

Prof. dr Dragoslav Sokić  
Asist. dr Aleksandar Ristić  
Prim. dr Maja Milovanović

A-1-2117/16

Predavači: 12 bodova  
Slušaoci: 6 bodova

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

## REPETITORIJUM

*Kada i šta od dijagnostičkih procedura treba sprovesti kod pacijenata sa glavoboljom*

**Autor:** Srđan Ljubisavljević

*Odsek za glavobolje i hronična bolna stanja, Klinika za neurologiju, KC Niš; Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

Glavobolja predstavlja vodeći razlog obraćanja lekaru i obavljanja neurološkog pregleda u urgentnim centrima. Procena je da 5–10% svih stanja koja se zbrinjavaju u urgentnim centrima čini akutna glavobolja. Iako je glavobolja zajednički simptom mnogih bolesti, polovinu pacijenata sa akutnom glavoboljom čine pacijenti koji imaju napad ranije dijagnostikovane primarne glavobolje, dok preostalu polovinu čine pacijenti sa simptomatskom glavoboljom. U oko 5% slučajeva kod pacijenata sa dijagnozom simptomatske glavobolje uzrok može biti endokrinalni patološki proces koji kod čak 10–20% ovih pacijenata može biti i životno ugrožavajući.

Činjenica je da u značajnom procentu pacijenata (30–35%) sa akutnom glavoboljom koja je shvaćena kao simptomatska (MKB-10, G44.8) etiologija glavobolje ostaje neotkrivena, ili usled nesprovođenja dodatnih dijagnostičkih procedura (nepostojanje svesti o potrebi dopunske dijagnostike ili nedostupnost neophodnih dijagnostičkih procedura) ili se etiologija glavobolje ne može identifikovati na osnovu rezultata sprovedenih dijagnostičkih procedura u momentu pregleda. S druge strane, i pacijenti sa dijagnozom primarne glavobolje mogu imati i sekundarnu glavobolju, koja ne mora nužno da menja kliničku prezentaciju i tok primarne glavobolje. Na primer, patološki procesi u srednjoj i zadnjoj lobanjskoj jami u svojoj kliničkoj prezentaciji mogu „imitirati“ primarne glavobolje, pa bi se glavobolja uzrokovana ovim patološkim procesima mogla pogrešno shvatiti kao ponovljeni napad

primarne glavobolje, s obzirom da pacijent od ranije ima dijagnozu primarne glavobolje.

Iako se dijagnoza glavobolja postavlja analizom podataka iz dobro strukturisanog kliničkog intervjua, kliničkog pregleda i nakon ispunjenosti svih dijagnostičkih kriterijuma za određeni entitet sadržan u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (MKG-III, 2013), uzimajući u obzir iznete dileme čini se opravdanim postojanje sledećih pitanja:

1. Na koji način se može pouzdano utvrditi uzročna povezanost nekog patološkog stanja i glavobolje bez spovođenja dopunskih dijagnostičkih procedura?
2. Kada se kod pacijenta sa glavoboljom mora sprovesti obavezna dodatna (neurovizuelizaciona i druga) dijagnostika?
3. Da li je, kada i koja dijagnostička procedura potrebna kod pacijenta sa postavljenom dijagnozom primarne glavobolje?
4. Koje dijagnostičke procedure nije potrebno spovoditi kod pacijenta sa glavoboljom i da li ima izuzetaka?

Evropski komitet eksperata u oblasti dijagnostike i lečenja glavobolja nedavno je redefinisao ranije date odgovore na gore navedena pitanja, koji u nedostatku dovoljnog broja snažnih zaključaka baziranih na čvrstim naučnim dokazima ipak imaju samo snagu preporuke.

Opravdanost sumnje o postojanju simptomatske glavobolje mora biti dokumentovana uzročno-posledičnom povezanošću glavobolje i primarnog patološkog procesa. U svrhu potvrde ove povezanosti neophodno je da bude ispunjen najmanje jedan od sledećih kriterijuma:

- dijagnostikovano je drugi poremećaj za koji je naučno dokumentovano da može da izazove glavobolju,
- glavobolja se razvila u tesnom vremenskom odnosu sa početkom pretpostavljenog uzročnog poremećaja,
- glavobolja se značajno pogoršala paralelno sa pogoršanjem pretpostavljenog uzročnog

poremećaja ili glavobolja se značajno poboljšala paralelno sa poboljšanjem pretpostavljenog uzročnog poremećaja,

- glavobolja ima karakteristike tipične za dati uzročni poremećaj,
- glavobolja ispunjava kriterijume za primarnu glavobolju, ali se prvi put javila neuobičajeno kasno za taj tip primarne glavobolje.

Zatim, preporuka je da obavezno treba sprovesti dodatnu dijagnostiku (neurovizuelizacionu i drugo) u slučaju pojave glavobolje koja ima jednu ili više sledećih karakteristika:

- udružena je sa sistemskim manifestacijama poput povišene telesne temperature, gubitka telesne težine i drugo ili u slučaju postojanja sistemskih bolesti (karcinom, imunodeficijencije itd.),
- udružena je sa neurološkim simptomima i znacima (poremećaj sadržaja svesti, nivoa budnosti, smetnje govora, motorički nedostatak itd.),
- glavobolja je abruptnog kliničkog toka (dostiže maksimum bolnosti unutar nekoliko sekundi od momenta javljanja),
- javlja se kod starijih od 50 godina (Pojava primarnih glavobolja u ovoj životnoj dobi je neuobičajena!),
- glavobolja je promenjenog kliničkog obrazca u odnosu na do tada doživljene glavobolje („nova“ glavobolja),
- pogoršava se sa fizičkim naporom ili promenom pozicije i posturalnosti,
- praćena je edemom papile optičkog nerva.

Dijagnostika ovih glavobolja pored neurovizuelizacione endokrinaljuma podrazumeva i obavezno sprovođenje dijagnostičkih procedura u cilju postavljanja dijagnoze pretpostavljenog uzročnog poremećaja (bolesti). U Tabeli 1 prikazane su preporučene dijagnostičke procedure kod pacijenata sa glavoboljom.

Dijagnostičke procedure koje ne treba rutinski raditi kod evaluacije bolesnika sa glavoboljom:

- Interiktalni EEG nije rutinska dijagnostička metoda u evaluaciji bolesnika sa glavoboljom, izuzev ukoliko postoji sumnja na epileptičnu krizu svesti (diferencijalno dijagnostički). Iktalni EEG bi mogao biti korisna dijagnostička metoda kod pacijenata sa hemiplegičnom i migrenom bazilarnog tipa.
- Snimanje evociranih potencijala nije preporučena dijagnostička metoda kod bolesnika sa glavoboljom, kao ni snimanje refleksnih odgovora niti autonomni testovi.
- Manuelna palpacija perikranijalnih mišića nije rutinska dijagnostička metoda u evaluaciji bolesnika sa glavoboljom (premda može biti korisna za definisanje podgrupa određenih tipova glavobolje), kao ni merenje bolne osetljivosti ili EMG.
- Transkranijalni dopler nije dijagnostička metoda u evaluaciji bolesnika sa glavoboljom.

U slučaju potrebe za MR sa MRA endokrinaljuma (kod komplikacije migrene i primarne glavobolje, kašlja, fizičkog vežbanja i seksualne aktivnosti), a ukoliko ove dijagnostičke metode nisu dostupne, CT i CTA mogu biti korisna zamena.

Pre sprovođenja dopunskih dijagnostičkih procedura kod pacijenata sa hroničnim glavoboljama obavezno treba isključiti postojanje glavobolje prekomerne medikacije. Takođe, kod ovih pacijenata treba sprovesti i psihijatrijski pregled. Kod anksioznih pacijenata (naročito uplašanih od mogućeg postojanja tumora mozga) preporučuje se MSCT endokrinaljuma iz psiholoških razloga.

Uprkos tome što su primarne glavobolje praćene urednim neurološkim statusom, pojava diskretnih neuroloških simptoma, iako je retka, nije nemoguća.

Preporuka je da MR endokrinaljuma treba sprovesti u slučaju migrene bez aure sa prvim javljanjem nakon 50. godine i u slučaju izostanka preventivnog efekta nakon upotrebe naj-

Tabela 1 – Dijagnostičke procedure koje se preporučuju kod pacijenata sa glavoboljom

GLAVOBOLJA		DIJAGNOSTIČKA PROCEDURA
<b>MIGRENA</b>		
<b>Migrena bez aure</b>		Najčešće ništa. MR endokranijuma (u slučaju izostanka preventivnog efekta tri različita leka prvog izbora) KDS ili MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) (u slučaju prve pojave nakon 50. godine ili u prisustvu cerebrovaskularnih bolesti) SE/CRP (u slučaju pojave sa smetnjama vida, napetosti temporalne arterije)
	Migrena bez aure – frekventna	MR sa MRA endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) SE
<b>Migrena sa aurom</b>	Migrena sa tipičnom aurom	MR endokranijuma Kardiološki pregled (sumnja na postojanje septalnog defekta)
	Migrena sa aurom moždanog stabla	MR sa MRA endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) EEG
	Hemiplegična migrena	MR sa MRA endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) EEG Genetska ispitivanja (CACNA1A, ATP1A2 i SCN1A)
	Retinalna migrena	MR sa MRA/MRV endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv)
<b>Hronična migrena</b>		MR endokranijuma sa aplikacijom Gd i MRV Fundoskopija (kod gojaznih) Lumbalna punkcija Polisomnografija Ispitivanja poremećaja metabolizma i identifikovanje endokrinopatija
<b>Komplikacije migrene</b>	Migrenski status	MR endokranijuma
	Perzistentna aura bez infarkta mozga	Hitan MSCT sa MSCTA/MR sa MRA/MRV endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) Ispitivanje hemokoagulacionog statusa SE
	Migrenski infarkt	Hitan MSCT/MR endokranijuma KDS/MRA krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) SE
	Migrenskom aurom provociran epileptički napad	Serijski EEG ili video EEG
<b>Verovatna migrena</b>		MR endokranijuma
<b>Epizodični sindromi koji mogu biti udruženi sa migrenom</b>		Pregled gastrointestinalnog trakta MR endokranijuma (kod tortikolisa i benignog paroksizmalnog vertiga)

Tabela 1 – Dijagnostičke procedure koje se preporučuju kod pacijenata sa glavoboljom

GLAVOBOLJA		DIJAGNOSTIČKA PROCEDURA
<b>GLAVOBOLJA TENZIONOG TIPRA (GTT)</b>		
<b>Epizodična GTT</b>	Retka epizodična GTT Česta epizodična GTT	Ništa MR endokranijuma sa aplikacijom Gd i MRV (u slučaju izostanka preventivnog efekta tri različita leka prvog izbora) Fundoskopija (kod gojaznih) Lumbalna punkcija Polisomnografija
<b>Hronična GTT</b>		MR endokranijuma sa aplikacijom Gd i MRV Fundoskopija Lumbalna punkcija Polisomnografija
<b>Verovatna GTT</b>		MR endokranijuma sa aplikacijom Gd i MRV (u slučaju izostanka profilaktičkog efekta tri različita leka) Fundoskopija (kod gojaznih) Lumbalna punkcija Polisomnografija
<b>TRIGEMINALNO AUTONOMNE GLAVOBOLJE (TAG)</b>		
<b>Klaster glavobolja</b>		MR i MRA endokranijuma (i kod sumnje na udruženost sa trigeminalnom neuralgijom, <i>TAG-tic Sy</i> ) KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA Ispitivanje funkcije hipofize Pregled gornje torakalne aperture i vrhova pluća (u slučaju izostanka profilaktičkog efekta tri različita leka)
<b>Paroksizmalna hemikranija</b>		MR i MRA endokranijuma KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA
<b>SUNCT/SUNA</b>		MR i MRA endokranijuma MR moždanog stabla (visoka rezolucija) KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA Ispitivanje funkcije hipofize
<b>Hemicrania continua</b>		MR i MRA endokranijuma KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA
<b>OSTALE PRIMARNE GLAVOBOLJE</b>		
<b>Primarna glavobolja kašlja</b>		MR i MRA endokranijuma i kranio-cervikalnog prelaza
<b>Primarna glavobolja fizičkog vežbanja</b>		MR i MRA/MRV endokranijuma Lumbalna punkcija KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA Kardiološki pregled
<b>Primarna glavobolja udružena sa seksualnom aktivnošću</b>		MR i MRA/MRV endokranijuma Lumbalna punkcija KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA SE/CRP
<b>Primarna glavobolja „udara groma“</b>		MR i MRA/MRV endokranijuma Lumbalna punkcija KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA SE/CRP

Tabela 1 – Dijagnostičke procedure koje se preporučuju kod pacijenata sa glavoboljom

OSTALE PRIMARNE GLAVOBOLJE	
Glavobolja stimulisana hladnoćom	Ništa
Glavobolja spoljašnjeg pritiska	Ništa
Primarna probodna glavobolja	MR i MRA/MRV endokranijuma Lumbalna punkcija KDS krvnih sudova vrata (karotidni i vertebralni sliv) ili CT ili MRA SE/CRP
Numularna glavobolja	MR endokranijuma SE
Glavobolja spavanja	MR endokranijuma SE/CRP Polisomnografija 24-časovni monitoring krvnog pritiska
Nova dnevna perzistentna glavobolja	MR endokranijuma sa aplikacijom Gd, MRA i MRV Lumbalna punkcija
SIMPTOMATSKE GLAVOBOLJE	
	MR i MRA/MRV endokranijuma Dijagnostikovanje pretpostavljenog uzročnog poremećaja

Preuzeto i modifikovano iz Mitsikostas DD. et al, 2015 [2].

manje tri leka prvog izbora, kao i kod migrene sa tipičnom aurom ili sa aurom moždanog stabla. Perzistentna aura bez infarkcije mozga i migrenski infarkt zahtevaju MR sa MRA i MRV endokranijuma. Ove dijagnostičke metode smatraju se indikovanimi i kod glavobolje tenzionog tipa, u slučaju izostanka preventivnog efekta nakon primene najmanje tri različita leka prvog izbora. MR endokranijuma sa pregledom pituitarne regije i kavernoznog sinusa preporučuje se u dijagnostici svih trigeminalno autonomnih glavobolja. Kod primarnih glavobolja kašlja, fizičkog vežbanja, seksualne aktivnosti i „udara groma“, kao i kod primarne glavobolje spavanja, MR endokranijuma je preporučena dijagnostička metoda. Kako u najvećem broju slučajeva MR nije dostupna dijagnostička metoda, CT sa CTA mogu biti korisna zamena za ove dijagnostičke procedure.

S druge strane, u slučaju pojave glavobolje udružene sa sistemskim manifestacijama, neurološkim simptomima i znacima, kod glavobolje abruptnog kliničkog toka, kod starijih od 50 godina, glavobolje promenjenog kliničkog

obrazca javljanja, glavobolje koja se pogoršava sa fizičkim naporom ili glavobolje koja je praćena edemom papile optičkog nerva, dopunska dijagnostika (neurovizuelizacija i drugo) je neophodna i trebalo bi da je bazirana na dijagnostikovanju pretpostavljenog uzročnog poremećaja.

Iznete činjenice imaju snagu preporuke i treba ih tretirati kao dijagnostički korisne ali imperfektne smernice u svakodnevnom ambulantom/kliničkom radu.

#### Reference

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2014; 33: 629–808.
2. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD. et al. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *The Journal of Headache and Pain*, 2015; 17: 5.
3. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, i sar. European Federation of Neurological Sciences. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *European Journal of Neurology*, 2011; 18: 373–381.
4. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A. et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 2009; 16: 968–981.
5. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 2010; 17: 1318–1325.

## ISTORIJA MEDICINE

*Sveti lekari, besrebrenici i čudotvorni iscelitelji Kuzman i Damjan*

**Autor:** *Nebojša J. Jović*

*Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd*

### Sažetak

Legende o hrišćanskim čudotvornim isceljenjima snažno podržavaju lekarski identitet svetog Kuzmana i Damjana, koji su lečili bolesne bez naknade (sveti besrebrenici). Sinaksar Carigradske crkve pominje tri para svetih lekara istih imena: poreklom iz Rima, Arabije i Azije. Isceljenje slepog, raslabljenog, opsednutog demonima, podizanje samrtnice Paladije sa odra, izgon zmijske koja je ušla u telo čoveka dok je spavao i druga čuda, predstavljena su u hagiografijama, slikama i predstavama svetih lekara u raznim hrišćanskim crkvama. Braća Kuzman i Damjan iz Azije, nepotkupljivi, „bezmilni“ lekari, čija je majka Teodotija i sama postala svetiteljka, bili su posebno poštovani u srednjovekovnoj Srbiji.

Čudo Crne noge je na Zapadu najznamenitije posthumno čudo sv. Kuzmana i Damjana. Rimski par svetih vrača izveo je čudotvornu transplantaciju noge. Oni su amputirali nogu crkvenjaka zahvaćenu tumorom i zamenili je crnom nogom nedavno preminulog Maura. Ovo dramatično graftovanje slikano je uglavnom u Zapadnoj Evropi. U pravoslavnim hagiografskim izvorima postoji izrazito zanezmarivanje Čuda Crne noge. Arhimandrit Justin Popović ga ne pominje u obimnom *Žitiju Svetih Srpske Pravoslavne Crkve*.

Prekrasna žitijna ikona azijskog para sv. Kuzmana i Damjana, sa 16 scena uglavnom isceliteljskih čuda, nalazi se u riznici Manastira Pečka patrijaršija. Po nalogu patrijarha Maksima, srpski majstor Radul je naslikao ovu ikonu 1673–1674. godine. Radulovo delo predstavlja najopsežniji sačuvan ciklus posvećen svetim vračima

u istočnohrišćanskom slikarstvu. Freske sva tri para svetih vrača naslikane na jednom mestu u Crkvi Vaznesenja Hristovog u Manastiru Dečani (XIV vek) predstavljaju jedinstveno delo u starom slikarstvu.

**Ključne reči:** sveti vrači, Kuzman, Damjan

Poštovanje svetih lekara je pod uticajem tradicionalnog uvažavanja lekarskog poziva, poznatog još iz antike, i rasprostranjeno je u hrišćanskom svetu od najranijih vremena. Sveti vrači i zaštitnici bolesnika značajno su zastupljeni u hrišćanskom kalendaru. U sistemskoj podeli pravoslavnih svetitelja posebno mesto zauzimaju sveti besrebrenici. U Hristovoj poruci apostolima – „Bolesne isceljujte, gubave čistite, mrtve dižite, đavole izgonite; zabada-va ste dobili, zabada-va i dajte“ (Matej 10,8) – naglašeno je lečenje bez naknade. U *Delima apostolskim* navodi se da su apostoli i pojedini posvećenici primili od Hrista moć lečenja bolesnih. U Srbiji najviše se poštuju Kuzman i Damjan, braća iz Male Azije, nepotkupljivi i bezmilni lekari, čija je majka Teodotija i sama postala svetiteljka [1]. U srednjovekovnim srpskim zemljama Kuzman i Damjan su smatrani za svetitelje „brzopomoćnike“, koji su kao lekari prizivani u pomoć u vreme teškog robovanja pod Turcima, raznih pošasti, kuge i gladi.

### Sveti besrebrenici Kuzman i Damjan

Kao i za većinu drugih svetitelja koji su živeli u prvim vekovima nove ere, skoro je nemoguće odvojiti pravu biografiju od legendi koje su o njima nastale [2]. Kuzman i Damjan, svetitelji, zaštitnici medicine, bili su braća blizanci, rođeni u trećem veku u malom gradu Egeu, mestu na obali Aleksandrete, između Turske i Sirije, u oblasti Kilikija, arapskoj pokrajini Rimskog carstva. Kuzman i Damjan bili su hrišćani i obojica su studirala medicinu u Antiohiji, a zatim su se bavili lečenjem u njihovoj zajednici. Braća su imala lečive moći da isceljuju i ljude i životinje. Njihova isceliteljska moć ih je učinila čuvenima – „I na koje god bolesne ljude i stoku polagahu ruke svoje, ovi odmah potpuno ozdravljahu“ [3].

Odbijali su da prime novac, poklone ili naknadu druge vrste za svoje lekarske usluge i službu, pa su radili bez plate (bezmitni, besplatni, besrebrenici, *anargyri* (grčki – bez novca u srebru) [2–5]. Već sama činjenica da su lečili za badava podigla ih je na nivo svetaca. Njihova vera u Boga pomogla im je da čine čuda. Arhimandrit Justin Popović u *Žitiju Svetih* navodi:

*A kad Kozma i Damjan dostigoše zreo uzrast i utvrdiše se u besprekornom življenju po zakonu Gospodnjem, oni postadoše kao dva svetilnika na zemlji, sijajući dobrim delima. I dobiše oni od Boga dar isceljivanja, i davahu zdravlje i dušama i telima, lečeći sve bolesti, i isceljujući svaku slabost i svaku nemoć po ljudima, i izgoneći zle duhove. I oni ukazivahu pomoć ne samo ljudima nego i stoci, i ni od koga ništa ne primahu za to: jer sve to činjahu ne radi dobitka, ne radi bogaćenja zlatom i srebrom, nego radi Boga, želeći da ljubav svoju prema Njemu izraze ljubavlju prema bližnjemu. Zbog toga ih verni i nazvaše besplatnim lekarima i besrebrnicima [3].*

Pod pokroviteljstvom Justinijana i Teodosija II, njihov kult se iz Vizantije brzo proširio na zapadne zemlje, na taj način zahvatajući celu Evropu. Najčuvenije rano nastalo svetilište podignuto je u Kozmidonu u Carigradu. Sredinom 5. veka obnovio ga je car Justinijan I, iz zahvalnosti zbog čudesnog isceljenja koje je primio od svetih vrača. Najstarije predstave sv. Kuzmana i Damjana potiču sa početka 5. veka. Posvećivane su im crkve i preduzimana su poklonička putovanja na njihov grob u mestu Fereman u Mesopotamiji. Svetim lekarima je u Rimu početkom 6. veka posvećena bazilika na Forumu. Tokom srednjeg veka, njihovi zemni ostaci bili su rasejani po čitavoj Evropi, uključujući i slovenske zemlje, pri čemu je njihovo istorijsko poreklo često zamagljeno raznim legendama. Dvojica svetih lekara stolicima su bila patroni brojnih medicinskih, posebno hirurških udruženja, bolnica i pojedinih porodica. Kuzman i Damjan bili su naročito slavljani i poštovani u Firenci, kojom je vladala porodica Mediči [7].

Mnogi ljudi verovali su da će im se sveti lekari pojaviti u snu i da će im reći šta da čine da bi im zdravlje bilo bolje ili da bi se izlečili. Kada učine to što su im sveti savetovali, verovali su da će biti isceljeni [2,7].

### Tri para svetih lekara

Tri para lekara, mučenika i čudotvoraca po imenu Kuzman i Damjan opisana su u dva izvora: *Basilian Menology* i *Sirmondian Codex*. Tipik Sinaksara Carigradske velike crkve (*Synaxarium Ecclesiae Constantinopolitanae*) se oslanja na *Sirmondian Codex* i predstavlja zaključak koji sažima razvoj legendi o svetim lekarima. Životi ove tri grupe svetitelja, braće istih imena, sažeto su opisani i prikazani u Sinaksaru [8]. Vizantijska crkva proglasila je tri para svete braće i time je kanonski potvrdila njihov višestruki kult i praznike njima posvećene [1,7,9]. U delu učenog bogoslova arhimandrita Sergija *Mesecoslovu istoka* iz 1876. navodi se da su tri para svetih lekara postojala i slavljena još pre 10. veka [5].

