

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Bogdan S. Bjelica

ISPITIVANJE STEPENA
ONESPOSOBLJENOSTI I KVALITETA
ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA
HEREDITARNIM NEUROPATIJAMA
UZROKOVANIM MUTACIJAMA U *PMP22*
GENU

doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Bogdan S. Bjelica

DEGREE OF DISABILITY AND QUALITY OF
LIFE IN PATIENTS WITH HEREDITARY
NEUROPATHIES CAUSED BY MUTATIONS
IN *PMP22* GENE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

mentor: prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Ivana Novaković

2. Prof. dr Zorica Stević

3. Prof. dr Milorad Vujnić, MF Banja Luka

datum odbrane: _____

Miši, Vesni i Jovani Bjelici

Duboko sam zahvalan svojoj mentorki, prof. dr Vidosavi Rakočević-Stojanović, na njenom posvećenom radu, strpljenju i nepokolebljivoj podršci. Velika je čast što sam imao priliku da budem njen učenik. Njena predanost i podrška su me inspirisale i motivisale da prevaziđem izazove i ostvarim svoje ciljeve. Zahvaljujem joj se na svemu što je učinila za moj profesionalni i lični razvoj.

Želim izraziti veliku zahvalnost timu III odeljenja Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, čiji sam bio deo tokom početka istraživanja. Profesorki dr Dragani Lavrnić, profesorki dr Zorici Stević, docentkinji dr Ivani Basti, asistentu dr Stojanu Periću, dr Ivu Božoviću, dr Aleksu Palibrku i dr Vukanu Ivanoviću duboko sam zahvalan na stručnoj i tehničkoj podršci koja je bila ključna za realizaciju naših ideja. Hvala vam od srca što ste bili uz mene u tom procesu!

Duboko sam zahvalan profesoru dr Miloradu Vujniću i dr Nataši Stojanovski na neizmernoj podršci i dragocenoj pomoći koju su mi pružili. Takođe, veliko hvala i koautorima na naučnim radovima koji su objavljeni iz ovog doktorata.

Srdačno se zahvaljujem svim učesnicima koji su prihvatili da učestvuju u ovoj studiji.

Posebno se želim zahvaliti svojoj sestri Jovani, majci Vesni i ocu Miši. Njihova trajna podrška kroz sve životne situacije, kako u srećnim tako i u teškim trenucima, neprocenjiva je za mene. Duboko sam zahvalan zbog toga. Oni su, i zauvek će biti, moja najveća inspiracija i snaga u životu.

Sažetak

Uvod: Mutacije u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22 klinički se mogu ispoljiti kao Charcot-Marie-Tooth-ova neuropatija tip 1A (CMT1A) ili kao hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama (HNPP). Iako je poznata činjenica da je kvalitet života (KŽ) ovih bolesnika lošiji, mali je broj studija koje su detaljno analizirale uticaj neurološkog deficita, onesposobljenosti i atipičnih simptoma, kao što su neuropatski bol (NB), poremećaji autonomnog nervnog sistema, vestibularna disfunkcija, sindrom nemirnih nogu (RLS) i poremećaj hoda, na KŽ i radni status ovih bolesnika.

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja je bio da se detaljno analizira izraženost neurološkog deficita, stepen onesposobljenosti i zastupljenost atipičnih simptoma kod bolesnika u Srbiji sa CMT1A i HNPP, kao i njihov uticaj na KŽ i radni status obolelih. Pored toga, cilj je bio da se ispita uticaj bolesti na poremećaje menstrualnog ciklusa, tok trudnoće i porođaj bolesnica sa CMT1A i HNPP.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka koja je uključila 51 CMT1A i 18 HNPP bolesnika lečenih na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije, a kod kojih je dijagnoza bolesti potvrđena molekularno-genetskom analizom. U studiji su korišćene sledeće skale/skorovi: skala za procenu mišićne snage (*Medical Research Council Sum Score – MRC-SS*), skorovi za procenu težine CMT neuropatije (CMT Neuropathy Score – CMTNS; CMT Examination Score – CMTES), skala ograničenosti neuropatijom (*Overall Neuropathy Limitations Scale - ONLS*) i skala za procenu kognitivnih sposobnosti (*Mini-Mental State Examination – MMSE*). U istraživanju su takođe korišćeni i sledeći upitnici: upitnik za procenu neuropatskog bola (*painDETECT – PD-Q*), upitnik za procenu autonomnih simptoma kod Parkinsonove bolesti (*Scales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms – SCOPA-AUT*), upitnik za procenu težine RLS (*Restless Legs Syndrome Rating Scale – RLS-RS*), srpska verzija upitnika o KŽ (*36-Item Short Form Survey – SF-36*), Krupp-ova skala za procenu težine zamora (*Krupp's fatigue severity scale - FSS*), Beckova skala depresivnosti (*Beck Depression Inventory - BDI*) i posebno konstruisani upitnici o radnom statusu obolelih i uticaju bolesti na menstrualni ciklus i tok trudnoće/porođaja ženskih ispitanika sa CMT1A i HNPP. Disfunkcija vestibularnog nervnog sistema ispitana je pomoću video head-implus testa (*v-HIT*). Poremećaji hoda analizirani su pomoću GAITRite staze, opremljene sensorima koji registruju pritisak.

Rezultati: Najznačajniji nezavisni prediktori lošijeg KŽ kod CMT1A bolesnika su bili izraženiji zamor (beta = -0,36, p <0,001), depresivnost (beta = -0,39, p <0,01) i lošiji rezultati

na CMTES (beta = -0,43, p <0,01) a kod bolesnika sa HNPP prisustvo bola (beta = - 0,93, p < 0,001). Nisu uočene razlike ni u jednom od domena KŽ između bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika. CMT1A bolesnici nesposobni za rad su bili u skoro četiri puta većem riziku da imaju zamor (OR = 3,7, 95% CI 1,0–13,1, p<0,05) i jedanaest puta većem riziku da imaju strah od pada (OR = 11,0, 95% CI 2,0–59,7, p < 0,01), u poređenju sa radno sposobnim CMT1A bolesnicima. Ukupan ONLS skor (beta = 0,40, p <0,01) i tip zanimanja (beta = -0,34, p <0,05) bili su značajni nezavisni prediktori nesposobnosti za rad kod bolesnika sa CMT1A. NB je bio prisutan kod 15 (29,4%) CMT1A bolesnika. Simptom sa najvećom senzitivnošću za postojanje NB kod CMT1A bolesnika bio je osećaj trnjenja, dok je najspecifičiji simptom bila alodinija. CMT1A bolesnici sa NB su imali veću onesposobljenost gornjih ekstremitetima ($1,9 \pm 1,0$ prema $1,0 \pm 1,1$, p<0,05), veći ukupni ONLS skor ($4,3 \pm 1,7$ prema $3,2 \pm 1,7$, p<0,05) i češću depresiju (66,7% prema 13,9%, p<0,01). Kada su u pitanju poremećaji atonomnog nervnog sistema CMT1A bolesnici i HNPP bolesnici se nisu razlikovali ni u jednom aspektu, izuzev činjenice o učestalijem mokrenju u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja kod CMT1A bolesnika (64,0% prema 27,8%, p<0,05). Rezultati v-HIT testa značajno su se razlikovali između bolesnika sa CMT1A i zdravih kontrola, dok između bolesnika sa HNPP i kontrolne grupe nije primećena značajna razlika (p>0,05). Vestibularna disfunkcija kod CMT1A bolesnika ustanovljena v-HIT testom bila je povezana sa višim CMTES skorom ($15,5 \pm 3,5$ prema $10,2 \pm 6,7$, p<0,05), dužim trajanjem bolesti ($35,0 \pm 11,0$ prema $18,4 \pm 17,0$ godina, p<0,05) i većim ukupnim ONLS skorom ($4,6 \pm 1,0$ prema $2,9 \pm 2,1$, p<0,05). Trećina bolesnika sa CMT1A (n=14, 29,8%) i nešto više od trećine bolesnika sa HNPP (n=7, 38,9%) je imala RLS. Stepenn onesposobljenosti gornjih ekstremiteta je bio jedini značajni nezavisni prediktor prisustva RLS kod bolesnika sa CMT1A. Kvalitet života bio je povezan sa prisustvom RLS kod CMT1A i HNPP bolesnika. Skoro svi parametri hoda CMT1A bolesnika statistički značajno su se razlikovali u odnosu na zdrave ispitanike. Oko polovine CMT1A bolesnica i tri četvrtine HNPP bolesnica navelo je da je imalo menstrualne probleme tokom bolesti.

Zaključci: Oboleli od CMT1A i HNPP imaju značajno lošiji KŽ u odnosu na zdravu populaciju, dok ne postoji značajna razlika u KŽ između ove dve grupe bolesnika. Na narušen KŽ najviše su uticali zamor, depresivnost, težina bolesti i prisustvo bola, pri čemu su atipični simptomi, poput NB i RLS, bili česti. Ovo je značajno jer se pravovremenom registrovanjem i adekvatnim lečenjem ovih simptoma može značajno poboljšati KŽ obolelih i sprečiti pojava komplikacija bolesti.

Ključne reči: *Charcot-Marie-Tooth*-ova neuropatija tip 1A (CMT1A); hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama (HNPP); atipični simptomi; radni status; kvalitet života

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: neuronauke

Abstract

Background: Mutations in the gene encoding peripheral myelin protein 22 clinically manifest as Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A (CMT1A) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). Atypical symptoms, such as neuropathic pain (NP), autonomic nervous system disorders, vestibular dysfunction, restless leg syndrome (RLS), and gait disturbances, as well as their impact on quality of life (QoL) and employment status, have been poorly investigated.

Aims: Analysis of neurological deficit, degree of disability, and atypical symptoms in Serbian patients with CMT1A and HNPP, as well as their impact on QoL and employment status; investigation of the frequency of menstrual cycle disorders, pregnancy course, and childbirth outcomes in female patients with CMT1A.

Material and methods: This cross-sectional study investigated 51 CMT1A and 18 HNPP patients treated at the Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, whose diagnoses were confirmed by molecular genetic analysis. The study utilized the following scales/scores: Medical Research Council Sum Score (MRC-SS) for assessing muscle strength, scores for evaluating the severity of CMT neuropathy (CMT Neuropathy Score – CMTNS; CMT Examination Score – CMTES), Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) for neuropathy-related limitations, and Mini-Mental State Examination (MMSE) for assessing cognitive abilities. The study also included the following questionnaires: painDETECT questionnaire (PD-Q) for NP assessment, Scales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms (SCOPA-AUT) questionnaire for assessing autonomic symptoms, Restless Legs Syndrome Rating Scale (RLS-RS) for evaluating RLS severity, Serbian version of the 36-Item Short Form Survey (SF-36) for assessing QoL, Krupp's fatigue severity scale (FSS), Beck Depression Inventory (BDI) for depression assessment, and specifically designed questionnaires regarding employment status and menstrual cycle/pregnancy/childbirth-related disturbances. Vestibular nerve system dysfunction was examined using the video head-impulse test (v-HIT). Gait disturbances were analyzed using the GAITRite walkway equipped with pressure sensors.

Results: The most significant independent predictors of worse QoL in CMT1A patients were more pronounced fatigue (beta = -0.36, $p < 0.001$), depression (beta = -0.39, $p < 0.01$), and worse results on CMTES (beta = -0.43, $p < 0.01$). In HNPP patients, the most significant independent predictor of worse QoL was the presence of pain (beta = -0.93, $p < 0.001$). No differences in any QoL domains were observed between HNPP patients and age- and gender-

matched CMT1A patients. CMT1A patients incapable of working were four times more likely to experience fatigue (OR = 3.7, 95% CI 1.0–13.1, $p < 0.05$) and eleven times more likely to have fear of falling (OR = 11.0, 95% CI 2.0–59.7, $p < 0.01$) compared to CMT1A patients capable of working. The overall ONLS score (beta = 0.40, $p < 0.01$) and occupation type (beta = -0.34, $p < 0.05$) were significant independent predictors of being incapable of working due to CMT1A. NP was present in 15 (29.4%) CMT1A patients. The symptom with the highest sensitivity for NP in CMT1A patients was numbness, while the most specific symptom was allodynia. CMT1A patients with NP had greater upper limb disability (1.9 ± 1.0 versus 1.0 ± 1.1 , $p < 0.05$), higher overall ONLS score (4.3 ± 1.7 versus 3.2 ± 1.7 , $p < 0.05$), and more frequent depression (66.7% versus 13.9%, $p < 0.01$). CMT1A and HNPP patients did not differ in any aspect of the autonomic nervous system except for more frequent need to urinate again within two hours after the previous urination (64.0% versus 27.8%, $p < 0.05$). The v-HIT test results significantly differed between CMT1A patients and healthy controls, while no significant difference was observed between HNPP patients and the control group ($p > 0.05$). Vestibular dysfunction in CMT1A patients was associated with higher CMTES score (15.5 ± 3.5 versus 10.2 ± 6.7 , $p < 0.05$), longer disease duration (35.0 ± 11.0 versus 18.4 ± 17.0 years, $p < 0.05$), and higher overall ONLS score (4.6 ± 1.0 versus 2.9 ± 2.1 , $p < 0.05$). Nearly one-third of CMT1A patients ($n=14$, 29.8%) and slightly more than one-third of HNPP patients ($n=7$, 38.9%) had RLS. Upper limb disability level was the only significant independent predictor of RLS presence in CMT1A patients. QoL was associated with RLS presence in CMT1A and HNPP patients. Almost all gait parameters in CMT1A patients significantly differed compared to healthy controls. About half of CMT1A patients and three-quarters of HNPP patients of female gender reported experiencing menstrual problems during the course of disease. Most CMT1A and HNPP female patients gave birth vaginally.

Conclusions: Patients with CMT1A and HNPP exhibited significantly lower QoL, while there was no difference in QoL between these patients. Various factors contributing to the worse QoL and affecting employment status in CMT1A and HNPP patients were identified. Atypical symptoms of these neuropathies, such as NB and RLS, were fairly common. Special attention should be paid to these patients because certain symptoms can be alleviated with symptomatic therapy.

Key words: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A (CMT1A); hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP); atypical symptoms; work status; quality of life

scientific area: medicine

narrow area of expertise: neuroscience

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Charcot-Marie-Tooth-ova grupa neuropatija 1A (CMT1A)	2
1.1.1. Istorijat	2
1.1.2. Epidemiologija	3
1.1.3. Etiopatogeneza mutacija u genu koji kodira protein PMP22	5
1.1.3.1. Gen <i>PMP22</i> , PMP22 protein i njegova fiziološka funkcija	5
1.1.3.2. Bolesti povezane sa mutacijama u genu <i>PMP22</i>	7
1.1.3.3. Molekularno-genetski mehanizmi kod CMT1A i HNPP	7
1.1.3.4. Histopatologija CMT1A i HNPP	8
1.1.4. Klinička slika	9
1.1.5. Kvalitet života	12
1.1.6. Dijagnostika mutacija u genu koji kodira protein PMP22	12
1.1.6.1. Definisanje kliničkog fenotipa	13
1.1.6.2. Definisanje načina nasleđivanja	13
1.1.6.3. Elektrofiziologija	13
1.1.6.4. Genetska analiza	14
1.1.6.5. Biopsija nerva	14
1.1.6.6. Diferencijalna dijagnoza	15
1.1.7. Prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje	16
1.1.8. Terapijski pristup	17
1.1.8.1. Simptomatska terapija	17
1.1.8.2. Razvoj terapija koje utiču na tok bolesti (engl. <i>disease modifying therapy</i>)	17
1.1.8.2.1. Askorbinska kiselina	17
1.1.8.2.2. Antagonisti progesterona	18

1.1.8.2.3.	PXT3003	18
1.1.8.2.4.	Antisense oligonukleotidi	19
1.1.9.	Prognoza	19
1.2.	Hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama (HNPP)	19
1.2.1.	Istorijat	19
1.2.2.	Epidemiologija	20
1.2.3.	Etiopatogeneza	20
1.2.4.	Klinička slika	20
1.2.5.	Kvalitet života	22
1.2.6.	Dijagnostika	22
1.2.7.	Prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje	22
1.2.8.	Terapijski pristup	22
1.2.9.	Prognoza	22
2.	CILJEVI	24
3.	MATERIJAL I METODE	25
3.1.	Molekularno-genetska dijagnostika	26
3.2.	Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika	26
3.3.	Analiza motorne funkcije, težine bolesti i stepena onesposobljenosti	27
3.4.	Analiza atipičnih simptoma	29
3.4.1.	Neuropatski bol (NB)	29
3.4.2.	Disfunkcija autonomnog nervnog sistema	29
3.4.3.	Disfunkcija vestibularnog sistema	30
3.4.4.	Sindrom nemirnih nogu	30
3.4.5.	Poremećaji hoda	31
3.5.	Procena kognitivnih sposobnosti	32
3.6.	Ispitivanje kvaliteta života, zamora, radnog statusa i depresivnosti	33

3.7. Analiza učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti.....	34
3.8. Statistička obrada podataka.....	35
4. REZULTATI	35
4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika	35
4.2. Kvalitet života kod bolesnika sa CMT1A i HNPP	38
4.2.1. Kvalitet života kod bolesnika sa CMT1A	38
4.2.2. Kvalitet života kod bolesnika sa HNPP i ispitivanje razlike u kvalitetu života kod bolesnika sa HNPP i CMT1A	40
4.3. Radni status bolesnika sa CMT1A i HNPP.....	44
4.3.1. Radni status bolesnika sa CMT1A	44
4.3.2. Radni status bolesnika sa HNPP	47
4.4. Ispitivanje atipičnih simptoma kod CMT1A i HNPP bolesnika.....	48
4.4.1. Neuropatski bol.....	48
4.4.1.1. Neuropatski bol kod bolesnika sa CMT1A	48
4.4.1.2. Neuropatski bol kod bolesnika sa HNPP	51
4.4.2. Poremećaji autonomnog nervnog sistema	53
4.4.3. Vestibularna disfunkcija	55
4.4.3.1. Rezultati video-head-impuls testa (v-HIT)	55
4.4.3.1.1. Rezultati video-head-impuls testa (v-HIT) kod bolesnika sa CMT1A	55
4.4.3.1.2. Rezultati video-head-impuls testa (v-HIT) kod bolesnika sa HNPP	57
4.4.3.2. Karakteristike refleksacionih sakada	57
4.4.3.2.1. Poređenje karakteristika refleksacionih sakada zdravih ispitanika i bolesnika sa CMT1A	57
4.4.3.2.2. Poređenje karakteristika refleksacionih sakada zdravih ispitanika i bolesnika sa HNPP	57

4.4.4. Sindrom nemirnih nogu	59
4.4.4.1. Sindrom nemirnih nogu kod bolesnika sa CMT1A	59
4.4.4.2. Sindrom nemirnih nogu kod bolesnika sa HNPP	63
4.4.5. Poremećaji hoda.....	65
4.5. Analiza učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti	70
5. DISKUSIJA.....	73
6. ZAKLJUČCI	86
7. REFERENCE	89

1. UVOD

Nasledne polineuropatije predstavljaju fenotipski i genotipski heterogenu grupu oboljenja i mogu se podeliti u dve grupe: 1) primarne nasledne polineuropatije, kod kojih je neuropatija osnovna klinička manifestacija bolesti, i 2) sekundarne nasledne polineuropatije, kod kojih je neuropatija samo deo kompleksnijeg naslednog poremećaja (npr. neuropatija kod porfirije, neuropatija u sklopu Refsumove bolesti, Fabryeve bolesti itd.) (Rakocević-Stojanović, 2018).

Primarne nasledne polineuropatije mogu se klasifikovati na više načina, a jedan od pristupa je prema tipu vlakana koja su zahvaćena i kliničkim manifestacijama. Ova klasifikacija obuhvata četiri grupe: hereditarne motorne i senzitivne neuropatije (HMSN ili *Charcot-Marie-Tooth*-ova grupa neuropatija - CMT), distalne hereditarne motorne neuropatije (dHMN), hereditarne senzitivne i autonomne neuropatije (HSAN) i hereditarne fokalne, rekurentne neuropatije (hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama – HNPP i hereditarna neuralgična amiotrofija – HNA), (Ramchandren, 2017). Na osnovu elektrofizioloških kriterijuma CMT se mogu dalje podeliti na: demijelinizacione (CMT1 i CMT4), aksonalne (CMT2) i intermedijarne CMT (CMTX1).

Nasledne neuropatije mogu biti uzrokovane mutacijama u različitim genima. Ovi geni kodiraju proteine čija je ključna uloga u održavanju strukture i funkcije perifernih nerava, poput proteina mijelina, proteina jonskih kanala ili proteina uključenih u aksonski transport. Do sada je otkriveno više od 100 gena koji su povezani sa kliničkom slikom CMT (Carroll et al., 2019). Mutacije nastale u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22 (*PMP22*), a koji se nalazi u sklopu velikog hromozomskog segmenta 17p11.2, mogu se manifestovati u više kliničkih oblika. Duplikacija gena *PMP22* ispoljava se kao *Charcot-Marie-Tooth*-ova grupa neuropatija 1A (CMT1A), a u slučaju delecije ovog gena nastaje hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama (HNPP) (Ramchandren, 2017). U retkim situacijama CMT1A i HNPP mogu biti uzrokovane tačkastim mutacijama u genu *PMP22* (Ramchandren, 2017, Attarian et al., 2020). Iz prethodno navedenog možemo zaključiti da su CMT1A i HNPP, dakle, izoalelske bolesti.

Iako se radi o izoalelskim bolestima, CMT1A i HNPP se klinički značajno razlikuju. CMT1A klinički karakteriše hipotrofija i slabost distalne muskulature, koja se prvo javlja na donjim, a potom i na gornjim ekstremitetima, uz snižene ili ugašene mišićne reflekse i deformitete stopala, sa ili bez distalnog ispada u senzibilitetu. HNPP karakteriše rekurentna,

fokalna, senzorna i motorna neuropatija pojedinačnih nerava uzrokovana njihovom kompresijom sa početkom obično u adolescentnoj dobi. Kod HNPP registruju se fokalni poremećaji sprovođenja na elektroneurografiji (eng. *Nerve Conduction Studies – NCS*) i kobasičasta zadebljanja mijelinskog omotača (lat. *tomaculae*) prilikom biopsije nerva. Hipotrofija mišića, kao i deformiteti stopala, znatno se češće javljaju kod pacijenata sa CMT1A u odnosu na pacijente sa HNPP (Ramchandren, 2017, Attarian et al., 2020).

1.1. Charcot-Marie-Tooth-ova grupa neuropatija 1A (CMT1A)

1.1.1. Istorijat

Pre Charcot, Marie i Tootha

Još sredinom 19. veka *Duchenne i Aran* su opisali pacijente sa progresivnim gubitkom mišićne mase i na osnovu fenotipskog ispoljavanja, bolest inicijalno nazvali „*progresivna mišićna atrofija*“ (Aran, 1850, Kazamel and Boes, 2015). *Virchow* je verovatno dao prvi opisani slučaj progresivne mišićne atrofije koji spada u kategoriju CMT, opisavši dvadesetjednogodišnjeg mladića sa progresivnom slabošću donjih, a potom i gornjih ekstremiteta, čiji je otac imao slične simptome kao i on (Virchow, 1855). *Eulenburg* (1856), *Eichhorst* (1873), *Friedreich* (1873) i *Osler* (1880) su ubrzo nakon toga dali svoje opise slučajeva (Kazamel and Boes, 2015). U njihovo doba smatralo se da se radi o peronealnoj formi progresivne mišićne atrofije.

Charcot, Marie i Tooth

Jean Martin Charcot (1825-1893), francuski neurolog, i njegov student *Pierre Marie* (1853-1940) opisali su februara 1886. godine pet pacijenata sa „*specijalnom formom progresivne mišićne atrofije*“. Njihovi pacijenti su imali između sedam i 15 godina, troje su bili sporadični slučajevi, dok su dvojica bili braća. Ovi pacijenti su imali skraćene Ahilove tetive, atrofiju distalnih mišića donjih ekstremiteta, deformitete stopala po tipu *pes cavus* i tzv. čekićast palac, kandžaste šake i petlov hod. Kod svih pacijenata su mišićni refleksi bili ugašeni. Charcot i Marie opisali su i trofičke promene zahvaćenih ekstremiteta. S obzirom da su autopsijski nalazi pokazali smanjenje broja i veličine ćelija prednjih rogova kičmene moždine, znake demijelinizacije dorzalnih kolumni i atrofiju Lissauerove zone, autori su pretpostavili da bi etiološki uzrok ove posebne forme progresivne mišićne atrofije mogla biti mijelopatija (Charcot and Marie, 1886).

U isto vreme, *Howard Henry Tooth* (1856-1925), tada asistent fiziologije na Univerzitetu u Kembridžu, opisao je u svojoj doktorskoj disertaciji pet pacijenata sa peronealnim tipom progresivne mišićne atrofije, starosti od sedam do 49 godina. Tri pacijenta su bila sporadični slučajevi, dok je jedan pacijent bio iz porodice čiji su brat i majka imali slične tegobe. Ovi pacijenti su klinički imali progresivnu mišićnu atrofiju donjih ekstremiteta, najčešće peronealnih mišića, ali takođe i mišića zadnje lože potkolenica. Atrofija malih mišića šaka i gubitak patelarnih refleksa opisani su u dva slučaja. Jedan pacijent je imao deformitete stopala po tipu *pes cavus*, dok poremećaj senzibiliteta nije bio opisan ni kod jednog pacijenta. Tooth je, za razliku od Charcot i Marie, kao mogući etiološki uzrok ove bolesti naveo disfunkciju perifernog nervnog sistema (Tooth, 1886, Kazamel and Boes, 2015).

Period posle Charcot, Marie i Totha

Prvi pokušaj klasifikacije hereditarnih neuropatija datira iz 1927. godine od strane Davidenkova, koji je ove bolesti klasifikovao u 12 kategorija na osnovu kliničkih i genetskih karakteristika (Dawidenkow, 1927, Kazamel and Boes, 2015). Međutim, njegova klasifikacija nikada nije ušla u opštu upotrebu. U petogodišnjoj prospektivnoj studiji, Dick i Lambert (Dyck and Lambert, 1968, Dawidenkow, 1927) su modifikovali Davidenkovu klasifikaciju i postavili temelje trenutne klasifikacije CMT.

Enorman napredak molekularne genetike u poslednjih 30 godina zaslužen je za bolje razumevanje naslednih neuropatija. Prvi koraci ka razumevanju genetske osnove CMT napravljeni su 1978. godine, kada su Heimler i saradnici (Heimler et al., 1978, Kazamel and Boes, 2015) opisali familiju sa kliničkim karakteristikama CMT i nevoidnim karcinomom bazalnih ćelija. Na osnovu ove studije, Bird i saradnici su potom uspeali da pronađu prvu vezu između autozomno dominantnog CMT1 lokusa i Duffijevog lokusa na hromozomu 1q (Bird et al., 1982). Vance i saradnici (Vance et al., 1989) kao i Raeymaekers i saradnici (Raeymaekers et al., 1991) su zatim povezali CMT1A sa hromozomom 17p11.2. Nedugo zatim Lupski i saradnici (Lupski et al., 1991) pokazali su da je genetska patofiziološka osnova CMT1A zapravo duplikacija gena na ovom hromozomu. Protein PMP22 je prvi put izolovan iz fibrobrasta miša NIH3T3 1988. godine (Schneider et al., 1988).

1.1.2. Epidemiologija

CMT predstavlja najčešću grupu hereditarnih neuropatija i jedno od najčešćih neurogenetskih oboljenja (Skre, 1974, Martyn and Hughes, 1997). Sirova prevalencija CMT u

Beogradu na dan 31. decembra 2007. godine bila je 9,7 obolelih na 100000 stanovnika za sve CMT podtipove. Rodno specifična prevalencija bila je 11,2 obolelih na 100000 stanovnika za muškarce i 8,3 obolelih na 100000 stanovnika za žene (Mladenovic et al., 2011). Ova prevalenca predstavlja ujedno i najnižu do sada opisanu prevalencu u svetu. Najveća prevalenca CMT opisana je u Norveškoj (82,3 obolelih na 100000 stanovnika), (Braathen et al., 2011), a potom u Finskoj (34,6 obolelih na 100000 stanovnika), (Marttila et al., 2017). Autori koji su ispitali prevalenciju CMT u genetski izolovanoj populaciji ostrva Gran Kanarija takođe su pronašli visoku prevalenciju CMT (30,1 obolelih na 100000 stanovnika), (Lousa et al., 2019). U drugim epidemiološkim studijama, kao što su studije iz Španije (1 oboleli na 3500 stanovnika), Italije (1 oboleli na 5700), Islanda (1 oboleli na 8300) i Japana (1 oboleli na 9200) registrovana je prevalencija veća od naše, ali manja od prevalencije opisane u norveškoj studiji (Kurihara et al., 2002, Combarros et al., 1987, Morocutti et al., 2002, Gudmundsson et al., 2010).

Što se tiče prevalencije CMT podtipova, većina dosadašnjih studija pokazala je da je CMT1 češća od CMT2, kao i da je duplikacija u genu koji kodira protein PMP22 najčešća mutacija (Holmberg et al., 1994, Mladenovic et al., 2011, Gess et al., 2013, Uchoa Cavalcanti et al., 2021). Konkretno u Beogradu na dan 31. decembra 2007. godine, prevalencija CMT1 bila je 7,1 obolelih na 100000 stanovnika, a CMT2: 2,3 obolela na 100000 stanovnika (Mladenovic et al., 2011). Dve studije sa severa Evrope (Norveška i Finska) pokazale su veću prevalenciju CMT2 (u odnosu na CMT1) u poređenju sa srpskom studijom (Braathen et al., 2011, Marttila et al., 2017).

Mutacije u genima koji kodiraju protein PMP22 (duplikacije i delecije), *gap junction protein beta 1 (GJB1)*, *myelin protein zero (MPZ)* i *mitofusin 2 (MFN2)* su odgovorne za čak 90% molekularno-genetički dokazanih CMT u zemljama zapadnog sveta (Pisciotta and Shy, 2018). Epidemiološke studije su pokazale da između 19,6% i 64,7% pacijenata sa genetski potvrđenim CMT nosi duplikaciju gena koji kodira protein PMP22 (Braathen et al., 2011, Foley et al., 2012), ukazuje na prevalenciju CMT1A u opsegu od 1 obolelog na 3800 stanovnika do 1 obolelog na 12500 stanovnika (van Paassen et al., 2014). Volodarsky i saradnici sprovedli su studiju na kohorti od 2517 pacijenata koji su poslani na ispitivanje zbog sumnje na CMT. Od svih genetski pozitivnih pacijenata (17,5%), nešto više od 50% je imalo mutaciju gena *PMP22* gena (37% duplikaciju i 17% deleciju), (Volodarsky et al., 2021). Slične rezultate pokazali su i Gentile i saradnici, u čijoj je CMT kohorti najčešća genetska

mutaciju bila duplikacija gena *PMP22* (51,1%), praćena delecijom gena *PMP22* (15,1%), (Gentile et al., 2020).

1.1.3. Etiopatogeneza mutacija u genu koji kodira protein PMP22

CMT1A je bolest koja se nasleđuje autozomno-dominantno, a nastaje usled heterozigotne duplikacije 1.4 Mb velikog segmenta na hromozomu 17p11.2 na kome se nalazi i gen koji kodira PMP22 protein (Raeymaekers et al., 1991, Lupski et al., 1991). HNPP se nasleđuje takođe autozomno-dominantno, ali sa druge strane, nastaje usled heterozigotne delecije istog segmenta na hromozomu 17p11.2 na kome se nalazi i gen *PMP22* (Attarian et al., 2020). U manje od 5% slučajeva CMT1A i HNPP mogu biti uzrokovane tačkastim mutacijama u genu *PMP22* (Ramchandren, 2017, Attarian et al., 2020).

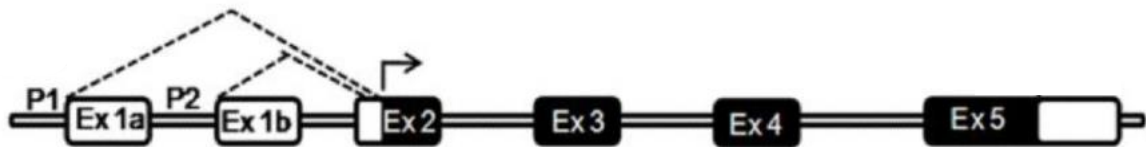
1.1.3.1. Gen *PMP22*, PMP22 protein i njegova fiziološka funkcija

Nervna vlakna sprovode akcioni potencijal salvatorno i velikom brzinom uz pomoć mijelinskog omotača, koji zapravo predstavlja membranu Švanovih ćelija, koja segmentalno obavlja akson (Nikolić, 2018). Segmenti mijelinskog omotača razdvojeni su segmentima ogoljenog aksona (tj. aksona bez mijelinskog omotača), koji se nazivaju Ranvijerovi čvorovi (Nikolić, 2018, Li et al., 2013). Ovakva organizacija perifernog nerva omogućava efikasno salvatorno sprovođenje akcionog potencijala, od jednog Ranvijerovog čvora do drugog (Li et al., 2013, Nikolić, 2018). Nakon završene mijelinizacije, struktura mijelina je podeljena u zasebne segmente (Arroyo and Scherer, 2000). Mijelinizovano nervno vlakno ima četiri segmenta: 1. Ranvijerov čvor; 2. paranodalni segment; 3. jukstaparanodalni segment; i 4. internodalni segment (Arroyo and Scherer, 2000, Li et al., 2013). Svaki od ovih segmenta ima strukture proteina koje su specifične za taj region mijelinom obavijenog nerva.

Gen *PMP22* je lokalizovan na hromozomu 17p11.2, veličine je 40kb, i sastoji se od šest egzona (Li et al., 2013). Transkripti ovog gena su difuzno eksprimirani u embrionalnim fazama razvoja. Nakon embrionalne faze razvoja, niske koncentracije transkripta gena *PMP22* se mogu i dalje izmeriti u tkivima neneuronskog porekla, kao i u tkivu centralnog nervnog sistema. Ipak, najveća koncentracija transkripta gena *PMP22* izmerena je u Švanovim ćelijama perifernog nerva (Snipes et al., 1992, Parmantier et al., 1995, Roux et al., 2004, Ohsawa et al., 2006). Gen *PMP22* ima dva promotora koji dovode do translacije dva transkripta koji poseduju različite nekodirajuće egzone, 1a i 1b (Slika 1). Promotor 1 generiše transkripte koji sadrže egzon 1a i pokazuje svoju aktivnost u Švanovim ćelijama, dok su promotor 2 i transkripti koji sadrže egzon 1b eksprimirani u tkivima koja ne proizvode

mijelin (Boutary et al., 2021). Ekspresija *PMP22* gena je regulisana kako na genskom nivou, tako i u toku proteinske sinteze i translokacije (Boutary et al., 2021) i kritična je za odvijanje procesa normalne mijelinizacije perifernih nerava.

Slika 1. Struktura gena *PMP22*



Slika 1. Struktura gena *PMP22*

P1 – promotor 1; P2 – promotor 2; Ex1a – egzon 1a; Ex1b – egzon 1b; Ex2 – egzon 2; Ex3 – egzon 3; Ex4 – egzon 4; Ex5 – egzon 5; P1 generiše transkripte koji sadrže Ex1a i pokazuje svoju aktivnost u Švanovim ćelijama, dok su P2 i transkripti koji sadrže Ex1b eksprimirani u tkivima koja ne proizvode mijelin; prilagođeno prema Li et al., 2013

PMP22 protein je integralni membranski glikoprotein internodalnog segmenta mijelinskog omotača, koji sadrži 160 aminokiselina, i koji čini oko 2-5% celokupnog proteinskog sastava mijelina u perifernom nervnom sistemu (Li et al., 2013, Boutary et al., 2021). Većina PMP22 proteina razgrađuje se u endoplazmatičnom retikulumu (oko 80%), dok samo manji broj biva glikoziliran (oko 20%) i dospeva do Goldžijevog aparata (Boutary et al., 2021).

Tačna biološka funkcija proteina PMP22 i dalje nije dobro poznata. Studije su pokazale da PMP22 protein učestvuje u organizaciji membranske ultrastrukture u internodalnom delu mijelinskog omotača (Mittendorf et al., 2017, Boutary et al., 2021). Pored toga, PMP22 protein igra jednu od ključnih uloga u održavanju homeostaze holesterola u Švanovim ćelijama. PMP22 protein uzajamno deluje sa ABCA1 regulatornim proteinom, koji reguliše efluks holesterola, te time, učestvuje u funkciji ćelijske regulacije lipidnog metabolizma i infliksa/efluksa holesterola (Zhou et al., 2019). Takođe, PMP22 protein je uključen i u druge ćelijske funkcije, kao što su npr. ćelijska adhezija i proliferacija (Brancolini et al., 1999, Zoidl et al., 1995). Zanimljivo je da je ekspresija PMP22 proteina povećana u proliferativnoj fazi endometriozе (Rao et al., 2011), kao i da igra važnu ulogu u proliferaciji i invaziji kod nekih tipova karcinoma, kao što su osteosarkom i karcinom dojke (Liu and Chen, 2015, Li et al., 2017).

1.1.3.2. Bolesti povezane sa mutacijama u genu *PMP22*

Gen *PMP22* je strogo regulisan u pogledu svoje aktivnosti, te stoga i samo male promene u njegovoj ekspresiji drastično utiču na proces mijelinizacije. Bolesti povezane sa patologijom ovog gena su: CMT1A, HNPP, Déjerine-Sottas sindrom (DSS) and CMT1E (Boutary et al., 2021).

CMT1E predstavlja demijelinizacionu CMT koja nastaje kao uzrok tačkastih mutacija u genu *PMP22*. Ove mutacije menjaju sekvencu aminokiselina *PMP22* proteina i mogu dovesti do dobijanja nove funkcije gena (eng. *gain of new function*) ili gubitka funkcije gena (eng. *loss of function*), (Boutary et al., 2021). Tačkaste mutacije dovode do smanjenja koncentracije funkcionalnog *PMP22* proteina na ćelijskoj membrani i ćelijskog stresa (Schlebach et al., 2015). Kao posledica poremećene posttranslacione modifikacije *PMP22* proteina aktivira se degradacioni sistem endoplazmatskog retikuluma, koji nije 100% efikasan, zbog čega se stvaraju ćelijske agregacije *PMP22* proteina (Tobler et al., 2002). Ove agregacije dovode do nastanka ćelijskog stresa. Ćelijski agregati *PMP22* proteina pokazani su u bioptatima suralnog nerva pacijenata sa CMT1E, ali ne i pacijenata sa CMT1A (Hanemann et al., 2000), čime je pokazana i jasna razlika između ove dve neuropatije (Boutary et al., 2021).

Déjerine-Sottas sindrom (DSS) predstavlja demijelinizacionu hereditarnu neuropatiju sa početkom u prve dve godine života. Karakterišu je nervi sa veoma tankim mijelinskim omotačem i posledično izrazito smanjenim brzinama sprovođenja nervnog impulsa (<12 m/s) na elektroneurografiji, dok se na bioptatima nerava mogu uočiti formacije koje liče na lukovice (eng. *onion bulb formation*). DSS može biti uzrokovana mutacijama u genu *PMP22* ili u genu *MPZ* (Li et al., 2013).

1.1.3.3. Molekularno-genetski mehanizmi kod CMT1A i HNPP

Tačni patofiziološki mehanizmi odgovorni za kliničku ekspresiju CMT1A i dalje nisu potpuno poznati. Većina naučnika koji se bave ovom problematikom smatraju da bi glavni uzrok mogla biti prekomerna ekspresija gena *Pmp22* (Sereda et al., 1996). Detaljniji uvid u patogenetske mehanizme putem kojih prekomerna ekspresija gena *Pmp22* uzrokuje neuropatiju omogućile su eksperimentalne studije na miševima. Do sada je ponuđeno nekoliko hipoteza: 1. formiranje agregata *PMP22* proteina (Fortun et al., 2003), 2. disregulacija ERK/AKT kinaze (Fledrich et al., 2014), 3. poremećen metabolizam lipida (Fledrich et al., 2018) i 4. povećanje koncentracije jona kalcijuma u citoplazmi kroz P2X7

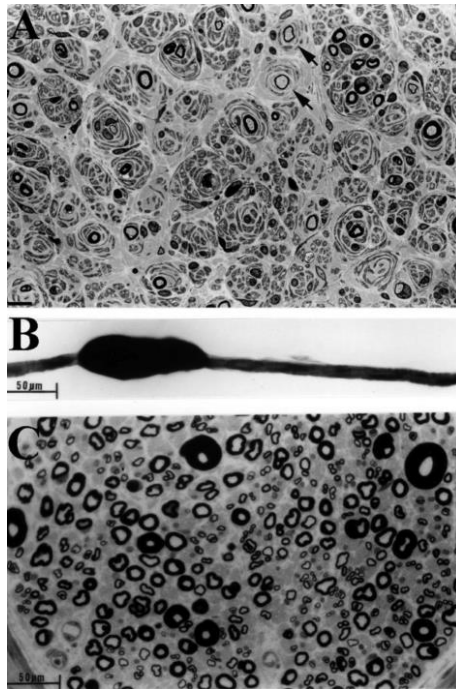
kanale (Nobbio et al., 2009). Prekomerna ekspresija gena *PMP22* dovodi do akumulacije perinuklearnih agregata (Notterpek et al., 1999, Ryan et al., 2002) i time dovodi do poremećaja proteozomske aktivnosti ćelije (Fortun et al., 2005), što na kraju dovodi do destabilizacije mijelinskog omotača i konačno do disfunkcije nerva.

Pomenute studije na transgenim miševima bavile su se uglavnom postnatalnim poremećajima i nisu uzimale u obzir tok fetalnog razvoja. Takođe, poremećaji uočeni kod miševa ne mogu se u potpunosti preslikati na ljude imajući u vidu razlike u anatomiji, fiziologiji i genetskoj osnovi ljudi i miševa (Shi et al., 2018). Shi i saradnici pokazali su na *in vitro* ćelijskom modelu da *PMP22* duplikacija može dovesti do poremećaja u procesu diferencijacije Švanovih ćelija, kao i do ubrzane ćelijske proliferacije, poremećaja u sposobnostima mijelinizacije Švanovih ćelija i poremećaja biosinteze i transporta lipida i holesterola (Shi et al., 2018).

1.1.3.4. Histopatologija CMT1A i HNPP

Histopatološki CMT1A se karakteriše formiranjem tzv. „lukovica“ (eng. *onion bulb*) (Slika 2A). „Lukovice“ su zapravo koncentrični slojevi nastavaka Švanovih ćelija koje obavijaju akson, ali ne uspevaju da ostvare kontakt sa njim (Gabreels-Festen and Wetering, 1999, Gabreels-Festen et al., 1995). Pretpostavlja se da one nastaju kao rezultat repetitivne de- i remijelinizacije aksona (Li et al., 2013). Isto tako, histopatološki nalazi nerava kod CMT1A su pokazali da dolazi do degeneracije i aksonskih vlakana (Li et al., 2013), a autopsijske studije su ukazale i na gubitak mijeliniziranih vlakana u zadnjim snopovima kičmene moždine (Rakocević-Stojanović, 2018).

U biopsijskom uzorku suralnog nerva kod pacijenata sa HNPP može se uočiti prisustvo „kobasičaste“ formacije tzv. „tomakule“ uz segmentnu demijelinizaciju i remijelinizaciju (Slika 2B) (Li et al., 2013), što predstavlja histopatološku karakteristiku HNPP. Ove strukture zapravo predstavljaju koncentrične slojeve mijelinskog omotača (Madrid i Bradley, 1975). Tomakule nisu specifične samo za HNPP, već mogu biti prisutne i u drugim neuropatijama, kao što su anti-MAG (eng. *myelin-associated glycoprotein*) neuropatija, CMT1B i hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP), ali i kod Tangijerove bolesti i nekoliko animalnih modela bolesti perifernog nervnog sistema (Sander et al., 2000;Cai et al., 2002;Cai et al., 2006a;Cai et al., 2006b; Li et al., 2013).



Slika 2. Histopatološki nalaz kod CMT1A i HNPP

A – biopsijski uzorak suralnog nerva kod 70. godišnjeg pacijenta sa CMT1A; B – biopsijski uzorak suralnog nerva kod 23. godišnje pacijentkinje sa HNPP; C – biopsijski uzorak suralnog nerva kod iste pacijentkinje sa HNPP; prilagođeno prema Li et al, 2013.

1.1.4. Klinička slika

Klinička slika CMT1A može biti veoma varijabilna, od asimptomatskih do teških slučajeva, mada se većina bolesnika prezentuje sa „klasičnim” CMT1 fenotipom (Slika 3), a samo mali broj bolesnika fenotipom sličnim DSS (Rakocević-Stojanović, 2018). Klinička varijabilnost pokazana je čak i u porodicama sa duplikacijom gena *PMP22* kao i kod jednojajčanih blizanaca (Katona et al., 2009).

Pažljivo uzetom anamnezom kod ovih pacijenata se obično dobijaju podaci o usporenom psihomotornom razvoju u odnosu na zdrave vršnjake, problemima sa hodom, trčanjem i fizičkim aktivnostima u školskom uzrastu (Rakocević-Stojanović, 2018). Bolest najčešće počinje u prve dve decenije života, mada se može ispoljiti i veoma rano, između treće i pete godine života (Klein, 2020). U kliničkoj slici su tipično prisutni izražena hipotrofija i slabost distalnih mišića, prvo mišića potkolenica i stopala, a kasnije i mišića podlaktica i šaka. Predominantna slabost peronealne muskulature dovodi do „petlovog hoda“ i „visećih” stopala. Većina bolesnika pored toga ima i deformacije stopala po tipu ekskaviranog stopala (lat. *pes cavus*) uz „čekičast” palac, što stopalu daje karakterističan izgled

„Friedreichovog stopala” (Slika 3)). Noge ovih bolesnika mogu imati izgled obrnute šampanjske boce („rodine noge”) u kasnijim fazama bolesti. Izražene hipotrofije mišića ruku obično se javljaju kod težih formi bolesti i one dovode do deformacije šaka po tipu tzv. „kandžastih” šaka, (Slika 3). Mišićni refleksi su sniženi ili ugašeni, pri čemu se prvo gase Ahilovi, a zatim i patelarni refleksi. Aksijalna i proksimalna muskulatura su obično pošteđene, mada se kod nekih pacijenata vremenom može razviti i umereno izražena proksimalna slabost, kao i afekcija nervusa frenikusa sa respiratornom insuficijencijom (McGrath, 2016). Zahvaćenost kranijalnih nerava se retko viđa kod CMT1. Akustični nerv je najčešće zahvaćeni kranijalni nerv i povezan je sa gubitkom sluha koji može biti prisutan kod oko 5% pacijenata sa CMT1A (Birouk et al., 1997), kao i kod *point* mutacija u genu *PMP22* (Kovach et al., 1999, Sambuughin et al., 2003).

Iako pacijenti sa CMT1 retko navode senzitivne tegobe, ispad u senzibilitetu za sve modalitete po tipu „rukavica” i „čarapa” može biti prisutan (Rakocević-Stojanović, 2018). Bol takođe može biti deo kliničke slike CMT1A, mada su dostupni literaturni podaci o njegovoj učestalosti varijabilni, naročito kada je u pitanju bol neuropskog porekla. Tako su Pazzaglia i saradnici zapazili neuropatski bol (NB) kod 62% od 16 ispitanika (Pazzaglia et al., 2010), Ribiere i saradnici u kohorti od 50 bolesnika sa CMT (od kojih je 39 imalo CMT1A) da je oko 40% (Ribiere et al., 2012), a Laura i saradnici kod 18% bolesnika sa CMT1A (Laura et al., 2014). U svim ovim istraživanjima bol kod CMT1 pacijenata je bio periferni, distalni, simetričan i uglavnom umerenog intenziteta.

Poremećaji vestibularnog sistema znatno su češći nego što se misli, kako kod pacijenata sa stečenim, tako i kod pacijenata sa hereditarnim neuropatijama (Poretti et al., 2013, Blanquet et al., 2018, Akdal et al., 2018, Akdal et al., 2021). Oboleli od CMT mogu imati poremećaje vestibularnog i proprioceptivnog sistema, što značajno doprinosi njihovoj nestabilnosti pri hodu (Poretti et al., 2013). Korišćenjem novijih, neinvazivnih testova za ispitivanje vestibularne funkcije (vestibularni evocirani miogeni potencijali i video test impulsa glave (eng. *video-head impulse test* – v-HIT) pokazano je da neuropatski proces u CMT često zahvata i vestibularni nerv (Poretti et al., 2013, Perez-Garrigues et al., 2014, Akdal et al., 2021).

Mali je broj dostupnih literaturnih podataka u vezi sa poremećajem autonomnog nervnog sistema kod obolelih od CMT1A. Ingall i McLeod su u svojoj studiji, u kojoj je bilo uključeno 11 bolesnika sa CMT1A i četiri sa CMT2A, pokazali da je poremećaj znojenja bio češći kod CMT pacijenata u odnosu na zdrave ispitanike (Ingall and McLeod, 1991).

Patološki test na hladnoću je registrovan čak kod 85% od 20 CMT1A bolesnika u studiji Williamsa i saradnika (Williams et al., 1994).

Sindrom nemirnih nogu (eng. *Restless Legs Syndrome* - RLS), kao senzomotorni poremećaj koji karakteriše neizdrživa potreba za pomicanjem nogu, najčešće sa prisustvom neugodne, a neretko i bolne senzacije, povezivan je do sada sa različitim neurološkim bolestima, kao što su Parkinsonova bolest, multipla skleroza, amiotrofična lateralna skleroza, Alchajmerova demencija i migrena (Allen et al., 2003a, Weinstock et al., 2012). RLS se može javiti i kod pacijenata sa perifernim neuropatijama ali su podaci o njegovoj učestalosti kod ovih bolesnika prilično nekonzistentni (0%-52,9%), (Jimenez-Jimenez et al., 2021). Nekoliko studija istraživalo je prisustvo RLS kod pacijenata sa CMT (Gemignani et al., 1999, Luigetti et al., 2014, Boentert et al., 2010, Boentert et al., 2014, Werheid et al., 2016). Werheid i saradnici su u svojoj kohorti pacijenata sa CMT pokazali učestalost RLS od 18% (Werheid et al., 2016), Boentert i saradnici kod oko 18,1% u odnosu na sve uključene bolesnike sa CMT i 22,3% kod pacijenata sa CMT1 (Boentert et al., 2014), a Luigetti i saradnici ustanovili su učestalost RLS kod 28% pacijenata sa CMT1A (Luigetti et al., 2013).

Poremećaji hoda kod pacijenata sa CMT ispitivani su kao moguća mera ishoda i mera za procenu progresije bolesti. Mali je broj studija koje su kompjuterski analizirale parametre hoda kod CMT. Poremećaji hoda koji se mogu uočiti kod pacijenata sa CMT su: „petlov hod“ (kompenzatorni mehanizam za „pad stopala“ gde osoba podiže noge više od normalnog tokom hodanja radi izbegavanja spoticanja), „patkasti hod“ (hod na široj osnovi, zbog proksimalne slabosti mišića) i smanjena brzina hoda. Newman i saradnici su pokazali da je brzina hoda kod pacijenata sa CMT za 15% niža u poređenju sa zdravim ispitanicima. Pacijenti iz ove studije su imali skraćene Ahilove tetive, „petlov hod“, slabost plantarnih fleksora stopala, povećanu unutrašnju rotaciju kolena i/ili tibije, hiperekstenziju u kolenu, kao i povećanu spoljašnju rotaciju u kuku (Newman et al., 2007). Roberts-Clarke i saradnici su pokazali da je smanjena brzina hoda kod bolesnika sa CMT povezana sa sniženim kvalitetom života (KŽ), (Roberts-Clarke et al., 2016).



Slika 3. Pacijenti sa CMT1A neuropatijom

Pacijenti sa „klasičnim“ CMT1 fenotipom; desno - deformacija stopala po tipu ekskaviranog stopala (lat. pes cavus) uz „čekičast“ palac (Friedreichovo stopalo); levo –izražena hipotrofija mišića tenara

1.1.5. Kvalitet života

Studije koje su se bavile ispitivanjem kvaliteta života (KŽ) obolelih od CMT pokazale su da je on značajno lošiji u poređenju sa opštom populacijom (Vinci et al., 2005, Padua et al., 2006, Padua et al., 2008c, Redmond et al., 2008, Boentert et al., 2010, Calvert et al., 2013, Johnson et al., 2013, Roberts-Clarke et al., 2016). Većina ovih studija naglašava onesposobljenost, slabost mišića donjih ekstremiteta, poremećaj hoda i upotrebu pomagala za hodanje, kao i zamor kao glavne prediktore oštećenog KŽ kod pacijenata sa CMT. Socioekonomski i mentalni aspekti bolesti, kao što su nezaposlenost i emocionalni stres, takođe su označeni kao faktori povezani sa sniženim KŽ kod CMT pacijenata (Vinci et al., 2005, Taniguchi et al., 2013, Johnson et al., 2013). Isto tako, pokazano je da prisustvo tremora može imati značajan negativan uticaj na KŽ, posebno kod pedijatrijskih pacijenata sa CMT1A (Auer-Grumbach et al., 1998, Burns et al., 2010). Kada su u pitanju posebni domeni KŽ, Redmond i saradnici su ustanovili da CMT bolesnici imaju značajno veće oštećenje u domenu fizičkog funkcionisanja, vitalnosti i telesnog bola u poređenju sa obolelima od drugih hroničnih i onesposobljavajućih bolesti, kao što su dijabetes melitus, moždani udar i epilepsija (Redmond et al., 2008).

1.1.6. Dijagnostika mutacija u genu koji kodira protein PMP22

Imajući u vidu da različiti tipovi CMT mogu imati sličnu kliničku prezentaciju, može se reći da je dijagnostika CMT neuropatija veoma kompleksna (Rakocević-Stojanović, 2018). Dijagnostički pristup kod CMT1A i HNPP se ne razlikuje od dijagnostičkog pristupa kod

drugih hereditarnih neuropatija i odvija se u skladu sa sledećim koracima: 1. definisanje kliničkog fenotipa, 2. definisanje obrasca nasleđivanja, 3. elektrofiziološki pregled, 4. genetska analiza i, za odabrane slučajeve, 5. biopsija nerva (Pareyson and Marchesi, 2009a).

1.1.6.1. Definisanje kliničkog fenotipa

Klinička slika CMT1A i HNPP opisana je u prethodnom poglavlju. Prisustvo atipičnih simptoma i znakova, kao što su zahvatanje kranijalnih nerava, paraliza glasnih žica, pupilarne abnormalnosti i reakcije pupile na svetlost, prisustvo glaukoma, atrofije optičkog nerva, piramidalni znaci, predominantna zahvaćenost gornjih ekstremiteta i dominantni senzitivni simptomi ukazuju uglavnom na prisustvo neke druge mutacije (Pareyson et al., 2009).

1.1.6.2. Definisanje obrasca nasleđivanja

Kao što je prethodno rečeno, CMT1A i HNPP se nasleđuju autosomno dominantno. Porodična anamneza kod ovih pacijenata može biti lažno negativna, jer postoji izražena klinička varijabilnost, pa pojedini članovi porodice ne budu prepoznati kao CMT1A ili HNPP. Imajući u vidu navedeno, klinički, a u mnogim slučajevima i elektrofiziološki pregled srodnika u prvom stepenu je potreban da bi se utvrdio obrazac nasleđivanja. Takođe, *de novo* mutacije se mogu često javiti, posebno za CMT1A (Pareyson and Marchesi, 2009a).

1.1.6.3. Elektrofiziologija

Pored anamneze i kliničke slike veliku ulogu u dijagnostici CMT1A i HNPP ima elektromioneurografsko ispitivanje (EMNG) i merenje brzina provodljivosti perifernih nerava (Rakocević-Stojanović, 2018, Klein, 2020). Motorne brzine sprovođenja kod CMT1A su snižene i iznose obično oko 25 m/s na rukama (Rakocević-Stojanović, 2018, Klein, 2020), dok su distalne motorne latence i latence F-talasa produžene. EMNG nalaz ukazuje na uniformno sniženje nervne provodljivosti. CMT1A se karakteriše sniženjem senzitivnih i motornih brzina provodljivosti većine ispitanih nerava, uključujući i one za koje se kliničkim pregledom dobije uredan nalaz. Isto tako, konvencionalnim studijama nervne provodljivosti i studijama auditivnih evociranih potencijala pokazano je da u CMT1A mogu biti zahvaćeni i kranijalni nervi, kao što su n. facialis i n. acusticus. Sve navedeno ukazuje na generalizovanu disfunkciju Švanovih ćelija kod CMT (Scaioli et al., 1992, Kumagai-Eto et al., 2004, Pareyson et al., 2006). Iako se radi o demijelinizacionim neuropatijama, u sklopu bolesti može doći do sekundarnog oštećenja aksona, što se elektrofiziološki manifestuje sniženim zbirnim akcionim potencijalom mišića (CMAP) i akcionim potencijalom senzitivnih nerava (SNAP), (Lewis et

al., 2000). Treba imati na umu, da brzine nervne provodljivosti nisu uvek u korelaciji sa težinom kliničke slike i dužinom trajanja bolesti kod CMT1 bolesnika. Sa druge strane, težina kliničke slike direktno koreliše sa sniženjem CMAP i odsustvom SNAP (Pareyson et al., 2006). Poznato je da je progresija bolesti određena gubitkom aksona, a ne demijelinizacijom *per se* (Krajewski et al., 2000).

I pored toga što je u kliničkoj slici prisutna fokalna neuropatija, EMNG pregledom kod HNPP bolesnika se nalazi difuzna, senzorimotorna, demijelinizaciona polineuropatija uz kondukcione blokove i temporalnu disperziju na mestima kompresije (Rakocević-Stojanović, 2018, Attarian et al., 2020). Pokazano je da čak i kod asimptomatskih bolesnika postoje elektrofiziološke promene na nervima (Behse et al., 1972). Najčešće se uočavaju snižene motorne brzine sprovođenja na mestima kompresije, češće ulnarnog nerva u predelu lakta nego peronealnog nerva u predelu glave fibule. Oko trećine bolesnika ima sniženje amplitude n. suralisa, kod jedne petine pacijenata ne dobija se nikakav odgovor tokom stimulacije suralnog nerva, dok svaki deseti pacijent ima normalne brzine provodljivosti istog (Attarian et al., 2020). Distalna motorna latenca n. medianusa može biti produžena kod oko 85% pacijenata (srednja latenca 5,95 ms), (Takahashi et al., 2017). U većini slučajeva (oko 96%) pronalazi se produženje distalne motorne latence barem jednog fibularnog nerva, kao i produženje distalne motorne latence oba n. medianusa (oko 89% slučajeva) (Robert-Varvat et al., 2018).

1.1.6.4. Genetička analiza

Do sada je otkriveno više od 100 potencijalnih gena koji mogu uzrokovati CMT fenotip (Pisciotta and Shy, 2018). Ukoliko se kod pacijenta utvrdi postojanje uniformne, demijelinizacione, senzorimotorne polineuropatije potrebno je isključiti postojanje CMT1A i uraditi genetičko testiranje, čak i kada je porodična anamneza sa autozomno dominantnim obrascem nasleđivanja negativna. Prilikom genetičkog ispitivanja pacijenta koristimo stepenasti pristup gde je prvo potrebno isključiti mutacije u genu za *PMP22*, a ukoliko su rezultati negativni, onda testiramo ostale gene koji mogu uzrokovati CMT1. Genetička analiza celog egzoma (eng. *Whole exome sequencing – WES*) se ne preporučuje kao metoda izbora, zbog velikog troška i male senzitivnosti ove metode (van Paassen et al., 2014).

1.1.6.5. Biopsija nerva

Biopsija nerva se sprovodi kao završna dijagnostička procedura samo u onim slučajevima gde je etiologija neuropatije i dalje nejasna (Mellgren and Lindal, 2011).

Napredak u molekularno genetičkoj dijagnostici u poslednje dve decenije je učinio da se biopsija nerva kod naslednih neuropatija retko sprovodi (Rakocević-Stojanović, 2018). Patohistološki nalaz opisan je u prethodnom poglavlju.

1.1.6.6. Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi CMT1A potrebno je isključiti postojanje čitavog niza oboljenja kao što su autozomno recesivne metahromatske leukodistrofije (Gieselmann and Krageloh-Mann, 2010), Refsumova bolest (Jansen et al., 2004), Krabova bolest (Siddiqi et al., 2006), X-vezane adrenomijeloneuropatije (Engelen et al., 2012), Perlizaeus-Merzbacherov (Uhlenberg et al., 2004) i Lowe sindrom (Loi, 2006) koja se u svojoj kliničkoj ekspresiji manifestuju i demijelinizacionom polineuropatijom. Međutim, u sklopu navedenih oboljenja polineuropatija je samo deo šire kliničke slike koja je manje ili više specifična za svaku od ovih bolesti (van Paassen et al., 2014).

Diferencijalno dijagnostički takođe treba misliti i o stečenim bolestima povezanim sa segmentalnom demijelinizacionom polineuropatijom, kao što su dijabetes melitus i CIDP (van Paassen et al., 2014). CIDP se tipično javlja subakutno, ima fluktuirajući tok bolesti sa znacima multifokalne demijelinizacije na EMNG i proteinorahijom u likvoru. Anamnestički se dobijaju podaci o negativnoj porodičnoj anamnezi, dok u kliničkoj slici uglavnom nedostaju deformiteti stopala po tipu *pes cavus* (Pareyson, 2004, Latov, 2011). Veoma je bitno na vreme napraviti distinkciju između ova dva entiteta, posebno imajući u vidu da je CIDP uglavnom izlečiva bolest ukoliko se dijagnostikuje na vreme i adekvatno leči (van Paassen et al., 2014).

Dijabetes melitus je hronična bolest koja poprima pandemijske razmere i koja predstavlja najčešći uzrok neuropatije širom sveta. Dijabetesna neuropatija predstavlja jednu od najčešćih komplikacija dijabetesa melitusa i definiše se kao prisustvo simptoma i/ili znakova oštećenja perifernih nerava kod bolesnika sa dijabetesom, kod kojih su isključeni drugi uzroci neuropatije (Tesfaye et al., 2010). Ona se može ispoljiti u više oblika, ali hronična, distalna, simetrična senzorna/senzomotorna polineuropatija predstavlja daleko najčešće kliničko ispoljavanje. Dijabetesna polineuropatija je uglavnom aksonalna, mada se često mogu pronaći i znaci demijelinizacije (Feldman et al., 2019). Za razliku od CMT, dijabetesna polineuropatija zahvata predominantno senzorna i autonomna nervna vlakna (Said, 2007).

U diferencijalnoj dijagnozi HNPP treba razmišljati o kompresivnim fokalnim mononeuropatijama koje su uglavnom uzrokovane mehaničkom kompresijom nerava u anatomskim koštano-zglobnim kanalima i suženjima. Najčešće kompresivne neuropatije su lezija n. medianusa u zglobu ručja (eng. *carpal tunnel syndrome*), n. ulnarisa u kubitalnom kanalu i n. peroneusa u predelu glave fibule. Sumnja na HNPP bi trebalo da bude još veća ako pacijent navede da je imao više od jedne epizode kompresivne neuropatije, ako je dodatno prisutna i neobjašnjiva polineuropatija i ako postoji pozitivna porodična anamneza. Mononeuropatije uzrokovane tumorom, krvarenjem ili abscesom takođe trebaju biti razmotrene (van Paassen et al., 2014). HNPP se može pogrešno interpretirati kao multifokalna stečena demijelinizaciona sensorimotorna neuropatija (MADSAM) ili Lewis-Sumnerov sindrom, pri čemu često dolazi do nepotrebnog uvođenja imunoterapije (intravenski imunoglobulini, kortikosteroidi), (Attarian et al., 2020). Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti vaskulitične neuropatije i neuropatiju u sklopu lepre (Oliveira et al., 2015). U slučaju lezije brahijalnog pleksusa i pozitivne porodične anamneze treba isključiti postojanje hereditarne neuralgične amiotrofije (HNA), (Stogbauer et al., 2000, Chance, 2006). Pareze kod HNPP su bezbolne, za razliku od brahijalne pleksopatije kod HNA, gde se javlja vrlo izražen bol. U slučaju negativne porodične anamneze, treba razmotriti i sporadičnu formu HNA koja se naziva idiopatska neuralgična amiotrofija (Stogbauer et al., 2000).

1.1.7. Prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje

Kada se postavi dijagnoza naslednog oboljenja, pitanja kao što su planiranje porodice i testiranje članova porodice su od velike važnosti i obično su izvor zabrinutosti obolelih. Najbolji način za rešavanje ovih pitanja je genetsko savetovanje (Paassen et al., 2014). Ono se zasniva na autonomiji pacijenta da kada dobije relevantne informacije sam donese odluke koje su u njegovom najboljem interesu. Uzimajući u obzir da su CMT1A i HNPP autozomno dominantne bolesti, verovatnoća da se mitirani gen prenese na potomke iznosi velikih 50% (van Paassen et al., 2014).

Ukoliko se testira asimptomatski član porodice kod koga se pronađe mutacija u genu *PMP22*, može se reći da će ovaj član porodice razviti barem neke simptome CMT1A, s obzirom na to da je penetrantnost CMT1A blizu 100% (van Paassen et al., 2014). Ipak, preporučuje se da se maloletni članovi porodice, koji nisu razvili simptome bolesti, ne testiraju ukoliko ne postoji mogućnost lečenja ili preventivnih mera, kako bi se izbegla moguća negativna psihološka posledica na dete (Borry et al., 2009, American Society of Human Genetics Board of and American College of Medical Genetics Board of, 1995).

Prenatalna molekularno-genetska dijagnostika bazira se na biopsiji horionskih čupica u prvom trimestru trudnoće. S obzirom na to da CMT1A i HNPP ne utiču na životni vek i na kognitivne sposobnosti ova dijagnostika se uglavnom ne sprovodi. Prenatalna dijagnostika bi trebalo da se sprovede u sklopu multidisciplinarnog tima, uključujući genetičara, psihologa i neurologa a uz saglasnost obolele osobe (van Paassen et al., 2014).

Preimplantaciona genetska dijagnostika je tehnika koja se koristi za identifikaciju genetskih defekata u embrionima koji su stvoreni putem *in vitro* oplodnje. Ona se bazira na biopsiji i genetskoj analizi jedne blastomere nakon izvršene fertilizacije *in vitro*, što omogućava da se izabere zdrav embrion, koji se implantira u uterus (Lissens and Sermon, 1997). Ipak, ova dijagnostika se retko sprovodi kod CMT1A (Goossens et al., 2012) i ne smatra strogo indikovanom (Harper and Sengupta, 2012).

1.1.8. Terapijski pristup

1.1.8.1. Simptomatska terapija

Terapija svih hereditarnih neuropatija, pa i CMT1A, se uglavnom svodi na simptomatsku terapiju, s obzirom na to da do sada ne postoji ni jedna terapija koja utiče na tok bolesti (eng. *disease modifying therapy*). Fizička aktivnost se uglavnom savetuje. Različite vrste ortoza i posebne ortopedске cipele mogu kod obolelih biti od koristi radi održavanja stabilnosti zglobova. Korektivne hirurške intervencije se uglavnom preporučuju kod CMT1A pacijenata sa teškom deformacijom stopala kod kojih ortoze i fizikalna terapija nisu postigle željene rezultate (Klein, 2020). Pacijenti sa nasledim neuropatijama trebalo bi da budu savetovani da izbegavaju toksične supstance kao što su alkohol i neki lekovi, koji dodatno pogoršavaju već postojeću neuropatiju. Ukoliko se ustanovi da pacijent ima NB treba primeniti standardnu terapiju protiv NB (triciklične antidepresive, pregabalin, gabapentin i dr.), (Rakocević-Stojanović, 2018).

1.1.8.2. Razvoj terapija koje utiču na tok bolesti (engl. *disease modifying therapy*)

1.1.8.2.1. Askorbinska kiselina

Askorbinska kiselina istražena je u prekliničkim studijama kod miševa sa CMT1A neuropatijom kao potencijalna terapija koja bi uticala na restauraciju mijelina (Pantera et al., 2020). Kod ovih miševa visoka doza askorbinske kiseline (57 mg/kg) dovela je do supresije transkripta humanog gena *PMP22* (Passage et al., 2004). Ova supresija gena *PMP22* izazvana askorbinskom kiselinom posredovana je inhibicijom adenilat ciklaze i smanjenjem nivoa

cikličnog AMP u Švanovim ćelijama(Kaya et al., 2007). Ipak, kliničke studije na ljudima nisu pokazale da je askorbinska kiselina bila efektivna u terapiji pacijenata sa CMT1A (Pareyson et al., 2011, Lewis et al., 2013, Gess et al., 2015).

1.1.8.2.2. Antagonisti progesterona

Nakon što je krajem 20. veka pokazano da progesteron i njegovi derivati utiču na aktivaciju P1 promotora gena *PMP22* i time povećavaju njegovu ekspresiju (Desarnaud et al., 1998, Melcangi et al., 1999), onapriston, antagonist progesteron/glukokortikoidnog receptora, ispitan je kao potencijalna terapija koja utiče na tok bolesti kod CMT1A na miševima sa CMT1A neuropatijom. Miševi tretirani onapristonom su pokazali poboljšanje motorne funkcije i povećanje broja aksona i udela mijelinizovanih aksona na histopatološkim preparatima u poređenju sa miševima koji su primali progesterone (Sereda et al., 2003). *Follow-up* studija koja je ispitivala efekte dugotrajnog lečenja onapristonom kod starijih miševa sa CMT1A neuropatijom pokazala je slične ishode. U ovoj studiji, miševi sa CMT1A neuropatijom starosti od 5 do 26 nedelja, tretirani su onapristonom u dozi od 20 mg/kg/dan. Autori su primetili poboljšanje amplitude CMAP, histopatoloških parametara, kao i smanjenje koncentracije *Pmp22* mRNA u biopsiji kože, u poređenju sa miševima koji su primali placebo (Meyer zu Horste et al., 2007). Uprkos pomenutim rezultatima iz prekliničkih studija, zabrinutost zbog potencijalne toksičnosti trenutnih antagonista progesterona sprečila je sprovođenje ispitivanja na pacijentima sa CMT1A neuropatijom, i stoga je efikasnost inhibicije progesteronskih receptora u terapiji CMT1A još uvek nepoznata (Pantera et al., 2020).

1.1.8.2.3. PXT3003

PXT3003 predstavlja kombinaciju tri leka: GABA (gama-aminobuterna kiselina)-B agonista baklofena, antagonista opioidnih receptora naltreksona i D-sorbitola (Pantera et al., 2020). Dvostruko slepa, faze 2, placebo kontrolisana klinička studija koja je uključila 80 pacijenata sa blagim do umerenim CMT1A ispitivala je efikasnost i bezbednost PXT3003. Pacijenti koji su dobijali PXT3003 jednom dnevno tokom perioda od jedne godine, pokazali su poboljšanja kako motorne funkcije tako i elektrofizioloških parametara (Attarian et al., 2014). Međunarodna, faze 3, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija, koja se nadovezala na prethodnu, takođe je pokazala da su pacijenti koji su primali PXT3003 imali značajno poboljšanje motorne funkcije 15 meseci posle početka terapije (Attarian et al., 2021).

1.1.8.2.4. *Antisense* oligonukleotidi

Jedan od načina da se ostvari supresija prekomerne ekspresije jednog gena jeste upotreba *antisense* oligonukleotida. To su mali, jednolančani molekuli, koji stimulišu degradaciju informacione RNK uz pomoć RNKaza (Pantera et al., 2020). *Antisense* oligonukleotidi ispitivani su do sada samo kod miševa sa CMT1A neuropatijom. U jednoj studiji, pet nedelja stari C22 miševi (ovi miševi imaju nekoliko kopija humanog gena *PMP22* i rano razvijaju tešku demijelinizacionu polineuropatiju) primali su jednom nedeljno *antisense* oligonukleotide u dozi od 25, 50 ili 100 mg/kg tokom devet nedelja. Autori ove studije su pokazali dozno zavisnu redukciju prekomerne ekspresije kako humanog transgena tako i mišijeg endogenog gena *Pmp22*. Ispitivani miševi koju su primali terapiju ostvarili su poboljšanje motorne funkcije, kao i elektrofizioloških i histopatoloških parametara (Zhao et al., 2018).

1.1.9. Prognoza

Kao što je već rečeno, degeneracija aksona determiniše težinu bolesti (Krajewski et al., 2000, Hattori et al., 2003, Verhamme et al., 2004, Verhamme et al., 2009). Brzine nervne provodljivosti ostaju stabilne kod dece posle 6. godine života (van Paassen et al., 2014). Samo nekoliko studija su se bavile prirodnim tokom bolesti kod adultnih CMT1A pacijenata (Verhamme et al., 2009, Shy et al., 2008, Padua et al., 2008b). U svim ovim studijama pokazana je spora klinička progresija bolesti. Samo jedna studija uparila je prema starosti bolesnike i ispitanike iz kontrolne grupe (Verhamme et al., 2009) i pokazala da su CMAP i mišićna snaga bili niži kod pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom na početku studije, dok je pad CMAP i mišićne snage tokom *follow-up*-a bio sličan. Autori su izneli hipotezu da progresija kod CMT1A pacijenata može odražavati proces normalnog starenja. Ipak, fizička onesposobljenost se tokom *follow-up*-a povećala u grupi pacijenata, a ne u kontrolnoj grupi. Životni vek kod CMT1A je normalan (van Paassen et al., 2014).

1.2. Hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama (HNPP)

1.2.1. Istorijat

Prvi opis HNPP datira iz 1947. godine, kada je danski neurolog de Jong opisao dve familije sa HNPP (Jong, 1947). De Jong je prikazao slučaj 17-godišnjeg dečaka sa rekurentnom peronealnom neuropatijom na levoj nozi. Inače, dečak je prethodno, tokom dve nedelje radio u čučućem položaju u rudniku uglja. Nekoliko članova njegove porodice imalo

je slične tegobe, tako da je De Jong prikupio podatke o 47 članova ove porodice od kojih je lično pregledao 25 slučajeva. Bolest je bila poznata kao „bolest sakupljača krompira“ jer se nekoliko članova ove porodice (baka, majka i tetka prvog pacijenta) žalilo na trnjenje u nogama i slabost stopala tokom perioda sakupljanja krompira. Više od 50 godina kasnije pronađena je delecija u genu koji kodira PMP22 kod 34-godišnjeg pacijenta iz ove familije (Jong, 1947, Koehler and Baas, 2012).

1.2.2. Epidemiologija

Prevalencija HNPP nije dobro poznata (Shy et al., 2005a). U Finskoj je opisana prevalencija od čak 16 obolelih na 100000 stanovnika (Meretoja et al., 1997). Foley i saradnici (Foley et al., 2012) opisali su prevalenciju od 7,3 obolelih na 100000 stanovnika u Engleskoj. Ne postoje dostupni podaci o prevalenciji HNPP u Srbiji.

1.2.3. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza CMT1A i HNPP opisane su zajedno u prethodnom poglavlju (strana 5).

1.2.4. Klinička slika

Tipično, HNPP se ispoljava u vidu tranzitornih i rekurentnih fokalnih mononeuropatija sa motornim i senzitivnim simptomima i znacima u anatomskoj distribuciji zahvaćenog nerva (Pareyson et al., 1996, Rakocević-Stojanović, 2018, Attarian et al., 2020). Međutim, bolest se može prezentovati i u vidu multiplog mononeuritisa sa afekcijom više perifernih i kranijalnih nerava (Rakocević-Stojanović, 2018). Najčešće počinje između 20. i 30. godine života, iako su opisani slučajevi i sa neonatalnim početkom, kao i sa početkom u 80. godini života (Meretoja et al., 1997, Hardon et al., 2002, Attarian et al., 2020). U najvećem broju slučajeva (oko 85%) bolest počinje akutno i bez bola (Paprocka et al., 2006, Attarian et al., 2020). Najčešće se javlja lezija medianusa u karpalnom tunelu, ulnarisa u predelu lakta, radialisa u nivou nadlaktice i peroneusa u nivou kolena (Rakocević-Stojanović, 2018, Li et al., 2013). Izolovane lezije brahijalnog pleksusa takođe se mogu javiti (Orstavik et al., 2001). Detaljnom anamnezom od ovih bolesnika obično se dobija podatak da se lezija jednog ili više nerava javila nakon trivijalne kompresije nerva (nakon kraćeg držanja prekrštenih nogu, spavanja na ruci, klečanja, oslanjanja na laktove i slično), (Rakocević-Stojanović, 2018, Li et al., 2013). Tokom pregleda se mogu uočiti znaci mišićne slabosti, atrofije, ispada senzibiliteta i sniženi mišićni refleksi (Attarian et al., 2020). Kranijalni nervi su retko zahvaćeni u HNPP (Dubourg

et al., 2000). Do sada su opisane tranzitorne paralize n. facialis (Iwasaki et al., 2007, Poloni et al., 1998, Verhagen et al., 1993), n. trigemina (Iwasaki et al., 2007, Davies, 1954), n. hipoglosusa (Iwasaki et al., 2007, Winter and Juel, 2003) i n. laringeusa recurrens (Ohkoshi et al., 2001). Iako ne tako često kao kod CMT1A, i u HNPP se mogu uočiti deformiteti stopala po tipu *pes cavus* i „čekičastog” palca (Rakočević-Stojanović, 2018, Attarian et al., 2020). Simptomi akutne mononeuropatije mogu trajati nedeljama ili mesecima (Rakočević-Stojanović, 2018, Li et al., 2013).

Iako se smatra da bol nije tipičan za HNPP, postoje studije koje su pokazale da je bol bio prisutan kod velikog broja HNPP pacijenata (Chance et al., 1994, Gouider et al., 1994, Dubourg et al., 2000, Luigetti et al., 2014). Novije studije ukazuju da bol kod HNPP može biti prisutan kod 15 do 75% pacijenata (Yilmaz et al., 2015, de Oliveira et al., 2016, Beales et al., 2017, Dukefoss et al., 2019). Luigetti i saradnici su ispitivali učestalost RLS u HNPP u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe, ali nisu našli značajnu razliku (Luigetti et al., 2013). Insuficijentni su literaturni podaci kada su pitanju poremećaji autonomnog nervnog i vestibularnog sistema, kao i hoda kod HNPP bolesnika. Prema našim saznanjima, ne postoje studije koje su analizirale poremećaj menstrualnog ciklusa, tok trudnoće i porođaj kod obolelih pacijentkinja sa HNPP, kao i uticaj trudnoće i porođaja na samu bolest.