Prvi par svetih lekara bili su sinovi Teodotije, pobožne žene iz Male Azije (azijski par), i umrli su prirodnom smrću. Brojna čudesna isceljenja vezuju se za ovaj par svetih vrača. Sahranjeni su u mestu po imenu Fereman u Mesopotamiji. Već u petom stoleću braći su bile posvećene mnoge crkve, a brojni hodočasnici posećivali su njihov grob. Proslavljaju se 1/14. novembra. Drugi, rimski par, živio je u Rimu i stradao je mučeničkom smrću u vreme vladavine imperatora Aurelija Karina (283–284. g. naše ere). Pošto su podneli brojne muke, njihova čudotvorna dela preobratala su cara i dvor u hrišćanstvo. Obuzet zavišću, njihov učitelj naveo ih je da dođu na brdo pored grada pod izgovorom da će zajedno brati lekovite biljke i tamo ih je kamenovao do smrti. Praznik njima posvećen proslavlja se 1/14. jula. Na kraju, treći par braće, slavljani 17/31. oktobra, potiče iz Arabije. Oni su izlečili mnoge ljude, ali su bili zatočeni u vreme vladavine imperatora Dioklecijana (284–305. g. naše ere) u Kilikiji. Dovedeni su pred Lisija, guvernera grada Egea, i bili su prisiljavani da se odreknu njihove vere. Pred njim, Kuzman i Damjan su potvrdili njihovu čvrstu veru, pa su

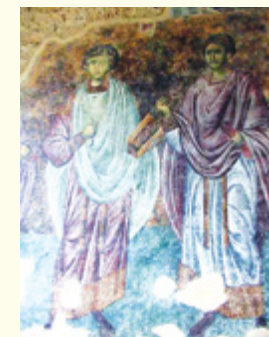
bili izloženi raznim mučenjima duše i tela. Njihova nepokolebljiva i snažna vera izbacila ih je stradanja posle potapanja u more i bacanja u vatru, kamenovanja i gađanja strelama. Na kraju su bili posećeni mačem, obezglavljeni i sahranjeni sa mlađom braćom Antimusom, Leontiusom i Euprepusom. Njihova mučenička smrt datovana je 287. g. naše ere [2,3,7,10]. Njihova tela odneta su u drevni grad Kirov u severnoj Siriji, gde su bili sahranjeni na mestu antičkog hrama posvećenog grčkom bogu Asklepiju, u kome su sveštenici lečili bolesnike inkubacijom [7].

### Ikonografski prikaz

Legende o hrišćanskim čudotvornim isceljenjima snažno podržavaju lekarski identitet svetog Kuzmana i Damjana, koji su lečili bolesne bez naknade. Isceljenje slepog, raslabljenog, opsednutog demonima, podizanje samrtnice Paladije sa odra, izgon zmije koja je ušla u telo čoveka dok je spavao i drugi događaji predstavljani su u hagiografijama, slikama i predstavama svetih lekara u raznim hrišćanskim crkvama.

Crkva, medicinska profesija i narod smatrali su Kuzmana i Damjana svetiteljima, zaštitnicima lekara, hirurga i apotekara. Sveti vrači bili su zaštitnici bolnica i mnoga bratstva stvorena su pod njihovim pokroviteljstvom i sa njihovim oznakama. Ikonografija sv. Kuzmana i Damjana pojavljuje se u različitim umetničkim vidovima: slikama, skulpturama, rukopisima, ilustracijama tekstova, vitražima i ukrasnim predmetima [1]. Na Istoku, sveti besrebrenici najčešće se predstavljaju na ikonama i freskama kao lekari, laici sa lekarskim kutijama i obeležjima medicinske profesije (Slika 1).

Slika 1 – Tri sveta vrača, Damjan, Pantelejmon i Kuzman (detalj). Zapadni zid, južna pevnica Crkve svete Trojice (živopisana 1263-1270), Manastir Sopoćani



Kuzman i Damjan najčešće se prikazuju zajedno. Na ikonama su sredovečni ljudi, kraće kose i brade, odeveni u dugu haljinu i ogrtač. Često su skoro istovetnih fizionomija, čime se naglašava da su braća. U desnoj ruci drže špatulu različitog oblika, koja izgleda kao kašičica ili skalpel ili kao instrument nepoznate namene. Mogu da drže višestruki krst, čiji je donji kraj u obliku skalpela. U jednoj ruci drže svitak, lekarsku kutijicu ili bočicu sa lekovima. Svitak je najčešće vezan kanapom. Pretpostavlja se da su u svitku bila ispisana znanja o hrišćanskoj veri i/ili o telu i psihičkom zdravlju [1,2,10] (Slika 2). U Kraljevoj crkvi u Studenici prikazani su Kuzman i Damjan sa lekarskim instrumentima, skalpelom i kutijom u rukama. Na Radulovoj žitijnoj ikoni svetih vrača u Pečkoj patrijaršiji oni drže lekarski instrument sa dugom drškom i krajem u vidu kuke, kutiju sa pregradama za lekove i trbušastu bočicu sa dugim vratom [9].

Slika 2 – Sveti vrači, ikona, Crkva sv. vrača u Manastiru Zočište kod Orahovca, 11. vek. Ikona je vandalizovana i teško oštećena u albanskom rušenju manastira 1999. Restaurirana je 2010.



Sveti vrači su često prikazivani kao lekari koji uče medicinu na fakultetu, sa dugom akademskom odećom [10] i sa obeležjima njihove profesije. Povremeno su prikazivani sa hirurškim instrumentima toga doba. Hirurški instrumenti po izgledu i obliku često odgovaraju arheološkim primercima nađenim u vizantijskom Korintu, datovanim u periodu od 9–12. veka. Hirurški set sa ovog lokaliteta uključivao je razne tipove sečiva, noževa, lancete ili flebotome, špatule i sonde, kao i račvaste instrumente za širenje otvora [1,6,10]. Žilijen [11] navodi da se sveti vrači, ne samo u zapadnoj umetnosti, najčešće prikazuju sa

apotekarskom/farmaceutskom vazom i sa kovčežićem – kutijom u kojoj se nalaze lekovi. Uz njih se često prikazuje i posuda za posmatranje urina, matula. Ređe se slikaju špatula za nanošenje melema i lekova meke konzistencije, hvataljka (štupaljka) za uzimanje pilula ili suvih biljaka, avan, herbarijum sa zbirkom osušenih biljaka, lekovito bilje i drugo. Bitan deo prikaza svetih lekara sadrži i farmaceutsku posudu za držanje lekovitih masti i melema, naslikanu na različite načine. Najčešće je bila izrađena od fajansa, ponekada od drveta, jednostavna, cilindričnog oblika, bez mnogo ukrasa. Kovčežić sa lekovima, često prikazivan u vizantijskoj i istočnopравoslavnoj umetnosti, slikan je kao zatvorena kutija ili je otvoren i podeljen pregradama [2–12] i sadrži lekove različitih boja. Tek u srednjem veku sveti lekari su prikazivani kako nose različite instrumente ili lekove (jedan nosi matulu, a drugi posudu sa melemima ili kutiju sa lekovima). Pretpostavlja se da su često prikazivani tako da sv. Kuzman ima obeležja lekara, a sv. Damjan hirurga, a sv. Damjan farmaceuta [1,2,11].

Često su ikone Kuzmana i Damjana korišćene kao amajlije, jer se verovalo da imaju lečive moći. Slike ovih hrišćanskih svetitelja su smatrane čudotvornim. Posebno retke su dvostrane ikonice, kao što su one sačinjene od trešnjevog drveta, iz Merovca kod Prokuplja u Srbiji (16–17. vek), koje su se nosile oko vrata i na kojima su prikazani sveti besrebrenici. Na obe strane predstavljeni su sveti vrači Kuzman i Damjan, sa obeležjima lekarske profesije (skalpel, svitak, kutijica sa lekovima, medicinski instrument) [12].

### Čudo Crne noge

Opisi čudotvornih isceljenja različitih bolesnika nedvosmisleno označavaju dvojicu braće, Kuzmana i Damjana, kao lekare. Sveti lekari su nastavili da čine čuda i posle smrti [6]. Jedno od najčuvenijih posthumnih čuda odnosi se na operativni zahvat izveden na bolesniku čija je jedna noga bila zahvaćena rakom. Ono je poznato kao Čudo Crne noge i pripisuje se sv. Kuzmanu i Damjanu, koji su, posle njihove mučeničke smrti, po predanju načinili prvu

transplantaciju ekstremiteta. Glavni izvor ove pripovesti je Zlatna legenda (*Legenda Aurea*), koju je napisao Jakopo da Varadžine, nadbiskup Đenove. Ova zbirka fantastičnih i dopadljivih hagiografija verovatno je sakupljena oko 1275. godine, i postala je ubrzo čuvena i čitana kao kasni srednjovekovni „bestseller“ [13,14].

Po legendi, crkvenjak je bio teško bolestan, i zbog noge zahvaćene tumorom bio je blizu smrti. Uputio je gorljivu molitvu svetim lekarima, zaštitnicima crkve u kojoj je služio, i zaspao je u crkvi. Svetitelji su mu se javili u snu, noseći hirurške instrumente sa sobom. Oni su amputirali njegovu bolesnu nogu i zamenili je nogom nepoznatog čoveka crne boje kože, Maura, koji je nedavno bio umro. Sveti Kuzman i Damjan otvorili su njegov grob, isekli jednu njegovu nogu i spojili je za okrajak crkvenjakove amputirane noge [14]. Kada je sutradan ujutru crkvenjak ustao i hodao bez bolova, njegovi prijatelji koji nisu poverovali da se čudo zaista desilo otišli su na groblje *San Pietro in Vincoli* na kome je bio sahranjen nedavno umrli Etiopljanin (Maur). Videli su da je telu dodata obolela bela noga i da je spojena sa telom tačno na mestu gde je crna noga bila amputirana (Slika 3) [7,14]. Ova slika postala je jedna od najčuvenijih i prikazivala je najprepoznatljivije od svih čuda predstavljenih u zapadnoevropskom slikarstvu.

Slika 3 – Slikar Kapele Rinučini u Crkvi *Santa Croce* u Firenci (*Mateo di Pačino?*), donji niz oltarske kompozicije (1370–1375). Panel se sada nalazi u Muzeju umetnosti Severne Karoline u SAD (*North Carolina Museum of Art, Raleigh*)



Časopis *Spectrum*, čiji je izdavač farmaceutska kompanija *Pfizer*, pokrenuo je istraživanje koje je pokazalo da postoji više od 1500 umetničkih dela i crkvenih ikona koje prikazuju ovaj događaj [15]. Boja noge privukla je posebnu

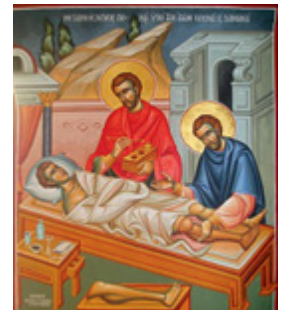
pažnju, neretko sa kontroverznim značenjem [16]. U 16. veku, leš osobe crne boje na pojednim mestima zamenjen je živim crncem koji je prikazivan u prednjem delu slike. U knjizi *Nečovečni okovi (Inhuman Bondage)*, kao nedvosmisleni primer anticrnačkog rasizma u Španiji sredinom 16. veka, Dejvis [17] je naveo sliku Čudo Crne noge, delo španskog slikara Isidora de Vilolda (oko 1547.). Ovaj rad na višebojnom drvetu nalazi se sada u Narodnom muzeju kulture u Vajadolidu u Španiji (*Museo Nacional de Escultura, Valladolid*) [14]. Dvojica svetitelja zamenila su gangrenom/tumorom zahvaćenu nogu belog čoveka amputiranom nogom uzetom od umirućeg crnog čoveka („živi donor“), prikazanog sa licem izobličanim od bola. Autor knjige naglašava da je dramatična predstava živog crnca na umoru u izrazitoj suprotnosti sa bezbrižnim izrazom i držanjem svetih lekara, koji stoje pored kreveta bolesnika belca (Slika 4) [17].

Slika 4 – Isidoro de Viloldo, oko 1500–1556, Sevilja. Slika, višebojni duborez, oltarski prostor iz *S. Juana del Convento de S. Francisco*, 1539. ili 1547. (*Museo Nacional de Escultura, Valladolid*)



U poslednjoj deceniji 20. veka predstave Čuda Crne noge u (novo)vizantijskom stilu pojavile su se u Grčkoj. Sve grčke predstave Čuda Crne noge naslikane su u modernoj Grčkoj i potiču iz perioda posle 1993. godine. Jedinstveni postupak zamene bolesne bele noge drugom, crnom nogom, nije u istoriji prikazivan niti je viđen u svetoj Pravoslavnoj Crkvi [7,16]. Slični primeri u slovenskim pravoslavnim zemljama nisu zapaženi. U knjizi *One Leg in the Grave Revisited*, objavljenoj 2013. godine [14], pet ikona ili fresaka u pravoslavnim crkvama ili u privatnim kolekcijama u Grčkoj navedeno je da prikazuju Čudo Crne noge (Slika 5). Međutim, ovo „čudo“ se ne spominje u knjigama svetih Pravoslavne Crkve. Navodi se da je ono nastalo posle raskola, u zapadnom delu crkve. Posebno

Slika 5 – Teodoros Vogganos, freska, 2009, Crkva svete Nedelje, Solun (Grčka)



je važno to da se ono ne pominje u knjizi *Žitije Svetih Pravoslavne Crkve*, niti u hagiografiji svetih vrača, pa se može reći da Čudo Crne noge nema istorijsku osnovu u biografijama svetitelja [3,15]. Neobična i izvanredna čuda kao što je ovo sa graftovanjem cele noge i na zapadu su krajem 16. veka ocenjena pre kao sujeverje nego kao pravo čudo. Stoga su kasnije ilustracije prikazivale pre operativni zahvat (uključujući hirurške instrumente, krv itd.) nego čudesno izlječenje bolesne noge zamenom uzetom od mrtvog donora. Njihovi hirurški instrumenti su jasno prepoznatljivi, često su na njima mrlje krvi i nalaze se uz krevet obolelog čuvara crkve. Svetitelji nisu više doživljavani kao čudotvorci, već kao posrednici u komunikaciji sa božanskim [16].

Istraživanje dostupnih pravoslavnih hagiografskih testova koji sadrže i opis lečivih moći sv. Kuzmana i Damjana pokazalo je jasno zanemarivanje i nepriznavanje Čuda Crne noge [16]. Avramidis, nastavnik Univerziteta u Atini, smatra da naučnici, lekari i teolozi moraju biti uzdržani kada komentarišu ovaj „fantastični događaj“. Bezrezervno prihvatanje te tvrdnje, po kojoj su sveti besrebrenici izveli prvu uspešnu transplantaciju u istoriji medicine (kako se navodi u nekim stručnim radovima i brojnim tekstovima), trebalo bi da bude izbegnuto kao neozbiljno i nenaučno [15].

### Isceliteljske i čudotvorne moći svetih vrača

Sveti Kuzman i Damjan veoma strogo su pratili i poštovali poruku koju je Gospod uputio apostolima, učenicima i sledbenicima, u kojoj se određeno govori o lečenju bez naplate za učinjene usluge. Arhimandrit Justin Popović u knjizi *Žitije Svetih* opisao je niz čuda i čudo-

tvornih isceljenja sva tri para svetih besrebrenika, svetih lekara i mučenika: „No oni se ne samo za života svog, nego i po prestavljenju svom proslaviše mnogim čudesima, kao usrdni posrednici i divni iscelitelji kako naših bolesti duševnih tako i telesnih.“ [2]

Među čudotvornim isceljenjima, sv. Justin naveo je ozdravljenje teško obolele žene po imenu Paladija, zajedno sa pričom o tri jajeta koja je ona u ime Svete Trojice posle izlečenja poklonila Kuzmanu. Sveti vrači su iscelili ženu Paladiju, koja je mnogo godina bolovala od neke nepoznate bolesti zbog koje je postala nepokretna, i bila je već na umoru. Mnogi lekari su odbijali da je dalje leče, smatrajući je slučajem bez nade za izlečenje. Njen poklon je bio razlog za neslaganje među braćom (Slika 6).

Slika 6 – Nepoznati slikar. Detalj: sv. Damjan prima od žene Paladije tri jajeta. Saborna crkva (živopisana 1270–1285), Mistras, Grčka



Opisano je čudo sa kamilom koju su sveti vrači izlečili kada je bila podivljala i koja je progovorila ljudskim glasom i rekla da braću, svete lekare, treba zajedno sahraniti, jednog pored drugog. Ava Justin je naveo i čudesno isceljenje seljaka u čije telo je na usta ušla zmija dok je na njivi spavao i koji je zbog toga trpeo jake bolove. Moćima svetih vrača zmija je naterana da istim putem napusti njegovo telo. U *Žitiju* je opisana i epizoda o zaštiti Malhove žene od iskušenja, u kojoj se braća pojavljuju i kao zaštitnici braka. Oni spašavaju ženu koju iskušava đavo i koju im je na čuvanje poverio čovek Malho, i vode je u hram. Arhimandrit je hvalio i veličao „lečive moći svetih lekara da čine čudotvorna isceljenja duševnih i telesnih bolesti“ tokom života i posle smrti [3]. Ista čuda koja je arhimandrit Justin naveo u višetomnom

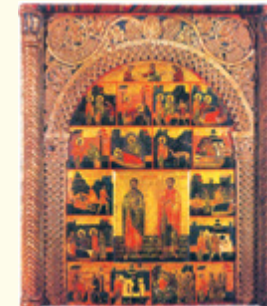
delu *Žitije Svetih* opisana su u nizu hagiografskih zapadnohrišćanskih rukopisa [5–7,10]. Ilustracija grčkog rukopisa iz 12. veka, koji se čuva u riznici grčkog/ruskog Manastira sv. Pantelejmona na Svetoj Gori u Grčkoj, prikazuje kako sveti besrebrenici čudotvorno isceljuju onesposobljenog (raslabljenog) čoveka, oporavljaju čoveka koji pati od „vodene bolesti“ (koji verovatno ima ascites), leče seljaka koji je progutao zmiju i isceljuju za postelju vezanu ženu Paladiju [19]. Isceljenje slepe i gluve žene retko je prikazivano. Međutim, predstava Čuda Crne noge nije navedena niti opisana i nije naslikana/ilustrovana ni u jednom pisanom izvoru ili umetničkom delu, rukopisu, ikoni, crkvenom ili manastirskom živopisu u Srpskoj Pravoslavnoj Crkvi [3–5, 9,16].

„Sveti Kozma i Damjan, braća po telu, rodnom iz Azije, sijali su dobrim delima, pa dobiše od Boga dar isceljenja i darovaše zdravlje i dušama i telima lečeći svaku slabost i svaku nemoć“, zapisao je vladika Nikolaj Velimirović. Sveti vrači delovali su kao posrednici i prenosioci sile koja teče iz izvora života – Gospoda Isusa Hrista. Smatrali su da dar čudernih isceljenja, koji Gospod daje preko njih, predstavlja nešto u čemu je njihov udeo neznatan i u čemu nemaju svoje zasluge [3,4].

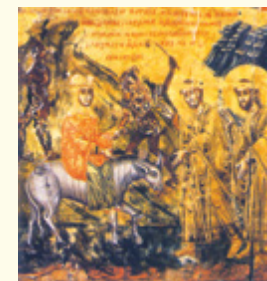
**Žitijna ikona sv. vrača u Pečkoj patrijaršiji**  
Čuvena, visokih umetničkih kvaliteta, hagiografska ikona života svetog Kuzmana i Damjana, koju je 1673–74. godine naslikao majstor Radul, jedan od najplodnijih srpskih slikara XVII veka, posvećena je azijskoj braći lekarima. Ova prekrasna ikona sa bogato pozlaćenim okvirom očuvala se skoro netaknuta u riznici Manastira Pečka patrijaršija. Iako je datovana u 17. veku, ova ikona smatra se najvećim sačuvanim ciklusom posvećenim svetim besrebrenicima u istočnom hrišćanskom slikarstvu. Žitijni ciklus svetih lekara izuzetno je redak u pravoslavnim zemljama. Delo je izvedeno po nalogu patrijarha Maksima, sredstvi-ma njegovog sestrića jeromonaha Visariona [9]. Patrijarh Maksim više godina pre smrti bio je paralizovan posle ponavljanih apoplektičnih insulta, pa je upravu nad crkvom prepustio

Arseniju III Čarnojeviću. Pretpostavlja se da je njegova teška bolest uticala na nastanak ikone u čiju se isceliteljsku moć uzdao. Biografska predstava svetog Kuzmana i Damjana na ovoj velikoj ikoni (98,5–85,5x4cm) sastavljena je od 16 scena. Na središnjem polju ikone naslikane su stojeće figure svetih vrača. Ispod Deizisa naslikane su scene isceljenja slepog, hromog (onesposobljenog i oduzetog) čoveka, isterivanje zlih duhova iz zaposednutog bolesnika i podizanje samrtnice sa odra. Slično obrascu prikaza Hristovih čudotvornih isceljenja, Radul je prikazao sa leve strane par svetih lekara koji leče blagoslovom, a desno se nalaze bolesni, nemoćni i posednuti koji se obraćaju za pomoć. Sveti lekari isceljuju i pobesnelu kamilu. Čudo sa kamilom koja govori takođe je predstavljeno (Slika 7).

Slika 7 – Radul, Žitijna ikona svetih vrača Kuzmana i Damjana, 1673–1674, Riznica Manastira Pečka patrijaršija



Slika 8 – Radul, Žitijna ikona svetih vrača Kuzmana i Damjana, 1673–1674. Detalj: sveti besrebrenici izbavljaju Malhovu ženu od đemona, riznica Manastira Pečka patrijaršija



Posebno su prikazane scene na kojima sveti vrači blagoslovom i dodiranjem leče bolesnicu Paladiju. Tri scene prikazuju čoveka u koga je ušla zmija dok je spavao, kada se vratio kući pao je u postelju mučen bolovima (prikazano samo na pečkoj ikoni) i na kraju, sveti lekari koje je bolesnik pozvao spašavaju ga od te zmije, koja posle blagoslova obolelog napušta njegovo telo. U četiri završne scene nalazi se priča o Malhovoju ženi koju iskušava đavo i koju

sveti vrači štite od vrazjeg iskušenja (Slika 8) [9].

Radulova žitijna ikona ima značajne umetničke kvalitete i zahvaljujući snazi njegovog talenta predstavlja jedno od najlepših ostvarenja srpskog ikonopisa.

### Sveti lekari u živopisu Manastira Dečani

Sva tri para svetih lekara (maloazijski, rimski i arapski) retko su naslikana na istom mestu kao što je to učinjeno u živopisu Crkve Vaznesenja Gospodnjeg, u srpskom Manastiru Dečani. Ova zadužbina kralja Stefana Uroša III Dečanskog (1321–1331) građena je od 1327. do 1335. a živopisana je od 1338. do 1350.

Dečanski slikari uz imena svetog Kuzmana i Damjana nisu ispisali dopunske epitete. S obzirom da se slave u različite kalendarske datume (1. jul, 17. oktobar i 1. novembar po starom, odnosno 14. jul, 31. oktobar i 14. novembar po novom kalendaru), naslikani su na različitim mestima u skladu sa kriterijumima za raspored figura mučenika [4,20,21]. Odeća naslikanih svetitelja sastoji se od dugih haljina ukrašenih izvezenim okovratnicima, ogrtača pričvršćenih kopčom na grudima ili omotanih u vidu hlמידa. Sveti vrači naslikani su u donjem prvom pojasu kao Rimljani u svečanoj odeći, u prvom pojasu kao Arapi sa turbanima i u gornjim zonama nešto skromnije odeveni kao Azijati (Slika 9) [21]. Rimski i arapski sveti lekari prikazani su kao sredovečni ljudi sa brkovima i bradom, a kao oznaka mučeništva naslikan im je mali krst u desnoj ruci.

Slika 9 – Nepoznati slikar. Arapski par sv. lekara Kuzmana i Damjana. Crkva Vaznesenja Gospodnjeg živopisana 1338–1350, Manastir Visoki Dečani.



Na zapadnom pilistru severnog zida, u prostoru severnog broda, paraklisa svetog Dimitrija naslikan je azijski par svetih vrača sa lekarskim priborom u rukama, bez mučeničkih krstova u rukama [20], s obzirom da nisu pogubljeni. Treći, veoma poštovan lekar, sveti Panteleimon, naslikan je naspram Kuzmana i Damjana, na severnoj strani. Već od 10. veka ova tri lekara često su slikana zajedno [1].

Na zapadnom zidu severnog broda u III zoni naslikana je ilustracija za 1. jul. Prikazano je mučeništvo dva mlada svetitelja. Zidna površina je dosta oštećena, figura dželata je uništena, jedino se raspoznaju konture dvojice povijenih mučenika. Pretpostavljena je scena kamenovanja svetih lekara, vezana za ovaj kalendarski datum, slično prikazima u Starom Nagoričinu i Gračanici [20,21].

## Reference

1. David-Daniel ML. Iconographie des saints médecins Come et Damien. Lille: Morel et Cordant; 1958, p.179–206, 235–244, 257.
2. Popović J. Žitije i čudesna svetih besrebnika i čudotvoraca Kozme i Damjana. U: Žitije svetih. Knjige 7, 10, 11. Drugo fototipsko izdanje. Beograd: Finegraf; 1998.
3. Radojčić S. Čudesna ozdravljenja i sveti lekari u starom srpskom slikarstvu. U: 700 godina medicine u Srba. Beograd: SANU; 1971, 77–87.
4. Maširević I. Sv. vračevi, besrebnici i čudotvorci Kuzmani i Damjani. Bogoslovski Glasnik, Sremski Karlovci, 1904; godina III, knjiga VI, str. 419–422.
5. Anonymous. Settimo Miracolo. In: Leggenda de Santi Cosma e Damiano. Scritta nel buon secolo della lingua. Napoli: Stamperia de Fratelli Trani; 1857; p.1–37.
6. Harold J. Sainly Doctors: The Early Iconography of SS. Cosmas and Damian in Italy [dissertation]. Warwick: Department of History of Art, Warwick University; 2007.
7. Delehay H. Le Synaxaire de Sirmont. Analecta Bollandiana, 1895; 14: 396–434.
8. Rakić Ž. Žitijna ikona sv. Kuzmana i Damjana slikara Radula iz 1673/74. godine. Saopštenja XXVI 1994; 53–61.
9. Jović JN, Belačević M. Sveti lekari Kuzman i Damjan u starom srpskom slikarstvu. U: 800 godina Srpske medicine. Drugi Sokolski zbornik; Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 2013; 393–404.
10. Walker Vadillo MA. Los santos médicos Cosme y Damián. Revista Digital de Iconografía Medieval, 2011; 3 (5): 51–60. e-ISSN: 2254-853X doc 18757.
11. Julien P. Saint Côme et saint Damien, de la médecine à la pharmacie. Revue d'histoire de la pharmacie, 1996; 84 (312): 477–96.
12. Kuzmanović-Cvetković J. Ikona iz Merovca. U: Bunardžić R, Mikić Ž. (ured) Spomenica Jovana Kovačevića. Beograd: Srpsko arheološko društvo, Filozofski Fakultet; 2003; 363–8.
13. Voragine J. La Légende Dorée. Paris: Garnier- Flammarion; 1967, v. 2, p 155–6.
14. Zimmerman KW. Introduction. In: Zimmerman KW, editor. One Leg in the Grave Revisited. The miracle of the transplantation of the black leg by the saints Cosmas and Damian. Groningen: Barkhuis; 2013. p.11–21, 1178–81.
15. Avramidis A. Mythos i thavma i metamorfozi tou mavrou podiou ypo ton agion Kosma kai Damianou. [Transplant of the Black Leg by Sts. Cosma and Damian: Miracle or Myth?] Theodromia. 2008; (4): 524–9. (Article in Greek)
16. Jović NJ, Theologou M. The miracle of the black leg: Eastern neglect of western addition to the hagiography of Saints Cosmas and Damian. Acta Med Hist Adriat. 2015; 13(2): 329–44.
17. Davis DB. The Origins of Anti-black Racism in the New World. In: Inhuman Bondage: the rise and fall of slavery in the New World. Oxford, New York: Oxford University Press; 2006. p.59, 48–76.
18. Parani M. Reconstructing the reality of images: Byzantine material culture and religious iconography (11–15th centuries). Leiden, Boston: Brill; 2003; p.204–5.
19. Pelekanidis SM, Christou PC, Tsioumis CH, Kadas SN. Oi thysavroi tou Agiou Orou Eikonografimena Heiografra. [The Treasures of Mount Athos, Illuminated Manuscripts]. Athens: 1975; B, 351: 278. (Article in Greek)
20. Đurić VJ. Dečanske freske. Rasporod i natpisi. U: Đurić VJ. (urednik): Zidno slikarstvo manastira Dečana. Beograd: SANU, Posebna izdanja, Odeljenje istorijskih nauka, Knjiga 22; 1995; 17–42.
21. Marković M. Pojedinačne figure svetitelja u naosu i paraklisisa. U: Đurić VJ. (urednik): Zidno slikarstvo manastira Dečana. Beograd: SANU, Posebna izdanja, Odeljenje istorijskih nauka, Knjiga 22; 1995. st. 243–64.

## IZVEŠTAJ

### Adriatic Neurology Forum 2016

U Bečićima je od 1. do 5. juna 2016. godine održan tradicionalni Neurološki forum Adriatik (*Adriatic Neurology Forum* – AFN) u organizaciji DNS. Skup je okupio preko 200 stručnjaka za epilepsiju, multiplu sklerozu i neurodegenerativna oboljenja, ali i za druge oblasti neurologije i granične discipline.

Ukazujući na važnost postojanja Forumu utemeljenog sa namjerom da ujedini znanja naučnika regiona u ovoj oblasti, predsjednik Društva neurologa Srbije, prof. dr Ranko Raičević, otvarajući skup izrazio je posebno zadovoljstvo zbog ispunjenja visoko postavljenih ciljeva krunisanih ovim kongresom. Nakon ovog obraćanja uvodno predavanje održao je profesor Vladimir Kostić, predsjednik Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU).

Nastupima učesnika Forumu, koji su u Bečiče doputovali iz Srbije, Crne Gore, BiH, Makedonije, Italije, Izraela, Slovenije, Češke, Austrije, Hrvatske, Velike Britanije i Turske, skup je opravdao naziv značajne međunarodne manifestacije.

Glavne teme ANF tradicionalno su epilepsija, multipla sklerozu i neurodegenerativna oboljenja, poster sesija i Simpozijum mladih neurologa.

Prvi radni dan bio je obeležen aktuelnim temama iz epileptologije, hirurgije epilepsija i savremenog lečenja epileptičnog statusa. Razgovaralo se, potom, o savremenoj prevenciji i terapiji moždanog udara, dok je sam kraj dana bio rezervisan za poster sesiju.

Simpozijum *Multiple skleroze* pažnju je privukao baveći se simptomatijom u multiploj sklerozi, unapređenjem lečenja kod pacijenata sa multiplom sklerozom, biomarkerima odgovora na terapiju interferonom beta, genetikom multiple skleroze, atrofijom mozga i autonom-

nim poremećajima u multiploj sklerozi. Magnetna rezonanca i transplantacija matičnih ćelija u multiploj sklerozi, te neuromijelitis optika spektar s aktuelnim i budućim terapijskim strategijama prethodili su zanimljivom okruglom stolu o terapijama lekovima koji menjaju prirodni tok bolesti, s iskustvima u regionu kojima je završen drugi dan Kongresa.



Predavanja u sklopu AFN

Na Simpozijumu *Neurodegenerativna oboljenja*, koji je na programu bio treći dan Kongresa, stručnjaci su se bavili napredovanjem Parkinsonove bolesti i mogućim strategijama nelinearne progresije, Turetovim sindromom, parkinsonizmom i vaskularnim bolestima mozga, DBS u distonijama, tardivnom diskinezijom, zatim istraživanjem Vilsonove bolesti, cerebelumom, nevoljnim pokretima autoimunog porekla, vaskularnom demencijom i bihejvioralnim aspektom demencija. Istog su dana traženi odgovori na pitanja zašto nismo uspeali da izlečimo Alchajmerovu bolest, te koji su problemi u ranoj dijagnostici Alchajmerove demencije.

Završnog dana predstavljeni su radovi člana Društva mladih neurologa Srbije (DMNS) i mladih neurologa regiona na teme endokrinih aspekata neurotraume, kombinovanog rizika pušenja i HLA-DRB1\* 15 za nastanak multiple skleroze, hospitalnog registra osoba sa oboljenjem iz spektra neuromijelitis optika, te o teoriji uma kod pacijenata sa hereditarnom ataksijom, iskustvima s primenom dekompresivne kraniotomije u lečenju pacijenata sa malignim infarktoma u slivu srednje cerebralne arterije, tretmanu pacijenata sa simptomatskom epilepsijom, poremećajima pokreta u spavanju, analizi prediktivne vrednosti anamneze u evaluaciji bolesnika sa prvim tranzitornim gubitkom svesti, te o kliničkom značaju rekanalizacije nakon intravenske trombolize kod akutnog ishemičnog moždanog udara.

Organizovan na način da odaje utisak ostvarenog iskustva u ispunjenosti programa raznim sadržajima, ANF je opravdao očekivanja i obavezao svaki naredni skup na značajnu dozu inovativnosti, kao što je to bio slučaj sa ovim kongresom stručnjaka u Budvi.

Ranko Raičević, predsednik DNS



OGLAS

## Efikasnost alfa-lipoiinske kiseline u lečenju dijabetesne polineuropatije

**Autor:** Dragana Lavrnić

Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Dijabetes melitus (DM) je bolest savremenog čoveka i poslednjih je decenija u stalnoj ekspanziji. Postoje četiri osnovna tipa dijabetesa melitusa. Prvi tip, DM tip 1, uzrokovan je autoimunim oštećenjem  $\beta$  ćelija pankreasa, sa posledičnim nedostatkom insulina. Najčešće se javlja u detinjstvu ili adolescenciji i njega ima oko 5% obolelih. Drugi tip bolesti je DM tip 2 i uzrokuje ga rezistencija na insulin. Kod ovog tipa dijabetesa produkcija insulina je dovoljno visoka, ali mišićne, masne i jetrine ćelije na nje ga slabo reaguju. Ovaj tip DM je prisutan kod oko 95% pacijenata. Treći oblik, DM tip 3, uključuje različite genetski determinisane bolesti ili lekovima uzrokovano oštećenje pankreasa. I konačno, četvrti tip dijabetesa je gestacioni dijabetes, vezan za trudnoću. Smatra se da danas u svetu od DM boluje oko 360 miliona ljudi, a u Srbiji oko 800 000. Dijabetesna neuropatija, kao jedna od najčešćih komplikacija DM, javlja se kod oko polovine obolelih, što znači da dijabetesnu neuropatiju u svetu ima oko 180 miliona ljudi, dok broj obolelih u Srbiji iznosi oko 400 000. Pored njene izuzetne učestalosti, značaj dijabetesne neuropatije je u tome što ona predstavlja značajan uzrok onesposobljenosti i što dovodi do ekonomskog opterećenja kako obolelog, tako i društva u celini. Ona je odgovorna za 50–75% svih netraumatskih amputacija, predstavlja marker generalizovane cerebrovaskularne bolesti i vodeći je uzrok neuropatskog bola [1].

Prema definiciji, *dijabetesna neuropatija (DN) označava prisustvo simptoma i/ili znakova oštećenja perifernih nerava kod obolelih od dijabetesa kod kojih su isključeni drugi mogući uzroci neuropatije* [2]. Značaj ovakve definicije je upravo u tome što ističe neophodnost da se kod svakog pacijenta obolelog od dijabetesa

kod koga se postavi dijagnoza neuropatije obavezno isključe i svi drugi mogući uzroci neuropatije.

Međutim, i pored toga što se problemu DN poslednjih dvadesetak godina posvećuje sve veća pažnja i što su dokazani brojni patogenetski mehanizmi koji leže u osnovi ovog oboljenja, do danas mreža svih patogenetskih faktora i njihov međusobni uticaj nisu do kraja rasvetljeni. Ono što je definitivno poznato jeste da hiperglikemija kod oba najčešće prisutna tipa DM, tipa 1 i tipa 2, svakako ima ključnu ulogu u nastanku dijabetesne neuropatije, ali i da pored hiperglikemije i drugi faktori u značajnoj meri doprinose njenom nastanku, kao na primer dislipidemija kod DM tipa 2, oštećen signalni put insulina kod DM tipa 1, metabolički sindrom i drugo. Pored ovoga, svakako izuzetno važnu ulogu u razvoju oštećenja nerava u dijabetesu imaju vaskularni faktori, sa oštećenjem endotelijuma i posledičnom ishemijom perifernih nerava, kao i sniženje neurotrofičkih faktora odgovornih za regeneraciju nervnog tkiva. Interakcija metaboličkih i vaskularnih faktora je dokazana u svim stadijumima dijabetesa [1].

Sa druge strane, posmatrano sa kliničkog aspekta, DN predstavlja izuzetno heterogen entitet. U sklopu DN mogu biti zahvaćena bilo koja nervna vlakna, motorna, senzitivna ili autonomna, debela ili najtanja nemijelinizovana vlakna, i u zavisnosti od toga nastaju različiti simptomi i različiti tipovi neuropatije. Klasičnu podelu DN koja je klinički bazirana i danas najšire prihvaćena dali su Tomas, a kasnije i Boulton sa saradnicima [1,3,4]. Prema ovoj klasifikaciji, sve DN se dele na generalizovane, fokalne i multifokalne neuropatije. Grupa generalizovanih neuropatija obuhvata distalnu senzornu ili senzomotornu polineuropatiju, autonomnu neuropatiju, akutnu senzitivnu neuropatiju i neuropatiju udruženu sa CIDP, dok grupa fokalnih i multifokalnih neuropatija obuhvata kranijalne neuropatije, asimetričnu neuropatiju donjih ekstremiteta (lumbosakralnu radikulopleksopatiju), trunkalne mononeuropatije i mononeuropatije ekstremiteta (sindrom karpalnog tunela i drugo) [1,3,4].

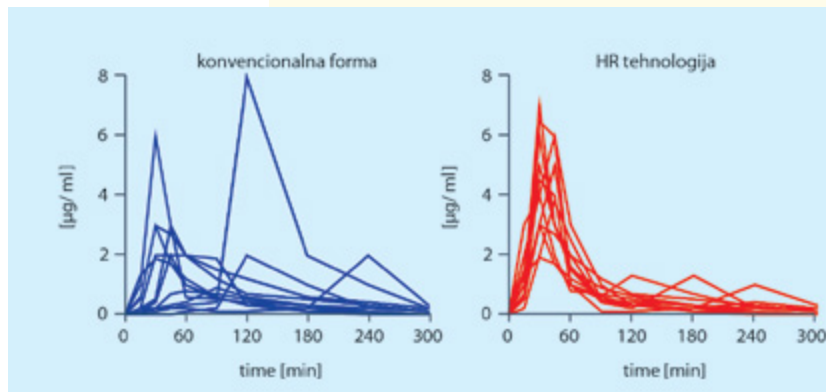
## Terapija dijabetesne neuropatije

I pored sve boljeg poznavanja patogenetskih mehanizama u osnovi DN, kao i sve širih i savremenijih terapijskih mogućnosti, do danas nema nijedne klinički dokazano efikasne terapije za njeno lečenje. Kliničko iskustvo publikovano u brojnim radovima pokazuje da optimalna kontrola glikemije svakako doprinosi usporenju progresije bolesti, posebno kod obolelih od DM tipa 1, ali da ne može uticati na već postojeće oštećenje perifernih nerava.

U proteklih desetak godina su postojali brojni pokušaji tzv. „kazualnog“ lečenja DN. Patogenetski usmerenom terapijom je pokušano da se utiče na potencijalne mehanizme u osnovi bolesti. Među ovom terapijom značajno je napomenuti primenu inhibitora aldoza reduktaze sa dejstvom na poliolni put i sprečavanje nagomilavanja sorbitola i fruktoze [5], primenu gama-linoleinske kiseline sa efektom supstitucije esencijalnih masnih kiselina, primenu vitamina E u cilju redukcije oksidativnog stresa, terapiju riboksitaurinom kao inhibitorom protein kinaze C, terapiju nervnim faktorima rasta u cilju regeneracije nerava, primenu inhibitora angiotenzin konvertaze u cilju poboljšanja cirkulacije u *vasa nervorum*, kao i primenu pimagedina i benfotiamina u cilju redukcije nagomilavanja završnih produkata glikacije. Međutim, u praksi je efekat ovakve terapije bio uglavnom skroman ili odsutan, a neželjeni efekti često značajni [1, 5–12]. Stoga je značajno napomenuti mesto i značaj terapije *alfa-lipoiinskom kiselinom (ALA)* u lečenju DN. ALA se izdvojila kao terapijska opcija koja bi mogla delovati ne samo na simptome DN, već i na patogenetske mehanizme u osnovi ove bolesti. Ona se pokazala kao veoma moćan neutralizator radikala i deo endogenog antioksidativnog odbrambenog sistema, a poznato je da oksidativni stres igra jednu od osnovnih uloga u patogenezi svih komplikacija dijabetesa. Njena efikasnost i bezbednost analizirani su u brojnim randomizovanim, duplo-slepim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama [11]. Među njima su neke od najznačajnijih *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN-1, ALADIN-2 i 3)*, *Deutsche kardiolo-*

*nome Neuropathie (DEKAN)*, *Oral Pilot (ORPIL)*, *Symptomatic Diabetic Neuropathy (SIDNEY-1 i SIDNEY-2)*, *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy (NATHAN-1 i NATHAN-2)* i druge, koje su poredile efikasnost terapije ALA i placebo, različitih doza ALA, kao i efekat terapije u zavisnosti od načina ordiniranja leka (intravenski ili *per os*) i dužine trajanja ove terapije, uz istovremeno praćenje njene bezbednosti. Placebo-kontrolisane studije ALADIN-1 i SYDNEY-1 su pokazale da tronedeljna terapija ALA u dnevnoj dozi od 600mg intravenski popravlja glavne simptome DN, što je objašnjeno najvećom biološkom iskoristljivošću ALA date intravenski, a što je potvrdila i kasnija meta-analiza. Studija praćenja SYDNEY-1 je, međutim, pokazala da se nakon završetka tronedeljne infuzione terapije efekat na simptome bolesti održavao još neko vreme, ali se dejstvo na neuropatski deficit brzo gubilo, što je nametnulo potrebu za produženom *per os* terapijom. Efikasnost i podnošljivost produžene *per os* terapije ALA je ispitivana u studijama SYDNEY-2, NATHAN-1 i ALADIN-2, a zaključak je bio da produžetak terapije ALA u toku dve godine dozom od 600 do 1200mg dnevno *per os* može imati povoljan efekat ne samo na neuropatske simptome, već i na mišićne reflekse i poboljšanje brzine provodljivosti motornih i senzitivnih nerava (ALADIN-2). Studija SYDNEY-2 je posebno istakla značaj HR (*high release*) tehnologije ALA, jer je pokazala najbolju efikasnost i podnošljivost *per os* terapije pri korišćenju HR preparata. ALA je inače poznata kao lek sa „kritičnom bioiskoristljivošću“, jer su nakon oralnog davanja ALA pokazane značajne inter- i intra-individualne razlike u njenom nivou u plazmi, zbog čega je zaključeno da formulacija leka ima značajnu ulogu u obezbeđivanju njegove efikasnosti (Grafikon 1). Pri tome je istaknuto da, zahvaljujući dobrom bezbednosnom profilu ALA i njegovom visokom terapijskom indeksu, „kritična bioiskoristljivost“ ne može imati nikakvo štetno dejstvo, ali je moguće da se iz ovog razloga kod izvesnog broja pacijenata ne dostigne neophodan nivo ALA u plazmi, te da usled ovoga lek ne ostvari svoje dejstvo. Iz tog razloga se smatra da HR formulacija ALA ima veću efikasnost, što je i

Grafikon 1 – HR tehnologija ALA redukuje visoku interindividualnu varijabilnost u apsorpciji, čime obezbeđuje optimalnu apsorpciju kod svakog pacijenta



pokazano kroz dve studije koje su našle značajnije promene u neuropatskim simptomima i deficitu i veći procenat „respondera“ na primenu ovog u odnosu na druge oblike leka (Grafikon 1) [13].

U DEKAN studiji je pokazano da je *per os* terapija ALA dozom od 800mg u periodu od četiri meseca popravila i neke parametre kardijalne disfunkcije, čime je pokazan i moguć pozitivan efekat ALA na različita ispoljavanja autonomne dijabetesne neuropatije. U istim studijama je registrovano da su neželjeni efekti ALA bili jednake težine i učestalosti kao i neželjeni efekti kod pacijenata lečenih placebo, čime je potvrđena visoka bezbednost ALA. Najčešće žalbe pacijenata na terapiji ALA su se odnosile na gastrointestinalne smetnje i lokalne reakcije na mestu intravenske primene leka. Gastrointestinalne smetnje su obuhvatale mučninu, povraćanje i dijareju, a lokalne reakcije na mestu davanja infuzije svrab, urtik i dermatitis. Izuzetno retko su opisani i vertigo, laka uznemirenost i poremećaj spavanja, kao i svega nekoliko slučajeva povećanja jetrinih enzima i hipoglikemije, bez dokaza da je ALA terapija bila njihov uzrok. Važno je napomenuti i da se, s obzirom da nije poznata njena bezbednost u trudnoći i tokom dojenja, ona ne preporučuje u ovim stanjima.