Slika 4. Pacijentkinja sa HNPP i parezom n. radialisa desno

1.2.5. Kvalitet života

U literaturi postoji samo jedna studija koja je isptivala KŽ kod HNPP pacijenata. U ovoj studiji koja je uključila 13 HNPP pacijenata nije uočeno oštećenje KŽ kod ovih bolesnika u poređenju sa referentnim vrednostima za italijansku populaciju (Padua et al., 2007).

1.2.6. Dijagnostika

Dijagnostika CMT1A i HNPP opisane su zajedno u prethodnom poglavlju (strana 12).

1.2.7. Prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje

Genetsko savetovanje u HNPP ne razlikuje se od genetskog savetovanja u CMT1A, s obzirom da su obe bolesti autozomno dominante. Međutim, prediktivno, prenatalno i preimplantaciono testiranje se ne sprovodi kod HNPP (van Paassen et al., 2014).

1.2.8. Terapijski pristup

Terapija HNPP svodi se uglavnom na prevenciju kompresije nerva određenim aktivnostima i položajima tela. Aktivnosti i položaji tela koji mogu izazvati kompresiju nerva, kao što su držanje prekrštenih nogu, spavanje na ruci, klečanje, oslanjanje na laktove, pa čak i brzi gubitak težine, treba izbegavati (Cruz-Martinez et al., 2000, Rakocević-Stojanović, 2018, Attarian et al., 2020). Zaštita laktova i kolena jastučićima može biti korisna kako bi se sprečila kompresija i povreda nerava (Attarian et al., 2020). Trenutno nije dovoljno poznato da li dekompresivna hirurška intervencija ima značajnu ulogu u lečenju HNPP kod pacijenata sa sindromom karpalnog tunela i ulnarnim sindromom (Earle and Zochodne, 2013). U akutnoj fazi bolesti indikovani su kortikosteroidna i fizikalna terapija (Rakocević-Stojanović, 2018). Heng i saradnici su pokazali da kortikosteroidna terapija može biti korisna kod bolesnika sa HNPP koji imaju dugotrajan ili nepotpun oporavak (Heng et al., 2012).

Krauter i saradnici su otkrili da inhibicija signalnog puta PI3K/Akt/mTOR ima pozitivne efekte kod miševa sa HNPP fenotipom. Ovi efekti uključuju smanjenje prekomernog rasta mijelina, poboljšanje motorne funkcije, elektrofizioloških (povećanje CMAP) i histopatoloških (smanjenje formiranja "tomakula") parametara. Ovi nalazi ukazuju da bi ovaj signalni put mogao biti obećavajući terapijski cilj u lečenju HNPP (Krauter et al., 2021).

1.2.9. Prognoza

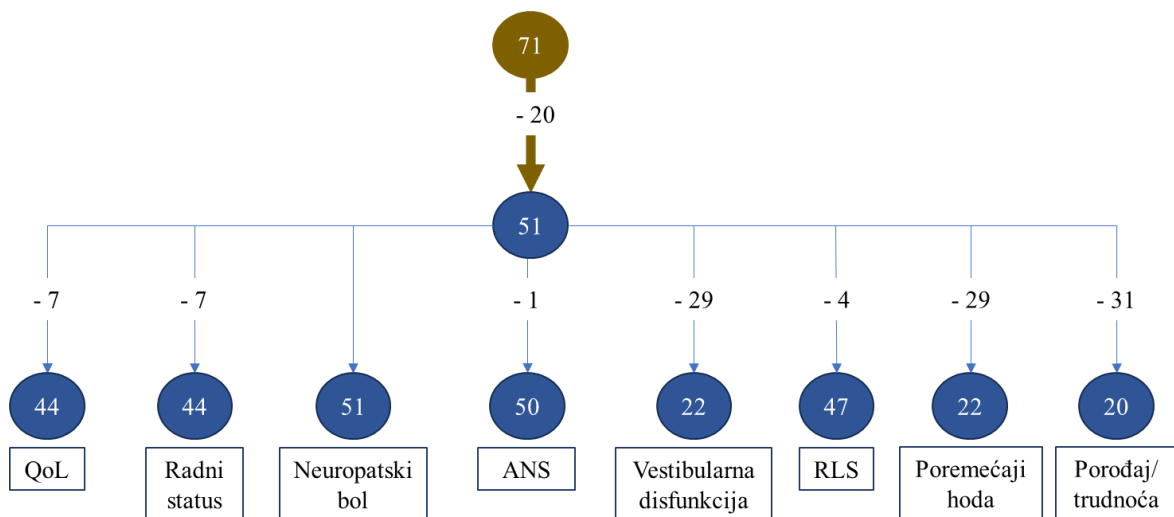
S obzirom da ne postoje studije prirodnog toka HNPP, prognozu je teško predvideti (van Paassen et al., 2014). Oporavak od akutne neuropatije je uglavnom potpun, iako oporavak može trajati i mesecima. Ukoliko dođe do razvoja hroničnih simptoma, oni su uglavnom blagog intenziteta i mogu biti vrlo slični CMT fenotipu (Chance et al., 1993, Stogbauer et al., 2000). Životni vek kod HNPP je normalan (van Paassen et al., 2014).

2. CILJEVI

1. Precizno definisanje fenotipskih karakteristika, neurološkog deficita i stepena onesposobljenosti kod naših pacijenata sa genetski potvrđenim CMT1A i HNPP;
2. Analiza uticaja neurološkog deficita i stepena onesposobljenosti na radni status i kvalitet života kod CMT1A i HNPP pacijenata;
3. Ispitivanje učestalosti pojave atipičnih simptoma (neuropatski bol, poremećaji autonomnog nervnog sistema, vestibularna disfunkcija, sindrom nemirnih nogu i poremećaj hoda) kod CMT1A i HNPP pacijenata i ispitivanje njihove povezanosti sa kvalitetom života;
4. Analiziranje učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A, kao i analiziranje uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti;

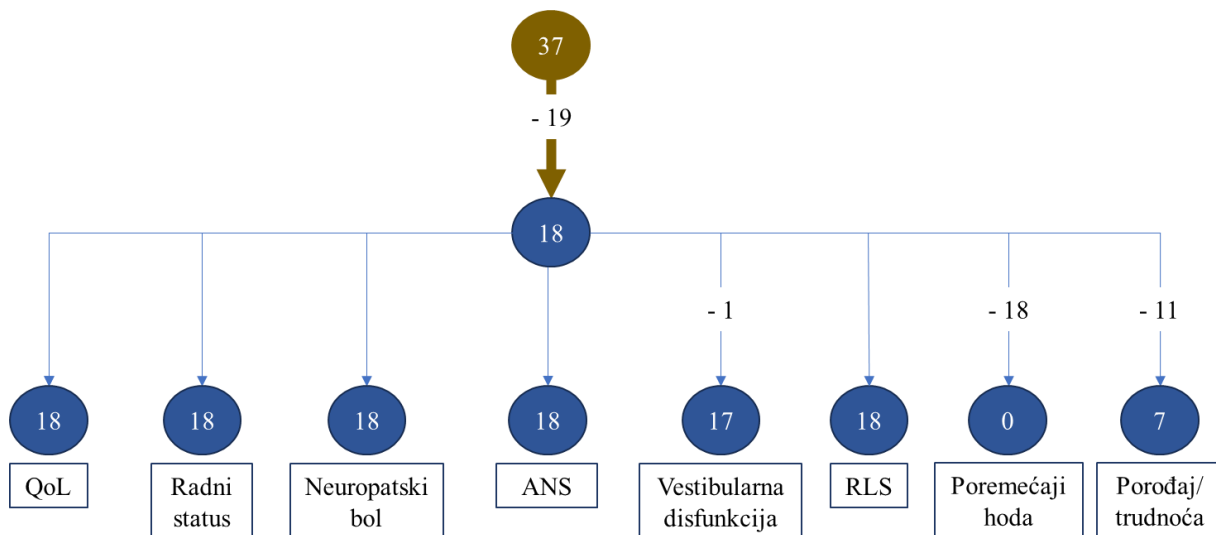
3. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno kao studija preseka, gde su svi punoletni bolesnici sa CMT1A i HNPP lečeni na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 2009. do 2018. godine, telefonskim putem pozvani da uzmu učešće. Kod svih obolelih je molekularno-genetskim ispitivanjem potvrđena mutacija (duplikacija ili delecija) na hromozomu 17p11.2 u genu koji kodira PMP22 protein. Od ukupno 71 bolesnika sa duplikacijom u genu *PMP22* identifikovanih u desetogodišnjem periodu, koji su bili kontaktirani telefonskim putem, njih 15 nije bilo dostupno, dok je njih pet odbilo da učestvuje u studiji: četvero nije bilo zainteresovano, a jedan bolesnik nije mogao da odsustvuje sa posla (Slika 5). Od ukupno 37 bolesnika sa delecijom u genu *PMP22* identifikovanih u desetogodišnjem periodu, njih 10 nije bilo dostupno telefonskim putem, a devet je odbilo da učestvuje u studiji zbog manjka zainteresovanosti (Slika 6). Konačno, eksperimentalnu grupu je sačinjavao 51 bolesnik sa duplikacijom u genu *PMP22* iz 45 porodica i 18 bolesnika sa delecijom u genu *PMP22* iz 17 porodica. Svi bolesnici su bili testirani u periodu između septembra 2018. godine i juna 2019. godine. Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću u studiji. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.



Slika 5. Broj bolesnika sa CMT1A koji su učestvovali u pojedinim segmentima ispitivanja

QoL – kvalitet života; *ANS* – autonomni nervni sistem; *RLS* – sindrom nemirnih nogu



Slika 6. Broj bolesnika sa HNPP koji su učestvali u pojedinim segmentima ispitivanja

QoL – kvalitet života; ANS – autonomni nervni sistem; RLS – sindrom nemirnih nogu

Dijagnoza CMT1A i HNPP postavljena je kod svih ispitivanih bolesnika na osnovu kliničkog pregleda i EMNG nalaza, a potom potvrđena molekularno-genetskom analizom duplikacije ili delecije u genu *PMP22*.

3.1. Molekularno-genetska dijagnostika

Kao biološki materijal korišćena je periferna krv uzorkovana od svih ispitivanih bolesnika. Uzimano je po 5 ml krvi, a kao antikoagulans je korišćen natrijum-citrat u koncentraciji 0,38 % (w/v). Uzorci su do finalne analize čuvani na temperaturi od -20°C. DNK je izolovana iz krvi neposredno pred molekularno-genetsku analizu.

Određivanje broja kopija gena *PMP22* sprovedeno je u Laboratoriji za molekularnu i genetičku dijagnostiku neuroloških bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije primenom metode PCR u realnom vremenu (RT-PCR) (poznata i kao kvantitivni PCR (qPCR)), kvantifikacijom pomoću *TaqMan* eseja na aparatu ABI7500Fast (Applied Biosystems, SAD). Gen *HSA* je korišćen kao endogena kontrola. Analiza je sprovedena za svaki uzorak u tri primerka, a pri obradi podataka je primenjen $\Delta\Delta$ Ct model (Aarskog and Vedeler, 2000).

3.2. Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika

Posle strukturisanog intervjua sa ispitanikom, lekar je popunjavao opšti upitnik za svakog bolesnika. Na taj način prikupljeni su sociodemografski podaci kao što su: pol,

trenutna starost, starost na početku bolesti, dužina trajanja bolesti, obrazovanje, zanimanje, bračni status i porodična anamneza. Bolesnici sa CMT1A svrstani su u grupu bolesnika sa adultnom CMT1A, ukoliko su se prvi simptomi bolesti javili nakon dvadesete godine života, ili u grupu bolesnika sa juvenilnom CMT1A, ukoliko su se prvi simptomi javili pre dvadesete godine života.

Svi bolesnici bili su pregledani od strane neurologa, gde je takođe utvrđen stepen izraženosti simptoma na gornjim i donjim ekstremitetima, prisustvo *pes cavusa*, skolioze, tremora, senzorne ataksije, gluvoće, cerebelarne disfunkcije, bulbarne disfunkcije, disfunkcije dijafragme, paralize glasnih žica, ulceracija na ekstremitetima, nistagmusa, abnormalne pupilarne reakcije na svetlost ili konvergenciju, multiplih lipoma, depozita masti, aksijalnog senzornog deficita, gotskog nepca ili višeg svoda nepca.

Kod bolesnika sa HNPP dodatno je popunjavani klinički upitnik zahvaćenosti kranijalnih i perifernih nerava. Na osnovu prisustva senzornih i/ili motornih simptoma i znakova, procenjavana je zahvaćenost nerava, retrospektivno tokom trajanja bolesti, kao i u trenutku pregleda. Ispitivani su sledeći nervi: n. oculomotorius, n. trochlearis, n. trigeminus, n. abducens, n. facialis, n. vestibulocochlearis, n. glossopharyngeus, n. vagus, n. accessorius, n. hypoglossus, n. axilaris, n. musculocutaneus, n. medianus, n. ulnaris, n. radialis, n. femoralis, n. cutaneous femoris lateralis, n. ischiadicus, n. tibialis i n. peroneus communis. Zahvaćenost nerava utvrđivana je na osnovu dostupnih kliničkih i anamnestičkih podataka.

3.3. Analiza motorne funkcije, težine bolesti i stepena onesposobljenosti

Procena mišićne snage ispitivana je uz pomoć skale za kvantitativnu procenu mišićne snage (*Medical Research Council Sum Score – MRC-SS*). Ovim skorom ocenjuju se sledeće grupe mišića ocenama od 0 do 5 (Tabela 1): abduktori ramena, fleksori lakta, ekstenzori zgloba šake, fleksori kuka, ekstenzori kolena i dorzifleksori stopala (Kleyweg et al., 1991). Ukupan MRC-SS skor dobija se dodavanjem pojedinačnih rezultata ovih mišićnih grupa sa obe strane tela. Tabela 1 prikazuje ocene koje bolesnici mogu dobiti u pojedinačnim mišićnim grupama tokom pregleda. Maksimalni broj bodova ostvarenih na ovom skorom je 60, pri čemu niži skor ukazuje na veću mišićnu slabost.

Tabela 1. MRC-SS – kvantitativna procena mišićne snage

0 – odsustvo pokreta, odsustvo kontrakcije

-
- 1 – palpabilna kontrakcija, nema vidljivog pokreta
- 2 – pokret je moguć kada je eliminisana sila gravitacije
- 3 – pokret je moguć protiv gravitacije
- 4 – pokreti protiv otpora su mogući:
- 4⁻: slab otpor
- 4: srednje jak otpor
- 4⁺: jak otpor
- 5 – normalna snaga mišića
-

MRC-SS – Medical Research Council Sum Score

Težina bolesti je određivana korišćenjem skora za procenu težine *Charcot–Marie–Tooth-ove* neuropatije (*CMT Neuropathy Score – CMTNS*) (Shy et al., 2005b). CMTNS je skor koji se najčešće koristi kao mera ishoda u studijama koje uključuju bolesnike sa CMT. CMTNS predstavlja skalu sa 9 stavki, gde bolesnici mogu da ostvare rezultate od 0 (najbolji rezultat) do 36 (najgori rezultat). Svaka stavka ocenjuje se ocenom od 0 (najbolji rezultat) do 4 (najgori rezultat). Ocenjuju se sledeće stavke: senzorni simptomi, motorni simptomi na gornjim i donjim ekstremitetima, taktilni senzibilitet, vibracioni senzibilitet, stepen slabosti mišića na gornjim i donjim ekstremitetima, CMAP ulnarnog nerva i SNAP ulnarnog nerva. Na osnovu ukupnog CMTNS skora, bolesnici su bili podeljeni u tri grupe: bolesnici sa blagim CMT (ukoliko je CMTNS skor bio manji od 10), bolesnici sa umerenim CMT (ukoliko je CMTNS skor bio između 11 i 20) i bolesnici sa teškim CMT (ukoliko je CMTNS skor bio veći od 21). Ukoliko EMNG podaci za bolesnika nisu bili dostupni, težina bolesti procenjivana je uz pomoć *Charcot-Marie-Tooth Examination Score (CMTES)* (Murphy et al., 2011). CMTES je pouzdana i validna skala od sedam stavki (iste stavke kao kod CMTNS, izuzev CMAP i SNAP ulnarnog nerva) i predstavlja validnu skalu za procenu težine bolesti kod obolelih od CMT (Murphy et al., 2011).

Stepen onesposobljenosti je određivan pomoću skale ograničenosti neuropatijom (*Overall Neuropathy Limitations Scale – ONLS*) (Graham and Hughes, 2006). ONLS se sastoji od 12 stavki koja se odnose na različite aspekte života koji su pogođeni neuropatijom. Ovaj skor meri stepen sposobnosti bolesnika da obavlja svakodnevne aktivnosti kao što su:

pranje i češljanje kose, okretanje ključa u bravi, istovremeno korišćenje noža i viljuške (ili kašike), zakopčavanje ili otkopčavanje dugmadi ili šlica, oblačenje gornjeg dela odeće (izuzimajući dugmad ili šlic), hodanje, trčanje ili penjanje uz stepenice. Skor se kreće u rasponu od 0 (bez onesposobljenosti) do 12 (maksimalna onesposobljenost).

3.4. Analiza atipičnih simptoma

3.4.1. Neuropatski bol (NB)

Dijagnoza NB postavljena je na osnovu kriterijuma Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain – IASP*) (Treede et al., 2008) u trenutku testiranja, ili retrospektivno (na osnovu dostupnih kliničkih i anamnestičkih podataka), u trenutku uvođenja terapije protiv NB, ukoliko je bolesnik koristio lekove protiv NB. IASP definiše četiri kriterijuma za postavljenje dijagnoze NB: (1) jasna i tačna neuroanatomska distribucija bola; (2) vremensko poklapanje bola sa odgovarajućom lezijom ili oboljenjem somatosenzornog sistema; (3) neurološki znaci koji potvrđuju prisustvo lezije u perifernom nervnom sistemu (npr. ispad u senzibilitetu, smanjeni ili odsutni refleksi itd.); (4) najmanje jedan test kojim se potvrđuje odgovarajuća lezija ili oboljenje somatosenzornog sistema (npr. laboratorija, EMNG, genetska dijagnoza itd.). NB je dalje bio analiziran upitnikom za procenu NB – *painDETECT* (PD-Q) kako bi se dobilo više podataka o intenzitetu bola, njegovom toku i karakteristikama (Freynhagen et al., 2006). PD-Q predstavlja upitnik za samoprocenu NB sa devet stavki. Sedam stavki ovog upitnika vezano je za karakteristike NB, dok se dve stavke odnose na prostorne (zračenje ili širenje bola) i vremenske karakteristike NB. PD-Q skor ≥ 19 ukazuje na jasno prisustvo NB.

3.4.2. Disfunkcija autonomnog nervnog sistema

Za procenu disfunkcije autonomnog nervnog sistema korišćen je upitnik za procenu autonomnih simptoma kod Parkinsonove bolesti (eng. *SCales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic symptoms – SCOPA-AUT*) (Visser et al., 2004). Ovim upitnikom ispitanici su ocenjivali učestalost problema vezanih za autonomni nervni sistem u okviru 25 stavki tj. pitanja, koristeći četiri rangirane kategorije odgovora: nikada [0], ponekad [1], redovno [2], i često [3]. Rezultati se mogu sumirati u šest domena: gastrointestinalni (7 stavki), urinarni (6 stavki), kardiovaskularni (3 stavke), termoregulatorni (4 stavki), pupilomotorni (1 stavka) i seksualni (2 stavke za muškarce i 2 stavke za žene). Stavke vezane za urinarni i seksualni domen ovog upitnika imaju dodatne kategorije odgovora „koristi kateter” i „nije primenljivo”. S obzirom na polno specifične stavke seksualnog domena

SCOPA-AUT upitnika, svaki ispitanik je odgovarao na 23 pitanja. Konačno, moguće je izračunati i ukupni SCOPA-AUT skor koji objedinjuje svih šest navedenih domena autonomnog nervnog sistema (mogući opseg: 0–69). Viši rezultati ostvareni na ovom upitniku ukazuju na veću disfunkciju autonomnog nervnog sistema.

3.4.3. Disfunkcija vestibularnog sistema

Bolesnici uključeni u deo ispitivanja disfunkcije vestibularnog sistema pregledani su na prisustvo nistagmusa korišćenjem Frenzel-ovih naočara. Funkcija vestibulo-okularnog refleksa (VOR) ispitivana je pomoću trodimenzionalnog v-HIT, korišćenjem video sistema *GN Otometrics*. Ispitanici su sedeli na stolici sa pravim naslonom u dobro osvetljenoj sobi i dobili su instrukcije da vizuelno fiksiraju malu tamnu tačku na praznom zidu. Zid se nalazio na udaljenosti od 1,5 m od ispitanika. Ispitivač je stajao iza ispitanika i izveo je *head-impulse* test, tako što je brzo pomerao glavu ispitanika između 20 i 25 puta u ravni sva tri polukružna kanala unutrašnjeg uha. Tom prilikom snimljen je video zapis očiju. Podaci o brzini kretanja glave i očiju obrađeni su korišćenjem prilagođenog softvera (*APB, LabView v2012, National Instruments, Austin, Teksas, Sjedinjene Američke Države*) (Pogson et al., 2019). Prihvaćene su maksimalne brzine od 150-250 stepeni po sekundi ($^{\circ}/s$) za horizontalne polukružne kanale unutrašnjeg uha i 120-200 $^{\circ}/s$ za vertikalne polukružne kanale unutrašnjeg uha. Analizirane su karakteristike promene VOR-a (eng. *VOR gain - VG*) i refleksionih sakada, kao i učestalost sakada, latenca prve sakade, amplituda, maksimalna brzina i trajanje. VG je definisan kao odnos između promene ugla oka i promene ugla glave tokom izvođenja v-HIT.

Ni jedan uključeni HNPP bolesnik nije imao znake relapsa bolesti u periodu od šest meseci pre ispitivanja. Srednja vrednost VG i karakteristike refleksionih sakada za horizontalni (HC), anteriorni (AC) i posteriorni (PC) polukružni kanal unutrašnjeg uha upoređivani su sa rezultatima dobijenim kod ispitanika iz zdrave populacije koji su pre toga bili upareni prema polu i starosti sa CMT1A i HNPP bolesnicima. Ukoliko je VG obolelog ispitanika odstupao od VG uparenog zdravog ispitanika više od 2 standardne devijacije, VG obolelog se smatrao sniženim.

3.4.4. Sindrom nemirnih nogu

Dijagnoza RLS postavljena je na osnovu kriterijuma Američkog nacionalnog instituta za zdravlje (*US National Institutes of Health - NIH*) (Allen et al., 2003b). NIH kriterijumi za postavljanje dijagnoze sindroma nemirnih nogu su sledeći: 1) neodoljiva potreba (nagon) da

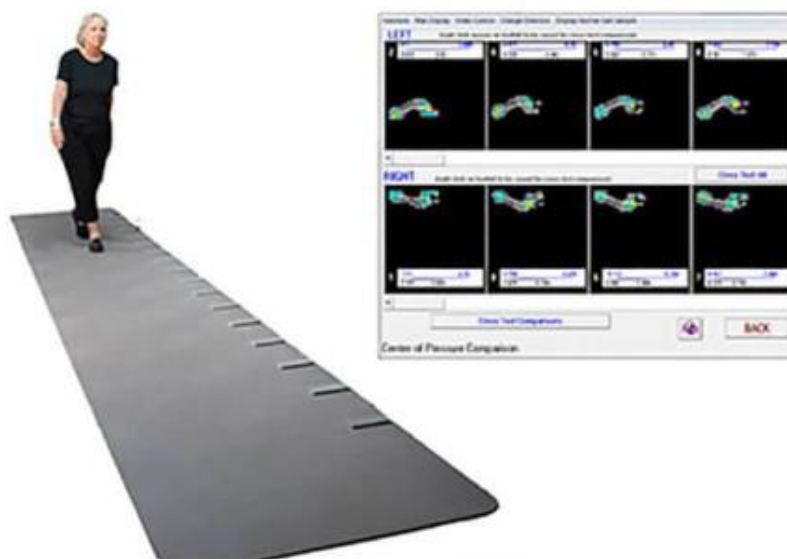
se noge pokreću, obično praćena neprijatnim senzacijama; 2) motorni „nemir“; 3) pojava ili pogoršanje tegoba tokom mirovanja (odmora); i 4) pojava ili pogoršanje tegoba tokom noći.

Za procenu težine simptoma RLS i njihov uticaj na svakodnevni život obolelog korišćen je upitnik za procenu težine RLS (*Restless Legs Syndrome Rating Scale - RLS-RS*) (Walters et al., 2003). Ovaj upitnik se sastoji od 10 stavki tj. pitanja, pri čemu ispitanik subjektivno ocenjuje nelagodnost u ekstremitetima, motorni „nemir“, olakšanje simptoma RLS tokom kretanja, poremećaj spavanja, dnevnu pospanost i umor, težinu i učestalost simptoma RLS, dužinu trajanja simptoma RLS u toku dana, uticaj RLS na dnevne aktivnosti i raspoloženje. Ispitanik može postići maksimalni rezultat od 40 bodova, pri čemu viši rezultat ukazuje na veću težinu RLS i veći nivo onesposobljenosti ispitanika zbog RLS.

3.4.5. Poremećaji hoda

Ekperimentalni protokol analize poremećaja hoda

Poremećaji hoda analizirani su na *GAITRite* stazi dužine 5,5 m, koja je opremljena senzorima koji registruju pritisak (*CIR Systems, Havertown, Pensilvanija, Sjedinjene Američke Države*) (Slika 7). Staza tj. njeni senzori su bili povezani sa računarom koji je posedovao softver sa algoritmom za automatizovanu analizu hoda. Bolesnici su pre stupanja na stazu prehodali udaljenost od 1,5 metara uobičajenom brzinom i tempom, zatim su stupili na stazu i prehodali 5,5 m (dužina staze) istom brzinom i tempom hoda, a nakon završetka staze nastavili su sa hodanjem najmanje 1,5 metara željenom brzinom. Nakon toga, izvršeno je ispitivanje hoda uz motorni i mentalni zadatak. Hod uz motorni zadatak je podrazumevao hod uobičajenom brzinom i tempom sa čašom napunjenom vodom, sa ciljem da se voda ne prospe tokom hodanja. Hod uz mentalni zadatak je podrazumevao hod uobičajenom brzinom i tempom uz serijsko oduzimanje broja „7“, počevši od nasumično odabranih brojeva (90, 95, 100 ili 105). Hod je analiziran iz ukupno šest prelazaka bolesnika preko merne staze. Prikupljeni su podaci sa aktiviranih senzora i korišćenjem *GAITRite* softvera izračunati su vremenski i prostorni parametri hoda. Podaci su zatim korišćeni radi dalje statističke analize.



Slika 7. GAITRite staza. Preuzeto sa <https://accesshealth.com.au/product/gaitriteportable-gait-analysis-system-poa/>. (pristupljeno 19.06.2023.)

Analizirani su sledeći parametri hoda: brzina hoda, trajanje ciklusa hoda (eng. *Cycle Time* – CT), dužina trajanja faze klaćenja (eng. *Swing Time* – ST), dužina trajanja dvostrukog oslonca (eng. *Double Support Time* – DST) i dužina koraka (eng. *Stride Length* – SL), kao i koeficijent varijabilnosti (eng. *coefficient of variability* – CV) za CT, ST, DST i SL.

3.5. Procena kognitivnih sposobnosti

Procena kognitivnih sposobnosti vršena je uz pomoć *Mini-Mental State Examination* (MMSE) testa. MMSE je kratak, standardizovan test koji se koristi za procenu kognitivnih sposobnosti i identifikaciju kognitivnih poremećaja kod odraslih osoba (Folstein et al., 1975). Test se sastoji od 30 pitanja i njime se ocenjuju šest aspekata kognitivnih funkcija: 1) orijentacija u vremenu; 2) orijentacija u prostoru; 3) pažnja i koncentracija; 4) memorija - verbalno pamćenje i prisećanje; 5) jezičke sposobnosti; 6) vizuelno-prostorna sposobnost. Bodovi dobijeni na MMSE su se tumačili na skali od 0 do 30, pri čemu je veći broj bodova ukazivao na bolju kognitivnu funkciju. Skor manji od 24 ukazivao je na prisustvo kognitivnog pada.

3.6. Ispitivanje kvaliteta života, zamora, radnog statusa i depresivnosti

Bolesnici su popunjavali srpsku verziju Mere zdravlja kratke forme (eng. *36-Item Short Form Survey* – SF-36) (SF-36, 2019). SF-36 predstavlja generički upitnik za procenu kvaliteta života koji pokriva osam domena zdravlja, po četiri za fizičko i mentalno zdravlje. Ovi domeni odnose se na procenu stepena dnevnih aktivnosti, emotivnog stanja, bola, zamora, socijalne participacije i samopercepcije sopstvenog zdravlja. Osam domena ove skale su: fizičko funkcionisanje (PF), fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP), telesni bol (BP), opšte zdravlje (GH), vitalnost (VT), socijalno funkcionisanje (SF), emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RE) i mentalno zdravlje (MH). Navedeni domeni su objedinjeni u dva glavna domena: fizički kompozitni skor (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Svi domeni zdravlja objedinjeni su ukupnim SF-36 skorom. Rezultati testa rangirani su od 0 do 100 poena, pri čemu 0 znači najlošije moguće zdravlje a 100 najbolje moguće zdravlje.

Zamor (eng. *fatigue*) ispitivan je uz pomoć *Krupp*-ove skale za procenu težine zamora (*Krupp's fatigue severity scale* – FSS) (Krupp et al., 1989). Skala se sastoji od devet izjava (rečenica) koje se odnose na subjektivnu percepciju zamora ispitanika u poslednjih sedam dana. Ispitanik je ocenjivao svaku izjavu na skali od 1 do 7, pri čemu se 1 označavao kao "uopšte se ne slažem", a 7 kao "u potpunosti se slažem". Izjave (rečenice) su formulisane tako da procenjuju kako se zamor obolelog manifestuje u njegovim svakodnevnim aktivnostima. Izjave koje je bolesnik ocenjivao bile su: 1) „Umor mi smanjuje motivaciju“; 2) Zamaram se nakon fizičke aktivnosti“; 3) „Lako se zamaram“; 4) „Zamor lako utiče na moju fizičku aktivnost“; 5) „Zamor mi često predstavlja problem“; 6) „Zamor mi ometa stalnu fizičku aktivnost“; 7) „Zamor mi utiče na obavljanje nekih dnevnih obaveza“; 8) „Zamor mi predstavlja jedan od tri glavna onesposobljavajuća simptoma“; 9) „Zamor mi remeti rad, porodični život i socijalne aktivnosti“. Konačni rezultat se dobija sabiranjem bodova za svaku izjavu, a ukupan raspon skale je od 9 do 63 boda. Veći broj bodova ostvarenih na FSS ukazuje na veću težinu zamora. Ispitanici sa ukupnim brojem bodova na FSS od 36 i iznad svrstani su u grupu obolelih sa zamorom, dok su oni sa ukupnim brojem bodova na FSS ispod 36 svrstani u grupu obolelih bez zamora.

Za prikupljanje podataka o radnom statusu ispitanika korišćen je posebno konstruisan upitnik. Upitnik je sadržavao sledeće stavke: godine školovanja, radni status (student, volonter, zaposlen, nezaposlen zbog neuropatije [nije u penziji, ali je nesposoban za rad zbog neuropatije], nezaposlen, ali ne zbog neuropatije, penzionisan zbog neuropatije i starosna

penzija), vrsta zanimanja (fizičko ili intelektualno zanimanje) i starost prilikom odlaska u penziju. Ispitanici koji su bili nesposobni za rad zbog neuropatije, ali nisu bili u penziji, nisu ispunjavali uslove penzijskog sistema Srbije za invalidsku penziju. Sedam bolesnika sa CMT1A u starosnoj penziji isključeni su iz studije od ukupno inicijalno uključenih bolesnika (uobičajena starosna granica za penzionisanje u Srbiji je 65 godina). Cela kohorta od 44 CMT1A bolesnika podeljena je zatim u dve grupe: 1. CMT1A bolesnici koji su radno sposobni (zaposleni i nezaposleni, ali ne zbog nesposobnosti uzrokovane neuropatijom) i 2. CMT1A bolesnici nesposobni za rad zbog neuropatije (nezaposleni zbog nesposobnosti uzrokovane neuropatijom i penzionisani zbog neuropatije). U ovaj deo ispitivanja uključeno je 18 bolesnika sa HNPP i sa obzirom na mali broj uključenih ispitanika, urađena je deskriptivna statistika.

Depresivnost je ispitivana uz pomoć Beckove skale depresivnosti (*Beck Depression Inventory – BDI*) (Beck et al., 1988). BDI se sastoji od 21 pitanja, a svako pitanje se sastoji od 4 izjave koje opisuju određeni simptom depresije. Ispitanik koji je popunjavao BDI upitnik, birao je jednu izjavu koja najbolje opisuje njegovo trenutno stanje. Svaka izjava boduje se od 0 do 3. Maksimalni broj bodova koji se može ostvariti na BDI je 63, gde veći broj bodova ostvarenih ukazuje na veću težinu depresije. Ispitanici sa ukupnim brojem bodova na BDI od 11 i iznad svrstani su u grupu bolesnika sa depresijom, dok su oni sa ukupnim brojem bodova na BDI ispod 11 svrstani u grupu bolesnika bez depresije. Rezultati na BDI kod bolesnika sa CMT1A su upoređivani sa rezultatima zdravih kontrola istog pola i uzrasta. Kontrolnu grupu su činile osobe koje su odabrane iz velike baze podataka neuropsiholoških testova sprovedenih kod zdravih zaposlenika Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije i njihovih srodnika.

3.7. Analiza učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti

U cilju dobijanja podataka o poremećajima menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i podataka o uticaju trudnoće/porođaja na tok bolesti, konstruisan je poseban upitnik. Upitnikom su obuhvaćena sledeća pitanja: 1) da li ste imali menstrualne probleme tokom bolesti, i u koliko da, koje?; 2) da li ste imali problem sa začećem?; 3) da li ste lečili sterilitet?; 4) broj trudnoća i broj živorođene dece; 5) tok porođaja (vaginalni porođaj, carski rez [totalni, elektivni], forceps, vakuum); 6) komplikacije tokom trudnoće; 7) komplikacije tokom porođaja; 8) da li je beba bila zdrava pri rođenju?; 9)

da li su se simptomi neuropatije javili prvi put tokom trudnoće?; 10) ukoliko su simptomi neuropatije u toku trudnoće već bili prisutni, da li je tokom trudnoće došlo do pogoršanja simptoma?; 11) ukoliko su simptomi neuropatije u toku trudnoće već bili prisutni, da li je tokom trudnoće došlo do poboljšanja simptoma? 18) da li je došlo do poboljšanja ili pogoršanja simptoma neposredno posle porođaja? U okviru ovog dela istraživanja urađena je deskriptivna statistika.

3.7. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka je vršena u programu SPSS verzija 16.0 (*SPSS Inc*, Čikago, Ilinois, Sjedinjene Američke Države).

Radi utvrđivanja normalne raspodele ispitivanih varijabli korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Od parametra deskriptivne statistike korišćene su proporcije, srednje vrednosti i standardne devijacije (SD).

U zavisnosti od dimenzija tablice kontigencije i broja očekivanih slučajeva u tablici korišćeni su χ^2 test ili Fisherov test tačne verovatnoće, za poređenje nominalnih i ordinalnih varijabli između dve ili tri grupe ispitanika. Mann-Whitneyev U test (za kontinuirane neparametarske varijable) i Studentov t test (za kontinuirane parametarske varijable) korišćeni su za ispitivanje razlike između dve grupe ispitanika.

Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga ispitivana je korelacija između dve varijable. Prediktivni značaj nezavisnih varijabli na jednu zavisnu varijablu je određivan linearnom regresionom analizom (metod enter).

Nivo značajnosti za sve statističke analize bio je 0,05 za statistički značajnu razliku i 0,01 za visoko statistički značajnu razliku.

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika

U istraživanju je učestvovao 51 bolesnik sa CMT1A i 18 bolesnika sa HNPP. Njihovi detaljni sociodemografski podaci prikazani su u Tabeli 2. Bolesnici sa CMT1A su bili stariji ($51,2 \pm 13,1$ prema $40,8 \pm 14,7$, $p < 0,01$) u odnosu na bolesnike sa HNPP. Ispitanici sa CMT1A i HNPP se nisu razlikovali ni po jednom drugom sociodemografskom parametru.

Tabela 2. Osnovni sociodemografski podaci ispitivanih bolesnika sa CMT1A i HNPP

Ispitivane karakteristike	CMT1A	HNPP	p vrednost
N	51	19	
Pol (% muškaraca)	41,2	52,6	> 0,05
Starost u trenutku testiranja ($\bar{x} \pm SD$, godine)	51,2 \pm 13,1	40,8 \pm 14,7	< 0,01
Obrazovanje ($\bar{x} \pm SD$, godine)	13,3 \pm 2,6	12,7 \pm 2,6	> 0,05
Zanimanje (% bolesnika)			> 0,05
fizičko	52,3	43,8	
intelektualno	47,7	56,3	

N – broj bolesnika; CMT1A – Charcot-Marie-Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija

Kliničke karakteristike bolesnika sa CMT1A i HNPP su prikazane u Tabeli 3. Oboleli od CMT1A češće su koristili pomagala pri hodu (33,3% prema 0,0%, $p < 0,01$) i češće su imali *pes cavus* (86,3% prema 26,3%, $p < 0,001$), skoliozu (41,2% prema 0,0%, $p < 0,001$), tremor (82,4% prema 42,1%, $p < 0,01$) i senzornu ataksiju (45,1% prema 10,5%, $p < 0,01$). Mišićna snaga bila je niža kod ispitanika sa CMT1A (MRC-SS skor: 49,5 \pm 6,4 prema 55,1 \pm 5,5, $p < 0,001$) u poređenju sa bolesnicima sa HNPP, dok su težina bolesti (CMTNS skor: 15,9 \pm 6,3 prema 7,7 \pm 4,1, $p < 0,001$; CMTES skor: 11,3 \pm 5,5 prema 7,6 \pm 4,5, $p < 0,01$) i stepen onesposobljenosti (ONLS ukupni skor: 3,5 \pm 1,7 prema 1,8 \pm 1,8, $p < 0,001$) bili veći. Pored toga, bolesnici sa CMT1A su češće imali zamor (58,8% prema 22,2%, $p < 0,01$). Oboleli od HNPP su postigli bolji rezultat na MMSE u odnosu na one sa CMT1A (29,1 \pm 0,9 prema 28,0 \pm 2,1, $p < 0,05$).