Posebno mesto u analizi efikasnosti i bezbednosti ALA pripada kliničkoj studiji sprovedenoj u Meksiku, a objavljenoj 2015. godine u časopisu *Journal of Diabetic Research* [14]. Ova studija je sprovedena kao multicentrična, ran-

domizovana *open-label* studija koja je tokom 20 nedelja pratila 43 pacijenta sa distalnom, simetričnom senzomotornom neuropatijom u sklopu DM tipa 2. Svi pacijenti su na početku studije tokom mesec dana dobijali 600 mg ALA tri puta dnevno. Tokom ovog perioda prosečni ukupan skor simptoma je redukovana sa 8,9 na 3,46. U drugom delu studije su ispitivani i praćeni samo pacijenti kod kojih je zabeležen pozitivan odgovor na primenjenu terapiju ALA, tzv. „responderi“, i oni su podeljeni u dve grupe: grupu kojoj je obustavljena terapija ALA (placebo grupa) i grupu koja je primala ALA u dozi od 600mg jednom dnevno. Terapija je trajala narednih 16 nedelja. Na kraju perioda praćenja u grupi pacijenata koji su primali placebo ukupan skor simptoma je ostao nepromenjen, dok je u grupi koja je lečena ALA on dodatno redukovana sa 3,7 na 2,5. Istovremeno je zapaženo da je u grupi lečenih ALA bilo značajno manje korišćenje dodatne analgetske terapije [13].

#### Mehanizam dejstva ALA

Smatra se da ALA poboljšava neuropatske simptome svojim antioksidativnim delovanjem, kojim povećava nervnu prokrvljenost, ali istovremeno da deluje i na sniženje koncentracije interleukina 6 i plazminogen aktivatora 1, čime ostvaruje antiinflamatorni i antitrombotički efekat, popravljajući endotelijalnu disfunkciju [11]. Sveukupno, danas se smatra da ALA popravila azotnim oksidom posredovanu endotelijalnu disfunkciju i da na taj način ostvaruje poboljšanje kod DN. Ona ima i direktno nociceptivno dejstvo. Pored ovoga, ALA ima dokazano dejstvo na oksidativni stres i

metabolizam glukoze, kao i na redukciju aktivnosti NF-kappa beta mononuklearnih ćelija periferne krvi. Kod pacijenata sa DM tipom 2, terapija ALA je dovela do povećane produkcije mišićnog ATP putem poboljšanja mitohondrijske aktivnosti. Pokazano je da ona popravila nivo glutaciona, sprečava lipidnu peroksidaciju, stimuliše aktivnost antioksidativnih enzima i poboljšava krvni protok i preuzimanje glukoze, delujući slično glikogenu [1,11,12].

#### Zaključak

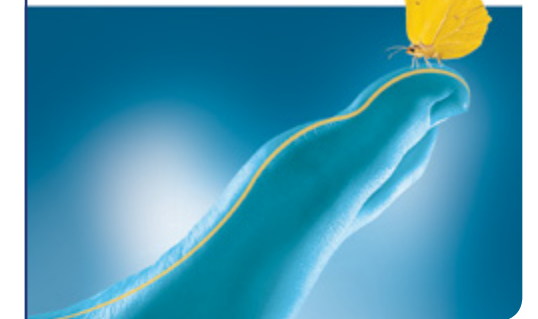
U zaključku se može istaći da je terapija ALA korisna terapijska opcija u lečenju DN. U poređenju sa drugim raspoloživim analgeticima ona se bolje podnosi, brže deluje i ne ostvaruje dejstvo samo na spontani bol, već, zahvaljujući njenom delovanju na patogenetske mehanizme u osnovi bolesti, popravila i druge smetnje, kao što su parestezije i utrnulost, senzorni deficit i mišićna snaga. Ona je posebno pogodna u ranim fazama DN, gde poboljšava različite simptome neuropatskog bola, uz istovremeno izuzetno dobru podnošljivost, kao i kod pacijenata sa kardijalnom autonomnom disfunkcijom, gde dokazano popravila HRV (*heart rate variability*). U odnosu na ovakve izveštaje, danas je ALA od strane grupe eksperata *Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group* izdvojena kao jedina patogenetski bazirana terapija sa efikasnošću dokazanom u nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija i meta-analiza [12].

#### Reference

1. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 (Feb); 18(1): 60–84.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 (Apr); 28(4):956–62.
3. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy\*. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 620–628.
4. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 (Jun); 11(6): 521–3.
5. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (Oct); (4): CD004572.
6. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013 (Jan); 93(1): 137–8.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013 (Sep); 36(9): 2456–65.
8. Morales-Vidal S, Morgan C, McCoyd M, Hornik A. Diabetic peripheral neuropathy and the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Postgrad Med J*. 2012 (Jul); 124(4): 145–53.
9. Boulton AJ, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 (Jul); 29(5): 327–33.
10. Singleton JR, Smith AG. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy. *Semin Neurol*. 2012 (Jul); 32(3): 196–203.
11. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012 (Oct); 167(4):465–71.

12. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Exp Opin Pharmacother*. 2014; 15(18): 2721–2731.
13. MMW Fortschritte der Medizin. Treatment with Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Polyneuropathy An Update of Clinically and Pathogenetically Based Data, 2008; 1–15.
14. Garcia-Alcala H, Vichido CIS, Macedo SL, Genestier-Tamborero CN, Minuti-Palacios M, Tamez OH, Garcia C, Ziegler D. Treatment with  $\alpha$ -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research* Volume 2015, Article ID 189857.

## Thioctacid®



Periferna (senzomotorna) dijabetesna polineuropatija

THIOCTACID® 600 HR film tablete

THIOCTACID® 600 T rastvor za injekciju



**MEDA**

Predstavništvo MEDA  
Pharmaceuticals Switzerland GmbH  
Južni bulevar 1a, Beograd,  
Tel: +381 11 3806700, Fax: +381 11 3806171

THIOCTACID® 600 HR, film tablete, 30 x 600 mg; Uz receipt.  
515-01-3665-10-001 od 06.10.2011. R.teksta: IX 2011  
THIOCTACID® 600 T, rastvor za injekciju, 5 x 24 ml, 25mg/ml. Lek se može  
upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.  
515-01-3664-10-001 od 06.10.2011. R.teksta: IX 2011  
Samo za stručnu javnost II 2012

## IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE

Razmena **Odeljenje na odeljenje – Srbija**

Veliko mi je zadovoljstvo da vas izvestim o još jednoj uspešno obavljenoj profesionalnoj edukaciji pod pokroviteljstvom Društva mladih neurologa Srbije. U periodu od 28.02. do 26.03.2016. godine boravila sam na Odeljenju za epilepsije i poremećaje spavanja Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, kao dobitnik stipendije Razmena *Odeljenje na odeljenje – Srbija* za 2015. godinu. Dodeljenu stipendiju sam obavila pod mentorstvom prof. dr Dragoslava Sokića.

Odeljenje za epilepsije i poremećaje spavanja KCS u Beogradu pruža zdravstvene usluge pacijentima obolelim od epilepsije sa teritorije čitave Srbije. U sklopu Odeljenja od 2010. godine funkcioniše Centar za epilepsije i poremećaje spavanja, koji objedinjuje nekoliko dijagnostičkih metoda kao što su rutinski video-EEG, dugotrajna video-EEG telemetrija i polisomnografija. Centar za epilepsije bavi se prehirurškom evaluacijom pacijenata obolelih od epilepsije, postavljanjem sindromske dijagnoze epilepsije, kao i diferencijalnom dijagnozom različitih kriza svesti. Sa posebnim zadovoljstvom bih istakla da sam boravkom u Centru dobila mogućnost prisustvovanja jednonedeljnim stručnim sastancima pod nazivom *Epileptološki konzilijum*, koji podrazumevaju multidisciplinarnе timske sastanke epileptologa, neurohirurga, specijaliste nuklearne medicine, psihologa, radiologa i patologa, sa ciljem utvrđivanja daljih terapijskih preporuka za svakog pojedinačnog pacijenta obolelog od epilepsije koji je u nekom ranijem periodu bio hospitalizovan u Centru. Imala sam veliku čast da obogatim svoje znanje i steknem nova iskustva vezano za dijagnostiku i lečenje farmakorezistentnih fokalnih epilepsija, sa akcentom na dijagnostički algoritam koji se koristi u prehirurškoj evaluaciji pacijenata koji su potencijalni kandidati za resektivne hirurške procedure. Svakodnevno sam učestvovala u analizi

interiktalnog i iktalnog EEG zapisa pacijenata koji su bili podvrgnuti snimanju u Centru. Boravkom na Odeljenju za epilepsije i poremećaje spavanja Klinike za neurologiju KCS u Beogradu uspeła sam da u značajnoj meri proširim svoja teorijska znanja iz savremene epileptologije, kao i da, upoznavajući se sa specifičnostima rada ovog odeljenja i centra, steknem nova praktična znanja, u nadi da će ona biti primenjiva i u mojoj matičnoj ustanovi.

Veliku zahvalnost dugujem upravniku Klinike za neurologiju i načelniku Odeljenja za epilepsije i poremećaje spavanja, prof. dr Dragoslavu Sokiću, na srdačnosti i nesebičnoj profesionalnoj podršci u savladavanju svih aspekata epileptološkog načina razmišljanja. Veliko hvala kolegama doc. dr Nikoli Vojvodiću i asist. dr Aleksandru Ristiću na stručnim savetima, kao i kompletnom osoblju odeljenja na kom sam boravila, u nadi da je ovo tek početak zajedničke saradnje. Iskreno se zahvaljujem Odboru za stipendije Društva mladih neurologa Srbije, kao i Društvu neurologa Srbije, na nesebičnoj podršci i pruženoj prilici.

Najsrdanije preporuke kolegama da konkurišu za ovaj vid edukacije i prošire vidike svog profesionalnog rada.

*Indocti discant et ament meminisse periti.*  
(Šarl-Žan-Fransoa Eno, 1723.)

Dragica Hajder  
Klinika za neurologiju KCV, Novi Sad

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE  
SISTEMSKIH BOLESTI*Hepatična encefalopatija*

**Autor:** *Milutin Petrović*

*Klinika za neurologiju, KC Kragujevac*

Veza jetre i mentalnog funkcionisanja seže u davnu prošlost. Vavilonci su dve hiljade godina pre nove ere verovali da je jetra sedište duše. Hipokrat je svojevremeno opisao bolesnika sa hepatitisom koji je „lajao kao pas, nije se mogao obuzdati i govorio je nerazumljivo“. Prvi koji je jasno opisao kliničku sliku hepatične encefalopatije (HE) je bio Frerih, otac savremene hepatologije.

**Definicija**

Prema definiciji sa Jedanaestog svetskog kongresa gastroenterologa, HE predstavlja spektar neuropsihijatrijskih abnormalnosti koje se viđaju kod bolesnika sa hroničnim oboljenjem jetre nakon isključenja drugih poznatih bolesti mozga [1]. Drugim rečima, to je disfunkcija centralnog nervnog sistema uzrokovana hepatičnom insuficijencijom i/ili postojanjem portosistemskih šantova (PŠ).

**Nomenklatura**

HE se može klasifikovati na osnovu:

- 1) Uzročnog oboljenja, na:
  - Tip A – kod akutne hepatične insuficijencije,
  - Tip B – kod postojanja PŠ bez bolesti jetrinog parenhima,
  - Tip C – kod ciroze jetre i portne hipertenzije ili PŠ.

- 2) Težine manifestacija prema Vest Hejven kriterijumima, tj. na osnovu nivoa poremećaja autonomije, poremećaja svesti, intelektualnih funkcija, ponašanja i zavisnosti od terapije: od minimalne disfunkcije i gradusa I, koji predstavlja „prikrivenu“ formu bolesti, preko gradusa II do IV, koji predstavljaju „ispoljenu“ formu bolesti.

- 3) Kliničkog toka, na: epizodičnu, rekurentnu i perzistentnu.

- 4) Postojanja precipitirajućeg faktora (infekcije, krvavljenja u digestivnom traktu, predoziranje diureticima, elektrolitni disbalans, opstipacija).

**Epidemiologija**

Incidencija i prevalencija HE su povezani sa težinom uzroka hepatične insuficijencije i PŠ. Prevalencija ispoljene HE u vreme dijagnoze ciroze se kreće od 10–14% do 16–21% u slučaju dekompenzovane ciroze, pa sve do 50% kod postojanja transjugularnih intrahepatičnih PŠ [2]. HE će se javiti kod 30–40% pacijenata sa cirozom u jednom periodu kliničkog toka. Rizik od HE je 5–25% tokom prvih pet godina od dijagnoze ciroze, zavisno od faktora rizika kao što su druge komplikacije ciroze (infekcija, krvavljenje iz variksa ili ascites).

**Patofiziologija**

HE nastaje kao posledica poremećene sposobnosti jetre da ukloni štetne materije, što dovodi do nagomilavanja različitih neurotoksina. Jedan od njih je i amonijak, koji nastaje u digestivnom traktu kada intestinalne bakterije razlažu amine, aminokiseline, purine i ureju. Glutaminaza u enterocitima vrši deaminaciju glutamina do glutamata, pri čemu se izdvaja amonijak. Amonijak se prevodi u ureju, dok se glutamat uz pomoć glutamin-sintetaze transformiše u glutamin. Kada je sposobnost jetre da ukloni amonijak kroz ciklus ureje oštećena, nivo amonijaka u krvi raste i dolazi do aktivacije sinteze glutamina, sada u ekstrahepatičnim tkivima: skeletnim mišićima, bubrezima i astrocitima mozga. Visoke koncentracije stvorenog glutamina u astrocitima uzrokuju osmotski disbalans, što dovodi do nastanka citotoksičnog edema mozga [3]. Veličina edema je u korelaciji sa rezultatima psihometrijskih testova [4]. Glutamin se u neuronima prevodi do glutamata uz pomoć glutaminaze. Glutamat stimuliše postsinaptičke receptore, zbog čega su pacijenti anksiozni, uznemireni i mogu imati konvulzije. Osmoliti kao što su mioinozitol i taurin se oslobađaju iz astrocita, te se edem astrocita usporava, količina glutamat-

nih receptora na postsinaptičkoj membrani se smanjuje, glutamat se nagomilava u postsinaptičkom prostoru i dolazi do supresije glutamatnih receptora, što dovodi do usporenosti i pospanosti [5]. Ipak, ne postoji značajna korelacija između koncentracije amonijaka i težine HE. Pored toga, dugo se smatralo da se koncentracija GABA (gama-aminobuterne kiseline), neuroinhibitora koji se sintetise u i gastrointestinalnom traktu, povećava, i da se GABA vezuje za receptore na neuronima, indukujući HE. Studija Kajtela i saradnika želi da naglasi ulogu G-protein kuplovanog receptora žučne kiseline (*G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1* – TGR5) na astrocitima i neuronima u povećanju GABA-ergičkog tonusa kod HE [6]. U slučaju ciroze jetre, mangan i amonijak su povišeni i stimulišu periferni tip benzodijazepinskih receptora, koji su lokalizovani na mitohondrijalnoj membrani astrocita, što dovodi do sinteze neurosteroida koji su parcijalni GABA agonisti. Takođe se opisuje uloga proinflamatornih citokina (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1) koje sintetise astrociti i mikroglia kao odgovor na inflamatorne procese u telu u razvoju HE, povećanjem propustljivosti krvno-moždane barijere za amonijak [7]. Amonijak i inflamatorni citokini su u eksperimentalnim ispitivanjima aktivirali sintezu reaktivnog azota i kiseoničnih produkata. Nitracija tirozina reaktivnim kiseoničnim produktima utiče na transport u astrocitima, propustljivost krvno-moždane barijere, što vodi edemu astrocita i mozga [8].

#### Klinička slika

HE se manifestuje širokim spektrom nespecifičnih neuroloških i psihijatrijskih simptoma i znakova. U početku to mogu biti blage izmene pažnje, memorije, psihomotorne brzine i vidnoprstorne sposobnosti [9]. Kako bolest napreduje, javljaju se apatija, iritabilnost i dezinhicija, kao i izmene stanja svesti i motornih funkcija [10]. Remeti se ciklus budnost-spavanje u vidu ekscesivne dnevne pospanosti [11]. Pacijenti postaju dezorijentisani u vremenu i prostoru, razvija se akutno konfuzno stanje sa agitacijom ili somnolencijom, stuporom i konačno komom [12]. Prema međunarodnom konsenzusu, taj početni poremećaj orijentacije

ili asteriksis se može smatrati početkom ispoljene HE [13].

U okviru motornih abnormalnosti mogu se uočiti hipertonija, hiperrefleksija i prisustvo znaka Babinskog, dok u komi dolazi do gubitka mišićnih refleksa, iako se pojedini piramidni znaci još uvek mogu opaziti. Epileptični napadi se retko sreću [14]. Ekstrapiramidni poremećaji kao što su hipomimija, rigiditet, hipobradikinezija, monoton i usporen govor, parkinsonični tremor i diskinezije su čest nalaz. Asteriksis ili *flapping* tremor je prisutan čak i u ranoj fazi, i zapravo ne predstavlja tremor već negativni mioklonus (sastoji se od gubitka posturalnog tonusa). Ipak, asteriksis nije patognomoničan za HE, jer se može videti i u drugim bolestima (npr. u uremiji) [15].

Hepatična mijelopatija (HM) je poseban obrazac HE koji verovatno nastaje kao posledica dugotrajnog portokavalnog šanta. Prijavljeni su slučajevi paraplegije sa progresivnim spasticitetom i hiperrefleksijom, kao i relativno blagim izmenama mentalnog funkcionisanja. Oni ne reaguju na standardne vidove lečenja, mada se mogu povući nakon transplantacije jetre [16].

Perzistentna HE se može prezentovati prominentnim ekstrapiramidnim i/ili piramidnim znacima, koji se parcijalno preklapaju sa HM. Ovakav, cirozom uzrokovan parkinsonizam, ne reaguje na terapiju koja utiče na smanjenje nivoa amonijaka [17]. Iako se veruje da su manifestacije HE reverzibilne, određeni mentalni deficit može zaostati.

#### Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke opservacije, neurofizioloških i neuropsiholoških testova. Uprkos tome, dijagnoza HE je još uvek dijagnoza ekskluzije, gde pomoću laboratorijskih i radioloških ispitivanja treba isključiti druge uzroke izmene mentalnog statusa. Laboratorijske abnormalnosti uključuju one koje ukazuju na hepatičnu insuficijenciju, kao što su: povišen nivo bilirubina, ALT, AST, alkalne fosfataze, hipoalbuminemija i poremećaj koagulacijskih parametara. Izo-

lovano povišen nivo amonijum jona nema dijagnostičku ili prognostičku vrednost. Ipak, ukoliko je nivo normalan kod pacijenata sa sumnjom na ispoljenu HE treba razmotriti reviziju dijagnoze. Praćenje nivoa amonijum jona može biti od koristi u praćenju efekata lekova koji dovode do njegovog smanjenja. Vizuelni evocirani potencijali (P300 talas) su senzitivni u detekciji minimalne HE [18]. Test kritično niskih frekvencija (*Critical flicker frequency test*) se može koristiti za detekciju hepatične retinopatije kao odraza encefalopatije, jer su i retinalne gljalne ćelije uključene u neutralisanje amonijaka i pokazuju morfološke promene slične onima kod astrocita [19]. EEG promene su nespecifične u smislu trofaznih talasa nad frontalnim regionima, kao i spore delta aktivnosti u završnim stadijumima bolesti [20].

Na T1W snimcima magnetne rezonance mozga se mogu videti hiperintenzni signali u regiji globusa palidusa i supstancije nigre usled nakupljanja mangana [21]. Na magnetnoj spektroskopiji se može videti povišen odnos glutamin/glutamat:kreatina, kao i snižen odnos holin/kreatina:mioinozitol/kreatina [22].

#### Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza podrazumeva stanja vezana za šećernu bolest (hipoglikemije, ketoacidoza itd.), zloupotrebu alkohola (intoksikacija, apstinencija, Vernikeova encefalopatija), upotrebu lekova (benzodijazepina, neuroleptika, opioida), neuroinfekciju, elektrolitni poremećaj, nekonvulzivne epileptične napade, psihijatrijske poremećaje, moždani udar, demenciju, moždane lezije i opstruktivnu apneju u spavanju.

#### Lečenje

Osnovne preporuke u lečenju su da se epizoda ispoljene HE aktivno leči, dok se sekundarna profilaksa nakon epizode preporučuje. Primarna prevencija nije neophodna, osim kod pacijenata sa cirozom i visokim rizikom za razvoj ispoljene HE. Rekurentna HE udružena sa hepatičnom insuficijencijom je indikacija za transplantaciju jetre [23]. Od suštinske važnosti je kontrolisati precipitirajuće faktore, jer se

čak 90% pacijenata može lečiti samo korekcijom precipitirajućeg faktora [24].

U lečenju se koriste:

1. Laktuloza koja se koristi u inicijalnom tretmanu ispoljene HE. Njen probiotski efekat uz acidifikaciju je jako važan i prevazilazi laksativno svojstvo koje laktuloza ima [25]. Daje se po 25ml na 12h, tako da izazove barem dve retke stolice na dan, a kasnije se doza redukuje, ali tako da izazove iste efekte.

2. Rifaximin u kombinaciji sa laktulozom se pokazao kao superiorniji od drugih antibiotika: utiče na poboljšanje kognicije, snižavanje nivoa amonijum jona i održavanje remisije kod pacijenata sa prethodno ispoljenom HE [26].

3. Oralna upotreba aminokiselina razgranatih lanaca poboljšava manifestacije epizodične HE [27]. Intravenozna primena L-ornitin L-aspartata je pokazala poboljšanje na psihometrijskim testovima i poboljšanje postprandijalnih nivoa amonijum jona u venskoj krvi [28].

4. Neomicin je alternativni izbor u lečenju ispoljene HE [29].

5. Metronidazol se može primeniti kao kratkotrajna terapija zbog svog neželjenog ototoksičnog, nefrotoksičnog i neurotoksičnog dejstva [30]. Transplantacija jetre ostaje jedina opcija kod onih pacijenata koji se ne poboljšaju upotrebom konzervativnih metoda lečenja. Međutim, veliki PŠ mogu uzrokovati neurološke poremećaje čak i nakon transplantacije jetre. Zbog toga šantove treba identifikovati i embolizovati pre ili tokom transplantacije [31].

#### Prevencija i ishrana

Iako nema randomizovanih, placebo-kontrolisanih studija, i dalje se preporučuje upotreba laktuloze u održavanju remisije nakon ispoljene HE, posebno u kombinaciji sa rifaximinom [32]. Međutim, ista kombinacija se ne preporučuje kod HE usled postojanja transjugularnog intrahepatičnog PŠ [33]. Nakon postizanja dobre kontrole precipitirajućih fak-

tora, preporučuje se ukidanje profilaktičke terapije. Dnevni energetske unos treba da iznosi 35–40kcal/kg. Dnevni unos proteina treba da bude 1,2–1,5g/kg/dan [34]. Preporučuju se manji obroci koji su ravnomerno raspoređeni u toku dana, kao i kasna večernja užina [35]. Kod pacijenata koji ne tolerišu proteine preporučuje se oralni unos aminokiselina sa razgranatim lancima [36].