Tabela 3. Kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika sa CMT1A i HNPP

Ispitivane karakteristike	CMT1A	HNPP	p vrednost
Početak bolesti (% bolesnika)			> 0,05
juvenilni	54,3	47,4	
adultni	45,3	52,6	
Trajanje bolesti ($\bar{x} \pm SD$, godine)	21,3 \pm 15,6	14,2 \pm 11,9	> 0,05
% bolesnika koji koriste pomagala pri hodu (%)	33,3	0,0	< 0,01
Klinički nalaz (% bolesnika)			
<i>pes cavus</i>	86,3	26,3	< 0,001
skolioza	41,2	0,0	< 0,001
tremor	82,4	42,1	< 0,01

senzorna ataksija	45,1	10,5	<0,01
perceptivni gubitak sluha	25,5	36,8	> 0,05
cerebelarna disfunkcija	17,6	10,5	> 0,05
bulbarna disfunkcija	3,9	0,0	> 0,05
disfunkcija dijafragme	0,0	0,0	> 0,05
paraliza glasnih žica	0,0	0,0	> 0,05
ulceracije	0,0	0,0	> 0,05
nistagmus	22,0	5,3	> 0,05
abnormalna pupilarna reakcija na svetlost ili konvergenciju	7,8	0,0	> 0,05
multipli lipomi	2,0	0,0	> 0,05
depoziti masti na torzou i vratu	0,0	0,0	> 0,05
aksijalni senzorni deficit	2,0	0,0	> 0,05
viši svod nepca	15,7	10,5	> 0,05
Ukupni broj klinički zahvaćenih nerava tokom trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$)	-	3.9 ± 1.9	-
Ukupni broj klinički zahvaćenih nerava u trenutku ispitivanja ($\bar{x} \pm SD$)	-	2.8 ± 1.7	-
MRC-SS ($\bar{x} \pm SD$)	49,5 ± 6,4	55,1 ± 5,5	< 0,001
CMTNS skor ($\bar{x} \pm SD$)	15,9 ± 6,3	7,7 ± 4,1	< 0,001
CMTES skor ($\bar{x} \pm SD$)	11,3 ± 5,5	7,6 ± 4,5	< 0,01
Težina bolesti (%)			< 0,05
blaga	26,7	70,0	
umerena	56,7	30,0	
teška	16,7	0,0	
ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)			
gornji ekstremiteti	1,5 ± 1,1	0,9 ± 1,0	> 0,05
donji ekstremiteti	2,0 ± 0,8	0,9 ± 0,9	< 0,001
ukupan skor	3,5 ± 1,7	1,8 ± 1,8	< 0,001
FSS skor ($\bar{x} \pm SD$)	40,6 ± 20,2	27,6 ± 20,9	< 0,05
% bolesnika sa zamorom	58,8	22,2	< 0,01
BDI skor ($\bar{x} \pm SD$)	8,9 ± 9,7	8,6 ± 11,7	> 0,05
% depresivnih bolesnika	30,0	22,2	> 0,05

MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	28,0 \pm 2,1	29,1 \pm 0,9	< 0,05
--------------------------------	----------------	----------------	--------

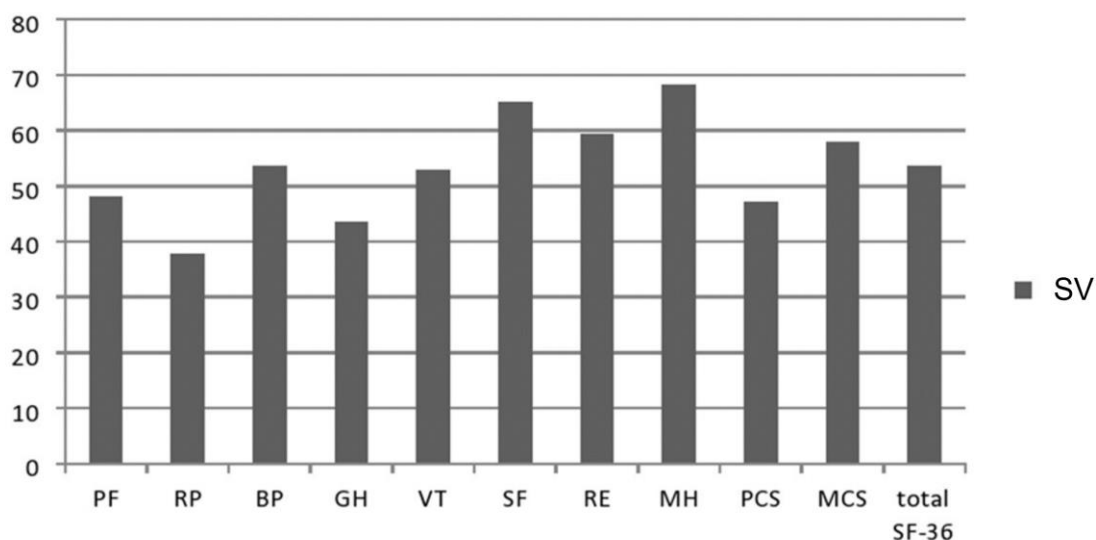
CMT1A – Charcot-Marie-Tooth-ova neuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; \bar{x} – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MRC-SS - Medical Research Council Sum Score; CMTNS – Charot-Marie-Tooth disease Neuropathy Scale; CMTES - Charcot-Marie-Tooth disease Examinations Scale; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; FSS – Fatigue Severity Scale; BDI – Beck Depression Inventory; MMSE – Mini Mental State Examination

4.2. Kvalitet života kod bolesnika sa CMT1A i HNPP

4.2.1. Kvalitet života kod bolesnika sa CMT1A

Kvalitet života testiran je kod 45 bolesnika sa CMT1A, prosečne starosti 50.4 ± 12.6 godine i prosečne dužine trajanja bolesti od 22 godine (opseg: 12.5–31.5). Osamnaest (40,0%) bolesnika bilo je muškog pola, 24 bolesnika (53,3%) imalo je juvenilni početak bolesti, trećina bolesnika (33,3%) koristila je pomagala pri hodu, dok je 19 bolesnika (42,2%) imalo skoliozu. Prosečan MRC-SS skor iznosio je 49.7 ± 6.4 , a CMTES skor 11.3 ± 5.5 . Trinaest bolesnika (28,9%) bilo je depresivno (prema BDI skoru), dok je nešto više od polovine bolesnika (55,6%) imalo zamor (prema FSS skoru). Kvalitet života i njegovi domeni kod bolesnika sa CMT1A prikazani su na grafikonu 1.

Grafikon 1. Kvalitet života i njegovi domeni kod bolesnika sa CMT1A



SF-36 – Mere zdravlja kratke forme; PF – fizičko funkcionisanje, RP – fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti, BP – telesni bol, GH – opšte zdravlje, VT – vitalnost, SF – socijalno funkcionisanje, RE – emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; MH - mentalno

zdravlje; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor; SV – srednja vrednost

Tabela 4 prikazuje korelaciju sociodemografskih i kliničkih karakteristika sa kvalitetom života kod bolesnika sa CMT1A. Lošiji rezultati na SF-36 upitniku (PCS, MCS i ukupni SF-36 skor) su bili povezani sa prisustvom zamora, depresije i korišćenjem pomagala za hodanje, kao i sa lošijim skorom na CMTES, MRC-SS i ONLS gornjih i donjih ekstremiteta. Lošiji rezultati u fizičkim domenima kvaliteta života (PCS) i lošiji ukupni SF-36 skor, bili su povezani sa starijim uzrastom u vreme testiranja, dužim trajanjem bolesti i prisustvom tremora. Sledeće karakteristike nisu bile povezane ni sa jednim ispitivanim domenom kvaliteta života (ukupni SF-36 skor, MCS i PCS): pol, starost na početku bolesti, senzorna ataksija, cerebelarna disfunkcija, skolioza, perceptivni gubitak sluha i MMSE.

Urađena je linearna regresiona analiza u kojoj je kao zavisna varijabla definisan ukupni SF-36 skor, dok su kao nezavisne varijable uključene sve varijable koje su bile u korelaciji sa ukupnim SF-36 skorom. Regresiona analiza je pokazala da su izraženiji zamor (beta = -0,36, p <0,001), depresivnost (beta = -0,39, p <0,01) i lošiji rezultati na CMTES (beta = -0,43, p <0,01) bili značajni nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa CMT1A.

Tabela 4. Korelacija sociodemografskih i kliničkih karakteristika sa kvalitetom života kod bolesnika sa CMT1A

Ispitivane karakteristike	Korelacija sa ukupnim SF-36 skorom	Korelacija sa PCS	Korelacija sa MCS
Starost u trenutku testiranja	rho = -0,34*	rho = -0,33*	n.s.
Dužina trajanja bolesti	rho = -0,31*	rho = -0,33*	n.s
Korišćenje pomagala pri hodu (da vs. ne)	36,6 ± 17,1 vs. 62,0 ± 26,3**	24,4 (11,6–37,2) vs. 57,1 (34,8–79,4)**	39,8 (21,5–58,1) vs. 74,0 (51,7–96,3)*

Prisustvo tremora (da vs. ne)	48,9 (29,4–68,4) vs. 81,7 (53,7–109,7)*	42,0 (0,0–86,2) vs. 78,5 (50,1–106,9)*	n.s.
Prisustvo zamora (da vs. ne)	34,9 (20,7–49,1) vs. 77,6 (61,3–93,9)	26,8 (13,2–40,4) vs. 69,5 (51,8–87,1)**	41,3 (25,1–57,4) vs. 80,0 (69,9–90,1)**
Prisustvo depresije (da vs. ne)	22,6 (9,1–36,0) vs. 68,8 (48,4–89,2)**	17,8 (3,8–31,8) vs. 57,1 (33,1–81,0)**	24,3 (13,8–34,8) vs. 75,2 (57,8–92,5)**
MRC-SS skor	rho = +0,43**	rho = +0,45**	rho = +0,37*
CMTES skor	rho = -0,68**	rho = -0,70**	rho = -0,56**
ONLS skor gornjih ekstremiteta	rho = -0,70**	rho = -0,71**	rho = -0,62**
ONLS skor donjih ekstremiteta	rho = -0,61**	rho = -0,58**	rho = -0,40**

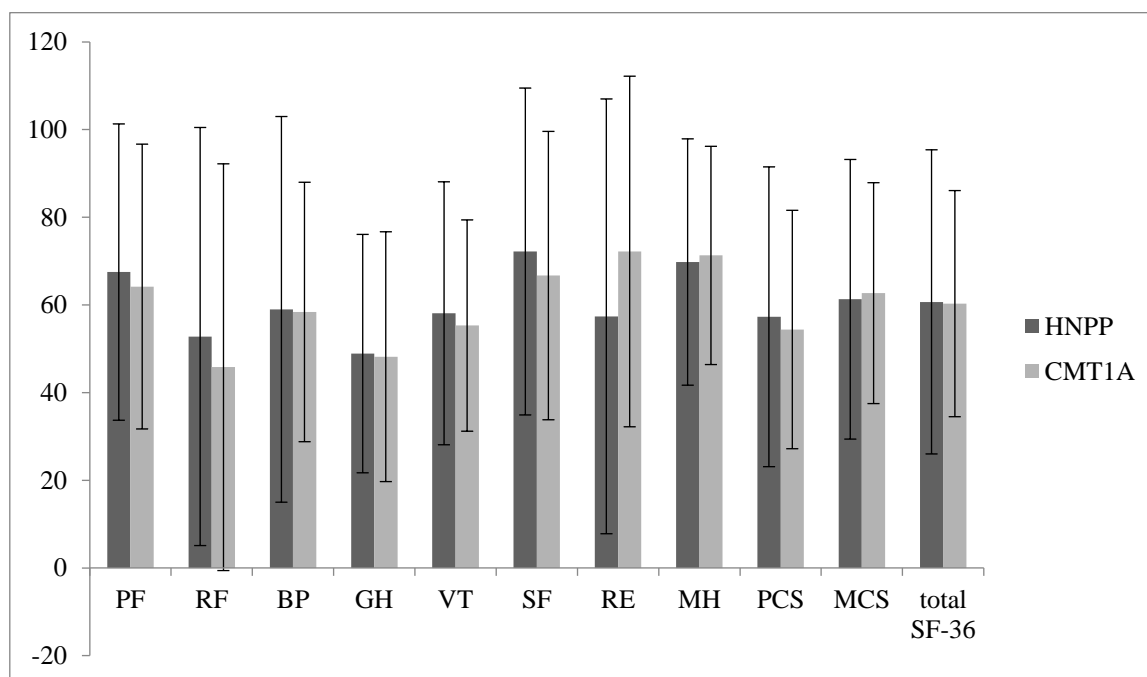
*Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili kao medijana (interkvartilni opseg); SF-36 – Mere zdravlja kratke forme; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor; vs. – prema; rho – Spearmanov koeficijent korelacije; n.s. – nije statistički signifikantno; MRC-SS - Medical Research Council Sum Score; CMTES - Charcot-Marie-Tooth disease Examinations Scale; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$*

4.2.2. Kvalitet života kod bolesnika sa HNPP i ispitivanje razlike u kvalitetu života kod bolesnika sa HNPP i CMT1A

Kvalitet života ispitivan je kod 18 bolesnika sa HNPP, koji su zatim bili upareni prema polu i starosti sa 18 bolesnika sa CMT1A. Bolesnici sa CMT1A uključeni u ovaj deo studije su češće koristili pomagala pri hodu ($p < 0,01$), češće su imali tremor ($p < 0,05$), skoliozu ($p < 0,01$) i slabost gornjih ekstremiteta ($p < 0,05$) u poređenju sa prema polu i starosti uparenim bolesnicima sa HNPP. Rezultati na CMTNS skoru bili su lošiji kod bolesnika sa CMT1A ($12,8 \pm 6,2$ prema $7,7 \pm 4,1$, $p < 0,05$) u odnosu na HNPP bolesnike. Bolesnici sa CMT1A su imali veći stepen onesposobljenosti donjih ekstremiteta (ONLS skor: $1,7 \pm 1,0$ prema $0,9 \pm 0,9$, $p < 0,05$) od bolesnika sa HNPP.

Kvalitet života i njegovi domeni kod bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika prikazani su na Grafikonu 2. Nisu uočene razlike ni u jednom od domena kvaliteta života između bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika.

Grafikon 2. Rezultati na SF-36 upitniku kod bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih bolesnika sa CMT1A



CMT1A – Charcot-Marie-Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; SF-36 – Mere zdravlja kratke forme; PF – fizičko funkcionisanje; RP – fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti; BP – telesni bol; GH – opšte zdravlje; VT – vitalnost; SF – socijalno funkcionisanje; RE – emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; MH - mentalno zdravlje; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor

Tabela 5 prikazuje korelaciju sociodemografskih i kliničkih karakteristika sa kvalitetom života kod bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika. Lošiji SF-36 skor kod bolesnika sa HNPP korelisao je sa nižim stepenom obrazovanja ($p < 0.01$), fizičkim radom ($p < 0.05$), većim ukupnim brojem klinički zahvaćenih nerava tokom trajanja bolesti ($p < 0.01$), lošijim MRC-SS skorom ($p < 0.01$), lošijim ONLS skorom ($p < 0.01$), teže izraženim bolom ($p < 0.01$), depresijom ($p < 0.01$) i zamorom ($p < 0.01$).

Lošiji SF-36 skor kod bolesnika sa CMT1A korelisao je sa starijim uzrastom ($p < 0.01$), nezaposlenošću ($p < 0.05$), fizičkim radom tj. zanimanjem ($p < 0.01$), dužim trajanjem bolesti

($p < 0.05$), lošijim MRC-SS skorom ($p < 0.05$), lošijim CMTNS skorom ($p < 0.01$), slabošću gornjih ekstremiteta ($p < 0.05$), prisustvom tremora ($p < 0.05$), lošijim ONLS skorom ($p < 0.01$), teže izraženim bolom ($p < 0.05$), depresijom ($p < 0.01$), zamorom ($p < 0.01$) i FES skorom ($p < 0.01$).

Tabela 5. Korelacija sociodemografskih i kliničkih karakteristika sa kvalitetom života kod bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika

Ispitivane karakteristike	Korelacija sa ukupnim SF-36 skorom kod bolesnika sa HNPP	Korelacija sa ukupnim SF-36 skorom kod bolesnika sa CMT1A
N	18	18
Pol (muški vs. ženski)	59,3±39,6 vs. 62,5±29,9	58,9±31,9 vs. 61,9±17,3
Starost u trenutku testiranja	rho = - 0,04	rho = - 0,67 **
Godine obrazovanja	rho = + 0,63 **	rho = + 0,359
Radni status (zaposlen vs. nezaposlen)	70,2±29,8 vs. 43,3±38,1	71,3±23,9 vs. 43,0±19,0 *
Zanimanje (fizičko vs. intelektualno)	41,8±28,3 vs. 82,4±22,1*	33,4±18,4 vs. 73,4±21,0**
Početak bolesti (juvenilni vs. adultni)	39,6±46,9 vs. 63,3±33,9	70,8±17,1 vs. 57,3±27,7
Dužina trajanja bolesti	rho = - 0,28	rho = - 0,54 *
MRC-SS	rho = + 0,67 **	rho = + 0,47 *
CMTNS	rho = + 0,52	rho = - 0,80 **
Ukupni broj klinički zahvaćenih nerava tokom trajanja bolesti	rho = - 0,62**	-
Ukupni broj klinički zahvaćenih nerava u trenutku ispitivanja	rho = - 0,39	-
Prisutni simptomi na gornjim ekstremitetima (bez slabosti vs. distalna slabost)	65,9±34,8 vs. 42,5±31,5	73,6±29,8 vs. 49,6±16,8 *

Tremor (ne vs. da)	60,4±34,2 vs. 61,4±37,6	87,7±24,4 vs. 54,8±24,4 *
Skolioza (ne vs. da)	-	69,2±23,2 vs. 49,1±25,9
Korišćenje pomagala pri hodu (ne vs da)	-	63,1±25,3 vs. 37,5±23,2
ONLS skor		
gornji ekstremiteti	rho = - 0,51 *	rho = - 0,78 **
donji ekstremiteti	rho = - 0,86 **	rho = - 0,62 **
ukupan skor	rho = - 0,73 **	rho = - 0,82 **
Intenzitet bola		
u trenutku testiranja	rho = - 0,89 **	rho = - 0,33
najjači bol u poslednje četiri nedelje	rho = - 0,80 **	rho = - 0,56 *
prosečan bol u poslednje četiri nedelje	rho = - 0,77 **	rho = - 0,57 *
BDI skor	rho = - 0,86 **	rho = - 0,81 **
Prisustvo depresije (ne vs. da)	73,5±27,5 vs. 16,4±13,2 **	69,9±21,5 vs. 35,1±18,7 **
FSS skor	rho = - 0,79 **	rho = - 0,94 **
Prisustvo zamora (ne vs. da)	73,5±27,3 vs. 16,0±12,4 **	77,8±17,0 vs. 38,3±15,9 **
FES skor	rho = - 0,78 **	rho = - 0,82 **

*Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija; CMT1A – Charcot–Marie–Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; vs. – prema; rho – Spearmanov koeficijent korelacije; MRC-SS - Medical Research Council Sum Score; CMTNS – Charcot–Marie–Tooth disease neuropathy scale; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; BDI – Beck Depression Inventory; FSS – Fatigue Severity Scale; FES – Falls Efficacy score; *p < 0.05, **p < 0.01*

Urađena je linearna regresiona analiza u kojoj je kao zavisna varijabla definisan ukupni SF-36 skor kod bolesnika sa HNPP, dok su kao nezavisne varijable uključene sve varijable koje su bile u korelaciji sa ukupnim SF-36 skorom kod bolesnika sa HNPP. Regresiona analiza je pokazala da je prisustvo bola u trenutku testiranja bio jedini značajan nezavisni prediktor lošijeg kvaliteta života kod pacijenata sa HNPP (beta = - 0,93, p < 0,001). Ukupni model je bio statistički značajan (R^2 adjusted= 0,85, p < 0,001).

4.3. Radni status bolesnika sa CMT1A i HNPP

Radni status je testiran kod 44 CMT1A i 18 HNPP bolesnika.

4.3.1. Radni status bolesnika sa CMT1A

Tabela 6 prikazuje osnovne sociodemografske i kliničke podatke ispitivanih radno sposobnih i nesposobnih CMT1A bolesnika. Radno sposobni CMT1A bolesnici imali su više godina obrazovanja u odnosu na radno nesposobne ($13,3 \pm 2,59$ prema $11,12 \pm 2,54$ godine, $p < 0,01$), i češće su imali intelektualno zanimanje (75,0% prema 25,0%, $p < 0,01$). CMT1A bolesnici nesposobni za rad imali su veću nesposobnost gornjih ($0,8 \pm 1,1$ prema $2,0 \pm 0,9$, $p < 0,01$) i donjih ekstremiteta ($1,6 \pm 0,8$ prema $2,4 \pm 0,6$, $p < 0,01$), lošiji ukupni ONLS skor ($2,4 \pm 1,6$ prema $4,4 \pm 1,3$, $p < 0,01$) i lošiji BDI skor ($6,2 \pm 7,9$ prema $11,9 \pm 10,8$, $p < 0,05$). CMT1A bolesnici nesposobni za rad su bili u skoro četiri puta većem riziku da imaju zamor (OR = 3,7, 95% CI 1,0–13,1, $p < 0,05$) i u jedanaest puta većem riziku da imaju strah od pada (OR = 11,0, 95% CI 2,0–59,7, $p < 0,01$), u poređenju sa radno sposobnim CMT1A bolesnicima. U okviru cele kohorte, 10 bolesnika je imalo hipertenziju, devet je imalo hiperlipidemiju, četiri bolesnika su imala dijabetes melitus ili insulinsku rezistenciju, dva bolesnika su imala osteopeniju, dva bolesnika su imala gonartrozu. Ostale bolesti koje su bile prisutne u pojedinačnim slučajevima su: migrena, megaloblastna anemija, astma, ablacija retine, srčana aritmija, prolaps mitralnog zaliska, angina pektorisa, benigna hiperplazija prostate, psorijaza vulgaris, tinea pedis, nedostatak gvožđa, katarakta, makularna degeneracija, retinopatija, hronična opstruktivna bolest pluća, hronični laringitis, cerebelarna cista i moždani udar.

Tabela 6. Osnovni sociodemografski i klinički podaci ispitivanih radno sposobnih i radno nesposobnih CMT1A bolesnika

Ispitivane karakteristike	Radno sposobni CMT1A bolesnici	Radno nesposobni CMT1A bolesnici	Svi CMT1A bolesnici
N	20	24	44
Pol (N, % muškaraca)	11 (55,0%)	8 (33,3%)	19 (43,2%)
Početak bolesti (N, %)			
juvenilni	12 (60,0%)	11 (45,8%)	23 (52,3%)
adultni	8 (40,0%)	13 (54,2%)	21 (47,7%)
Starost u trenutku testiranja ($\bar{x} \pm SD$, godine)	50,9 \pm 11,8	49,6 \pm 14,3	50,2 \pm 13,1
Dužina trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$, godine)	23,4 \pm 15,1	18,7 \pm 14,8	20,8 \pm 15,0
Obrazovanje ($\bar{x} \pm SD$, godine)**	13,3 \pm 2,6	11,1 \pm 2,5	12,1 \pm 2,8
Zanimanje (%)**			
fizičko	25,0%	75,0%	52,3%
intelektualno	75,0%	25,0%	47,7%
Ukupan broj radnih sati tokom nedelje ($\bar{x} \pm SD$, sati)	47,9 \pm 10,8	-	-
Da li ste rekli Vašem poslodavcu da imate CMT neuropatiju? (% bolesnika koji su odgovorili sa „ne“)	50,0%	-	-
Da li ste rekli Vašim kolegama da imate CMT neuropatiju? (% bolesnika koji su odgovorili sa „ne“)	50,0%	-	-
Prisustvo komorbiditeta (N, %)	8 (40,0%)	13 (54,2%)	21 (47,7%)
Pokretljivost (N, %)			

normalna	2 (10,0%)	3 (12,5%)	5 (11,4%)
abnormalna – ne koristi pomagala	11 (55,0%)	15 (62,5%)	26 (59,1%)
abnormalna – koristi pomagala	6 (30,0%)	6 (25,0%)	12 (27,3%)
kolica	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	28,3 \pm 1,8	27,5 \pm 2,5	27,9 \pm 2,2
MMSE skor (N, %)			
≥ 27	15 (75,0%)	17 (70,8%)	32 (72,7%)
< 27	5 (25,0%)	7 (29,2%)	12 (27,3%)
MRC-SS skor ($\bar{x} \pm SD$)	49,1 \pm 6,1	51,2 \pm 6,3	50,2 \pm 6,2
CMTNS skor ($\bar{x} \pm SD$)	15,5 \pm 6,9	16,4 \pm 5,7	15,9 \pm 6,3
Težina bolesi prema CMTNS (%)			
blaga	35,0%	25,0%	29,5%
umerena	50,0%	66,7%	59,1%
teška	15,0%	8,3%	11,4%
CMTES skor ($\bar{x} \pm SD$)	10,7 \pm 5,2	10,9 \pm 5,3	10,8 \pm 5,2
ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)			
gornji ekstremiteti **	0,8 \pm 1,1	2,0 \pm 0,9	1,4 \pm 1,1
donji ekstremiteti **	1,6 \pm 0,8	2,4 \pm 0,6	2,1 \pm 0,8
ukupan skor **	2,4 \pm 1,6	4,4 \pm 1,3	3,5 \pm 1,7
BDI skor ($\bar{x} \pm SD$) *	6,2 \pm 7,9	11,9 \pm 10,8	9,3 \pm 9,9
% depresivnih bolesnika	20,0%	41,7%	31,8%
FSS skor ($\bar{x} \pm SD$) **	33,2 \pm 19,6	48,4 \pm 16,6	41,5 \pm 19,4
% bolesnika sa zamorom *	45,0%	75,0%	61,4%
FES skor ($\bar{x} \pm SD$) **	19,4 \pm 16,3	42,8 \pm 27,0	32,1 \pm 26,0
% bolesnika sa strahom od pada **	50,0%	91,7%	72,7%

CMT1A – Charcot-Marie-Tooth polineuropatija tip 1A; N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MMSE – Mini Mental State Examination; MRC-SS – Medical Research Council Sum Score; CMTNS – Charcot-Marie-Tooth disease Neuropathy Scale; CMTES – Charcot-Marie-Tooth disease Examination Score; ONLS – Overall Neuropathy

*Limitation Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; BDI – Beck Depression Inventory; FSS – Fatigue Severity Scale; FES – Falls Efficacy Score; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$;*

Urađena je multipla linearna regresiona analiza (*stepwise* model), pri čemu je zavisna varijabla bila sposobnost za rad (Tabela 7). Svi parametri koji su značajno korelirali sa radnim statusom u univarijantnoj analizi ($p < 0,01$) uključeni su u multiplu regresionu analizu. Statistički isključeni parametri bili su: prisustvo zamora, prisustvo straha od pada i trajanje obrazovanja. Ukupan ONLS skor i tip zanimanja bili su značajni nezavisni prediktori nesposobnosti za rad kod bolesnika sa CMT1A. Ukupan model je bio statistički značajan ($R^2_{adjusted} = 0,37$, $p < 0,01$).

Table 7. Multipla regresiona analiza sa sposobnošću za rad kao zavisnom varijablom (*stepwise* metoda)

Ispitivane karakteristike	β	p
ONLS ukupan skor	0,40	<0,01
Tip zanimanja	-0,34	<0,05
$R^2_{adjusted}=0.37$		<0,001

ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; R^2 je dato kao prilagođena vrednost ($R^2_{adjusted}$);

4.3.2. Radni status bolesnika sa HNPP

Od svih HNPP bolesnika uključenih u ovaj deo studije ($n=18$) polovina bolesnika ($n=9$; 50,0%) je bilo zaposleno, troje (16,7%) je bilo nezaposleno, troje (16,7%) je bilo u starosnoj penziji, dvoje je bilo u invalidskoj penziji (11,1%), dok je jedan bolesnik bio student. Sa obzirom na mali broj ispitanika, urađena je deskriptivna statistika. Trajanje obrazovanja je u proseku bilo $12,7 \pm 2,5$ godina. Zaposleni bolesnici su radili u proseku $39,0 \pm 16,0$ sati nedeljno. Dvoje bolesnika koji su bili u invalidskoj penziji, otišli su u invalidsku penziju u 29. i u 47. godini života. Nešto više od polovine zaposlenih HNPP bolesnika reklo je poslodavcu (55,6%) i kolegama (66,7%) da ima hroničnu neuropatiju. Trećina (33,3%)

zaposlenih HNPP bolesnika reklo je da im je potrebno prilagođavanje uslova na radnom mestu zbog neuropatije.

4.4. Ispitivanje atipičnih simptoma kod CMT1A i HNPP bolesnika

4.4.1. Neuropatski bol

Neuropatski bol je ispitan kod 51 CMT1A i 18 HNPP bolesnika.

4.4.1.1. Neuropatski bol kod bolesnika sa CMT1A

Sedam (13,7%) od 51 testiranog bolesnika sa CMT1A imalo je NB prema IASP kriterijumima i PD-Q skor. Osam (18,1%) od 44 CMT1A bolesnika koji nisu imali NB prema PD-Q skor u trenutku testiranja su koristili lekove za NB pre testiranja. Ovi bolesnici su retrospektivno evaluirani na postojanje NB prema IASP kriterijumima, pri čemu su svi ispunjavali kriterijume za prisustvo NB pre testiranja. Stoga, ukupan broj bolesnika u kohorti CMT1A bolesnika sa NB u trenutku i/ili pre testiranja bio je 15 (29,4%).

Tabela 8 prikazuje opšte sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa CMT1A sa i bez NB. CMT1A bolesnici sa NB su imali veću onesposobljenost gornjih ekstremitetima ($1,9 \pm 1,0$ prema $1,0 \pm 1,1$, $p < 0,05$) i veći ukupni ONLS skor ($4,3 \pm 1,7$ prema $3,2 \pm 1,7$, $p < 0,05$). Takođe, depresija je bila češća kod CMT1A bolesnika sa NB (66,7% prema 13,9%, $p < 0,01$).

Tabela 8. Opšte sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa CMT1A bez i sa neuropatskim bolom

Ispitivane karakteristike	bez NB	sa NB
N	36	15
Pol (% muškaraca)	38,9%	46,7%
Početak bolesti		
juvenilni	19 (52,8%)	6 (40,0%)
adultni	17 (47,2%)	9 (60,0%)
Starost u trenutku ispitivanja ($\bar{x} \pm SD$)	$49,6 \pm 13,5$	$55,1 \pm 11,3$

Dužina trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$)	22,9 ± 16,0	17,7 ± 14,4
% pacijenata koji koriste pomagala pri hodu (%)	30,5%	40,0%
MRC-SS skor ($\bar{x} \pm SD$)	49,7 ± 6,7	49,1 ± 5,9
CMTNS skor ($\bar{x} \pm SD$)	14,9 ± 6,7	17,8 ± 5,3
Težina bolesti prema CMTNS skoru (%)		
blaga	35,0%	10,0%
umerena	50,0%	70,0%
teška	15,0%	20,0%
ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)		
gornji ekstremiteti *	1,1 ± 1,1	2,1 ± 0,9
donji ekstremiteti	1,9 ± 0,8	2,3 ± 0,8
ukupan skor *	3,2 ± 1,7	4,3 ± 1,7
MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	28,1 ± 2,2	27,7 ± 1,8
BDI skor ($\bar{x} \pm SD$) **	5,7 ± 7,4	16,1 ± 10,7
% depresivnih bolesnika **	13,9%	66,7%

*NB – neuropatski bol; N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MRC-SS – Medical Research Council sum score; CMTNS – Charcot-Marie-Tooth disease Neuropathy Scale; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; BDI – Beck Depression Inventory; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$*

Poređenje učestalosti i karakteristika bola kod CMT1A bolesnika sa i bez NB prema PD-Q skoru prikazano je u tabeli 9. Senzorni simptomi testirani PD-Q upitnikom bili su statistički značajno češći i imali su statistički značajno veći intenzitet kod CMT1A bolesnika sa NB, u odnosu na bolesnike sa CMT1A bez NB. Simptom sa najvećom senzitivnošću za postojanje NB bio je osećaj trnjenja, dok je najspecifičniji simptom bila alodinija. Bolesnici sa CMT1A sa NB češće su imali bolove u leđima ($p < 0,01$) i trupu ($p < 0,05$) u poređenju sa

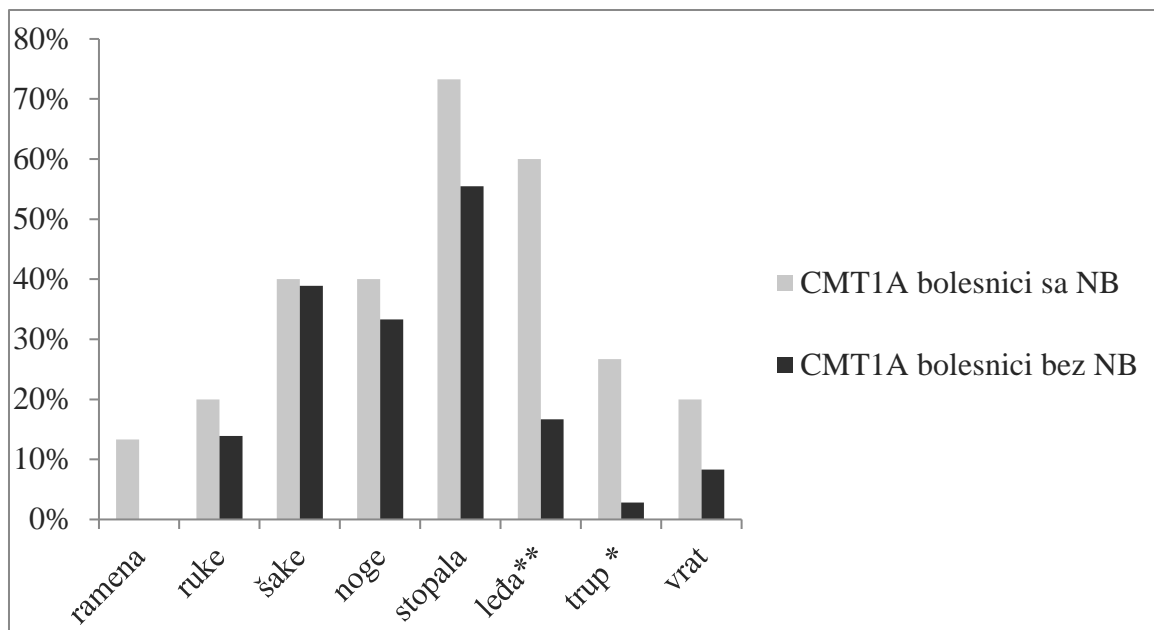
CMT1A bolesnicima bez NB, dok se pojava bola na drugim delovima tela nije razlikovala između dve grupe (Grafikon 3).

Tabela 9. Poređenje učestalosti i karakteristika bola kod CMT1A bolesnika sa i bez NB prema PD-Q skoru

Karakteristike	Bez NB	Sa NB
N	36	15
Intenzitet bola ($\bar{x} \pm SD$)		
u trenutku testiranja **	1,9 ± 2,7	4,4 ± 2,3
najjači bol tokom poslednje četiri nedelje **	4,5 ± 3,7	7,7 ± 2,7
prosečan bol u poslednje četiri nedelje **	3,0 ± 2,6	5,7 ± 2,2
Tok bola (%)		
uporni bol sa blagim fluktuacijama	50,0%	40,0%
uporni bol sa napadima snažnog bola	11,1%	40,0%
napadi snažnog bola bez bola između napada	16,7%	6,7%
česti napadi snažnog bola sa bolom između napada	2,7%	6,7%
Širenje bola u druge delove tela (%)	41,7%	40,0%
Karakteristike bola		
žarenje, pečenje, paljenje ili gorenje *	44,4%	80,0%
trnci, peckanje, bockanje ili probadanje **	52,8%	93,3%
alodinija **	0,0%	60,0%
iznenadni napadi električnog ili strujnog udara **	16,7%	66,7%
bol izazvan hladnoćom ili toplotom *	33,3%	66,7%
utrnulost **	55,5%	100,0%
bol izazvan blagim pritiskom **	19,4%	60,0%
Ukupan PD-Q skor ($\bar{x} \pm SD$) **	7,1 ± 5,6	16,1 ± 6,9

*NB – neuropatski bol; N – broj; \bar{x} – srednja vrednost; SD - standardna devijacija; PD-Q - painDETECT upitnik; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$*

Grafikon 3. Lokalizacija bola kod bolesnika sa CMT1A sa i bez NB



*CMT1A – Charcot-Marie-Tooth polineuropatija tip 1A; NB – neuropatski bol; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$*

4.4.1.2. Neuropatski bol kod bolesnika sa HNPP

Od ukupno 18 HNPP bolesnika uključenih u ovaj deo studije samo su tri imala NB prema PD-Q upitniku. S obzirom na mali broj ispitanika, urađena je deskriptivna statistika. Dva (11,1%) HNPP bolesnika koji su bili negativni na NB prema PD-Q skor u trenutku testiranja su koristili lekove za NB pre testiranja. Ova dva bolesnika su retrospektivno evaluirani na postojanje NB prema IASP kriterijumima, pri čemu su svi ispunjavali kriterijume za prisustvo NB pre testiranja. Stoga, ukupan broj HNPP bolesnika sa NB u trenutku i/ili pre testiranja bio je pet (27,8%). Karakteristike bola kod HNPP bolesnika prikazane su u tabeli 10. Kod nešto više od polovine bolesnika (56,3%) bol je bio konstantan sa blagim kolebanjima i najčešće se javljao u šakama (64,7%). Bol u drugim delovima tela bio je prisutan kod oko tri četvrtine svih uključenih HNPP bolesnika (72,2%). Najveći broj bolesnika žalio se na osećaj utrnutosti (72,2%), dok je najmanji broj bolesnika imalo alodiniju (11,1%). Ukupan PD-Q skor iznosio je $10,7 \pm 8,0$.

Tabela 10. Karakteristike bola kod HNPP bolesnika prema PD-Q upitniku

Karakteristike	
N	18
Prisustvo NB (N, %)	3 (16,7%)

Terapija za NB u trenutku ispitivanja (N, %)	3 (16,7%)
Intenzitet bola ($\bar{x} \pm SD$)	
u trenutku testiranja	2,4 \pm 3,1
najjači bol tokom poslednje četiri nedelje	5,6 \pm 4,2
prosečan bol u poslednje četiri nedelje	3,7 \pm 3,0
Tok bola (%)	
uporni bol sa blagim fluktuacijama	56,3%
uporni bol sa napadima snažnog bola	25,0%
napadi snažnog bola bez bola između napada	12,5%
česti napadi snažnog bola sa bolom između napada	6,3%
Lokalizacija bola (%)	
ramena	29,4%
ruke	17,6%
šake	64,7%
noge	29,4%
kolena	29,4%
stopala	47,1%
leđa	23,5%
trup	5,9%
vrat	17,6%
Širenje bola u druge delove tela (%)	72,2%
Karakteristike bola	
žarenje, pečenje, paljenje ili gorenje	55,6%
trnci, peckanje, bockanje ili probadanje	55,6%
alodinija	11,1%
iznenadni napadi električnog ili strujnog udara	44,4%
bol izazvan hladnoćom ili toplotom	22,2%
utrnulost	72,2%
bol izazvan blagim pritiskom	16,7%

Ukupan PD-Q skor ($\bar{x} \pm SD$)	10,7 \pm 8,0
---------------------------------------	----------------

N – broj; *NB* – neuropatski bol; \bar{x} – srednja vrednost; *SD* - standardna devijacija; *PD-Q* - *painDETECT* upitnik; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$

4.4.2. Poremećaji autonomnog nervnog sistema

U ovaj deo studije uključeno je 50 CMT1A i 18 HNPP bolesnika. Tabela 11 prikazuje odgovore na pojedinačna pitanja SCOPA-AUT upitnika obolelih od CMT1A i HNPP. Bolesnici sa CMT1A su statistički značajno češće morali ponovo da mokre u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja (pitanje 12 na SCOPA-AUT upitniku) (64,0% prema 27,8%, $p < 0,05$). U svim ostalim aspektima autonomnog nervnog sistema nije postojala razlika između bolesnika sa CMT1A i HNPP bolesnika ($p > 0,05$).