**Reference**

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 2002; 35: 716–21.
2. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*, 1981; 282: 263–266.
3. Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev*, 1987; 67: 440–519.
4. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L. et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol*. 2001; 35: 598–604.
5. Old Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009; 24: 169–81.
6. Keitel V, Gorg B, Bidmon HJ, Zemtsova I, Spomer L, Zilles K. et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia*, 2010; 58: 1794–805.
7. Haussinger D, Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int*. 2005; 47: 64–70.
8. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*, 2008; 57: 1156–65.
9. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004; 19: 253–267.
10. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998; 13: 379–389.
11. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C. et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2014; 59: 705–712.
12. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1953; 32: 198–237.
13. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2009; 50: 2014–2021.
14. Eleftheriadis N, Fournala E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107: 142–144.
15. Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*, 2005; 19: 593–598.
16. Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A. et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl*. 2010; 16: 1336–1337.
17. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH. et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*. 2013; 58: 698–705.
18. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16: 322–327.
19. Blauenfeldt RA, Olesen SS, Hansen JB, Graversen C, Drewes AM. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: Evidence of cerebral reorganization? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22: 1323–30.
20. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI (January 2010). "Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy". *QJM*, 103 (1): 9–16.
21. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis*. 1995; 10: 219–231.
22. McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2010; 25: 65–72.
23. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European association for the study of the liver and the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2014 (Aug); 60(2): 715–35.
24. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA. et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 1992; 39: 542–545.
25. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B. et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2012; 27: 205–215.
26. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB. et al. Rifaximin

treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1071–1081.

27. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G. et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*. 2013; 28: 221–225.
28. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*, 1997; 25: 1351–1360.
29. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol*. 1994; 368: 125–134.
30. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut*, 1982; 23: 1–7.
31. Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F. et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl*. 2009; 15: 111–114.
32. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 996–1003.
33. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM. et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42: 674–679.
34. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S. et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology*, 2013; 58: 325–336.
35. Tsiens CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 430–441.
36. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones*. 2011; 43: 18–22.

PITALI SMO

*Sve što ste hteli da znate o epileptičnom statusu kod odraslih, a niste smeli da pitate*

**Pitanja:** Maša Kovačević  
*Klinika za neurologiju, KCS, Beograd*  
**Odgovori:** Boban Biševac  
*Klinika za neurologiju, KC Niš*

**Kako se definiše epileptički status? Šta je konceptualna, a šta operativna definicija epileptičkog statusa i koji je njihov značaj?**

Uobičajena je situacija da pojedinačni epileptički napadi traju kratko i da imaju tendenciju da spontano prestaju. Epileptični status se u široj literaturi definiše kao epileptični napad koji dovoljno dugo traje ili se ponavlja u kratkim vremenskim intervalima i tako uzrokuje nepromenljivo i dugotrajno epileptično stanje [1].

Usled nekompletnog znanja o neurobiologiji epileptičnog statusa (ES) i u odsustvu stručnog konsenzusa o preciznom definisanju njegovog trajanja, u udžbenicima, kliničkim i eksperimentalnim studijama se susrećemo sa različitim predlozima definicija. Oslanjajući se na rezultate eksperimentalnih (animalnih) studija koje su istraživale vremensko trajanje do postizanja ireverzibilnog oštećenja neurona u toku ES, formulisana je najčešće korišćena definicija ES kao epileptičnog napada koji traje duže od 30 minuta [2].

Međutim, uzimajući u obzir neophodnost ranog lečenja ES, čija se prognoza pogoršava u funkciji vremena, nametnula se potreba za formulacijom operativne definicije koja bi imala za cilj da ponudi smernice za pravovremeni tretman ES [3,4]. Tako je generalizovani konvulzivni ES kod odraslih i dece starije od 5 godina definisan kao „≥5 minuta kontinuiranog napada ili dva ili više napada između kojih postoji nepotpun povratak svesti” [3]. Sa druge strane, iz rezultata bazičnih istraživanja formulisana je konceptualna definicija ES: „Generalizovani, konvulzivni ES odnosi se na stanje u kojem postoji slabost kompenzatornih mehanizama

koji služe da prekinu tipične GTKN (generalizovane tonično-klonične napade)” [5].

Unameri da jednom definicijom obuhvati i konceptualnu (naučnu) i operativnu (pragmatičnu) formulaciju, Radna grupa za klasifikaciju epileptičkog statusa u okviru ILAE (*International League Against Epilepsy* – Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije) je predložila novu konceptualnu definiciju sa dve operativne dimenzije, koja bi obuhvatila sve tipove ES, a ujedno uzela u obzir i trenutno (i dalje nedovoljno) znanje o patofiziologiji ES i potrebu za što ranijim tretmanom: „ES je stanje koje nastaje ili zbog neuspeha mehanizama odgovornih za prekidanje napada ili zbog otpočinjanja mehanizama koji vode do abnormalno prolongiranog napada (posle vremenske odrednice t<sub>1</sub>). To je stanje koje može imati dugoročne posledice (posle vremenske odrednice t<sub>2</sub>), uključujući smrt ili oštećenje neurona i promene u neuronalnoj mreži u zavisnosti od tipa i trajanja napada” [3].

**Koji je značaj vremenskih odrednica t<sub>1</sub> i t<sub>2</sub>?**  
 Definisane vremenske odrednice t<sub>1</sub> i t<sub>2</sub> ima direktan klinički značaj. Kako t<sub>1</sub> označava vreme posle kojeg se napad može smatrati abnormalno prolongiranim, a i, samim tim, malo verovatnim da se spontano okonča, ova vremenska odrednica određuje vremenski okvir u kojem je potrebno otpočeti antistatusno lečenje. Vremenska odrednica t<sub>2</sub> određuje vreme posle kojeg se dugoročne posledice ES mogu očekivati [3].

Tabela 1 – Operativne vremenske odrednice: t<sub>1</sub>, koje označava vreme kada je potrebno inicirati antistatusno lečenje i t<sub>2</sub>, koje označava vreme kada se mogu očekivati dugoročne posledice

Tip ES	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>
Generalizovani konvulzivni ES	5 minuta	30 minuta
Fokalni ES sa gubitkom svesti	10 minuta	60 minuta
Apsansni ES	10–15 minuta	Nepoznato

Preuzeto iz: Trinkka E, Cock H. at al. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–1523. [3]

### Koliko je čest epileptički status? Koliko često je vezan za hroničnu epilepsiju? Kada u toku bolesti se tipično javlja?

Incidenca ES u razvijenom svetu se kreće od 10–16 na 100 000 u Evropi, do 18–41 na 100 000 u SAD [6–10,16]. Hronična epilepsija počinje sa ES kao prvom epileptičkom manifestacijom kod oko 9% bolesnika [11]. Epileptički statusi se često ponavljaju kod istih bolesnika. Tokom prvih pet godina trajanja hronične epilepsije u jednoj grupi status je recidivirao kod 19% bolesnika [12].

### Koja je verovatnoća ponavljanja napada posle prvog (inicijalnog) epileptičkog statusa? Da li se preporučuje uvođenje dugoročne antiepileptičke terapije?

U studiji sa desetogodišnjim praćenjem utvrđeno je da epileptički status nosi 3,3 puta veći rizik (41% naspram 13%) za ponavljanje napada od jednog samoograničenog simptomatskog epileptičkog napada [11]. Rizik je najveći u toku prve dve godine posle ES (52% bolesnika sa ponovljenim napadima ih ima u tom vremenskom okviru), dok posle pet godina drastično opada. Moguća objašnjenja za ove nalaze su da bi ES mogao biti marker težeg moždanog oštećenja od jednog samoograničenog napada, da sam ES dovodi do ireverzibilnih izmena koje kasnije olakšavaju pojavu napada ili da je pojava ES zapravo pokazatelj relativno neefikasnih autoregulatornih sistema zaduženih za prekidanje napada kod pojedinaca sa ES.

Kao najvažniji prediktori ponovne pojave napada kod ovih pacijenata izdvojena je etiologija ES [13]. Konkretno, rizik za ponovnu pojavu napada je uvećan 18,8 puta kod pacijenata sa anoksičnom encefalopatijom, 7,1 puta kod pacijenata sa strukturalnom lezijom mozga i 3,6 puta kod pacijenata sa metaboličkim poremećajem.

Kako za uvođenje antiepileptičke terapije posle jedne epizode ES ne postoje konkretne smernice, sugerise se personalizovan pristup sa individualnom procenom rizika ponovne pojave napada, i shodno tome odluka o uvođenju hronične terapije kod svakog pacijenta [14] (13).

### Koje su najčešće etiologije epileptičkog statusa i kako se klasifikuju? Koliki je mortalitet od epileptičkog statusa i od čega zavisi?

Etiologija je najvažniji prediktor ishoda lečenja ES, kako u smislu akutnih komplikacija, tako i hroničnih sekvela i mortaliteta, zbog čega zahteva posebnu pažnju. Osnovni nivo razmatranja etiologije epilepsije (i epileptičkog statusa) je prema poznavanju ili nepoznavanju uzroka. Na osnovu toga se razlikuje epileptički status izazvan simptomatskim, idiopatskim i kriptogenim uzrokom. Simptomatski uzroci podrazumevaju znanje o postojanju definisanog oštećenja mozga. Idiopatski uzroci podrazumevaju znanje o dominantnoj genetskoj osnovi, dok kriptogeni uzroci podrazumevaju odsustvo znanja o postojanju konkretnog oboljenja, pri čemu se pretpostavlja da postoji neidentifikovan simptomatski ili idiopatski uzrok.

Vremenski način pojavljivanja ES je od prvorazrednog značaja sa etiološke i prognostičke tačke gledišta. ES koji se javlja u sklopu prethodne prisutne epilepsije se zove interkurentni status i po pravilu je izazvan idiopatskim ili kriptogenim uzrokom, sekvelama prethodnog oboljenja ili hroničnom, sporonapredujućom lezijom mozga. Status koji se javlja kao prva epileptička manifestacija u životu se zove inicijalni status i po pravilu je izazvan akutnim sistemskim ili neurološkim poremećajem [15]. Njena klasifikacija se bazira na konceptu predloženom od strane komisije ILAE 2010. i obuhvata akutne i hronične procese sa posebnim osvrtom na dečju populaciju (Tabela 2) [14].

U kontekstu ES razlikuje se smrt u konvulzijama tokom neprekinutog statusa i smrt posle prekinutog statusa. Smrt tokom neprekinutih konvulzija se retko viđa jer se, po pravilu, uvođenjem adekvatnog lečenja konvulzije u većini slučajeva prekidaju ili spontano prestaju, a bolesnik se ili oporavi ili zaostaje u komi. Ukupna stopa mortaliteta od ES je oko 20% kod odraslih pacijenata, i tokom vremena se nije značajno menjala [17]. Prognoza se progresivno pogoršava sa trajanjem napada. Studije ukazuju da napadi koji traju duže od 30 minuta imaju manje verovatnoće da spontano prestanu i da su

Tabela 2 – Moguća etiologija ES

Akutni procesi
Metabolički poremećaji: elektrolitni disbalansi, hipoglikemija, bubrežna insuficijencija
Sepsa
Infekcija centralnog nervnog sistema: meningitis, encefalitis, apsces
Moždani udar: ishemični i hemoragijski, subarahnoidalno krvarenje, tromboza venskih sinusa
Trauma glave sa ili bez epiduralnog ili subduralnog hematoma
ES povezan sa primenom lekova:
Toksičnost lekova
Apstinencija od opioida, benzodijazepina, barbiturata ili alkohola
Neadekvatna komplijansa sa antiepileptičnim lekovima (AEL)
Hipoksija, srčani zastoj
Hipertenzivna encefalopatija
Autoimuni encefalitis (npr. anti-NMDA encefalitis, encefalitis posredovan antitelima na voltažno-zavisne kalijumske kanale), paraneoplastični encefalitis
Hronični procesi
Prethodno prisutna epilepsija: prekidanje AEL
Hronična zloupotreba etanola
Tumori CNS
Hronične bolesti CNS (npr. sekvele moždanog udara, apsces, TBC, fokalna kortikalna displazija)
Posebna razmatranja kod dece
Akutni simptomatski ES je češći kod mlađe dece sa ES
Prolongirani febrilni napadi su najčešći uzrok ES kod dece
Infekcije CNS, naročito bakterijski meningitis, nasledni poremećaji metabolizma i ingestija su česti uzroci ES

Preuzeto iz: Brophy GM. et al. *Neurocrit Care* 2012; 17:3–23. [14]

povezani sa višom stopom mortaliteta od napada koji traju kraće od 30 minuta [18]. Brojne studije su ispitivale odnos etiologije ES i njegovog mortaliteta, ali njihove velike metodološke razlike onemogućuju direktna poređenja. Međutim, ono što je konzistentno kroz brojne studije je da su akutni simptomatski uzroci ES češći i tipično povezani sa višom stopom mortaliteta (Tabela 3). Sa druge strane, najčešći

pojedinačni uzrok epileptičkog statusa je nedovoljna koncentracija antiepileptičkih lekova kod pacijenata sa hroničnom epilepsijom [13].

Tabela 3 – Učestalost i mortalitet ES različite akutne i hronične etiologije

	Učestalost	Mortalitet
Akutni uzroci		
Moždani udar	22%	33%
Metabolički poremećaji	15%	30%
Hipoksija	13%	53%
Sistemske infekcije	7%	10%
Anoksija	5%	71%
Trauma	3%	25%
Predoziranje lekovima	3%	25%
Infekcije CNS	3%	0%
Moždano krvarenje	1%	0%
Hronični uzroci		
Niska koncentracija antiepileptičkih lekova	34%	4%
Hronični simptomatski uzroci (spororastući tumori, sekvele moždanog udara i trauma itd.)	25%	14%
Zloupotreba etanola	13%	20%
Tumori	7%	30%

Preuzeto iz: Hesdorffer DC. et al. *Ann Neurol* 1998; 44: 908–12. [13]

### Kako se semiološki klasifikuje epileptički status?

Za klasifikaciju ES ILAE predlaže četiri osovine [3]:

1. Semiologiju
  2. Etiologiju
  3. EEG korelat
  4. Starost pacijenta
- U idealnim okolnostima svakog pacijenta treba klasifikovati kroz sve četiri osovine, međutim, kako su približna starost pacijenta i semiologija ES u kliničkom okruženju obično odmah očigledne, tako je etiologija ES često nepoznata, a EEG ponekad nedostupan, naročito na početku statusa kada ima najveći dijagnostički značaj. Zbog toga ES kod većine pacijenata ostaje nepotpuno klasifikovan.

Semiologija određuje kliničku prezentaciju ES i zbog toga čini osnovu klasifikacije. Počiva na dva kriterijuma:

1. Prisustvu ili odsustvu motornih simptoma i
2. Stepenu (kvalitativnom ili kvantitativnom) izmene stanja svesti.

Tabela 4 – ILAE semiološka klasifikacija ES

(A) ES sa izraženim motornim simptomima

A.1 Konvulzivni ES (sinonim: tonično-klonični ES)

A.1.a. Generalizovani konvulzivni ES

A.1.b. Fokalni početak sa evolucijom u bilateralni konvulzivni ES

A.1.c. Nepoznato da li je fokalni ili generalizovani

A.2 Mioklonični ES (izraženi epileptički mioklonični trzajevi)

A.2.a. Sa komom

A.2.b. Bez kome

A.3. Fokalni motorni

A.3.a. Ponavljani fokalni motorni napadi (Džeksonovi)

A.3.b. *Epilepsia partialis continua* (EPC)

A.3.c. Advzivni status

A.3.d. Okuloklonični status

A.3.e. Iktalna pareza (npr. fokalni inhibitorni ES)

A.4. Tonični status

A.5. Hiperkinetički ES

(B) Bez izraženih motornih simptoma (nekonvulzivni ES)

B.1. NKES sa komom (uključujući takozvani „suptilni“ ES)

B.2. NKES bez kome

B.2.a. Generalizovani

B.2.a.a. Tipični apsans status

B.2.a.b. Atipični apsans status

B.2.a.c. Mioklonični apsans status

B.2.b. Fokalni

B.2.b.a. Bez narušenja svesti (*aura continua*, sa autonomnim, senzornim, vizuelnim, olfaktornim, gustativnim, emocionalno/psihično/iskustvenim ili auditornim simptomima)

B.2.b.b. Afazični status

B.2.b.c. Sa poremećajem svesti

B.2.c. Nepoznato da li je fokalni ili generalizovani

B.2.c.a. Autonomni ES

Preuzeto iz: Trinka E, Cock H. at al. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–1523. [3]

U svakodnevnoj kliničkoj praksi se izdvajaju dva entiteta – generalizovani konvulzivni epileptički status (GKES) i nekonvulzivni epileptički status (NKES), koji se značajno razlikuju u smislu kliničke slike, terapije i prognoze. Iako ovom dihotomijom nisu obuhvaćene sve forme epileptičkog statusa (npr. mioklonički status), njena primena je praktična, zbog čega će biti korišćena u daljem tekstu.

### Šta je nekonvulzivni epileptički status? Koja mu je diferencijalna dijagnoza?

Termin *nekonvulzivni epileptički status* (NKES) se odnosi na promenu bihevioralnih i/ili mentalnih procesa praćenih kontinuiranim epileptiformnim pražnjenjima na EEG, međutim, ne postoji opšteprihvaćena definicija. Pri definisanju NKES osnovne odrednice su klinički parametri, abnormalnosti iktalnog EEG i odgovor na antiepileptičku terapiju [19,20]. Sama klinička slika je često ambivalentna, jer semiologija može biti veoma suptilna i teško ju je diferencirati od normalnog stanja ili neepileptičkih poremećaja. Ipak, definicija ne sme ekskluzivno da zavisi od elektroencefalografskih promena, jer nijedan obrazac nije patognomoničan. Pozitivni elektroklinički odgovor na akutni antikonvulzivni tretman može biti dijagnostički koristan, ali izostanak odgovora ne isključuje dijagnozu. Postoje izvesne kontroverze u vezi sa potrebnim trajanjem napada da bi se on smatrao NKES, ali je najšire prihvaćena odrednica od 30 minuta, što ne znači da sa antistatusnim lečenjem ne treba početi ranije ako se dijagnoza postavi [21].

Diferencijalna dijagnoza je relativno heterogena i obuhvata stanja odlikovana kvantitativnom ili kvalitativnom izmenom stanja svesti i percepcije (Tabela 5) [21].

Tabela 5 – Diferencijalna dijagnoza NKES

Metabolička encefalopatija
Migrenska aura
Posttraumatska amnezija
Prolongirana postiktalna konfuzija
Psihijatrijski poremećaji
Intoksikacija psihoaktivnim supstancama
Tranzitorna globalna amnezija
Tranzitorni ishemijski atak

Preuzeto iz: Meierkord H, Holtkamp M. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–39. [21]

### Koje su kliničke forme nekonvulzivnog epileptičkog statusa?

Nekonvulzivni status obuhvata 4 entiteta – apsansni epileptički status, fokalni epileptički status bez diskognitivnih i motornih fenomena,

Tabela 6 – Kliničke karakteristike i EEG promene kod podtipova NKES

		Fenomenologija	EEG
Apsans epileptički status (AES)		Poremećaj svesti različitog stepena; izmene ponašanja: dezorijentacija, usporen govor, halucinacije, ritmično treptanje, blagi mioklonični trzajevi	Šiljak-talas kompleksi 2-3 Hz
	Tipični	Kraće i manje teške epizode kliničkih manifestacija od onih kod atipičnog AES; nagli početak	Osnovna aktivnost normalna
	Atipični	Česte dodatne manifestacije, kao što je treptanje kapka i grimasiranje	Spora osnovna aktivnost
	<i>De novo</i> apsansni status kasnog nastanka	Slično tipičnom AES; blaga amnezija do stupor	Šiljak-talas kompleksi 0,5-4Hz
Fokalni epileptički status bez diskognitivnih fenomena		Očuvana svest; auditivni, afazični, gustatorni, olfaktorni, psihički, vegetativni ili vizuelni simptomi	Varijabilan sa fokalnim šiljcima ili talasima; EEG sa poglavine je često negativan
Fokalni epileptički status sa diskognitivnim fenomenima		Poremećaj svesti; perioralni ili manualni automatizmi; postepeno razvijanje simptoma	Kao prethodni ali šire rasprostranjen, EEG sa poglavine je retko negativan
Suptilni epileptički status		Poremećaj svesti; retki i suptilni pokreti kao što je ritmično trzanje ruku, nogu, trupa, tonična devijacija očiju ili nistagmiformni pokreti	Generalizovana ili lateralizovana, šiljak ili šiljak-talas kompleksi; periodi EEG supresije

Preuzeto iz: Meierkord H, Holtkamp M. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–39. [21]

fokalni epileptički status sa diskognitivnim fenomenima i epileptički status kod pacijenata u komi (uključujući i suptilni ES) [37]. Njihove elektrokliničke karakteristike su navedene u Tabeli 6.

### U kojim kliničkim okolnostima se najčešće javljaju?

Apsansni epileptički status (AES) se obično viđa kod bolesnika sa generalizovanom epilepsijom. Tipični apsansni status se najčešće viđa kod bolesnika sa juvenilnom miokloničkom ili apsansnom epilepsijom i obično je iniciran primenom neadekvatne antiepileptičke terapije (npr. karbamazepina, gabapentina, vigabatrina ili fenitoina), visokom temperaturom, hiperventilacijom, deprivacijom spavanja ili stresom. Atipični apsansni status se može videti kod bolesnika kod generalizovane simptomatske ali i idiopatske epilepsije. *De novo* apsansni status kasnog nastanka je važan uz-

rok izmena stanja svesti u starijoj populaciji i obično se viđa kod pacijenata sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom u višegodišnjoj remisiji ili čak kod bolesnika bez epilepsije i obično je iniciran intoksikacijom, unošenjem ili naglom apstinencijom od neurotrofnih lekova, npr. benzodijazepina [19,21].

Fokalni statusi se relativno često sreću kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom, ređe kao *de novo* manifestacije novonastalih fokalnih lezija (npr. tumora) [21].

### Koje su osobenosti epileptičkog statusa kod pacijenata u komi?

Evaluacija ES kod pacijenata u komi je bitno otežana prevashodno zbog toga što je klinička slika tipično maskirana osnovnim uzrokom, kao i brojom medikacijom (anesteticima, sedativima, antiepilepticima). Procena je dalje otežana nepostojanjem nijednog EEG obrasca koji je patognomoničan za ES i koji ga sa sigurno-

nošću može razlikovati od drugih uzročnika oštećenja svesti, kakve su metaboličke encefalopatije, cerebralna anoksija itd. Stoga postavljanje ove dijagnoze zahteva veliki oprez i preporučuje se samo u slučaju kada osim promena u EEG postoje i klinički dokazi [19,20]. Bitno je naglasiti da prost elektroencefalografski odgovor na benzodijazepine postoji kod većine EEG obrazaca i stoga se ne može uzeti kao dokaz ES. Sa druge strane, elektroklinički odgovor ima dijagnostički značaj.