Tabela 11. Poređenje učestalosti pojedinačnih aspekata funkcije autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa CMT1A i HNPP, prema SCOPA-AUT upitniku

Pitanja na SCOPA-AUT (%)	CMT1A (N=50)	HNPP (N=18)
1. Smetnje sa gutanjem ili zagrcnjavanjem	28,0%	33,3%
2. Sijaloreja	14,0%	16,7%
3. Zastajanje hrane u grlu	22,0%	22,2%
4. Osećaj brzog zasićenja tokom obroka	44,0%	44,4%
5. Opstipacija	38,0%	27,8%
6. Naprezanje pri pražnjenju creva	46,0%	38,9%
7. Nevoljno pražnjenje creva u toku prethodnog meseca	18,0%	11,1%
8. Problemi sa zadržavanjem mokrenja	36,0%	22,2%
9. Nevoljno pražnjenje mokraćne bešike	18,0%	16,7%
10. Osećaj neispražnjene bešike nakon mokrenja	40,0%	16,7%
11. Slab mlaz urina	28,0%	22,2%

12. Ponovno mokrenje u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja *	64,0%	27,8%
13. Buđenje noću zbog mokrenja	62,0%	38,9%
14. Nesvestica ili vrtoglavica pri ustajanju	42,0%	50,0%
15. Nesvestica pri dugom stajanju	26,0%	22,2%
16. Padanje u nesvest u proteklih 6 meseci	4,0%	5,6%
17. Prekomerno znojenje danju	42,0%	44,4%
18. Prekomerno znojenje noću	36,0%	27,8%
19. Preosetljivost očiju na jaku svetlost	48,0%	44,4%
20. Problemi sa nepodnošenjem hladnoće	50,0%	50,0%
21. Problemi sa nepodnošenjem toplote	26,0%	33,3%
22. Impotencija	48,0%	50%
23. Problemi sa ejakulacijom	13,8%	50%
23a. Terapija za erektilnu disfunkciju	0,0%	0,0%
24. Suvoća vagine tokom seksualne aktivnosti	46,7%	0,0%
25. Teškoće u postizanju orgazma	42,9%	0,0%
Ukupan SCOPA-AUT skor ($\bar{x} \pm SD$)	12,6 \pm 9,4	9,0 \pm 8,3

Sva pitanja su se odnosila na postojanje simptoma u proteklih mesec dana; CMT1A – Charcot–Marie–Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; N – broj; SCOPA-AUT – Scales for Outcomes in Parkinson’s disease for Autonomic symptoms; \bar{x} – srednja vrednost; SD - standardna devijacija;

Kod bolesnika sa CMT1A, ukupan SCOPA-AUT skor korelirao je sa MRC-SS skorom ($\rho = -0,31$, $p < 0,05$), CMTNS skorom ($\rho = +0,38$, $p < 0,05$), CMTES skorom ($\rho = +0,39$, $p < 0,01$), ONLS skorom na gornjim ekstremitetima ($\rho = +0,55$, $p < 0,001$), ONLS skorom na donjim ekstremitetima ($\rho = +0,30$, $p < 0,05$), ONLS ukupnim skorom ($\rho = +0,50$, $p < 0,001$), PCS skorom ($\rho = -0,58$, $p < 0,001$), MCS skorom ($\rho = -0,58$, $p < 0,001$), ukupnim

SF-36 skorom ($\rho = -0,60$, $p < 0,001$), BDI skorom ($\rho = +0,60$, $p < 0,001$) i FSS skorom ($\rho = +0,41$, $p < 0,01$). Nije uočena korelacija između ukupnog SCOPA-AUT skora i sledećih parametara kod bolesnika sa CMT1A: pol, starost u trenutku ispitivanja, dužina trajanja bolesti i MMSE skor.

Kod bolesnika sa HNPP, ukupan SCOPA-AUT skor korelisao je sa MRC-SS skorom ($\rho = -0,55$, $p < 0,05$), CMTES skorom ($\rho = +0,52$, $p < 0,05$), ONLS skorom na gornjim ekstremitetima ($\rho = +0,55$, $p < 0,05$), ONLS skorom na donjim ekstremitetima ($\rho = +0,72$, $p < 0,001$), ONLS ukupnim skorom ($\rho = +0,68$, $p < 0,001$), PCS skorom ($\rho = -0,77$, $p < 0,001$), MCS skorom ($\rho = -0,80$, $p < 0,001$), ukupnim SF-36 skorom ($\rho = -0,78$, $p < 0,001$), BDI skorom ($\rho = +0,74$, $p < 0,001$) i FSS skorom ($\rho = +0,77$, $p < 0,001$). Nije uočena korelacija između ukupnog SCOPA-AUT skora i sledećih parametara kod bolesnika sa CMT1A: pol, starost u trenutku ispitivanja, dužina trajanja bolesti, težina bolesti prema CMTNS skor i MMSE skor.

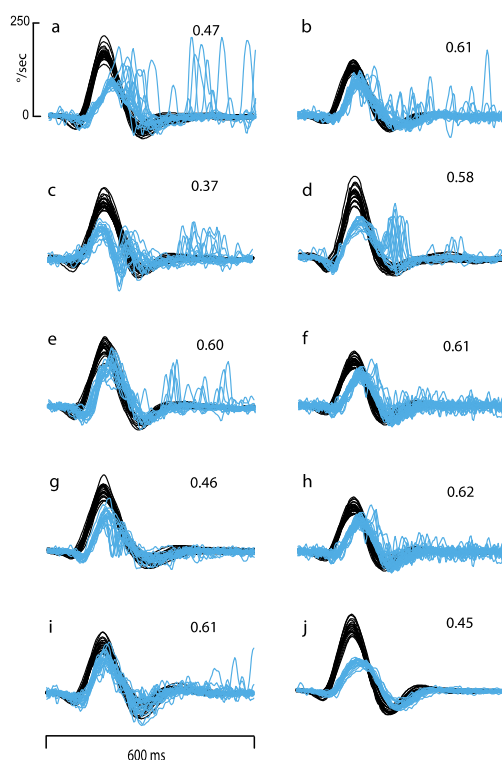
4.4.3. Vestibularna disfunkcija

U ovaj deo studije uključeno je 22 CMT1A bolesnika, 17 HNPP bolesnika i 25 zdravih ispitanika. Osamnaest (81,8%) bolesnika sa CMT1A i 10 (58,8%) bolesnika sa HNPP je prijavilo da ima osećaj neravnoteže pri hodu, dok se 14 CMT1A bolesnika (63,6%) i četiri (23,5%) obolela od HNPP žalilo na rekurentne padove. Nijedan bolesnik nije imao akutnu vrtoglavicu tokom pregleda. Nistagmus je bio prisutan kod pet bolesnika sa CMT1A, dok kod bolesnika sa HNPP nije bio prisutan.

4.4.3.1. Rezultati video-head-impuls testa (v-HIT)

4.4.3.1.1. Rezultati video-head-impuls testa kod bolesnika sa CMT1A

Prosečan VG u HC, AC i PC kanalu unutrašnjeg uha iznosio je $1,0 \pm 0,1$, $0,8 \pm 0,1$ i $0,8 \pm 0,2$ kod bolesnika sa CMT1A i $0,9 \pm 0,0$, $0,9 \pm 0,1$ i $0,8 \pm 0,1$ kod ispitanika iz kontrolne grupe. VG u HC kanalu kod bolesnika sa CMT1A i ispitanika iz kontrolne grupe je bila statistički značajno različita ($1,0 \pm 0,1$ prema $0,9 \pm 0,0$; $p < 0,001$). Snižene vrednosti VG zabeležene su kod devet (41,0%) CMT1A bolesnika, kod četiri bolesnika u jednom polukružnom kanalu, kod tri bolesnika u dva polukružna kanala i kod dva bolesnika u tri polukružna kanala. Snižene vrednosti VG u zadnjem polukružnom kanalu su uočene kod svih devet bolesnika. Grafikon 4 prikazuje VG u zadnjem polukružnom kanalu unutrašnjeg uha kod devet bolesnika sa CMT1A.



Grafikon 4. Video head-impuls test u ravni zadnjeg polukružnog kanala unutrašnjeg uha kod bolesnika sa CMT1A sa sniženim vrednostima VG

Video-head impuls test (v-HIT) u ravni zadnjeg polukružnog kanala unutrašnjeg uha kod bolesnika sa CMT1A pokazuje snižene vrednosti VG i prisustvo refleksijskih sakada. Svako slovo a-j predstavlja rezultat v-HIT u zadnjem polukružnom kanalu unutrašnjeg uha kod bolesnika sa CMT1A. Crne linije predstavljaju brzinu glave, a plave linije predstavljaju brzinu oka; VG – eng. VOR gain

Snižene vrednosti VG bile su povezane sa višim CMTES skorom ($15,5 \pm 3,5$ prema $10,2 \pm 6,7$, $p < 0,05$), dužim trajanjem bolesti ($35,0 \pm 11,0$ prema $18,4 \pm 17,0$ godina, $p < 0,05$) i većim ukupnim ONLS skorom ($4,6 \pm 1,0$ prema $2,9 \pm 2,1$, $p < 0,05$). VG u ravni zadnjeg polukružnog kanala unutrašnjeg uha je bio statistički značajno niži kod CMT1A bolesnika sa istorijom rekurentnih padova u poređenju sa VG kod bolesnika bez istorije rekurentnih padova ($0,73$ prema $0,85$, $p < 0,05$).

4.4.3.1.2. Rezultati video head-impuls testa kod bolesnika sa HNPP

Prosečan VG u HC, AC i HC unutrašnjeg uha kod bolesnika sa HNPP bio je $1,04 \pm 0,12$, $0,93 \pm 0,20$ i $0,85 \pm 0,17$, dok je kod zdravih kontrola bio $0,96 \pm 0,07$, $0,91 \pm 0,13$, $0,83$

± 0.10 . Prosečan VG se statistički značajno razlikovao između bolesnika sa HNPP i zdravih kontrola samo za HC unutrašnjeg uha ($p < 0,001$).

4.4.3.2. Karakteristike refleksionih sakada

Karakteristike refleksionih sakada kod zdravih ispitanika, bolesnika sa CMT1A i bolesnika sa HNPP prikazane su u tabeli 12.

4.4.3.2.1. Poređenje karakteristika refleksionih sakada zdravih ispitanika i bolesnika sa CMT1A

U ravni AC unutrašnjeg uha sakade su se češće javljale kod bolesnika sa CMT1A u poređenju sa zdravim ispitanicima (22,3% prema 13,2%, $p < 0,05$; Tabela 12). U ravni HC unutrašnjeg uha bolesnici sa CMT1A su imali veću amplitudu ($1,0 \pm 0,5^\circ$ prema $0,7 \pm 0,3^\circ$, $p < 0,05$; Tabela 12) i brzinu ($91,0 \pm 35,8\%$ prema $64,7 \pm 20,0\%$, $p < 0,05$; Tabela 12), kao i dužu latencu ($361,0 \pm 53,2$ ms prema $333,8 \pm 74,5$ ms, $p < 0,05$; Tabela 12) prve sakade, dok je trajanje prve sakade ($24,7 \pm 2,6$ ms prema $26,8 \pm 4,0$ ms, $p < 0,05$; Tabela 12) bilo duže u poređenju sa zdravim ispitanicima. U ravni PC unutrašnjeg uha, latenca prve sakade je bila duža ($327,7 \pm 80,1$ ms prema $283,0 \pm 76,5$ ms, $p < 0,05$; Tabela 12), dok je brzina prve sakade bila veća ($61,4 \pm 25,3\%$ prema $52,8 \pm 25,4\%$, $p < 0,05$; Tabela 12) kod bolesnika sa CMT1A, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

4.4.3.2.2. Poređenje karakteristika refleksionih sakada zdravih ispitanika i bolesnika sa HNPP

U ravni AC unutrašnjeg uha, sakade su se češće javljale kod bolesnika sa HNPP (33,3% vs 13,1%, $p < 0,05$; Tabela 12), u poređenju sa zdravim ispitanicima. Pored toga, u ravni AC unutrašnjeg uha, amplituda ($0,8 \pm 0,4$ prema $0,6 \pm 0,3$, $p < 0,05$; Tabela 12) i brzina prve sakade ($50,9 \pm 16,7$ prema $38,0 \pm 11,1$, $p < 0,01$; Tabela 12) su bili veći kod bolesnika sa HNPP, u poređenju sa zdravim ispitanicima. U ravni PC unutrašnjeg uha, brzina prve sakade je bila veća kod bolesnika sa HNPP u poređenju sa zdravim ispitanicima ($68,6 \pm 30,6$ prema $52,8 \pm 25,4$, $p < 0,01$; Tabela 12).

Tabela 12. Karakteristike refleksionih sakada kod zdravih ispitanika, bolesnika sa CMT1A i bolesnika sa HNPP u ravni sva tri polukružna kanala unutrašnjeg uha

	HC (N=25)	CMT1A (N=22)	HNPP (N=17)
Horizontalni polukružni kanal			
VG ($\bar{x} \pm SD$)	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*
Frekvenca sakade (%)	54,3%	59,3%	59,3%
Prva sakada			
Amplituda ($\bar{x} \pm SD$, °)	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,5*	0,9 ± 0,4
Latenca ($\bar{x} \pm SD$, ms)	333,8 ± 74,5	361,0 ± 53,2*	332,6 ± 55,6
Maksimalna brzina ($\bar{x} \pm SD$, °/s)	64,7 ± 20,0	91,0 ± 35,8*	76,6 ± 29,2
Trajanje ($\bar{x} \pm SD$, ms)	26,8 ± 4,0	24,7 ± 2,6*	26,0 ± 2,4
Prednji polukružni kanal			
Promena VOR-a ($\bar{x} \pm SD$)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Prevalenca sakade (%)	13,2	21,3	33,3
Prva sakada			
Amplituda ($\bar{x} \pm SD$, °)	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,4*
Latenca ($\bar{x} \pm SD$, ms)	368,2 ± 76,2	393,5 ± 62,6	371,2 ± 58,1
Brzina ($\bar{x} \pm SD$, °/s)	38,0 ± 11,1	46,1 ± 20,9	50,9 ± 16,7*
Trajanje ($\bar{x} \pm SD$, ms)	34,7 ± 6,7	34,0 ± 7,0	34,1 ± 6,3

Zadnji polukružni kanal			
VG ($\bar{x} \pm SD$)	0,8 ± 0,1	0.8 ± 0,1	0,8 ± 0,2
Frekvencija sakade (%)	54,4%	54,4%	67,5%
Prva sakada			
Amplituda ($\bar{x} \pm SD$, °)	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,7	1,3 ± 1,1
Latenca ($\bar{x} \pm SD$, ms)	283,0 ± 76,5	327,7 ± 80,1*	280,0 ± 74,1
Brzina ($\bar{x} \pm SD$, °/s)	52,8 ± 25,4	61,4 ± 25,3*	68,6 ± 30,6**
Trajanje ($\bar{x} \pm SD$, ms)	39,0 ± 10,6	37,1 ± 7,5	37,7 ± 9,5

*HC – zdravi ispitanici (eng. healthy controls); CMT1A – Charcot-Marie-Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; VG – eng. VOR gain; VOR – vestibulo-okularni refleksi; ° - stepeni, °/sec – stepeni po sekundi; ms – milisekunda; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$;*

4.4.4. Sindrom nemirnih nogu

4.4.4.1. Sindrom nemirnih nogu kod bolesnika sa CMT1A

U ovaj deo istraživanja inicijalno je bio uključen 51 bolesnik sa CMT1A. Iz istraživanja su isključena četiri bolesnika: jedan bolesnik je imao deficit gvožđa i dijabetes melitus, drugi bolesnik je imao hroničnu opstruktivnu bolest pluća i dijabetes melitus, dok su treći i četvrti bolesnik imali dijabetes melitus. Prema tome, kohorta CMT1A bolesnika kod koje je ispitivan sindrom nemirnih nogu se sastojala od 47 ispitanika.

Skoro trećina bolesnika (n=14, 29,8%) sa CMT1A je imala RLS. Njihovi detaljni sociodemografski i klinički podaci prikazani su u Tabeli 13. Nisu zapažene razlike u polu i starosti između dve grupe ($p > 0,05$). CMT1A bolesnici sa RLS su imali veću dužinu trajanja bolesti ($28,1 \pm 16,3$ prema $18,1 \pm 15,1$, $p < 0,05$), nižu mišićnu snagu ($46,5 \pm 7,0$ prema $51,5 \pm 5,7$, $p < 0,05$), veći CMTES skor ($14,1 \pm 5,6$ prema $9,8 \pm 5,2$, $p < 0,05$), veći ukupan ONLS skor

($4,4 \pm 1,6$ prema $3,0 \pm 1,6$, $p < 0,05$) i ONLS skor na gornjim ekstremitetima ($2,1 \pm 0,9$ prema $1,1 \pm 0,8$, $p < 0,01$), veći FSS skor ($50,6 \pm 17,5$ prema $34,4 \pm 19,7$, $p < 0,05$) i veći FES ($40,8 \pm 20,6$ prema $23,8 \pm 21,6$, $p < 0,05$), u poređenju sa CMT1A bolesnicima bez RLS. CMT1A bolesnici sa RLS su statistički značajno češće koristili pomagala pri hodu ($57,1\%$ prema $24,2\%$, $p < 0,05$). Komorbiditeti kod CMT1A bolesnika sa RLS su bili sledeći: četiri bolesnika imala su hiperholesterinemiju, tri hipertenziju, dva srčanu aritmiju, dok su se u pojedinačnim slučajevima javljali hiperplazija prostate, Reiterov sindrom, prolaps mitralne valvule, glaukom, bubrežna litijaza, migrena i depresija. Kod CMT1A bolesnika bez RLS, tri bolesnika imala su hipertenziju i hiperholesterinemiju, dok su se u pojedinačnim slučajevima javljali ablacija retine i osteoporoza.

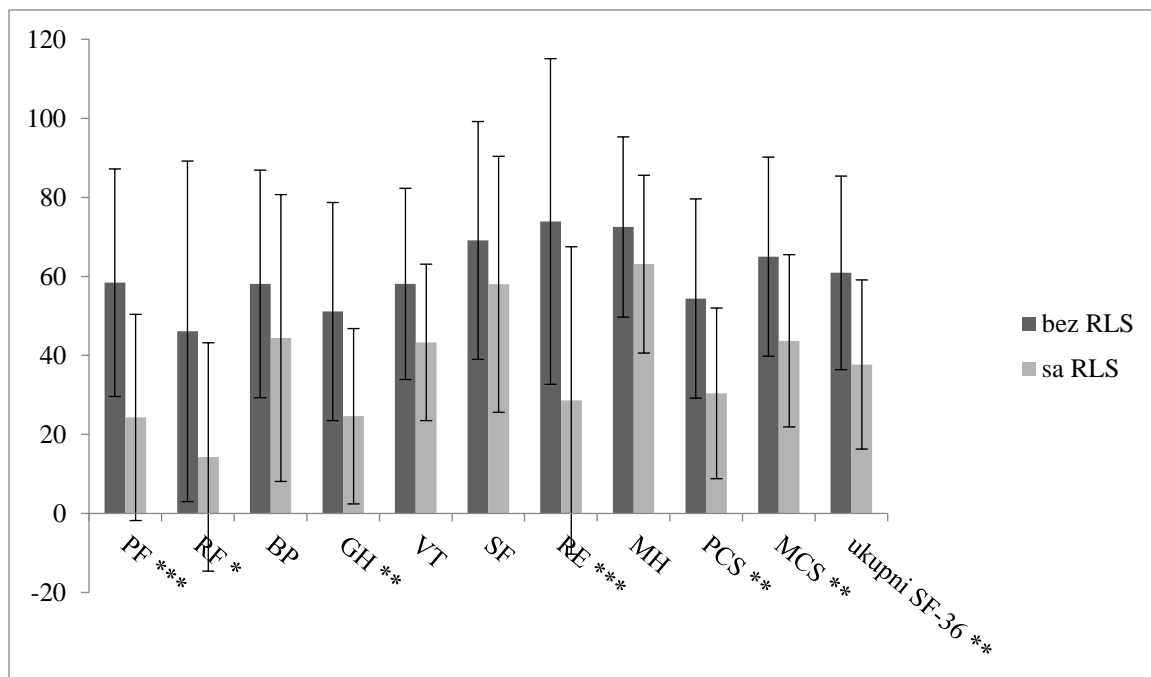
Tabela 13. Osnovni sociodemografski i klinički podaci ispitivanih CMT1A bolesnika sa i bez sindroma nemirnih nogu (RLS)

Ispitivane karakteristike	bez RLS	sa RLS
N (%)	33 (70,2%)	14 (29,8%)
Pol (% muškaraca)	41,4%	35,7%
Starost u trenutku ispitivanja ($\bar{x} \pm SD$)	$48,5 \pm 13,9$	$55,2 \pm 10,8$
Dužina trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$) *	$18,1 \pm 15,1$	$28,1 \pm 16,3$
% pacijenata koji koriste pomagala pri hodu (%) *	24,2%	57,1%
Prisustvo komorbiditeta (%)	41,9%	50,0%
MRC-SS skor ($\bar{x} \pm SD$) *	$51,5 \pm 5,7$	$46,5 \pm 7,0$
CMTNS skor ($\bar{x} \pm SD$)	$14,7 \pm 6,0$	$17,9 \pm 6,8$
CMTES skor ($\bar{x} \pm SD$) *	$9,8 \pm 5,2$	$14,1 \pm 5,6$
Težina bolesti prema CMTNS skor (%)		
blaga	35,0%	12,5%
umerena	55,0%	50,0%
teška	10,0%	37,5%

ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)		
gornji ekstremiteti **	1,1 ± 0,8	2,1 ± 0,9
donji ekstremiteti	1,9 ± 0,8	2,3 ± 0,8
ukupan skor *	3,0 ± 1,6	4,4 ± 1,6
MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	28,2 ± 1,8	27,3 ± 2,8
BDI skor ($\bar{x} \pm SD$)	7,1 ± 8,7	11,4 ± 11,6
% depresivnih bolesnika	21,9%	35,7%
FSS skor ($\bar{x} \pm SD$) *	34,4 ± 19,7	50,6 ± 17,5
% bolesnika sa zamorom	45,5%	78,6%
FES skor ($\bar{x} \pm SD$) *	23,8 ± 21,6	40,8 ± 20,6
% bolesnika sa strahom od pada	6,1%	7,1%

*RLS – sindrom nemirnih nogu (eng. restless legs syndrome); N- broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MRC-SS – Medical Research Council Sum Score; CMTNS – Charcot-Marie-Tooth disease Neuropathy Scale; CMTES – Charcot-Marie-Tooth disease Examination Score; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; BDI – Beck Depression Inventory; FSS – Fatigue Severity Scale; FES – Falls Efficacy Score; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$*

Grafikon 5 prikazuje kvalitet života i njegove domene kod CMT1A bolesnika sa i bez RLS. CMT1A bolesnici bez RLS imali su statistički značajno bolji ukupni SF-36 skor ($60,9 \pm 24,5$ prema $37,7 \pm 21,4$, $p < 0,01$) i bolje skorove u domenima PF ($58,4 \pm 28,9$ prema $24,1 \pm 25,6$, $p < 0,001$), RF ($46,1 \pm 43,1$ prema $14,3 \pm 28,9$, $p < 0,05$), GH ($51,1 \pm 27,6$ prema $24,6 \pm 22,2$, $p < 0,01$), RE ($73,9 \pm 41,2$ prema $28,6 \pm 38,9$, $p < 0,001$), PCS ($54,4 \pm 25,2$ prema $30,4 \pm 21,6$, $p < 0,01$) i MCS ($64,9 \pm 25,2$ prema $43,7 \pm 21,8$, $p < 0,01$). U domenima BP, VT, SF i MH nije uočena statistički značajna razlika između CMT1A bolesnika sa i bez RLS.



Grafikon 5. Kvalitet života i njegovi domeni kod bolesnika sa CMT1A sa i bez sindroma nemirnih nogu (RLS)

*RLS – sindrom nemirnih nogu (eng. restless legs syndrome); SF-36 – Mere zdravlja kratke forme; PF – fizičko funkcionisanje, RP – fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti, BP – telesni bol, GH – opšte zdravlje, VT – vitalnost, SF – socijalno funkcionisanje, RE – emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; MH - mentalno zdravlje; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$*

Ukupan RLS skor kod bolesnika sa CMT1A i RLS iznosio je $21,6 \pm 8,4$. Bolesnici sa CMT1A i RLS prijavili su najčešće veoma težak osećaj nelagodnosti usled RLS (41,2%). Oko dve trećine bolesnika sa CMT1A i RLS prijavilo je umerene do teške simptome RLS, 64,7% imalo je poremećen san usled RLS, a nešto više od polovine (52,9%) osećalo se umorno i pospano tokom dana usled RLS. RLS se javljao kod 88,2% bolesnika dva ili više dana u toku nedelje, dok je jedna trećina bolesnika imala RLS šest ili sedam dana u nedelji.

Urađena je multipla linearna regresiona analiza (*stepwise* model), pri čemu je zavisna varijabla bila prisustvo RLS. Onesposobljenost gornjih ekstremiteta (ONLS skor gornjih ekstremiteta) je bila jedini značajni nezavisni prediktor prisustva RLS kod bolesnika sa CMT1A. Ukupan model je bio statistički značajan (R^2 *adjusted* = 0,16, $p < 0,01$).

4.4.4.2. Sindrom nemirnih nogu kod bolesnika sa HNPP

U ispitivanju RLS kod bolesnika sa HNPP uključeno je 18 bolesnika. Nešto više od trećine bolesnika (n=7, 38,9%) sa HNPP je imala RLS. Njihovi detaljni sociodemografski i klinički podaci prikazani su u Tabeli 14. Nisu zapažene razlike u polu i starosti između dve grupe ($p>0,05$). Bolesnici sa HNPP i RLS imali su veći stepen ukupne onesposobljenosti (ukupan ONLS skor) ($2,9 \pm 1,6$ prema $1,2 \pm 1,7$, $p<0,05$) i onesposobljenosti gornjih ekstremiteta (ONLS gornjih ekstremiteta) ($1,6 \pm 1,0$ prema $0,6 \pm 0,8$, $p<0,05$), veći BDI skor ($15,1 \pm 12,6$ prema $4,4 \pm 9,4$, $p<0,01$), veći FSS skor ($40,9 \pm 20,7$ prema $19,2 \pm 16,9$, $p<0,05$) i veći FES ($29,4 \pm 13,9$ prema $14,6 \pm 14,7$, $p<0,05$), u poređenju sa HNPP bolesnicima bez RLS.

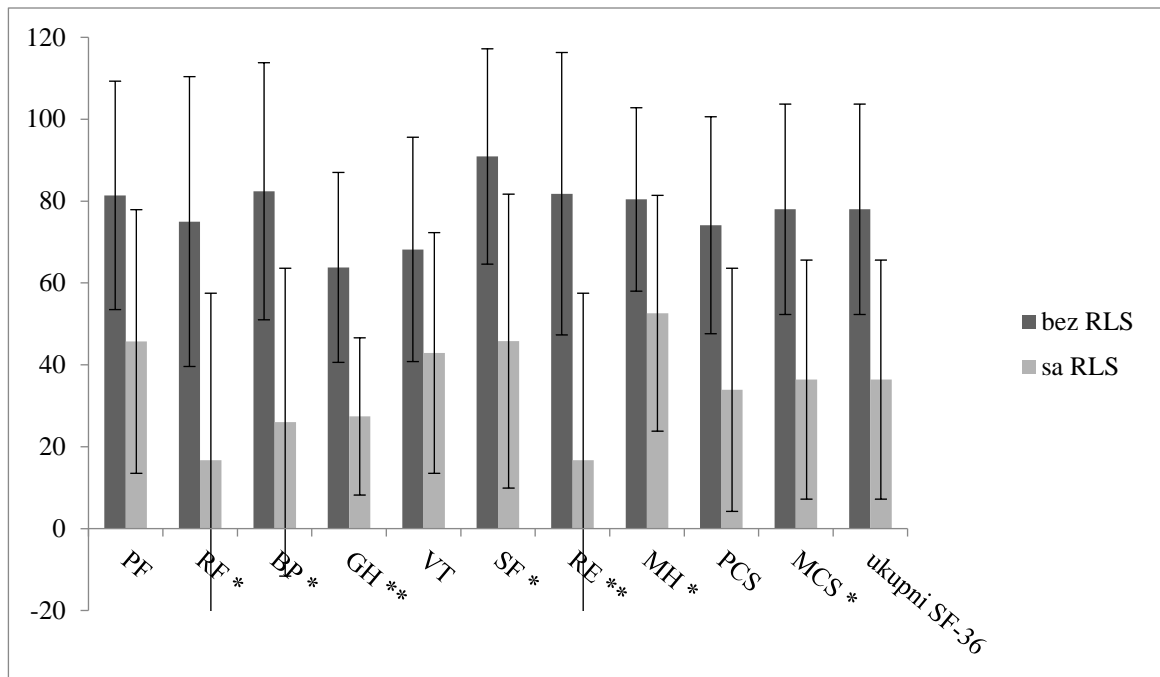
Tabela 14. Osnovni sociodemografski i klinički podaci ispitivanih bolesnika sa HNPP sa i bez RLS

Ispitivane karakteristike	bez RLS	sa RLS
N	11	7
Pol (% muškaraca)	54,5%	42,9%
Starost u trenutku ispitivanja ($\bar{x} \pm SD$)	$39,8 \pm 15,7$	$41,9 \pm 15,1$
Dužina trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$)	$15,2 \pm 11,4$	$14,9 \pm 13,2$
% pacijenata koji koriste pomagala pri hodu (%)	0,0%	0,0%
Prisustvo komorbiditeta (%)	63,6%	71,4%
MRC-SS skor ($\bar{x} \pm SD$)	$56,3 \pm 5,6$	$52,9 \pm 5,5$
CMTNS skor ($\bar{x} \pm SD$)	$7,4 \pm 4,8$	$9,0 \pm 2,8$
CMTES skor ($\bar{x} \pm SD$)	$6,2 \pm 4,3$	$10,3 \pm 4,0$
Težina bolesti prema CMTNS skor (%)		
blaga	71,4%	50,0%
umerena	28,6%	50,0%

teška	0,0%	0,0%
ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)		
gornji ekstremiteti *	0,6 ± 0,8	1,6 ± 1,0
donji ekstremiteti	0,6 ± 1,0	1,3 ± 0,8
ukupan skor *	1,2 ± 1,7	2,9 ± 1,6
MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	29,1 ± 1,1	29,2 ± 0,4
BDI skor ($\bar{x} \pm SD$) **	4,4 ± 9,4	15,1 ± 12,6
% depresivnih bolesnika	9,1%	42,9%
FSS skor ($\bar{x} \pm SD$) *	19,2 ± 16,9	40,9 ± 20,7
% bolesnika sa zamorom	9,1%	42,9%
FES skor ($\bar{x} \pm SD$) *	14,6 ± 14,7	29,4 ± 13,9
% bolesnika sa strahom od pada	0,0%	0,0%

*RLS – sindrom nemirnih nogu (eng. restless legs syndrome); N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MRC-SS – Medical Research Council Sum Score; CMTNS – Charcot-Marie-Tooth disease Neuropathy Scale; CMTES – Charcot-Marie-Tooth disease Examination Score; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; BDI – Beck Depression Inventory; FSS – Fatigue Severity Scale; FES – Falls Efficacy Score; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$*

Grafikon 6 prikazuje kvalitet života i njegove domene kod bolesnika sa HNPP sa i bez RLS. HNPP bolesnici bez RLS imali su statistički značajno bolje skorove u domenima RF ($75,0 \pm 35,5$ prema $16,7 \pm 40,8$, $p < 0,05$), BP ($82,3 \pm 31,4$ prema $26,0 \pm 37,6$, $p < 0,05$), GH ($63,8 \pm 23,2$ prema $27,4 \pm 19,2$, $p < 0,01$), SF ($90,9 \pm 26,3$ prema $45,8 \pm 35,9$, $p < 0,05$), RE ($81,8 \pm 34,5$ prema $16,7 \pm 40,8$, $p < 0,01$), MH ($80,4 \pm 22,4$ prema $52,6 \pm 28,8$, $p < 0,05$) i MCS ($77,0 \pm 24,3$ prema $39,9 \pm 26,2$, $p < 0,05$). U domenima PF, VT i PCS kao i u ukupnom SF-36 skoru nije uočena statistički značajna razlika između HNPP bolesnika sa i bez RLS.



Grafikon 6. Kvalitet života i njegovi domeni kod bolesnika sa HNPP sa i bez RLS

*RLS – sindrom nemirnih nogu (eng. restless legs syndrome); SF-36 – Mere zdravlja kratke forme; PF – fizičko funkcionisanje, RP – fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti, BP – telesni bol, GH – opšte zdravlje, VT – vitalnost, SF – socijalno funkcionisanje, RE – emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti; MH - mentalno zdravlje; PCS – fizički kompozitni skor; MCS – mentalni kompozitni skor; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$*

Ukupan RLS skor kod bolesnika sa HNPP i RLS iznosio je $18,0 \pm 5,5$. Bolesnici sa HNPP i RLS imali su blag (42,9%) ili umeren (57,1%) osećaj nelagodnosti u ekstremitetima usled RLS. Većina bolesnika (71,4%) sa HNPP prijavilo je kompletno ili skoro kompletno olakšanje tegoba zbog RLS nagon hodanja. Oko dve trećine bolesnika sa CMT1A i RLS prijavilo je umerene do teške simptome RLS, 64,7% imalo je poremećen san usled RLS, a nešto više od polovine (52,9%) je imalo dnevnu pospanost zbog RLS. RLS se javljao kod 88,2% bolesnika dva ili više dana u toku nedelje, dok je jedna trećina bolesnika imala RLS šest ili sedam dana u nedelji.

4.4.5. Poremećaji hoda

U okviru ovog dela istraživanja ispitan je 21 bolesnik sa CMT1A i 21 zdravi ispitanik upareni prema polu i starosti.

Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike ispitivanih CMT1A bolesnika i ispitanika iz zdrave populacije prikazane su u tabeli 15. Bolesnici sa CMT1A i zdravi

ispitanici nisu se razlikovali prema polu i starosti ($p>0,05$). Nešto više od polovine CMT1A bolesnika imalo je skoliozu (52,4%) i senzornu ataksiju (57,1%). Snaga mišića nogu znatno se razlikovala kod bolesnika sa CMT1A u odnosu na zdrave kontrole u svim mišićnim grupama ($p<0,01$). Ukupan CMTES skor bolesnika sa CMT1A bio je $12,0 \pm 6,5$, dok je CMTES na donjim ekstremitetima iznosio $6,6 \pm 5,0$. ONLS skor na gornjim ekstremitetima bolesnika sa CMT1A bio je $1,5 \pm 1,3$, dok je na donjim ekstremitetima iznosio $2,0 \pm 0,9$. MMSE skor bolesnika sa CMT1A bio je $29,0 \pm 1,2$.

Tabela 15. Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike CMT1A bolesnika i ispitanika iz zdrave populacije

Ispitivane karakteristike	CMT1A	HC
N	21	21
Pol (% muškaraca)	19,0%	38,1%
Starost u trenutku ispitivanja ($\bar{x} \pm SD$)	$51,0 \pm 13,7$	$51,2 \pm 6,4$
Dužina trajanja bolesti ($\bar{x} \pm SD$)	$25,0 \pm 18,3$	-
% pacijenata koji imaju skoliozu (%)	52,4%	0,0%
% pacijenata koji imaju senzornu ataksiju (%)	57,1%	0,0%
Snaga mišića nogu, prema MRC-SS skoru ($\bar{x} \pm SD$)		
Fleksori kuka desno **	$4,0 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,0$
Fleksori kuka levo **	$4,0 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,0$
Ekstenzori kolena desno **	$4,2 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,0$
Ekstenzori kolena levo **	$4,2 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,0$
Dorzifleksori skočnog zgloba desno **	$2,2 \pm 1,7$	$5,0 \pm 0,0$
Dorzifleksori skočnog zgloba levo **	$2,2 \pm 1,7$	$5,0 \pm 0,0$
CMTES skor ($\bar{x} \pm SD$)	$12,0 \pm 6,5$	-
CMTES skor na donjim ekstremitetima ($\bar{x} \pm SD$)	$6,6 \pm 5,0$	-

ONLS skor ($\bar{x} \pm SD$)		
gornji ekstremiteti	1,5 ± 1,3	-
donji ekstremiteti	2,0 ± 0,9	-
MMSE skor ($\bar{x} \pm SD$)	29,0 ± 1,2	-

*CMT1A – Charcot-Marie-Toothova neuropatije tip 1A; HC – zdravi ispitanici (eng. healthy controls); N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; MRC-SS – Medical Research Council Sum Score; CMTES – Charcot-Marie-Tooth disease Examination Score; ONLS – Overall Neuropathy Limitation Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$*

Tablela 16 prikazuje poređenje parametara hoda kod CMT1A bolesnika i zdravih kontrola. Svi parametri hoda CMT1A bolesnika statistički značajno su se razlikovali u odnosu na zdrave ispitanike, sem za ST tokom hoda bez zadatka ($p > 0,05$), hoda uz motorni zadatak ($p > 0,05$) i hoda uz mentalni zadatak ($p > 0,05$), kao i CV CT tokom hoda uz mentalni zadatak ($p > 0,05$) i CV SL tokom hoda uz motorni zadatak ($p > 0,05$).

CMT1A bolesnici muškog pola statistički značajno su se razlikovali jedino u CV DST u odnosu na CMT1A bolesnike ženskog pola ($14,8 \pm 5,9$ prema $34,8 \pm 23,3$, $p < 0,01$).

Starost CMT1A bolesnika bila je u korelaciji sa SL tokom hoda bez zadatka ($\rho = -0,57$; $p < 0,01$), kao i tokom hoda uz motorni ($\rho = -0,64$, $p < 0,01$) i mentalni zadatak ($\rho = -0,60$, $p < 0,01$). Starost CMT1A bolesnika je takođe bila u korelaciji sa brzinom hoda tokom hoda bez zadatka ($\rho = -0,57$, $p < 0,01$), kao i tokom hoda uz motorni ($\rho = -0,65$, $p < 0,01$) i mentalni ($\rho = -0,62$, $p < 0,01$) zadatak. CV SL tokom hoda uz motorni zadatak i starost CMT1A bolesnika pozitivno su korelisali ($\rho = +0,63$, $p < 0,01$).

Dužina trajanja bolesti bila je u negativnoj korelaciji sa brzinom hoda tokom hoda uz mentalni zadatak ($\rho = -0,57$, $p < 0,01$).

Snaga fleksora kuka desno i levo bila je u negativnoj korelaciji sa CV SL tokom hoda bez zadatka kod CMT1A bolesnika ($\rho = -0,56$, $p < 0,01$). Snaga ekstenzora kolena i dorzifleksora skočnog zgloba nisu korelisali ni sa jednim parametrom hoda ($p > 0,05$).

CMT1A bolesnici sa i bez skolioze se nisu statistički značajno razlikovali u pogledu bilo kod parametra hoda ($p > 0,05$).

CMT1A bolesnici sa i bez senzorne ataksije se nisu statistički značajno razlikovali u pogledu bilo kod parametra hoda ($p>0,05$).

Brzina hoda tokom hoda bez zadatka bila je u pozitivnoj korelaciji sa MMSE skorom CMT1A bolesnika ($\rho=+0,65$, $p<0,01$).