Posebnu pažnju zahteva tzv. *suptilni epileptički status*, koji nastaje kao kasna faza nelečenog, ili nedovoljno lečenog, generalizovanog konvulzivnog ES. Odlikuje se komom i odsustvom grubih motornih manifestacija dok su „suptilni“ mišićni trzaji mogući, što je tipično praćeno generalizovanim, lateralizovanim ili regionalnim periodičnim ili ritmičnim epileptiformnim pražnjenjem u EEG [22].

**Koji je ishod nekonvulzivnog epileptičkog statusa? Da li on dovodi do ireverzibilnog neuronalnog oštećenja?**

Nekonvulzivni ES obično ima povoljan ishod, izuzev kada je uzrokovan teškim moždanim oštećenjem. Stoga je i očekivano da bolesnici sa NKES u sklopu hronične epilepsije imaju znatno niži stepen mortaliteta u odnosu na bolesnike sa NKES uzrokovan akutnim stanjima (3% naspram 27%) [21,22].

Pitanje ostaje da li sama epileptična aktivnost doprinosi nepovoljnom ishodu NKES. Eksperimentalne animalne studije su pokazale postojanje neuronalnog oštećenja kod NKES koje je manje izraženo nego kod konvulzivnog statusa [21,23,24].

**Koje su mere lečenja generalizovanog konvulzivnog epileptičkog statusa?**

Lečenje generalizovanog konvulzivnog epileptičkog statusa (GKES) kao glavni cilj ima hitan prekid kliničke i elektroencefalografske epileptične aktivnosti i zahteva preduzimanje trojakih mera [14]:

1. Procenu i održavanje disajnog puta, respiracije i cirkulacije,
2. Primenu antistatusne terapije,
3. Lečenje akutnih stanja koja su uzrok statusa i

koje sama mogu biti životno ugrožavajuća. Kako je GKES životno ugrožavajuće stanje, oboleli pacijenti se moraju lečiti po svim principima intenzivne nege. Kako je trajanje statusa inverzno korelirano sa povoljnim odgovorom na antistatusnu terapiju, definitivna kontrola ES bi trebalo da se uspostavi najkasnije 60 minuta od njegovog početka [14].

**Kako se odvija primena antistatusne terapije? Koji je terapijski algoritam za lečenje generalizovanog konvulzivnog epileptičkog statusa?**

Po savremenom konceptu antistatusna terapija se odvija kroz 3 faze [14]:

1. Faza inicijalne terapije, sa kojom se idealno počinje u prehospitalnoj fazi lečenja,
2. Faza urgentne terapije, sa kojom se nastavlja u hospitalnim uslovima i
3. Faza lečenja refraktarnog statusa.

Aktuelni terapijski algoritam je prikazan u Šemi 1. Svi bolesnici zahtevaju primenu terapije prve i druge faze lečenja, dok se treća primenjuje samo kod bolesnika sa refraktarnim statusom.

Šema 1 – Aktuelni terapijski algoritam



**Šta je inicijalna terapija generalizovanog konvulzivnog epileptičkog statusa? Koji su putevi administracije antistatusne terapije u prehospitalnim uslovima?**

Inicijalna terapija podrazumeva primenu benzodijazepina, tradicionalno dijazepam 10mg ili lorazepam 4mg intravenski, koji se u slučaju neuspeha mogu ponoviti nakon 10 minuta i koji su uspešni u zaustavljanju oko 2/3 GKES.

Tabela 7 – Mere u lečenju ES

Terapijska ili dijagnostička procedura	Vremenski okvir*	Cilj
Neinvasivna zaštita disajnog puta i ventilacije sa pozicioniranjem glave	Trenutno (0-2min.)	Održavanje prohodnosti disajnog puta, primena oksigenoterapije
Intubacija (ako je kompromitovano disanje ili postoji sumnja na povišen intrakranijalni pritisak)	Trenutno (0-10min.)	Obezbeđivanje oksigenacije i ventilacije
Određivanje vitalnih parametara (arterijski pritisak, srčana frekvencija, saturacija kiseonikom)	Trenutno (0-2min.)	Ustanovljavanje i praćenje vitalnih znakova
Vazopresorna podrška ako je sistolni arterijski pritisak <90mmHg ili srednji arterijski pritisak <70mmHg	Trenutno (5-15min.)	Održavanje cerebralnog perfuzionog pritiska
Merenje glikemije iz kapilarne krvi	Trenutno (0-2min.)	Dijagnostikovanje hipoglikemije
Plasiranje perifernog venskog ulaza 1. Inicijalna antistatusna terapija 2. Nadoknada tečnosti 3. Nutritivna nadoknada (5% glukoza sa tiaminom)	Trenutno (0-5min.)	Uspostavljanje venskog ulaza 1. Prekid napada 2. Uspostavljanje euvolemije 3. Lečenje hipoglikemije uz nadoknadu tiamina
Urgentna antistatusna terapija	Trenutno nakon inicijalne terapije (5-10min.)	Prekid napada
Neurološki pregled	Urgentno (5-10min.)	Procena postojanja urgentnih neuroloških stanja
Laboratorijske pretrage	Trenutno (0-5min.)	Dijagnostikovanje životno ugrožavajućih metaboličkih poremećaja
Tretman refraktarnog statusa	Urgentno (5-10min.)	Prekid napada
Plasiranje urinarnog katetera	Urgentno (0-60min.)	Procena sistemske cirkulacije
Kontinuirani EEG monitoring	Urgentno (10-60min.)	Ispitivanje pod sumnjom na nekonvulzivni ES kod kome nakon kliničkog prekida napada
Dijagnostičke procedure (CT, LP, MRI)	Urgentno (0-60min.)	Ispitivanje pod sumnjom na <i>mass</i> lezije, neuroinfekcije itd.
Monitoring intrakranijalnog pritiska (kada postoje indikacije)	Urgentno (0-60min. od obavljenog imidžinga)	Merenje i kontrola IKP

\*Vremenski okvir je orijentacioni, sve procedure obaviti čim je moguće. Preuzeto iz: Brophy GM. et al. *Neurocrit Care* 2012; 17:3-23. [14]

Međutim, kako postoji značajno opadanje efikasnosti inicijalne terapije sa trajanjem statusa, novija istraživanja stavljaju akcenat na njenu što bržu primenu, pre obezbeđivanja venskog puta [14,25]. Zbog toga su se brojne studije bavile alternativnim putevima primene

benzodijazepina u inicijalnom lečenju GKES, kao što su bukalna primena midazolama i rektalna primena dijazepam 10mg ili lorazepam 4mg intravenski, koji se u slučaju neuspeha mogu ponoviti nakon 10 minuta i koji su uspešni u zaustavljanju oko 2/3 GKES. Međutim, kako postoji značajno opadanje efikasnosti inicijalne terapije sa trajanjem statusa, novija istraživanja stavljaju akcenat na njenu što bržu primenu, pre obezbeđivanja venskog puta [14,25]. Zbog toga su se brojne studije bavile alternativnim putevima primene benzodijazepina u inicijalnom lečenju GKES, kao što su bukalna primena midazolama i rektalna primena dijazepam 10mg ili lorazepam 4mg intravenski, koji se u slučaju neuspeha mogu ponoviti nakon 10 minuta i koji su uspešni u zaustavljanju oko 2/3 GKES. Značajan iskorak u reviziji terapijskih protokola napravila je RAMPART studija, koja je pravila randomizovano

duplo slepo poređenje efikasnosti intravenski primenjenog lorazepama i intramuskularno primenjenog midazolama. Rezultati su pokazali jednaku efikasnost bez dodatnih komplikacija, nakon čega je midazolam uvršten u redovne terapijske protokole za lečenje ES u prehospitalnim uslovima [27,28].

Kako terapija benzodijazepinima može izazvati depresiju disanja i hipotenziju, njihova primena mora biti praćena nadzorom i održavanjem disajnog puta, disanja i cirkulacije. Ipak, bitno je imati u vidu da je depresija disanja čest pratilac GKES i da je u randomizovanoj kontrolisanoj studiji pokazano da je ona češća kod bolesnika koji su lečeni placebo, nasuprot onih lečenih brzom primenom benzodijazepina [29].

### Šta je urgentna terapija generalizovanog konvulzivnog epileptičkog statusa?

Urgentna terapija GKES podrazumeva primenu antiepileptičkih lekova (AEL) i ona je neophodna kod svih pacijenata, osim kod onih sa rano otkrivenim i definitivno otklonjenim uzročnikom statusa (npr. izraženom hipoglikemijom). Primenjuje se sa dva potencijalna cilja. Kod pacijenata koji su imali povoljan odgovor na inicijalnu terapiju benzodijazepinima ona se uvodi u cilju brzog postizanja terapijskih doza antiepileptičkih lekova i uspostavljanja inicijalne terapije održavanja. Kod pacijenata kod kojih nije došlo do prekida statusa nakon inicijalne terapije, cilj urgentne terapije je prekid ES [14].

Najčešće korišćen lek u urgentnoj fazi lečenja GKES je fenitoin ili fosfenitoin u dozi opterećenja od 20mg/kg intravenski, što može biti praćeno dodatnom, manjom dozom od 5–10mg/kg. Brojni drugi AEL su korišćeni, kako u kliničkoj praksi, tako i u brojnim studijama – valproat 20–30mg/kg, fenobarbiton 20mg/kg, levetiracetam 20–60mg/kg ili lakozamid 200–400mg, bilo kao alternativa primeni fenitoina ili nakon terapijskog neuspeha sa primenom fenitoina ili drugog AEL [25]. Kod bolesnika lečenih zbog hronične epilepsije razumno je primeniti dozu opterećenja lekom iz redovne terapije [25].

**Šta podrazumeva lečenje refraktarnog statusa? Šta je superrefraktarni epileptički status? Koja mu je prognoza?**

Refraktarni epileptički status se definiše kao ES koji nije prekinut primenom inicijalne i urgentne terapije. Glavna prelomna tačka u odluci o daljem lečenju je procena pravog vremena za uvođenje u opštu intravensku anesteziju [14].

Ranije preporuke za lečenje GKES koji je refraktaran na primenu benzodijazepina su podrazumevale pokušaje sa više različitih AEL pre donošenja odluke o uvođenju u opštu intravensku anesteziju. Sa novim saznanjima o očekivanom ireverzibilnom neuronalnom oštećenju i razvoju farmakorezistencije sa dugim trajanjem ES, akcenat je stavljen na što raniji prekid napada. To je dovelo do izmene terapijskog algoritma u korist ranog uvođenja u opštu intravensku anesteziju (po mogućstvu 30–60 minuta od početka ES) i to odmah nakon neuspeha sa prvim AEL [26].

Najčešće korišćeni lekovi za uvođenje u opštu intravensku anesteziju su midazolam (bolusno 0,2mg/kg, potom u kontinuiranoj intravenskoj infuziji 0,2–0,6mg/kg/h), propofol (bolusno 2mg/kg, potom u kontinuiranoj intravenskoj infuziji 2–5mg/kg/h) i potom pentobarbital (bolusno 5mg/kg, potom u kontinuiranoj intravenskoj infuziji 1–5mg/kg/h) [14,25].

Superrefraktarni status je „ES koji se održava 24h nakon uvođenja u opštu intravensku anesteziju ili koji se ponovo javlja nakon redukcije ili isključivanja anestezije“. Važno je istaći da se svaki ES može zaustaviti intravenskom anestezijom primenjenom u dovoljno visokoj dozi, ali je njena primena ograničena neželjenim efektima kao što su hipotenzija i kardiorespiratorna depresija [30].

Analiza objavljene literature o ishodu lečenja refraktarnog i superrefraktarnog statusa urađena 2012. godine [25] pokazala je da upotreba intravenske anestezije dovodi do zaustavljanja ES kod 74% pacijenata. Smrtni ishod je nastupio kod 19% bolesnika na tiopentalu ili pentobarbitalu, 2% bolesnika na midazolamu i 8% bolesnika na propofolu. Komplikacije lečenja koje zahtevaju izmenu terapije su se javile kod 3% bolesnika na barbituratima i 6% bolesnika na propofolu.

Primena intravenske anestezije treba da bude praćena primenom antiepileptika, mada ne postoji konsenzus o najboljem putu njihove primene.

### Koji je antistatusni terapijski algoritam za lečenje nekonvulzivnog epileptičkog statusa?

Kako NKES, osim suptilnog NKES, ne dovodi do akutnih sistemskih i hroničnih neuroloških komplikacija, tako se njegovom lečenju pristupa manje agresivno nego što je to slučaj kod generalizovanog konvulzivnog statusa. Terapijski algoritam značajno varira u zavisnosti od tipa NKES.

Terapiju apsanskog epileptičkog statusa treba otpočeti primenom benzodijazepina, na isti način kao kod GKES. U slučaju izostanka odgovora preporučuje se primena valproata 25–45mg/kg (6mg/kg u minutu) ili fenobarbitona 20mg/kg (50mg/kg u minutu). U slučaju tipičnog apsanskog statusa ili *de novo* apsanskog statusa kasnog nastanka, statusna aktivnost se obično prekida primenom benzodijazepina, mada se tipični apsanski status često ponavlja i može zahtevati ponovnu primenu lekova [31,32]. Alternativni putevi primene benzodijazepina, kakva je bukalna primena midazolama ili rektalna primena dijazepama, su takođe pokazale dobre rezultate [33,34]. Apsanski status prouzrokovan paradoksalnim efektima neadekvatne antiepileptičke terapije (npr. fenitoinom ili karbamazepinom) često ne reaguje na benzodijazepine, ali se prestanak statusa može očekivati 24–48h nakon obustavljanja provokativnog antiepileptika [35]. Atipični apsanski status je često refraktaran na benzodijazepine i obično zahteva primenu valproata ili fenobarbitona [21].

U slučaju fokalnog ES, odgovor na terapiju najviše zavisi od uzroka statusa. Kod ES koji je nastao u sklopu hronične epilepsije često spontano prestaje ili biva prekinut benzodijazepinima. Ako napadi perzistiraju preporučuje se primena fenitoina ili fosfenitoina. Sa druge strane, *de novo* nastali fokalni statusi su obično refraktarni na terapiju prve linije i zahtevaju primenu fenobarbitona 20mg/kg ili valproata 25–45mg/kg [21,22,35]. Važno je naglasiti da,

s obzirom na povoljan ishod NKES, agresivno lečenje statusa nosi veći rizik smrtnog ishoda i hroničnih komplikacija nego nastavak statusa [36]. Zbog toga se izbegava primena intravenskih anestetika, osim kod mladih bolesnika bez drugih medicinskih problema, kod kojih je rizik od intravenske anestezije minimalan. Umesto toga, kod ostalih pacijenata se predlaže primena drugih antiepileptičkih lekova, kakvi su peroralni topiramet ili intravenski levetiracetam ili lakozamid [21,22].

Ishod lečenja suptilnog ES je loš, nasuprot ostalih formi NKES. Jedna randomizovana kontrolisana studija je pokazala da je primena intravenskog benzodijazepina (lorazepama ili dijazepama) praćena fenitoinom i fenobarbitonom prekinula status kod samo 8–24% bolesnika, nasuprot efikasnosti ove terapijske šeme od 44–65% u prekidanju generalizovanog konvulzivnog statusa [33]. Zbog toga se kod refraktarnog generalizovanog konvulzivnog statusa preporučuje rana i agresivna antistatusna terapija, kao i primena opšte intravenske anestezije zbog izbegavanja nastanka suptilnog statusa. Kod ES, kod pacijenata u komi uzrokovanom teškim moždanim oštećenjem, nema potrebe za agresivnim lečenjem statusa, jer je ishod loš nezavisno od primenjene terapije [21,22].

### Koji je značaj dugoročnog EEG praćenja u jedinicama intenzivne nege? Koje su indikacije za njegovu upotrebu?

Kontinuirani EEG monitoring (cEEG) ima široku upotrebu u jedinicama neurološke intenzivne nege. Nakon prekida generalizovanog konvulzivnog statusa oko 1/2 pacijenata nastavlja da ima EEG napade (EEG pražnjenja u iktalnim ritmovima bez kliničkog korelata), a kod 18–50% se javlja NKES [14,38,39]. Zbog toga je neophodan visok nivo sumnje na nekonvulzivni status i nizak prag za sprovođenje cEEG nakon kliničkog prestanka GKES. Sa druge strane, akutna moždana oštećenja su često praćena epileptičkim napadima ili statusom. Tako kod subarahnoidalne hemoragije do 15% pacijenata ima epileptičke napade, kod intracerebralne hemoragije do 30%, ishemijskog moždanog udara do 10% i u širokom rasponu pacijenata kod intrakranijalnih trauma u zavisnosti od

težine oštećenja. NKES se sve češće prepoznaje kao uzrok oštećenja svesti i protrahovane encefalopatije. Studije pokazuju pojavu nekonvulzivnog statusa kod 7–19% bolničkih pacijenata, kako u jedinicama intenzivne nege, tako i u opštoj bolničkoj populaciji [40,41]. U Tabeli 8 su navedene najčešće indikacije za cEEG, kao i raspon učestalosti NKES u različitim kliničkim okolnostima [14].

Tabela 8 – Indikacije za cEEG

Indikacija	Učestalost NKES
Skoriji epileptički napad ili ES bez potpune restitucije svesti	18–50%
Koma, uključujući komu nakon <i>cardiac arrest</i> -a	20–60%
Epileptiformna pražnjenja ili periodični obrasci na standardnom EEG	40–60%
Intrakranijalna hemoragija	20–35%
Suspektni motorni status kod bolesnika sa izmenom mentalnog statusa	10–30%

Preuzeto iz: Brophy GM. et al. *Neurocrit Care* 2012; 17:3–23. [14]

Kako se oko 90% napada registruje već u prvih 24h nakon početka cEEG, tako se predlaže EEG praćenje od 24h nakon elektroencefalografski potvrđenog prekida GKES. Kod pacijenata sa akutnim moždanim oštećenjem praćenim komom se predlaže produženo praćenje od 48h [41,42].

Iako su studije pokazale lošiji ishod kod bolesnika sa epileptičkim napadima i NKES, pitanje ostaje da li njihova detekcija bitno utiče na njihov ishod. Predmet daljih ispitivanja bi trebalo da bude da li lečenje NKES i napada kod pacijenata u komi može popraviti njihov klinički ishod ili su oni zapravo samo marker teškog oštećenja [25].

## Reference

- Gastaut H. Dictionary of epilepsy, part 1 definitions. Geneva. World Health Organisation; 1973.
- Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol* 1973;28:1–9.
- Trinka E, Cock H. et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10):1515–1523.

- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40: 120–122.
- Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9):1558–1568.
- Hesdorffer DC, Logroschino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology* 1998; 50: 735–41.
- Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990; 40 (suppl 2): 9–13.
- Knake S, Rosenow F, Vesicovi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714–18.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55: 693–97.
- Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, and the Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44: 964–68.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45(5):618–23
- Cascino GD, Hesdorffer D, Logroschino G, Hauser WA. Eilepsia 1998;89(2):177–82
- Hesdorffer DC, Logroschino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998; 44: 908–12.
- Brophy GM, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17:3–23.
- Janz D. Etiology of convulsive status epilepticus. *Adv. Neurol* 1983; 34:47–54
- Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care* 2014; 20: 476–83.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Bogs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12:316–25.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 1 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164–69.
- Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia* 1992; 33: 829–35.
- Niedermeyer E, Ribeiro M. Considerations of nonconvulsive status epilepticus. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31: 192–95.
- Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–39.
- Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4(3): 169–181.
- Krsek P, Mikulecka A, Druga R, et al. Long-term behavioral and morphological consequences of nonconvulsive status epilepticus in rats. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 180–91.
- Meldrum BS. Concept of activity-induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives. *Prog Brain Res* 2002; 135: 3–11.
- Bejtemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 615–24
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623–26.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591–600.
- Glauser T, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy* 2016; 16: 48–61.
- Allredge BK. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631–7.
- Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135: 2314–2328.
- Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia* 1992; 33: 829–35.
- Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, et al. 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology* 1992; 42: 104–10.
- Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 1869–75.
- Scott RC. Buccal midazolam as rescue therapy for acute seizures. *Lancet Neurol* 2005; 4: 592–93.
- Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000; 41: 887–94.
- Tomson T, Svanborg E, Wedlund JE. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence of complex partial status. *Epilepsia* 1986; 27: 276–85.
- Drislane FW. Presentation, Evaluation, and Treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 301–14.
- DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833–40
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004; 62: 1743–48
- Bejtemann JP, Nguyen I, Santos-Sanchez C, Douglas VC, Josephson SA. Diagnostic yield of electroencephalography in a general inpatient population. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 326–31.
- Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. *Neurocrit Care*. 2010;12(3):382–9
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10): 1743–8.

## KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

*Kako da prepoznamo, pravilno dijagnostikujemo i lečimo idiopatsku intrakranijalnu hipertenziju*

**Autor:** Aleksandra Radojčić

*Odeljenje za cerebrovaskularne bolesti i glavobolje, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd*

Termin *idiopatska intrakranijalna hipertenzija* (IIH) koristi se da označi oboljenje koje karakteriše povišen intrakranijalni pritisak (IKP) kod osoba bez strukturalnih lezija nervnog sistema i bez jasno detektabilnog uzroka [1]. Raniji naziv, *benigna intrakranijalna hipertenzija*, napušten je s obzirom da se radi o bolesti koja nije uvek benignog toka i koja može dovesti do značajne onesposobljenosti i narušavanja kvaliteta života obolelih [2]. Termin *pseudotumor cerebri sindrom* (PTCS) često se poistovećuje sa IIH; aktuelna literatura, međutim, pravi terminološku distinkciju, pa ovaj naziv obuhvata širok spektar oboljenja i stanja povišenog IKP, tj. ne samo idiopatsku već i intrakranijalnu hipertenziju čiji se uzročnik može utvrditi [1].

Epidemiološke studije širom sveta procenjuju da je incidencija IIH u opštoj populaciji svega 0,5–2 novoobolela na 100 000 osoba godišnje, ali je u grupi gojaznih žena u generativnom periodu čak 20 puta veća nego kod osoba normalne težine i dostiže čak 20 na 100 000 godišnje [3–5]. Bolest se dijagnostikuje kod osoba prosečne starosti od 25 do 36 godina, mada se može javiti u svakom životnom dobu čak i kod dece, a oko 9% obolelih čine muškarci [4–7]. Čvrsta povezanost sa gojaznošću ukazuje da će IIH imati tendenciju rasta uporedo sa porastom incidencije gojaznosti u svetu.

## Poznajemo li patogenetske mehanizme?

Mehanizmi nastanka ove bolesti još uvek su nerazjašnjeni, iako je predloženo više teorija koje se fokusiraju na narušenu dinamiku cerebrospinalne tečnosti (CST). Hipersekrecija CST tipično dovodi do porasta dimenzija moždanih

komora, što nije slučaj kod IIH gde je veličina komora normalna. Kompromitovana resorpcija likvora, kao i venska drenaža, sa razvojem intrakranijalne venske hipertenzije do sada su najviše proučavani patogenetski mehanizmi, ali su rezultati dosadašnjih studija nedovoljno konkluzivni [8]. Poremećen metabolizam vitamina A i visoka koncentracija retinola u CST ovih bolesnika uočena je u nekoliko starijih studija, ipak, i dalje nije jasno da li retinol ima toksično dejstvo na arahnodalne granulacije i ometa resorpciju likvora ili je možda samo marker njegove pojačane produkcije [9,10]. Smanjena koncentracija akvaporina 4 nađena u likvoru bolesnika sa IIH ukazuje da bi njegova uloga u homeostazi CST mogla imati značajan doprinos u nastanku ove bolesti [11].

Iako su uzroci i mehanizmi povišenog IKP kod IIH i dalje nepoznati, prepoznati su izvesni faktori koji mogu dovesti do porasta IKP a bez jasnih patoloških morfoloških promena u endokranijumu. Pored antibiotika i drugih lekova, tu su metabolički poremećaji, bolesti i stanja prikazana u Tabeli 1 [8].

Tabela 1 – Uzroci intrakranijalne hipertenzije

A. Lekovi
Antibiotici (tetraciklin, minociklin, doksiciklin, sulfonamidi, nitrofurantoin)
Visoke doze vitamina A i retinoida
Hormoni (tiroksin, hormon rasta, tamoksifen)
Litijum, ciklosporin, obustava kortikosteroida, cimetidin
B. Druge bolesti i stanja
Respiratorni uzroci (opstruktivna apneja u spavanju, hiperkapnija)
Anemija
Endokrinološki uzroci (Adisonova i Kušingova bolest, sindrom policističnih jajnika)
Autoimune bolesti (sistemski lupus, Sjogrenov sindrom)
Bubrežna insuficijencija
Genetski uzroci (Tarnerov sindrom)
Venski (tromboza cerebralnih venskih sinusa, opstrukcija gornje šuplje vene)

Preuzeto i modifikovano iz: Markey KA. et al, *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15(1):78-91 [8].

Kada pristupamo pacijentu za koga sumnjamo da ima IIH neophodno je da uzmemo detaljnu anamnezu i ciljano ga pitamo o svim poznatim uzročnicima, a posebno o eventualnom prethodnom lečenju tetraciklinima ili preparatima sa visokim dozama vitamina A, imajući u vidu da su akne čest zdravstveni problem devojaka i mladih žena koji se tretira na ovaj način.

#### Ima li tipične kliničke slike?

Prezentujući simptomi i tok bolesti naša tri pacijenta lečena na Klinici za neurologiju KCS uveriće vas da je nekada teško pomisliti da se uopšte radi o istom oboljenju.

Prikaz 1: Prethodno zdrava devojka starosti 19 godina se javlja u neurološku ambulantu Urgentnog centra zbog veoma jake potiljačne glavobolje i bolova u vratu koji su naglo nastali pet dana pre pregleda. Glavobolja je bila u vidu stezanja sa povremenim pulsiranjem, inicijalno se ublažavala primenom ibuprofena, ali se tokom vremena pojačala, poslednja dva dana praćena je mučninom i zujanjem u ušima, povraćala je više puta. Na dan pregleda u dva navrata primetila je magljenje u centru vidnog polja na desnom oku u trajanju od desetak sekundi. Nije imala povišenu temperaturu. Nije imala ranije glavobolje. U poslednja 3 meseca, nakon raskida sa dečkom, ugojila se 16 kilograma. Somatski nalaz bez osobitosti, osim gojaznosti, BMI (*Body Mass Index* - indeks telesne mase) 32,7, prisutan edem papile optičkog nerva (PNO) obostrano, ostali neurološki nalaz uredan.

Prikaz 2: Žena starosti 57 godina javlja se Centru za glavobolje zbog hronične svakodnevne glavobolje. Glavobolje ima od svoje trinaeste godine života i javljale su se u početku najčešće vezano za menstruaciju. Bile su jake, pulsirajuće, jednostrane, praćene mučninom i fotofobijom, trajanja do 24 časa. Tokom godina postaju sve češće, zbog čega je uzimala kombinovane analgetike 7–8 dana u mesecu poslednjih godina. Pre devet meseci imala je veoma jaku glavobolju sa povraćanjem, vrtoglavicom i zujanjem u ušima, nakon čega zaostaju svakodnevne slepoočne i temene glavobolje bez drugih udruženih fenomena. Analgetici ne

ublažavaju ovakvu glavobolju, pa ih više i ne uzima. Bol je u vidu pritiska ili stezanja, ali dobija pulsirajući kvalitet saginjanjem. Glavobolja je obično ujutru budi iz sna, kada je najintenzivnija, a tokom dana se ublaži i može da obavlja kućne poslove, mada se žali na umor. Iz lične anamneze se saznaje da boluje od insulin-nezavisnog dijabetesa melitusa, hipertenzije, hiperlipidemije i hipotireoze. Tokom hospitalizacije na Klinici za endokrinologiju obavljen je oftalmološki pregled, kojim je otkriven bilateralni edem PNO. Neurološki nalaz je uredan u celosti. Pacijentkija je gojazna, BMI 39,8, ostali somatski nalaz je bez osobitosti.

Prikaz 3: Mladić star 26 godina, aktivan sportista bez prethodnih bolesti, primećuje da u poslednje tri nedelje, posebno u jutarnjim časovima po buđenju, ima mračenje pred desnim okom u trajanju od 5–6 sekundi. Ove smetnje vida nekada može da izazove i promenom položaja tela ili izlaganjem jakoj svetlosti. Nema bolova u oku niti glavobolju i dobro vidi van ovih epizoda. Nije imao slične tegobe sa levim okom. Somatski pregled je uredan, normalno je uhranjen. Neurološki pregled ne ukazuje na postojanje fokalnog neurološkog deficita. Fundoskopijom se uočava edem desne PNO.

Sve troje pacijenata je tokom hospitalizacije na Klinici za neurologiju podvrgnuto dodatnim ispitivanjima kojima je potvrđena dijagnoza IIH. Ipak, kao što vidimo, kliničko ispoljavanje IIH je veoma varijabilno i može dovesti do značajnog kašnjenja u postavljanju dijagnoze.

Najčešći simptomi su glavobolja, tranzitorne vizuelne opskuracije (TVO), tinitus, vrtoglavica, duple slike i kognitivne smetnje [12]. Pojedini simptomi se mogu javiti izolovano, češća je udruženost više simptoma, a treba imati u vidu da neke, poput pulsativnog tinitusa, pacijenti retko spontano prijavljuju, te ih je potrebno direktno pitati za iste.

Glavobolja dominira kliničkom slikom i prisutna je kod 75–94% osoba sa IIH [12,13]. Najčešće se javlja u formi svakodnevne ili skoro svakodnevne glavobolje, nema specifičnosti i može da nalikuje hroničnoj migreni ili hroničnoj tenzionoj glavobolji. Češće je bilateralna, pul-

sirajućeg kvaliteta i pogoršava se naprezanjem i kašljem [14]. Iako se pogoršanje bola takođe prijavljuje pri rutinskim fizičkim aktivnostima, saginjanjem ili nakon dužeg ležanja, tj. u ranim jutarnjim časovima, kliničke karakteristike glavobolje u novom, trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolje više nisu deo dijagnostičkih kriterijuma za glavobolju koja se pripisuje IIH, niti koreliraju sa vrednostima IKP [15]. Ipak, većina pacijenata koji su prethodno imali neku od primarnih glavobolja može da razlikuje pojavu nove glavobolje u sklopu IIH od ranijih [14], a to je isto mogla i naša pacijentkinja iz Primera 2, koja je od detinjstva bolovala od migrene. Bolovi u vratu ili lumbalnoj regiji, kao i prekomerna upotreba analgetika, dodatno komplikuju tok i lečenje ove hronične glavobolje. Muškarci ređe imaju glavobolju na početku bolesti od žena (55% naspram 75%), dok su vizuelne smetnje i teže oštećenje vida u daljem toku bolesti kod njih dvostruko češći [7].

Tranzitorne vizuelne opskuracije pacijenti opisuju kao kratkotrajni (kraći od 60 sekundi) gubitak vida na jednom ili oba oka. Javljaju se kod 68–72% obolelih i mogu se provocirati promenom položaja tela [12]. Tranzitorna ishemija optičkog živca uzrokovana edemom papile jedan je od predloženih mehanizama koji stoje u osnovi ovog simptoma [16]. Vidne opskuracije ipak nisu specifične samo za IIH ili postojanje papiloedema, već se mogu javiti i kod afekcije optičkog živca druge etiologije. Takođe, pojava i učestalost javljanja opskuracija ne zavisi od veličine edema, niti je prediktor težeg oštećenja vida kod bolesnika sa IIH [17].

Jedan od karakterističnih simptoma IIH je prisustvo pulsativnog tinitusa. Pretpostavlja se da ga u uslovima povišenog IKP izaziva turbulentan protok krvi kroz transverzalne venske sinuse. Prijavljuje ga preko 50% obolelih, intenzivira se obično u ležećem položaju, a kod dve trećine šum u ritmu otkucaja srca je prisutan na oba uva [12].

Duple slike usled lezije *n. abducensa* ima 18% obolelih, dok su kognitivne smetnje poput oštećenja egzekutivnih funkcija prisutne kod 20% i često zaostaju čak i nakon adekvatnog lečenja i normalizacije intrakranijalnog pritiska [12,18].

#### Kako postaviti dijagnozu?

Dijagnostički kriterijumi su revidirani 2013. godine i predstavljeni u Tabeli 2 [1].

Tabela 2 – Dijagnostički kriterijumi za pseudotumor cerebri sindrom (PTCS)

##### 1. Zahteva se za dijagnozu PTCS<sup>a</sup>

- A. Edem papile optičkog živca
- B. Normalan neurološki nalaz osim abnormalnosti kranijalnih živaca
- C. Neuroimidžing: normalan nalaz moždanog parenhima bez znakova hidrocefalusa, strukturalnih i *mass* lezija, bez patološkog prebojavanja meninga MR pregledom sa i bez gadolinijuma kod tipičnih pacijenata (ženskog pola i gojaznih); kod ostalih pored normalnog nalaza MR sa i bez gadolinijuma potreban je i normalan nalaz MR venografije; ukoliko je MR pregled nedostupan ili kontraindikovano, koristiti CT sa kontrastom.
- D. Normalan citobiohemijski sastav CST
- E. Povišen pritisak otvaranja CST izmeren pravilno izvedenom lumbalnom punkcijom ( $\geq 250$  mm kod odraslih i  $\geq 280$  mm kod dece, tj. 250 mm ukoliko dete nije sedirano i gojazno)

##### 2. Dijagnoza PTCS bez edema papile optičkog živca

U odsustvu edema papile dijagnoza PTCS se može postaviti ukoliko su zadovoljeni kriterijumi B–E, a pacijent još dodatno ima unilateralnu ili bilateralnu leziju abducensa.

Ukoliko nema ni edema papile ni lezije abducensa, a kriterijumi B–E su zadovoljeni, dijagnoza PTCS se može sugerisati ali ne i postaviti samo ukoliko su još tri od navedenih neuroradioloških kriterijuma zadovoljena:

- i. prazna sela turcika,
- ii. zaravnjenje zadnjeg pola sklere
- iii. distenzija perioptičkog subarahnoidalnog prostora sa ili bez tortuoznosti optičkog živca
- iv. stenoza transverzalnih cerebralnih venskih sinusa.

<sup>a</sup> Dijagnoza je definitivna ukoliko su zadovoljeni svi kriterijumi A–E. Dijagnoza se smatra verovatnom ukoliko su ispunjeni kriterijumi A–D, ali je izmereni pritisak likvora niži od potrebnog za definitivnu dijagnozu.

Preuzeto iz: Friedman DI et al. *Neurology* 2013;

81: 1159-1165 [1].

MR – magnetna rezonanca, CT – kompjuterizovana tomografija, CST – cerebrospinalna tečnost

Edem papile optičkog živca predstavlja glavni znak IIH i od suštinskog je značaja za postavljanje dijagnoze ove bolesti [1]. Iako se tipično nalazi bilateralno, edem je kod 3,6–10% obolelih unilateralan [12,19]. Fundoskopija je u ovom slučaju najinformativniji deo neurološkog pregleda, ujedno i najbrže dijagnostičko sredstvo dostupno većini lekara u ambulantnim uslovima. Detaljniji oftalmološki pregled, uključujući određivanje precizne oštine vida i pregled vidnog polja, preporučuje se kod svih pacijenata sa sumnjom na IIH, a za kvantifikaciju i dalje praćenje papiloedema predlaže se i optička koherentna tomografija (OCT) [20]. Ultrazvučni pregled oka takođe može biti koristan za razlikovanje druzi i edema papile [21]. Koliki je dijagnostički značaj edema PNO govori nam i to da, ukoliko nije prisutan, postavljanje dijagnoze IIH je veoma diskutabilno i moguće jedino ukoliko pacijent ima unilateralnu ili bilateralnu leziju *n. abducensa*, uz to da su svi ostali dijagnostički kriterijumi zadovoljeni [1].

Čim se dijagnostikuje edem PNO, pacijent se upućuje na neuroimidžing, sa ciljem da se isključi postojanje intrakranijalne ekspanzivne lezije i cerebralne venske tromboze. Preporučuje se snimanje magnetnom rezonancom (MR) endokranijuma sa MR venografijom ili alternativno kompjuterizovanom tomografijom [20]. Tromboza venskih sinusa je veliki klinički imitator IIH, jer se čak kod svakog trećeg obolelog može manifestovati izolovanim simptomima i znacima povišenog IKP [22]. Iako venska tromboza isključuje postavljanje dijagnoze IIH, bilateralna stenoza transversalnih sinusa jedan je od neuroradioloških znakova koji upravo govore u prilog dijagnozi IIH, jer je u više studija uočena MR venografijom kod gotovo 90% ispitanika sa IIH [23,24], i kod svega 1,8% osoba sa normalnim IKP [25]. Pretpostavke da je stenoza venskih sinusa i intrakranijalna venska hipertenzija jedan od mehanizama koji stoje u osnovi IIH zamenjuju druge teorije, po kojima je ona samo posledica povišenog IKP, jer se derivacijom likvora i normalizacijom IKP upravo smanjuje i venska stenoza [26]. Ostali neuroradiološki nalazi konzistentni sa IIH mogu sugerisati verovatnu dijagnozu, ali nisu dovolj-

ni za postavljanje definitivne dijagnoze IIH u slučaju da izostane edem papile (Tabela 2).

Kod naše prve pacijentkinje MR pregledom endokranijuma viđen je proširen perineuralni prostor optičkih živaca bez drugih patoloških osobitosti, drugi pacijent je imao potpuno normalan nalaz MR endokranijuma sa kontrastom i MR venografije, a kod treće bolesnice opisana je prazna sela turcika i nesignifikantne mikroishemijske lezije mozga, dok je MR venografija bila normalna.

Pošto se isključi postojanje strukturnih intrakranijalnih lezija, sledeći korak je izvođenje lumbalne punkcije (LP). To je jednostavna metoda za direktno merenje pritiska likvora u spinalnom kanalu koji je veoma dobar indikator IKP kada nema opstrukcije toka cerebrospinalne tečnosti. U kliničkom radu se intrakranijalna hipertenzija potvrđuje na ovaj način. Izvođenje procedure trebalo bi da bude standardizovano, kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati, pa se tako preporučuje da se LP radi uvek u poziciji lateralnog dekubitusa, na tvrdoj podlozi kod maksimalno relaksiranog pacijenta, koji treba da opruži noge čim se iglom uđe u subarahnoidalni prostor (Slika 1) [27].

Slika 1 – Procedura izvođenja lumbalne punkcije kod merenja pritiska likvora



Napetost mišića ili flektirane noge, isto kao i kašalj, govor ili Valsavin manevar tokom LP povećavaju očitane vrednosti pritiska likvora, te ta merenja nisu validna za procenu eventualne intrakranijalne hipertenzije. Najvažnije je manometrom registrovati inicijalni pritisak, pre uzimanja uzorka cerebrospinalne tečnosti za analizu [21]. Patološkim se smatraju vrednosti iznad 250mm H<sub>2</sub>O stuba kod odraslih, odnosno 280mm kod dece [1,15]. Treba imati u vidu

da ovakvim merenjem dobijamo samo trenutnu vrednost, koja ne mora uvek da odražava dnevne varijacije IKP, kao i da bi 24-časovni monitoring IKP bio mnogo precizniji, ali i invazivniji, te manje primenljiv kod većine pacijenata sa sumnjom na IIH. Ukoliko izmerene vrednosti pritiska ne potvrđuju čvrstu kliničku sumnju da se radi o IIH ili je vrednost IKP marginalno povišena kod pacijenata sa atipičnom kliničkom slikom, preporučuje se ponovljena LP sa merenjem pritiska likvora [21,27].

### Lečenje IIH

Osnovni cilj lečenja pacijenata sa IIH je očuvanje vida, ublažavanje glavobolje i drugih simptoma IIH svim merama i postupcima koji dovode do smanjenja IKP. Za sada još uvek nemamo publikovane terapijske vodiče i smernice zasnovane na čvrstim dokazima, niti konsenzus eksperata, ali u svetlu rezultata novih istraživanja sa acetazolamidom i redukcijom telesne mase predložene su terapijske strategije vodećih svetskih centara za lečenje IIH [8,27]. Izbor terapije u najvećoj meri je određen stepenom afekcije vidne funkcije i progresije bolesti, a terapijske intervencije obuhvataju dijetu sa modifikacijom stila života, primenu lekova, ponavljane lumbalne punkcije, hirurške i endovaskularne procedure [8,27,28].

### Redukcija telesne mase

Asocijacija između redukcije telesne mase i smanjenja stepena edema papile optičkog živca primećena je prvo u više retrospektivnih studija, a potom i dokazana u prospektivnoj studiji koja je uključivala pacijente sa IIH podvrgnutim tromesečnoj niskokaloričnoj dijeti (425kcal/dnevno) kod kojih je postignut gubitak od 15% telesne mase, značajna redukcija IKP, glavobolje i edema papile koja se održavala i tri meseca posle prekida dijetete [29]. Nezavisno od vrste dijetetskog režima, dugotrajna kontinuitet u smanjenju telesne mase se teško postiže, dok ponovno dobijanje na težini od 6% može dovesti do recidiva simptoma IIH [30]. Gastrični bajpas kao metoda koja nudi brzo i postojano mršavljenje mogla bi biti posebno indikovana kod izuzetno gojaznih pacijenata sa rapidno progresivnim gubitkom vida, ali

sem više publikovanih slučajeva i serija slučajeva koje potvrđuju jasan postoperativni oporavak defekata vidnog polja, papiloedema i redukciju IKP, randomizovane kontrolisane studije dugotrajnog praćenja efekata ove hirurške intervencije nedostaju [31].

### Farmakoterapija

Acetazolamid, snažan inhibitor ugljene anhidraze koji na nivou horoidnog plexusa smanjuje sekreciju CST, smatra se aktuelno lekom prvog izbora. Multicentrična, randomizovana, duplo slepa, placebo kontrolisana studija na 165 bolesnika sa IIH pokazala je skroman, ali ipak signifikantan oporavak vidne funkcije na terapiji acetazolamidom u dozi do 4g dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem vida [32]. Studija nije uključila pacijente sa težim oštećenjem vida iz etičkih razloga, što opet može biti jedan od razloga ovako limitiranog efekta. Takođe, ova studija nije pokazala pozitivne efekte acetazolamida na onesposobljenost usled glavobolje, ipak, drugom, manjom prospektivnom studijom dokazana je redukcija glavobolje sa 68% na 43% u grupi sa acetazolamidom u poređenju sa redukcijom od 72% na 65% u kontrolnoj grupi [33]. Neželjeni efekti leka su česti u vidu zamora, mučnine, povraćanja, dijareje i akroparestezije, a pacijenti ih bolje tolerišu uz dodatak kalijuma *per os* [33]. Alternativa acetazolamidu mogao bi biti topiramata sa svojim kombinovanim efektom inhibicije ugljene anhidraze, redukcije telesne mase i profilaktičkim delovanjem na migrenske glavobolje. Posebno je interesantan za buduća istraživanja, jer je glavobolja dominantan i veoma onesposobljavajući simptom IIH koji može da zaostane čak i po normalizaciji IKP [34]. Nije pokazana značajna razlika u efikasnosti topiramata i acetazolamida na oporavak vida u komparativnoj otvorenoj studiji, a i neželjena dejstva topiramata slična su acetazolamidu, osim češćih kognitivnih [35].

U kombinaciji sa acetazolamidom ili kao monoterapija, dugi niz godina se koristi furosemid u dozi od 20 do 40mg, a na animalnim modelima je ustanovljeno da smanjuje produkciju CST mehanizmom koji je najverovatni-

je drugačiji od acetazolamida, što otvara mogućnost njegovog aditivnog efekta [36].

Odsustvo preporuka zasnovanih na dokazima kliničare dovodi u još jednu dilemu – koliko dugo treba da traje terapija pacijenata sa IIH i koji su to parametri koje treba pratiti. Klinička praksa je da se doza lekova postepeno smanjuje tek kada se edem PNO povuče, oštrina vida i defekt vidnog polja oporavljaju, IKP normalizuje a pacijent redukuje telesnu masu za 5–10% [27].

### Lumbalna punkcija

Odavno je primećeno a potom i publikovano da lumbalna punkcija, bilo da je ona jednokratno izvedena u dijagnostičke svrhe ili je derivaciona, može da dovede do ublažavanja simptoma bolesti, pa čak i da bolest uvede u remisiju [37]. Značajno smanjenje intenziteta glavobolje tokom i neposredno nakon lumbalne punkcije viđa se kod najvećeg broja obolelih, ali to nije specifično samo za IIH [14]. Ipak, sem kliničkih nema drugih dokaza da su ponavljane lumbalne punkcije na dnevnom ili nedeljnom nivou terapijska opcija za osobe sa IIH. Treba ih razmotriti kao privremenu meru kod rezistentnih pacijenata dok čekaju ugradnju šanta ili trudnica koje ne žele medikamentnu terapiju [28].

### Hirurške intervencije i endovaskularne procedure

U slučajevima da se terapijski efekti ne mogu postići dijetetskim režimom i lekovima, razmatraju se procedure poput fenestracije omotača optičkog živca, implantacije lumbopritonealnog šanta (LPŠ), ventrikuloperitonealnog šanta (VPŠ) ili endovaskularne ugradnje stenta u transverzalne venske sinuse. Nedavni sistematski pregled literature, kojim su sumirani terapijski efekti ali i komplikacije ovih procedura u 30 prethodno publikovanih studija kod farmakorezistentnih bolesnika sa IIH, zaključuje da nema dokaza kojim bi se preporučila neka od ovih intervencija posebno [38]. Sve procedure dale su sličan pozitivan rezultat vezano za oporavak vidne oštine i rezoluciju edema papile, dok je tek skroman oporavak glavobolje dobijen endovaskularnim plasiranjem stenta i ugradnjom šanta.