Uočena je pozitivna korelacija između ONLS skora na donjim ekstremitetima i CV SL tokom hoda bez zadatka ($\rho=+0,56$, $p<0,01$). Takođe, uočena je negativna korelacija između ONLS skora na donjim ekstremitetima i brzine hoda tokom hoda bez zadatka ($\rho=-0,59$, $p<0,01$), kao i tokom hoda uz motorni ($\rho=-0,64$, $p<0,01$) i mentalni zadatak ($\rho=-0,57$, $p<0,01$). Tokom hoda uz motorni zadatak postojala je negativna korelacija između ONLS skora na donjim ekstremitetima i SL ($\rho=-0,64$, $p<0,01$) i pozitivna korelacija između ONLS skora na donjim ekstremitetima i CV SL ($\rho=+0,62$, $p<0,01$).

Tabela 16. Parametri hoda kod CMT1A bolesnika i zdravih kontrola

Parametri hoda	Hod uobičajenom brzinom i tempom (hod bez zadatka)			Hod + motorni zadatak			Hod + mentalni zadatak		
	CMT1A (n=21)	HC (n=21)	p	CMT1A (n=19)	HC (n=21)	p	CMT1A (n=20)	HC (n=21)	p
CT (s, $\bar{x} \pm SD$)	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	<0,01	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	<0,01	1,2 ± 1,1	1,1 ± 0,1	>0,01
SL (cm, $\bar{x} \pm SD$)	106,7 ± 20,7	127 ± 12,8	<0,01	105,3 ± 20,8	125,2 ± 12,4	<0,05	101,7 ± 21,1	122 ± 13,8	<0,01
ST (s, $\bar{x} \pm SD$)	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	>0,05	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	>0,05	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	>0,05
DST (s, $\bar{x} \pm SD$)	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	<0,001	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,0	<0,001	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	<0,001
CV CT ($\bar{x} \pm SD$)	9,0 ± 9,3	3,6 ± 3,4	<0,01	9,2 ± 11,0	2,7 ± 0,8	<0,05	8,6 ± 6,3	5,3 ± 6,0	>0,05
CV SL ($\bar{x} \pm SD$)	4,5 ± 2,0	2,8 ± 1,2	<0,05	4,0 ± 2,0	2,6 ± 0,8	>0,05	6,9 ± 4,8	3,7 ± 1,4	<0,05
CV ST ($\bar{x} \pm SD$)	15,3 ± 5,8	4,5 ± 1,3	<0,001	14,1 ± 6,1	4,7 ± 2,7	<0,001	16,6 ± 5,2	7,5 ± 6,4	<0,001
CV DST ($\bar{x} \pm SD$)	31,0 ± 22,5	9,7 ± 3,3	<0,001	28,8 ± 25,5	10,8 ± 6,7	<0,05	27,9 ± 16,7	11,7 ± 6,9	<0,001
Brzina (cm/s, $\bar{x} \pm SD$)	91,0 ± 24,4	121 ± 18,3	<0,001	88,8 ± 23,5	117 ± 18,8	<0,01	84,2 ± 23,6	110,2 ± 19,0	<0,01
Širina koraka (cm, $\bar{x} \pm SD$)	12,3 ± 4,1	8,6 ± 2,8	<0,01	11,9 ± 3,1	8,6 ± 2,2	<0,05	12,6 ± 4,0	8,9 ± 3,1	<0,05

CMT1A – Charcot-Marie-Toothova neuropatija tip 1A; HC – zdravi ispitanici (eng. healthy controls); \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; CT – trajanje ciklusa hoda (eng. Cycle Time); SL – dužina koraka (eng. Stride Length); ST – dužina trajanja faze klaćenja (eng. Swing Time); DST – dužina trajanja dvostrukog oslonca (eng. Double Support Time); CV – koeficijent varijabilnosti; s – sekunde; cm – centimetar; p – p vrednost

4.5. Analiza učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti

Od ukupnog broja CMT1A bolesnica ($n=30$, 58,8%), njih 10 odbilo je da popuni upitnik. Stoga, u ovaj deo istraživanja je bilo uključeno 20 bolesnica sa CMT1A, prosečne starosti $53,6 \pm 13,9$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $22,6 \pm 17,2$ godine. Sedam bolesnica (35,0%) koristilo je pomagala pri hodu. MRC-SS skor cele kohorte iznosio je $47,6 \pm 6,4$, CMTNS skor $15,4 \pm 7,0$, CMTES skor $12,1 \pm 5,6$, ukupan ONLS skor $3,8 \pm 1,5$ i MMSE skor $27,9 \pm 2,5$. Tabela 17 prikazuje odgovore na pitanja iz primenjenog upitnika. Oko polovine CMT1A bolesnica navelo je da je imalo menstrualne probleme tokom bolesti (47,4%). Od toga, njih 30,0% imalo je dismenoreju, 20,0% abnormalna krvarenja, dok je 10,0% imalo oligomenoreju. Ni jedna CMT1A bolesnica nije imala probleme sa začecem, niti sterilitet. Ukupan broj trudnoća bio je $2,4 \pm 2,0$ (0-8), uspešnih trudnoća $1,4 \pm 0,8$ (0-2), dok je broj prenatalnih smrti bio $1,6 \pm 0,7$ (0-2). Perinatalnih i postnatalnih smrti novorodjenčadi nije bilo. Skoro sve bolesnice su se porodile vaginalnim putem (93,3%), dok se jedna bolesnica porodila carskim rezom. Dve bolesnice (13,3%) su navele pogoršanje postojećih simptoma tokom trudnoće, dok je samo jedna bolesnica navela poboljšanje postojećih simptoma neuropatije neposredno nakon trudnoće.

Ukupno je testirano 9 bolesnica sa HNPP, prosečne starosti $37,3 \pm 13,6$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $11,6 \pm 10,8$ godina. Sedam bolesnica (35,0%) koristilo je pomagala. MRC skor cele kohorte iznosio je $54,7 \pm 5,3$, CMTNS skor $8,0 \pm 4,6$, CMTES skor $7,8 \pm 4,0$, ukupan ONLS skor $1,9 \pm 1,4$ i MMSE skor $29,5 \pm 0,8$. Oko tri četvrtine HNPP bolesnica navelo je da je imalo menstrualne probleme tokom bolesti (77,8%). Od toga, njih 66,7% imalo je dismenoreju, 44,4% abnormalna krvarenja, dok je 11,1% imalo oligomenoreju. Ni jedna HNPP bolesnica nije imala probleme sa začecem, niti sterilitet. Ukupan broj trudnoća bio je $3,0 \pm 6,5$ (0-20), uspešnih trudnoća $1,1 \pm 0,9$ (0-2), dok je broj prenatalnih smrti bio $1,0 \pm 0,9$ (0-2). Perinatalnih i postnatalnih smrti novorodjenčadi nije bilo. Većina HNPP bolesnica su se porodile vaginalnim putem (77,8%), dok se 22,2% porodilo carskim rezom. Simptomi neuropatije kod nijedne bolesnice sa HNPP nisu pokazali promene tokom trudnoće.

Tabela 17. Odgovori na pitanja iz primenjenog upitnika kod bolesnika sa CMT1A ženskog pola

Pitanje na upitniku	CMT1A	HNPP
N	20	9
MENSTRUALNI PROBLEMI I PROBLEMI SA ZAČEĆEM		
Menstrualni probleme tokom bolesti (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)	47,4%	77,8%
Tip menstrualnih problema (%)		
Dismenoreja	30,0%	66,7%
Abnormalna krvarenja	20,0%	44,4%
Amenoreja	0,0%	0,0%
Oligomenoreja	10,0%	11,1%
Drugo	0,0%	0,0%
Problemi sa začecem (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)	0,0%	0,0%
Lečenje steriliteta (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)	0,0%	0,0%
TRUDNOĆA		
Broj trudnoća ($\bar{x} \pm SD$, opseg)	2,4 \pm 2,0 (0-8)	3,0 \pm 6,5 (0-20)
Broj živorođene dece ($\bar{x} \pm SD$, opseg)	1,4 \pm 0,8 (0-2)	1,1 \pm 0,9 (0-2)
Broj prenatalne smrti ($\bar{x} \pm SD$, opseg)	1,6 \pm 0,7 (0-2)	1,0 \pm 0,9 (0-2)
Broj perinatalne smrti ($\bar{x} \pm SD$, opseg)	0,0 \pm 0,0 (0-0)	3,2 \pm 7,3 (0-18)
Broj postnatalne smrti ($\bar{x} \pm SD$, opseg)	0,0 \pm 0,0 (0-0)	0,0 \pm 0,0 (0-0)

Komplikacije prilikom trudnoće	6,7% ‡	0,0%
POROĐAJ		
Tok porođaja		
Vaginalni	93,3%	77,8%
Carski rez	6,7%	22,2%
Forceps	0,0%	0,0%
Vakuum	0,0%	0,0%
Normalno zdravstveno stanje bebe na rođenju (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)	100,0%	100%
UTICAJ TRUDNOĆE I POROĐAJA NA TOK BOLESTI		
Promena intenziteta postojećih simptoma u toku bolesti (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)		
bez promene	86,7%	100%
poboljšanje	0,0%	0,0%
pogoršanje	13,3%	0,0%
Promena intenziteta postojećih simptoma neposredno posle porođaja (% bolesnika koji su odgovorili sa „da“)		
bez promene	93,3%	100,0%
poboljšanje	6,7% †	0,0%
pogoršanje	0,0%	0,0%

CMT1A – Charcot–Marie–Tooth polineuropatija tip 1A; HNPP – hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama; N – broj; \bar{x} - srednja vrednost; SD – standardna devijacija; ‡ jedna bolesnica sa CMT1A je imala preeklampsiju tokom trudnoće; † - jedna bolesnica je navela poboljšanje simptoma

5. DISKUSIJA

5.1. Ispitivanje kvaliteta života kod bolesnika sa CMT1A

Oboleli od CMT1A iz našeg istraživanja imali su niže skorove u svim fizičkim domenima KŽ, u odnosu na opštu populaciju Republike Hrvatske (opšta populacija Hrvatske uzeta je kao referentna, jer ne postoje podaci o KŽ za opštu populaciju Republike Srbije) (Juresa et al., 2000). Zanimljivo je da su naši CMT1A bolesnici imali bolje skorove u dva od četiri mentalna domena (VT: 52.9 ± 25.14 prema 51.8 ± 21.5 i MH: 68.3 ± 24.4 prema 51.8 ± 21.5) KŽ, u poređenju sa opštom populacijom Hrvatske. Ova činjenica bi mogla biti objašnjena time da je studija o KŽ u opštoj populaciji Hrvatske sprovedena u posleratnoj Hrvatskoj, što bi moglo negativno da utiče na mentalne domene KŽ. U poređenju sa srpskim bolesnicima sa drugim neuromišićnim bolestima, ukupan SF-36 skor CMT1A bolesnika bio je sličan kao kod bolesnika sa CIDP (56.6 ± 25.4) i miotoničnom distrofijom tip 2 (53.6 ± 25.2). Sa druge strane, KŽ naših CMT1A bolesnika bio je lošiji nego kod naših bolesnika sa multifokalnom motornom neuropatijom (69.8 ± 19.5) i bolji nego kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tip 1 (44.0 ± 21.1) (Bozovic et al., 2017, Rakocevic Stojanovic et al., 2016, Bozovic et al., 2019).

Najlošije rezultate naši CMT1A bolesnici ostvarili su u domenima RP, GH i PF. U literaturi se mogu pronaći slični rezultati kod bolesnika sa CMT1A (Colomban et al., 2014), kao i u heterogenim kohortama bolesnika sa CMT (Padua et al., 2006, Roberts-Clarke et al., 2016). Bolesnici sa CMT iz studije Roberts-Clarke i saradnika imali su slične skorove KŽ kao i ispitanici iz opšte populacije, sem za domene GH i PF (Roberts-Clarke et al., 2016). Ipak, treba imati na umu da su autori ove studije uključili samo CMT bolesnike koji su bili funkcionalno nezavisni i koji su imali blagi oblik bolesti. U skladu sa dostupnom literaturom, naši CMT1A bolesnici imali su niže skorove PCS nego MCS (Vinci et al., 2005, Boentert et al., 2010, Roberts-Clarke et al., 2016, Colomban et al., 2014). Suprotno ovome, Taniguchi i saradnici su pokazali lošije skorove samo u emocionalnim i socijalnim domenima KŽ kod bolesnika sa CMT1A u poređenju sa kontrolnom grupom, koja je bila uparena prema polu i starosti (Taniguchi et al., 2013).

Kod naših CMT1A bolesnika snižen KŽ (kako u fizičkim tako i u mentalnim domenima) je bio povezan sa većom mišićnom slabošću, većom onesposobljenošću, korišćenjem pomagala pri hod, kao i prisustvom zamora i depresije. U literaturi je moguće pronaći tri prethodne studije koje su pokazale da su onesposobljenost i mišićna slabost glavni

prediktori lošijih skorova u PCS u heterogenim kohortama bolesnika sa CMT (Padua et al., 2006, Redmond et al., 2008, Padua et al., 2008a). Padua i saradnici su ispitivali KŽ kod bolesnika sa genetički potvrđenim CMT1A, te su ustanovili da sposobnost stajanja bez pomoći i sposobnost hoda na petama i prstima ostvaruje najjaču korelaciju sa SF-36 skorom (Padua et al., 2008c). Pored toga, Tozza i saradnici su u svojoj kohorti CMT1A bolesnika ustanovili da izraženija mišićna slabost i poremećaj ravnoteže najviše negativno utiču na KŽ obolelih (Tozza et al., 2022).

U našem istraživanju registrovali smo značajnu negativnu korelaciju između mentalnih domena KŽ i fizičke onesposobljenosti (merenih sa MRC-SS, CMTES i ONLS). Slicno tome, dve prethodne studije su pokazale da su izraženija mišićna slabost i onesposobljenost, kao i smanjena sposobnost hoda na prstima, nezavisni prediktori lošijeg skora u mentalnim domenima KŽ kod bolesnika sa CMT1A (Padua et al., 2008c) i u heterogenoj kohorti CMT bolesnika (Redmond et al., 2008). Dobro je poznato da niži nivoi fizičke aktivnosti kod fizički onesposobljenih osoba koreliraju sa nižim skorom u mentalnim domenima KŽ (Rajati et al., 2018). Ova korelacija verovatno je dvosmerna, jer depresija i/ili anksioznost kod fizički onesposobljenih osoba mogu dovesti do još većeg smanjenja fizičke aktivnosti i socijalnih kontakata, a time i do daljeg pogoršanja fizičke onesposobljenosti (Penninx et al., 1999).

U ovom istraživanju smo ustanovili da su lošiji skorovi u PCS, ali ne i MCS, naših CMT1A bolesnika u korelaciji sa starijim uzrastom, dužim trajanjem bolesti i prisustvom tremora. Ovi rezultati su u skladu sa dostupnom literaturom, gde se takođe mogu pronaći podaci o korelaciji starosti i dužine trajanja bolesti sa fizičkim (PCS) ali ne i mentalnim domenima (MCS) KŽ (Vinci et al., 2005, Padua et al., 2006, Padua et al., 2008c). Ovo se može objasniti činjenicom da je CMT1A bolest progresivnog toka sa akumulacijom neurološkog deficita, kao i time da se smanjenje fizičke funkcionalnosti i povećanje onesposobljenosti očekuje sa starenjem. Sa druge strane, stariji bolesnici sa dužim trajanjem bolesti mogli bi na neki način biti naviknuti na svoju onesposobljenost, što bi se moglo odraziti na bolje rezultate u mentalnim domenima KŽ. Povezanost tremora i smanjenog KŽ kod bolesnika sa CMT1A već je opisana u populaciji pedijatrijskih bolesnika sa CMT1A (Burns et al., 2010). Imajući ovo u vidu, adekvatna terapija tremora može biti ključan faktor za poboljšanje KŽ kod CMT1A bolesnika.

Osim onesposobljenosti uzrokovane neuropatijom (lošiji skorovi na CMTES skali), glavni prediktor lošijeg KŽ kod CMT1A bolesnika naše kohorte bili su prisustvo depresije i

zamora. U našoj grupi CMT1A bolesnika zamor je bio prisutan kod 56% bolesnika, što je u korelaciji sa rezultatima ranijih istraživanja gde je zamor označen kao značajan nezavisan prediktor lošijeg KŽ obolelih od CMT (Boentert et al., 2010, Kalkman et al., 2005).

Depresija je bila prisutna kod 28,9% naših CMT1A bolesnika u poređenju sa 2,2% kod ispitanika kontrolne grupe. Autori u nekoliko prehodnih studija nisu zapazili povećanu učestalost depresije kod bolesnika sa CMT (Vinci et al., 2009, Vinci et al., 2007, Carter et al., 1995). Nasuprot tome, drugi autori su ustanovili veću učestalost depresije kod bolesnika sa CMT u odnosu na opštu populaciju (Calvert et al., 2013, Phillips et al., 1999). Padua i saradnici su istakli depresiju kao glavni prediktor lošijeg skora u mentalnim domenima (MCS) (Padua et al., 2006). Očigledna je nekonzistentnost literaturnih podataka kada je u pitanju učestalost depresije i njen značaj kod obolelih od CMT. Ovo se može objasniti činjenicom da su u dostupnim studijama korišćene različite skale za procenu depresije, da su studije sprovedene na različitim veličinama uzorka bolesnika i u heterogenim CMT kohortama, kao i socijalno-ekonomskim i kulturnim razlikama među zemljama. Naši rezultati, pak, ukazuju na to da bi adekvatna i pravovremena terapija zamora i depresije mogla dovesti do poboljšanja KŽ kod bolesnika sa CMT1A.

5.2. Ispitivanje kvaliteta života kod bolesnika sa HNPP i ispitivanje razlike u kvalitetu života kod bolesnika sa HNPP i CMT1A

Imajući u vidu da je u dostupnoj literaturi veoma mali broj studija koje su se bavile ispitivanjem KŽ kod bolesnika sa HNPP, naše istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se popune navedene praznine u znanju o KŽ kod bolesnika sa HNPP. Isto tako, cilj našeg istraživanja je bio da se, po prvi put proceni razlika u KŽ između bolesnika sa HNPP i CMT1A. Interesantno je da su naši rezultati ukazali da je KŽ slično narušen kod bolesnika sa HNPP i CMT1A. U kratkom prikazu studije Padua i saradnika koja je analizirala KŽ kod 13 bolesnika sa HNPP u poređenju sa KŽ opšte populacije Italije (Padua et al., 2007), KŽ kod HNPP bolesnika nije bio oštećen. Pored toga, Padua i saradnici su u multicentričnoj studiji sprovedenoj na 211 bolesnika sa naslednim neuropatijama (153 sa genetski potvrđenom CMT1 i samo osam sa genetski potvrđenim HNPP) uočili da bolesnici sa HNPP imaju bolje skorove u domenu vitalnosti (V) SF-36 skora u poređenju sa bolesnicima sa CMT1, dok se ostali domeni KŽ nisu razlikovali (Padua et al., 2006). Rezultati iz našeg istraživanja su u skladu sa dostupnom literaturom. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja zašto je KŽ kod HNPP jednako oštećen kao kod CMT1A. Može se pretpostaviti da bolesnici sa CMT1A, koji prve simptome bolesti razvijaju ranije u životu, nauče da se nose sa hroničnim i

progredijentim tokom neuropatije i minimalizuju uticaj neuropatije na KŽ. Osim toga, ponavljane pareze perifernih nerava, prilagođavanje stila života radi sprečavanja novih pareza i strah od novih pareza bi mogli uticati na lošiji KŽ kod bolesnika sa HNPP. U skladu s tim, rezultati testova depresije (BDI skor) su bili slični kod naših bolesnika sa HNPP i CMT1A.

Lošiji KŽ kod bolesnika sa HNPP bio je povezan sa nižim obrazovanjem, fizičkim tipom zanimanja, većim ukupnim brojem klinički zahvaćenih nerava tokom bolesti, većim stepenom mišićne slabosti, većom onesposobljenošću i intenzitetom bola, depresijom i zamorom. Veći intenzitet bola u trenutku testiranja se pokazao kao nezavisni prediktor lošijeg KŽ kod bolesnika sa HNPP. Model multiple regresione analize je objasnio 85% varijacije ukupnog SF-36 skora, što ukazuje da smo u našem istraživanju identifikovali većinu faktora povezanih sa KŽ kod HNPP. Do sada, nijedna studija nije analizirala potencijalne prediktore lošijeg KŽ u homogenoj HNPP kohorti. Ovi rezultati mogli bi ukazati na to da bi podsticanje edukacije u porodicama sa HNPP, sprečavanje novih pareza, terapija akutnih relapsa bolesti radi sprečavanja hroničnog deficita, fizikalna terapija radi poboljšanja mišićne snage, terapija depresije, zamora i posebno bola mogli poboljšati KŽ kod HNPP bolesnika. Posebna važnost leži u prepoznavanju svih ovih faktora na koje se može uticati, posebno u slučaju neizlečivih bolesti poput HNPP.

5.3. Ispitivanje radnog statusa bolesnika sa CMT1A

Naše istraživanje predstavlja prvu studiju koja je detaljno analizirala radni status i njegov uticaj na onesposobljenost i KŽ u homogenoj kohorti bolesnika sa genetski potvrđenim CMT1A. Stopa nezaposlenosti u našoj kohorti iznosila je 20%, pri čemu je 13,6% ispitanika bilo nezaposleno zbog CMT1A. Stopa nezaposlenosti u Srbiji u poslednjem tromesečju 2019. godine iznosila je 10,2%, što znači da je stopa nezaposlenosti u našoj kohorti bila dvostruko veća. Pored toga, skoro polovina obolelih od CMT1A (41%) je otišla u pre vremenu penziju, pri čemu je prosečna starost pri penzionisanju bila 43 ± 10 godina, što je oko 22 godine ranije u poređenju sa uobičajenom starosnom granicom za penzionisanje u Srbiji. U skladu sa tim, Minis i saradnici su utvrdili da je 36,3% bolesnika sa CMT u Holandiji bilo nezaposleno (Minis et al., 2010). Johnson i saradnici ukazali su na još veći broj nezaposlenosti (60%) kod 407 obolelih sa CMT (od kojih je 36,1% bilo CMT1A) u Sjedinjenim Američkim Državama (Johnson et al., 2014). U našoj predhodnoj studiji koja se bavila radnim statusom bolesnika sa CIDP (takođe hroničnom, ali stečenom i izlečivom polineuropatijom), utvrdili smo da je skoro jedna trećina bolesnika sa CIDP otišla u pre vremenu penziju, u proseku 15 godina ranije u poređenju sa opštom populacijom (Bjelica

et al., 2018). Sve ovo ukazuje na ogroman teret koji CMT predstavlja za društvo, imajući u vidu da bolesnici koji su rano otišli u penziju i bolesnici koji nisu sposobni za rad zbog CMT1A predstavljaju doprinosnu radnu snagu. Osim toga, polovina naših bolesnika sa CMT1A je odgovorila da nisu obavestili svog poslodavca i kolege da boluju od CMT, što verovatno ukazuje na teret koji bolesnici sa CMT1A osećaju, jer se suočavaju sa stigmom i strahom da bi mogli izgubiti posao. Poslodavci bi trebalo da budu informisani o bolesti kako bi mogli da obezbede odgovarajuće i podržavajuće radno okruženje za obolele. Pored toga, jedno istraživanje sprovedeno u Sjedinjenim Američkim Državama u grupi obolelih od šest naslednih neuromišićnih oboljenja (spinalna mišićna atrofija, CMT, Beckerova mišićna distrofija, facioskapulohumeralna mišićna distrofija, miotonička distrofija i udno-pojasna mišićna distrofija) ukazala je na to da većina obolelih veruje da je jedini ili glavni razlog koji im otežava zapošljavanje njihova fizička onesposobljenost (Fowler et al., 1997). U našoj grupi CMT1A bolesnika sposobnih za rad, postoji podgrupa onih koji su nezaposleni, ali ne zbog CMT. Ova grupa CMT1A bolesnika nije uspela da pronađe zaposlenje, verovatno zbog toga što poslodavci izbegavaju zapošljavanje osoba sa hroničnim progresivnim bolestima kao što je CMT1A. Neophodno je da se ovakve situacije adekvatno regulišu na sistemskom nivou, a osobe sa invaliditetom bi trebalo podsticati da budu aktivni članovi produktivne zajednice, pružajući svoj doprinos kao radna snaga.

Niže obrazovanje, fizički tip zanimanja i teža onesposobljenost u svakodnevnim aktivnostima bila je povezana sa nesposobnošću za rad kod naših bolesnika sa CMT1A. Multipla regresiona analiza je dalje pokazala da su fizički tip zanimanja i teža onesposobljenost bili značajni nezavisni prediktori nesposobnosti za rad usled CMT1A. Model multiple regresije je objasnio gotovo 40% varijabilnosti sposobnosti za rad naših CMT1A bolesnika. Važno je istaći da stepen izraženosti mišićne slabosti i težine neuropatije na osnovu rezultata skorova MRC-SS, CMTNS i CMTES nisu bile povezane sa radnim statusom kod naših CMT1A bolesnika, dok su mere onesposobljenosti (poput ONLS) bile. Stoga se može pretpostaviti da postoje i drugi faktori koji, osim mišićne slabosti, utiču na sposobnost za rad. Fowler i saradnici su na kohorti od 154 obolelih od šest neuromišićnih oboljenja (spinalna mišićna atrofija, CMT, Beckerova mišićna distrofija, facioskapulohumeralna mišićna distrofija, miotonička distrofija i udno-pojasna mišićna distrofija) utvrdili da je glavna prepreka za zaposlenje kod ovih bolesnika bilo obrazovanje (Fowler et al., 1997). Minis i saradnici su izvršili meta-analizu radi procene faktora koji su bili povezani sa radnim statusom kod tri neuromišićna oboljenja: CMT, facioskapulohumeralna mišićna distrofija i miotonička distrofija (Minis et al., 2010). Starost,

ženski pol i lošiji skor u domenu telesnog bola (BP) SF-36 upitnika su faktori koji su bili povezani sa nezaposlenošću kod 135 bolesnika sa CMT u ovoj studiji (Fowler et al., 1997). Naši rezultati, kao i rezultati iz literature ukazuju na to da bi stimulacija obrazovanja u porodicama sa CMT1A mogla biti korisna, jer bi to povećalo šanse obolelih da ostanu zaposleni tokom dužeg vremenskog perioda. To bi se moglo odraziti povećanjem prihoda, poboljšanjem socijalnog života i verovatno poboljšanjem KŽ CMT1A bolesnika.

U našem istraživanju, zamor i strah od pada bili su povezani sa nesposobnošću za rad, budući da su naši bolesnici nesposobni za rad bili u četiri, odnosno 11 puta većem riziku da imaju zamor tj. strah od pada. Sa druge strane, Minis i saradnici nisu uočili razliku u težini zamora između zaposlenih i nezaposlenih bolesnika sa CMT (Minis et al., 2010). Ovo bi se moglo objasniti činjenicom da su Minis i saradnici koristili drugačiji upitnik za procenu zamora (eng. *checklist individual strength* - CIS) (Minis et al., 2010). Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da bi trebalo posebno razmotriti prekvalifikaciju za posao kod bolesnika sa CMT1A koji imaju izražen zamor i strah od pada, posebno ukoliko se bave fizičkim zanimanjem. Takođe, zbog izraženog straha od pada CMT1A bolesnika potrebno je da poslodavci prilagode radno okruženje, kao i pristup radnom mestu, za obolele. Pitanje koje ostaje: Da li zamor utiče na radnu sposobnost bolesnika sa CMT, ili je nezaposlenost uzrok zamora kod ovih bolesnika? Veza između radnog statusa i zamora bi mogla biti dvosmerna.

5.4. Ispitivanje neuropatskog bola (NB) kod bolesnika sa CMT1A

U našem istraživanju NB je bio prisutan kod 29,4% bolesnika sa CMT1A. Prethodna istraživanja su pokazala slične rezultate. Ribiere i saradnici su ustanovili prisustvo NB kod 40% od 50 bolesnika sa CMT, sa nešto manjom učestalošću u podgrupi obolelih od CMT1A (32% od 37 bolesnika) (Ribiere et al., 2012). U maloj italijanskoj studiji u kojoj je uključeno 16 bolesnika sa CMT1A, 62,5% je imalo NB (Pazzaglia et al., 2010). S druge strane, Laura i saradnici su u svom istraživanju pronašli značajno nižu učestalost NB kod bolesnika sa CMT1A (18% od 49 bolesnika) (Laura et al., 2014). Ovo se može objasniti činjenicom da upitnik korišćen za procenu NB u ovoj studiji (DN4 - *Douleur Neuropathique 4*) ima znatno manju senzitivnost od PD-Q upitnika (korišćen u našoj studiji) u proceni NB kod CMT. Pored toga, u našem istraživanju su u grupu bolesnika sa NB uključeni i bolesnici koji su koristili terapiju za NB, s obzirom da su svi ispunjavali kriterijume za prisustvo NB prema IASP kriterijumima. Za razliku od prethodne, u jednoj studiji iz 1998. godine je ustanovljena još veća učestalost bola kod CMT bolesnika u odnosu na naše rezultate (71% od 617 bolesnika sa CMT (Carter et al., 1998), dok su Ramchandren i saradnici pokazali prisustvo bola kod čak

80% dece sa CMT (Ramchandren et al., 2014). Limitiranost ove dve studije je da NB nije razdvojen od drugih vrsta bola.

Naši bolesnici sa CMT1A, sa i bez NB, nisu se razlikovali prema starosti. U jednoj prethodnoj studiji, oboleli od CMT1A sa NB bili su 13 godina mlađi u odnosu na obolele sa bolom nociceptivnog porekla (Ribiere et al., 2012). Autori ove studije naveli su progresiju degenerativnih promena, deformaciju muskuloskeletnog sistema, kao i poremećaje hoda, koji se dešavaju u toku normalnog procesa starenja, kao moguće objašnjenje ove razlike u starosti između bolesnika sa nociceptivnim bolom i NB. Takođe, smanjenje učestalost NB tokom progresije bolesti može biti posledica degeneracije nervnih vlakana, što dalje dovodi do smanjenja učestalosti pozitivnih senzornih simptoma (npr. trnjenje, žarenje, paljenje itd.) i povećanje učestalosti negativnih senzornih simptoma (npr. utrnutost).

Između obolelih od CMT1A sa ili bez NB iz naše kohorte nije uočena značajna razlika u mišićnoj snazi (mereno MRC-SS skorom), kao ni u težini bolesti (mereno CMTNS skorom), što je u skladu sa dostupnom literaturom (Ribiere et al., 2012). Sa druge strane, rezultati ONLS skora su pokazali veću onesposobljenost gornjih ekstremiteta i veću ukupnu onesposobljenost obolelih sa NB, u odnosu na one bez NB. Moguće je da bolesnici sa CMT1A koji imaju veću funkcionalnu onesposobljenost verovatno imaju više oštećenih nervnih vlakana. Takođe, može se pretpostaviti da će CMT1A bolesnici sa NB verovatnije postići lošije rezultate na ONLS skali, što uključuje izvođenje radnji poput okretanja ključa u bravi, pranja i češljanja kose, zakopčavanja dugmadi, korišćenja noža i viljuške itd.

Intenzitet bola kod naših CMT1A bolesnika u proseku je bio umeren, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Ribiere et al., 2012, Jensen et al., 2005, Abresch et al., 2002). U jednoj francuskoj studiji, prosečan intenzitet bola kod bolesnika sa CMT okarakterisan je kao jak (7,2 od 10), pri čemu je bol kod CMT bolesnika bio intenzivniji u poređenju sa bolom kod drugih neuromišićnih poremećaja (Tiffreau et al., 2006). Važno je napomenuti da su kod tri naša bolesnika sa CMT1A, uprkos terapiji za NB (sva tri bolesnika primala su pregabalin, jedan u dozi od 225 mg, a dva u dozi od 300 mg), i dalje bili prisutni značajni simptomi NB. Ovi bolesnici bi mogli imati koristi od povećanja doze pregabalina ili primene dodatnih lekova za NB sa drugačijim mehanizmom delovanja. Za pružanje potpunijeg odgovora na ovo pitanje, neophodno je sprovesti longitudinalne studije.

Najspecifičniji simptom NB kod naših CMT1A bolesnika bila je alodinija, što omogućava razlikovanje NB od npr. nociceptivnog bola kod CMT. Prepoznavanje ove razlike

je važno radi rane dijagnoze NB i pravovremene primene odgovarajuće terapije. Sa druge strane, alodinija je bila prisutna kod 60% naših CMT1A bolesnika, što ukazuje na relativno nisku senzitivnost ovog simptoma NB. Najsenzitivniji simptom NB u našoj kohorti CMT1A bolesnika bilo je trnjenje, imajući u vidu da je ovaj simptom bio prisutan kod svih CMT1A bolesnika sa NB. S obzirom da se trnjenje javilo i kod nešto više od polovine bolesnika bez NB, ovaj simptom imao je nisku specifičnost. Ribiere i saradnici su istakli simptome kao što su peckanje, trnjenje, osećaj gmizanja i hipesteziju kao najčešće simptome NB kod CMT, dok su u studiji Cartera i saradnika CMT bolesnici najčešće opisivali simptome NB kao što su tupi bol, peckanje, trnjenje, bockanje i probadanje (Ribiere et al., 2012, Carter et al., 1998).

Oboleli od CMT1A sa NB najčešće su imali simptome u stopalima, što je i očekivano kod bolesnika sa CMT1A. Slični rezultati mogu se pronaći u literaturi, ne samo u studijama koje su ispitivale bol kod bolesnika sa CMT (Ribiere et al., 2012, Laura et al., 2014), već i kod drugih bolnih perifernih neuropatija (Singleton, 2005). Oštećenje aksona perifernih nerava zavisno od njegove dužine (eng. *length-dependent axonal damage*) može objasniti prisustvo neuropatskog bola u predelu trupa. Pored toga, u našoj kohorti CMT1A bolesnika, bol u leđima je bio češći kod bolesnika sa NB u poređenju sa bolesnicima bez NB. Ovaj nalaz se može objasniti činjenicom da slabost mišića i deformiteti kostiju kod CMT1A uzrokuju poremećaje kičmenog stuba i posledičnu kompresiju korena nerva (van Paassen et al., 2014). Pored toga, hiperplazija Schwannovih ćelija, karakteristična za CMT1A, može povećati prečnik korena nerva (Liao and Waclawik, 2004) i stoga ga učiniti podložnijim kompresiji u međupršljenskom otvoru.

Ustanovili smo da je depresija bila značajno češća kod CMT1A bolesnika sa NB u poređenju sa onima bez NB. Veza između depresije i hroničnog bola je pokazana u mnogim prethodnim istraživanjima na različitim grupama bolesnika. U literaturi se mogu pronaći podaci da je depresija prisutna između 22% i 78% kod osoba sa NB (Argoff, 2007). Ovo je u skladu sa podacima iz našeg istraživanja u kojem je depresija bila prisutna kod 66,7% CMT1A bolesnika sa NB. Veoma je značajno da je veza između depresije i NB često dvosmerna, pri čemu NB može predstavljati predisponirajući faktor za razvoj depresije, dok istovremeno depresija može pojačati subjektivni doživljaj NB. Bitno je naglasiti da se prilikom izbora adekvatne terapije u lečenju NB kod CMT1A bolesnika mora voditi računa o prisustvu depresije kao komorbiditeta.

5.5. Ispitivanje poremećaja autonomnog nervnog sistema

CMT1A i HNPP bolesnici iz našeg istraživanja se nisu razlikovali ni u jednom aspektu prilikom ispitivanja autonomnog nervnog sistema prema SCOPA-AUT upitniku, sem u pitanju pod brojem 12 („Da li ste morali ponovo da mokrite u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja?“). Pored toga, uočena je pozitivna korelacija ukupnog skora na SCOPA-AUT upitniku sa težinom bolesti, stepenom onesposobljenosti, BDI skorom (težinom depresije) i FSS skorom (težinom zamora) kako kod CMT1A bolesnika, tako i kod onih sa HNPP. Isto tako, uočena je negativna korelacija ukupnog skora na SCOPA-AUT upitniku sa mišićnom snagom i KŽ, kako u mentalnim tako i u fizičkim domenima, kod obe grupe bolesnika. Disfunkcija autonomnog nervnog sistema kod obolelih od CMT1A nije do sada bila predmet istraživanja velikog broja autora, a još je manji broj studija koje su poredile ove poremećaje između CMT1A i HNPP. U studiji Niu i saradnika mogu se pronaći podaci koji ukazuju na subkliničku autonomnu disfunkciju kod bolesnika sa CMT1A (Niu et al., 2020). Autori ove studije ultrazvučno su merili poprečni presek vagusnog nerva kod osam CMT1A bolesnika i ustanovili su da su četiri CMT1A bolesnika imala blago do umereno i uniformno povećanje poprečnog preseka vagusnog nerva, dvoje je imalo izraženo povećanje poprečnog preseka vagusnog nerva, dok su dva bolesnika imala uredan nalaz. Poprečni presek vagusnog nerva kod CMT1A bolesnika je bio značajno veći u odnosu na zdrave ispitanike i pozitivno je korelisao sa poprečnim presekom medijalnog i ularnog nerva. Ipak, ni jedan bolesnik iz ove studije nije imao simptome povezane sa disfunkcijom autonomnog nervnog sistema (Niu et al., 2020). S druge strane, Bird i saradnici su u studiji, u kojoj je bilo uključeno sedam CMT bolesnika, ustanovili prisustvo erektilne disfunkcije kod jednog CMT1A bolesnika što bi moglo sugerisati da je autonomna disfunkcija kod ovih bolesnika znatno češća nego što se ranije pretpostavljalo (Bird et al., 1994). Takođe, pupilarna reakcija na svetlost bila je sporija kod bolesnika sa CMT1 u odnosu na zdrave ispitanike u još jednoj studiji Birda i saradnika (Bird et al., 1984). Koliko nam je poznato ovo je prvo istraživanje koje je ispitalo vezu između mišićne snage, stepena onesposobljenosti i težine bolesti i autonomne disfunkcije kod CMT1A i HNPP bolesnika.

5.6. Ispitivanje vestibularne disfunkcije

U sklopu naše studije ispitali smo i funkciju vestibularnog nervnog sistema obolelih od CMT1A i HNPP pomoću 3D v-HIT testa. Nešto manje od polovine CMT1A bolesnika (41%) i znatno manji broj HNPP bolesnika (11%) imalo je snižene vrednosti VG. Najčešće zahvaćeni polukružni kanali unutrašnjeg uha su bili anteriorni i posteriorni, što je u skladu sa podacima iz dostupne literature (Akdal et al., 2021). Akdal i saradnici su u svom istraživanju

sprovedenom na heterogenoj kohorti CMT bolesnika (ukupno 32 bolesnika) ustanovili poremećaj vestibularne funkcije i snižene vrednosti VG kod čak polovine ispitanika (Akdal et al., 2021). U ovoj studiji, od 32 CMT bolesnika, pet bolesnika imalo je duplikaciju gena *PMP22*, dok su tri bolesnika imala deleciju gena *PMP22*. Tri bolesnika iz ove studije imala su poremećaj vestibularne funkcije u jednom polukružnom kanalu unutrašnjeg uha, dok su svi bolesnici sa HNPP imali normalnu vestibularnu funkciju (Akdal et al., 2021). Porreti i saradnici uočili su još veći procenat CMT bolesnika sa vestibularnom disfunkcijom. Naime, oni su koristeći metodu vestibularno evociranih miogenih potencijala, ustanovili poremećaj vestibularne funkcije kod čak 75% obolelih od 14 uključenih CMT bolesnika (Poretti et al., 2013).

Iako nismo uočili razliku u učestalosti refleksacionih sakada između CMT1A bolesnika i ispitanika kontrolne grupe, latenca prve refleksacione sakade u horizontalnom i zadnjem polukružnom kanalu unutrašnjeg uha bila je značajno produžena kod CMT1A bolesnika u poređenju sa kontrolama. Poremećaj VOR-a kod CMT1A bolesnika korelisao je sa dužinom trajanja bolesti, CMTES skorom i ONLS skorom. Sa druge strane, snižene vrednosti VG ređe su se javljale kod naših HNPP bolesnika (11%), što verovatno oslikava lakšu kliničku sliku koja se viđa kod HNPP u odnosu na CMT1A.

McDonnell i Hillier su pokazali u svojoj meta-analizi da primena vestibularne rehabilitacije kod bolesnika sa jednostranom vestibularnom disfunkcijom utiče na poboljšanje posturalne stabilnosti (McDonnell and Hillier, 2015). Ipak, u dostupnoj literaturi malo je podataka o koristi vestibularne rehabilitacije kod bolesnika sa perifernim neuropatijama sa zahvatanjem vestibularnog sistema. Prema jednom istraživanju, VG u vertikalnom kanalu unutrašnjeg uha i rezultati modifikovanog kliničkog testa senzorne integracije (mCTSIB) pokazuju negativnu korelaciju. U našoj kohorti CMT1A bolesnika, uočena je korelacija nižeg VG u zadnjem kanalu unutrašnjeg uha sa istorijom rekurentnih padova. Pravovremeno dijagnostifikovanje poremećaja vestibularnog sistema i sprovođenje vestibularne rehabilitacije moglo bi poboljšati stabilnost prilikom hoda i smanjiti učestalost padova obolelih od CMT1A i tako sprečiti pojavu komplikacija.

5.7. Ispitivanje sindroma nemirnih nogu

U našem istraživanju RLS je bio prisutan kod skoro trećine CMT1A bolesnika (29,8%) i više od trećine (38,9%) HNPP bolesnika. Ovo ujedno predstavlja značajno veću učestalost RLS u odnosu na opštu populaciju, gde se opseg učestalosti RLS obično kreće

između 5 do 8% (Ohayon et al., 2012). Naši rezultati su takođe u skladu sa nedavno objavljenom meta-analizom, gde je pronađeno da se učestalost RLS kod bolesnika sa perifernim neuropatijama kretala u opsegu od 5,2% do 53,7%, tj. 21,5% za objedinjene podatke iz sedam studija (Jimenez-Jimenez et al., 2021). U studiji Luigetti i saradnika, 28% CMT1A bolesnika imalo je RLS (Luigetti et al., 2013). Sa druge strane, Boentert i saradnici su pokazali veću učestalost RLS (41%) u njihovoj heterogenoj kohorti od 61 CMT1 bolesnika (34 sa duplikacijum gena *PMP22*) (Boentert et al., 2014). Takođe, u studiji Hamida i saradnika, čak polovina CMT bolesnika imala je RLS (Abdul Hamid and Burakgazi, 2019).

Nismo ustanovili razliku po polu i starost između CMT1A i HNPP bolesnika, sa i bez RLS. Suprotno ovome, u studiji Boentert i saradnika, učestalost RLS je bila veća kod ispitanika sa CMT1 ženskog pola u odnosu na CMT1 ispitanike muškog pola (54,1% prema 20,8%) (Boentert et al., 2014). Takođe, RLS je češći kod žena nego kod muškaraca u opštoj populaciji (Gossard et al., 2021).

Prisustvo RLS kod naših CMT1A bolesnika bila je povezana sa većom mišićnom slabošću, većim stepenom onesposobljenosti i većom težinom bolesti. Model multiple linearne regresione analize je dalje pokazao da je stepen onesposobljenosti gornjih ekstremiteta bio jedini značajni nezavisni prediktor prisustva RLS kod naših bolesnika sa CMT1A. Ovaj model je, pak, objasnio samo 16% varijabilnosti prisustva RLS kod naših CMT1A bolesnika. Stoga se može pretpostaviti da postoje i drugi faktori koji, osim stepena onesposobljenosti gornjih ekstremiteta, utiču na prisustvo RLS kod CMT1A bolesnika. Prisustvo RLS kod naših HNPP bolesnika bilo je povezano sa većim stepenom onesposobljenosti, ali ne i sa izraženijom mišićnom slabošću i težinom bolesti. Sa obzirom na mali broj uključenih HNPP bolesnika u našem istraživanju, nije bilo moguće uraditi dodatnu multiplu regresionu analizu. U dostupnoj literaturi nismo pronašli studiju koja je ispitivala povezanost mišićne snage, stepena onesposobljenosti i težine bolesti sa prisustvom RLS kod CMT1A ili HNPP bolesnika. Smatra se da je oštećenje aksona, a ne demijelinizacija nerava, ključno u patogenezi RLS (Rutkove et al., 1996). U prilog tome govore literaturni podaci koji ukazuju na povezanost RLS sa krioglobulinemijom, toksičnom, dijabetičnom i vaskulitičnom neuropatijom, tj. sa stanjima u čijoj se osnovi nalazi predominantno oštećenje aksona (Hattan et al., 2009, Gemignani et al., 1997, Gemignani et al., 2007). CMT1A je, iako se smatra primarnom demijelinizacionom neuropatijom, takođe povezana sa sekundarnim i progresivnim oštećenjem aksona. Pored toga, poznato je da amplituda CMAP i gubitak aksona koreliraju sa progresijom i težinom bolesti, kao i sa onesposobljenošću kod CMT1

(Kuhlenbaumer et al., 2002, Verhamme et al., 2009, Pareyson and Marchesi, 2009b). Shodno tome, moguće je da je RLS kod CMT1A takođe povezan sa gubitkom aksona.

Naši CMT1A bolesnici sa RLS imali su lošiji ukupni KŽ u odnosu na one bez RLS. Takođe, CMT1A bolesnici sa RLS su imali lošije skorove u svim domenima SF-36 upitnika, osim u domenima BP, VT, SF i MH, u kojima nije uočena statistički značajna razlika u poređenju sa CMT1A bolesnicima bez RLS. Najlošije skorove naši CMT1A bolesnici sa RLS ostvarili su u domenima RF, PF i GH, a najbolje u domenima MH i SF. Sa druge strane, HNPP bolesnici iz naše studije ostvarili su lošije skorove u domenima RF, BP, GH, SF, RE, MH i MCS, dok se ukupni KŽ nije razlikovao u poređenju sa HNPP bolesnicima bez RLS. Najlošije skorove HNPP bolesnici sa RLS ostvarili su u domenima RF, RE, a najbolje u domenima MH i SF. Koliko nam je poznato, ovo je prva studija koja je ispitivala povezanost KŽ sa prisustvom RLS kod CMT1A ili HNPP. Generalno, prisustvo RLS u opštoj populaciji značajno utiče na smanjenje KŽ (Allen et al., 2005, Abetz et al., 2004, Kushida et al., 2007). U studiji Allena i saradnika koja je ispitivala prevalencu RLS u opštoj populaciji na uzorku od 16,202 odraslih ispitanika, ustanovilo se da osobe koje boluju od RLS imaju lošiji KŽ u svim domenima u poređenju sa osobama istog pola i starosne grupe koje nemaju RLS. Najlošije skorove oboleli od RLS iz ovog istraživanja ostvarili su u domenima V, BP i RP (Allen et al., 2005).

5.8. Ispitivanje poremećaja hoda

Rezultati naše studije ukazuju na to da naši CMT1A bolesnici hodaju sporije, kraćim koracima i dužim trajanjem dvostrukog oslonca (*eng. Double Support Time - DST*) u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Poremećaji hoda su česti kod CMT (Pareyson and Marchesi, 2009a). Pfeiffer i saradnici su u svom istraživanju na uzorku od 50 CMT1 bolesnika, utvrdili da samo 10% ispitanika ima normalan hod (Pfeiffer et al., 2001). Slično našim nalazima, istraživanje koje su proveli Coghe i saradnici, obuhvativši 20 bolesnika sa CMT (od kojih sedam sa CMT1A) i 20 zdravih ispitanika, pokazalo je da CMT bolesnici imaju kraći korak, sporiji hod, nižu kadencu (broj koraka u minuti) i duži DST u poređenju sa zdravim ispitanicima (Coghe et al., 2020). Jedna korejska studija pokazala je da CMT1A bolesnici sporije hodaju i imaju kraći korak, dok se kadenca nije značajno razlikovala od kontrolne grupe (Park et al., 2023). U studiji Newman i saradnika, brzina hoda kod ispitanika sa CMT je bila za 15% niža u poređenju sa zdravim ispitanicima (Newman et al., 2007). Ferrarin i saradnici sproveli su studiju nad 19 CMT1A bolesnika iz pedijatrijske populacije (Ferrarin et al., 2013). Suprotno našim rezultatima, autori ove studije nisu pronašli razliku u dužini

koraka, brzini hoda i kadenci između CMT1A bolesnika i zdravih ispitanika. Međutim, važno je napomenuti da su CMT1A bolesnici iz ove studije bili znatno mlađi ($11,8 \pm 2,8$ godina vs. $51,0 \pm 13,7$) sa blažom kliničkom slikom (CMTES skor: $3,4 \pm 2,3$ vs. $12,0 \pm 6,5$) i stepenom onesposobljenosti (ONLS skor: $1,9 \pm 1,0$ vs. $3,5 \pm 2,2$) u odnosu na CMT1A ispitanike iz naše studije (Ferrarin et al., 2013). Park i saradnici su podelili 22 bolesnika sa CMT1A iz njihovog istraživanja u grupu sa blagom (CMTNS skor <10) i grupu sa umerenom težinom bolesti (CMTNS skor ≥ 10) (Park et al., 2023). U njihovoj studiji, samo su se bolesnici sa umerenom težinom bolesti značajno razlikovali u brzini hoda u odnosu na zdrave ispitanike, dok nije bilo značajne razlike između onih sa blagom kliničkom slikom u odnosu na zdrave kontrole (Park et al., 2023). U skladu sa navedenim, uočena je korelacija parametara hoda kod naših CMT1A bolesnika sa starošću, dužinom trajanja bolesti, te stepenom onesposobljenosti. Zanimljivo je da, iako je poznato da senzorna ataksija može doprineti poremećaju hoda (Pareyson and Marchesi, 2009a), naši CMT1A bolesnici sa i bez senzorne ataksije se nisu statistički značajno razlikovali u pogledu bilo kojeg parametra hoda.

5.9. Ispitivanje učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti

U ovom delu naše studije, koji je bio deskriptivnog karaktera, uočeno je da su se skoro sve CMT1A i HNPP bolesnice porodile vaginalnim putem, dok se samo jedna bolesnica sa CMT1A i dve sa HNPP porodile carskim rezom. Ovaj procenat nevaginalnih porođaja kod žena sa hereditarnim neuropatijama bio je znatno niži u poređenju sa onim što je opisano u literaturi. Rudnik-Schoeneborn i saradnici su u svom istraživanju identifikovali da je čak 37,3% od 40 žena sa CMT1A imalo carski rez, dok je 4,5% imalo porođaj uz pomoć forcepsa/vakuuma (Rudnik-Schoeneborn et al., 2020). Jedna italijanska studija pokazala je da su 35% od 86 bolesnica sa CMT porodile carskim rezom, dok se samo jedna (0,7%) porodila uz pomoć forcepsa/vakuuma (Pisciotta et al., 2020). S druge strane, britansko istraživanje koje su sproveli Skorupinska i saradnici pokazalo je da se 26% od 171 žene sa CMT porodilo carskim rezom, dok je 13% imalo porođaj uz pomoć forcepsa/vakuuma (Skorupinska et al., 2023).

U našem istraživanju, samo jedna bolesnica sa CMT1A je imala komplikaciju tokom trudnoće u vidu preeklampsije. Ni jedna od žena sa HNPP iz naše studije nije navela komplikacije tokom trudnoće. U studiji Rudnik-Schoeneborn i saradnika, 21% žena sa CMT1A je imalo pobačaj, 16% je imalo abnormalnu prezentaciju ploda, a 9,1% je imalo prevremen porođaj. Hipertenzivna bolest, sa druge strane, nije bila prisutna ni kod jedne

bolesnice tokom trudnoće u njihovoj studiji (Rudnik-Schoneborn et al., 2020). U studiji Skorupinska i saradnika, 16% bolesnica sa CMT je imalo pobačaj, 7% je imalo vaginalno krvarenje pre 20. nedelje trudnoće i 4% urinarnu infekciju. Komplikacije tokom trudnoće su takođe bile retke u studiji Pisciotta i saradnika, gde je 1,6% bolesnica sa CMT imalo gestacijski dijabetes, 1,6% placentu previju, a 0,5% imalo hipertenziju tokom trudnoće. Autori tri pomenute velike studije koje su uključivale nemačke, italijanske i britanske CMT bolesnike zaključili su da komplikacije tokom trudnoće nisu češće kod bolesnica sa CMT u poređenju sa zdravom populacijom.

Samo dve žene (13,3%) sa CMT1A iz naše studije navele su pogoršanje postojećih simptoma neuropatije tokom trudnoće, dok je samo jedna CMT1A bolesnica navela poboljšanje postojećih simptoma neuropatije neposredno nakon trudnoće. Kod žena sa HNPP iz naše studije nije došlo do promene kliničke slike bolesti ni kod jedne ispitanice. Slični rezultati mogu se naći u studiji Pisciotta i saradnika, gde je 14 od 86 (16,3%) žena sa CMT tj. tokom 18 od 193 trudnoća (9,3%) navelo pogoršanje postojećih simptoma neuropatije (Pisciotta et al., 2020). U toj studiji najčešće je bilo prijavljivano pogoršanje slabosti (9,3%), senzornih simptoma (7,8%), grčeva (7,8%), zamora (7,8%) i bola (3,1%). Nešto veći procenat žena kod kojih se javilo pogoršanje simptoma neuropatije u toku trudnoće opisano je u studiji Skorupinska i saradnika (Skorupinska et al., 2023). U ovoj studiji opisano je pogoršanje simptoma u 36.8% (63/171) trudnoća, a najčešće su se javljali pogoršanje hoda (71.4%) i nestabilost (58.7%). Slično ovome, u studiji Rudnik-Schoeneborna i saradnika pogoršanje simptoma neuropatije je bilo prisutno u 37,8% od ukupnog broja trudnoća, dok je u 3,7% trudnoća došlo do poboljšanja simptoma neuropatije (Rudnik-Schoneborn et al., 2020).

6. ZAKLJUČCI

6.1. Ispitivanje kvaliteta života kod bolesnika sa CMT1A

Oboleli od CMT1A su imali značajno niži kvalitet života.

Veći stepen mišićne slabosti, izraženija fizička onesposobljenost i klinička ekspresija bolesti, zamor i depresija, te neophodnost korišćenja pomagala za hodanje bili su osnovni uzroci lošijeg kvaliteta života CMT1A bolesnika. Najznačajniji nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života obolelih bili su prisustvo zamora i depresije, te veći stepen kliničke izraženosti bolesti.

Lošiji kvalitet života u fizičkim domenima imali su stariji bolesnici, kao i bolesnici sa dužim trajanjem bolesti i prisustvom tremora.

6.2. Ispitivanje kvaliteta života kod bolesnika sa HNPP i ispitivanje razlike u kvalitetu života kod bolesnika sa HNPP i CMT1A

Kvalitet života se nije razlikovao ni u jednom od domena između bolesnika sa HNPP i prema polu i starosti uparenih CMT1A bolesnika.

HNPP bolesnici sa nižim stepenom obrazovanja i fizičkim zanimanjem, većim brojem klinički zahvaćenih nerava tokom trajanja bolesti, izraženijom mišićnom slabošću i fizičkom onesposobljenošću, izraženijim bolom u trenutku ispitivanja, te prisustvom depresije i zamora su imali lošiji kvalitet života.

Prisustvo bola u trenutku testiranja bio je jedini značajan nezavisni prediktor lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa HNPP.

6.3. Radni status bolesnika sa CMT1A

Nesposobnost za rad kod CMT1A bolesnika je bila povezana sa izraženijom fizičkom onesposobljenošću, prisustvom depresije i četiri puta većim rizikom od ispoljavanja zamora i jedanaest puta većim rizikom od straha od pada.

Stepen onesposobljenost i tip zanimanja bili su jedini značajni nezavisni prediktori nesposobnosti za rad kod bolesnika sa CMT1A.

6.4. Neuropatski bol kod bolesnika sa CMT1A i HNPP

Neuropatski bol je bio prisutan kod skoro trećine obolelih od CMT1A i HNPP.

Neuropatski bol je češće bio prisutan kod CMT1A bolesnika sa izraženijom onesposobljenošću i prisustvom depresije.

Alodinja je bio simptom koji je sa najvećom senzitivnošću ukazivao na postojanje neuropatskog bola kod bolesnika sa CMT1A i HNPP, dok je osećaj trnjenja bio najspecifičniji.

Izuzetno je važno utvrditi prisustvo neuropatskog bola jer on značajno pogoršava kliničku sliku bolesti a može se tretirati odgovarajućom simptomatskom terapijom.

6.5. Ispitivanje autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa CMT1A i HNPP

Nije bilo razlike niti u jednom domenu autonomnog nervnog sistema između bolesnika sa CMT1A i HNPP, osim u tome da su CMT1A bolesnici češće morali ponovo da mokre u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja.

Veću autonomnu disfunkciju imali su bolesnici sa izraženijom mišićnom slabošću i fizičkom onesposobljenošću, većim stepenom težine bolesti, lošijim kvalitetom života, te prisustvom depresije i zamora.

6.6. Ispitivanje vestibularnog nervnog sistema kod bolesnika sa CMT1A i HNPP

Vestibularna disfunkcija zabeležena je kod 41% CMT1A bolesnika i 11% HNPP bolesnika.

Vestibularnu disfunkciju su imali CMT1A bolesnici sa dužim trajanjem bolesti, većim stepenom težine bolesti i većom onesposobljenošću.

6.7. Sindrom nemirnih nogu kod bolesnika sa CMT1A i HNPP bolesnika

Sindrom nemirnih nogu bio je prisutan kod 30% CMT1A bolesnika i 39% HNPP bolesnika.

RLS su imali CMT1A bolesnici sa većom dužinu trajanja bolesti, većom mišićnom slabošću, većim stepenom težine bolesti, većim stepenom onesposobljenosti i zamorom, kao i HNPP bolesnici sa većim stepenom onesposobljenosti, depresijom i zamorom.

Bolji ukupni kvalitet života su imali CMT1A bolesnici bez RLS, dok se ukupan kvalitet života kod HNPP bolesnika sa i bez RLS nije razlikovao.

6.8. Poremećaji hoda kod bolesnika sa CMT1A

Većina parametara hoda CMT1A bolesnika bili su značajno lošiji u odnosu na zdrave ispitanike.

Starost, dužina trajanja bolesti, snaga proksimalnih mišića nogu i onesposobljenost su bili parametri koji su značajno uticali na parametre hoda kod CMT1A bolesnika.

6.9. Analiza učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, kao i analiza uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti

Poremećaje menstrualnog ciklusa imalo je 47% CMT1A bolesnica i 78% HNPP bolesnica iz naše studije.

Većina CMT1A i HNPP bolesnica su se porodile vaginalnim putem.

Pogoršanje postojećih simptoma neuropatije tokom trudnoće prijavilo je 13% bolesnica sa CMT1A, dok nijedna bolesnica sa HNPP nije izvestila o promenama simptoma neuropatije tokom trudnoće.

7. REFERENCE

<http://www.stat.gov.rs>. Accessed 21 May 2020.

- AARSKOG, N. K. & VEDELER, C. A. 2000. Real-time quantitative polymerase chain reaction. A new method that detects both the peripheral myelin protein 22 duplication in Charcot-Marie-Tooth type 1A disease and the peripheral myelin protein 22 deletion in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet*, 107, 494-8.
- ABDUL HAMID, O. & BURAKGAZI, A. 2019. Respiratory System, Sleep Quality, Restless Leg Syndrome, and Depression-Anxiety Assessment in Charcot Marie Tooth Disease. *J Clin Neuromuscul Dis*, 21, 58-59.
- ABETZ, L., ALLEN, R., FOLLET, A., WASHBURN, T., EARLEY, C., KIRSCH, J. & KNIGHT, H. 2004. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther*, 26, 925-35.
- ABRESCH, R. T., CARTER, G. T., JENSEN, M. P. & KILMER, D. D. 2002. Assessment of pain and health-related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care*, 19, 39-48.
- AKDAL, G., KOCOGLU, K., TANRIVERDIZADE, T., BORA, E., BADEMKIRAN, F., YUCEYAR, A. N., EKMEKCI, O., SENGUN, I. S. & KARASOY, H. 2021. Vestibular impairment in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol*, 268, 526-531.
- AKDAL, G., TANRIVERDIZADE, T., SENGUN, I., BADEMKIRAN, F., KOCOGLU, K., YUCEYAR, A. N., EKMEKCI, O., KARASOY, H. & HALMAGYI, G. M. 2018. Vestibular impairment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*, 265, 381-387.
- ALLEN, R. P., KUSHIDA, C. A., ATKINSON, M. J. & CONSORTIUM, R. L. S. Q. 2003a. Factor analysis of the International Restless Legs Syndrome Study Group's scale for restless legs severity. *Sleep Med*, 4, 133-5.
- ALLEN, R. P., PICCHIETTI, D., HENING, W. A., TRENKWALDER, C., WALTERS, A. S., MONTPLAISI, J., RESTLESS LEGS SYNDROME, D., EPIDEMIOLOGY WORKSHOP AT THE NATIONAL INSTITUTES OF, H. & INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY, G. 2003b. Restless legs syndrome:

- diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 4, 101-19.
- ALLEN, R. P., WALTERS, A. S., MONTPLAISIR, J., HENING, W., MYERS, A., BELL, T. J. & FERINI-STRAMBI, L. 2005. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 165, 1286-92.
- AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS BOARD OF, D. & AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS BOARD OF, D. 1995. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. *Am J Hum Genet*, 57, 1233-41.
- ARAN, F. A. 1850. Recherches sur une maladie non encore decrite du systeme musculaire (atrophie musculaire progressive). *Arch Gen Med*, 24, 172-214.
- ARGOFF, C. E. 2007. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*, 23, 15-22.
- ARROYO, E. J. & SCHERER, S. S. 2000. On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem Cell Biol*, 113, 1-18.
- ATTARIAN, S., FATEHI, F., RAJABALLY, Y. A. & PAREYSON, D. 2020. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol*, 267, 2198-2206.
- ATTARIAN, S., VALLAT, J. M., MAGY, L., FUNALOT, B., GONNAUD, P. M., LACOUR, A., PEREON, Y., DUBOURG, O., POUGET, J., MICALLEF, J., FRANQUES, J., LEFEBVRE, M. N., GHORAB, K., AL-MOUSSAWI, M., TIFFREAU, V., PREUDHOMME, M., MAGOT, A., LECLAIR-VISONNEAU, L., STOJKOVIC, T., BOSSI, L., LEHERT, P., GILBERT, W., BERTRAND, V., MANDEL, J., MILET, A., HAJJ, R., BOUDIAF, L., SCART-GRES, C., NABIROTCHKIN, S., GUEDJ, M., CHUMAKOV, I. & COHEN, D. 2014. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 199.
- ATTARIAN, S., YOUNG, P., BRANNAGAN, T. H., ADAMS, D., VAN DAMME, P., THOMAS, F. P., CASANOVAS, C., TARD, C., WALTER, M. C., PEREON, Y., WALK, D., STINO, A., DE VISSER, M., VERHAMME, C., AMATO, A., CARTER, G., MAGY, L., STATLAND, J. M. & FELICE, K. 2021. A double-blind, placebo-

- controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 433.
- AUER-GRUMBACH, M., STRASSER-FUCHS, S., WAGNER, K., KORNER, E. & FAZEKAS, F. 1998. Roussy-Levy syndrome is a phenotypic variant of Charcot-Marie-Tooth syndrome IA associated with a duplication on chromosome 17p11.2. *J Neurol Sci*, 154, 72-5.
- BEALES, D., FARY, R., LITTLE, C., NAMBIAR, S., SVEINALL, H., YEE, Y. L., TAMPIN, B. & MITCHELL, T. 2017. Characterisation of pain in people with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol*, 264, 2464-2471.
- BECK, A., STEER, R. & CARBIN, M. 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*, 8, 77-100.
- BEHSE, F., BUCHTHAL, F., CARLSEN, F. & KNAPPEIS, G. G. 1972. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain*, 95, 777-94.
- BIRD, T. D., LIPE, H. P. & CRABTREE, L. D. 1994. Impotence associated with the Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Eur Neurol*, 34, 155-7.
- BIRD, T. D., OTT, J. & GIBLETT, E. R. 1982. Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet*, 34, 388-94.
- BIRD, T. D., REENAN, A. M. & PFEIFER, M. 1984. Autonomic nervous system function in genetic neuromuscular disorders. Hereditary motor-sensory neuropathy and myotonic dystrophy. *Arch Neurol*, 41, 43-6.
- BIROUK, N., GOUIDER, R., LE GUERN, E., GUGENHEIM, M., TARDIEU, S., MAISONOBE, T., LE FORESTIER, N., AGID, Y., BRICE, A. & BOUCHE, P. 1997. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*, 120 (Pt 5), 813-23.
- BJELICA, B., BASTA, I., BOZOVIC, I., KACAR, A., NIKOLIC, A., DOMINOVIC-KOVACEVIC, A., VUKOJEVIC, Z., MARTIC, V., STOJANOV, A., DJORDJEVIC, G., PETROVIC, M., STOJANOVIC, M. & PERIC, S. 2018. Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 23, 178-182.
- BLANQUET, M., PETERSEN, J. A., PALLA, A., VERAGUTH, D., WEBER, K. P., STRAUMANN, D., TARNUTZER, A. A. & JUNG, H. H. 2018. Vestibulo-cochlear function in inflammatory neuropathies. *Clin Neurophysiol*, 129, 863-873.

- BOENTERT, M., DZIEWAS, R., HEIDBREDER, A., HAPPE, S., KLEFFNER, I., EVERS, S. & YOUNG, P. 2010. Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey. *J Neurol*, 257, 646-52.
- BOENTERT, M., KNOP, K., SCHUHMACHER, C., GESS, B., OKEGWO, A. & YOUNG, P. 2014. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 319-25.
- BORRY, P., EVERS-KIEBOOMS, G., CORNEL, M. C., CLARKE, A., DIERICKX, K., PUBLIC & PROFESSIONAL POLICY COMMITTEE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN, G. 2009. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet*, 17, 711-9.
- BOUTARY, S., ECHANIZ-LAGUNA, A., ADAMS, D., LOISEL-DUWATTEZ, J., SCHUMACHER, M., MASSAAD, C. & MASSAAD-MASSADE, L. 2021. Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. *Transl Res*, 227, 100-111.
- BOZOVIC, I., KACAR, A., PERIC, S., NIKOLIC, A., BJELICA, B., COBELJIC, M., PETROVIC, M., STOJANOV, A., DJURIC, V., STOJANOVIC, M., DJORDJEVIC, G., MARTIC, V., DOMINOVIC, A., VUKOJEVIC, Z. & BASTA, I. 2017. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*, 264, 2481-2486.
- BOZOVIC, I., PERIC, S., BASTA, I., KACAR, A., NIKOLIC, A., BELANOVIC, B., LAVRNIC, D., RAKOCEVIC-STOJANOVIC, V. & STEVIC, Z. 2019. Quality of life in patients with multifocal motor neuropathy from Serbia. *J Neurol Sci*, 399, 151-154.
- BRAATHEN, G. J., SAND, J. C., LOBATO, A., HOYER, H. & RUSSELL, M. B. 2011. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol*, 18, 39-48.
- BRANCOLINI, C., MARZINOTTO, S., EDOMI, P., AGOSTONI, E., FIORENTINI, C., MULLER, H. W. & SCHNEIDER, C. 1999. Rho-dependent regulation of cell spreading by the tetraspan membrane protein Gas3/PMP22. *Mol Biol Cell*, 10, 2441-59.
- BURNS, J., RAMCHANDREN, S., RYAN, M. M., SHY, M. & OUVRIER, R. A. 2010. Determinants of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*, 75, 726-31.

- CALVERT, M., PALL, H., HOPPITT, T., EATON, B., SAVILL, E. & SACKLEY, C. 2013. Health-related quality of life and supportive care in patients with rare long-term neurological conditions. *Qual Life Res*, 22, 1231-8.
- CARROLL, A. S., BURNS, J., NICHOLSON, G., KIERNAN, M. C. & VUCIC, S. 2019. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol*, 39, 620-639.
- CARTER, G. T., ABRESCH, R. T., FOWLER, W. M., JR., JOHNSON, E. R., KILMER, D. D. & MCDONALD, C. M. 1995. Profiles of neuromuscular diseases. Hereditary motor and sensory neuropathy, types I and II. *Am J Phys Med Rehabil*, 74, S140-9.
- CARTER, G. T., JENSEN, M. P., GALER, B. S., KRAFT, G. H., CRABTREE, L. D., BEARDSLEY, R. M., ABRESCH, R. T. & BIRD, T. D. 1998. Neuropathic pain in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 79, 1560-4.
- CHANCE, P. F. 2006. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. *Neuromolecular Med*, 8, 159-74.
- CHANCE, P. F., ALDERSON, M. K., LEPPIG, K. A., LENSCH, M. W., MATSUNAMI, N., SMITH, B., SWANSON, P. D., ODELBERG, S. J., DISTECHE, C. M. & BIRD, T. D. 1993. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell*, 72, 143-51.
- CHANCE, P. F., LENSCH, M. W., LIPE, H., BROWN, R. H., SR., BROWN, R. H., JR. & BIRD, T. D. 1994. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders. *Neurology*, 44, 2253-7.
- CHARCOT, J.-M. & MARIE, P. 1886. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Me'd Paris*, 6, 97-138.
- COGHE, G., PAU, M., MAMUSA, E., PISANO, C., CORONA, F., PILLONI, G., PORTA, M., MARROSU, G., VANNELLI, A., FRAU, J., LOREFICE, L., FENU, G., MARROSU, M. G. & COCCO, E. 2020. Quantifying gait impairment in individuals affected by Charcot-Marie-Tooth disease: the usefulness of gait profile score and gait variable score. *Disabil Rehabil*, 42, 737-742.
- COLOMBAN, C., MICALLEF, J., LEFEBVRE, M. N., DUBOURG, O., GONNAUD, P. M., STOJKOVIC, T., JOUVE, E., BLIN, O., POUGET, J. & ATTARIAN, S. 2014. Clinical spectrum and gender differences in a large cohort of Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *J Neurol Sci*, 336, 155-60.

- COMBARROS, O., CALLEJA, J., POLO, J. M. & BERCIANO, J. 1987. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand*, 75, 9-12.
- CRUZ-MARTINEZ, A., ARPA, J. & PALAU, F. 2000. Peroneal neuropathy after weight loss. *J Peripher Nerv Syst*, 5, 101-5.
- DAVIES, D. M. 1954. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. *Lancet*, 267, 266-8.
- DAWIDENKOW, S. 1927. Über die neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie Klinisch-genetische Studien. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 107, 259-320.
- DE OLIVEIRA, A. P., PEREIRA, R. C., ONOFRE, P. T., MARQUES, V. D., DE ANDRADE, G. B., BARREIRA, A. A. & MARQUES JUNIOR, W. 2016. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arq Neuropsiquiatr*, 74, 99-105.
- DESARNAUD, F., DO THI, A. N., BROWN, A. M., LEMKE, G., SUTER, U., BAULIEU, E. E. & SCHUMACHER, M. 1998. Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J Neurochem*, 71, 1765-8.
- DUBOURG, O., MOUTON, P., BRICE, A., LEGUERN, E. & BOUCHE, P. 2000. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord*, 10, 206-8.
- DUKEFOSS, T. T., KLEGGETVEIT, I. P., HELAS, T. & JORUM, E. 2019. Pain and small-fiber affection in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Scand J Pain*, 20, 61-68.
- DYCK, P. J. & LAMBERT, E. H. 1968. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol*, 18, 619-25.
- EARLE, N. & ZOCHODNE, D. W. 2013. Is carpal tunnel decompression warranted for HNPP? *J Peripher Nerv Syst*, 18, 331-5.
- ENGELN, M., KEMP, S., DE VISSER, M., VAN GEEL, B. M., WANDERS, R. J., AUBOURG, P. & POLL-THE, B. T. 2012. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*, 7, 51.
- FELDMAN, E. L., CALLAGHAN, B. C., POP-BUSUI, R., ZOCHODNE, D. W., WRIGHT, D. E., BENNETT, D. L., BRIL, V., RUSSELL, J. W. & VISWANATHAN, V. 2019. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 42.

- FERRARIN, M., LENCIONI, T., RABUFFETTI, M., MORONI, I., PAGLIANO, E. & PAREYSON, D. 2013. Changes of gait pattern in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a 18 months follow-up study. *J Neuroeng Rehabil*, 10, 65.
- FLEDRICH, R., ABDELAAL, T., RASCH, L., BANSAL, V., SCHUTZA, V., BRUGGER, B., LUCHTENBORG, C., PRUKOP, T., STENZEL, J., RAHMAN, R. U., HERMES, D., EWERS, D., MOBIUS, W., RUHWEDEL, T., KATONA, I., WEIS, J., KLEIN, D., MARTINI, R., BRUCK, W., MULLER, W. C., BONN, S., BECHMANN, I., NAVE, K. A., STASSART, R. M. & SEREDA, M. W. 2018. Targeting myelin lipid metabolism as a potential therapeutic strategy in a model of CMT1A neuropathy. *Nat Commun*, 9, 3025.
- FLEDRICH, R., STASSART, R. M., KLINK, A., RASCH, L. M., PRUKOP, T., HAAG, L., CZESNIK, D., KUNGL, T., ABDELAAL, T. A., KERIC, N., STADELMANN, C., BRUCK, W., NAVE, K. A. & SEREDA, M. W. 2014. Soluble neuregulin-1 modulates disease pathogenesis in rodent models of Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *Nat Med*, 20, 1055-61.
- FOLEY, C., SCHOFIELD, I., EGLON, G., BAILEY, G., CHINNERY, P. F. & HORVATH, R. 2012. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 572-3.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FORTUN, J., DUNN, W. A., JR., JOY, S., LI, J. & NOTTERPEK, L. 2003. Emerging role for autophagy in the removal of aggresomes in Schwann cells. *J Neurosci*, 23, 10672-80.
- FORTUN, J., LI, J., GO, J., FENSTERMAKER, A., FLETCHER, B. S. & NOTTERPEK, L. 2005. Impaired proteasome activity and accumulation of ubiquitinated substrates in a hereditary neuropathy model. *J Neurochem*, 92, 1531-41.
- FOWLER, W. M., JR., ABRESCH, R. T., KOCH, T. R., BREWER, M. L., BOWDEN, R. K. & WANLASS, R. L. 1997. Employment profiles in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil*, 76, 26-37.
- FREYNHAGEN, R., BARON, R., GOCKEL, U. & TOLLE, T. R. 2006. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 22, 1911-20.

- GABREELS-FESTEN, A. & WETERING, R. V. 1999. Human nerve pathology caused by different mutational mechanisms of the PMP22 gene. *Ann N Y Acad Sci*, 883, 336-43.
- GABREELS-FESTEN, A. A., BOLHUIS, P. A., HOOGENDIJK, J. E., VALENTIJN, L. J., ESHUIS, E. J. & GABREELS, F. J. 1995. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: morphological phenotype of the 17p duplication versus PMP22 point mutations. *Acta Neuropathol*, 90, 645-9.
- GEMIGNANI, F., BRINDANI, F., VITETTA, F., MARBINI, A. & CALZETTI, S. 2007. Restless legs syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 12, 50-3.
- GEMIGNANI, F., MARBINI, A., DI GIOVANNI, G., SALIH, S., MARGARITO, F. P., PAVESI, G. & TERZANO, M. G. 1997. Cryoglobulinaemic neuropathy manifesting with restless legs syndrome. *J Neurol Sci*, 152, 218-23.
- GEMIGNANI, F., MARBINI, A., DI GIOVANNI, G., SALIH, S. & TERZANO, M. G. 1999. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology*, 52, 1064-6.
- GENTILE, L., RUSSO, M., FABRIZI, G. M., TAIOLI, F., FERRARINI, M., TESTI, S., ALFONZO, A., AGUENNOUZ, M., TOSCANO, A., VITA, G. & MAZZEO, A. 2020. Charcot-Marie-Tooth disease: experience from a large Italian tertiary neuromuscular center. *Neurol Sci*, 41, 1239-1243.
- GESS, B., BAETS, J., DE JONGHE, P., REILLY, M. M., PAREYSON, D. & YOUNG, P. 2015. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, CD011952.
- GESS, B., SCHIRMACHER, A., BOENTERT, M. & YOUNG, P. 2013. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord*, 23, 647-51.
- GIESELMANN, V. & KRAGELOH-MANN, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 41, 1-6.
- GOOSSENS, V., TRAEGER-SYNODINOS, J., COONEN, E., DE RYCKE, M., MOUTOU, C., PEHLIVAN, T., DERKS-SMEETS, I. A. & HARTON, G. 2012. ESHRE PGD Consortium data collection XI: cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009. *Hum Reprod*, 27, 1887-911.
- GOSSARD, T. R., TROTTI, L. M., VIDENOVIC, A. & ST LOUIS, E. K. 2021. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*, 18, 140-155.