Sama fenestracija omotača optičkog živca uglavnom se preporučuje pacijentima sa izolovanim vizuelnim smetnjama, može se izvesti unilateralno, što je obično dovoljno da se smanji pritisak na oba oka [39]. Iako se ugradnjom VPŠ i LPŠ brzo snizi IKP i uspostavi remisija znakova i simptoma bolesti, postavlja se pitanje korisnosti ove intervencije s obzirom da su komplikacije česte, a neke u vidu blokade ili infekcije šanta, intrakranijalne hipotenzije ili tonzilarnih hernijacije zahtevaju reviziju šanta čak kod više od polovine lečenih ovom procedurom, odnosno multiple revizije kod 30% unutar prvih 10 godina [40]. Kao što je i uloga stenoze transverzalnih sinusa u patogenezi IIH još uvek kontroverzno pitanje, slično je i sa endovaskularnim plasiranjem stenta u terapijske svrhe. Više retrospektivnih studija kao i studija sa malom grupom ispitanika potvrđuje ne samo oporavak vida, već i tinitusa i glavobolje koji se održava, dok su opisane komplikacije u vidu tromboze i migracije stenta, restenoze ili krvarenja [41–43].

### Prognoza

Prognoza IIH je generalno povoljna za većinu pravovremeno lečenih bolesnika. Podaci o 10% obolelih sa bilateralnim slepilom su sada samo istorijski [17]. Nova istraživanja ukazuju da 1–2% novoobolelih u Velikoj Britaniji godišnje razvije bilateralno slepilo [44]. Ipak, većina pacijenata sa edemom PNO ima neku vrstu oštećenja vida koja se verifikuje perimetrijom, i to najčešće blago proširenu slepu mrlju ili parcijalni arkuatni defekt vidnog polja [12]. Fulminantne forme IIH manifestuju se rapidnim i obuhvatnijim oštećenjem vida koje se može razviti unutar par dana od početka bolesti [45]. Dugoročna prognoza glavobolje kod IIH je još uvek nedovoljno istražena. Rezultati prospektivne studije koja je uključila 44 novodijagnostikovana bolesnika govore u prilog tome da je glavobolja najrezistentnija tegoba koja se kod 43% ispitanika zadržala u hroničnoj formi nakon jednogodišnjeg praćenja, čak i nakon potpune normalizacije intrakranijalnog pritiska i oporavka vida [34]. Naša tri pacijenta su imala različite prezentujuće simptome i tok bolesti, tako da je prva

devojka izlečena bez sekvela kombinovanom primenom acetazolamida i dijetom, sa povlačenjem svih simptoma već u prvim nedeljama lečenja, kod trećeg je lečenje trajalo šest meseci do kompletne rezolucije vidnih smetnji, a druga pacijentkinja je nakon inicijalno veoma dobrog odgovora na medikamentoznu terapiju i normalizacije IKP nakon devet meseci došla recidiv bolesti.

### Zaključak

Iako se intrakranijalna hipertenzija može javiti u sklopu brojnih vaskularnih, neoplastičkih, metaboličkih, endokrinih i drugih poremećaja i stanja ili čak jatrogeno, sama IIH spada u retke bolesti čija se dijagnoza postavlja isključivanjem svih potencijalnih uzroka povišenog IKP, a često ostane i neprepoznata. Ženski pol i gojaznost označeni su kao najvažniji faktori rizika, međutim, pravi mehanizmi koji stoje u osnovi ovog poremećaja još uvek su nepoznanica. Veoma varijabilna a nekada i suptilna klinička prezentacija, tok bolesti koji varira od brze i potpune remisije preko dugotrajne onesposobljenosti hroničnom glavoboljom pa do trajnog invaliditeta zbog gubitka vida razlozi su da češće mislimo na ovu bolest, a svaka naša klinička sumnja treba da bude propraćena pravilnom dijagnostikom i hitrim lečenjem. Bliska saradnja neurologa, oftalmologa i dijetetičara preduslov je uspešnog lečenja IIH.

### Reference

1. Friedman DI, Liu GT and Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*, 2013; 81: 1159–1165.
2. Digre KB, Bruce BB, McDermott MP, Galetta KM, Balcer LJ, Wall M; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results. *Neurology*, 2015; 84(24): 2449–56.
3. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988; 45: 875–77.
4. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol*. 1993; 50: 78–80.
5. Kesler A, Stolovic N, Bluednikov Y, Shohat T. The incidence of idiopathic intracranial hypertension in Israel from 2005 to 2007: results of a nationwide survey. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1055–59.
6. Kesler A, Fattal-Valevski A. Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *J Child Neurol*. 2002; 17: 745–48.
7. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*, 2009; 72: 304–09.
8. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016 (Jan); 15(1): 78–91.
9. Tabassi A, Salmasi AH and Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2005; 64: 1893–1896.
10. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, et al. Retinol-binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2007; 27: 258–262.
11. Doppler K, Schütt M, Sommer C. Decreased levels of aquaporin-4 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2016 Feb 6. pii: 0333102416630592. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26853804.
12. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, et al. The idiopathic intracranial hyperten-

13. D'Amico D, Curone M, Ciasca P, et al. Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Neuro Sci*. 2013; 34 (suppl 1): S147–49.
14. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia*, 2015 (Jun); 35(7): 553–62.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013; 33: 629–808.
16. Sadun AA, Currie JN, Lessell S. Transient visual obscurations with elevated optic discs. *Ann Neurol*. 1984; 16: 489–94.
17. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, et al. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol*. 1982; 39: 461–74.
18. Yri HM, Fagerlund B, Forchhammer HB, Jensen RH. Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case-control study. *BMJ Open*. 2014 Apr 8; 4(4): e004376.
19. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, Newman NJ, Biousse V. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2015; 35: 31–36.
20. Skau M, Yri H, Sander B, Gerdts TA, Milea D, Jensen R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 (Feb); 251(2): 567–74.
21. Mollan SP, Markey KA, Benzimra JD, et al. A practical approach to diagnosis assessment and management of idiopathic intracranial hypertension. *Pract Neurol*. 2014; 14: 380–90.
22. Biousse V, Ameri A, and Bousser M. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*, 1999; 53: 1537–1542.
23. Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, et al. Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology*, 2013; 80: 289–295.
24. Farb RL, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: The prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*, 2003; 60: 1418–1424.
25. Bono F, Lupo MR, Lavano A, et al. MR venography of transverse sinuses in subjects with normal CSF pressure. *Neurology*, 2003; 61: 1267–1270.
26. Lee SW, Gates P, Morris P, et al. Idiopathic intracranial hypertension; immediate resolution of venous sinus "obstruction" after reducing cerebrospinal fluid pressure to <10cmH<sub>2</sub>O. *J Clin Neurosci*. 2009; 16: 1690–1692.
27. Jensen RH, Radjovic A, Yri H. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 (Jul); 9(4): 317–26.
28. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016 (Sep); 87(9): 982–92.
29. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c2701.
30. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, et al. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology*, 2011; 76: 1564–7.
31. Fridley J, Foroosan R, Sherman V, Brandt ML, Yoshor D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 2011; 114(1): 34–9.
32. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, et al. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*, 2014; 311: 1641–51.
33. Ball AK, Howman A, Wheatley K, et al. A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2011; 258: 874–81.
34. Yri H, Ronnback C, Wegener M, Hamann S, and Jensen R. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1458–1464.
35. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 322–7.
36. McCarthy KD, Reed DJ. The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroid plexus carbonic anhydrase activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974; 189: 194–201.
37. De Simone R, Marano E, Fiorillo C, et al. Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. *Neuro Sci*. 2005; 25: 342–4.
38. Lai LT, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2014 (Oct); 21(10): 1670–8.
39. Alsuhaibani A, Carter K, Nerad J, and Lee A. Effect of optic nerve sheath fenestration on papilledema of the operated and the contralateral nonoperated eyes in idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology*, 2011; 118: 412–414.
40. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, Nightingale PG, Burdon MA, Flint G. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. *Cephalalgia*, 2011 (Dec); 31(16): 1627–33.
41. Higgins J, Owler B, Cousins C, and Pickard J. Venous sinus stenting for refractory benign intracranial hypertension. *Lancet*, 2002; 359: 228–230.
42. Teleb MS, Czip M, Issa M, et al. Stenting and angioplasty for idiopathic intracranial hypertension: a case series with clinical, angiographic, ophthalmological, complication, and pressure reporting. *J Neuroimaging*, 2015; 25: 72–80.
43. Ahmed R, Wilkinson M, Parker G, Thurtell M, Macdonald J, McCluskey P, et al. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32: 1408–1414.
44. Best J, Silvestri G, Burton B, et al. The incidence of blindness due to idiopathic intracranial hypertension in the UK. *Nep Ophthalmol J*. 2013; 7: 26–9.
45. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman JN, et al. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 2007; 68: 229–32.

NAJAVA

Neuromišićne bolesti u kliničkoj praksi

**Datum:** 14–15. oktobar 2016. godine

**Mesto održavanja:** Palić

Neuromišićne bolesti predstavljaju veoma široko polje neurologije koje je praktično nemoguće prikazati u celini ni na mnogo većim naučnim skupovima, ali smo upravo zbog toga odlučili da, kao što i sam naziv Škole ističe, prikazemo najčešće, i samim tim najvažnije, kliničke entitete sa kojima se srećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Želeli bismo da slušaocima približimo dileme koje imamo u dijagnostici i lečenju ovih oboljenja i da im ponudimo rešenja za neke od njih. Svima je poznato da je ovo oblast neurologije koja je u poslednjoj deceniji doživela pravu ekspanziju novih otkrića, kako u pogledu novih imunoloških i genetskih testova koji nam služe u potvrdi dijagnoza bolesti, preko novih elektrofizioloških metoda i utvrđenih dijagnostičkih kriterijuma za pojedine entitete, tako i u uvođenju novih lekova u okviru imunološke, genske i palijativne terapije koja je do skoro bila imaginacija, a sada postaje realnost ili čak svakodnevna klinička rutina. Odabrali smo da predstavimo klasične oblike amiotrofične lateralne skleroze sa prikazima tipičnih slučajeva, diferencijalnu dijagnozu ove bolesti sa prikazima nekih dijagnostičkih zamki i njeno lečenje. Takođe smo želeli da slušaocima prikazemo varijante kliničke ekspresije stečene autoimune mijastenije gravis sa prikazima tipičnih pacijenata i najčešće dijagnostičke greške sa kojima se srećemo u kliničkom radu uz prikaze ovakvih pacijenata, kao i da prikazemo osnovne terapijske smernice u lečenju ove bolesti. Takođe je planirano da prikazemo i kliničke karakteristike najčešćih mišićnih distrofija odraslih, miotonične distrofije tipa 1 i 2, kao i najčešćih udno-pojasnih mišićnih distrofija uz prikaze tipičnih slučajeva, a takođe i najčešće i neke manje česte neuropatije, sa osvrtom na vodiče u njihovoj dijagnostici i terapiji, sa prikazima tipičnih pacijenata. Škola je zamišljena tako

# NEUROMIŠIĆNE BOLESTI

U KLINIČKOJ PRAKSI IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

14-15. oktobar 2016. Palić



da se posle svakog teoretskog predavanja o određenom entitetu prikazu tipični slučajevi bolesti, a kasnije i oni manje tipični, koji nam u radu često predstavljaju značajan problem. Na kraju Škole je zamišljeno da se prikaže veći broj ovakvih pacijenata i da se kroz zajedničku diskusiju dođe do prave dijagnoze.

**Rukovodioci Škole:**

Dragana Lavrnić i Vesna Martić

**Predsednice Naučnog odbora:**

Dragana Lavrnić i Vesna Martić

**Generalni sekretar:** Stojan Perić

**Predsednice Organizacionog odbora:**

Ivana Basta i Olivera Tamaš

**ŠKOLA ZA MLADE NEUROLOGE POSVEĆENA NEUROMIŠIĆNIM BOLESTIMA**

09:00-10:00 Registracija / Ulazni test

I dan (petak) 10:00-18:20 (7h i 5min. predavanja)

Red. br.	Tr.	Vreme	10:00-11:35 (1h i 35min. predavanja)	
1	15	10:00-10:15	Uvodna reč	Dragana Lavrnić Vesna Martić
<b>Prva sesija - ALS (Moderatori: Tatjana Pekmezović, Zorica Stević, Aleksandra Kačar)</b>				
2	20	10:15-10:35	Epidemiologija neuromišićnih oboljenja	Tatjana Pekmezović
3	20	10:35-10:55	Fenotipska varijabilnost i osnovni principi lečenja amiotrofične lateralne skleroze	Zorica Stević
4	25	10:55-11:20	Tri prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Klasični ALS 2. Bulbarni ALS 3. Peronealni ALS	Irena Jeftović Velkova Milutin Petrović Srđan Mavija
5	15	11:20-11:35	Elektrofiziološka dijagnostika ALS	Aleksandra Kačar
	15	11:35-11:50	11:35 -11:50 (15min.) PAUZA ZA KAFU	
<b>Druga sesija - ALS i mijastenija gravis (Moderatori: Dragana Lavrnić, Gordana Đorđević, Ana Nikolić)</b>				
<b>11:50-14:50 (3h predavanja)</b>				
6	15	11:50-12:05	Genetika FALS	Ivan Marjanović
7	15	12:05-12:20	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. FALS 2. ALS + frontotemporalna demencija	Jelena Elezović Vasiljević Gorana Mandić Stojmenović
8	20	12:20-12:40	Diferencijalna dijagnoza ALS	Gordana Đorđević
9	20	12:40-13:00	Tri prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Isaac's syndrome 2. Morbus Kennedy 3. Primarna lateralna skleroza	Nenad Komatina Jovana Stijović Aleksandra Mitrović
10	20	13:00-13:20	Stečena autoimuna mijastenija gravis kao heterogen entitet - razlike u kliničkoj ekspresiji, dijagnostici i lečenju	Dragana Lavrnić
11	25	13:20-13:45	Tri prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Klasična MG 2. MuSK MG 3. Očna MG	Ljubica Vojvodić Ivan Marjanović Mirjana Stojković
12	15	13:45-14:00	Elektrofiziološka dijagnostika sindroma oštećenja neuromišićne transmisije	Ana Nikolić
13	20	14:00-14:20	Diferencijalna dijagnoza stečene autoimune mijastenije gravis	Dragana Lavrnić
14	30	14:20-14:50	Četiri prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Botulizam 2. LEMS 3. Mitohondrijska miopatija 4. Kongenitalni mijastenični sindrom	Maja Stefanović Budimkić Vladana Marković Aleksandra Tomić Ana Kosač
	60	14:50-15:50	14:50 -15:50 (1h) PAUZA ZA RUČAK	
<b>Treća sesija - Mišićne bolesti (Moderatori: Vidosava Rakočević Stojanović, Ivana Novaković, Aleksandar Kopitović)</b>				
<b>15:50 - 18:20 (2,5h predavanja)</b>				
15	20	15:50-16:10	Diferencijalna dijagnoza miotonične distrofije tip 1 i tip 2	Vidosava Rakočević Stojanović
16	15	16:10-16:25	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. DM1 2. DM2	Milorad Vujnić Stojan Perić
17	20	16:25-16:45	Najčešće udno-pojasne mišićne distrofije	Vidosava Rakočević Stojanović
18	25	16:45-17:10	Tri prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Kalpainopatija 2. Titinopatija 3. Disferlinopatija	Sandra Vujović Jelena Nikodinović Glumac Dušica Popadić

# NEUROMIŠIĆNE BOLESTI

U KLINIČKOJ PRAKSI IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

14-15. oktobar 2016. Palić

19	20	17:10-17:30	Inflamatorne miopatije	Aleksandar Kopitović
20	15	17:30-17:45	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. <i>Polymyositis</i> 2. <i>Dermatomyositis</i>	Iva Stanković Marija Grunauer
21	15	17:45-18:00	Elektrofiziološka dijagnostika miopatija	Zita Jovin
22	20	18:00-18:20	Genska terapija mišićnih distrofija	Ivana Novaković
		20:30-00:00	<b>SVEČANA VEČERA</b>	Svi učesnici
<b>II dan (subota) 09:00-14:30 (5h i 15min. predavanja)</b>				
Četvrta sesija - Polineuropatije (Moderatori: Vedrana Milić Rašić, Stojan Perić, Ivana Basta)				
<b>09:00-11:15 (2h i 15min. predavanja)</b>				
23	20	09:00-9:20	Vodič u dijagnostici najčešćih hereditarnih neuropatija	Vedrana Milić Rašić
24	15	09:20-09:35	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. <i>Charcot-Marie-Tooth disease</i> 2. <i>HNPP</i>	Nikola Veselinović Branislava Radojević
25	20	09:35-09:55	Akutni poliradikuloneuritis ( <i>GBS</i> )	Stojan Perić
26	15	09:55-10:10	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Klasični <i>GBS</i> 2. Rekurentni <i>GBS</i>	Milica Čančarević Dunja Kostić
27	20	10:10-10:30	Hronični poliradikuloneuritis ( <i>CIDP</i> )	Ivana Basta
28	15	10:30-10:45	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Klasični <i>CIDP</i> 2. Atipični <i>CIDP</i>	Marija Lakićević Đerković Ivana Dejanović
29	20	10:45-11:05	Multifokalna motorna neuropatija	Zorica Stević
30	15	11:05-11:20	Dva prikaza slučaja (po 7 minuta): 1. Teška <i>MMN</i> 2. <i>MMN</i> dobrog toka	Tamara Švabić Međedović Jelena Perović
	15	11:20-11:30	11:20-11:30 (10min.) PAUZA ZA KAFU	
Peta sesija - Polineuropatije (Moderatori: Vesna Martić, Ljiljana Beslač Bumbaširević, Ivan Marjanović)				
<b>11:30-14:30 (3h predavanja)</b>				
31	20	11:30-12:00	Disimune neuropatije	Ivana Basta
32	20	12:00-12:20	Neuropatija kritično obolelih	Ljiljana Beslač Bumbaširević
33	10	12:20-12:30	Prikaz slučaja (7 minuta): Neuropatija kritično obolelog	Višnja Pađen
34	20	12:30-12:50	Kompresivne neuropatije	Vesna Martić
35	10	12:50-13:00	Prikaz slučaja (7 minuta): <i>Carpal tunnel syndrome</i>	Aleksandar Stojanov
36	60	13:00-14:00	Dijagnostičke zamke (6x10min)	
37	10	13:00-13:10	Udno-pojasna mišićna slabost	Stojan Perić
38	10	13:10-13:20	Bulbarna i pseudobulbarna paraliza	Ivana Basta
39	10	13:20-13:30	<i>Flail arm syndrome</i>	Olivera Tamaš
40	10	13:30-13:40	Semiptoza	Ana Nikolić
41	10	13:40-13:50	Akutni <i>CIDP</i> vs. <i>TRF-GBS</i>	Ivan Marjanović
42	10	13:50-14:00	Peronealna slabost	Zita Jovin
43	15	14:00-14:15	Izlazni test	Svi učesnici Dragana Lavrnić
44	15	14:15-14:30	Završna reč	Vesna Martić
	60	14:30-15:30	RUČAK	Svi učesnici

# DOSADAŠNJE ŠKOLE



# 5

## GODINA

## ŠKOLE ZA MLADE NEUROLOGE

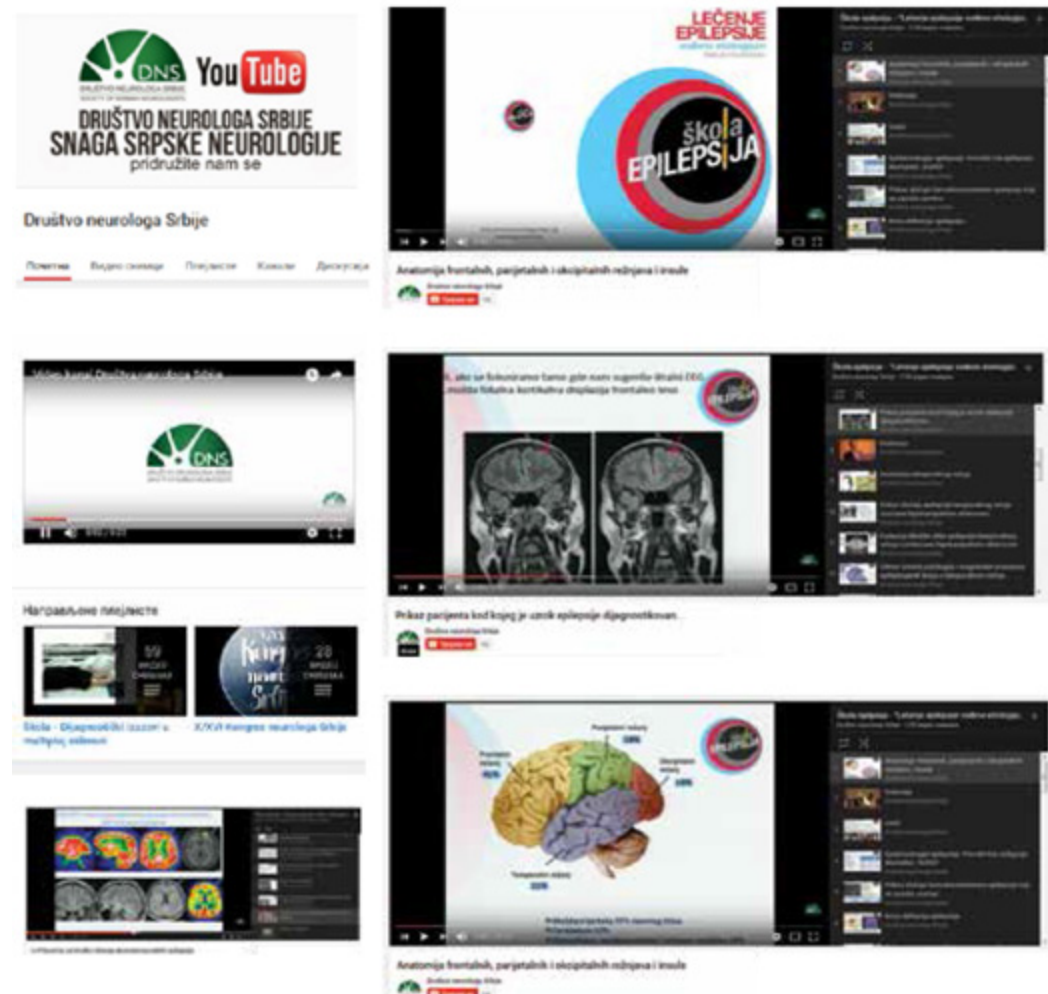




**DNS** YouTube

# DNS KANAL

Pratite predavanja Škole za neuromišićne bolesti na DNS YouTube kanalu!



Collage of YouTube video thumbnails from the DNS channel. The thumbnails include:

- Thumbnail 1: DNS YouTube logo and text: "DRUŠTVO NEUROLOGA SRBIJE SNAGA SRPSKE NEUROLOGIJE pridružite nam se".
- Thumbnail 2: "LEČENJE EPILEPSIJE" and "škola EPILEPSIJA".
- Thumbnail 3: "Anatomija frontalnih, parietalnih i okcipitalnih režnja i insule".
- Thumbnail 4: "Škola - Dijagnostički izazovi u multivizuelnom".
- Thumbnail 5: "Anatomija frontalnih, parietalnih i okcipitalnih režnja i insule" with a brain diagram.

Potražite najnovije vesti Društva mladih neurologa Srbije na: <http://www.neuroKME.org>



Pronađi nas na <http://twitter.com/neurovesti>



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