- GOUIDER, R., LEGUERN, E., EMILE, J., TARDIEU, S., CABON, F., SAMID, M., WEISSENBACH, J., AGID, Y., BOUCHE, P. & BRICE, A. 1994. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct clinical, electrophysiologic, and genetic entities. *Neurology*, 44, 2250-2.
- GRAHAM, R. C. & HUGHES, R. A. 2006. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 973-6.
- GUDMUNDSSON, B., OLAFSSON, E., JAKOBSSON, F. & LUTHVIGSSON, P. 2010. Prevalence of symptomatic Charcot-Marie-Tooth disease in Iceland: a study of a well-defined population. *Neuroepidemiology*, 34, 13-7.
- HANEMANN, C. O., D'URSO, D., GABREELS-FESTEN, A. A. & MULLER, H. W. 2000. Mutation-dependent alteration in cellular distribution of peripheral myelin protein 22 in nerve biopsies from Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Brain*, 123 (Pt 5), 1001-6.
- HARDON, W. J., VAN ALFEN, N., ZWARTS, M. J. & ROTTEVEEL, J. J. 2002. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in a toddler. *Neurology*, 59, 2008.
- HARPER, J. C. & SENGUPTA, S. B. 2012. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011. *Hum Genet*, 131, 175-86.
- HATTAN, E., CHALK, C. & POSTUMA, R. B. 2009. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*, 72, 955-60.
- HATTORI, N., YAMAMOTO, M., YOSHIHARA, T., KOIKE, H., NAKAGAWA, M., YOSHIKAWA, H., OHNISHI, A., HAYASAKA, K., ONODERA, O., BABA, M., YASUDA, H., SAITO, T., NAKASHIMA, K., KIRA, J., KAJI, R., OKA, N., SOBUE, G. & STUDY GROUP FOR HEREDITARY NEUROPATHY IN, J. 2003. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain*, 126, 134-51.
- HEIMLER, A., FRIEDMAN, E. & ROSENTHAL, A. D. 1978. Naevoid basal cell carcinoma syndrome and Charcot-Marie-Tooth disease: two autosomal dominant disorders segregating in a family. *J Med Genet*, 15, 288-91.
- HENG, H. S., TANG, S. S., GOYAL, S., WRAIGE, E. A. & LIM, M. J. 2012. Beneficial use of steroids in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Dev Med Child Neurol*, 54, 183-6.
- HOLMBERG, B. H., HOLMGREN, G., NELIS, E., VAN BROECKHOVEN, C. & WESTERBERG, B. 1994. Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: pedigree

- analysis and the presence of the duplication in chromosome 17p11.2. *J Med Genet*, 31, 435-41.
- INGALL, T. J. & MCLEOD, J. G. 1991. Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Muscle Nerve*, 14, 1080-3.
- IWASAKI, Y., IGUCHI, H., IKEDA, K. & KANO, O. 2007. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP). *Neurology*, 68, 2046.
- JANSEN, G. A., WATERHAM, H. R. & WANDERS, R. J. 2004. Molecular basis of Refsum disease: sequence variations in phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7). *Hum Mutat*, 23, 209-18.
- JENSEN, M. P., ABRESCH, R. T., CARTER, G. T. & MCDONALD, C. M. 2005. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 86, 1155-63.
- JIMENEZ-JIMENEZ, F. J., ALONSO-NAVARRO, H., GARCIA-MARTIN, E. & AGUNDEZ, J. A. G. 2021. Association between restless legs syndrome and peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 28, 2423-2442.
- JOHNSON, N. E., HEATWOLE, C. R., DILEK, N., SOWDEN, J., KIRK, C. A., SHEREFF, D., SHY, M. E., HERRMANN, D. N. & INHERITED NEUROPATHIES, C. 2014. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: the patient's perspective. *Neuromuscul Disord*, 24, 1018-23.
- JOHNSON, N. E., HEATWOLE, C. R., FERGUSON, M., SOWDEN, J. E., JEANAT, S. & HERRMANN, D. N. 2013. Patient identification of the symptomatic impact of charcot-marie-tooth disease type 1A. *J Clin Neuromuscul Dis*, 15, 19-23.
- JONG, J. G. Y. D. 1947. Over families met hereditarie disposite tot het optreten van neuritiden, gecorreleard met migraine. *Psychiatr Neurol Bull* 50, 60-76.
- JURESA, V., IVANKOVIC, D., VULETIC, G., BABIC-BANASZAK, A., SRCEK, I., MASTILICA, M. & BUDAK, A. 2000. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. *Coll Antropol*, 24, 69-78.
- KALKMAN, J. S., SCHILLINGS, M. L., VAN DER WERF, S. P., PADBERG, G. W., ZWARTS, M. J., VAN ENGELEN, B. G. & BLEIJENBERG, G. 2005. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1406-9.
- KATONA, I., WU, X., FEELY, S. M., SOTTILE, S., SISKIND, C. E., MILLER, L. J., SHY, M. E. & LI, J. 2009. PMP22 expression in dermal nerve myelin from patients with CMT1A. *Brain*, 132, 1734-40.

- KAYA, F., BELIN, S., BOURGEOIS, P., MICALLEFF, J., BLIN, O. & FONTES, M. 2007. Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. *Neuromuscul Disord*, 17, 248-53.
- KAZAMEL, M. & BOES, C. J. 2015. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol*, 262, 801-5.
- KLEIN, C. J. 2020. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*, 26, 1224-1256.
- KLEYWEG, R. P., VAN DER MECHE, F. G. & SCHMITZ, P. I. 1991. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*, 14, 1103-9.
- KOEHLER, P. J. & BAAS, F. 2012. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Diagnosis in the first family (1947) confirmed. *J Peripher Nerv Syst*, 17, 412-3.
- KOVACH, M. J., LIN, J. P., BOYADJIEV, S., CAMPBELL, K., MAZZEO, L., HERMAN, K., RIMER, L. A., FRANK, W., LLEWELLYN, B., JABS, E. W., GELBER, D. & KIMONIS, V. E. 1999. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet*, 64, 1580-93.
- KRAJEWSKI, K. M., LEWIS, R. A., FUERST, D. R., TURANSKY, C., HINDERER, S. R., GARBERN, J., KAMHOLZ, J. & SHY, M. E. 2000. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 123 (Pt 7), 1516-27.
- KRAUTER, D., EWERS, D., HARTMANN, T. J., VOLKMANN, S., KUNGL, T., FLEDERICH, R., GOEBBELS, S., NAVE, K.-A. & SEREDA, M. W. 2021. Inversely proportional myelin growth due to altered *Pmp22* gene dosage identifies PI3K/Akt/mTOR signaling as a novel therapeutic target in HNPP. *bioRxiv*, 2021.11.08.467756.
- KRUPP, L. B., LAROCCA, N. G., MUIR-NASH, J. & STEINBERG, A. D. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46, 1121-3.
- KUHLENBAUMER, G., YOUNG, P., HUNERMUND, G., RINGELSTEIN, B. & STOGBAUER, F. 2002. Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies. *J Neurol*, 249, 1629-50.
- KUMAGAI-ETO, R., KASEDA, Y., TOBIMATSU, S., UOZUMI, T., TSUJI, S. & NAKAMURA, S. 2004. Subclinical cranial nerve involvement in hereditary motor and

- sensory neuropathy: a combined conduction study with electrical and magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 115, 1689-96.
- KURIHARA, S., ADACHI, Y., WADA, K., AWAKI, E., HARADA, H. & NAKASHIMA, K. 2002. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology*, 21, 246-50.
- KUSHIDA, C., MARTIN, M., NIKAM, P., BLAISDELL, B., WALLENSTEIN, G., FERINISTRAMBI, L. & WARE, J. E., JR. 2007. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Qual Life Res*, 16, 617-24.
- LATOV, N. 2011. Biomarkers of CIDP in patients with diabetes or CMT1. *J Peripher Nerv Syst*, 16 Suppl 1, 14-7.
- LAURA, M., HUTTON, E. J., BLAKE, J., LUNN, M. P., FOX, Z., PAREYSON, D., SOLARI, A., RADICE, D., KOLTZENBURG, M. & REILLY, M. M. 2014. Pain and small fiber function in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve*, 50, 366-71.
- LEWIS, R. A., MCDERMOTT, M. P., HERRMANN, D. N., HOKE, A., CLAWSON, L. L., SISKIND, C., FEELY, S. M., MILLER, L. J., BAROHN, R. J., SMITH, P., LUEBBE, E., WU, X., SHY, M. E. & MUSCLE STUDY, G. 2013. High-dosage ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: results of a randomized, double-masked, controlled trial. *JAMA Neurol*, 70, 981-7.
- LEWIS, R. A., SUMNER, A. J. & SHY, M. E. 2000. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: A reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve*, 23, 1472-87.
- LI, J., PARKER, B., MARTYN, C., NATARAJAN, C. & GUO, J. 2013. The PMP22 gene and its related diseases. *Mol Neurobiol*, 47, 673-98.
- LI, X., JIANG, H., XIAO, L., WANG, S. & ZHENG, J. 2017. miR-200bc/429 Inhibits Osteosarcoma Cell Proliferation and Invasion by Targeting PMP22. *Med Sci Monit*, 23, 1001-1008.
- LIAO, J. P. & WACLAWIK, A. J. 2004. Nerve root hypertrophy in CMT type 1A. *Neurology*, 62, 783.
- LISSENS, W. & SERMON, K. 1997. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments. *Hum Reprod*, 12, 1756-61.
- LIU, S. & CHEN, Z. 2015. The Functional Role of PMP22 Gene in the Proliferation and Invasion of Osteosarcoma. *Med Sci Monit*, 21, 1976-82.
- LOI, M. 2006. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 16.

- LOUSA, M., VAZQUEZ-HUARTE-MENDICOA, C., GUTIERREZ, A. J., SAAVEDRA, P., NAVARRO, B. & TUGORES, A. 2019. Genetic epidemiology, demographic, and clinical characteristics of Charcot-Marie-tooth disease in the island of Gran Canaria (Spain). *J Peripher Nerv Syst*, 24, 131-138.
- LUIGETTI, M., DEL GRANDE, A., CONTE, A., LO MONACO, M., BISOGNI, G., ROMANO, A., ZOLLINO, M., ROSSINI, P. M. & SABATELLI, M. 2014. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. *J Neurol Sci*, 341, 46-50.
- LUIGETTI, M., DEL GRANDE, A., TESTANI, E., BISOGNI, G., LOSURDO, A., GIANNANTONI, N. M., MAZZA, S., SABATELLI, M. & DELLA MARCA, G. 2013. Restless leg syndrome in different types of demyelinating neuropathies: a single-center pilot study. *J Clin Sleep Med*, 9, 945-9.
- LUPSKI, J. R., DE OCA-LUNA, R. M., SLAUGENHAUPT, S., PENTAO, L., GUZZETTA, V., TRASK, B. J., SAUCEDO-CARDENAS, O., BARKER, D. F., KILLIAN, J. M., GARCIA, C. A., CHAKRAVARTI, A. & PATEL, P. I. 1991. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*, 66, 219-32.
- MARTTILA, M., KYTOVUORI, L., HELISALMI, S., KALLIO, M., LAITINEN, M., HILTUNEN, M., KARPPA, M. & MAJAMAA, K. 2017. Molecular Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in Northern Ostrobothnia, Finland: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, 49, 34-39.
- MARTYN, C. N. & HUGHES, R. A. 1997. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 310-8.
- MCDONNELL, M. N. & HILLIER, S. L. 2015. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD005397.
- MCGRATH, M. C. 2016. Charcot-Marie-Tooth 1A: A narrative review with clinical and anatomical perspectives. *Clin Anat*, 29, 547-54.
- MELCANGI, R. C., MAGNAGHI, V., CAVARRETTA, I., ZUCCHI, I., BOVOLIN, P., D'URSO, D. & MARTINI, L. 1999. Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: possible mechanisms of action. *J Neurosci Res*, 56, 349-57.
- MELLGREN, S. I. & LINDAL, S. 2011. Nerve biopsy--some comments on procedures and indications. *Acta Neurol Scand Suppl*, 64-70.

- MERETOJA, P., SILANDER, K., KALIMO, H., AULA, P., MERETOJA, A. & SAVONTAUS, M. L. 1997. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord*, 7, 529-32.
- MEYER ZU HORSTE, G., PRUKOP, T., LIEBETANZ, D., MOBIUS, W., NAVE, K. A. & SEREDA, M. W. 2007. Antiprogesterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol*, 61, 61-72.
- MINIS, M. A., KALKMAN, J. S., AKKERMANS, R. P., ENGELS, J. A., HUIJBREGTS, P. A., BLEIJENBERG, G., OOSTENDORP, R. A. & VAN ENGELEN, B. G. 2010. Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status: a secondary analysis. *J Rehabil Med*, 42, 60-5.
- MITTENDORF, K. F., MARINKO, J. T., HAMPTON, C. M., KE, Z., HADZISELIMOVIC, A., SCHLEBACH, J. P., LAW, C. L., LI, J., WRIGHT, E. R., SANDERS, C. R. & OHI, M. D. 2017. Peripheral myelin protein 22 alters membrane architecture. *Sci Adv*, 3, e1700220.
- MLADENOVIC, J., MILIC RASIC, V., KECKAREVIC MARKOVIC, M., ROMAC, S., TODOROVIC, S., RAKOCEVIC STOJANOVIC, V., KISIC TEPAVCEVIC, D., HOFMAN, A. & PEKMEZOVIC, T. 2011. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in the population of Belgrade, Serbia. *Neuroepidemiology*, 36, 177-82.
- MOROCUTTI, C., COLAZZA, G. B., SOLDATI, G., D'ALESSIO, C., DAMIANO, M., CASALI, C. & PIERELLI, F. 2002. Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a central-southern region of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology*, 21, 241-5.
- MURPHY, S. M., HERRMANN, D. N., MCDERMOTT, M. P., SCHERER, S. S., SHY, M. E., REILLY, M. M. & PAREYSON, D. 2011. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*, 16, 191-8.
- NEWMAN, C. J., WALSH, M., O'SULLIVAN, R., JENKINSON, A., BENNETT, D., LYNCH, B. & O'BRIEN, T. 2007. The characteristics of gait in Charcot-Marie-Tooth disease types I and II. *Gait Posture*, 26, 120-7.
- NIKOLIĆ, A. 2018. Fiziologija nervnog provođenja. In: BEOGRADU, M. F. U. U. (ed.) *Neuropatije. Principi savreme dijagnostike i terapije*. Beograd: Akademska misao.
- NIU, J., ZHANG, L., DING, Q., LIU, J., ZHANG, Z., CUI, L. & LIU, M. 2020. Vagus Nerve Ultrasound in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *J Neuroimaging*, 30, 910-916.

- NOBBIO, L., STURLA, L., FIORESE, F., USAI, C., BASILE, G., MORESCHI, I., BENVENUTO, F., ZOCCHI, E., DE FLORA, A., SCHENONE, A. & BRUZZONE, S. 2009. P2X7-mediated increased intracellular calcium causes functional derangement in Schwann cells from rats with CMT1A neuropathy. *J Biol Chem*, 284, 23146-58.
- NOTTERPEK, L., RYAN, M. C., TOBLER, A. R. & SHOOTER, E. M. 1999. PMP22 accumulation in aggresomes: implications for CMT1A pathology. *Neurobiol Dis*, 6, 450-60.
- OHAYON, M. M., O'HARA, R. & VITIELLO, M. V. 2012. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*, 16, 283-95.
- OHKOSHI, N., KOHNO, Y., HAYASHI, A., WADA, T. & SHOJI, S. 2001. Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology*, 56, 1415.
- OHSAWA, Y., MURAKAMI, T., MIYAZAKI, Y., SHIRABE, T. & SUNADA, Y. 2006. Peripheral myelin protein 22 is expressed in human central nervous system. *J Neurol Sci*, 247, 11-5.
- OLIVEIRA, A., ANDRADE, G., ONOFRE, P., MARQUES, V. & MARQUES, W. 2015. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and leprosy neuropathy: a comparative nerve conduction study. (P3.182). *Neurology*, 84, P3.182.
- ORSTAVIK, K., SKARD HEIER, M., YOUNG, P. & STOGBAUER, F. 2001. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*, 24, 1093-6.
- PADUA, L., APRILE, I., CAVALLARO, T., COMMODARI, I., LA TORRE, G., PAREYSON, D., QUATTRONE, A., RIZZUTO, N., VITA, G., TONALI, P., SCHENONE, A. & ITALIAN, C. M. T. Q. S. G. 2006. Variables influencing quality of life and disability in Charcot Marie Tooth (CMT) patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci*, 27, 417-23.
- PADUA, L., APRILE, I., CAVALLARO, T., COMMODARI, I., PAREYSON, D., QUATTRONE, A., RIZZUTO, N., VITA, G., TONALI, P., SCHENONE, A. & ITALIAN, C. M. T. Q. S. G. 2008a. Relationship between clinical examination, quality of life, disability and depression in CMT patients: Italian multicenter study. *Neurol Sci*, 29, 157-62.
- PADUA, L., PAREYSON, D., APRILE, I., CAVALLARO, T., QUATTRONE, A., RIZZUTO, N., VITA, G., TONALI, P. & SCHENONE, A. 2008b. Natural history of

- CMT1A including QoL: a 2-year prospective study. *Neuromuscul Disord*, 18, 199-203.
- PADUA, L., PAZZAGLIA, C., CAVALLARO, T., COMMODARI, I., PAREYSON, D., QUATTRONE, A., RIZZUTO, N., VITA, G., TONALI, P. A., SCHENONE, A. & ITALIAN, C. M. T. Q. S. G. 2007. Quality of life is not impaired in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Eur J Neurol*, 14, e45-6.
- PADUA, L., SHY, M. E., APRILE, I., CAVALLARO, T., PAREYSON, D., QUATTRONE, A., RIZZUTO, N., VITA, G., TONALI, P. & SCHENONE, A. 2008c. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot-Marie-Tooth type 1A. *J Peripher Nerv Syst*, 13, 64-70.
- PANTERA, H., SHY, M. E. & SVAREN, J. 2020. Regulating PMP22 expression as a dosage sensitive neuropathy gene. *Brain Res*, 1726, 146491.
- PAPROCKA, J., KAJOR, M., JAMROZ, E., JEZELA-STANEK, A., SEEMAN, P. & MARSZAL, E. 2006. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Folia Neuropathol*, 44, 290-4.
- PAREYSON, D. 2004. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neurol Sci*, 25, 72-82.
- PAREYSON, D. & MARCHESI, C. 2009a. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*, 8, 654-67.
- PAREYSON, D. & MARCHESI, C. 2009b. Natural history and treatment of peripheral inherited neuropathies. *Adv Exp Med Biol*, 652, 207-24.
- PAREYSON, D., REILLY, M. M., SCHENONE, A., FABRIZI, G. M., CAVALLARO, T., SANTORO, L., VITA, G., QUATTRONE, A., PADUA, L., GEMIGNANI, F., VISIOLI, F., LAURA, M., RADICE, D., CALABRESE, D., HUGHES, R. A., SOLARI, A., CMT, T. & GROUPS, C.-T. 2011. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*, 10, 320-8.
- PAREYSON, D., SCAIOLI, V. & LAURA, M. 2006. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*, 8, 3-22.
- PAREYSON, D., SCAIOLI, V., TARONI, F., BOTTI, S., LORENZETTI, D., SOLARI, A., CIANO, C. & SGHIRLANZONI, A. 1996. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology*, 46, 1133-7.

- PARK, J., JOO, S. Y., CHOI, B. O., KIM, D. H., PARK, J. B., LEE, J. W. & KIM, D. Y. 2023. Gait Pattern in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A According to Disease Severity. *J Pers Med*, 13.
- PARMANTIER, E., CABON, F., BRAUN, C., D'URSO, D., MULLER, H. W. & ZALC, B. 1995. Peripheral myelin protein-22 is expressed in rat and mouse brain and spinal cord motoneurons. *Eur J Neurosci*, 7, 1080-8.
- PASSAGE, E., NORREEL, J. C., NOACK-FRAISSIGNES, P., SANGUEDOLCE, V., PIZANT, J., THIRION, X., ROBAGLIA-SCHLUPP, A., PELLISSIER, J. F. & FONTES, M. 2004. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*, 10, 396-401.
- PAZZAGLIA, C., VOLLONO, C., FERRARO, D., VIRDIS, D., LUPI, V., LE PERA, D., TONALI, P., PADUA, L. & VALERIANI, M. 2010. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: a laser-evoked potential study. *Pain*, 149, 379-385.
- PENNINX, B. W., LEVEILLE, S., FERRUCCI, L., VAN EIJK, J. T. & GURALNIK, J. M. 1999. Exploring the effect of depression on physical disability: longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health*, 89, 1346-52.
- PEREZ-GARRIGUES, H., SIVERA, R., VILCHEZ, J. J., ESPINOS, C., PALAU, F. & SEVILLA, T. 2014. Vestibular impairment in Charcot-Marie-Tooth disease type 4C. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 824-7.
- PFEIFFER, G., WICKLEIN, E. M., RATUSINSKI, T., SCHMITT, L. & KUNZE, K. 2001. Disability and quality of life in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 548-50.
- PHILLIPS, M. F., STEER, H. M., SOLDAN, J. R., WILES, C. M. & HARPER, P. S. 1999. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol*, 246, 275-82.
- PISCIOTTA, C., CALABRESE, D., SANTORO, L., TRAMACERE, I., MANGANELLI, F., FABRIZI, G. M., SCHENONE, A., CAVALLARO, T., GRANDIS, M., PREVITALI, S. C., ALLEGRI, I., PADUA, L., PAZZAGLIA, C., SAVERI, P., QUATTRONE, A., VALENTINO, P., TOZZA, S., GENTILE, L., RUSSO, M., MAZZEO, A., TRAPASSO, M. C., PARAZZINI, F., VITA, G., PAREYSON, D. & ITALIAN, C. M. T. N. 2020. Pregnancy in Charcot-Marie-Tooth disease: Data from the Italian CMT national registry. *Neurology*, 95, e3180-e3189.
- PISCIOTTA, C. & SHY, M. E. 2018. Neuropathy. *Handb Clin Neurol*, 148, 653-665.

- POGSON, J. M., TAYLOR, R. L., BRADSHAW, A. P., MCGARVIE, L., D'SOUZA, M., HALMAGYI, G. M. & WELGAMPOLA, M. S. 2019. The human vestibulo-ocular reflex and saccades: normal subjects and the effect of age. *J Neurophysiol*, 122, 336-349.
- POLONI, T. E., MERLO, I. M., ALFONSI, E., MARINOU-AKTIPI, K., BOTTI, S., ARRIGO, A., TARONI, F. & CERONI, M. 1998. Facial nerve is liable to pressure palsy. *Neurology*, 51, 320-2.
- PORETTI, A., PALLA, A., TARNUTZER, A. A., PETERSEN, J. A., WEBER, K. P., STRAUMANN, D. & JUNG, H. H. 2013. Vestibular impairment in patients with Charcot-Marie-tooth disease. *Neurology*, 80, 2099-105.
- RAEYMAEKERS, P., TIMMERMAN, V., NELIS, E., DE JONGHE, P., HOOGENDIJK, J. E., BAAS, F., BARKER, D. F., MARTIN, J. J., DE VISSER, M., BOLHUIS, P. A. & ET AL. 1991. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord*, 1, 93-7.
- RAJATI, F., ASHTARIAN, H., SALARI, N., GHANBARI, M., NAGHIBIFAR, Z. & HOSSEINI, S. Y. 2018. Quality of life predictors in physically disabled people. *J Educ Health Promot*, 7, 61.
- RAKOCEVIĆ-STOJANOVIĆ, V. 2018. Nasledne neuropatije. In: MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU (ed.) *Neuropatije. Principi savremene dijagnostike i terapije*. Beograd: Akademska misao.
- RAKOCEVIC STOJANOVIC, V., PERIC, S., PAUNIC, T., PESOVIC, J., VUJNIC, M., PERIC, M., NIKOLIC, A., LAVRNIC, D. & SAVIC PAVICEVIC, D. 2016. Quality of life in patients with myotonic dystrophy type 2. *J Neurol Sci*, 365, 158-61.
- RAMCHANDREN, S. 2017. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*, 23, 1360-1377.
- RAMCHANDREN, S., JAISWAL, M., FELDMAN, E. & SHY, M. 2014. Effect of pain in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*, 82, 793-7.
- RAO, R. G., SUDHAKAR, D., HOGUE, C. P., AMICI, S., GORDON, L. K., BRAUN, J., NOTTERPEK, L., GOODGLICK, L. & WADEHRA, M. 2011. Peripheral myelin protein-22 (PMP22) modulates alpha 6 integrin expression in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*, 9, 56.

- REDMOND, A. C., BURNS, J. & OUVRIER, R. A. 2008. Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord*, 18, 619-25.
- RIBIERE, C., BERNARDIN, M., SACCONI, S., DELMONT, E., FOURNIER-MEHOUS, M., RAUSCENT, H., BENCHORTANE, M., STACCINI, P., LANTERI-MINET, M. & DESNUELLE, C. 2012. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med*, 55, 160-73.
- ROBERT-VARVAT, F., JOUSSERAND, G., BOUHOUR, F., VIAL, C., CINTAS, P., ECHANIZ-LAGUNA, A., DELMONT, E., CLAVELOU, P., CHAUPLANNAZ, G., JOMIR, L., PEREON, Y., LEONARD-LOUIS, S., MANEL, V., ANTOINE, J. C., LACOUR, A. & CAMDESSANCHE, J. P. 2018. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in patients under 30 years old: Neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria. *Muscle Nerve*, 57, 217-221.
- ROBERTS-CLARKE, D., FORNUSEK, C., SAIGAL, N., HALAKI, M., BURNS, J., NICHOLSON, G., FIATARONE SINGH, M. & HACKETT, D. 2016. Relationship between physical performance and quality of life in Charcot-Marie-Tooth disease: a pilot study. *J Peripher Nerv Syst*, 21, 357-364.
- ROUX, K. J., AMICI, S. A. & NOTTERPEK, L. 2004. The temporospatial expression of peripheral myelin protein 22 at the developing blood-nerve and blood-brain barriers. *J Comp Neurol*, 474, 578-88.
- RUDNIK-SCHONEBORN, S., THIELE, S., WALTER, M. C., REINECKE, L., SEREDA, M., SCHONEBORN, R. & ELBRACHT, M. 2020. Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: results of the CMT-NET cohort study in Germany. *Eur J Neurol*, 27, 1390-1396.
- RUTKOVE, S. B., MATHESON, J. K. & LOGIGIAN, E. L. 1996. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 19, 670-2.
- RYAN, M. C., SHOOTER, E. M. & NOTTERPEK, L. 2002. Aggresome formation in neuropathy models based on peripheral myelin protein 22 mutations. *Neurobiol Dis*, 10, 109-18.
- SAID, G. 2007. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*, 3, 331-40.
- SAMBUUGHIN, N., DE BANTEL, A., MCWILLIAMS, S. & SIVAKUMAR, K. 2003. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology*, 60, 506-8.

- SCAIOLI, V., PAREYSON, D., AVANZINI, G. & SGHIRLANZONI, A. 1992. F response and somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in HMSN type I and II. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 1027-31.
- SCHLEBACH, J. P., NARAYAN, M., ALFORD, C., MITTENDORF, K. F., CARTER, B. D., LI, J. & SANDERS, C. R. 2015. Conformational Stability and Pathogenic Misfolding of the Integral Membrane Protein PMP22. *J Am Chem Soc*, 137, 8758-68.
- SCHNEIDER, C., KING, R. M. & PHILIPSON, L. 1988. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell*, 54, 787-93.
- SEREDA, M., GRIFFITHS, I., PUHLHOFER, A., STEWART, H., ROSSNER, M. J., ZIMMERMAN, F., MAGYAR, J. P., SCHNEIDER, A., HUND, E., MEINCK, H. M., SUTER, U. & NAVE, K. A. 1996. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron*, 16, 1049-60.
- SEREDA, M. W., MEYER ZU HORSTE, G., SUTER, U., UZMA, N. & NAVE, K. A. 2003. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med*, 9, 1533-7.
- SF-36. 2019. *SF-36 Health Survey (original version) language recalls*. Available online at: <https://www.qualitymetric.com>. (accessed December, 2019). [Online]. [Accessed].
- SHI, L., HUANG, L., HE, R., HUANG, W., WANG, H., LAI, X., ZOU, Z., SUN, J., KE, Q., ZHENG, M., LU, X., PEI, Z., SU, H., XIANG, A. P., LI, W. & YAO, X. 2018. Modeling the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A Using Patient-Specific iPSCs. *Stem Cell Reports*, 10, 120-133.
- SHY, M., LUPSKI, J., CHANCE, P., KLEIN, C. & DYCK, P. 2005a. Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: An overview of Clinical, Genetic, Electrophysiologic, and Pathologic Features. In: PJ, D. & PK, T. (eds.) *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- SHY, M. E., BLAKE, J., KRAJEWSKI, K., FUERST, D. R., LAURA, M., HAHN, A. F., LI, J., LEWIS, R. A. & REILLY, M. 2005b. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*, 64, 1209-14.
- SHY, M. E., CHEN, L., SWAN, E. R., TAUBE, R., KRAJEWSKI, K. M., HERRMANN, D., LEWIS, R. A. & MCDERMOTT, M. P. 2008. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*, 70, 378-83.
- SIDDIQI, Z. A., SANDERS, D. B. & MASSEY, J. M. 2006. Peripheral neuropathy in Krabbe disease: electrodiagnostic findings. *Neurology*, 67, 263-7.

- SINGLETON, J. R. 2005. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Semin Neurol*, 25, 185-95.
- SKORUPINSKA, M., RAMDHARRY, G., BYRNE, B., LAURA, M. & REILLY, M. M. 2023. Pregnancy and delivery in patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. *Obstet Med*, 16, 83-87.
- SKRE, H. 1974. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*, 6, 98-118.
- SNIPES, G. J., SUTER, U., WELCHER, A. A. & SHOOTER, E. M. 1992. Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J Cell Biol*, 117, 225-38.
- STOGBAUER, F., YOUNG, P., KUHLENBAUMER, G., DE JONGHE, P. & TIMMERMAN, V. 2000. Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology*, 54, 546-51.
- TAKAHASHI, S., CHUM, M. & KIMPINSKI, K. 2017. Electrodiagnostic Characterization of Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsies. *J Clin Neuromuscul Dis*, 18, 119-124.
- TANIGUCHI, J. B., ELUI, V. M., OSORIO, F. L., HALLAK, J. E., CRIPPA, J. A., MACHADO-DE-SOUSA, J. P., KEBBE, L. M., LOURENCO, C. M., SCAREL-CAMINAGA, R. M. & MARQUES, W., JR. 2013. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr*, 71, 392-6.
- TESFAYE, S., BOULTON, A. J., DYCK, P. J., FREEMAN, R., HOROWITZ, M., KEMPLER, P., LAURIA, G., MALIK, R. A., SPALLONE, V., VINIK, A., BERNARDI, L., VALENSI, P. & TORONTO DIABETIC NEUROPATHY EXPERT, G. 2010. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33, 2285-93.
- TIFFREAU, V., VIET, G. & THEVENON, A. 2006. Pain and neuromuscular disease: the results of a survey. *Am J Phys Med Rehabil*, 85, 756-66.
- TOBLER, A. R., LIU, N., MUELLER, L. & SHOOTER, E. M. 2002. Differential aggregation of the Trembler and Trembler J mutants of peripheral myelin protein 22. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 483-8.
- TOOTH, H. H. 1886. *The peroneal type of progressive muscular atrophy*. Dissertation, University of Cambridge.
- TOZZA, S., BRUZZESE, D., SEVERI, D., SPINA, E., IODICE, R., RUGGIERO, L., DUBBIOSO, R., IOVINO, A., ARUTA, F., NOLANO, M., SANTORO, L. &

- MANGANELLI, F. 2022. The impact of symptoms on daily life as perceived by patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Neurol Sci*, 43, 559-563.
- TREUDE, R. D., JENSEN, T. S., CAMPBELL, J. N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J. O., GRIFFIN, J. W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T. & SERRA, J. 2008. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-5.
- UCHOA CAVALCANTI, E. B., SANTOS, S. C. L., MARTINS, C. E. S., DE CARVALHO, D. R., RIZZO, I., FREITAS, M., DA SILVA FREITAS, D., DE SOUZA, F. S., JUNIOR, A. M. & DO NASCIMENTO, O. J. M. 2021. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic profile of patients from a large Brazilian neuromuscular reference center. *J Peripher Nerv Syst*, 26, 290-297.
- UHLBERG, B., SCHUELKE, M., RUSCHENDORF, F., RUF, N., KAINDL, A. M., HENNEKE, M., THIELE, H., STOLTENBURG-DIDINGER, G., AKSU, F., TOPALOGLU, H., NURNBERG, P., HUBNER, C., WESCHKE, B. & GARTNER, J. 2004. Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Am J Hum Genet*, 75, 251-60.
- VAN PAASSEN, B. W., VAN DER KOOI, A. J., VAN SPAENDONCK-ZWARTS, K. Y., VERHAMME, C., BAAS, F. & DE VISSER, M. 2014. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 38.
- VANCE, J. M., NICHOLSON, G. A., YAMAOKA, L. H., STAJICH, J., STEWART, C. S., SPEER, M. C., HUNG, W. Y., ROSES, A. D., BARKER, D. & PERICAK-VANCE, M. A. 1989. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17. *Exp Neurol*, 104, 186-9.
- VERHAGEN, W. I., GABREELS-FESTEN, A. A., VAN WENSEN, P. J., JOOSTEN, E. M., VINGERHOETS, H. M., GABREELS, F. J. & DE GRAAF, R. 1993. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study. *J Neurol Sci*, 116, 176-84.
- VERHAMME, C., VAN SCHAİK, I. N., KOELMAN, J. H., DE HAAN, R. J. & DE VISSER, M. 2009. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain*, 132, 3252-62.
- VERHAMME, C., VAN SCHAİK, I. N., KOELMAN, J. H., DE HAAN, R. J., VERMEULEN, M. & DE VISSER, M. 2004. Clinical disease severity and axonal dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy Ia. *J Neurol*, 251, 1491-7.

- VINCI, P., GARGIULO, P. & COLAZZA, G. B. 2007. Depression and Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Sci*, 28, 295-6; author reply 296.
- VINCI, P., GARGIULO, P., PANUNZI, M. & BALDINI, L. 2009. Psychological distress in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Phys Rehabil Med*, 45, 385-9.
- VINCI, P., SERRAO, M., MILLUL, A., DEIDDA, A., DE SANTIS, F., CAPICI, S., MARTINI, D., PIERELLI, F. & SANTILLI, V. 2005. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 65, 922-4.
- VIRHOW, R. 1855 Ein Fall von progressiver Muskelatrophie. *Archiv f. pathol. Anat.*, 8, 537–540.
- VISSER, M., MARINUS, J., STIGGELBOUT, A. M. & VAN HILTEN, J. J. 2004. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 19, 1306-12.
- VOLODARSKY, M., KERKHOF, J., STUART, A., LEVY, M., BRADY, L. I., TARNOPOLSKY, M., LIN, H., AINSWORTH, P. & SADIKOVIC, B. 2021. Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot-Marie-Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. *J Med Genet*, 58, 284-288.
- WALTERS, A. S., LEBROCQ, C., DHAR, A., HENING, W., ROSEN, R., ALLEN, R. P., TRENKWALDER, C. & INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY, G. 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*, 4, 121-32.
- WEINSTOCK, L. B., WALTERS, A. S. & PAUEKSAKON, P. 2012. Restless legs syndrome--theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. *Sleep Med Rev*, 16, 341-54.
- WERHEID, F., AZZEDINE, H., ZWERENZ, E., BOZKURT, A., MOELLER, M. J., LIN, L., MULL, M., HAUSLER, M., SCHULZ, J. B., WEIS, J. & CLAEYS, K. G. 2016. Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav*, 6, e00451.
- WILLIAMS, L. L., VIETH, R. F. & WRIGHT, F. S. 1994. Abnormal responses to cold stress in Charcot-Marie-Tooth I syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 75, 787-91.
- WINTER, W. C. & JUEL, V. C. 2003. Hypoglossal neuropathy in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neurology*, 61, 1154-5.
- YILMAZ, U., BIRD, T. T., CARTER, G. T., WANG, L. H. & WEISS, M. D. 2015. Pain in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: an association with fibromyalgia syndrome? *Muscle Nerve*, 51, 385-90.

- ZHAO, H. T., DAMLE, S., IKEDA-LEE, K., KUNTZ, S., LI, J., MOHAN, A., KIM, A., HUNG, G., SCHEIDELER, M. A., SCHERER, S. S., SVAREN, J., SWAYZE, E. E. & KORDASIEWICZ, H. B. 2018. PMP22 antisense oligonucleotides reverse Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in rodent models. *J Clin Invest*, 128, 359-368.
- ZHOU, Y., MILES, J. R., TAVORI, H., LIN, M., KHOSHBOUEI, H., BORCHELT, D. R., BAZICK, H., LANDRETH, G. E., LEE, S., FAZIO, S. & NOTTERPEK, L. 2019. PMP22 Regulates Cholesterol Trafficking and ABCA1-Mediated Cholesterol Efflux. *J Neurosci*, 39, 5404-5418.
- ZOIDL, G., BLASS-KAMPMANN, S., D'URSO, D., SCHMALENBACH, C. & MULLER, H. W. 1995. Retroviral-mediated gene transfer of the peripheral myelin protein PMP22 in Schwann cells: modulation of cell growth. *EMBO J*, 14, 1122-8.

7. Biografija

Dr Bogdan Bjelica rođen je 28. novembra 1992. godine u Beogradu. Završio je Zemunsku gimnaziju 2011. godine. Tokom redovnih studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, bio je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, a 2017. godine bio je dobitnik stipendije *Fond za mlade talente* Ministarstva omladine i sporta Republike Srbije. Tokom studija, bio je aktivan član uređivačkog tima studentskog časopisa "Medicinski podmladak" i bio je deo organizacionog odbora Globalne Konferencije Studenata biomedicinskih nauka u Beogradu (GSC Belgrade) 2016. i 2017. godine.

Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2017. godine sa prosečnom ocenom 9,59.

Upisao je doktorske studije iz neuronauka na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu školske 2017/2018. godine. Od avgusta 2018. do januara 2020. godine bio je deo projekta Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom "Ispitivanje molekularno-genetskih, patohistoloških i biohemijskih karakteristika neuromišićnih bolesti" pod vođstvom prof. dr Vidosave Rakočević-Stojanović. Trenutno je zaposlen na Klinici za neurologiju Univerzitetske Klinike u Hanoveru (*Medizinische Hochschule Hannover*).

Do sada je objavio 25 naučnih radova, od kojih je 8 kao prvi autor. Počeo je svoju naučnu karijeru na III odeljenju Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije, a sada je deo neuromišićnog tima prof. dr Susanne Petri na Klinici za neurologiju Medicinske škole u Hanoveru. Aktivno je učestvovao na brojnim međunarodnim i domaćim naučnim i stručnim skupovima.

Član je Lekarske komore Donje Saksonije, Društva neurologa Nemačke, Evropske akademije neurologa, Udruženja naučnih i kliničkih centara u zemljama nemačkog govornog područja koje se bavi istraživanjem i lečenjem bolesti motornog neurona (MND-NET) i multinacionalnog registra pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMARtCARE).

Dr Bjelica tečno govori engleski i nemački jezik.

U okviru ove disertacije objavljeni su sledeći radovi:

1. Bjelica B, Brankovic M, Bozovic I, Palibrk A, Kacar A, Rakocevic-Stojanovic V. Employment status of patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Acta Neurol Belg.* 2022 Jun;122(3):641-646. doi: 10.1007/s13760-020-01566-1.

2. Bjelica B, Peric S, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Marjanovic A, Ivanovic V, Brankovic M, Jankovic M, Novakovic I, Rakocevic Stojanovic V. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol Sci.* 2020 Mar;41(3):625-630. doi: 10.1007/s10072-019-04142-5.
3. Bjelica B, Peric S, Bozovic I, Jankovic M, Brankovic M, Palibrk A, Rakocevic Stojanovic V. Quality of life in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is as impaired as in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Acta Neurol Belg.* 2021 Dec;121(6):1481-1486. doi: 10.1007/s13760-020-01355-w.
4. Ivanovic V, Bjelica B, Palibrk A, Brankovic M, Bozovic I, Basta I, Savic A, Stojanovic VR, Kacar A. Physical and Mental Aspects of Quality of Life in Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Front Neurol.* 2022 Mar 16;13:852150. doi: 10.3389/fneur.2022.852150.

8. Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Bogdan Bjelica

Broj indeksa: 5036/2017

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod nazivom:

„Ispitivanje neurološkog deficita, stepena onesposobljenosti i kvaliteta života kod pacijenata sa hereditarnim neuropatijama uzrokovanim mutacijama u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 15.02.2024

Potpis autora

9. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Bogdan Bjelica

Broj indeksa: 5036/2017

Studijski program: neuronauke

Naslov rada: Ispitivanje neurološkog deficita, stepena onesposobljenosti i kvaliteta života kod pacijenata sa hereditarnim neuropatijama uzrokovanim mutacijama u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22

Mentor: prof. dr Vidosava Rakočević-Stojanović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 15.02.2024

Potpis autora

10. Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

”Ispitivanje neurološkog deficita, stepena onesposobljenosti i kvaliteta života kod pacijenata sa hereditarnim neuropatijama uzrokovanim mutacijama u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje. Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Beogradu, 15.02.2024

Potpis autora